



Universidad
de La Laguna



Laboratorio de
Neuroquímica y
Neuroimagen

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Ciencias Médicas Básicas

Francisco José Marcano Serrano

MÉTODO PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD Y
RESOLUCIÓN TEMPORAL DE ESPECTROS 1H MONOVÓXEL
DE TIEMPO DE ECO REDUCIDO EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE CEREBRO.

Tesis Doctoral - 2015



Universidad
de La Laguna



Laboratorio de
Neuroquímica y
Neuroimagen

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Ciencias Médicas Básicas

MÉTODO PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD Y
RESOLUCIÓN TEMPORAL DE ESPECTROS 1H MONOVÓXEL
DE TIEMPO DE ECO REDUCIDO EN RESONANCIA
MAGNÉTICA DE CEREBRO.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Francisco José Marcano Serrano

Bajo la dirección del Profesor
José Luis González Mora

San Cristóbal de La Laguna - 2015

El Dr. José Luis González Mora, profesor titular del Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de la Laguna,

CERTIFICA: Que la memoria titulada “MÉTODO PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD Y RESOLUCIÓN TEMPORAL DE ESPECTROS 1H MONOVÓXEL DE TIEMPO DE ECO REDUCIDO EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE CEREBRO“, ha sido realizada por D. Francisco José Marcano Serrano bajo mi dirección, constituye un trabajo original de investigación y reúne los requisitos suficientes para optar al grado de Doctor.

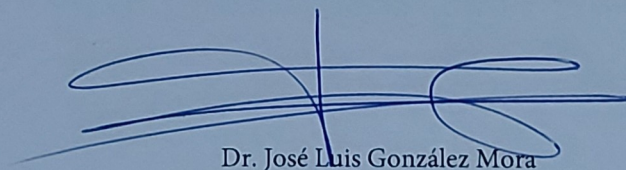
Y para que así conste y a los efectos oportunos firmo el presente documento en La Laguna a 21 de mayo de 2015.

Dr. José Luis González Mora

El Dr. José Luis González Mora, profesor titular del Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de la Laguna,

CERTIFICA: Que la memoria titulada "MÉTODO PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD Y RESOLUCIÓN TEMPORAL DE ESPECTROS 1H MONOVÓXEL DE TIEMPO DE ECO REDUCIDO EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE CEREBRO", ha sido realizada por D. Francisco José Marcano Serrano bajo mi dirección, constituye un trabajo original de investigación y reúne los requisitos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste y a los efectos oportunos firmo el presente documento en La Laguna a 21 de mayo de 2015.



Dr. José Luis González Mora

A Emma M., Sara A. y Laura I., amores de mi vida.

A Luis R., Elba J., Aureliano, Emma, Alida, grandes
inspiradores de logros y esfuerzo.

A mis hermanos Jesús R., Francis V., Rafael J.,
siempre en mi mente.

A la *Unidad*, en todas sus formas cognoscibles.

Resumen

Vóxel único resuelto en tiempo (Time-Resolved Single Voxel, TRSV) es un método para la mejora de la calidad y resolución temporal de secuencias de repeticiones de espectros ^1H MRS *in vivo* de vóxel único, que permite la cuantificación resuelta en tiempo de moléculas de interés biológico en cerebro.

Un espectro está *resuelto en tiempo* cuando es posible realizar una cuantificación confiable de cada una de las repeticiones adquiridas durante una sesión MRS para calcular el espectro. Las repeticiones no se promedian para incrementar el SNR de la señal y obtener una cuantificación fiable, con lo que se dispone de más medidas de concentración por unidad de tiempo. La mejora de la calidad de una señal MRS está estrechamente relacionada con la reducción de ruido, artefactos o componentes de señal no deseadas que pueden disminuir la fiabilidad en las medidas de cuantificación de metabolitos en la señal MRS.

Para lograr señales espectroscópicas resueltas en tiempo y de mejor calidad, en TRSV se implementa un algoritmo híbrido de separación ciega de fuentes de señal basado en estadísticas de segundo orden, el cual explota las correlaciones temporales existentes en las repeticiones de espectro, y un algoritmo de corrección de fluctuaciones indeseadas del espectro relacionadas con procesos cardiorrespiratorios.

Los resultados de simulaciones numéricas *in vivo* muestran como TRSV facilita la identificación y reducción de ruido o artefactos de origen fisiológico o instrumental en las señales espectroscópicas, ayudando a incrementar la fiabilidad en la cuantificación de metabolitos.

En un experimento piloto de MRS para la monitorización de la concentración de metabolitos en cerebro durante la ejecución de una tarea motora de *tapping*, se detectaron cambios significativos en la concentración asociados a la actividad motora cuando el análisis estadístico fue realizado sobre las repeticiones de espectros procesados con TRSV, no encontrándose cambios significativos de concentración cuando el análisis estadístico fue realizado sobre las mismas repeticiones sin procesar.

Los espectros ^1H MRS resueltos en tiempo ofrecen una oportunidad de encontrar patrones de variación en las concentraciones de metabolitos en cerebro que transcurren en períodos de tiempo cortos, lo que ayudaría al diagnóstico, prognosis o elaboración de perfiles bioquímicos asociados a tumores o desórdenes metabólicos u otras patologías en humanos. El estudio de procesos fisiológicos funcionales mediante cuantificación de moléculas de interés neurobiológico en espectros resueltos en tiempo, aportaría una técnica complementaria a la fMRI que podría denominarse como espectroscopía de resonancia magnética funcional resuelta en tiempo (tr-fMRS, por *time-resolved* fMRS), que permitiría conocer los cambios neuroquímicos que se producen en las regiones de activación funcional.

Palabras Claves: TRSV, Espectroscopía de resonancia magnética de protón (^1H MRS), espectro resuelto en tiempo, separación ciega de fuentes de señal (BBS), estadísticas de segundo orden (SOS), corrección de efectos cardiorrespiratorios.

Abstract

Time-Resolved Single Voxel (TRSV) is a new method which improves the quality and temporal resolution of single-voxel ^1H MRS *in vivo* spectrum frame sequences. TRSV allows a better time resolved quantification of brain molecules of biological interest than traditional methods.

A spectrum is *time-resolved* when a reliable quantification can be performed on each frame that has been acquired in a MRS session to calculate the spectrum. It is not necessary to average the frames to increase the signal-to-noise ratio (SNR) of the final signal to get a reliable metabolite quantification, and, therefore, more concentration measures by time unit are available. Quality improvement of an MRS signal is closely related to the reduction of noise, artifacts or unwanted component signals which decrease the reliability of quantification measures of metabolites in the MRS signals.

In order to obtain improved-quality time-resolved MRS spectra, a blind source separation hybrid algorithm based on second order statistics to exploit time correlations in the frame signals, and an unwanted fluctuation correction algorithm to reduce cardiorespiratory effects in the spectroscopic signal have been introduced into TRSV.

The results of numeric *in vivo* simulations performed show how TRSV facilitates the identification and reduction of physiologically and instrumentally related artifacts and noise in spectroscopic signals, thereby helping to improve the reliability of the metabolite quantification.

In a pilot ^1H MRS SV experiment to monitor the metabolite concentration in the brain during the execution of a motor task involving the tapping of fingers, significant changes in metabolite concentration associated with the motor task were found when the statistical analysis was performed on the frames with TRSV, but no significant changes in concentration were found when the statistical analysis was conducted on unprocessed frames.

Time-resolved ^1H MRS spectra are a way to identify short-time changes of metabolite concentration in the brain, which could help in the diagnosis, prognosis and elaboration of biochemical profiles associated with tumours, metabolic disorders and other brain pathologies.

The study of physiological processes by the quantification of molecules of neurobiological interest in time-resolved spectra could be a promising complementary technique for fMRI. This new technique could be given the name of time-resolved functional magnetic resonance spectroscopy (tr-fMRS). tr-fMRS would make it possible to measure neurochemical changes occurring in active functional brain regions.

Keywords: TRSV, Proton Magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS), Time-resolved spectrum, blind source separation (BSS), second-order statistics (SOS), reduction of cardiorespiratory artifacts.

Agradecimientos

En estas breves líneas, quisiera dejar constancia de mi reconocimiento a todas aquellas personas que con su esfuerzo y dedicación han hecho posible el logro de los objetivos planteados para esta tesis.

En primer lugar, al Dr. José Luis González Mora por haber aceptado la dirección de este trabajo de investigación y ofrecer sus conocimientos, soporte, palabras de motivación y paciencia a lo largo de todo el período de desarrollo de esta tesis.

A Emma M., la persona que más ha sacrificado tiempo y bienestar para ofrecerme el ánimo y apoyo que me ha permitido finalizar este compromiso de vida.

A todos mis compañeros del grupo de Neuroquímica y Neuroimagen y del servicio de resonancia magnética para investigaciones biomédicas de la Universidad de la Laguna. Sus observaciones, sugerencias, consejos soporte en el aspecto técnico y organizativo durante estos años, me permitieron disponer de distintos puntos de vista y herramientas a la hora de encontrar soluciones a los problemas propios de la investigación. Mis profundas gracias a los que actualmente continúan en el grupo y a quienes aún a lo lejos o habiendo tomado diferentes rumbos, seguimos todos formando parte de esta gran familia.

Al equipo de técnicos y radiólogos que han participado en este trabajo, por su profesionalismo en la ejecución de los experimentos y su desinteresada ayuda cuando les ha sido solicitada.

A M^a Esther y Leo por su incondicional apoyo que en su momento me permitió superar una etapa que sin ello no hubiese sido posible llegar hasta este instante.

A mis amigos, siempre allí presentes para que el ánimo no decaiga.

A Cristián, *semper in extremis*.

Finalmente a mi familia, fuente de motivación para continuar en este apasionante mundo de la investigación y en el continuo camino de superación que es la vida

Índice General

Índice de Figuras.....	23
Índice de Tablas.....	38
Abreviaturas.....	39
Capítulo 1: Introducción.....	43
1.1 Fundamentos de la espectroscopía de resonancia magnética.	45
1.1.1. Concepto de espectroscopía de resonancia magnética.....	45
1.1.2. Breve historia: del espín a la resonancia magnética nuclear.....	45
1.1.3. Descripción formal del espín.....	49
1.1.4. Momento magnético del núcleo asociado al espín	50
1.1.5. Energía de magnetización del núcleo	52
1.1.6. Precesión del momento magnético del núcleo. Frecuencia de Larmor.....	53
1.1.7. Magnetización neta de la población de espines.....	55
1.1.8. Excitación mediante campo oscilante.....	57
1.1.9. Relajación	60
1.1.10. Ecuaciones de Bloch.....	61
1.1.11. Señal inducida amortiguada.....	63
1.1.12. Espectro de la señal MRS.....	65
1.1.13. Corrección de fase del espectro.....	66
1.1.13.1. Promedio coherente de canales.....	68
1.1.13.2. Homogeneidad del campo en MRS <i>in vivo</i>	69
1.1.14. Desplazamiento químico.....	70
1.1.15. Enfoque de sistemas para la espectroscopía de resonancia magnética	74
1.1.16. Pulsos de excitación, inversión y reenfoque.....	75
1.1.17. Tiempo de Eco y tiempo de repetición TR.....	77
1.1.18. Tiempo de adquisición y ancho de espectro.....	79
1.1.19. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón 1-d monovóxel.....	81

1.1.19.1. Bobinas de múltiples canales	82
1.1.20. Secuencia de pulsos para adquisición de señales SV MRS ¹ H en cerebro.....	84
1.1.21. Reducción de señal de agua.	87
1.2 Fundamentos de separación de fuentes de señal.	89
1.2.1. Concepto de separación de fuentes de señal.....	89
1.2.2. Separación “ciega” de señales fuente (BSS, Blind Source Separation)	90
1.2.3. Análisis de componentes independientes (ICA).....	91
1.2.3.1. ICA por minimización de información mutua.	93
1.2.3.2. ICA por maximización de la no-normalidad	94
1.2.4. Condiciones para la separación de fuentes mediante análisis de componentes independientes (ICA).....	95
1.2.5. BSS mediante estadística de segundo orden (SOS).....	96
1.2.5.1. Relación de covarianza entre fuentes y observaciones.....	98
1.2.5.2. Ambigüedad en la estimación de matriz de separación en BSS SOS.....	100
1.2.5.3. Decoloración (<i>whitening</i>).....	100
1.2.5.4. Separación de fuentes mediante diagonalización simultánea de matrices de covarianza	101
1.2.5.5. Matriz de permutación generalizada.....	101
1.2.5.6. Separación de fuentes mediante diagonalización robusta conjunta aproximada.....	102
1.2.6. Reducción de dimensión de los datos.....	103
1.2.7. Reducción de la correlación del ruido en señales de múltiples canales	105
1.2.8. Influencia de la característica estacionaria de las señales sobre la aplicabilidad de los algoritmos de separación de fuentes.....	108
1.3 Reducción de artefactos de señal.....	109
1.3.1. Reducción de artefactos de señal producidos por movimiento	109
1.3.1.2. Navegadores.....	112
1.3.1.4. Mantenimiento de la respiración	113
1.3.1.5. Promediado coherente en fase y desplazamiento de frecuencia.....	113
1.3.1.6. Eliminación de datos anómalos.....	114

1.3.2.	Reducción de artefactos producidos por movimientos de origen fisiológico.....	114
1.3.2.1.	Activación basada en el ciclo cardiaco y respiratorio.....	115
1.3.2.2.	RETROICOR.....	115
1.3.2.3.	DRIFTER.....	116
1.4	Localización de áreas funcionales en el cerebro mediante resonancia magnética para estudio con MRS.	117
1.5	Identificación de metabolitos en el espectro ¹ H MRS unidimensional.....	119
1.5.1.	Acetato (Ace).	119
1.5.2.	Alanina (Ala).....	119
1.5.3.	Aspartato (Asp).	121
1.5.4.	Creatina y fosfocreatina (Cr, PCr).	121
1.5.5.	Ácido γ-aminobutírico (GABA).	123
1.5.6.	Colina (Cho, GPC, PC).	124
1.5.7.	N-Acetil Aspartato (NAA).....	124
1.5.8.	N-Acetil Aspartato Glutamato (NAAG).....	127
1.5.9.	Glucosa (Glc)	127
1.5.10.	Glutamato (Glu)	128
1.5.11.	Glutamina (Gln).....	129
1.5.12.	Glutación (GSH).....	130
1.5.13.	Lactato (Lac)	131
1.5.14.	Mioinositol (mI) y Esciloinositol (sI).....	132
1.5.15.	Taurina (Tau).....	133
1.5.16.	Macromoléculas	135
Capítulo 2:	Planteamiento del problema y objetivos.....	137
2.1	Planteamiento del Problema.....	137
2.2	Hipótesis de trabajo y objetivos.....	138
Capítulo 3:	Materiales y métodos	141
3.1	Adquisición de datos.....	141

20 Índice General

3.2	Software y Hardware para procesamiento de datos	143
3.3	Algoritmos de preprocesado de señales	145
3.3.1.	Combinación coherente en fase	145
3.3.2.	Reducción de pico del agua residual.....	145
3.3.3.	Centrado mediante metabolitos de referencia previo a proceso de cuantificación.....	145
3.4	Algoritmos BSS para separación de fuentes.....	145
3.5	Elección de número de fuentes a separar.....	147
3.5.1.	Desempeño computacional de algoritmos.....	147
3.6	Reducción de efecto de señales fisiológicas	148
3.7	Análisis de sensibilidad a cambios simulados de concentración de moléculas	148
3.8	Monitorización de movimientos de la cabeza del sujeto	149
3.9	Monitorización de cambios de concentración de metabolitos durante experimentos de actividad motora.....	152
Capítulo 4:	Resultados	153
4.1	Descripción formal del modelo de señal espectroscópica de resonancia magnética SV	153
4.1.1.	Descripción formal de señal multicanal.....	153
4.1.2.	Fuentes de señal multicanal en TRSV	159
4.2	Determinación de la aplicabilidad del modelo de separación de fuentes basado en estadísticas de segundo orden.	162
4.2.1.	Resultados de simulaciones en separación de fuentes.....	163
4.2.1.1.	Escalabilidad y rendimiento de los algoritmos.....	163
4.2.1.2.	Efectos del procesamiento de canales individuales sobre el SNR de la señal promedio.....	165
4.3	Ambiente de procesamiento de datos	180
4.4	Método de spline cúbica para reducción de pico del agua residual	180
4.5	Implementación de sistema monocular para monitorización de movimientos de la cabeza del sujeto.....	183
4.5.1.	Estimación de posición de puntos	183
4.5.2.	Sistema de coordenadas de referencia para la cabeza.....	184
4.5.3.	Índice de desplazamiento relativo de vóxel	184

4.5.4.	Captura de imágenes de video.....	185
4.5.5.	Integración de algoritmos para estimación corregida de posición.....	187
4.6	Detección de artefactos de origen cardiorrespiratorio sobre secuencia de repeticiones de espectros.....	189
4.6.1.	Adaptación de algoritmo de reducción de artefactos cardiorrespiratorios a datos MRS.....	190
4.6.2.	Reducción de artefactos cardiorrespiratorios sobre secuencia de repeticiones de espectros.....	195
4.7	Detección de artefactos de origen externo.....	205
4.8	Algoritmos de simulación de cambios de concentración de moléculas en espectros <i>in vivo</i>	206
4.9	Calibración con cambios de concentración simulados.....	208
4.10	Definición de criterios de calidad de cuantificación de espectros.....	213
4.11	Adaptación de datos de espectros para cuantificación en lotes y compilación de resultados.....	214
4.12	Incremento de fiabilidad en la cuantificación de espectros <i>in vivo</i>	214
4.13	Monitorización de cambios de concentración de metabolitos durante experimentos de actividad motora.....	223
4.13.1.	Localización de zona de corteza motora primaria asociada a movimientos de la mano derecha del sujeto de prueba	223
4.13.2.	Monitorización de cambios en concentración de metabolitos durante la ejecución de tarea motora.....	224
4.14	Discusión.....	242
Capítulo 5:	Conclusiones.....	253
5.1	Conclusiones.....	253
5.2	Trabajo de Investigación a futuro	254
Referencias	257
Apéndice	267
A1	Propiedades de la Transformada de Fourier	267
A2	Signal Mixing.....	268
A3	Transmisión de señal video desde escáner MR hasta equipos sala de control.....	269
A4	Cálculo de centroides de puntos en imagen de patrón de referencia.....	271
A5	Estructura de datos de archivos .7 (PFILES, raw).....	275

22 *Índice General*

A6	Tecnologías de bobinas para resonancia magnética de cabeza.....	308
A7	Conversión de datos de repeticiones a formato CSI (LCModel®).....	310
A8	Modificación de espectros in vitro de alto campo para cuantificación en espectros in vivo.	312
A9	Análisis de fiabilidad de series de cuantificaciones por sesión experimental.....	316
A10	Acoplamiento redox entre astrocitos y neuronas.....	322
A11	Metabolismo del glutamato.....	323
A12	Metabolismo de la glucosa y síntesis neta de glutamato.....	324
A13	Ciclo de la glutamina.....	325
A14	Producción de ATP por Glucosa y Lactato.....	326

Índice de Figuras

Figura 1.1. Experimento Stern-Gerlach para el cálculo del momento orbital del electrón. El resultado esperado según la mecánica cuántica temprana se describe en (a), donde los átomos de plata se distribuirían formando un solo grupo de en la pantalla. En (b) se muestra el resultado obtenido por los investigadores, donde los átomos se distribuían en dos grupos perfectamente diferenciados, en contra de lo predicho tanto por la mecánica clásica como la mecánica cuántica de aquél entonces.....	47
Figura 1.2. Modelo conceptual que muestra las direcciones permitidas de los momentos magnéticos intrínsecos de una partícula con número de espín 2.....	51
Figura 1.3. Los espines con valor $-1/2$ contrapuestos a la dirección del campo $\mathbf{B0}$ corresponden a núcleos en estado de alta energía (E^-), mientras que los espines con valor $+1/2$ en dirección paralela al campo $\mathbf{B0}$ corresponden a núcleos en estado de baja energía (E^+). La diferencia de energía (ΔE) es proporcional a la intensidad de campo ($\mathbf{B0}$) y está relacionada con la frecuencia de Larmor $\omega_0 = 2\pi\nu_0$	53
Figura 1.4. Punto de vista clásico del torque $\mathbf{\Gamma}$ ejercido sobre el momento magnético μ cuando se encuentra dentro del campo magnético fijo $\mathbf{B0}$. El vector $\mathbf{\Gamma}$ sale en dirección perpendicular al plano de la imagen.	54
Figura 1.5. Precesión del vector de magnetización μ alrededor de la dirección del campo magnético $\mathbf{B0}$	55
Figura 1.6. Magnetización longitudinal $\mathbf{M0} = \mathbf{Mz}$ resultante del exceso de población de espines en estado de baja energía. La distribución aleatoria de las componentes xy de las magnetizaciones individuales produce un vector de magnetización neto transversal \mathbf{Mxy} igual a cero.....	56
Figura 1.7. Componente de magnetización transversal obtenida mediante aplicación de campo oscilante $\mathbf{B1}$ perpendicular a $\mathbf{B0}$. La precesión de la componente \mathbf{Mxy} alrededor de $\mathbf{B0}$ induce una fuerza electromotriz en la bobina de recepción \mathbf{L} , que se interpreta como una señal de voltaje que varía con el tiempo. La frecuencia de la señal corresponde a la frecuencia de precesión de \mathbf{Mxy} alrededor de $\mathbf{B0}$	58
Figura 1.8. El campo oscilante $\mathbf{B1}$ linealmente polarizado se puede expresar como la combinación de dos campos circularmente polarizados $\mathbf{B1} +$ y $\mathbf{B1} -$ de magnitud $\mathbf{B1} + = \mathbf{B1} - = B1c$ y que rotan en sentidos opuestos con frecuencia angular absoluta ω	59
Figura 1.9. Precesión del vector de magnetización \mathbf{M} desde el sistema de coordenadas de laboratorio (a) y desde el sistema en rotación definido por $\mathbf{B1}$ (b).	60

Figura 1.10. Proceso de relajación longitudinal M_z y transversal M_{xy} . Justo en el momento del cese de la excitación (a) los espines se encuentran en fase, la componente transversal se encuentra su máximo y la longitudinal en mínimo. Mientras evoluciona la relajación (b) aumenta la incoherencia de las fases de los espines, lo que minimiza la componente transversal y se reorganizan los estados de alta y baja energía, lo que aumenta la componente longitudinal. Al alcanzar el equilibrio (c) se recupera la magnetización longitudinal y las fases de los espines se encuentran totalmente aleatorizadas, resultando en una magnetización transversal nula..... 61

Figura 1.11. Señal inducida amortiguada, vista en el plano real (a) y en el espacio complejo-temporal (b). 64

Figura 1.12. Parte real e imaginaria de la transformada de Fourier de una FID de frecuencia simple (monocroma), mostrando la forma de línea espectral Lorentziana. La componente de absorción del espectro posee un FWHM menor a la de la componente de dispersión. Cuando la proyección real del espectro muestra únicamente a la componente de absorción sin combinación con componentes de dispersión como en este caso, se dice que el espectro está corregido en fase..... 66

Figura 1.13. Proyección en el plano real de una FID correspondiente a una señal in vivo (a). Una sección de su transformada de Fourier en el plano real (b) muestra la complejidad del contenido espectral de la FID..... 66

Figura 1.14. Cuando la fase de la FID no es cero (a), la proyección real del espectro muestra una combinación de componentes de absorción y de dispersión. En (b) se ha realizado la corrección de fase del espectro y los picos muestran un máximo de amplitud y un FWHM mínimo. La corrección de fase del espectro se visualiza fácilmente si se observa el espectro en su representación tridimensional en el espacio complejo-frecuencia (c). La corrección de fase global se corresponde con una rotación del espectro en el plano XY..... 67

Figura 1.15. Corrección de fase de primer orden. El espectro original(a) posee una desviación de fase lineal tal como se puede apreciar en (b) La curva continua corresponde a la componente de absorción, la cual está combinada con parte de la componente de dispersión (en rojo). Luego de la corrección de primer orden, el espectro de absorción se encuentra completamente en fase (c) tal como lo refleja su gráfico de desviación de fase (d). 68

Figura 1.16. Suma coherente de canales. En (a) las señales de distintos canales se encuentran corregidas en fase y frecuencia, resultando en un pico promedio de máxima amplitud y FWHM reducido. En (b) el resultado de promediar señales no corregidas en fase o frecuencia produce un pico de menor amplitud y mayor FWHM (menor resolución). 70

Figura 1.17. Área bajo un pico en espectro $S[t]$. Ejemplo de curva V de perfil Voigt tomando como parámetro el ancho total a la mitad de la altura del pico (FWHM, full width at half maximum). Siendo

V[f] una señal discreta, el área bajo la curva corresponde a la sumatoria de los valores de S entre los puntos p_0 y p_1	71
Figura 1.18. Espectro de $1H$ centrado en pico del agua	72
Figura 1.19. Desplazamiento químico en partes por millón (ppm) de las principales metabolitos encontrados en el cerebro, obtenidos mediante técnica MRS $1H$.Los núcleos de $1H$ de distintos grupos funcionales (g.f.) de los metabolitos contribuyen a distintas resonancias en el espectro.....	73
Figura 1.20. Fórmula de la molécula de NAA, resaltandola posición de los protones en los grupos acetil y aspartato que contribuyen a su señal de resonancia de 2 ppm y 2.48-2.67 ppm.....	73
Figura 1.21. Linealidad de la transformada de Fourier. La transformada de Fourier de una suma de señales equivale a la suma de las transformadas de cada señal.	74
Figura 1.22. Representación de las relaciones de entrada y salida en un sistema Φ . En MRS, la respuesta a un pulso de excitación corresponde a la FID emitida durante la relajación del sistema.....	75
Figura 1.23. Giro a plano transversal de componente magnética neta mediante pulso de excitación de 90°	76
Figura 1.24. Reenfoco de componentes transversales mediante pulso de inversión. Los vectores de magnetización que comienzan a perder coherencia al preceder con diferentes frecuencias angulares, se les aplica un pulso de 180° que los coloca en sus respectivas direcciones antiparalela, ocasionando el retorno de cada vector al estado de coherencia según su propia frecuencia angular con signo inverso.	76
Figura 1.25. Tiempo de eco (TE) en un experimento simple de eco de espines (experimento de Hahn).Luego del pulso de excitación, los espines comienzan a perder su coherencia de fase debido a las distintas frecuencias de precesión producto de inhomogeneidades locales del campo B_0 . Un pulso de reenfoco es aplicado en dirección perpendicular a B_0 (por ejemplo, en el eje x),lo que produce un retorno de los vectores de magnetización al punto inicial de fase. Debido a la conservación de las inhomogeneidades de B_0 , la rapidez del retorno de cada vector de magnetización se realiza a la misma rapidez de desfase.....	77
Figura 1.26. Tiempo de repetición(TR) entre excitaciones consecutivas.....	78
Figura 1.27. Diagrama con los intervalos de tiempos presentes en una siuencia simple de pulsos....	79
Figura 1.28. Discretización de una señal continua en N puntos muestreados en intervalos constantes de tiempo Δt	80
Figura 1.29. Esquema simplificado de adquisición de señales MRS . Durante el proceso de relajación, os núcleos se induce una f.e.m. en los canales de la bobina receptora del escáner de MR. La f.e.m. es percibida en cada canal como señales amortiguada en el tiempo (FIDs) que combinadas coherentemente	

resulta en una señal cuya representación en el dominio de las frecuencias (FFT) corresponde a su espectroMRS. 82

Figura 1.30. El cocktail party (a) es un ejemplo de problema de separación de señales donde un conjunto de micrófonos (sensores) detectan las conversaciones simultáneas en el ambiente (muestras de señal) que son procesadas mediante un algoritmo de separación de señales para obtener las conversaciones individuales (fuentes separadas) de cada persona. En la adquisición de señales MRS con bobina de múltiples canales (phased array coil) los sensores (phased array)recogen la señal de resonancia proveniente de las distintas moléculas (señales de muestra) y mediante adecuados algoritmos de separación es posible obtener un conjunto de señales fuente que representan componentes individualizadas de las señales de muestra. 83

Figura 1.31. Aplicación de campo gradiente para selección de plano de corte en campo homogéneo. Un campo magnético G_y con un gradiente de intensidad perpendicular al plano XZ modifica la intensidad total de campo percibida por los espines a lo largo del eje Y. Dada una coordenada k en el eje Y, todos los espines que se encuentran en el plano de corte $Y = k$ perciben la misma intensidad total de campo y preceden a la misma frecuencia de Larmor (ec. (1.19)). 84

Figura 1.32. La aplicación de tres campo gradientes perpendiculares entre sí para la selección de volumen en el espacio..... 85

Figura 1.33. Secuencia de pulsos STEAM para localización espacial de vóxel..... 86

Figura 1.34. Secuencia de pulsos PRESS para localización espacial de vóxel..... 87

Figura 1.35. Espectro original in vivo, sin eliminación de agua (parte superior) mostrando el pico del agua como señal predominante. En el centro, espectro con eliminación parcial del agua, donde apenas se aprecia el pico de NAA en 2.0 ppm. Figura inferior, espectro con agua totalmente eliminada y donde claramente se pueden observar los principales picos relacionadas con las diferentes moléculas de interés en MRS in vivo..... 88

Figura 1.36. Separación ideal de señales MRS mediante BSS. Las observaciones de una señal MRS (a) se descomponen en un conjunto de componentes de señal (fuentes) más ruido (b) que permiten reconstruir mediante una combinación lineal a las observaciones originales. El poder de separación un de método de separación de fuentes M depende de las hipótesis impuestas en M sobre las características de las señales fuente. 96

Figura 1.37. Ejemplo de separación de fuentes a partir de observaciones (sin ruido). Si la matriz de mezcla A (1) es invertible, ello permite la separación de componentes a partir de las observaciones X. En (2) se muestra el caso en que la inversa de la matriz de mezcla no existe y su pseudoinversa es degenerada, por lo que no es posible separar las fuentes a partir del conjunto de observaciones. 99

Figura 1.38. Ejemplo de absorción de factor de escala y permutación en separación de fuentes. La identificación única de la matriz A no es posible debido a que existen múltiples soluciones que dependen

de la escala elegida para las fuentes y de la permutación de las fuentes en St . En (1), para todo entero $k > 0$ se tiene una solución válida para la matriz de mezcla A . En (2) la solución $A'S't$ es equivalente a ASt .

.....	100
Figura 1.39. El procedimiento de decoloración robusta permite en forma simultánea la reducción de la dimensión del espacio de las observaciones y decoloración del ruido. En el espacio de las observaciones de dimensión $k+1$ (a) Esto permite la proyección de las observaciones originales en el subespacio generado por las señales fuentes (b). Las señales fuentes forman una base vectorial de dimensión menor que el número de observaciones originales.	105
Figura 1.40. Decoloración de ruido entre canales. En (a), la suma de dos canales con ruido gaussiano y correlacionado poseen un espectro con SNR de 9.69 dB y los valores de espectro distribuidos según el histograma que se muestra en la segunda fila. Luego de la decorrelación del ruido (b), la distribución del espectro se modifica y la correlación entre canales desaparece, aumentando la SNR de la señal resultante a 11.34.	107
Figura 1.41. Parámetros de rotación en el espacio o ángulos de Euler asociados a los ejes coordenados. Yaw (guiñada), pitch (cabeceo) y roll (alabeo).	111
Figura 1.42. Representación de función de respuesta hemodinámica (HRF, en rojo) como respuesta a una breve estimulación neuronal. En el eje horizontal se representa el tiempo y el vertical la intensidad en unidades arbitrarias de la señal BOLD.	118
Figura 1.43. Acetato.	120
Figura 1.44. Alanina.	120
Figura 1.45. Aspartato.	121
Figura 1.46. Creatina.	122
Figura 1.47. Creatina fosforilada.	122
Figura 1.48. GABA.	123
Figura 1.49. Fosforilcolina.	125
Figura 1.50. Glicerofosfocolina.	126
Figura 1.51. N-acetil-aspartato.	126
Figura 1.52. N-acetil-aspartato glutamato.	127
Figura 1.53. Glucosa.	129
Figura 1.54. Glutamato.	129
Figura 1.55. Glutamina.	130

28 Índice de Figuras

Figura 1.56.	Glutación.....	131
Figura 1.57.	Lactato.....	132
Figura 1.58.	Mioinositol.....	133
Figura 1.59.	Esciloinositol.....	134
Figura 1.60.	Taurina.....	134
Figura 3.1.	Equipos del SRMIB en SEGAI-ULL. A la izquierda, GE Signa Excite HD 3.0T. A la derecha, consolas y equipos de procesamiento de datos.....	141
Figura 3.2.	Unidad de monitorización de señales fisiológicas.....	144
Figura 3.3.	Disposición de la cámara y soporte en bobina GE - 8HBRAIN.La distancia de la cámara a la cabeza del sujeto es ajustable.	151
Figura 4.1.	Punto de vista de sistemas para la espectroscopía de resonancia magnética.....	153
Figura 4.2.	Transformada de Fourier unidimensional de señal MRS1H de 3T mostrando su contenido de frecuencias en el rango 0-4 ppm	154
Figura 4.3.	Dos puntos de vista de una misma FID En (a) la representación habitual de la componente real (absorción) de la FID .En (b) una vista en perspectiva mostrando la evolución de la FID en el plano complejo vs. tiempo.....	155
Figura 4.4.	Corrección de fase de orden cero (a) y centrado de frecuencia (b) tomando como referencia el pico del agua residual en el espectro S.	157
Figura 4.5.	Corrección de fase mediante método spline.	158
Figura 4.6.	Modelo de descomposición de señal multicanal en TRSV. Cada muestra en Yt se define como una combinación lineal separable de señales no estacionarias (conjunto $\mathbf{S}[t]$) alterada por ruido aditivo. Las señales en $\mathbf{S}[t]$ son señales producto de una combinación de componentes que no son separables según los criterios de separación de BSS. Las componentes sk, i varían con el tiempo. El conjunto $fi = \{sk, i, k=1\dots n\}$ se define como señal de la fuente #i, con n = número de fuentes separables.	160
Figura 4.7.	Disposición de los datos provenientes de múltiples canales en matriz compleja Y. El orden por filas se encuentra en función del orden del índice de los canales y del orden de los intervalos de repetición.	161
Figura 4.8.	Resultado de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos. Cada algoritmo de separación de fuentes se aplicó sobre 50 grupos de 20 observaciones por grupo. Cada grupo de observación estuvo a su vez compuesto de 10 muestras de señal, siendo cada señal la combinación de 10 fuentes y ruido normalmente distribuido. Los grupos se encuentran ordenados por SNR, cubriendo el	

rango desde -43dB a 74dB, a razón de 1.5 dB/grupo. Cada punto en el gráfico corresponde a la mediana del conjunto de índices PI obtenidos al aplicar los algoritmos sobre el correspondiente grupo de observaciones. 166

Figura 4.9. Desempeño en tiempo de los algoritmos SOBI-RO y SAD en función del número de muestras de entrada. El número de fuentes a separar se mantuvo constante (8)..... 167

Figura 4.10. Desempeño en tiempo de los algoritmos SOBI-RO y SAD en función del número de fuentes a separar, manteniendo constante el número de muestras de señal para cada caso (128). 167

Figura 4.11. Algoritmos híbridos definidos para maximización de rendimiento en separación de señales y desempeño en tiempo: SOBI-RO+ICAMS (a), SOBI-RO+SAD (b) y TRSV = SOBI-RO +SAD+ ICAMS (c). 168

Figura 4.12. Resultado de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos presentando el rendimiento en separación de fuentes de los algoritmos SOBI-RO, ICAMS, SAD, y los algoritmos híbridos SOBI-RO+ICAMS, SOBI-RO+SAD, y TRSV = SOBI-RO+ICA+SAD 170

Figura 4.13. Resultado de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos presentando el rendimiento en separación de fuentes del algoritmo híbrido TRSV frente a los restantes algoritmos (no se incluyen SOBI-RO+ICAMS, SOBI-RO+SAD en el gráfico), donde se puede observar que el índice de rendimiento de TRSV es similar al del algoritmo SAD. 171

Figura 4.14. Desempeño en tiempo de los algoritmos TRSV y SAD en función del número de fuentes a separar, manteniendo constante el número de muestras de señal para cada caso (256)..... 172

Figura 4.15. Ejemplo de separación de señales sintéticas. Partiendo de un conjunto de señales fuentes conocidas, se sintetiza un conjunto de señales de muestra (Observación). Cada muestra es una combinación lineal de las fuentes y ruido aditivo. Las fuentes del ejemplo se encuentran en el dominio complejo y decaen exponencialmente con el tiempo. En cada muestra, se ha modificado la fase de las fuentes combinadas en forma aleatoria y normalmente distribuida ($N(0, \pi/5)$)..... 173

Figura 4.16. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). Los algoritmos basados en ICA clásico como EFICA y ERICA presentan un rendimiento bajo en la separación de señales complejas exponencialmente atenuadas. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similaridad de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original. 174

Figura 4.17. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). Para el conjunto de muestras de señales exponenciales complejas, los algoritmos basados en estadísticas de segundo orden (SOS) que toman en cuenta correlaciones en el tiempo de las señales como en el caso de SOBI-RO, muestran un mejor rendimiento en la separación de fuentes en comparación con algoritmos fundados sobre estadísticas de orden superior (HOS) y maximización de la no-normalidad de las fuentes separadas,

como en el caso de FJADE. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similaridad de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original. 175

Figura 4.18. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). El rendimiento (índice PI) de los algoritmos AMUSE e ICAMS. Se puede apreciar la diferencia del poder de separación a favor del algoritmo híbrido ICAMS (SOS+ICA), cuyo resultado del proceso de separación es un conjunto de componentes más próximo a las señales originales. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similaridad de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original..... 176

Figura 4.19. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). El rendimiento (índice PI) de los algoritmos SAD (sequential approximate diagonalization) y TRSV (SOBI-RO modificado + ICAMS+SAD) se muestran similares con una ligera diferencia en la SNR a favor del TRSV en esta instancia de ejemplo. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similaridad de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original. 177

Figura 4.20. SNR de suma coherente en fase(magenta) y de extracción de señal fuente monocroma mediante método TRSV (negro) , en 512 observaciones con amplitud, frecuencia y fase contaminadas con ruido normalmente distribuido..... 178

Figura 4.21. Ejemplo de suma coherente en fase y extracción de señal fuente monocroma mediante método TRSV, en 512 observaciones con amplitud, frecuencia y fase contaminadas con ruido normalmente distribuido. La señal fuente extraída (en negro) muestran una mayor SNR que la señal obtenidas por el promedio coherente en fase de las señales de los canales de muestra (en magenta). En la parte inferior de la figura se presenta una muestra parcial de las señales procesadas. En este ejemplo, las señales de los canales individuales poseen en promedio una SNR de -12.8 dB. 179

Figura 4.22. Reducción del pico de agua residual. En (a) se muestra el espectro MRS original con agua residual; en el acercamiento se puede observar la influencia del agua sobre la línea base del espectro. En (b) el espectro la misma señal luego de aplicársele la reducción del pico de agua. En azul, el resultado de aplicar el método TRSV de reducción de agua con spline cúbica; en rojo, el resultado de aplicar el algoritmo HLSVDPRO sobre la señal original. En magenta, la diferencia entre los dos métodos de reducción de agua. Obsérvese la coincidencia de valores del espectro dentro de la región de interés clínica (ROI) desde 4.0 a 0 ppm..... 181

Figura 4.23. Efecto del proceso de reducción de agua residual sobre la señal MRS en el dominio del tiempo. La señal original (1) presenta grandes torsiones relativas al vector que une el origen del sistema coordinado con el final de la FID, en los tres grados de libertad del espacio real vs. imaginario vs. tiempo. En la parte central (2), el efecto de la aplicación del algoritmo HLSVDPRO, que muestra como la señal con agua reducida presenta una distribución de valores reales vs imaginarios más normalizada. Cuando se le aplica el método TRSV de spline cúbica a la señal original (3), se aprecia que se logra un mejor ajuste de la señal en el tiempo en relación al resultado de HLSVDPRO. 182

- Figura 4.24. Patrón de puntos definido para el cálculo de posición de la cabeza (izquierda) y transformación de imagen a bitonal (derecha). Los puntos se encuentran ordenados según una distribución espacial predefinida e independiente de las rotaciones y traslaciones del patrón. El orden es crítico para el correcto seguimiento de los cambios espaciales de cada punto individual por parte del algoritmo de cálculo de posición..... 183
- Figura 4.25. Modelo simplificado de cabeza utilizado para cálculo de posición de voxel según transformaciones de rotación y traslación calculadas para el patrón de puntos de referencia. Se asume por convención la comisura anterior como origen del sistema de coordenadas..... 185
- Figura 4.26. Fluctuaciones de la señal de video en presencia de pulsos MRS. La cámara se encuentra acoplada a la bobina de cabeza 8HBRAIN de GE mediante sujeción hecha con material de teflón y metacrilato. A la izquierda, imagen de un cuadro de video interpulso, sin artefacto de señal. A la derecha, imagen de video afectada por pulso MRS..... 186
- Figura 4.27. En presencia de artefactos, la identificación de centroides y su distribución espacial se modifica sensiblemente. A la izquierda, un cuadro de imagen sin artefacto permite una correcta identificación de los puntos del patrón. A la derecha, la imagen con artefacto modifica el número de puntos identificables del patrón y su distribución espacial..... 186
- Figura 4.28. Salida del software de monitorización de posición de cabeza..... 188
- Figura 4.29. Secuencia de 160 repeticiones de espectros, TE=23ms, TR = 1.070, nex = 2, equivalentes a 340.3 sg de adquisición. En (a) secuencia de espectros originales; en (b) recomposición de la secuencia de espectros a partir de fuentes separadas. 189
- Figura 4.30. Variaciones en la secuencia de espectros (substracción de espectro promedio sobre espectros de secuencia temporal). Sin procesar (a) y procesados con TRSV (b) sin reducción de efecto cardiorrespiratorio..... 192
- Figura 4.31. Comparación entre el espectrograma de frecuencias asociadas a las variaciones de cada ppm en el tiempo contra las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria. Se ha seleccionado una ROI de 0 -4.1 ppm En (a) el espectrograma de los ppm en espectros originales (sin procesar); en (b) espectrograma de ppm en espectros procesados mediante algoritmo híbrido TRSV. En el segundo caso es clara la correspondencia con el espectro de la señal de amplitud respiratoria (izquierda). 193
- Figura 4.32. Vista en plano YZ de los espectrogramas de la Figura 4.31. En (a) relativos a ppm de espectros sin procesar, y en (b) relativos a ppm de espectros procesados..... 194
- Figura 4.33. En (a), espacio frecuencia-tiempo de espectros MRS/SV 1H (parte real, componentes de absorción). Cada fila corresponde a un espectro y los colores indican la amplitud asociada a la frecuencia. A efectos de aplicación del algoritmo DRIFTER, el procesamiento de una secuencia de datos a lo largo de las repeticiones (tiempo) asociados a una frecuencia fija (3.0 ppm en el ejemplo,

correspondientes a -215.5 Hz , $B_0 = 3.0T$, 5000Hz ancho espectral), es similar al procesamiento de una serie temporal de un pixel en imágenes de resonancia magnética funcional (b). 194

Figura 4.34. Espectros procesados con TRSV previo a aplicación de corrección asociada a ciclo cardiorrespiratorio (a) y luego de corrección (b)..... 196

Figura 4.35. Espectrogramas de datos procesados con TRSV previo a aplicación de corrección asociada a ciclo cardiorrespiratorio (a) y luego de la corrección (b)..... 197

Figura 4.36. Comparación entre ciclo respiratorio y movimientos monitorizados de cabeza de un sujeto de pruebas. Se observa la presencia de una banda en torno a 0.3 Hz correspondiente al ciclo respiratorio (en azul) y en los desplazamientos en Y (negro) y Z (rojo) de la cabeza, mientras que no se encuentra presente en el eje X (magenta punteado). La dirección y sentido de los ejes se encuentran definidos según el sistema de coordenadas estándar del escáner. 198

Figura 4.37. Comparación entre el espectrograma de frecuencias asociadas a las variaciones de cada ppm en el tiempo contra las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria, ROI de $0 -4.1 \text{ ppm}$ En (a) el espectrograma de los ppm en espectros originales (sin procesar); en (b) espectrograma de ppm en espectros procesados mediante algoritmo híbrido TRSV. El efecto del ciclo cardiorrespiratorio apenas se muestra en como un trasvase (aliasing) dentro del rango $0-0.23\text{Hz}$ apreciable en ciertos rangos de ppm. 199

Figura 4.38. Secuencia de 160 repeticiones de espectros, $TE=23\text{ms}$, $TR = 1.070$, $n_{\text{ex}} = 2$, equivalentes a 340.3 sg de adquisición, con efecto respiratorio, banda en torno a 0.3 Hz . En (a) secuencia de espectros originales; en (b) recomposición de la secuencia de espectros a partir de fuentes separadas. Los artefactos debido al efecto de la respiración apenas pueden apreciarse en la imagen de la parte inferior derecha. 200

Figura 4.39. Variaciones en la secuencia de espectros. Sin procesar (a) y procesados con TRSV (b) sin reducción de efectos cardiorrespiratorios (banda respiración en torno 0.3Hz)..... 201

Figura 4.40. Secuencia de 160 repeticiones de espectros, $TE=23\text{ms}$, $TR = 1.070$, $n_{\text{ex}} = 2$, equivalentes a 340.3 sg de adquisición. En (a)secuencia de espectros originales; en (b) recomposición de la secuencia de espectros a partir de componentes obtenidas..... 202

Figura 4.41. Comparación entre variaciones respecto al promedio en secuencias de espectros. En (a) TRSV sin reducción de efecto cardiorrespiratorio; (b) con efecto cardiorrespiratorio reducido. 203

Figura 4.42. Comparación entre el espectrograma de frecuencias asociadas a las variaciones de cada ppm en el tiempo contra las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria, ROI de $0 -4.1 \text{ ppm}$, mostrando como se reduce el armónico correspondiente a la banda de frecuencia que causaba el artefacto cardiorrespiratorio en la secuencia de espectros. 204

Figura 4.43. Variaciones en espectros bajo condiciones de respiración de baja frecuencia y amplitud. El efecto respiratorio es apreciable en la banda de 0.5 a 1.5 ppm y poco detectable en el resto de bandas. 205

Figura 4.44. Señal afectada por frecuencias de origen externo. En (a) un ejemplo de repetición afectada por el ruido entre los 3.0 y 3.5 ppm. La separación de fuentes permite la identificación y exclusión de la componente asociada al ruido (componente 3, parte inferior de la figura). En (b), la misma repetición con la componente de ruido excluida. En (c), el espectro promedio de todas las repeticiones, mostrando en rojo la diferencia entre el espectro original y el espectro procesado. Se puede observar que la diferencia entre el espectro no procesado y procesado corresponde precisamente a la señal de ruido excluida. 206

Figura 4.45. Cambio simulado en espectro MRS in vivo. En (a) se representa el cambio en la concentración de la colina total (GPC+PCh) en el espectro promedio (línea gris). La línea roja corresponde al espectro MRS de las moléculas que se modifican, mientras que la línea naranja corresponde al espectro promedio modificado. En (b) se muestran las repeticiones (frames) del espectro, sin modificar. En (c), se introdujo el cambio de GPC+PCh en función del tiempo (x) normalizado en el número de repeticiones ($x = \frac{\text{#repetición} - 1}{\text{#total repeticiones}}$) En este ejemplo, el cambio simulado de concentración corresponde a una senoide de frecuencia 5/160 Hz, siendo 160 el número total de repeticiones del espectro. En (d) y (e) se muestran correspondientemente las versiones de (b) y (c) procesada mediante TRSV. 207

Figura 4.46. Calibración de detección en espectro in vivo procesado con TRSV. En la parte superior, la curva sinusoidal en negro representa la diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado de NAA+NAAG en el tiempo y cuantificación del mismo metabolito sobre las repeticiones sin modificar. La curva sinusoidal magenta representa el patrón de cambio (P(t)) a detectar. A la izquierda el ajuste muestra cómo la cuantificación sobre espectros procesados con TRSV preserva el cambio de concentración definido por el patrón. En la parte inferior, el mismo análisis realizado sobre la colina total (GPC+PCh). 209

Figura 4.47. Calibración de detección en espectro in vivo procesado con TRSV. En la parte superior, la curva sinusoidal en negro representa la diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado de Cr+PCr en el tiempo y cuantificación del mismo metabolito sobre las repeticiones sin modificar. La curva sinusoidal magenta representa el patrón de cambio (P(t)) a detectar. A la izquierda el ajuste muestra cómo la cuantificación sobre espectros procesados con TRSV preserva el cambio de concentración definido por el patrón. En la parte inferior, el mismo análisis realizado sobre el inositol (Ins). 210

Figura 4.48. Detección en espectro in vivo (NAA+NAAG, GPC+PCh). Diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado en el tiempo y la cuantificación realizada sobre las repeticiones sin modificar. A la izquierda, calibración sobre

repeticiones sin procesar. A la derecha, calibración sobre repeticiones procesadas con TRSV. Puede observarse como los residuales entre el patrón esperado de cambios (sinusoide magenta) y la diferencia cuantificada (sinusoide negra) son menores en el caso de la cuantificación sobre repeticiones procesadas con TRSV. 211

Figura 4.49. Detección en espectro in vivo (Cr+PCr, Ins). Diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado en el tiempo y la cuantificación realizada sobre las repeticiones sin modificar. A la izquierda, calibración sobre repeticiones sin procesar. A la derecha, calibración sobre repeticiones procesadas con TRSV. Puede observarse como los residuales entre el patrón esperado de cambios (sinusoide magenta) y la diferencia cuantificada (sinusoide negra) son menores en el caso de la cuantificación sobre repeticiones procesadas con TRSV. 212

Figura 4.50. Ejemplo de salida estándar provista por LCModel. Las concentraciones de los metabolitos se encuentran en la primera columna (Conc.) mientras las desviaciones estándar (cotas Cramér-Rao) se encuentran en la segunda columna expresadas en porcentaje de la concentración estimada (%SD). Resaltados en azul se encuentran las concentraciones de metabolitos con mayor índice de confianza, según el criterio por defecto establecido en LCModel (%SD < 15%)..... 216

Figura 4.51. Ejemplo de correspondencia entre promedio de las concentraciones calculadas en cada repetición (barras finas) y concentración calculada sobre espectro promedio de repeticiones (barras gruesas). Se puede observar una mayor concordancia en los datos procesados con TRSV que en los datos no procesados..... 220

Figura 4.52. Medias y desviaciones estándar de las columnas presentadas en la Tabla 4.9..... 221

Figura 4.53. Medias y desviaciones estándar de las columnas presentadas en la Tabla 4.9..... 222

Figura 4.54. En (a) se destaca en el recuadro la región de la corteza motora del hemisferio izquierdo asociada al movimiento de pinza de los dedos de la mano derecha del sujeto de prueba, la cual muestra una actividad significativa durante la ejecución del protocolo experimental. En (b) se puede observar que la región correspondiente en el hemisferio derecho no presenta una actividad significativa durante las mismas sesiones experimentales..... 223

Figura 4.55. Sesión experimental 1. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM 225

Figura 4.56. Sesión experimental 1 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca

el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

..... 226

Figura 4.57. Sesión experimental 2. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

..... 227

Figura 4.58. Sesión experimental 2 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.....

..... 228

Figura 4.59. Sesión experimental 3. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

..... 229

Figura 4.60. Sesión experimental 3 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.....

..... 230

Figura 4.61. Sesión experimental 4. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

..... 231

Figura 4.62. Sesión experimental 4 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa,

corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM..... 232

Figura 4.63. Sesión experimental 5. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM 233

Figura 4.64. Sesión experimental 5 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM..... 234

Figura 4.65. Sesión experimental 6. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM 235

Figura 4.66. Sesión experimental 6 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.) . El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM (0-25 Glu+Gln, 0-10 Ins, 0-20 NAA+NAAG)..... 236

Figura 4.67. Comparación estadística de la fiabilidad en la cuantificación de espectros procesados mediante TRSV contra la cuantificación de los espectros no procesados, donde se muestra una clara mejora en los CRB de las cuantificaciones realizadas sobre los espectros procesados. 237

Figura 4.68. Comparación estadística de la fiabilidad en la cuantificación de espectros procesados mediante TRSV contra la cuantificación de los espectros no procesados (cont.)..... 238

Figura 4.69. Representación del promedio y error estándar de Cr+PCr (izq.) y GPC+PCh (der.) relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo. En la parte superior, estadísticas correspondientes a espectros no procesado. En la parte inferior, estadísticas de espectros procesados con TRSV..... 239

Figura 4.70. Representación del promedio y error estándar del GSH (izq.) y Glu+Gln (der.) relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo. En la parte

superior, estadísticas correspondientes a espectros no procesado. En la parte inferior, estadísticas de espectros procesados con TRSV..... 239

Figura 4.71. Representación del promedio y error estándar del Ins (izq.) y NAA+NAAG (der.) relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo. En la parte superior, estadísticas correspondientes a espectros no procesado. En la parte inferior, estadísticas de espectros procesados con TRSV..... 240

Figura 4.72. Representación del promedio y error estándar de GABA, Gln, Glc, y Glu, relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo, correspondiente a espectros procesados con TRSV..... 241

Figura 4.73. Representación del promedio y error estándar de Lac, NAAG, y NAA, relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo, correspondiente a espectros procesados con TRSV..... 241

Figura 4.74. Comparación entre un espectro de una repetición procesado con TRSV (azul) y calculado con método de media móvil (izquierda en rojo, 10 repeticiones por bloque) y mediana móvil (derecha, en rojo, 10 repeticiones por bloque). En la parte inferior, espectro de la repetición original sin procesar. Leyenda: NP = espectro de repetición sin procesar, TRSV = espectro de repetición procesado con TRSV, AVG = espectro de repetición media móvil, MED = espectro de repetición mediana móvil.

..... 249

Índice de Tablas

Tabla 1.1. Propiedades de los isótopos utilizados con mayor frecuencia en resonancia magnética nuclear in vivo.	52
Tabla 4.1. Resultados de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos, mostrando el índice PI en función del SNR de las muestras de señal (entradas). Se incluyen los datos correspondientes a los algoritmos híbridos TRSV, SOBI-RO + ICAMS y SOBI-RO + SAD.....	169
Tabla 4.2. Coeficientes de correlación interclases (CCI) para calibraciones de cambios simulados en metabolitos, clasificados por tipo de procesamiento de las repeticiones. Se puede observar que la cuantificación del cambio en repeticiones procesadas con TRSV se ajustan mejor al patrón original de cambio simulado que las cuantificaciones hechas sobre las repeticiones no procesadas.....	213
Tabla 4.3. Coeficientes de correlación interclase comparando valores de cuantificación de espectros sin procesar contra valores de cuantificación de espectros procesados con TRSV, mostrando la baja correlación existente entre ellos.	217
Tabla 4.4. Coeficientes de correlación interclase entre valores de cuantificación de espectros sin procesar y procesados con TRSV, sin discriminación por muestra.....	217
Tabla 4.5. Anova 1 vía sobre concentraciones de metabolitos con mayor grado de fiabilidad. P-valores de comparación entre concentraciones de espectro promedio de repeticiones sin procesar y concentraciones de espectro promedio de repeticiones procesadas con TRSV,	218
Tabla 4.6. Coeficientes de correlación interclase, entre concentraciones de metabolitos en espectro promedio de repeticiones sin procesar y concentraciones de metabolitos en espectro promedio de repeticiones procesadas con TRSV. Discriminado por metabolitos.....	218
Tabla 4.7. Coeficientes de correlación interclase, concordancia entre promedio de concentración de metabolito en repeticiones y concentración de metabolito en espectro promedio de repeticiones. Discriminado por metabolitos.....	219
Tabla 4.8. Coeficientes de correlación interclase, concordancia entre promedio de concentraciones de metabolitos en repeticiones y concentraciones de metabolitos en espectro promedio. Discriminado por muestras.	219
Tabla 4.9. Índices de correlación entre i) repeticiones no procesadas y espectro global y ii) repeticiones no procesadas y repeticiones procesadas con TRSV. Discriminado por muestra.....	221
Tabla 4.10. Número de cuantificaciones (moléculas) con %SD \leq 15 realizadas sobre repeticiones no procesadas (columna 1) y sobre repeticiones procesadas con TRSV (columna 2). Discriminado por muestra.	222

Abreviaturas

^1H	Protón
$^8\text{HBRAIN}$	Bobina de 8 canales (PAC) para cabeza
<i>Ace</i>	Acetato
	<i>Approximate Joint Diagonalization</i> . Diagonalización conjunta aproximada.
<i>AJD</i>	
<i>Ala</i>	Alanina
	<i>Advanced Method for Accurate Robust and Efficient Spectral fitting</i> . Método avanzado para ajuste spectral eficiente, robusto y exacto.
<i>AMARES</i>	
<i>AMS</i>	Área Motora Suplementaria
	<i>Algorithm for Multiple Unknown Signal Extraction</i> . Algoritmo para extracción de múltiples señales desconocidas.
<i>AMUSE</i>	
	<i>Accurate Quantitation for Short Echo time-domain Signals</i> . Cuantificación exacta para señales de tiempo de eco corto en el dominio del tiempo.
<i>AQSES</i>	
<i>Asp</i>	Ácido Aspártico
	<i>Blood Oxygen Level Dependent signal</i> . Señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre.
<i>BOLD</i>	
<i>BSE</i>	<i>Blind Signal Extraction</i> . Extracción ciega de señales.
<i>BSS</i>	<i>Blind Source Separation</i> . Separación ciega de señales.
	<i>CHEmical Shift Selective pulse</i> . Pulso selectivo de desplazamiento químico.
<i>CHESSE</i>	
<i>Cho</i>	Colina
<i>Cr</i>	Creatina
<i>CRB</i>	<i>Cramér-Rao Bound</i> . Cota Cramér-Rao.
	<i>Cardiac Respiratory Gating</i> . Activación por señal cardiorrespiratoria.
<i>CRG</i>	
<i>CSF</i>	<i>Cerebrospinal fluid</i> . Fluido cerebrospinal.
	<i>Chemical Shift Imaging</i> . Técnica de imagen basada en desplazamiento químico.
<i>CSI</i>	
<i>CW</i>	<i>Continuos Wave</i> . Onda continua.
<i>dHb</i>	Hemoglobina deoxigenada
	<i>Dynamic Retrospective FiLTER for physiological noise</i> . Filtro retrospectivo dinámico para reducción de ruido fisiológico.
<i>DRIFTER</i>	
<i>EFICA</i>	<i>Efficient Fast ICA</i> . ICA rápido y eficiente

40 Abreviaturas

<i>ERICA</i>	<i>Equivariant Robust ICA</i> . ICA robusto con propiedad equivariante.
<i>EVD</i>	<i>Eigen Value symmetric Decomposition algorithm</i> . Algoritmo de descomposición simétrica de autovalores.
<i>FID</i>	<i>Free Induction Decay</i> . Decaimiento inducido libre. Señal inducida amortiguada.
<i>FJADE</i>	<i>Fixed point JADE</i> . JADE de punto fijo.
<i>fMRI</i>	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i> . Técnica de imagen basada en resonancia magnética funcional.
<i>fMRS</i>	<i>Functional Magnetic Resonance Spectroscopy</i> . Espectroscopía funcional con resonancia magnética.
<i>FSPC</i>	<i>Frequency-shift phase-coherent averaging</i> . Promediado con coherencia de fase y corrección de desplazamiento de frecuencia.
<i>FWMH</i>	<i>Full Width at Half Maximum</i> . Ancho completo a mitad de altura máxima.
<i>GABA</i>	<i>Gamma AminoButyric Acid</i> . Ácido gamma aminobutírico
<i>Glc</i>	Glucosa
<i>Gln</i>	Glutamina
<i>Glu</i>	Glutamato
<i>GPC</i>	Glicerofosocolina
<i>GSH</i>	Glutación
<i>Hb</i>	Hemoglobina oxigenada
<i>HLSVD</i>	<i>Hankel-Lanczos Singular Value Decomposition</i> . Descomposición de valores singulares Hankel-Lanczos.
<i>HLSVDPRO</i>	<i>Hankel-Lanczos Decomposition with Partial ReOrganization</i> . Descomposición de valores singulares Hankel-Lanczos con reorganización parcial.
<i>HOS</i>	<i>High Order Statistics</i> . Estadísticas de orden superior.
<i>HRF</i>	<i>Hemodynamic Response Function</i> . Función de respuesta hemodinámica.
<i>ICA</i>	<i>Independent Component Analysis</i> . Análisis de componentes principales.
<i>ICAMS</i>	ICA Molgedey - Schouster
<i>ICC</i>	<i>Inter-Class Correlation Coefficient</i> . Coeficiente de correlación interclase.
<i>IDL</i>	<i>Interactive Data Language</i> . Lenguaje de procesamiento de datos interactivo.

IDSS	<i>INTERPRET Decision Support System</i> . Sistema de soporte de decisión INTERPRET.
IMM	<i>Interacting Multiple Models</i> . Modelos múltiples interactuantes. <i>Joint Approximate Diagonalization of Eigen matrices</i> .
JADE	Diagonalización aproximada conjunta de matrices propias. <i>JADE with OPTimized numerical procedures</i> . JADE con procesamiento numérico optimizado.
JADEOP	<i>Java based Magnetic Resonance User Interface package</i> . Software de Interfaz de usuario para resonancia magnética basado en Java.
jMRUI	<i>Linear Combination Model</i> . Cuantificador basado en modelo de combinación lineal de señales espectroscópicas de metabolitos.
LCModel	<i>Multichannel Blind Deconvolution</i> . Deconvolución ciega multicanal.
MBD	MioInositol, Inositol.
mI, Ins	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i> . Espectroscopia de resonancia magnética.
MRS	N-acetilaspartato
NAA	N-AcetilAspartato Glutamato
NAAG	<i>Number of EXcitations</i> . Número de excitaciones.
NEX	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> . Resonancia magnética nuclear.
NMR	<i>Phased-Array Coils</i> . Múltiples bobinas con configuración dependiente de la fase.
PAC	Fosfocolina
PC	<i>Principal Component Analysis</i> . Análisis de componentes principales.
PCA	FosfoCreatina
PCr	<i>Performance Index</i> . Índice de rendimiento de ejecución.
PI	Partes por millón
ppm	<i>Point-RESolved Spectroscopy</i> . Espectroscopia con resolución puntual (volumen pequeño bien definido)
PRESS	<i>PROton Brain Exam Single Voxel</i> . Examen de cerebro de vóxel único mediante técnica de protón.
PROBE/SV	<i>QUantum ESTimation quantitation algorithm</i> . Algoritmo de cuantificación basado en estimación semi-paramétrica cuántica.
QUEST	<i>RETROspective (Image-based) CORrection</i> . Corrección retrospectiva basada en imagen
RETROICOR	Radio Frecuencia
RF	<i>Retro-Gate Reflector</i> . Sistema de registro de la posición de la cabeza mediante espejo sistema de cámaras colocadas fuera de la resonancia
RGR	

42 Abreviaturas

<i>RM</i>	Resonancia Magnética
<i>RO</i>	<i>Repetición (frame) Original</i>
<i>ROI</i>	<i>Region Of Interest</i> . Región de interés.
<i>RP</i>	<i>Repetición (frame) Procesada</i>
<i>RWS</i>	<i>Residual Water Signal</i> . Señal residual de agua en el espectro. <i>Symmetric Adaptive Decorrelation</i> . Algoritmo adaptativo de eliminación de correlación por filtro simétrico.
<i>SAD</i>	Spectroscopic Analysis - General Electric. Software de análisis espectroscópico de GE.
<i>SAGE</i>	
<i>sI</i>	EsciloInositol <i>SIMultaneous Blind Extraction using Cumulants</i> . Extracción ciega y simultánea de fuentes mediante cumulantes.
<i>SIMBEC</i>	
<i>SNC</i>	Sistema Nervioso Central
<i>SNR</i>	<i>Signal-to-Noise Ratio</i> . Relación señal-ruido. <i>Second-Order Blind Identification with Robust Orthogonalization</i> . Algoritmo basado en estadísticas de segundo orden para la identificación ciega de fuentes con ortogonalización robusta.
<i>SOBI-RO</i>	<i>Second-Order blind separation algorithm for Non-Stationary sources</i> . Algoritmo basado en estadísticas de segundo orden para la identificación ciega de fuentes no estacionarias.
<i>SONS</i>	
<i>SOS</i>	<i>Second Order Statistics</i> . Estadísticas de segundo orden.
<i>STE</i>	<i>STimulated Echo signal</i> . Señal de eco estimulado. <i>Stimulated-Echo Acquisition Mode</i> . Secuencia de pulso, modo de adquisición por eco estimulado.
<i>STEAM</i>	
<i>SV</i>	<i>Single Voxel</i> . Vóxel único, monovóxel. <i>Singular Value Decomposition</i> . Descomposición de valores singulares.
<i>SVD</i>	
<i>Tau</i>	Taurina
<i>TCL</i>	Teorema Central del Límite
<i>TE</i>	Tiempo de Eco
<i>THINICA</i>	Versión de ICA basada en factorización <i>thin-QR</i> and <i>thin-SVD</i> .
<i>TR</i>	Tiempo de Repetición <i>Time Resolved Single Voxel method</i> . Método de resolución en tiempo para espectroscopía de vóxel único.
<i>TRSV</i>	
<i>WSS</i>	<i>Wide-Sense Stationary</i> . Estacionario en sentido amplio.

Capítulo 1: Introducción

El uso de la espectroscopía de resonancia magnética de protón en cerebro (MRS ^1H SV) es cada vez más frecuente en clínica debido a que es una técnica no invasiva muy adecuada para el estudio de aspectos relacionados con el metabolismo (neural) y la detección de patrones bioquímicos relacionados con la presencia de tumores o desórdenes metabólicos[1].

El diagnóstico con la técnica de MRS típicamente se ha concentrado en el estudio de perfiles metabólicos calculados sobre el promedio de secuencias de adquisiciones (repeticiones) tomadas durante una sesión MRS. La razón de calcular sobre el espectro promedio reside en la baja sensibilidad de la técnica de MRS que obliga a incrementar el SNR de las señales mediante promediado.

El promedio de las repeticiones representa una información estática en donde los detalles temporales de las repeticiones quedan excluidos de dicha información. Muchas de las variaciones están relacionadas con ruidos o artefactos no correlacionados con la señal espectroscópica de interés, y en este sentido el promedio es un método eficaz para reducir las perturbaciones de la señal. Pero por otra parte, el promedio también elimina la posibilidad de estudiar las variaciones relacionadas con el metabolismo que ocurren en la señal MRS a lo largo de las repeticiones.

Los esfuerzos en el procesamiento de las repeticiones en MRS se han hecho principalmente en mejorar la SNR del espectro promedio de las repeticiones o en realizar cálculos de concentraciones de moléculas mediante métodos multivariados alternativos al ajuste espectral de bases de metabolitos [2]- [7]. En otros trabajos se explora la posibilidad de extraer información de dinámica metabólica a partir de espectros de repeticiones individuales mediante herramientas basadas en teoría de caos y aprendizaje automático[8][9].

Tanto en el caso de estudios con espectros promedio como en estudios con espectros de repeticiones, la obtención de perfiles metabólicos para el diagnóstico pasa por la cuantificación confiable de las concentraciones relativas o absolutas de las señales de los metabolitos presentes en el espectro.

Para la cuantificación de metabolitos en espectros MRS ^1H SV MRS, existen diversos algoritmos entre los cuales los más destacados y conocidos por su uso en investigación y clínica se encuentran LCMoel®[10], jMRUI[11], AQSES-LineShape[12], QUEST[13], AMARES[14], e IDSS (INTERPRET)[15].

Del conjunto de algoritmos para cuantificación, LCMoel ofrece el mejor rendimiento y fiabilidad en la cuantificación de metabolitos de espectros MRS 1H SV en cerebro cuando se presentan las condiciones de SNR bajo y eventuales cambios de desplazamiento químico o fase debido al ruido o modulaciones del campo B_0 [16]-[18]. Sin embargo, es importante tener en cuenta es que el nivel de ruido puede

enmascarar la presencia de macromoléculas y lípidos que potencialmente alteran la línea base de los espectros, además de influir en el cálculo de la forma de línea espectral realizada por LCMoel® [17], modificando la cuantificación de los metabolitos en cada repetición.

El tiempo de adquisición de la señal MRS dentro de una repetición es inversamente proporcional al ancho de banda espectral y directamente proporcional al número de punto de muestreo de la señal MRS. Para casos típicos en campo B_0 de 3T, con un ancho de banda espectral de 5000Hz y una resolución espacial de 4096 puntos por repetición, se tiene un valor aproximado de 819 ms de tiempo de adquisición. Un tiempo de adquisición de centenares de milisegundos implica que sólo es posible obtener concentraciones promedios de metabolitos producto de la combinación de muchas reacciones moleculares que ocurren en una escala temporal subsegundo. El argumento previo implica que es factible asumir que en ausencia de movimientos significativos del sujeto, las variaciones de las concentraciones de metabolitos capturadas mediante secuencias de pulso típicas MRS ^1H SV siguen una tendencia de cambios relativamente suave a lo largo del tiempo.

Bajo el supuesto de que existe una similitud entre los valores de las concentraciones de repeticiones cercanas en el tiempo, se pretende el diseño de un método que explote la información contenida en la secuencia de repeticiones de espectros MRS ^1H SV para minimizar el ruido y los artefactos de origen fisiológico o electrónico presentes en las repeticiones. El incremento de la SNR y la reducción de artefactos de las repeticiones permitirían calcular secuencias de valores de cuantificación de metabolitos con mayor fiabilidad y resolución temporal, comparado con la fiabilidad de los valores de cuantificación calculados sobre las repeticiones no procesadas. Una cuantificación más fiable de las concentraciones de los metabolitos sería de utilidad para el análisis resuelto en tiempo de los procesos metabólicos que ocurren en el cerebro.

Esta memoria se organiza de la siguiente forma:

- El capítulo 1 trata de los conceptos relevantes para este trabajo, referentes la espectroscopía de resonancia magnética, separación de fuentes de señal, reducción de artefactos en señales ^1H MRS *in vivo*, uso de resonancia magnética funcional (fMRI) para localización de áreas funcionales en cerebro y un resumen de los principales metabolitos típicamente cuantificables en espectroscopía de protón unidimensional.
- El capítulo 2 expone el planteamiento del problema y los objetivos de la investigación realizada.
- El capítulo 3 describe los materiales y métodos empleados para el logro de los objetivos de la investigación.
- El capítulo 4 y el capítulo 5 presentan en forma respectiva los resultados obtenidos y las conclusiones a las que se han llegado con este trabajo.

1.1 Fundamentos de la espectroscopía de resonancia magnética.

1.1.1. Concepto de espectroscopía de resonancia magnética.

Una comprensión básica de los principios físicos y del procesamiento que se realiza sobre las señales de espectroscopía de resonancia magnética (*MRS, magnetic resonance spectroscopy*), es esencial para la correcta interpretación de las mediciones realizadas mediante esta técnica espectroscópica.

El premio Nobel Química de 1991, R.R. Ernst, describió el objetivo de la espectroscopía como “*la exploración de sistemas (tipo caja negra) mediante el estudio de sus relaciones de entrada y salida*”[4].

La espectroscopía estudia las interacciones de la radiación electromagnética con la materia (estímulos a la entrada), midiendo la cantidad y características de los fotones emitidos o absorbidos por el sistema bajo estudio (respuesta a la salida). Distintos enfoques de espectroscopía pueden ser realizados dependiendo del rango de frecuencias de los fotones analizados: espectroscopía de luz visible, ultravioleta, infrarroja, de radiofrecuencias, etc.

En el caso de la espectroscopía mediante resonancia magnética, el objetivo es estudiar las propiedades magnéticas de una muestra macroscópica a través de la perturbación de los *momentos magnéticos* de los núcleos atómicos que la integran.

La perturbación de los momentos magnéticos de los núcleos se realiza de forma que se genere un *momento magnético neto* de la muestra macroscópica capaz de inducir una fuerza electromotriz (*f.e.m.*) sobre los electrones de las bobinas o antenas receptoras que rodean a la muestra, generando la señal MRS que se recibe como respuesta. Las frecuencias de respuesta que se encuentran en el rango de las radiofrecuencias, para aplicaciones clínicas están generalmente entre los 10 y 400 MHz.

El conjunto de técnicas de espectroscopía mediante resonancia magnética es sumamente extenso y toca múltiples áreas de conocimiento tan variadas como la física, química, tecnología de materiales, medicina, geología, etc. Este capítulo no pretende ser exhaustivo en la descripción de los fundamentos y técnicas de resonancia magnética nuclear, y se enfoca principalmente en la técnica de resonancia magnética nuclear mediante pulsos y transformada de Fourier, que es la base de las actuales técnicas de espectroscopía MRS *in vivo*.

1.1.2. Breve historia: del espín a la resonancia magnética nuclear

El espín (inglés: *spin*) es una propiedad fundamental de las partículas subatómicas tal como lo es la masa (energía) o la carga eléctrica.

El nombre *espín* tiene origen en la analogía hecha por Uhlenbeck y Goudsmit entre el momento magnético orbital y el momento magnético intrínseco del electrón. Uhlenbeck y Goudsmit razonaban que si existe un momento angular asociado al momento magnético orbital del electrón, entonces debe existir un momento angular intrínseco asociado al momento magnético intrínseco del electrón.

Durante los años 1921 y 1922, los físicos alemanes O. Stern y W. Gerlach realizaron varios experimentos con la esperanza de poder medir el *momento magnético* del electrón. Un haz de átomos de plata era lanzado a través de un campo magnético no homogéneo que crecía en intensidad en la dirección perpendicular del haz. El haz finalmente chocaba contra una placa sensible donde los átomos de plata dejaban una huella.

La mecánica clásica predecía que los átomos de plata se distribuirían de manera uniforme en la dirección de la no homogeneidad del campo, mientras que la mecánica cuántica de aquel entonces predecía que no habría ningún efecto del campo sobre los átomos de plata. El resultado fue desconcertante, pues mostró que ni la mecánica clásica ni la mecánica cuántica temprana explicaban el hecho de que el haz se dividiera en dos grupos de átomos bien diferenciados a lo largo de la dirección de la no homogeneidad del campo (Figura 1.1).

En 1924, el físico austriaco W. E. Pauli, propuso la existencia de un nuevo número o grado de libertad cuántico para los fermiones, en su búsqueda de una explicación simplificada para la compleja distribución de órbitas electrónicas en el átomo de Bohr y para el efecto Zeeman de división de líneas espectrales bajo la presencia de un campo magnético fijo.

Como resultado de la propuesta de Pauli, los complejos números de electrones por capas fueron sustituidos por el principio simple de sólo un electrón por estado cuántico (principio de *exclusión*), estado representado por los números cuánticos principal (n), azimutal (l), magnético (m) y el nuevo número cuántico propuesto, aún sin nombre específico.

En 1925 los jóvenes científicos, Uhlenbeck y Goudsmit, introdujeron el concepto de momento magnético intrínseco y momento angular intrínseco o *espín* para explicar los resultados obtenidos en el experimento de Stern-Gerlach y las anomalías del espectro en presencia de campos magnético. De esta forma identificaban al espín con el cuarto número cuántico previamente teorizado por Pauli.

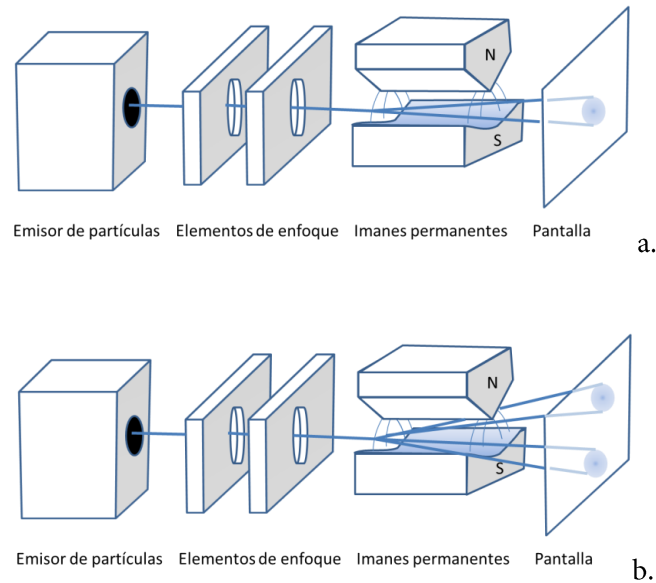


Figura 1.1. Experimento Stern-Gerlach para el cálculo del momento orbital del electrón. El resultado esperado según la mecánica cuántica temprana se describe en (a), donde los átomos de plata se distribuirían formando un solo grupo de en la pantalla. En (b) se muestra el resultado obtenido por los investigadores, donde los átomos se distribuían en dos grupos perfectamente diferenciados, en contra de lo predicho tanto por la mecánica clásica como la mecánica cuántica de aquel entonces.

En la incipiente teoría sobre de espines, Uhlenbeck y Goudsmit imaginaban al electrón como una partícula que poseía una rotación interna, origen del momento magnético intrínseco del electrón.

Actualmente se considera al espín como un fenómeno netamente mecánico-cuántico que no posee ninguna analogía en la mecánica clásica. Sin embargo, el término “espín” se continúa utilizando para describir al momento angular intrínseco, con el inconveniente de seguir evocando una imagen imprecisa de partículas en rotación.

El concepto de espín termina siendo un concepto sólido luego que Paul Dirac publicara en 1928 su *teoría cuántica relativista*, que predice la existencia del espín en todas las partículas y no sólo en el electrón, definiendo el espín como una propiedad intrínseca que afecta el comportamiento de partículas subatómicas y núcleos atómicos, en presencia de campos magnéticos externos.

Dirac recibe el premio Nobel de física en 1933 junto a W. Heisenberg y E. Schrödinger por sus contribuciones en la creación de la mecánica cuántica y nuevas aplicaciones de la teoría atómica. Stern es galardonado con el premio Nobel de Física en 1943 por el desarrollo de métodos de rayos moleculares y descubrimiento del momento magnético del protón. Por el descubrimiento del principio de exclusión bautizado con su apellido, Pauli es galardonado con el premio Nobel de física en 1945. Uhlenbeck y Goudsmit recibieron el premio de la medalla Max Planck en 1964, por la introducción del concepto de espín.

En 1946, el equipo de Purcell, Torrey y Pound en el MIT[23] y el equipo de Bloch, Hansen y Packard en Stanford[24] descubren el fenómeno de resonancia magnética en el núcleo (en inglés *nuclear magnetic resonance, NMR*) de forma separada e independiente. En sus trabajos describen el comportamiento de los momentos magnéticos de los núcleos cuando son colocados dentro de un campo magnético externo muy intenso, la absorción de energía por los núcleos durante la *excitación* mediante campo oscilante en radiofrecuencia y la emisión de energía de frecuencia específica (*resonancia*) durante el proceso de *relajación* o vuelta al equilibrio térmico de los espines.

Por sus contribuciones al desarrollo de métodos en resonancia magnética nuclear, Bloch y Purcell fueron galardonados con el premio Nobel de física en 1952.

La resonancia magnética nuclear estuvo considerada como una técnica de interés puramente científico hasta que en 1950 Proctor, Yu[25] y Dickinson[26] muestran como la frecuencia de resonancia de los núcleos se ve modificada por la posición del núcleo dentro de la estructura de las moléculas. Esta desviación de la frecuencia de resonancia del núcleo es lo que se conoce como *desplazamiento químico* (en inglés *chemical shift*) y colocó a la resonancia magnética nuclear en el terreno práctico como una novedosa técnica de espectroscopía.

En los primeros años de la NMR la excitación y medición de la frecuencia de resonancia se realizaban simultáneamente a través de métodos de irradiación con onda continua (*continuous wave, CW*) que directamente producía una respuesta o *espectro* limitado a la frecuencia de excitación. Con CW era necesario realizar un barrido secuencial o en paralelo con distintas frecuencias e excitación para obtener como respuesta un espectro completo del rango de frecuencias de interés.

En 1966 R. R. Ernst y W.A. Anderson[27] presentaron una técnica que permitió incrementar la sensibilidad de la NMR y disminuir en un factor de 100 el tiempo de adquisición de los espectros en comparación con el método convencional de barrido con CW. El método consiste en aplicar secuencias de pulsos de radiofrecuencia a la muestra investigada para obtener una señal inducida amortiguada (*free induction decay, FID*) como respuesta a la excitación. La FID es una señal con dominio en el tiempo cuya transformada de Fourier corresponde al espectro completo de frecuencias uniformemente excitadas por el pulso de radiofrecuencia.

Dadas sus ventajas en cuanto a aumento de sensibilidad, rapidez de adquisición y flexibilidad en el tratamiento de datos de mediciones, la resonancia magnética nuclear mediante pulsos y transformada de Fourier constituye la base de la actual técnica de MRS.

Por su contribución a la espectroscopía de resonancia magnética de alta resolución, R.R. Ernst fue galardonado con el premio Nobel de química en 1991.

1.1.3. Descripción formal del espín.

La magnitud del momento angular intrínseco (espín) de una partícula está definida por la ecuación:

$$|\mathbf{I}| = \frac{h}{2\pi} \sqrt{s(s+1)} \quad (1.1)$$

donde h es la constante de Planck, y s es el *número de espín* que toma valores de acuerdo con la fórmula $s = \frac{n}{2}$, con $n \in N$, número entero. En el sistema internacional de unidades (SI), la magnitud del momento angular intrínseco se expresa en $\mathbf{J} \cdot \mathbf{s}$.

Como se puede ver, la magnitud del momento angular intrínseco es un valor *discreto* o *cuantizado* en múltiplos de la constante reducida de Planck, por lo que la magnitud queda definida principalmente por el valor de s . Por ello el término *número de espín* y *espín* se intercambian con frecuencia para referirse al valor de s .

El momento angular intrínseco es un vector con magnitud y dirección cuantizadas, por lo que no pueden tomar cualquier valor continuo arbitrario. Tomando como convención la dirección del eje z , el valor de la componente z de \mathbf{I} está definida por:

$$I_z = \frac{h}{2\pi} s_i = \hbar s_i \quad (1.2)$$

siendo \hbar la constante de Planck reducida, $s_i = -s, -(s-1), \dots, (s-1), s$, y s el número espín previamente descrito.

Como se mencionó anteriormente, Dirac en su teoría cuántica relativista estableció que todas las partículas poseen la propiedad del espín. Esto incluye por supuesto a los protones, neutrones y cierta clase de núcleos atómicos.

Los fermiones, partículas caracterizadas por la estadística Fermi-Dirac, poseen espín fraccionario ($\frac{1}{2}, \frac{3}{2}, \frac{5}{2}, \dots$). En la familia de fermiones se encuentran los electrones, quarks, protones y neutrones que son fermiones de espín- $\frac{1}{2}$. Determinar el espín de otras estructuras más complejas como el núcleo atómico, no es tan simple como sumar el espín de sus componentes individuales.

El núcleo atómico es una colección de partículas compuestas o *hadrones* con carga positiva (*protones*) y sin carga (*neutrones*), unidos a través de la *fuerza nuclear fuerte residual*, que mantiene la estabilidad del núcleo a pesar de las fuerzas Coulomb de repulsión eléctrica entre los protones.

Los núcleos con un número impar de masa atómica (suma del número de protones y neutrones) poseen espín fraccionario (por ejemplo los núcleos de ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P). Los núcleos con número de masa atómica par y número de protones impar poseen espín entero (^2H , ^{14}N). Finalmente, los núcleos con número par de masa atómica y número par de protones poseen espín igual a cero (^{12}C , ^{16}O).

La identificación de los espines de los núcleos atómicos es importante, pues solo aquellos núcleos con espín distinto de cero poseen un momento magnético intrínseco no nulo, condición necesaria para la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

1.1.4. Momento magnético del núcleo asociado al espín

Toda partícula o núcleo con espín distinto a cero posee un momento magnético asociado al espín. En el caso del núcleo, el momento magnético del núcleo asociado su momento angular se expresa mediante la relación:

$$\boldsymbol{\mu} = \frac{g_n e}{2m_p} \mathbf{I} = \gamma \mathbf{I} \quad (1.3)$$

e , carga elemental del electrón

g_n , factor-g del núcleo

m_p , masa del protón

γ , relación giromagnética del núcleo

El momento magnético $\boldsymbol{\mu}$ es un vector con la misma dirección del momento angular \mathbf{I} . Tomando en cuenta la ecuación (1.2), la magnitud de la componente z de $\boldsymbol{\mu}$ se define como

$$\mu_z = \gamma \hbar s_i \quad (1.4)$$

Debido a que s_i toma valores discretos $-s, -(s-1), \dots, (s-1), s$, los valores que puede tomar μ_z se encuentran también cuantizados en múltiplos de $\gamma \hbar$ (Figura 1.2).

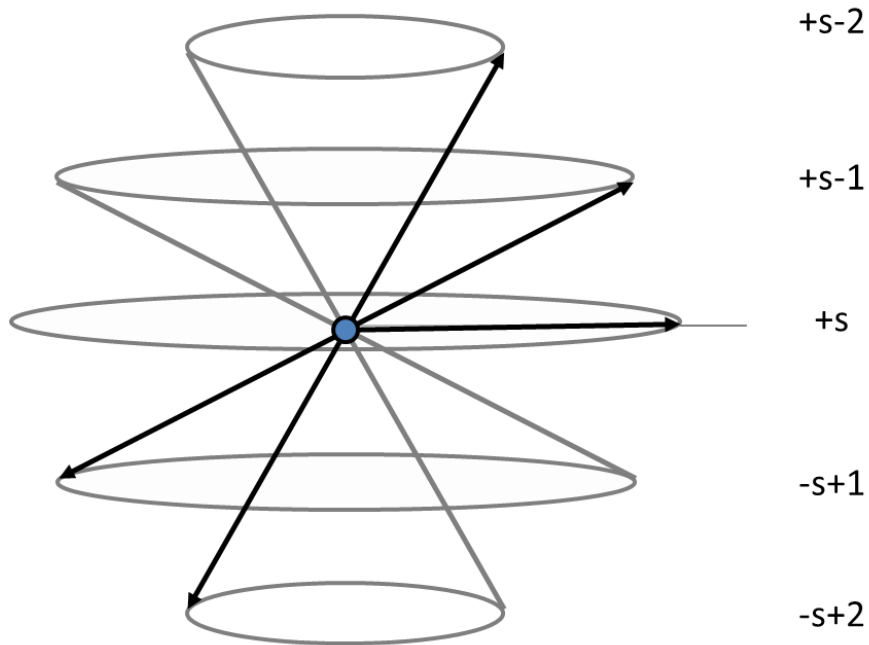


Figura 1.2. Modelo conceptual que muestra las direcciones permitidas de los momentos magnéticos intrínsecos de una partícula con número de espín 2

La relación giromagnética γ se expresa en $\text{rad T}^{-1}\text{s}^{-1}$, aunque es más conocida en la bibliografía de MRS por su equivalente $\bar{\gamma} = \frac{\gamma}{2\pi}$, con unidades en T^{-1}Hz .

La Tabla 1.1 presenta los núcleos de isótopos más frecuentemente utilizados en resonancia magnética nuclear *in vivo* junto a los valores de γ y $\bar{\gamma}$.

Como se verá en la ecuación (1.8), la relación giromagnética es fundamental en MRS pues su valor es directamente proporcional a la cantidad total de magnetización neta de la muestra macroscópica que puede ser detectada por los equipos de RM.

Isótopo	Espín	Relación giromagnética ($10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Relación giromagnética ($\text{T}^{-1} \text{ MHz}$)
^1H	$\frac{1}{2}$	26,752	42,576
^2H	1	4,107	6,536
^3He	$\frac{1}{2}$	-20.380	32,434
^7Li	$\frac{3}{2}$	10,398	16,546
^{13}C	$\frac{1}{2}$	6,728	10,705
^{14}N	1	1,934	3,077
^{15}N	$\frac{1}{2}$	-2,712	-4,316
^{17}O	$\frac{5}{2}$	-3,628	5,772
^{19}F	$\frac{1}{2}$	25,181	40,052
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	7,080	11,262
^{31}P	$\frac{1}{2}$	10,841	17,235
^{39}K	$\frac{3}{2}$	1,250	1,99

Tabla 1.1. *Propiedades de los isótopos utilizados con mayor frecuencia en resonancia magnética nuclear in vivo.*

1.1.5. Energía de magnetización del núcleo

La interacción del momento magnético $\boldsymbol{\mu}$ con un campo magnético externo y estático \mathbf{B}_0 , proporciona al núcleo una energía potencial E en la dirección z del campo:

$$E = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}_0 = -\mu_z \cdot B_0 \quad (1.5)$$

La ecuación (1.4) muestra que la componente μ_z del momento magnético es una cantidad cuantizada, y por lo tanto también lo es la energía E . Los valores que puede tomar E se encuentran restringidos en última instancia a los valores del espín del núcleo introducido dentro del campo magnético \mathbf{B}_0 .

Tomemos por ejemplo el núcleo de ^1H de espín $\frac{1}{2}$. De acuerdo con las ecuaciones (1.4) y (1.5), el núcleo puede adquirir sólo dos valores de energía E dentro del campo \mathbf{B}_0 correspondientes a los números $s_i = \left\{ -\frac{1}{2}, +\frac{1}{2} \right\}$:

$$E^+ = \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0, \quad E^- = -\frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (1.6)$$

Los núcleos con $s_i = +\frac{1}{2}$ se corresponden con el valor de energía baja E^- , mientras que aquellos con $s_i = -\frac{1}{2}$ corresponden con el nivel de energía alta E^+ (Figura 1.3). Los niveles de energía se

conocen como *desdoblamiento Zeeman* (*Zeeman splitting*). En nuestro ejemplo con el núcleo de ^1H , la diferencia entre ambos niveles es:

$$\Delta E = E^+ - E^- = \gamma \hbar B_0 \quad (1.7)$$

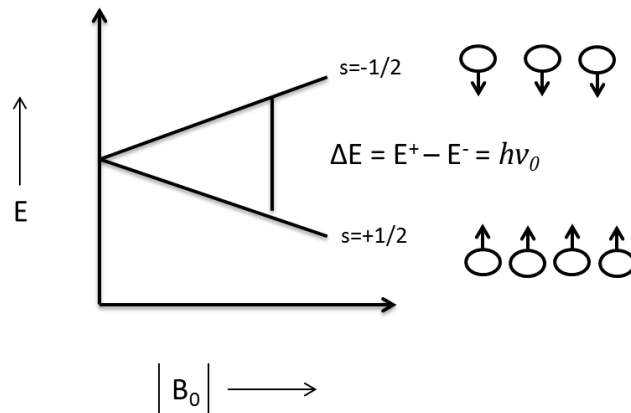


Figura 1.3 Los espines con valor $-1/2$ contrapuestos a la dirección del campo \mathbf{B}_0 corresponden a núcleos en estado de alta energía (E^-), mientras que los espines con valor $+1/2$ en dirección paralela al campo \mathbf{B}_0 corresponden a núcleos en estado de baja energía (E^+). La diferencia de energía (ΔE) es proporcional a la intensidad de campo ($|\mathbf{B}_0|$) y está relacionada con la frecuencia de Larmor $\omega_0 = 2\pi\nu_0$.

1.1.6. Precesión del momento magnético del núcleo. Frecuencia de Larmor.

Un punto clave en la espectroscopía de resonancia magnética nuclear es la manipulación de los estados de energía de los núcleos que se encuentran dentro del campo \mathbf{B}_0 . El paso de un estado de alta energía a uno de baja energía o viceversa, se denomina *transición*.

La transición entre estados es posible cuando el núcleo absorbe cuantos de energía que poseen una frecuencia específica. La cantidad de energía necesaria para lograr la transición de estado coincide con la diferencia de energía entre estados ΔE . Según la relación de Planck entre energía y frecuencia, la energía ΔE se puede expresar como:

$$\Delta E = h \nu_0 \quad (1.8)$$

Sustituyendo ΔE de (1.8) en la ecuación (1.7) queda la relación

$$2\pi\nu_0 = \omega_0 = \gamma B_0 \quad (1.9)$$

La ecuación (1.9) es conocida como *ecuación de Larmor*, que en nuestro ejemplo está asociado a la relación giromagnética del protón, aunque es aplicable a los diferentes núcleos de interés en resonancia magnética nuclear. La magnitud ω_0 se conoce como *frecuencia de Larmor*.

El entendimiento del significado de la frecuencia angular ω_0 se facilita cuando se interpreta desde un punto de vista clásico el efecto del campo \mathbf{B}_0 sobre el momento magnético $\boldsymbol{\mu}$, tal como muestra la Figura 1.4. Esta interpretación clásica se mantendrá de aquí en adelante a fin de simplificar la descripción de las operaciones que involucran a los momentos magnéticos y al campo \mathbf{B}_0 .

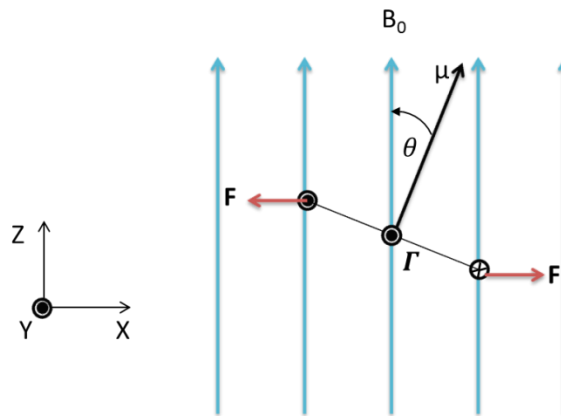


Figura 1.4. Punto de vista clásico del torque $\boldsymbol{\Gamma}$ ejercido sobre el momento magnético $\boldsymbol{\mu}$ cuando se encuentra dentro del campo magnético fijo \mathbf{B}_0 . El vector $\boldsymbol{\Gamma}$ sale en dirección perpendicular al plano de la imagen.

Dentro del campo \mathbf{B}_0 , el vector $\boldsymbol{\mu}$ se encuentra cuantizado en magnitud y componente z, y aun así el campo continúa interactuando con $\boldsymbol{\mu}$ aportando energía. Dicha energía se traduce en un torque $\boldsymbol{\Gamma}$ ejercido sobre $\boldsymbol{\mu}$ con dirección perpendicular a \mathbf{B}_0 y $\boldsymbol{\mu}$:

$$\boldsymbol{\Gamma} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}_0 \quad (1.10)$$

El torque se define como la variación del momento angular respecto al tiempo. Aplicando esta definición a la ecuación (1.3) que relaciona momento magnético y momento angular, tenemos que

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \gamma \frac{d\mathbf{I}}{dt} = \gamma \boldsymbol{\Gamma} \quad (1.11)$$

Al sustituir (1.11) en (1.10) obtenemos la ecuación diferencial

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \gamma\boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}_0 = \boldsymbol{\mu} \times \gamma\mathbf{B}_0 = \boldsymbol{\mu} \times \boldsymbol{\omega}_0 \quad (1.12)$$

Como el vector cuantizado $\boldsymbol{\mu}$ no varía su magnitud ni dirección en z, la ecuación (1.12) nos sugiere que $\boldsymbol{\mu}$ varía su componente xy durante su evolución en el tiempo. Este movimiento se denomina *precesión* del momento magnético alrededor de \mathbf{B}_0 (Figura 1.5). La frecuencia angular viene dada por $|\boldsymbol{\omega}_0| = \omega_0$ correspondiente a la frecuencia de Larmor de la ecuación (1.9).

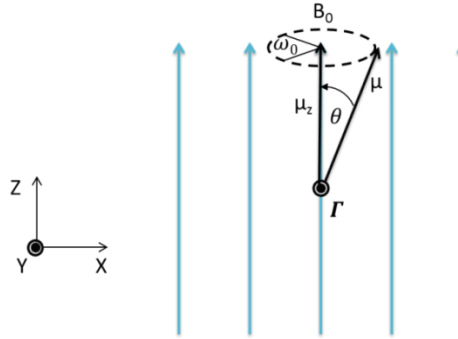


Figura 1.5. Precesión del vector de magnetización $\boldsymbol{\mu}$ alrededor de la dirección del campo magnético \mathbf{B}_0 .

1.1.7. Magnetización neta de la población de espines.

La magnetización neta de la población de espines se define como la suma de todos los momentos magnéticos individuales en la población.

$$\mathbf{M} = \sum_i \boldsymbol{\mu}(i) \quad (1.13)$$

En su precesión, los componentes xy de los momentos magnéticos $\boldsymbol{\mu}_i$ se distribuyen aleatoriamente, resultando en una magnetización neta *transversal* igual a cero (Figura 1.6).

La magnetización total queda expresada en términos de la componente z de cada momento magnético individual, resultando en un vector de magnetización longitudinal \mathbf{M}_0 cuya dirección depende de la distribución de la población de espines entre los estados de alta y baja energía.

En el caso del núcleo de ^1H , el vector de magnetización longitudinal se define como:

$$\mathbf{M}_0 = \sum_i \mu_z(i) = n^- \mu_z - n^+ \mu_z = \mu_z(n^- - n^+) \quad (1.14)$$

donde n^- es el número de núcleos en estado de baja energía y n^+ el número de núcleos en estado de alta energía.

La relación entre el número de núcleos en estado de baja energía (n^-) y el número de núcleos en estado de alta energía (n^+) en la ecuación 1.1.5 está regida por la *ecuación de Boltzmann*:

$$\frac{n^-}{n^+} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} = e^{\frac{h\nu_0}{kT}} \quad (1.15)$$

donde k es la constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$) y T la temperatura absoluta de sistema bajo estudio.

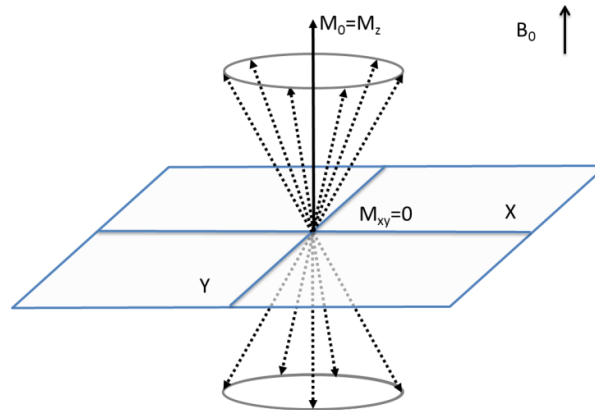


Figura 1.6. Magnetización longitudinal $M_0 = M_z$ resultante del exceso de población de espines en estado de baja energía. La distribución aleatoria de las componentes xy de las magnetizaciones individuales produce un vector de magnetización neto transversal M_{xy} igual a cero.

Para una temperatura T dada y con ν_0 expresada en unidades no negativas de frecuencia (Hz), el desarrollo truncado de la serie de Taylor en torno a cero para la exponencial de la ecuación (1.15) nos permite observar que la relación es un número mayor que la unidad:

$$\frac{n^-}{n^+} = e^{\frac{h\nu_0}{kT}} \cong 1 + \frac{h\nu_0}{kT} \quad (1.16)$$

La ecuación (1.16) nos indica que la cantidad de núcleos en estado de baja energía excede a la cantidad de núcleos en estado de alta energía en aproximadamente

$$n^- - n^+ \approx \frac{nh\nu_0}{2kT} \quad (1.17)$$

siendo $n = n^- + n^+$, la población total de núcleos. Este pequeño exceso entre los estados de menor y mayor energía es lo que define la magnitud del vector de magnetización longitudinal M_0 en la población de espines. El exceso se presenta en el número de núcleos en estado de baja energía (los alineados con el campo B_0), lo que implica que M_0 se encuentra alineado con el campo.

Considerando el cálculo en (1.17), la ecuación del vector de magnetización longitudinal en (1.14) se puede reescribir como

$$\mathbf{M}_0 = \mu_z(n^- - n^+) = \left(\frac{\gamma h}{2\pi}\right)^2 \frac{nB_0}{4kT} \quad (1.18)$$

Aunque la ecuación (1.18) se ha derivado tomando como ejemplo los estados del núcleo de ^1H , se pueden extender sus consecuencias a otros núcleos de interés en MRS. Entre las consecuencias más importantes podemos enumerar las siguientes:

- a. La magnitud de \mathbf{M}_0 es relativamente pequeña si tomamos en cuenta el total de la población de espines involucrados, lo que convierte a la técnica de resonancia magnética en una de las técnicas de espectroscopía menos sensible.
- b. La cantidad de señal MRS es directamente proporcional al cuadrado de la relación giromagnética γ . A mayor relación giromagnética, la señal MRS detectable será más intensa.
- c. El número total de espines es directamente proporcional a la intensidad de la señal MRS.
- d. La intensidad de la señal MRS depende directamente de la intensidad del campo magnético fijo \mathbf{B}_0 .
- e. En cualquier muestra que se analice mediante MRS, el aumento de la temperatura en la muestra va en detrimento de la cantidad de señal MRS. En cambio, la disminución de la temperatura en la muestra incrementa la cantidad de señal MRS que se puede detectar.

Normalmente la ventaja que ofrece el punto (e) no es aplicable a MRS *in vivo*, salvo en la detección de sustancias *hiperpolarizadas* a temperaturas cercanas al cero absoluto, que hayan sido inoculadas en el organismo para estudios específicos sobre ciertos tejidos [20][21].

1.1.8. Excitación mediante campo oscilante.

La expresión (1.12) utilizada para los momentos individuales puede también emplearse con el vector de magnetización neto, correspondiendo a la forma diferencial de la *precesión de Larmor*:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{M}(t) \times \gamma\mathbf{B}(t) \quad (1.19)$$

Bajo equilibrio térmico y en ausencia de variación del campo $\mathbf{B}(t)$, la ecuación (1.19) indica que la componente z de \mathbf{M} es constante:

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (1.20)$$

La ecuación de Maxwell-Faraday de inducción indica que en presencia de un campo magnético variable se crea un campo eléctrico capaz de inducir una fuerza electromotriz (*f.e.m.*) en los electrones de una bobina receptora, produciendo una señal eléctrica medible:

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{d\mathbf{B}(t)}{dt} \quad (1.21)$$

Mientras el vector de magnetización neto $\mathbf{M} = \mathbf{M}_0$ permanezca en estado de equilibrio con el campo \mathbf{B}_0 , no se producirá ninguna variación magnética local que pueda inducir una f.e.m. en las bobinas receptoras.

Una forma de lograr que \mathbf{M} produzca una variación local del campo magnético consiste en forzar a una componente de \mathbf{M} a preceder en el plano xy alrededor del eje z definido por el campo magnético \mathbf{B}_0 (Figura 1.7), de forma que la variación local del campo magnético defina un campo eléctrico de acuerdo con la ecuación (1.21).

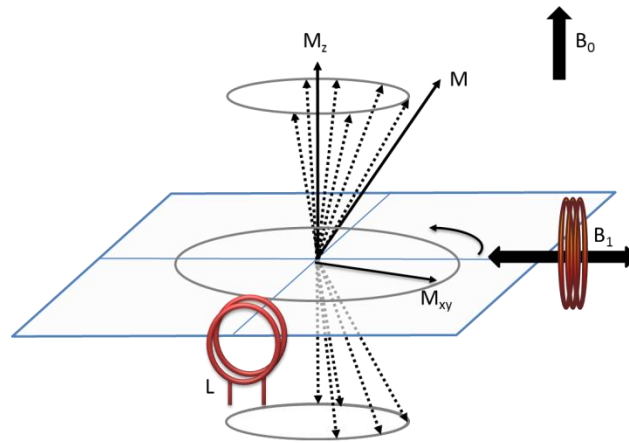


Figura 1.7. Componente de magnetización transversal obtenida mediante aplicación de campo oscilante \mathbf{B}_1 perpendicular a \mathbf{B}_0 . La precesión de la componente M_{xy} alrededor de \mathbf{B}_0 induce una fuerza electromotriz en la bobina de recepción L , que se interpreta como una señal de voltaje que varía con el tiempo. La frecuencia de la señal corresponde a la frecuencia de precesión de M_{xy} alrededor de \mathbf{B}_0 .

Es posible obtener una componente transversal M_{xy} mediante la aplicación de un campo magnético oscilante \mathbf{B}_1 perpendicular al campo \mathbf{B}_0 , convencionalmente en la dirección x del sistema de referencia definido por \mathbf{B}_0 :

$$\mathbf{B}_1 = 2B_{1c} \cos(\omega t) \hat{\mathbf{x}} \quad (1.22)$$

siendo B_{1c} la mitad de la amplitud máxima del campo \mathbf{B}_1 , $B_{1c} = \frac{|\mathbf{B}_1|_{max}}{2}$, y $\hat{\mathbf{x}}$ el vector unitario en la dirección x .

El campo \mathbf{B}_1 polarizado linealmente en la dirección $\hat{\mathbf{x}}$, se puede expresar como la combinación de dos campos circularmente polarizados que rotan en sentido opuestos alrededor del eje z :

$$\mathbf{B}_1 = B_{1c}(\cos(\omega t)\hat{\mathbf{x}} + \text{sen}(\omega t)\hat{\mathbf{y}}) + B_{1c}(\cos(\omega t)\hat{\mathbf{x}} - \text{sen}(\omega t)\hat{\mathbf{y}}) = \mathbf{B}_1^+ + \mathbf{B}_1^- \quad (1.23)$$

De acuerdo con [22] es posible despreciar al campo en contra-rotación \mathbf{B}_1^- , cuyo efecto sobre los espines es conocido como *desplazamiento Bloch-Siegert* y está en el orden de $\left(\frac{B_1}{2B_0}\right)^2$. En términos prácticos, el campo \mathbf{B}_1 queda definido por la componente en rotación directa:

$$\mathbf{B}_1 = B_{1c}(\cos(\omega t) \hat{\mathbf{x}} + \text{sen}(\omega t) \hat{\mathbf{y}}) = \mathbf{B}_{1x} \cos(\omega t) + \mathbf{B}_{1y} \text{sen}(\omega t) \quad (1.24)$$

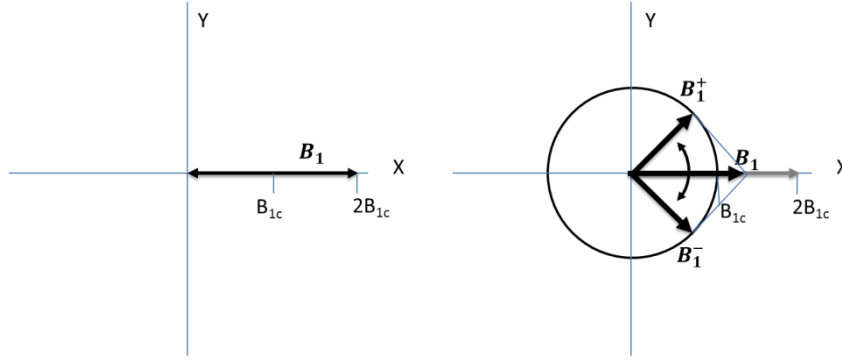


Figura 1.8. El campo oscilante \mathbf{B}_1 linealmente polarizado se puede expresar como la combinación de dos campos circularmente polarizados \mathbf{B}_1^+ y \mathbf{B}_1^- de magnitud $|\mathbf{B}_1^+| = |\mathbf{B}_1^-| = B_{1c}$ y que rotan en sentidos opuestos con frecuencia angular absoluta ω .

El punto de vista relativo del vector \mathbf{B}_1 define un sistema coordenado rotatorio de referencia \mathbf{C}_{B_1}

Desde el punto de vista del sistema coordenado rotatorio \mathbf{C}_{B_1} , el vector de magnetización \mathbf{M} percibe un campo efectivo \mathbf{B}_e [20] cuya magnitud es:

$$|\mathbf{B}_e| = \sqrt{\left(B_1^2 + \left(\frac{\omega_0 - \omega}{\gamma}\right)^2\right)} \quad (1.25)$$

Si la frecuencia de oscilación de \mathbf{B}_1 coincide con la frecuencia de Larmor (condición de *resonancia*), entonces $\mathbf{B}_e = \mathbf{B}_1$ y el vector de magnetización \mathbf{M} experimenta un torque que lo obliga a rotar en el plano perpendicular a \mathbf{B}_1 (Figura 1.9.b), El ángulo de precesión quedaría definido por el tiempo que se aplica \mathbf{B}_1 para producir la variación de \mathbf{M} de acuerdo con la expresión:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{M}(t) \times \gamma \mathbf{B}_1(t) \quad (1.26)$$

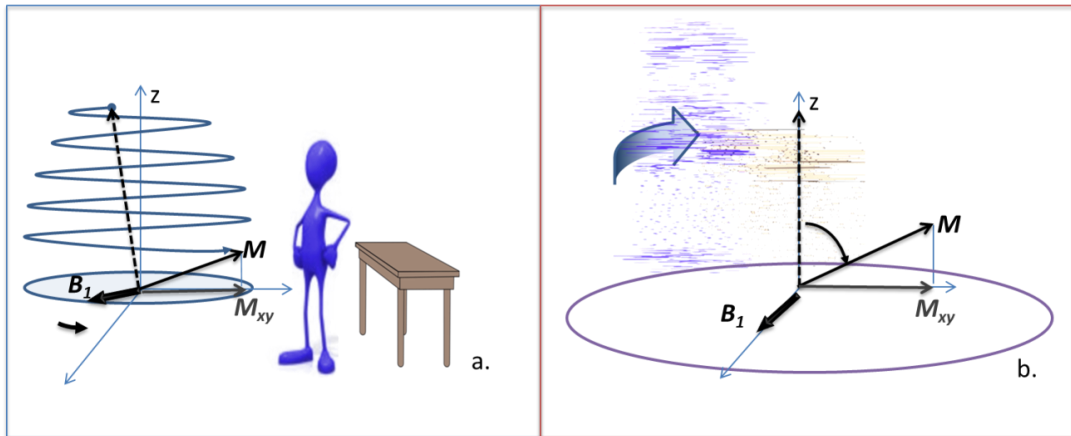


Figura 1.9. Precesión del vector de magnetización M desde el sistema de coordenadas de laboratorio (a) y desde el sistema en rotación definido por B_1 (b).

Desde el punto de vista del sistema de coordenadas fijo del laboratorio, el vector de magnetización M se encuentra en precesión alrededor del eje z formando un ángulo respecto al campo B_0 , generando una componente transversal M_{xy} en rotación (Figura 1.9.a).

La variación M_{xy} respecto al tiempo es lo que genera el campo eléctrico que experimentan los electrones de las bobinas del escáner MR y que se traduce luego de amplificada en la señal de MRS.

1.1.9. Relajación

El fenómeno de *relajación* consiste en el regreso del sistema al equilibrio térmico luego de una perturbación.

En el caso del vector de magnetización M , sus componentes M_x, M_y, M_z regresan de forma exponencial a su estado de equilibrio, cada una con su correspondiente constante de tiempo. En el caso de la componente M_z paralela al campo B_0 , su constante de tiempo de relajación *longitudinal* se denomina T_1 , mientras que para las componentes M_y, M_x perpendiculares al campo B_0 , su constante de relajación *transversal* se denomina T_2 .

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2}; \quad \frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2}; \quad \frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (1.27)$$

La relajación T_1 es un proceso que implica una transferencia de energía del conjunto de espines hacia su entorno o *entramado* (en inglés *lattice*), mientras que la relajación T_2 está asociada a un proceso de aumento de la entropía debido al intercambio de energía entre espines (transferencia neta de energía igual a cero) que produce una falta de coherencia en las fases de los momentos magnéticos individuales.

La Figura 1.10 muestra los procesos de relajación longitudinal y transversal como consecuencia de las variaciones en los momentos magnéticos individuales de los espines. En el caso de la relajación transversal, la incoherencia de las fases de precesión entre espines reduce exponencialmente la magnitud del componente transversal de magnetización $M_{xy} = M_x + iM_y$. En el caso de la relajación longitudinal, la reorganización de los espines entre los estados de alta y baja energía se traduce en una recuperación exponencial de la componente longitudinal de magnetización M_z .

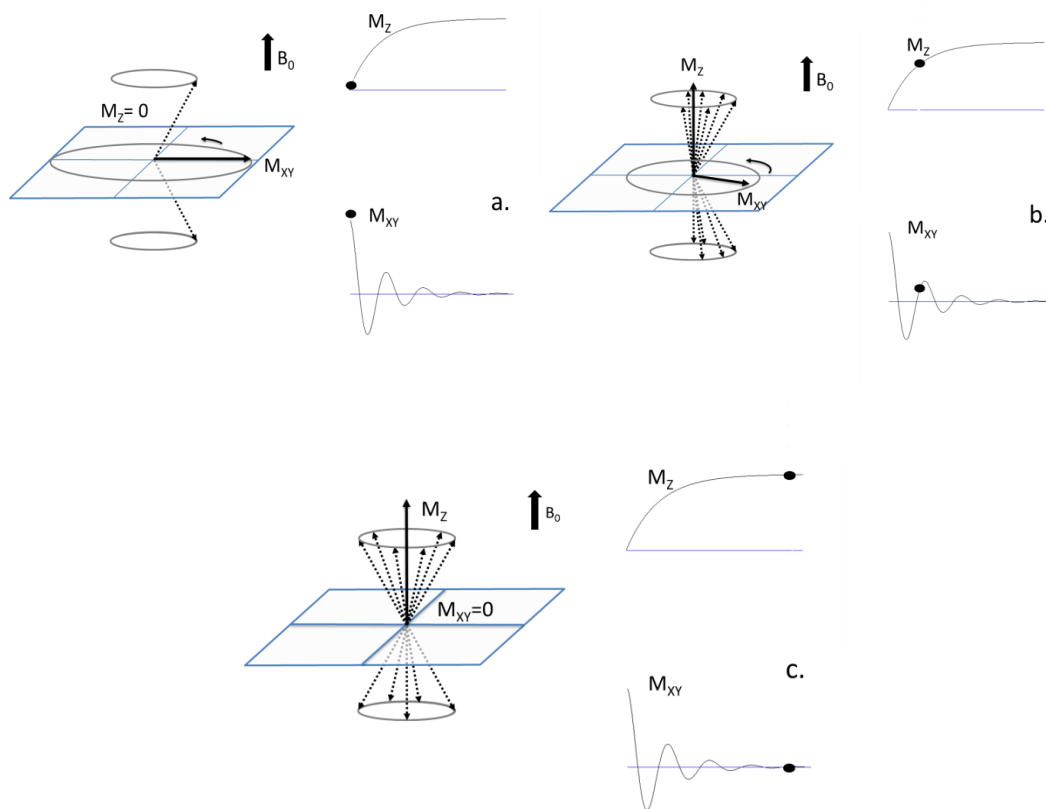


Figura 1.10. Proceso de relajación longitudinal M_z y transversal M_{xy} . Justo en el momento del cese de la excitación (a) los espines se encuentran en fase, la componente transversal se encuentra su máximo y la longitudinal en mínimo. Mientras evoluciona la relajación (b) aumenta la incoherencia de las fases de los espines, lo que minimiza la componente transversal y se reorganizan los estados de alta y baja energía, lo que aumenta la componente longitudinal. Al alcanzar el equilibrio (c) se recupera la magnetización longitudinal y las fases de los espines se encuentran totalmente aleatorizadas, resultando en una magnetización transversal nula.

1.1.10. Ecuaciones de Bloch.

En ausencia de relajación, la expansión de la ecuación (1.19) en cada componente resulta en;

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(M_y B_z - M_z B_{1y}) \quad (1.28)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(M_z B_{1x} - M_x B_z)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(M_x B_{1y} - M_y B_{1x})$$

donde $B_z = B_0 + \Delta B_z$ representa la intensidad de campo B_0 afectado por la no homogeneidad ΔB_z . En el caso que $\Delta B_z = 0$, tenemos que $B_z = B_0$ lo que indica que el campo es perfectamente homogéneo.

Al incluir la relajación, el conjunto de ecuaciones (1.28) queda expresado de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma(M_y B_z - M_z B_{1y}) - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma(M_z B_{1x} - M_x B_z) - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma(M_x B_{1y} - M_y B_{1x}) - \frac{M_z - M_0}{T_1} \end{aligned} \quad (1.29)$$

Al conjunto de ecuaciones (1.29) se les conoce como *ecuaciones de Bloch*, y describen formalmente el comportamiento del vector de magnetización \mathbf{M} en presencia de los campos ortogonales $\mathbf{B}_z, \mathbf{B}_{1x}, \mathbf{B}_{1y}$ y los procesos de relajación T_1 y T_2 .

Al definir $M_{xy} = M_x + iM_y$ y $B_{xy} = B_{1x} + iB_{1y}$ las ecuaciones se pueden expresar de la forma simplificada:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -i\gamma(M_{xy} B_z - M_z B_{xy}) - \frac{M_{xy}}{T_2} \quad (1.30)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = i\frac{\gamma}{2}(M_{xy} B_{xy}^* - M_{xy}^* B_{xy}) - \frac{M_z - M_0}{T_1}$$

Con M_{xy}^* y B_{xy}^* los conjugados complejos de M_{xy} y B_{xy} respectivamente.

En el sistema coordenado en rotación \mathbf{C}_{B_1} , las ecuaciones en (1.30) se transforman en

$$\frac{dM'_{xy}}{dt} = -i\gamma(M'_{xy}B'_z - M'_zB'_{xy}) - \frac{M'_{xy}}{T_2} \quad (1.31)$$

$$\frac{dM'_z}{dt} = i\frac{\gamma}{2}(M'_{xy}B'_{xy*} - M'_{xy*}B'_{xy}) - \frac{M'_z - M_0}{T_1}$$

Bajo el supuesto de $B'_z = B_z = B_0 + \Delta B_z$, $\omega_0 = \gamma B_0$ y frecuencia angular de \mathbf{B}_1 igual a ω_1 , tenemos que

$$\frac{dM'_{xy}}{dt} = -i(\omega - \omega_0)M'_{xy} - i\gamma(M'_{xy}\Delta B_z - M'_zB'_{xy}) - \frac{M'_{xy}}{T_2} \quad (1.32)$$

$$\frac{dM'_z}{dt} = i\frac{\gamma}{2}(M'_{xy}B'_{xy*} - M'_{xy*}B'_{xy}) - \frac{M'_z - M_0}{T_1}$$

En el caso de tener un campo perfectamente homogéneo ($\Delta B_z = 0$), frecuencia de $\omega_1 = \omega_0$, excitación a 90° ($M'_z = 0$) y estado de relajación ($B'_{xy} = 0$), las ecuaciones de Bloch se simplifican a:

$$\frac{dM'_{xy}}{dt} = -\frac{M'_{xy}}{T_2} \quad (1.33)$$

$$\frac{dM'_z}{dt} = -\frac{M'_z - M_0}{T_1}$$

Las ecuaciones en (1.33) son ecuaciones diferenciales ordinarias que tienen la solución siguiente:

$$\begin{aligned} M'_{xy}(t) &= M'_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M'_z(t) &= M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \end{aligned} \quad (1.34)$$

1.1.11. Señal inducida amortiguada.

La f.e.m. o voltaje inducido sobre una bobina receptora es proporcional a la relación de cambio del flujo magnético en la bobina, que a su vez es proporcional a la relación de cambio de la magnetización transversal M_{xy} .

En presencia de un campo magnético no homogéneo $B(r) = B_0 + \Delta B_z(r)$, la componente de magnetización transversal de una muestra macroscópica con densidad uniforme de espines y constante de relajación T_2 en el sistema de coordenadas en rotación es

$$\begin{aligned}
 M_{xy}(t) &= M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} \int_r e^{i\gamma \Delta B_z(r)t} dr = M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-i\omega_0 t} \int_r e^{i\omega(r)t} dr \\
 &= M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2^*}}
 \end{aligned}
 \tag{1.35}$$

siendo r la posición en el espacio de cada espín.

Nótese la semejanza con la componente transversal de la ecuación (1.34). El término T_2^* resume los efectos de inhomogeneidad del campo que produce una pérdida de magnetización transversal más rápidamente que con el campo homogéneo.

Dado que $M_{xy} = M_x + iM_y$, la componente real $M_x = \text{Re}(M_{xy})$ e imaginaria $M_y = \text{Im}(M_{xy})$ representan la dependencia de la señal de voltaje en el tiempo en los planos real e imaginario del espacio complejo y temporal. Esta señal se conoce como *señal inducida amortiguada* (en inglés *free induction decay, FID*). Un ejemplo de la evolución en el tiempo de una FID se muestra en la Figura 1.11.

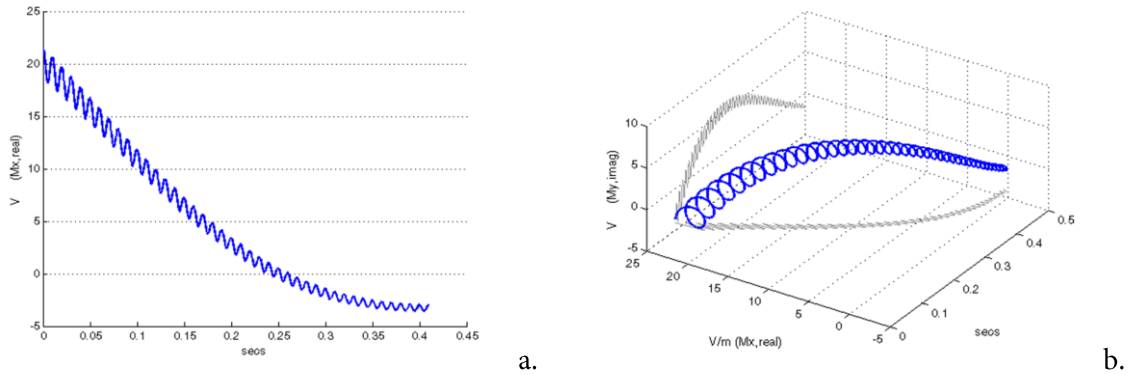


Figura 1.11. Señal inducida amortiguada, vista en el plano real (a) y en el espacio complejo-temporal (b).

Las magnitudes M_x y M_y están dadas por las expresiones:

$$M_x = \text{Re}(M_{xy}) = M_0 \cos((\omega - \omega_0) t + \varphi) e^{-\frac{t}{T_2^*}}
 \tag{1.36}$$

$$M_y = \text{Im}(M_{xy}) = M_0 \text{sen}((\omega - \omega_0) t + \varphi) e^{-\frac{t}{T_2^*}}
 \tag{1.37}$$

Con φ como la fase a tiempo $t = 0$, y M_0 la magnitud del vector de magnetización longitudinal durante el equilibrio térmico.

1.1.12. Espectro de la señal MRS.

La FID es una señal que evoluciona en tiempo y cuyo contenido de frecuencias se obtiene transformándola al dominio de las frecuencias mediante la transformada de Fourier. En general, dada una señal $x(t)$ en el dominio del tiempo, la componente de frecuencia ω está dada por la relación

$$\mathcal{F}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-i\omega t} dt \quad (1.38)$$

La transformada de Fourier es un operador lineal reversible que permite recuperar la señal original a partir de su espectro de frecuencias

$$x(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}(\omega)e^{+i\omega t} d\omega \quad (1.39)$$

La transformada de Fourier \mathcal{F} de la FID compleja descrita por las ecuaciones (1.36) y (1.37) resulta en las componentes reales e imaginarias del espectro:

$$Re(\mathcal{F}(\omega)) = A(\omega)\cos(\varphi) - D(\omega)\sen(\varphi) \quad (1.40)$$

$$Im(\mathcal{F}(\omega)) = A(\omega)\sen(\varphi) + D(\omega)\cos(\varphi) \quad (1.41)$$

A y D se definen como las componentes de *absorción* y *dispersión* de una forma de línea espectral Lorentziana (*Lorentzian line-shape*), con magnitudes

$$A(\omega) = \frac{M_0 T_2^*}{1 + ((\omega - \omega_0)T_2^*)^2} \quad (1.42)$$

$$D(\omega) = \frac{M_0(\omega - \omega_0)T_2^{*2}}{1 + ((\omega - \omega_0)T_2^*)^2} \quad (1.43)$$

El ancho de la componente de dispersión a la mitad de su altura máxima (*full width at half maximum, FWHM*) es mucho mayor que en la componente de absorción (Figura 1.12) y la integración del área en la componente de dispersión (intensidad) es cero, por lo que la componente de absorción es preferida debido a su mejor resolución de múltiples líneas (frecuencias) espectrales.

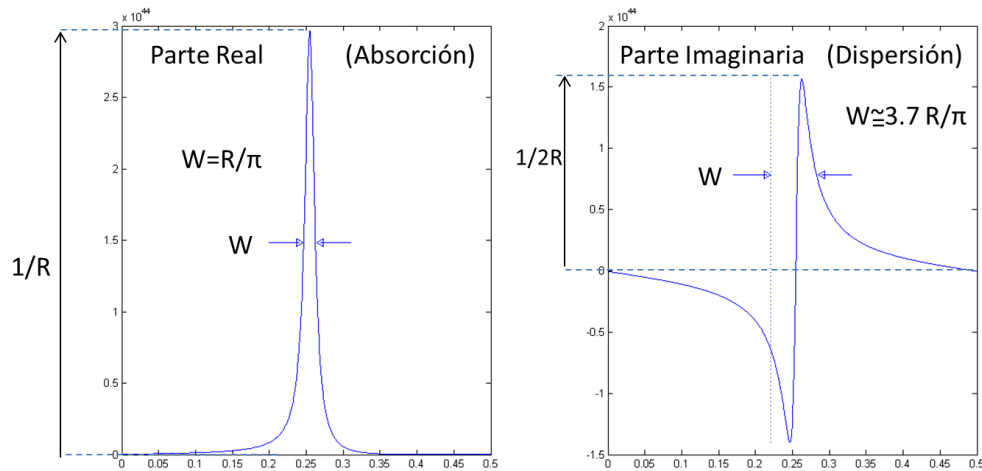


Figura 1.12. Parte real e imaginaria de la transformada de Fourier de una FID de frecuencia simple (monocroma), mostrando la forma de línea espectral Lorentziana. La componente de absorción del espectro posee un FWHM menor a la de la componente de dispersión. Cuando la proyección real del espectro muestra únicamente a la componente de absorción sin combinación con componentes de dispersión como en este caso, se dice que el espectro está corregido en fase.

Las FID de señales MRS *in vivo* generalmente son de contenido espectral mucho más complejo que los ejemplos mostrados previamente. La Figura 1.13 presenta un ejemplo de señal MRS *in vivo*, mostrando la componentes real de su FID y una sección de la parte real de su correspondiente espectro.

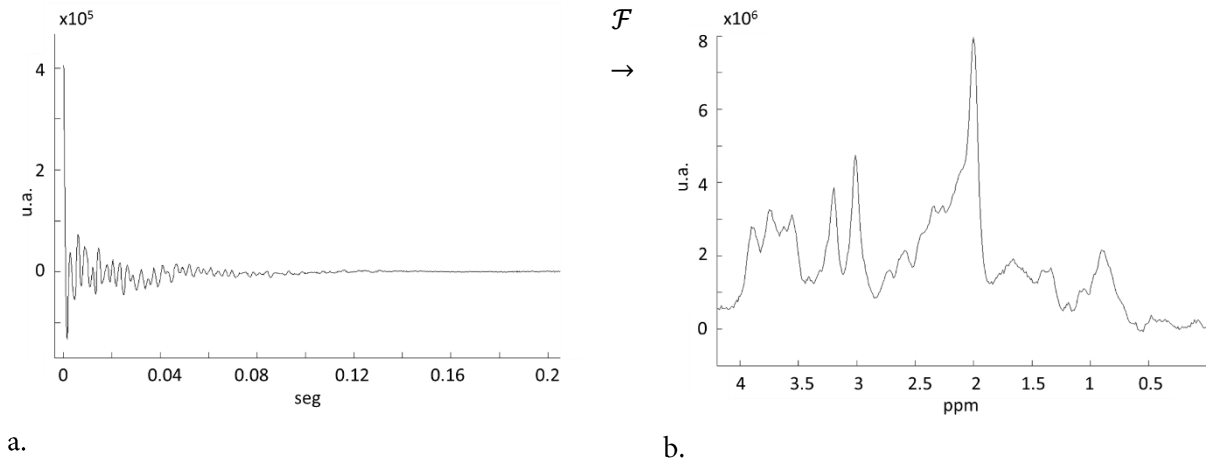


Figura 1.13. Proyección en el plano real de una FID correspondiente a una señal *in vivo* (a). Una sección de su transformada de Fourier en el plano real (b) muestra la complejidad del contenido espectral de la FID.

1.1.13. Corrección de fase del espectro.

Observando las ecuaciones (1.40) y (1.41) podemos ver que si $\varphi \neq 0$ la representación de la componente de absorción del espectro contiene parte de la información de la componente de dispersión (Figura 1.14).

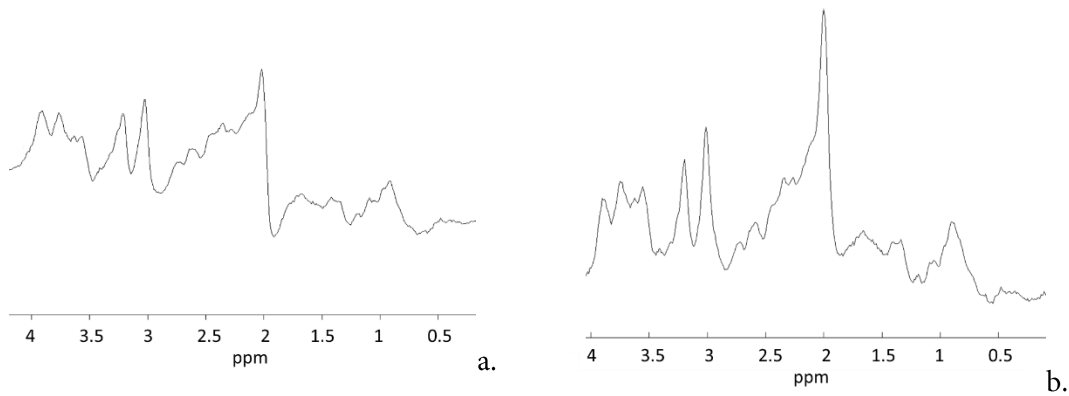
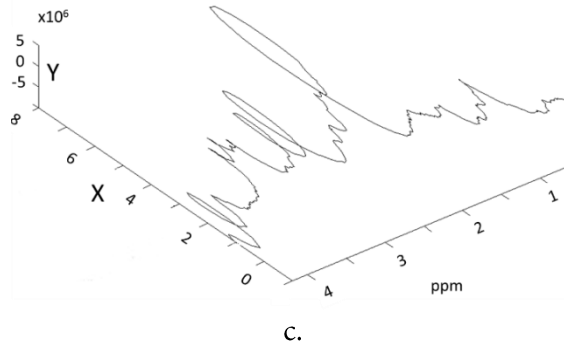


Figura 1.14. Cuando la fase de la FID no es cero (a), la proyección real del espectro muestra una combinación de componentes de absorción y de dispersión. En (b) se ha realizado la corrección de fase del espectro y los picos muestran un máximo de amplitud y un FWHM mínimo. La corrección de fase del espectro se visualiza fácilmente si se observa el espectro en su representación tridimensional en el espacio complejo-frecuencia (c). La corrección de fase global se corresponde con una rotación del espectro en el plano XY.



Para obtener un espectro de absorción sin combinaciones con componentes de dispersión, es necesario corregir la fase del espectro. Existen varias razones por las que un espectro pudiera presentar desviaciones de fase:

1. Desincronización instrumental de fase respecto a la fase del sistema de coordenadas en rotación
2. Tiempo de propagación de la señal en los distintos componentes del hardware
3. Retardo entre excitación y funcionamiento de canales de recepción
4. Fluctuaciones y derivas locales del campo magnético fijo, como por ejemplo las debidas a corrientes inducidas en los componentes del escáner (*eddy currents*).

La desincronización respecto al sistema de coordenadas en rotación (1) produce una desviación global φ_0 de la fase en el espectro que es corregible en el momento de la adquisición o durante el post-procesamiento de la señal mediante multiplicación de la FID por el término $e^{-i\varphi_0}$ (corrección de orden cero).

Las causas (2) y (3) produce una desviación de fase φ_1 que es proporcional a la frecuencia de oscilación de los espines, lo que hace necesaria una corrección de primer orden (lineal) de la fase a lo largo de las frecuencias del espectro.

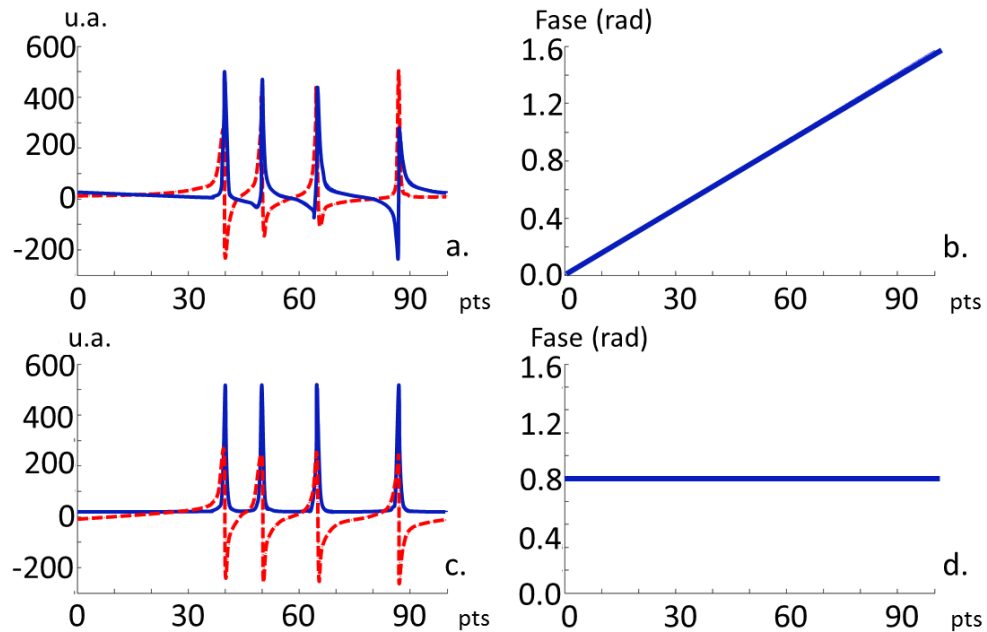


Figura 1.15. Corrección de fase de primer orden. El espectro original(a) posee una desviación de fase lineal tal como se puede apreciar en (b) La curva continua corresponde a la componente de absorción, la cual está combinada con parte de la componente de dispersión (en rojo). Luego de la corrección de primer orden, el espectro de absorción se encuentra completamente en fase (c) tal como lo refleja su gráfico de desviación de fase (d).

Ocasionalmente correcciones de fase de orden superior son requeridas como en el caso de (4), siendo necesaria la aplicación de métodos no lineales o estadísticas de orden superior para la corrección de las desviaciones de la fase.

1.1.13.1. Promedio coherente de canales

En el caso de señales espectroscópicas de múltiples canales, típicamente se realiza una corrección de la fase de cada canal antes de proceder a la combinación de las señales, de forma que se reduzca la cancelación de señal por incoherencia de fase entre canales.

Si se supone la no correlación del ruido entre canales, la señal combinada se puede calcular como el promedio ponderado de las señales corregidas en fase $\tilde{Y}_c[t]$ de los canales individuales [20][28]:

$$Y[t] = \frac{\sum_{c=1}^C w_c \tilde{Y}_c[t]}{\sqrt{\sum_{c=1}^C w_c^2}} \quad (1.44)$$

donde w_c es un término complejo directamente proporcional a la SNR del canal c .

El conjunto de pesos $\{w_c, c = 1..m_c, m_c \text{ número de canales}\}$ se calcula para favorecer en la ecuación (1.44) al canal con mayor SNR. Cada w_c se define usualmente como la amplitud máxima de la señal \tilde{Y}_c , que corresponde con el primer punto de Y_c .

$$w_c = |\tilde{Y}_c[0]| \quad (1.45)$$

Este procedimiento de cálculo para w_c es conocido como *método del primer punto temporal de la FID* [29][30] y está implementado en aplicaciones de análisis de espectroscopía como GE SAGE (GE Healthcare, Milwaukee, WI).

1.1.13.2. Homogeneidad del campo en MRS *in vivo*

En la MRS *in vivo*, la homogeneidad de B_0 lograda mediante una compensación inicial del escáner MR se ve afectada por la presencia de la persona dentro del campo debido a las diferencias en la susceptibilidad magnética entre los tejidos o entre tejidos y aire. Por ello se necesita una corrección dinámica del campo B_0 que permita mantener su homogeneidad en el volumen de interés dentro del sujeto a través de bobinas de compensación de campo (*shimming*).

Dependiendo de la configuración del experimento a realizar, la tecnología y los métodos implementados en el escáner MR, la compensación dinámica se realiza previamente al experimento o se actualiza periódicamente durante la sesión de resonancia para garantizar la calidad del campo[20].

Sin embargo, los movimientos macroscópicos del sujeto, su respiración o pulso, su temperatura o la heterogeneidad de los tejidos explorados producen continuos cambios de la susceptibilidad magnética en la región objetivo que no son totalmente compensados de forma dinámica.

Dado que la frecuencia de Larmor depende fundamentalmente de B_0 , ligeros cambios dinámicos en el campo percibido por los espines se traduce en ligeros desplazamientos de frecuencias en el espectro MRS a lo largo del tiempo y en pérdida de resolución en el dominio de la frecuencia de la señal combinada por ensanchamiento de los picos en el espectro, por lo que es necesario realizar correcciones de fase y de frecuencia en las señales de los canales para incrementar la relación señal-ruido y la resolución en frecuencia del espectro.

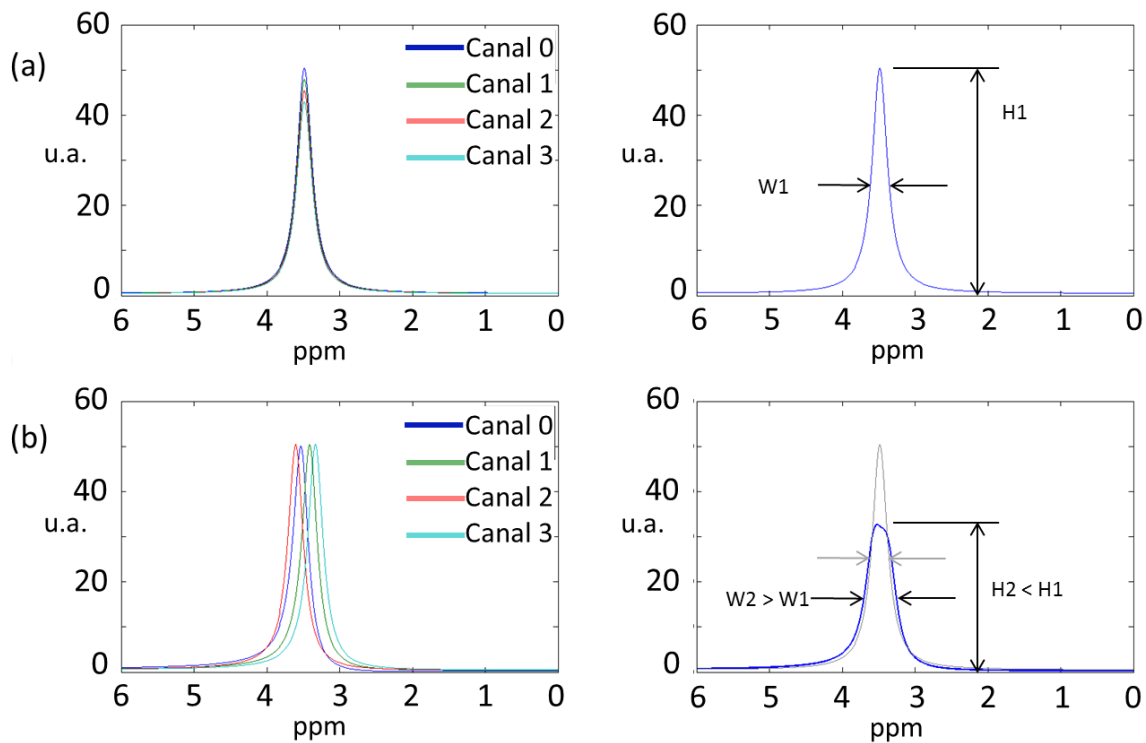


Figura 1.16. Suma coherente de canales. En (a) las señales de distintos canales se encuentran corregidas en fase y frecuencia, resultando en un pico promedio de máxima amplitud y FWHM reducido. En (b) el resultado de promediar señales no corregidas en fase o frecuencia produce un pico de menor amplitud y mayor FWHM (menor resolución).

1.1.14. Desplazamiento químico

Si la señal MRS de una población de espines dependiera solamente de la relación giromagnética de los espines y del campo B_0 , la frecuencia de Larmor descrita en (1.9) sería la misma para espines de un mismo tipo, independientemente de su ubicación dentro de las moléculas y la técnica de espectroscopía de resonancia magnética no hubiese podido ser desarrollada tal como se conoce actualmente.

Afortunadamente para la resonancia magnética nuclear, la frecuencia de precesión del momento magnético no solo depende del tipo de núcleo sino también de la configuración molecular o entorno químico al que pertenece el núcleo.

Un núcleo percibe una intensidad de campo ligeramente distinta a B_0 dependiendo del *blindaje* (*shielding*) producido por los campos magnéticos de los electrones que lo rodean. Por la ecuación (1.9), variaciones locales del valor B_0 resultan en diferentes valores de frecuencia de Larmor.

Los términos *desplazamiento químico (chemical shift)* y *frecuencia de resonancia* son usados de forma equivalente en la literatura. El desplazamiento químico nos provee de información unívoca acerca del entorno químico del núcleo, por lo que es posible asociar frecuencias en el espectro de la señal MRS con configuraciones de moléculas presentes en la muestra bajo estudio. Más aún, la integral del área del desplazamiento químico es proporcional a la cantidad de espines que aportan señal en dicha frecuencia de resonancia, lo que posiciona a la MRS como técnica de cuantificación.

En la Figura 1.17 se muestra un ejemplo de integración del área bajo la curva de un pico (frecuencia de resonancia) en la componente de absorción de un espectro $S[f]$. El perfil o forma de la curva (*lineshape*) V corresponde a una combinación lineal con parámetro R de una curva $G[f]$ de perfil gaussiano y una curva $L[f]$ de perfil lorentziano denominado perfil Voigt, el cual permite modelar con mejor ajuste la forma de curva de picos en espectros de señales MRS *in vivo*[31].

$$V[f] = RL[f] + (1 - R)G[f] \tag{1.46}$$

Debido a que V en el ejemplo es una señal de valores discretos, la integración del área bajo la curva V se resuelve simplemente calculando la suma de los valores de V entre los puntos donde $V > \epsilon$, ϵ positivo cercano a cero.

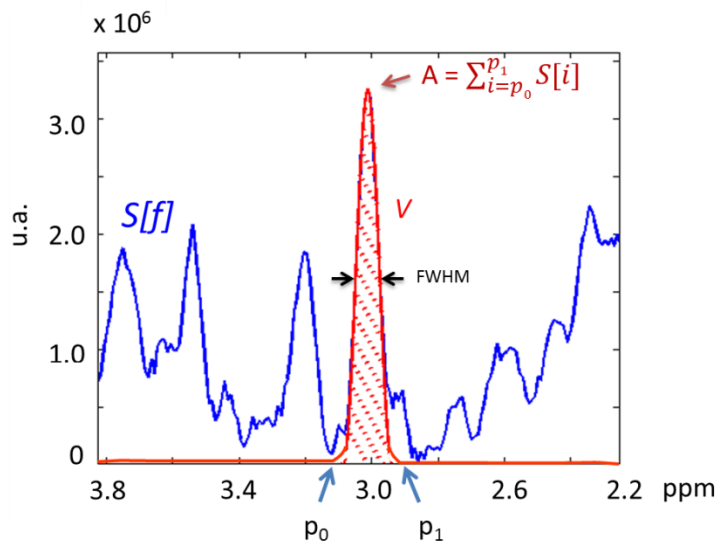


Figura 1.17. Área bajo un pico en espectro $S[t]$. Ejemplo de curva V de perfil Voigt tomando como parámetro el ancho total a la mitad de la altura del pico (FWHM, full width at half maximum). Siendo $V[f]$ una señal discreta, el área bajo la curva corresponde a la sumatoria de los valores de S entre los puntos p_0 y p_1 .

En el caso de la MRS ^1H unidimensional *in vivo*, la componente de frecuencia dominante en la señal espectroscópica corresponde a los núcleos de hidrógeno del agua libre, que generalmente presenta más de 10^5 veces la concentración que las la del resto de moléculas de interés[20].

Por su intensidad en la señal *in vivo*, la componente de frecuencia del agua es utilizada como referencia para el cálculo de desplazamiento de frecuencias en el espectro, e incluso como referencia para la corrección de fase de orden cero. Por convención el espectro se encuentra centrado en el máximo de la componente de frecuencia del agua (0 Hz), tal como muestra la Figura 1.18.

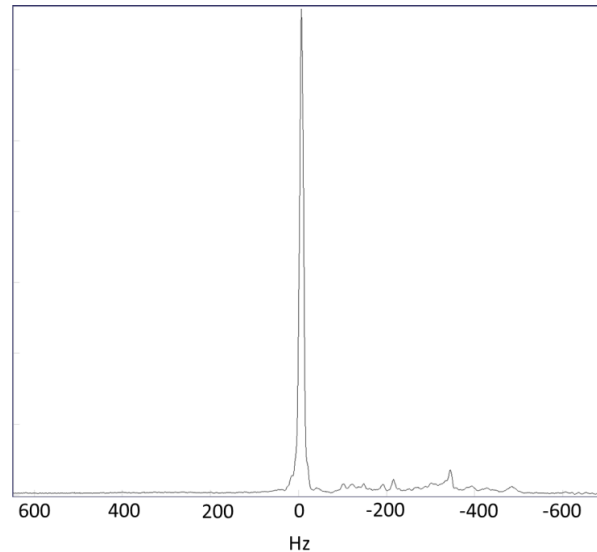


Figura 1.18. Espectro de ^1H centrado en pico del agua.

El desplazamiento químico se mide en las mismas unidades de las componentes de frecuencia, es decir en ciclos por segundo o Hz. Como la frecuencia de Larmor en (1.9) es dependiente de la intensidad de campo, de la misma forma lo será el desplazamiento químico. Distintos equipos con distintas intensidades de campo resultarán en distintos valores de desplazamiento químico, por lo que se ha definido la magnitud adimensional *partes por millón (ppm)* para independizar el desplazamiento químico de la intensidad de campo B_0 :

$$\delta_{ppm} = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \times 10^6 \quad (1.47)$$

donde ν_{ref} es la frecuencia de resonancia en Hz del compuesto de referencia y ν la frecuencia de resonancia del compuesto de interés. Por ejemplo, en el caso de MRS de protón y con $B_0 = 3T$, $\nu_{ref} = \gamma_{ref} B_0 \approx 42,576 \times 10^6 T^{-1} \text{Hz} \times 3.0 T = 127,728 \times 10^6 \text{Hz}$. Similar cálculo es posible para otros núcleos distintos al de ^1H tomando el valor de la relación giromagnética correspondiente al núcleo de interés (Tabla 1.1).

La fórmula (1.47) posibilita la estandarización del desplazamiento químico de los compuestos (*metabolitos*) estudiados mediante MRS, permitiendo localizarlos dentro del espectro mediante su valor en ppm.

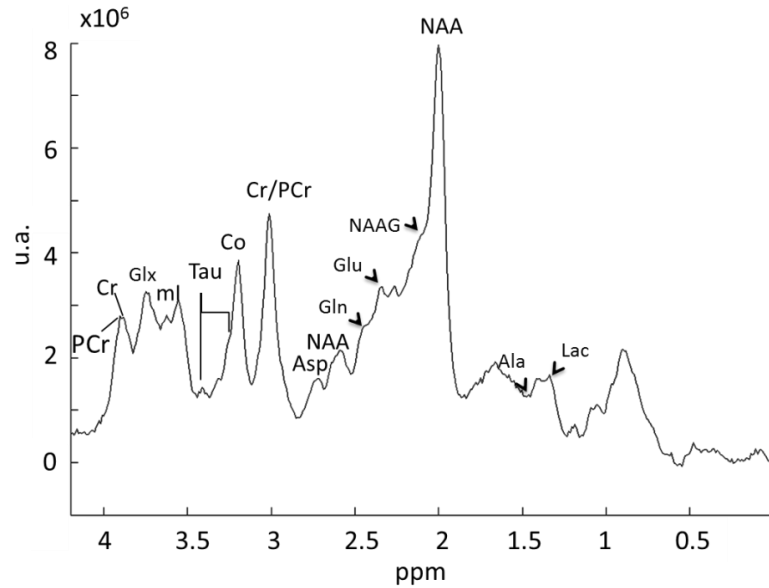


Figura 1.19. Desplazamiento químico en partes por millón (ppm) de las principales metabolitos encontrados en el cerebro, obtenidos mediante técnica MRS ^1H . Los núcleos de ^1H de distintos grupos funcionales (g.f.) de los metabolitos contribuyen a distintas resonancias en el espectro.

Los núcleos de hidrógeno de cada metabolito que contribuyen a la señal MRS resuenan con distintas frecuencias dependiendo del grupo funcional (g.f.) en el cual se encuentran, debido a que distintas estructuras químicas de grupos funcionales afectan de forma distinta al blindaje del núcleo de ^1H .

Por ejemplo, en la Figura 1.19 el N-Acetil Aspartato (NAA) presenta resonancias en 2 ppm y en 2.48-2.67 ppm. La primera resonancia en 2 ppm proviene del trío de protones asociado al segundo carbono del g.f. acetil ($^2\text{CH}_3$) mientras que el segundo grupo de resonancias provienen de los protones asociados al tercer carbono del grupo aspartato ($^3\text{CH}_2$), tal como se muestra en la Figura 1.20.

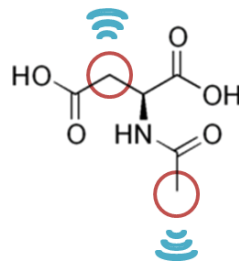


Figura 1.20. Fórmula de la molécula de NAA, resaltandola posición de los protones en los grupos acetil y aspartato que contribuyen a su señal de resonancia de 2 ppm y 2.48-2.67 ppm.

Debido a la linealidad de la transformada de Fourier, la suma de señales MRS con diferentes desplazamientos químicos produce un espectro correspondiente a la suma de las transformadas de cada señal (Figura 1.21). Esto nos permite descomponer la ecuación (1.35) de magnetización

transversal en una sumatoria de magnetizaciones relacionadas con las diferentes frecuencias de resonancia desplazadas:

$$M_{xy}(t) = \sum_k \int_{r_k} M_{xy}(0, r) e^{-\frac{t}{T_2^*}} e^{i\gamma B(r)t} dr \quad (1.48)$$

En (1.48) el vector de magnetización transversal y la precesión se han puesto en función del k -ésimo tipo de molécula o conjunto de espines que aportan un mismo conjunto de frecuencias de Larmor.

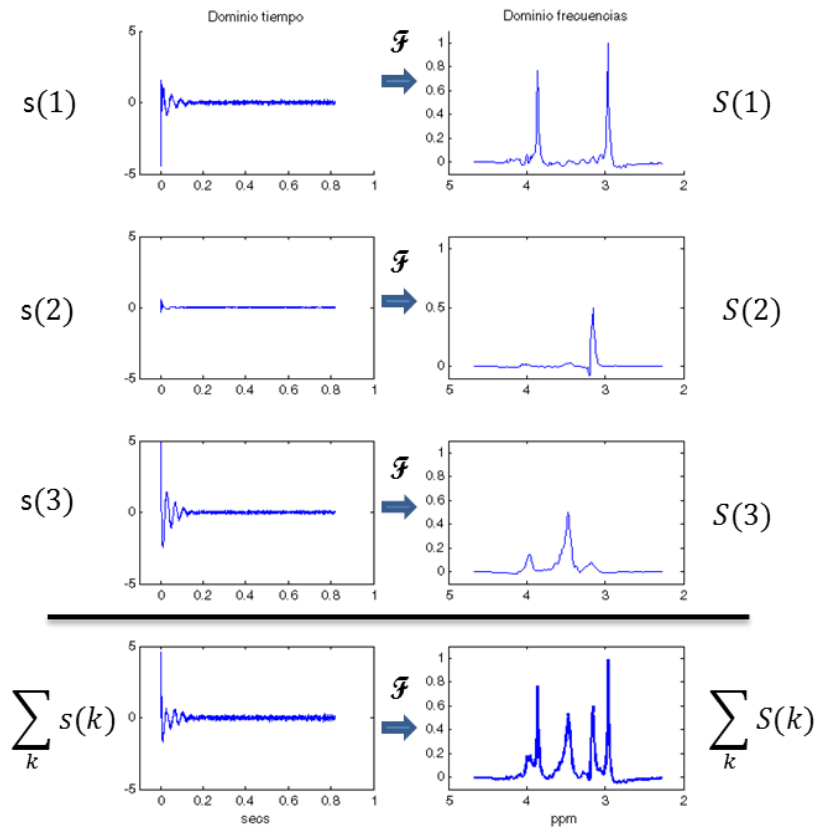


Figura 1.21. Linealidad de la transformada de Fourier. La transformada de Fourier de una suma de señales equivale a la suma de las transformadas de cada señal.

1.1.15. Enfoque de sistemas para la espectroscopía de resonancia magnética.

En MRS, los procesos físicos de excitación y relajación en una muestra se pueden describir desde un punto de vista de análisis de sistemas como una perturbación en forma de pulso aplicada sobre el conjunto de espines que integran la muestra seguida de una respuesta recibida en forma de señal en el tiempo (Figura 1.22).

El modelo matemático para el pulso de entrada se corresponde con la función delta de Dirac ($\delta(t)$). La función delta representa la suma equiponderada de todas las frecuencias:

$$\delta(t) = \frac{1}{2\pi} \lim_{\theta \rightarrow \infty} \int_{-\theta}^{+\theta} e^{i\omega t} d\omega \quad (1.49)$$

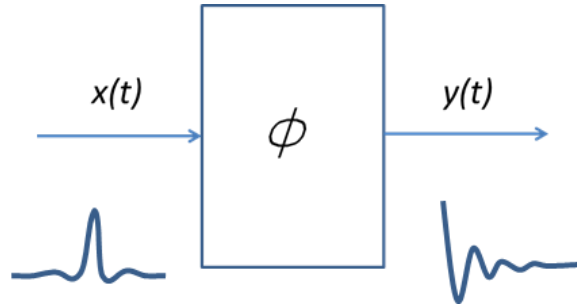


Figura 1.22. Representación de las relaciones de entrada y salida en un sistema Φ . En MRS, la respuesta a un pulso de excitación corresponde a la FID emitida durante la relajación del sistema.

La respuesta lineal de un sistema en MRS a la excitación mediante un pulso delta ($x(t) = \delta(t)$) equivale a la FID emitida durante el proceso de relajación de los espines en la muestra[32] :

$$y(t) = \int_{-\theta}^{+\theta} k(\tau)\delta(t - \tau)d\tau = k(t) \quad (1.50)$$

La ecuación (1.50) representa la convolución de la *función de respuesta al impulso* $k(t)$ con el pulso de entrada $\delta(t)$.

La función de respuesta al impulso define la respuesta de los sistemas linealmente invariantes para todas las frecuencias. La equivalencia entre $k(t)$ y la FID en MRS, implica que:

- el contenido espectral de la FID corresponde a todas las frecuencias de respuesta emitidas por el sistema de espines excitados mediante el pulso de entrada,
- la transformada de Fourier de la FID corresponde a su espectro en el dominio de las frecuencias, tal como se había mencionado en la sección 1.1.12.

1.1.16. Pulsos de excitación, inversión y reenfoque.

Los pulsos de radiofrecuencia utilizados para la manipulación de la magnetización en MRS, pueden dividirse en tres categorías: pulsos de *excitación*, de *inversión* y de *reenfoque*.

Desde un punto de vista macroscópico, un *pulso de excitación* aleja al vector de magnetización de su dirección paralela al campo \mathbf{B}_0 en un *ángulo de giro* θ que depende del tiempo de aplicación del campo \mathbf{B}_1 sobre el sistema de espines, como se ejemplifica en la Figura 1.23. Para pulsos *no*

adiabáticos (no modulados en amplitud y frecuencia para contrarrestar la no homogeneidad del campo \mathbf{B}_1), la relación entre el ángulo de giro θ y el campo \mathbf{B}_1 viene dada por la relación:

$$\theta(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{B}_1(\tau) d\tau \tag{1.51}$$

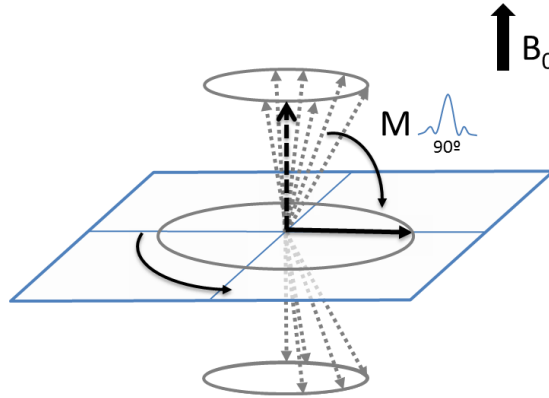


Figura 1.23. Giro a plano transversal de componente magnética neta mediante pulso de excitación de 90°.

La relación entre la magnetización transversal M_{xy} , el ángulo de giro θ y la magnetización inicial M_0 viene dada por

$$M_{xy} = M_0 \sin \theta \tag{1.52}$$

Cuando $\theta = \frac{\pi}{2}$, la magnetización transversal llega a su máximo con $M_{xy} = M_0$.

El *pulso de inversión* cambia el sentido del vector de magnetización desde su dirección paralela al campo \mathbf{B}_0 hasta su dirección antiparalela Figura 1.24.

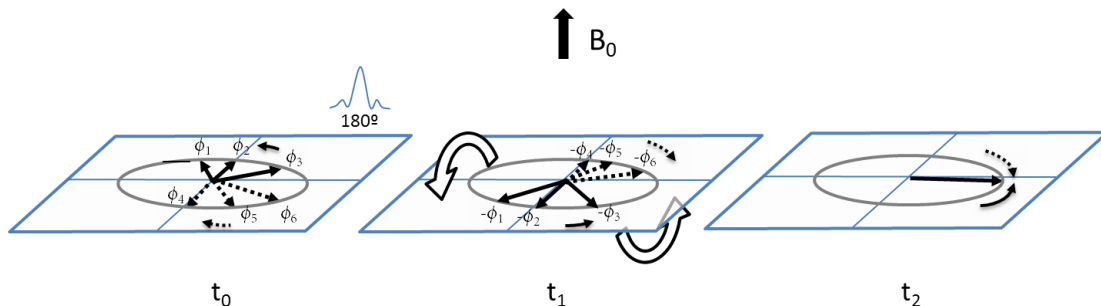


Figura 1.24. Reenfoque de componentes transversales mediante pulso de inversión. Los vectores de magnetización que comienzan a perder coherencia al preceder con diferentes frecuencias angulares, se les aplica un pulso de 180° que los coloca en sus respectivas direcciones antiparalela, ocasionando el retorno de cada vector al estado de coherencia según su propia frecuencia angular con signo inverso.

Tanto en el caso de los pulsos de excitación como en los de inversión, el vector de magnetización se encuentra en su estado inicial de alineación con el campo \mathbf{B}_0 . Sin embargo, mientras que la componente de magnetización transversal M_{xy} es significativa luego de la aplicación del pulso de excitación, con la aplicación de un pulso de inversión ideal la componente M_{xy} se anula.

La componente de magnetización transversal M_{xy} se componen de un conjunto de componentes M_{xy}^φ que evolucionan a un mismo ritmo o *fase*, dependiendo de cómo el conjunto de espines que contribuyen a cada M_{xy}^φ percibe localmente el campo magnético externo.

El *pulso de reenfoque* invierte la rotación de las componentes transversales de magnetización M_{xy}^φ de forma que cada componente retorna a su propio ritmo de precesión hasta una misma fase cierto tiempo después.

1.1.17. Tiempo de Eco y tiempo de repetición TR

En 1950 E.L. Hahn definió a la magnetización transversal reenfocada como *eco de espines (spin echo)*, y describió por primera vez la secuencia más sencilla para eco de espines, que consiste en un pulso de excitación seguido de un pulso de reenfoque. Si τ_0 es el momento cuando se aplica el pulso de excitación y τ_1 es el momento en que se aplica el pulso de reenfoque, entonces el reenfoque de la magnetización transversal ocurre en el tiempo $TE = \tau_1 + (\tau_1 - \tau_0)$. Por convención si $\tau_0 = 0$, tenemos que $TE = 2\tau_1$. TE se denomina tiempo de eco (*echo time*)

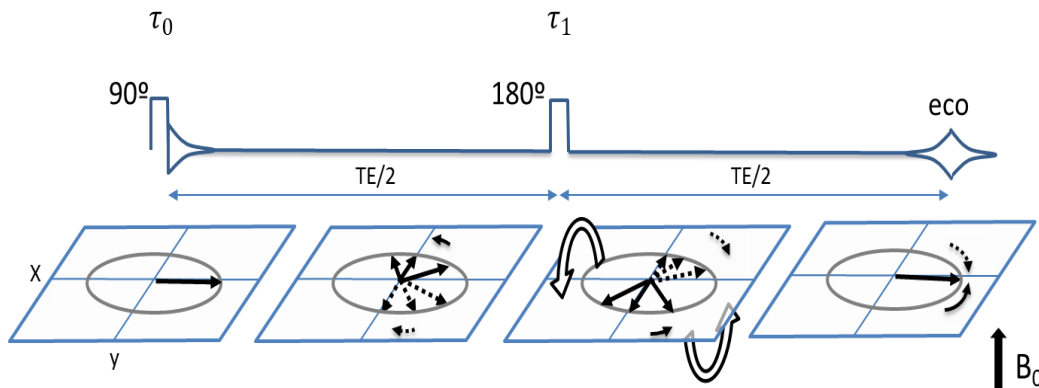


Figura 1.25. Tiempo de eco (TE) en un experimento simple de eco de espines (experimento de Hahn). Luego del pulso de excitación, los espines comienzan a perder su coherencia de fase debido a las distintas frecuencias de precesión producto de inhomogeneidades locales del campo \mathbf{B}_0 . Un pulso de reenfoque es aplicado en dirección perpendicular a \mathbf{B}_0 (por ejemplo, en el eje x), lo que produce un retorno de los vectores de magnetización al punto inicial de fase. Debido a la conservación de las inhomogeneidades de \mathbf{B}_0 , la rapidez del retorno de cada vector de magnetización se realiza a la misma rapidez de desfase.

La ecuación para $M'_z(t)$ en (1.34) nos permite definir un intervalo de tiempo práctico TR para la aplicación del pulso de excitación y posterior recuperación de la magnetización longitudinal en experimentos *in vivo*. Este intervalo de tiempo TR se denomina *tiempo de repetición* (*repetition time*) y corresponde al tiempo que transcurre entre aplicaciones consecutivas de pulsos de excitación.

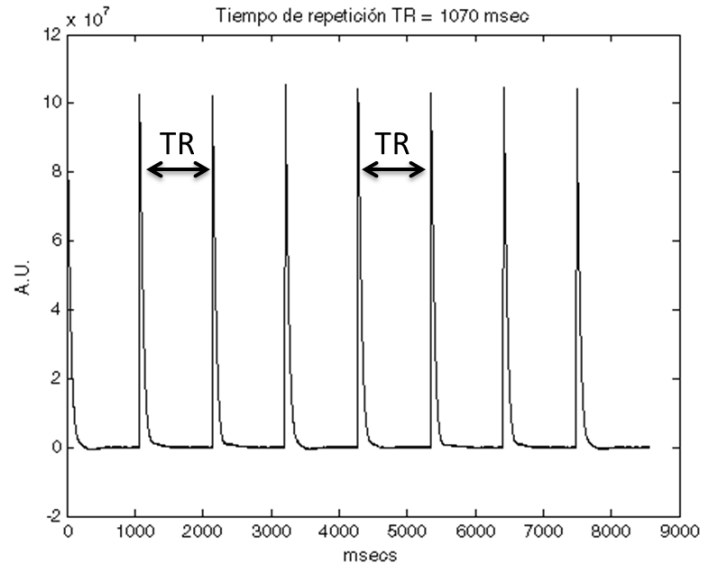


Figura 1.26. *Tiempo de repetición (TR) entre excitaciones consecutivas.*

Si el tiempo de repetición TR es menor que el necesario para la recuperación de la magnetización inicial M_0 , se produce un efecto de *saturación parcial* que implica la disminución de la magnetización longitudinal disponible al comienzo del siguiente pulso de excitación. Por ejemplo, si se aplica una secuencia de eco de espines con un $TR = 3T_1$, el valor de la exponencial de M'_z en (1.34) se aproxima a 0.05 y $M'_z(TR)$ se reduce al 95% de la magnetización inicial M_0 .

Dependiendo del ángulo de giro aplicado en las sucesivas aplicaciones de pulsos de excitación con saturación parcial, es posible que la magnetización longitudinal disminuya hasta alcanzar un *estado estacionario* que se expresa en función del ángulo de giro θ del pulso de excitación, el tiempo de repetición TR , el tiempo de relajación T_1 y de la magnetización inicial M_0 [32][33]:

$$M_z = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cos \theta} \quad (1.53)$$

La validez de la ecuación (1.53) depende de la no existencia de la componente de magnetización transversal, lo cual se logra mediante aplicación de *pulsos de eliminación de coherencia* (*homogeneity-spoil pulses*) que eliminan la componente de magnetización transversal residual.

Definiendo $M_z = M_0$ al inicio de la aplicación de la secuencia de ecos, al sustituir la ecuación (1.53) en la fórmula (1.34) que relaciona la magnetización transversal e inicial se tiene que:

$$M_{xy} = M_0 \operatorname{sen} \theta \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cos \theta} \quad (1.54)$$

El ángulo de giro θ óptimo en el cual se obtiene la mayor amplitud promedio para M_{xy} por unidad de tiempo es el denominado *ángulo de Ernst*:

$$\theta_E = \arccos(e^{-TR/T_1}) \quad (1.55)$$

En el ejemplo con $TR = 3T_1$, el ángulo de giro óptimo viene dado por el valor $\theta = \arccos(e^{-3}) = 87,15^\circ$ lo que se aproxima al ángulo $\frac{\pi}{2}$ usualmente utilizado en la práctica.

1.1.18. Tiempo de adquisición y ancho de espectro

Aunque la secuencia de pulsos aplicados dentro de una repetición varía dependiendo de la técnica espectroscópica usada, el tiempo total entre pulsos de excitación (TR) se puede descomponer generalmente en tres categorías de intervalos de tiempo principales:

$$TR = PW + AT + RD \quad (1.56)$$

El término PW (*pulse width*) corresponde al tiempo de aplicación de los pulsos oscilantes en radiofrecuencia, AT (*acquisition time*) el tiempo dedicado al muestreo de la señal MRS de respuesta y RD (*recycle delay*) el tiempo restante necesario para la recuperación de la magnetización longitudinal del sistema de espines (Figura 1.27).

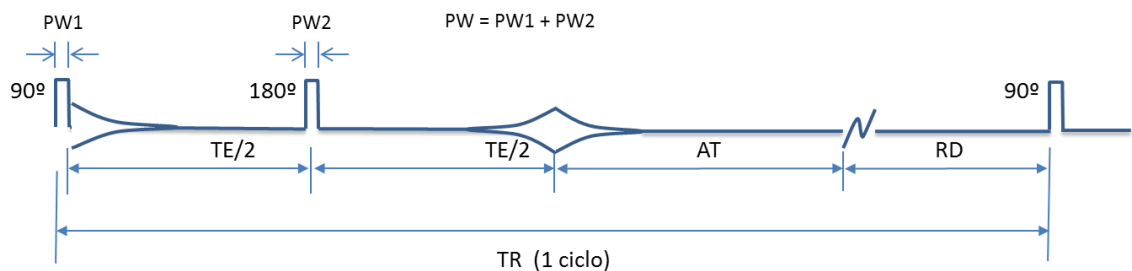


Figura 1.27. Diagrama con los intervalos de tiempos presentes en una siuencia simple de pulsos.

El tiempo de aplicación de pulso PW es del orden de los microsegundos mientras que AT y RD están alrededor de centenas de milisegundos o segundos, por lo que la ecuación (1.56) generalmente se aproxima a

$$TR = AT + RD \quad (1.57)$$

En la adquisición de señales discretas AT depende del número de puntos registrados (N) de la señal que se muestra y del intervalo de tiempo constante definido para el muestreo de los puntos (Δt , *dwell time*):

$$AT = N\Delta t \quad (1.58)$$

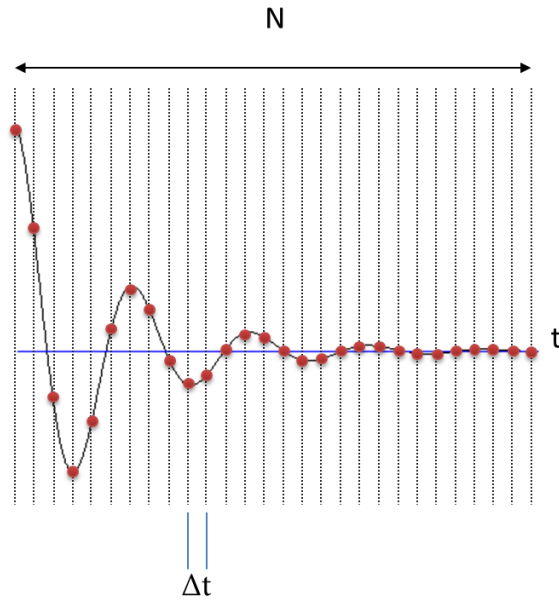


Figura 1.28. Discretización de una señal continua en N puntos muestreados en intervalos constantes de tiempo Δt .

Desde que Nyquist[34] y Shannon[35] en sus artículos sobre calidad de transmisión de datos en canales con ruido establecieron las bases de la teoría de muestreo, se conoce que cualquier señal sinusoidal de frecuencia f se puede reconstruir exactamente si se muestra al menos a una frecuencia de $f_N = 2f$.

El término $\frac{f_N}{2}$ se conoce como *frecuencia de Nyquist-Shannon* y define los límites del rango S_R de frecuencias de los armónicos que pueden ser reconstruidos exactamente a partir de los datos de muestreo de una señal continua $x(t)$.

$$S_R = \left[-\frac{f_N}{2}, +\frac{f_N}{2} \right] \quad (1.59)$$

La distancia entre los límites de S_R se define como *ancho de banda espectral* (S_w , *spectral width*).

El espectro de una señal discreta $x[n]$ se obtiene mediante su *transformada discreta de Fourier* (DFT), que similarmente a su versión continua (1.38), devuelve la representación de la función de entrada $x[n]$ en el dominio de las frecuencias:

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] e^{-\frac{2\pi i}{N}kn} \quad (1.60)$$

Nótese que N es el número de puntos tanto para la señal $x[n]$ como para su transformada o espectro $X[k]$, por lo que la *resolución espectral* en el dominio de las frecuencias viene dada por la expresión:

$$\Delta S_w = \frac{f_N}{N} \quad (1.61)$$

El intervalo Δt y la frecuencia de Nyquist-Shannon están relacionados por la expresión

$$\Delta t = \frac{1}{f_N} \quad (1.62)$$

Las ecuaciones (1.61) y (1.62) nos conducen a la relación que es independiente de la frecuencia de Nyquist-Shannon:

$$\Delta S_w \Delta t = \frac{1}{N} \quad (1.63)$$

Finalmente podemos derivar de la ecuación (1.63) las expresiones que relacionan al intervalo de muestreo respecto al ancho de espectral y el tiempo de adquisición respecto a la resolución espectral:

$$\Delta t = \frac{1}{N \Delta S_w} = \frac{1}{S_w} \quad (1.64)$$

$$AT = N \Delta t = \frac{1}{\Delta S_w} \quad (1.65)$$

Las ecuaciones (1.64) y (1.65) nos indican que para aumentar la resolución espectral, debemos incrementar el tiempo de adquisición. Sin embargo, un tiempo de adquisición largo en la digitalización de la FID introduciría ruido en su mayor parte, lo que trae como consecuencia que la resolución espectral esté directamente ligada al SNR de la FID.

1.1.19. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón 1-d monovóxel.

La espectroscopía de resonancia magnética de protón consiste en el estudio de las propiedades magnéticas de los núcleos de ^1H contenidos en un volumen de interés dentro del sujeto u objeto en presencia de un campo magnético de gran intensidad. Los núcleos son excitados mediante pulsos de campo magnético oscilante en el rango de las radio frecuencias.

Una vez que cesa la excitación, los núcleos vuelven a su estado de equilibrio térmico a través de un proceso de relajación que induce una f.e.m. en bobinas receptoras del escáner de MR. El

desplazamiento de los electrones por la f.e.m. es percibido como una señal amortiguada en el tiempo (FID) cuya transformada de Fourier corresponde con su espectro de frecuencias.

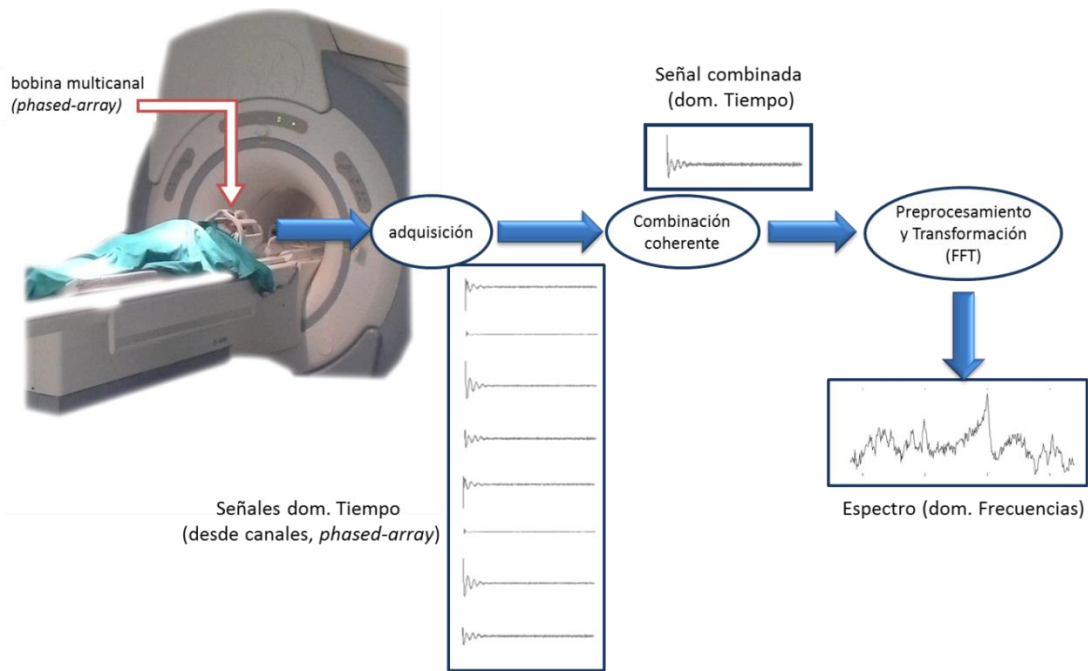


Figura 1.29. Esquema simplificado de adquisición de señales MRS. Durante el proceso de relajación, los núcleos se induce una f.e.m. en los canales de la bobina receptora del escáner de MR. La f.e.m. es percibida en cada canal como señales amortiguada en el tiempo (FIDs) que combinadas coherentemente resulta en una señal cuya representación en el dominio de las frecuencias (FFT) corresponde a su espectro MRS.

Varias razones justifican la elección del núcleo de hidrógeno como soporte para la espectroscopía de resonancia magnética nuclear *in vivo*:

- El núcleo de ^1H es el más simple de los núcleos con espín y el más abundante.
- La molécula de agua (H_2O) es con diferencia la más abundante en el cuerpo humano y junto con los lípidos aportan la mayor parte de la señal MRS de protón.
- La relación giromagnética γ del núcleo de ^1H es la mayor entre las de los núcleos de isótopos más frecuentemente utilizados en resonancia magnética nuclear *in vivo* (Tabla 1.1).

1.1.19.1. Bobinas de múltiples canales

El uso de bobinas de múltiples sensores coherentes en fase (*phased array coils, PAC*) permite obtener una mejor detección al incrementar la SNR de las señales recibidas en comparación con la tecnología de bobinas en cuadratura (*quadrature coils*) o de bobinas simples[20][47].

Ciertas aplicaciones de MRI toman ventaja de la tecnología de PAC para paralelizar la adquisición de señales y disminuir el tiempo total de adquisición de imagen. En el Apéndice A6

se presenta una breve descripción de las tecnologías de bobinas simples lineales, de cuadratura y de PAC.

Una de las consecuencias del uso de PAC, es la disponibilidad de múltiples canales de recepción de una misma señal MRS. Esto representa un beneficio para métodos que toman ventaja la redundancia espacial en la detección de señal, tales como los de separación ciega de señales (BSS).

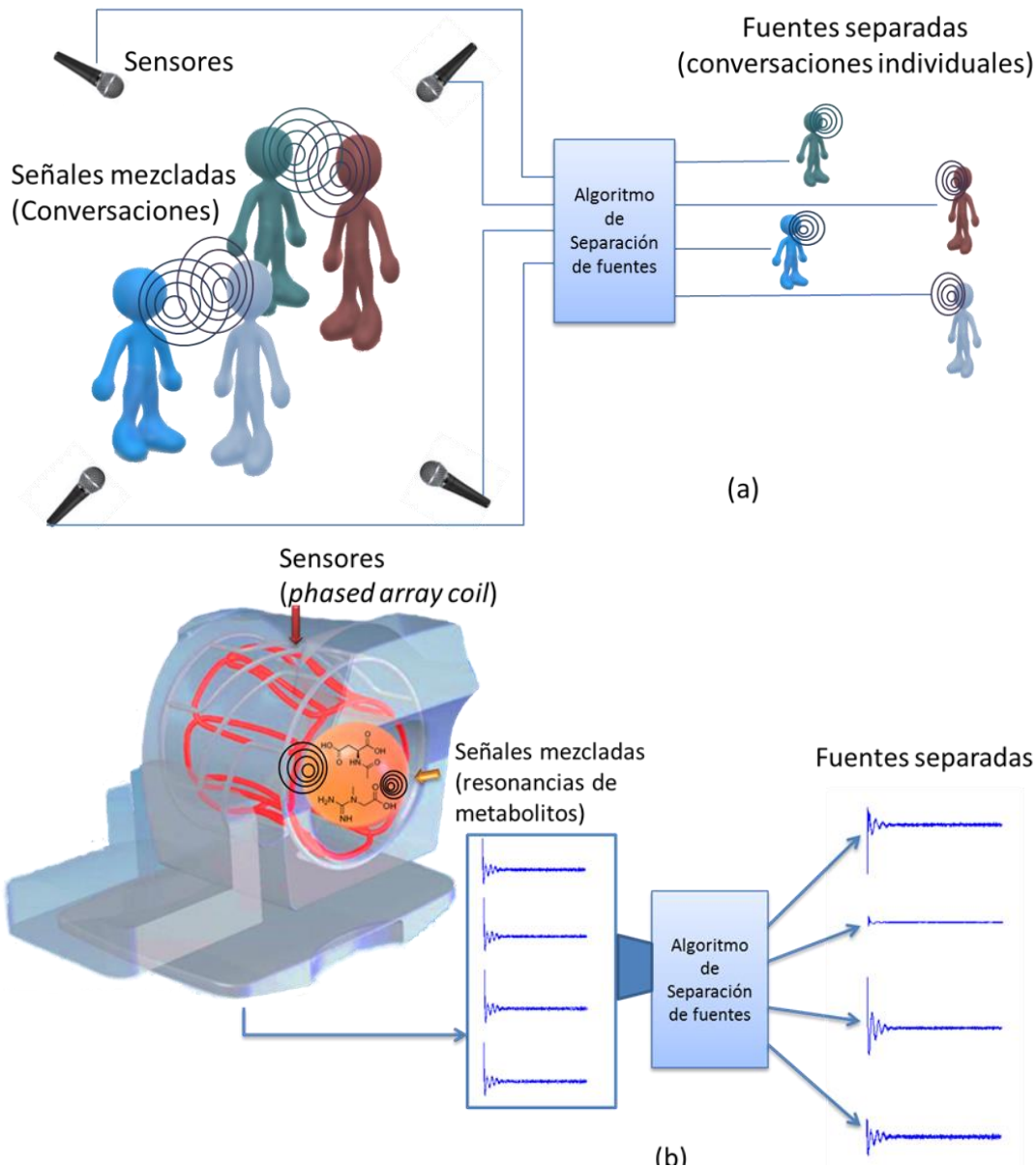


Figura 1.30. El cocktail party (a) es un ejemplo de problema de separación de señales donde un conjunto de micrófonos (sensores) detectan las conversaciones simultáneas en el ambiente (muestras de señal) que son procesadas mediante un algoritmo de separación de señales para obtener las conversaciones individuales (fuentes separadas) de cada persona. En la adquisición de señales MRS con bobina de múltiples canales (phased array coil) los sensores (phased array) recogen la señal de resonancia proveniente de las distintas moléculas (señales de muestra) y mediante adecuados algoritmos de separación es posible obtener un conjunto de señales fuente que representan componentes individualizadas de las señales de muestra.

1.1.20. Secuencia de pulsos para adquisición de señales SV MRS ^1H en cerebro.

Cuando se aplican las técnicas de MRS ^1H de vóxel único (SV) *in vivo*, es necesario tener bien delimitado el volumen de interés a explorar. En el estudio del cerebro, la localización espacial de la detección de la señal MRS permite eliminar señales no deseadas provenientes de zonas fuera del volumen de interés, como por ejemplo resonancias de lípidos extra-craneales (grasa subcutánea) que alteran el espectro significativamente.

Otra consecuencia de la localización espacial reside en la mejor calibración y homogeneidad (*shimming*) de los campos B_0 y B_1 dentro del espacio reducido del volumen de interés, en comparación con la optimización de los campos sobre grandes volúmenes de espacio no localizado. Campos B_0 y B_1 optimizados implica una reducción del ancho de los picos del espectro (FWHM) y una mejor resolución del espectro en frecuencias.

Para la localización espacial es necesaria la aplicación de *gradientes para selección de planos de corte (slice selective gradients)* que modifiquen la intensidad del campo magnético en el espacio (Figura 1.31).

El gradiente de selección es aplicado en la dirección de la normal de los planos de corte, definiendo zonas magnéticas isodinámicas (cortes o *slices*) donde los espines preceden con la misma frecuencia de Larmor (ecuación (1.19)).

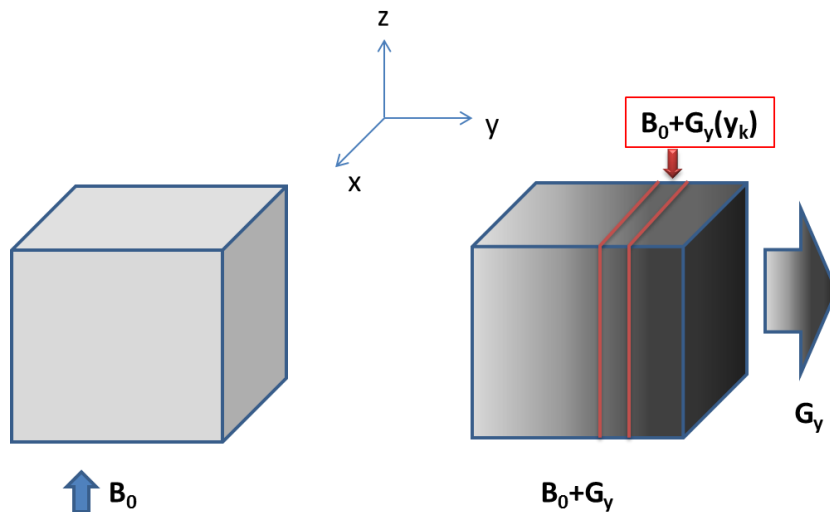


Figura 1.31. Aplicación de campo gradiente para selección de plano de corte en campo homogéneo. Un campo magnético G_y con un gradiente de intensidad perpendicular al plano XZ modifica la intensidad total de campo percibida por los espines a lo largo del eje Y. Dada una coordenada k en el eje Y, todos los espines que se encuentran en el plano de corte $Y = k$ perciben la misma intensidad total de campo y preceden a la misma frecuencia de Larmor (ec. (1.19)).

Conceptualmente, mientras que un campo gradiente en una dirección define planos de corte en la dirección del gradiente, la intersección de tres gradientes perpendiculares entre sí define una rejilla tridimensional de vóxeles con intensidades de campo dependientes de la posición de los vóxeles en el espacio (Figura 1.32).

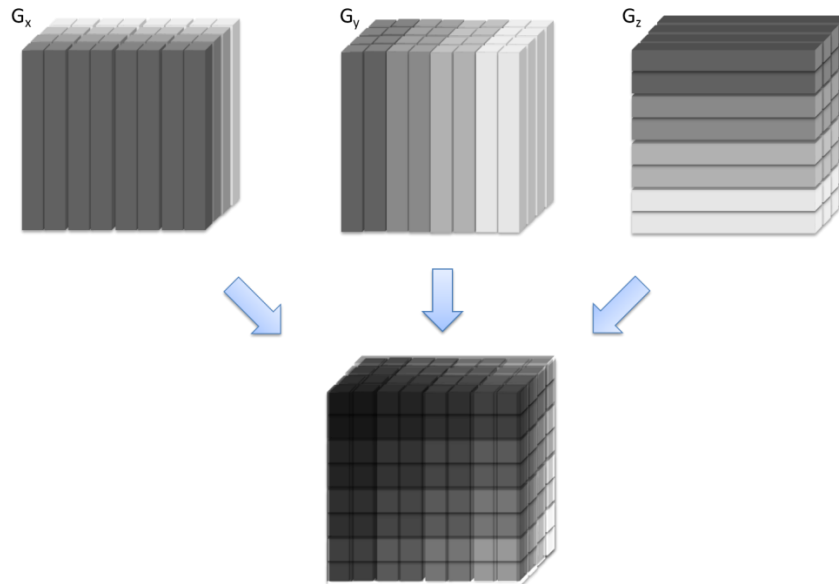


Figura 1.32. La aplicación de tres campo gradientes perpendiculares entre sí para la selección de volumen en el espacio.

Con regiones del espacio asociadas a frecuencias de precesión bien definidas, la excitación de los espines de un voxel en particular se logra mediante la aplicación de un pulso de radiofrecuencia oscilante en la frecuencia de precesión específica del voxel. Este tipo de pulso de excitación se denomina *pulso selectivo* asociado al gradiente de selección.

En la práctica la localización de los vóxeles mediante pulsos y gradientes de selección puede ser un poco más compleja[20], pero el concepto que subyace en la localización espacial es el previamente descrito.

Dos técnicas frecuentemente usadas para espectroscopía de resonancia magnética SV ^1H en cerebro que implementan localización espacial son las secuencias STEAM (*STimulated-Echo Acquisition Mode*)[37][38] y PRESS (*Point-RESolved Spectroscopy*)[39][40].

En STEAM, la localización del voxel es realizada mediante tres (3) pulsos de excitación selectivos con ángulo de giro de 90° (Figura 1.33). La señal de eco estimulado (STE) se produce por el efecto combinado de los pulsos selectivos. La aplicación de gradientes de reenfoque y eliminación de coherencia de fase son necesarios para evitar señales de eco no deseadas[20].

El TE del eco estimulado es la suma del intervalo de tiempo que ocurre entre los pulsos selectivos 1-2 y el intervalo de tiempo entre el pulso 3 y el STE. El tiempo intermedio entre los pulsos 2-3 se denomina TM (*mix time*). Hahn describió que una secuencia de tres (3) pulsos de excitación de 90° genera cinco (5) ecos en 3 FIDs [26]. Sin embargo, cuando los pulsos 1-2 y se encuentran separados en tiempo por $TE/2$ y los pulsos 2-3 por el intervalo TM, se obtienen sólo cuatro (4) ecos (coherencias).

STEAM es una técnica que se utiliza especialmente para adquisiciones con TE corto (< 35 ms).

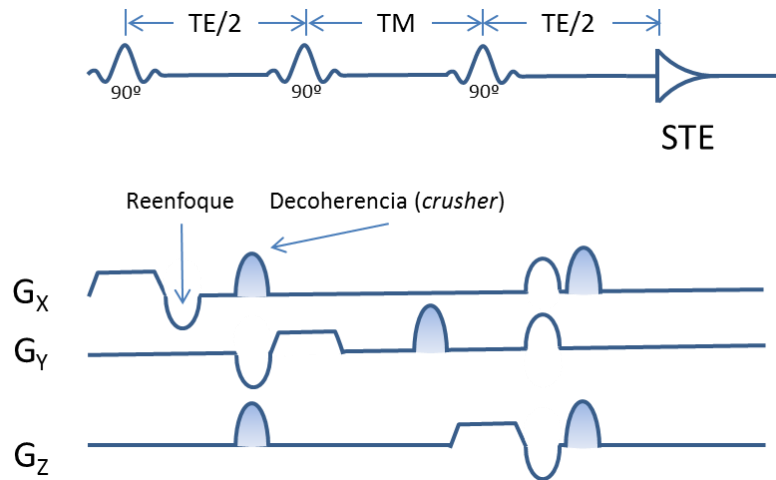


Figura 1.33. Secuencia de pulsos STEAM para localización espacial de vóxel.

La técnica PRESS también se conoce como método de doble eco de espines (*double spin-echo*) y la localización espacial del vóxel de interés se realiza mediante la aplicación de un pulso selectivo de excitación de 90° y dos pulsos selectivos de reenfoco de 180° .

La aplicación del pulso selectivo de excitación y el primer pulso selectivo de reenfoco, definen una columna de intersección C en el espacio que es el origen del primer eco. La aplicación del segundo pulso selectivo de reenfoco define un plano de corte que se interseca con la columna C lo que produce el voxel que da origen a la señal localizada en el espacio.

La amplitud del eco en PRESS es dos veces la amplitud del STE de STEAM, por lo que PRESS ofrece una mejor relación señal ruido que STEAM, tanto en secuencias de MRS con TE corto o largo.

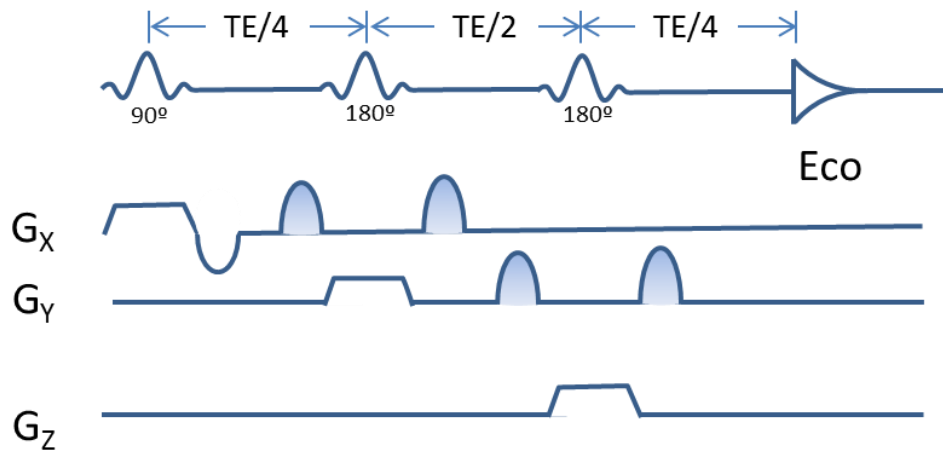


Figura 1.34. Secuencia de pulsos PRESS para localización espacial de voxel.

1.1.21. Reducción de señal de agua.

Dada la intensidad de la señal del agua, es necesaria la reducción de su efecto en el espectro para la correcta interpretación y cuantificación de las señales de las moléculas de interés (metabolitos). Las razones principales contra la no eliminación del agua en las señales SV MRS ^1H es la distorsión de la forma del espectro (línea base) y la presencia en el espectro de bandas de resonancia asociadas al agua (*sidebands*) que pueden alterar los valores espectrales en el rango de frecuencias asociadas a los metabolitos. Estas frecuencias no deseadas de resonancia del agua tienen origen en las vibraciones mecánicas de los elementos del escáner que alteran de forma periódica la intensidad de campo magnético en el voxel de interés [41].

CHESS[42] es uno de los métodos basados en secuencias de pulsos más usados para la eliminación de los efectos de la resonancia del agua. CHESS consiste en la aplicación de pulsos selectivos en frecuencia (*frequency-selective pulses*) que excita las frecuencias del agua sobre el plano transversal, reduciendo a continuación su señal de resonancia mediante la aplicación de gradientes de eliminación de coherencia (*crusher*). La ventaja de CHESS es que puede aplicarse previamente a cualquier secuencia de pulsos preservando la cantidad de señal de resonancia de los metabolitos[20].

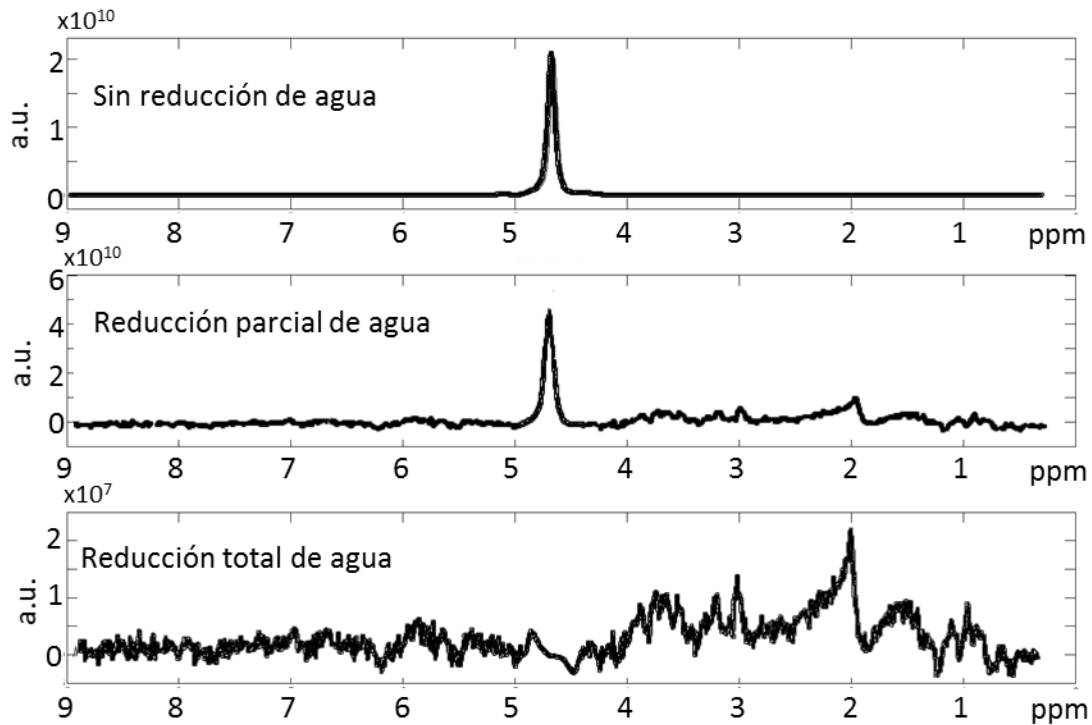


Figura 1.35. Espectro original *in vivo*, sin eliminación de agua (parte superior) mostrando el pico del agua como señal predominante. En el centro, espectro con eliminación parcial del agua, donde apenas se aprecia el pico de NAA en 2.0 ppm. Figura inferior, espectro con agua totalmente eliminada donde claramente se pueden observar los principales picos relacionadas con las diferentes moléculas de interés en MRS *in vivo*.

En cuanto a técnicas de software se emplean con frecuencia las basadas en descomposición de valores singulares (SVD), donde los mayores valores singulares de la señal corresponden a los valores de resonancia más grandes del espectro MRS (agua). Una de las técnicas SVD de remoción de la señal del agua es la variante rápida Hankel-Lanczos (HLSVD)[36] que ejecuta el proceso de remoción de forma automática, sin intervención manual o parametrización por parte del operador que procesa la señal MRS.

En cuanto a las bandas indeseadas del agua que invaden las frecuencias de resonancia de los metabolitos, estas pueden eliminarse mediante técnicas de doble secuencia de pulsos (Dreher-Leibfritz [43]), donde al espectro obtenido por la primera secuencia de pulsos se le resta el espectro obtenido por la segunda secuencia al que se le ha invertido selectivamente las resonancias de los metabolitos dejando sin invertir las resonancias del agua.

1.2 Fundamentos de separación de fuentes de señal.

1.2.1. Concepto de separación de fuentes de señal

El término separación de señales fuente se refiere al proceso de recuperar el conjunto de señales originales a partir de un conjunto de registros de señal obtenidos mediante múltiples sensores.

El proceso general de separación de fuentes trata con sistemas dinámicos no lineales donde el sistema de reconstrucción de señales originales no necesariamente está garantizado, y en caso de existir, no necesariamente es estable [44], siendo necesario cierto conjunto de restricciones (*conocimiento previo*) para lograr un adecuado método de separación.

En separación de señales pueden existir múltiples modelos matemáticos para el modelo de mezcla de señales fuentes desconocidas dependiendo del tipo de proceso que se estudia, por lo que debe existir un balance entre la especificidad de aplicación del modelo y su poder de separación.

Una de las restricciones frecuentemente realizadas en separación de fuentes está relacionada con la linealidad del modelo de mezcla. El modelos de mezcla lineal de fuentes desconocidas en presencia de ruido ha sido ampliamente utilizado en diferentes campos de investigación[44]-[51], incluyendo el procesamiento y análisis de señales biomédicas (EEG, ECG, MEG), procesamiento de datos geofísicos, análisis de imagen y telecomunicaciones, entre otros.

Formalmente, el modelo de mezcla lineal *instantánea* de fuentes y ruido aditivo discretos se expresa de la forma:

$$\mathbf{X}[t] = \mathbf{A} \mathbf{S}[t] + \boldsymbol{\varepsilon}[t] \quad (1.66)$$

En la ecuación, $\mathbf{X}[t]$ es una matriz compleja $m \times n$ que corresponde al conjunto (conocido) de observaciones obtenidas mediante m sensores. El término $\mathbf{S}[t]$ corresponde al conjunto (desconocido) de señales fuente representada como una matriz de dimensión $q \times n$, \mathbf{A} es la matriz (desconocida) de mezcla de dimensión $m \times q$ y $\boldsymbol{\varepsilon}[t]$ es el ruido aditivo representado como una matriz $m \times n$. El término *instantáneo* se refiere a que las señales observadas son capturadas por los sensores de forma simultánea, sin retraso relativo alguno entre sensores.

El objetivo final de los métodos de separación de señal que operan sobre el modelo (1.66) es el mismo: encontrar una estimación de la matriz de mezcla \mathbf{A} que represente la mejor estimación posible de la transformación de las fuentes desconocidas $\mathbf{S}[t]$ en el conjunto de datos observados $\mathbf{X}[t]$.

El conjunto de modelos de separación es tan diverso como las estrategias que se pueden diseñar para problemas específicos. De particular atención son los modelos que persiguen la separación de fuentes considerando un conjunto mínimo de restricciones sobre el conjunto de observaciones. Dichos modelos se han denominado de múltiples formas a lo largo de los años con términos como métodos no supervisados, autodidactas, no asistidos o ciegos.

Diversos métodos se han diseñado para la separación de fuentes restringiendo el conocimiento previo a un conjunto mínimo de condiciones sobre la naturaleza de las fuentes y observaciones[52][44], entre otros: Análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis*, ICA), Separación Ciega de Señales (*Blind Source Separation*, BSS), Extracción Ciega de Señales (*Blind Signal Extraction*, BSE), Deconvolución Ciega Multicanal (*Multichannel Blind Deconvolution*, MBD).

De los métodos anteriormente enumerados, son BSS e ICA los términos más ampliamente conocidos en el procesamiento de señales biomédicas y sobre ellos se referirá este capítulo.

Con frecuencia, BSS e ICA han sido tomados como sinónimos. Sin embargo, como se menciona en [44], los objetivos de BSS e ICA son distintos.

En el caso de BSS se persigue la estimación de las fuentes, aun cuando no sean estrictamente independientes e idénticamente distribuidas. En ICA se persigue maximizar la independencia estadísticas de las fuentes estimadas. En BSS se supone cierta estructura temporal de las fuentes, mientras que ICA supone la independencia estadística mutua de las fuentes. Otra diferencia concierne al orden de la estadística utilizada en ambos casos: BSS se basa en matrices de covarianza (estadística de segundo orden), mientras que ICA explota las estadísticas de orden superior de las señales e hipótesis de no normalidad (*non-gaussianity*) de las fuentes.

1.2.2. Separación “ciega” de señales fuente (BSS, Blind Source Separation)

El proceso separación de fuentes basado en sólo la información provista por las observaciones y un conocimiento previo mínimo sobre la naturaleza de las fuentes es comúnmente denominado *ciego (blind)*. Este término tiene sus orígenes en el campo de las comunicaciones digitales donde la frase *blind technique* significaba trabajar cuando el *eye* estaba cerrado (diagrama *eye* del osciloscopio)[46].

La separación ciega de señales fuente (*BSS, blind source separation*) se puede resumir en lo siguiente: dado un conjunto de observaciones $\mathbf{X}[t]$, el objetivo es estimar una transformación lineal (matriz) \mathbf{U} tal que el conjunto de señales (fuentes estimadas) $\mathbf{Y}[t] = \mathbf{UX}[t]$, optimice un conjunto de criterios mínimos impuesto *a priori* que garantice la existencia de una solución única en todos los casos y que sólo dependa del conjunto inicial de observaciones.

Dos conjuntos de criterios se han aplicado usualmente para la separación ciega de fuentes:

1. Asumir que las fuentes originales son estadísticamente independientes, idénticamente distribuidas (*i.i.d.*) en el tiempo y no-gaussianas.
2. Las fuentes tienen una estructura temporal, no son *i.i.d.* en el tiempo y pueden ser gaussianas o no-gaussianas.

En el primer caso es necesario el uso de estadísticas de orden superior a 2 (*HOS, high order statistics*) para la estimación de señales fuentes, lo que conduce a la clase de métodos denominados comúnmente como análisis de componentes principales. El segundo caso engloba a los métodos basados en estadística de segundo orden y que recurren a la posible información temporal presente en las señales fuente.

1.2.3. Análisis de componentes independientes (ICA)

Dado que en la ecuación (1.66) el conjunto de fuentes, la matriz de mezcla y los errores son desconocidos, se hace necesario establecer restricciones que permitan una estimación bien definida de $\mathbf{S}[t]$ en función de los valores observados $\mathbf{X}[t]$.

Las primera aproximación a un conjunto mínimo de restricciones sobre las fuentes $\mathbf{S}[t]$ fueron realizadas por métodos conocidos como de análisis de componentes independientes (*ICA, Independent Component Analysis*). En ICA, las fuentes se asumen no-gaussianas y estadísticamente independientes en forma mutua.

La independencia estadística es un término ampliamente discutido en libros de probabilidad y estadística. Vistas las de fuentes como un conjunto de vectores aleatorios, la independencia estadística se define como la posibilidad de factorizar la función de densidad de probabilidad (pdf) conjunta de las fuentes (p_S) como producto de las pdf marginales (p_i) de cada fuente:

$$p_S(s_1, s_2, \dots, s_q) = p_1(s_1)p_2(s_2) \dots p_q(s_q) \tag{1.67}$$

El criterio de independencia estadística tal como se plantea en la sección 1.2.2 resulta en principio complejo de verificar a la práctica debido a que requiere un conocimiento exacto de las propiedades estadísticas del conjunto de fuentes, en particular de la pdf conjunta de las fuentes, que es desconocida. Se requiere por ello la estimación no paramétrica de la pdf conjunta basada en minimización de información mutua, estimación de máxima verosimilitud o HOS tal como maximización de la no-normalidad o análisis de cumulantes.

Una condición para el análisis en ICA es la restricción de que las fuentes posean distribución no-gaussiana o sólo una fuente sea gaussiana. En esencia, esta restricción se puede explicar de forma general por la propiedad de las variables aleatorias normalmente distribuidas.

Variabes aleatorias normalmente distribuidas no correlacionadas son también estadísticamente independientes, por lo que la eliminación de la correlación de señales con distribución normal permite separar componentes estadísticamente independientes.

La *decorrelación* o *decoloración* de señales es un término que se tratará más adelante en la sección 1.2.5.3, donde se podrá observar la propiedad de ortogonalidad de las matrices de mezcla / decorrelación (separación). Por ejemplo, si tenemos un conjunto de fuentes $\mathbf{S} = s_1, s_2, \dots, s_q$ normalmente distribuidas con pdf conjunta:

$$p_S(s_1, s_2, \dots, s_q) = \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{\sum s_i^2}{2}} = \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{\|\mathbf{S}\|^2}{2}} \quad (1.68)$$

Tomando en cuenta el modelo de mezcla (1.66), la pdf queda como

$$p_S(s_1, s_2, \dots, s_q) = \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{\|\mathbf{A}\mathbf{X}\|^2}{2}} |\det \mathbf{A}| \quad (1.69)$$

Dada la ortogonalidad de \mathbf{A} se verifica que $\|\mathbf{A}\mathbf{X}\|^2 = \|\mathbf{X}\|^2$ y $|\det \mathbf{A}| = 1$ (\mathbf{A} por ser una transformación ortogonal preserva los módulos y las distancias relativas de los vectores transformados), por lo que se cumple que

$$p_S(s_1, s_2, \dots, s_q) = \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{\|\mathbf{X}\|^2}{2}} \quad (1.70)$$

La ecuación (1.70) muestra que la matriz de mezcla no altera las distribuciones de las fuentes, debido a que no aparece en la ecuación, por lo que cualquier estimación de matriz de mezcla no causa ningún efecto de separación en el contexto de ICA más allá de la reducción de la correlación. En el caso de mezcla de fuentes no-gaussianas con fuentes gaussianas, ICA podría separar las fuentes del primer grupo, pero no del segundo, por lo que si sólo existe una fuente gaussiana en la mezcla, ésta quedaría completamente identificada.

En las siguientes subsecciones se muestra dos de los criterios típicamente utilizados en ICA para la separación de fuentes estadísticamente independientes, como lo son la minimización de información mutua y la maximización de la no-normalidad de las fuentes. Una extensiva demostración de los criterios utilizados en ICA puede encontrarse en [56].

1.2.3.1. ICA por minimización de información mutua.

Un criterio popular para la maximización de la independencia estadística de las componentes $\mathbf{Y}[t]$ se basa en la minimización de la información mutua o divergencia Kullback-Leibler[53], el cual es una medida de la entropía relativa entre las pdf de las fuentes estimadas:

$$\begin{aligned} I(\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_q) &= -\mathbf{E} \log \frac{p_1(\mathbf{y}_1)p_2(\mathbf{y}_2) \dots p_n(\mathbf{y}_q)}{p_Y(\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_q)} \\ &= \left(\sum_{i=1}^q H\{\mathbf{y}_i\} \right) - H\{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_q\} \end{aligned} \quad (1.71)$$

con $H\{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_q\} = -\mathbf{E} \log p_Y(\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_q)$ y $H\{\mathbf{y}_i\} = -\mathbf{E} \log p_i(\mathbf{y}_i)$, \mathbf{E} operador de valor esperado.

En el caso del modelo lineal de mezcla de fuentes con \mathbf{A} invertible ($m = q$, mismo número de observaciones que fuentes), el criterio de separación en ICA asume la anulación de la entropía relativa conjunta de las fuentes estimadas $H\{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_q\}$ y que la entropía relativa de las fuentes originales $\mathbf{S}[t]$ está relacionada con la entropía relativa de las observaciones $\mathbf{X}[t]$ mediante la fórmula:

$$H\{\mathbf{S}[t]\} = H\{\mathbf{X}[t]\} + \log|\det(\mathbf{A}^{-1})| \quad (1.72)$$

La fórmula (3.4) indica que la entropía relativa (y por lo tanto la información mutua) de cada componente s_i de $\mathbf{S}[t]$ depende de la entropía relativa de sólo un componente x_j de $\mathbf{X}[t]$.

Tomando en cuenta la ecuación $\mathbf{Y}[t] = \mathbf{u}\mathbf{X}[t]$ y que la ecuación (1.72) es igualmente aplicable al conjunto de fuentes estimadas $\mathbf{Y}[t]$, el problema de separación pasa por encontrar una matriz \mathbf{u} que minimice la expresión:

$$C(\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^q H\{\mathbf{y}_i\} - \log|\det(\mathbf{u})| \quad (1.73)$$

El criterio de costo $\mathcal{C}(\mathbf{U})$ sólo depende de términos de entropía relativa (no conjunta) $H\{\mathbf{y}_i\}$, los cuales pueden estimarse a partir de los valores $\mathbf{Y}[t]$ dependientes de \mathbf{U} y de las observaciones $\mathbf{X}[t]$ mediante estimadores de función de densidad basados en kernel [54][55].

Dado $H\{\mathbf{y}_i\} = -\mathbf{E} \log p_i(\mathbf{y}_i)$, el término $p_i(\mathbf{y})$ se puede estimar en forma no paramétrica (los datos determinan su distribución subyacente) mediante la fórmula:

$$\hat{p}_i(\mathbf{y}) = \frac{1}{nh\hat{\sigma}_{y_i}} \sum_{j=1}^n \mathcal{K} \left[\frac{\mathbf{y} - \mathbf{y}_i(j)}{h\hat{\sigma}_{y_i}} \right] \quad (1.74)$$

donde \mathcal{K} es un kernel, una función simétrica no necesariamente positiva con integral igual a la unidad, lo que la convierte en una función de densidad; h es un parámetro de suavizado y $\hat{\sigma}_{y_i}$ el estimado de la varianza dado por:

$$\hat{\sigma}_{y_i} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n [\mathbf{y}_i(j) - \bar{\mathbf{y}}_i]^2 \quad (1.75)$$

1.2.3.2. ICA por maximización de la no-normalidad

El teorema central del límite (TCL) es un resultado ampliamente conocido en estadística que básicamente enuncia que la distribución de la suma de variables aleatorias independientes con distribuciones marginales arbitrarias, tiende a ser normal.

Para datos reales típicos, una posible interpretación del TCL es que la distribución marginal de las fuentes es menos gaussiana que la distribución de los datos que generan. Este es el argumento que conduce a la separación de fuentes mediante maximización de la no-normalidad de las fuentes estimadas.

Dado que $\hat{\mathbf{S}}[t] = \mathbf{Y}[t] = \mathbf{U}\mathbf{X}[t]$, se puede realizar el análisis de la distribución de las fuentes estimadas a través de una función que describa el grado de normalidad (*gaussianity*) de sus componentes a medida que se varía los valores estimados de la matriz de separación \mathbf{U} .

Una función ampliamente utilizada en ICA para la medición de la no-normalidad de las señales es la curtosis, o cumulante de cuarto orden. La curtosis de una variable aleatoria \mathbf{y} se define como:

$$\mathbf{E}\{\mathbf{y}\} = \mathbf{E}\{\mathbf{y}^4\} - 3\mathbf{E}\{\mathbf{Y}^2\}^2 \quad (1.76)$$

En el caso que las fuentes s_i se supongan con media 0 y varianza igual a la unidad ($\mathbf{E}\{s_i^2\} = \mathbf{1}$), la fórmula (1.76) se simplifica a

$$\mathbf{E}\{s_i\} = \mathbf{E}\{s_i^4\} - 3 \quad (1.77)$$

que muestra que la curtosis es la versión normalizada del cuarto momento centrado $E\{s_i^4\}$. Si la distribución de la variable s_i fuera normal, el cuarto momento sería $E\{s_i^4\} = 3E\{s_i^2\}^2 = 3$, por lo que su curtosis sería 0. Típicamente, si la distribución de s_i se aleja de la distribución normal, su curtosis se aleja de 0.

En los métodos ICA que utilizan la curtosis para separación de fuentes, el objetivo es la maximización de la función $kurt(\mathbf{Y}[t])$ [56]. Nótese que

$$kurt(\mathbf{Y}[t]) = kurt(\mathbf{UX}[t]) = kurt(\mathbf{UAS}[t]) = kurt(\mathbf{VS}[t]) \quad (1.78)$$

Por propiedad aditiva de la curtosis se tiene que

$$kurt(\mathbf{VS}[t]) = kurt(v_1s_1 + \dots + v_qs_q) = \sum_{i=1}^q v_i^4 kurt(s_i) \quad (1.79)$$

Debido a que la varianza de las fuentes (y sus estimados) es igual a $E\{\mathbf{S}[t]^2\} = E\{\mathbf{Y}[t]^2\} = 1$ y estadísticamente independientes, la maximización de (1.79) está sujeta a la restricción:

$$E\{\mathbf{Y}[t]^2\} = E\{(\mathbf{VS}[t])^2\} = \sum_{i=1}^q v_i^2 E\{s_i^2\} = \sum_{i=1}^q v_i^2 = 1 \quad (1.80)$$

La ecuación (1.80) implica que la optimización de (1.78) está restringida a la hipersfera $\sum_{i=1}^q v_i^2 = 1$.

En [56] se muestra que el máximo de la ecuación (1.78) se logra cuando una de los componentes v_i es igual a ± 1 y el resto son nulos, lo que equivale a decir que la curtosis se maximiza cuando una fuente estimada $y \in \mathbf{Y}[t]$ corresponde a una fuente s_i independiente.

1.2.4. Condiciones para la separación de fuentes mediante análisis de componentes independientes (ICA)

El análisis de componentes independientes (ICA) ha sido utilizado en diferentes enfoques como un método para la separación ciega de señales de moléculas *in vivo* a partir de la señal MRS [46][49][51][4]-[7]. El objetivo de estos métodos es encontrar un conjunto de componentes estadísticamente independientes (ICs) desde las señales MRS no promediadas y relacionar las ICs con señales de moléculas individuales (Figura 1.36).

Los métodos basados en ICA clásico toman como ciertas las siguientes condiciones[46]:

- a. Todas las ICs o *fuentes* admiten una función de densidad de probabilidad (*pdf*) $p_i(s_i)$
- b. Cualquier fuente s_i es estadísticamente independiente (*i*) de otra fuente $s_j, i \neq j$

- c. Cada fuente s_i es una secuencia de variables aleatorias idénticamente distribuidas (*id*) con pdf $p_i(s_i)$.

Para cualquier par de fuentes diferentes, $s_i, s_j, i \neq j$, no necesariamente se cumple que $p_i(s_i) = p_j(s_j)$, es decir, diferentes fuentes pueden tener diferentes pdf.

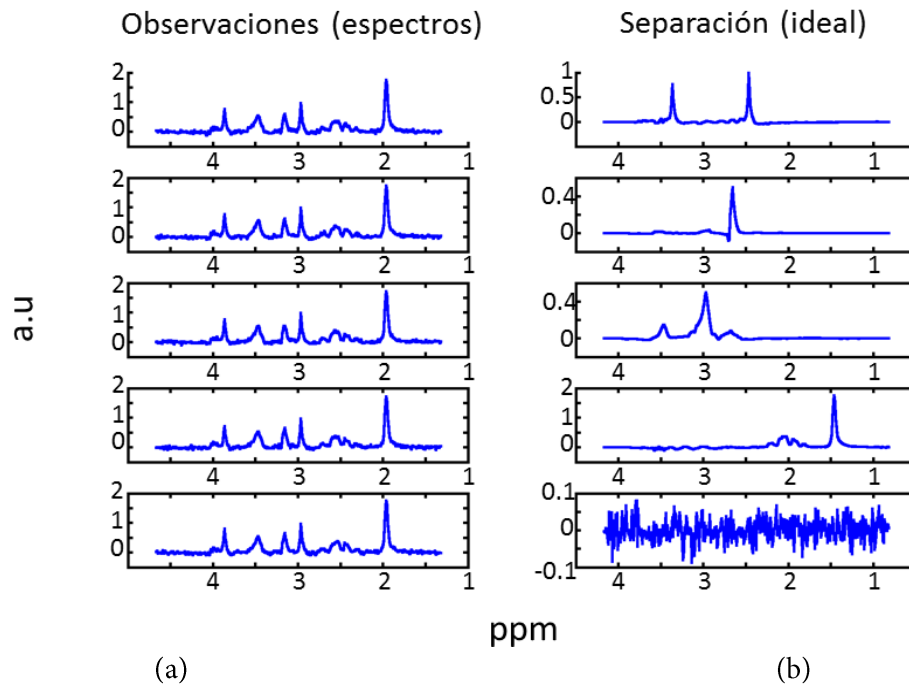


Figura 1.36. Separación ideal de señales MRS mediante BSS. Las observaciones de una señal MRS (a) se descomponen en un conjunto de componentes de señal (fuentes) más ruido (b) que permiten reconstruir mediante una combinación lineal a las observaciones originales. El poder de separación un de método de separación de fuentes M depende de las hipótesis impuestas en M sobre las características de las señales fuente.

1.2.5. BSS mediante estadística de segundo orden (SOS)

El punto central en BSS reside en la restricción impuesta sobre la independencia estadística de las fuentes. Sin embargo, cuando se asumen ciertas adicionales sobre la naturaleza de las fuentes, se pueden definir criterios para la separación distintos a la independencia estadística, como los basados en medida de dispersión de valores (*sparseness*) de componentes mediante análisis de curtosis o evaluación de índice Gini[57], restricciones de no-negatividad o estructura temporal de las fuentes.

En el caso de que las señales fuente se consideren no estacionarias y con cierta estructura temporal, la correlación temporal de las fuentes sería no nula y por lo que es posible aplicar criterios menos restrictivos que la independencia estadística para la estimación de la matriz de mezcla [58][44].

Los métodos de separación que toman ventaja de la estructura temporal de las fuentes $\mathbf{S}[t]$ se conocen como métodos basados en estadística de segundo orden (SOS, *Second Order Statistics*)[46][62]-[64][66]. En comparación con métodos basados en ICA clásico, los algoritmos de SOS explotan propiedades de conjunto de matrices de covarianza desplazadas en tiempo, que les permiten la separación de fuentes aun siendo no estacionarias, con ruido coloreado o con distribución normal [46]. Las señales fuente estimadas SOS están no correlacionadas en segundo orden, pero no son necesariamente independientes en términos estadísticos.

Los métodos SOS fundamentan la obtención de las fuentes estimadas $\mathbf{Y}[t]$ en la descomposición espectral de la matriz de covarianza de las observaciones $\mathbf{X}[t]$ mediante diagonalización (obtención de autovalores) o descomposición de valores singulares (SVD) y aplicación de diagonalización conjunta de matrices de covarianza desplazadas en tiempo (JD, *joint diagonalization* [59]).

Diferentes algoritmos han sido diseñados para la extracción de fuentes basados en SOS, como AMUSE[60], EVD[61], SOBI-RO [63], SONS[58][64] o SAD[65], y esencialmente restringen el conocimiento previo sobre las señales a las siguientes condiciones:

- a. La matriz de mezcla \mathbf{A} es de rango completo en el espacio columna.
- b. Las fuentes están espacialmente no correlacionadas, pero son señales estocásticas temporalmente correlacionadas (coloreadas) con media cero.
- c. Las fuentes son señales estacionarias o no-estacionarias de segundo orden (varianza cambia con el tiempo).
- d. El ruido es aditivo, espacialmente correlacionado, no correlacionado temporalmente (blanco) e independiente de las fuentes.

En particular, punto (a) se relaciona con la inversión (o pseudo-inversión según el caso) de la matriz de mezcla que permite el cálculo de la matriz de separación \mathbf{U} . Una de las consecuencias principales de esta condición es que existen mezclas de señales que no pueden ser separadas debido a la inexistencia de la inversa (o existencia de pseudoinversa degenerada), como se ilustra en el ejemplo de la Figura 1.37

En los puntos (b) y (c), las fuentes se suponen autocorrelacionadas a ciertos lapsos de tiempo τ :

$$E\{s_i[t]s_j[t - \tau]\} = \delta_{ij}\gamma_i(t, \tau) \quad (1.81)$$

con δ_{ij} delta de Kronecker ($\delta_{ii} = 1, \delta_{ij} = 0 \ i \neq j$) y γ_i varianzas variable en el tiempo (t) y no nula en ciertos intervalos $\tau > 0$.

Finalmente el punto (d) implica que

$$E\{\boldsymbol{\varepsilon}[t] \boldsymbol{\varepsilon}[t - \tau]\} = \delta_{0\tau} \mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}} = \mathbf{R}_{\boldsymbol{\varepsilon}}(\tau) \quad (1.82)$$

Con $\mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}}$ matriz arbitraria de covarianza de tamaño $m \times m$ y $\mathbf{R}_{\boldsymbol{\varepsilon}}$ matriz de covarianza.

Los métodos de separación de fuentes basados en estadística de segundo orden poseen ciertas ventajas sobre los métodos originales de ICA[46]: la utilización de estadísticas de segundo orden, de menor complejidad que el uso de estadísticas de orden superior, la posibilidad de separación de fuentes gaussianas y no-gaussianas y la existencia de algoritmos eficientes para la computación de la diagonalización conjunta de matrices de covarianza desplazadas en tiempo.

1.2.5.1. Relación de covarianza entre fuentes y observaciones

Dada la definición de covarianza $\mathbf{R}_X(\tau) = E\{\mathbf{X}[t]\mathbf{X}[t - \tau]\}$ y bajo el supuesto de las condiciones (a)-(d), tenemos que

$$\begin{aligned} \mathbf{R}_X(\tau) &= E\{\mathbf{X}[t]\mathbf{X}[t - \tau]\} = E\{(\mathbf{A}\mathbf{S}[t] + \boldsymbol{\varepsilon}[t])(\mathbf{A}\mathbf{S}[t - \tau] + \boldsymbol{\varepsilon}[t - \tau])\} \\ &= E\{\mathbf{A}\mathbf{S}[t] \mathbf{A}\mathbf{S}[t - \tau]\} + E\{\boldsymbol{\varepsilon}[t]\boldsymbol{\varepsilon}[t - \tau]\} \end{aligned} \quad (1.83).$$

De (1.83), (1.82), y por propiedades del operador de covarianza sobre transformaciones lineales, se puede derivar que la matriz de covarianza $\mathbf{R}_X(\tau)$ es igual a

$$\mathbf{R}_X(\tau) = \mathbf{A}\mathbf{R}_S(\tau)\mathbf{A}^H + \delta_{0\tau}\mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}} \quad (1.84).$$

Los términos cruzados $E\{\mathbf{A}\mathbf{S}[t]\boldsymbol{\varepsilon}[t - \tau]\}$ y $E\{\mathbf{A}\mathbf{S}[t - \tau]\boldsymbol{\varepsilon}[t]\}$ se anulan debido al punto (d) de las condiciones impuestas sobre las señales.

La ecuación (1.84) de la matriz de covarianza de las observaciones $\mathbf{X}[t]$ se puede expandir dependiendo del lapso τ en las expresiones:

$$\begin{aligned} \mathbf{R}_X(0) &= \mathbf{A}\mathbf{R}_S(0)\mathbf{A}^H + \mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}} \\ \mathbf{R}_X(\tau) &= \mathbf{A}\mathbf{R}_S(\tau)\mathbf{A}^H, \quad \tau > 0 \end{aligned} \quad (1.85).$$

Estas ecuaciones se pueden reordenar de la forma siguiente:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{R}}_X(0) &= \mathbf{R}_X(0) - \mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}} = \mathbf{A}\mathbf{R}_S(0)\mathbf{A}^H \\ \tilde{\mathbf{R}}_X(\tau) &= \mathbf{R}_X(\tau) = \mathbf{A}\mathbf{R}_S(\tau)\mathbf{A}^H, \quad \tau > 0 \end{aligned} \quad (1.86).$$

En el caso de sobredeterminación de observaciones sobre fuentes ($m > q$) se podría realizar una estimación $\hat{\sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}^2$ de la varianza del ruido a partir del promedio de los $m - q$ autovalores de $\mathbf{R}_X(0)$ [44], y $\mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}}$ adquiere la forma $\mathbf{G}_{\boldsymbol{\varepsilon}} = \hat{\sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}^2 \mathbf{I}_m$, por lo que el sistema de ecuaciones en (1.86) queda:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{R}}_X(0) &= \mathbf{R}_X(0) - \hat{\sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}^2 \mathbf{I}_m = \mathbf{A}\mathbf{R}_S(0)\mathbf{A}^H \\ \tilde{\mathbf{R}}_X(\tau) &= \mathbf{A}\mathbf{R}_S(\tau)\mathbf{A}^H, \quad \tau > 0 \end{aligned} \quad (1.87).$$

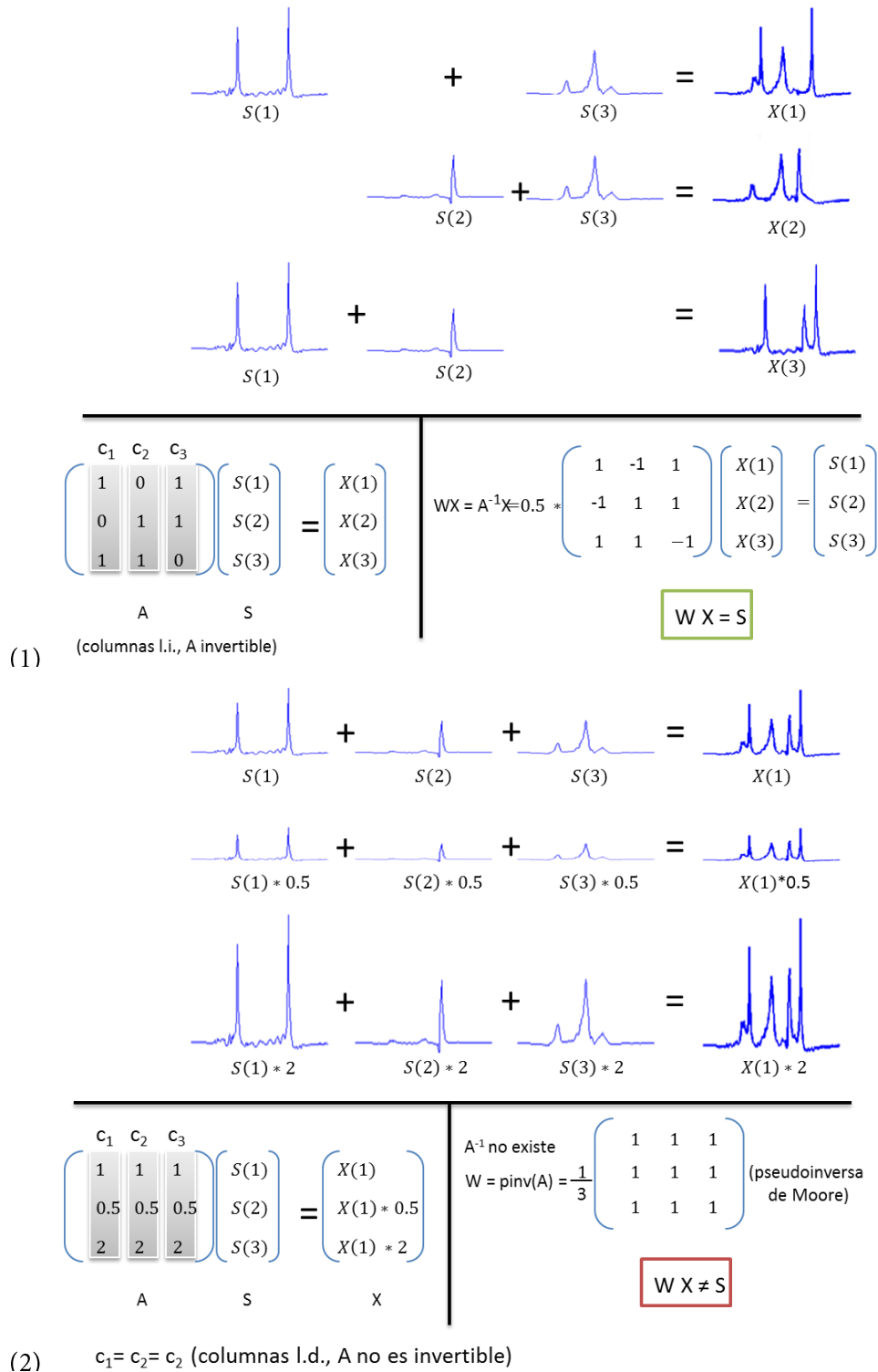


Figura 1.37. Ejemplo de separación de fuentes a partir de observaciones (sin ruido). Si la matriz de mezcla A (1) es invertible, ello permite la separación de componentes a partir de las observaciones X. En (2) se muestra el caso en que la inversa de la matriz de mezcla no existe y su pseudoinversa es degenerada, por lo que no es posible separar las fuentes a partir del conjunto de observaciones.

1.2.5.2. Ambigüedad en la estimación de matriz de separación en BSS SOS

La identificación única en forma ciega de la matriz de mezcla \mathbf{A} en la ecuación (1.66) no es posible debido a que existen múltiples soluciones dependientes de la escala y permutación de las fuentes desconocidas $\mathbf{S}[t]$:

$$(1) \mathbf{AS}[t] = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1q} \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{m1} & \dots & a_{mq} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s_{11} & \dots & s_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ s_{q1} & \dots & s_{qn} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}/k_1 & \dots & a_{1q}/k_q \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{m1}/k_1 & \dots & a_{mq}/k_q \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 * s_{11} & \dots & k_1 * s_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ k_q * s_{q1} & \dots & k_q * s_{qn} \end{bmatrix}$$

$$(2) \mathbf{AS}[t] = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & a_{1q} \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{m1} & \dots & a_{mq} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s_{11} & \dots & s_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ s_{q1} & \dots & s_{qn} \end{bmatrix} \Leftrightarrow \begin{bmatrix} a_{1q} & \dots & a_{11} \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{mq} & \dots & a_{m1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s_{q1} & \dots & s_{qn} \\ \dots & \dots & \dots \\ s_{11} & \dots & s_{1n} \end{bmatrix} = \mathbf{A}'\mathbf{S}'[t]$$

Figura 1.38. Ejemplo de absorción de factor de escala y permutación en separación de fuentes. La identificación única de la matriz \mathbf{A} no es posible debido a que existen múltiples soluciones que dependen de la escala elegida para las fuentes y de la permutación de las fuentes en $\mathbf{S}[t]$. En (1), para todo entero $k > 0$ se tiene una solución válida para la matriz de mezcla \mathbf{A} . En (2) la solución $\mathbf{A}'\mathbf{S}'[t]$ es equivalente a $\mathbf{AS}[t]$.

Dado que no es posible la identificación única de las fuentes $\mathbf{S}[t]$ debido al factor de escala, se puede suponer sin pérdida de generalidad que las fuentes poseen varianza igual a la unidad, ya que \mathbf{A} absorbe las constantes de normalización de la varianza de cada fuente.

1.2.5.3. Decoloración (*whitening*)

Las fuentes estimadas $\mathbf{Y}[t]$ deben cumplir la restricción impuesta sobre las fuentes originales $\mathbf{S}[t]$ de no correlación en segundo orden, lo que implica que la matriz de covarianza \mathbf{R}_Y de $\mathbf{Y}[t]$ debe ser igual a la matriz identidad \mathbf{I}_m .

Típicamente los algoritmos de BSS SOS ejecutan la reducción de la correlación de segundo orden mediante un paso de *decoloración* (*prewhitening* o simplemente *whitening*). Este paso también conocido como *esferización* (*spherizing*), *estandarización* (*standarization*) tiene como objetivo permitir el mejor rendimiento posible en el paso posterior de separación de señales restringiéndolo a la búsqueda de una matriz unitaria de rotación que maximice un criterio de separación más fuerte, como en el caso de la diagonalización conjunta de matrices de covarianza[66]. Adicionalmente, el paso de decoloración minimiza los efectos del vector de ruido $\boldsymbol{\varepsilon}[t]$ y permite proyectar los datos en el *subespacio q-dimensional de fuentes* (reducción de dimensión de los datos)[46].

La decoloración del ruido es un tema bien estudiado en el procesamiento de señales, análisis de componentes principales (PCA), ICA y diversos métodos de BSS[45][46][56][67][68].

En la decoloración estándar se realiza la descomposición espectral de la estimación $\widehat{\mathbf{R}}_X(0)$ de la matriz de covarianza de las observaciones:

$$\widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(0) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \mathbf{X}_k[t] \mathbf{X}_k[t]^* - \hat{\sigma}_{\varepsilon}^2 \mathbf{I}_m \quad (1.88)$$

$$\widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(0) = \mathbf{V} \mathbf{D} \mathbf{V}^H \quad (1.89)$$

La matriz $\mathbf{W} = \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{V}^H$ permite realizar la decoloración sobre las observaciones $\mathbf{X}[t]$:

$$\underline{\mathbf{X}}[t] = \mathbf{W} \mathbf{X}[t] = \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{V}^H \mathbf{X}[t] \quad (1.90)$$

De este modo las matriz de covarianza estimada sobre las observaciones decoloradas cumple con

$$\widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(0) = \mathbf{W} \widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(0) \mathbf{W}^H = \mathbf{I}_m \quad (1.91)$$

Similarmente para la matriz de covarianza desplazada en tiempo se tiene que su versión decolorada es:

$$\widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(\tau) = \mathbf{W} \widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(\tau) \mathbf{W}^H \quad (1.92)$$

1.2.5.4. Separación de fuentes mediante diagonalización simultánea de matrices de covarianza

La correlación estimada $\widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(\tau)$ tiene una descomposición espectral que puede describirse como

$$\widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(\tau) = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{U}^H \quad (1.93)$$

Con \mathbf{U} matriz unitaria y $\mathbf{\Sigma}$ matriz diagonal.

Tomando en cuenta las propiedades de las matrices unitarias, se puede verificar que $\mathbf{U}^H \widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(\tau) \mathbf{U}$ cumple con las siguientes relaciones:

$$\mathbf{U}^H \widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(0) \mathbf{U} = \mathbf{U}^H \mathbf{W} \widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(0) \mathbf{W}^H \mathbf{U} = \mathbf{I}_m \quad (1.94)$$

$$\mathbf{U}^H \widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}(\tau) \mathbf{U} = \mathbf{U}^H \mathbf{W} \widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(\tau) \mathbf{W}^H \mathbf{U} = \mathbf{U}^H \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{U}^H \mathbf{U} = \mathbf{\Sigma} \quad (1.95)$$

La matriz $\widehat{\mathbf{R}}_{\underline{\mathbf{X}}}$ ha sido *simultáneamente* diagonalizada por la matriz $\mathbf{U}^H \mathbf{W} = \mathbf{U}^H \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{V}^H$, y representa una matriz de separación válida según se muestra en la sección 1.2.5.5.

1.2.5.5. Matriz de permutación generalizada

Bajo la restricción de no correlación espacial de las fuentes $\mathbf{S}[t]$ y del sistema de ecuaciones (1.87) se puede observar que para algún $\tau \geq 0$, $\mathbf{R}_{\mathbf{S}}(0)$ y $\mathbf{R}_{\mathbf{S}}(\tau)$ son matrices diagonales, por lo que la pseudoinversa $\mathbf{A}^{\#}$ se identifica por la diagonalización simultánea de $\widehat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}(0)$

y $\tilde{\mathbf{R}}_X(\tau)$ siempre y cuando se cumpla que $\mathbf{R}_S(0)^{-1}\mathbf{R}_S(\tau)$ tengan distintos valores en su diagonal. Esto se conoce como teorema de *matriz de permutación generalizada*[58] y es un resultado ampliamente utilizado en distintos métodos de separación SOS [58][60][63][64].

El teorema de matriz de permutación generalizada establece que si $\mathbf{A}_1, \mathbf{D}_1$ son matrices $n \times n$ diagonales con valores positivos y $\mathbf{A}_2, \mathbf{D}_2$ son matrices $n \times n$ con valores diagonales no nulos que cumplen con la relación:

$$\begin{aligned} \mathbf{D}_1 &= \mathcal{A}\mathbf{A}_1\mathcal{A}^H \\ \mathbf{D}_2 &= \mathcal{A}\mathbf{A}_2\mathcal{A}^H \end{aligned} \tag{1.96}$$

entonces $\mathcal{A} = \mathbf{P}\mathbf{A}$ es la matriz de permutación generalizada si la matriz $\mathbf{D}_1^{-1}\mathbf{D}_2$ y la matriz $\mathbf{A}_1^{-1}\mathbf{A}_2$ tienen distintas entradas diagonales.

La matriz \mathbf{P} es una matriz estándar de permutación, $\mathbf{A} = \mathbf{P}^T\mathbf{D}_1^{\frac{1}{2}}\mathbf{P}\mathbf{A}_1^{-\frac{1}{2}}$ y \mathbf{A}_1 una matriz diagonal con entradas pertenecientes al conjunto $\{-1, +1\}$.

La matriz $\mathbf{A}^\# = \mathbf{U}^H\mathbf{D}^{-\frac{1}{2}}\mathbf{V}^H = \mathbf{U}$ calculada en la sección 1.2.5.4 cumple con las características de una matriz de permutación generalizada que la convierte en una matriz de separación válida para estimar el conjunto de fuentes $\mathbf{S}[t]$, salvo permutación y escalado de las fuentes originales.

1.2.5.6. Separación de fuentes mediante diagonalización robusta conjunta aproximada

El paso de diagonalización simultánea depende de la correcta escogencia del lapso de tiempo τ para la estimación precisa de la matriz de covarianza del ruido. En [44] se afirma que luego de extensivos experimentos con data real, $\tau = 1$ representa una buena opción para la separación simultánea.

Un enfoque distinto es el planteado en [69]-[74] donde la diagonalización simultánea de matrices de covarianza es reemplazada por el método de *diagonalización conjunta aproximada de matrices de covarianza (AJD)*.

La AJD consiste esencialmente en una generalización de la diagonalización simultánea, al considerar una combinación lineal de múltiples matrices de correlación $\hat{\mathbf{R}}_X$ desplazadas a distintos lapsos de tiempo τ_i :

$$\overline{\mathbf{R}}_X(\alpha) = \sum_{i=1}^L \alpha_i \hat{\mathbf{R}}_X(\tau_i) \tag{1.97}$$

Cuando L es mayor que 2, existe una sobredeterminación que impide encontrar una matriz de diagonalización exacta, por lo que es necesario un criterio que permita la correcta definición del problema de diagonalización conjunta.

El criterio típicamente usado para la AJD es el de la minimización de una función de costo general:

$$J(\mathbf{U}, \boldsymbol{\Sigma}_i) = \sum_{i=1}^L \left\| \widehat{\mathbf{R}}_X(\tau_i) - \mathbf{U} \boldsymbol{\Sigma}_i \mathbf{U}^H \right\|_F^2 \quad (1.98)$$

donde $\|\mathbf{A}\|_F = \sqrt{\text{tr}(\mathbf{A}^H \mathbf{A})}$ es la norma de Frobenius.

En [71] se demostró que el problema de estimación de la matriz unitaria \mathbf{U} en (1.98) es equivalente a la minimización de la función de costo:

$$J(\mathbf{U}) = \sum_{i=1}^L \text{off} \left\{ \mathbf{U}^H \widehat{\mathbf{R}}_X(\tau_i) \mathbf{U} \right\} \quad (1.99)$$

donde $\text{off}(\mathbf{A}) = \sum_{i \neq j} |a_{ij}|^2$.

La ecuación (1.99) simplifica el cálculo de la matriz de separación $\mathbf{U} = \mathbf{U}^H \mathbf{W}$ respecto a (1.98) dado que no es necesaria la estimación de las diagonales $\boldsymbol{\Sigma}_i$.

1.2.6. Reducción de dimensión de los datos

En la sección 1.2.5.3 se menciona cómo el paso de decoloración contribuye a la reducción de la dimensión de los datos, minimizando los efectos del vector de ruido $\boldsymbol{\varepsilon}[t]$. Esta reducción se debe a que la dimensión de las observaciones decoloradas $\underline{\mathbf{X}}[t]$ se reduce de $m \times n$ a $q \times n$ (q número de fuentes), por la aplicación de la transformación \mathbf{W} sobre las observaciones $\mathbf{X}[t]$ en la ecuación (1.90).

Cuando el número de observaciones es igual al número de fuentes ($m = n$), la dimensión de \mathbf{W} es ($m \times m$) dado que depende de la dimensión de la matriz diagonal de autovalores \mathbf{D} ($m \times m$) y de la matriz unitaria $\mathbf{V}(m \times m)$.

En el caso de sobredeterminación de señales en presencia de ruido (más observaciones que fuentes y ruido aditivo), los métodos BSS SOS permiten la proyección del espacio de observaciones al subespacio de las señales generado por los q autovectores en \mathbf{V} con los mayores autovalores en \mathbf{D} . La dimensión de la matriz \mathbf{D} de autovalores se ve reducida a $q \times q$ y la dimensión de la matriz unitaria \mathbf{V} a $m \times q$, por lo que la dimensión final de \mathbf{W} queda en $q \times m$.

La Figura 1.39 muestra en forma gráfica el concepto de proyección de un conjunto de vectores sobre un subespacio vectorial.

En el caso de número de fuentes desconocidas se puede estimar \hat{q} basados en criterios de teoría de la información tales como el criterio de Akaike (AIC)[75] o el de longitud de descripción mínima (MDL)[76], los cuales minimizan una función de costo tomando en cuenta el conjunto de menores autovalores de la matriz de covarianza $\hat{\mathbf{R}}_{\mathbf{X}}$ asociados a la componente de ruido $\boldsymbol{\varepsilon}[t]$.

En el modelo básico de ICA, las condiciones impuestas por los criterios de optimización de la independencia estadística implican que el número de observaciones deba ser igual al número de fuentes.

Por ejemplo, en ICA por minimización de la entropía relativa, se puede que la fórmula (1.72) indica que la información mutua de cada componente s_i de $\mathbf{S}[t]$ depende de sólo un componente x_j de $\mathbf{X}[t]$, para alguna correspondencia sobreyectiva y uno-a-uno entre los índices i de las fuentes y los índice j de las observaciones. Esto obliga a realizar el análisis ICA en problemas donde el número de observaciones es igual al número de fuentes

En el caso de sobredeterminación de las observaciones, el ICA clásico no provee un mecanismo de reducción de dimensión de los datos como en el caso de BSS, lo que obligaría a reducir el número de observaciones o a calcular un número de fuentes que dependan del número de observaciones. Otra opción más plausible consistiría en la reducción de la dimensión de los datos por decoloración como en el caso de BSS, lo que lleva a la técnica mixta de la aplicación de PCA+ICA.

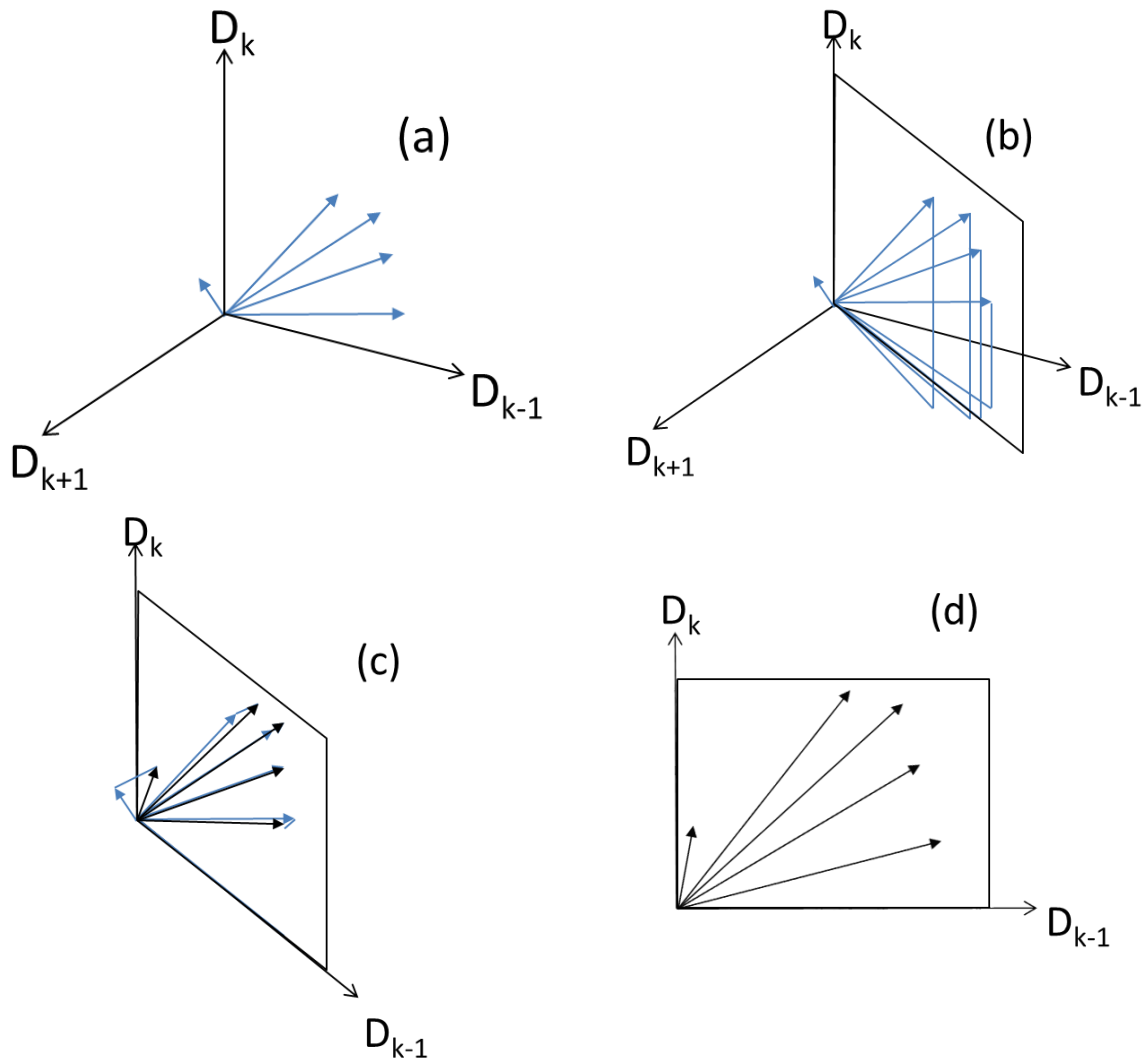


Figura 1.39. El procedimiento de decoloración robusta permite en forma simultánea la reducción de la dimensión del espacio de las observaciones y decoloración del ruido. En el espacio de las observaciones de dimensión $k+1$ (a) Esto permite la proyección de las observaciones originales en el subespacio generado por las señales fuentes (b). Las señales fuentes forman una base vectorial de dimensión menor que el número de observaciones originales.

1.2.7. Reducción de la correlación del ruido en señales de múltiples canales

El método de combinación coherente aplicados a las señales MRS multicanal (sección 1.1.13.1) permite aumentar el SNR de la señal combinada resultante, reduciendo la cancelación de fase y el desplazamiento del pico de referencia del agua libre.

Dependiendo de la calidad de la electrónica de escáner MR, cierto acople eléctrico o magnético entre las bobinas receptoras y circuitos electrónicos puede generar *correlaciones* en el ruido presente en los canales Y_c . Los diseños de equipos actualmente reduce de forma sustancial el acople entre sus componentes electrónicos, aunque cierto acople residual puede detectarse en las señales de los canales[72][73].

La combinación lineal de canales con ruido correlacionado puede alterar la distribución de los valores de la señal combinada de los canales y de su espectro, tal como se ejemplifica en la Figura 1.40.

La reducción de la correlación o *decoloración* (*whitening*) del ruido es un tema bien estudiado en el procesamiento de señales, análisis de componentes principales (PCA), análisis de componentes independientes (ICA) y diferentes métodos de separación ciega de fuentes (*blind source separation, BSS*)[45][46][67][68].

Mediante la decoloración de las señales de los canales se logra cierto incremento del SNR, como se muestra en [72], donde la decoloración de los canales se realiza mediante la aplicación de análisis de componentes principales (PCA) sobre el vector $\boldsymbol{\varepsilon} = \langle \boldsymbol{\varepsilon}_0 \dots \boldsymbol{\varepsilon}_{m_c-1} \rangle$ compuesto por la señal de ruido de cada canal:

$$\mathbf{R}_{\boldsymbol{\varepsilon}} = \mathbf{E}\mathbf{D}\mathbf{E}^H \quad (1.100)$$

$$\mathbf{W} = \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}}\mathbf{R}_{\boldsymbol{\varepsilon}} \quad (1.101)$$

$$\mathbf{x}_w[\mathbf{t}] = \mathbf{W}\mathbf{x}[\mathbf{t}] \quad (1.102)$$

La descomposición espectral de la matriz de covarianza $\mathbf{R}_{\boldsymbol{\varepsilon}}$ (ecuación (1.100), \mathbf{D} matriz diagonal de autovalores, \mathbf{E} matriz de autovectores) permite el cálculo de la matriz de decoloración \mathbf{W} .

La aplicación de la transformación \mathbf{W} sobre las señales correlacionadas de los canales $\mathbf{x}[\mathbf{t}]$, resulta en un conjunto de señales no correlacionadas $\mathbf{x}_w[\mathbf{t}]$ tal como se expresa en la ecuación (1.102).

Como resultado de la decoloración, las componentes propias de la matriz de covarianza (autovalores) son ecualizadas en módulo, lo que significa que ningún ruido de un canal puede por sí mismo aportar información sobre el ruido en otro canal distinto. El ejemplo de la Figura 1.40 muestra como la distribución de valores de la combinación de canales y el SNR cambia como consecuencia de la decorrelación del ruido entre canales, y la independencia lineal de los autovectores de la matriz de covarianza de los canales decorrelacionados.

La separación de fuentes ha sido ampliamente aplicada sobre señales MRS de canales combinados[2][5][6][7][49][51], mientras que ciertos enfoques han utilizado la señal MRS multicanal para eliminar la correlación del ruido de los canales antes de su combinación[28][48][72][78]. En [72] la decorrelación del ruido de los canales mediante PCA también es realizada antes de la combinación de los canales, obteniendo cierta ganancia en la SNR.

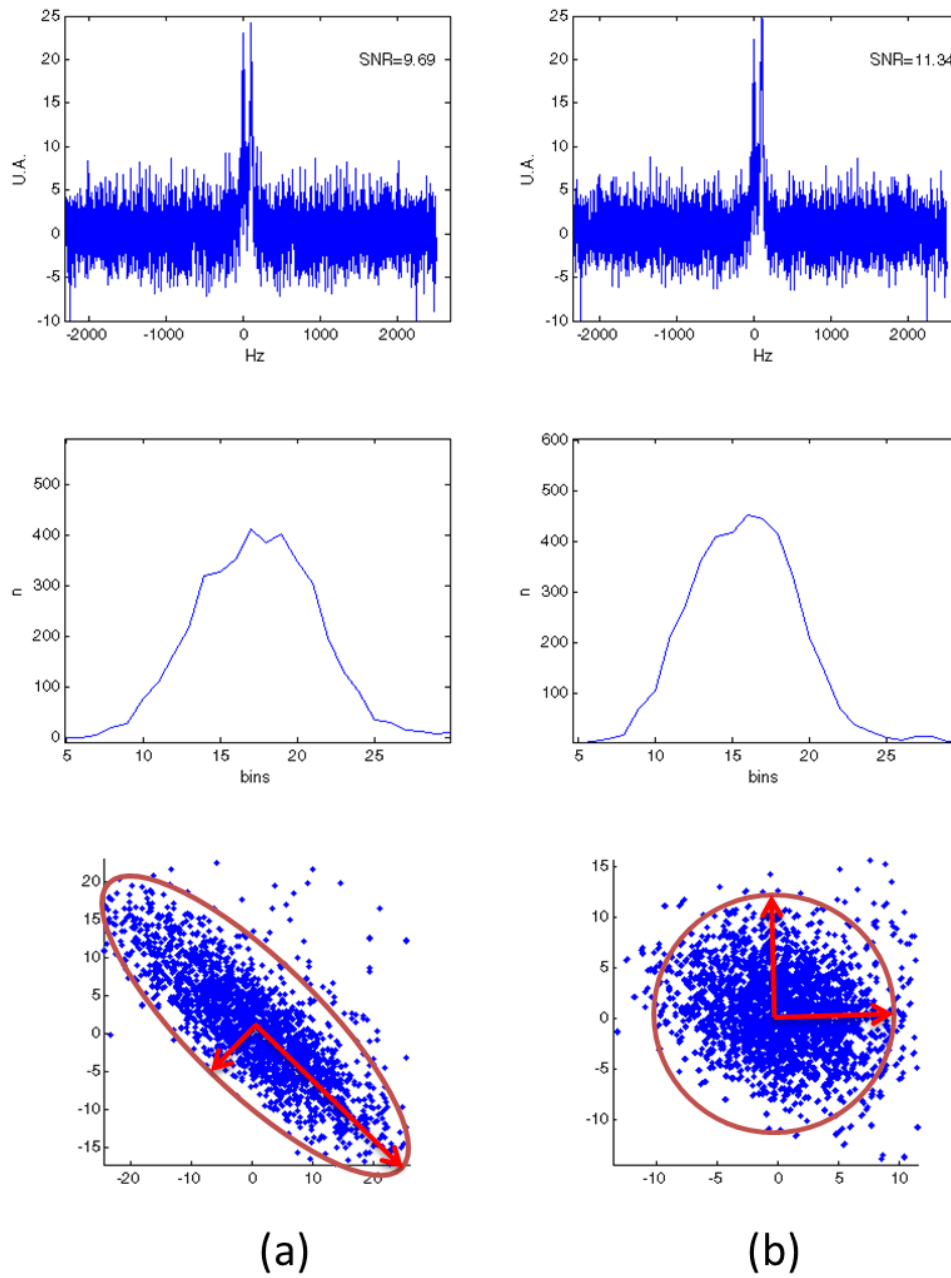


Figura 1.40. Decoloración de ruido entre canales. En (a), la suma de dos canales con ruido gaussiano y correlacionado poseen un espectro con SNR de 9.69 dB y los valores de espectro distribuidos según el histograma que se muestra en la segunda fila. Luego de la decorrelación del ruido (b), la distribución del espectro se modifica y la correlación entre canales desaparece, aumentando la SNR de la señal resultante a 11.34.

1.2.8. Influencia de la característica estacionaria de las señales sobre la aplicabilidad de los algoritmos de separación de fuentes.

Las características propias de las señales indican el tipo de algoritmos de separación de fuentes más adecuado que se les puede aplicar. Por ejemplo, algoritmos de BSS basados en ICA clásico y cumulantes de orden superior ven afectado su rendimiento en presencia de coloración de ruido, señales no-estacionarias o señales de fuentes normalmente distribuidas[46]. La propiedad i (estadísticamente *independiente*) como la propiedad *id* (*idénticamente distribuido*) se incumplen por la coloración temporal y por la naturaleza no-estacionaria de las fuentes respectivamente. Como consecuencia, los algoritmos de ICA basados en estadísticas de orden superior (*HOS*, *high-order statistics*) e hipótesis de independencia estadística fallarían en la separación de fuentes en señales MRS no estacionarias.

Por otra parte, los algoritmos basados en estadísticas de segundo orden (SOS) toman ventaja de las correlaciones temporales y el carácter no estacionario de las señales para realizar la separación de fuentes, estén o no normalmente distribuidos los valores de señal de las fuentes. La naturaleza estacionaria de las señales es una característica importante que debe tomarse en cuenta para la elección de métodos de separación de fuentes.

En términos generales, una colección de señales vistas como un proceso estocástico $\mathbf{Z}[t]$ se dice que es estacionario en sentido estricto cuando todas sus distribuciones finito-dimensionales o momentos de cualquier orden (esperanza, varianza, curtosis, etc.) son idénticas por traslación, es decir, que las distribuciones conjuntas de $\mathbf{z}[t_1] \dots \mathbf{z}[t_k]$ y $\mathbf{z}[t_1 + \tau] \dots \mathbf{z}[t_k + \tau]$ son idénticas para todo k y τ .

Que las distribuciones conjuntas sean idénticas implica que la distribución conjunta de $\mathbf{z}[t_k + s]$ y $\mathbf{z}[t_j + s]$ es la misma, no dependiendo de la elección de k o j , sino de la distancia relativa entre ellas, y se dice en este caso que el proceso es *estacionario de segundo orden*. Si la media y varianza del proceso no dependen del tiempo, el proceso se define como *estacionario de primer orden*.

Sin embargo el concepto de estacionario en sentido estricto es una definición muy fuerte y que puede ser difícil de verificar en términos prácticos para señales provenientes de procesos reales, y con frecuencia se utiliza la definición de *estacionario en sentido amplio* (WSS, *Wide-Sense Stationary*) que es una definición más débil que el de estacionario en sentido estricto.

La definición de WSS establece que la media y varianza del proceso estocástico es constante como en el caso de los procesos estacionarios de primer orden, y que su función de autocorrelación es invariante por traslación, como en el caso de los procesos estacionarios de segundo orden.

Aunque la definición pueda ser débil para la verificación de la característica estacionaria estricta, su no cumplimiento es suficiente para establecer que un proceso estocástico es no-estacionario.

La siguiente lista resume las condiciones que cumplen los procesos estacionarios:

- a. Si un proceso estocástico es estacionario de segundo orden, entonces el proceso estocástico es estacionario de primer orden
- b. Si un proceso estocástico es estacionario de segundo orden, entonces el proceso estocástico es estacionario en sentido amplio (*wide sense stationary, WSS*)
- c. Un proceso estocástico es estrictamente estacionario si es estacionario de orden n , $\forall n \geq 1$

La negación de la implicación (a) nos permite asegurar que si el proceso estocástico no es estacionario de primer orden 1, tampoco lo será de segundo orden, ni será estacionario en sentido estricto de acuerdo con la implicación (c), quedando por verificar que el proceso no es WSS para determinar su característica no estacionaria.

1.3 Reducción de artefactos de señal

1.3.1. Reducción de artefactos de señal producidos por movimiento

La repetición de pequeños movimientos del sujeto induce coloración y características no estacionarias en la señal MRS. Los movimientos repetitivos del sujeto producen artefactos tales como el incremento del ancho de línea espectral (*spectral linewidth*), desplazamiento de frecuencia o fase, variaciones de la línea base, la reducción en la amplitud de los picos del espectro o presencia de agua incorrectamente eliminada[79].

Los artefactos debido al movimiento del sujeto son detectables por el radiólogo de forma visual en las imágenes MR, pero es difícil decidir por simple inspección visual cuando la señal MRS ha sido alterada por movimientos del sujeto. Mientras el sujeto se mueve, la distribución de los tejidos dentro del volumen de interés cambia, resultando en cambios impredecibles tanto en la señal del agua libre y como en la frecuencia de la señal de las moléculas.

La reducción de los artefactos producidos por movimientos del sujeto es esencial para tener una correcta cuantificación de la data MRS. Varias técnicas de corrección de movimiento han sido desarrolladas, como por ejemplo técnica simple de mantenimiento de la respiración (*breath-holding*), técnicas de post-procesamiento como el promediado coherente en fase y desplazamiento de frecuencia, técnicas de corrección a tiempo real como navegadores (*navigator signals*) o corrección prospectiva mediante seguimiento óptico (*optical tracking*) o

técnicas aplicables tanto en tiempo real como en post-procesamiento como la de eliminación de data anómala (*outlier rejection*).

1.3.1.1. Corrección prospectiva de movimiento mediante sistemas ópticos

La corrección prospectiva de movimiento mediante sistemas ópticos ha sido aplicada tanto en MR, fMRI como en MRS [80][96][4], y ha probado ser de utilidad en presencia de movimientos del sujeto en sesiones prolongadas de MRS.

El seguimiento de movimiento de la cabeza mediante sistema óptico se ha desarrollado previamente (*retro-grate reflector* (RGR) [80]). En el método RGR se utiliza un espejo colocado en ángulo sobre la cabeza del sujeto, lo que permite el registro a tiempo real de la posición de la cabeza mediante un sistema de cámaras colocadas convenientemente fuera de la resonancia. La información de posición se procesa para modificar en la secuencia de pulsos las coordenadas del volumen de interés de la cabeza del sujeto.

Los movimientos de la persona se registran utilizando una o múltiples cámaras, dependiendo de la técnica de seguimiento óptico. La técnica de múltiples cámaras se utiliza para determinar mediante estereoscopía la posición (*pose*) del sujeto, mientras que el técnica de cámara simple determina la colocación del sujeto mediante estimación basada en estimación de posición [81]-[84]. El seguimiento óptico con una sola cámara tiene la ventaja de ser menos intrusivo que la técnica multicámara, manteniendo una precisión en el orden de centésimas de grados, dependiendo de la distancia de la cámara al sujeto[85].

La estimación de posición se define como el problema de encontrar los seis parámetros (grados de libertad de traslación y rotación) relacionados con la posición exterior de la cámara en la escena, o en términos relativos, la posición del patrón objetivo respecto al sistema de coordenadas centrado en la cámara.

Los parámetros o grados de libertad asociados a la posición de la son los de rotación u orientación $R = [r_1, r_2, r_3]^T = f(\alpha, \beta, \gamma) = [roll, pitch, yaw]^T$ y posición o traslación $T = [t_x, t_y, t_z]^T$.

Los parámetros orientación se corresponden con la rotación en el espacio de la cámara relativos a los ejes del sistema de coordenadas, que en inglés se denominan *pitch*, *yaw* y *roll*

Los parámetros de traslación $[t_x, t_y, t_z]^T$ corresponden a la distancia de la cámara al centro de gravedad del patrón (cámara) en las tres dimensiones del espacio.

Las posiciones de los puntos de imagen en el patrón $p_i = [p_{i_x}, p_{i_y}, 0]^T$ se transforman a coordenadas C_i en el sistema de referencia de la cámara:

$$V_i \propto p_i R + T \quad (1.103)$$

La proporcionalidad indica que la relación entre las coordenadas de los puntos en la escena y las coordenadas en el sistema de la cámara dependen de un factor desconocido de escala a ajustar.

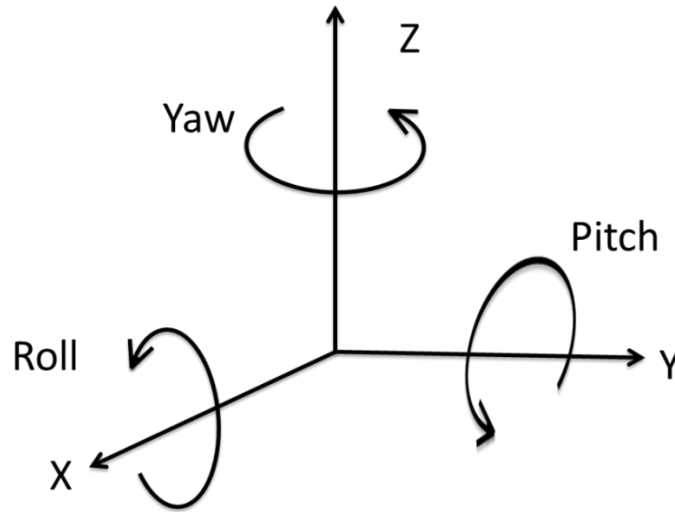


Figura 1.41. Parámetros de rotación en el espacio o ángulos de Euler asociados a los ejes coordenados. Yaw (guiñada), pitch (cabeceo) y roll (alabeo).

El problema de estimación de pose clásicamente se ha tratado como un problema de optimización de la ecuación[83]:

$$\sum_{i=1}^n \left[\left(\hat{u}_i - \frac{r_1 p_i + t_x}{r_3 p_i + t_z} \right)^2 + \left(\hat{v}_i - \frac{r_2 p_i + t_y}{r_3 p_i + t_z} \right)^2 \right] \quad (1.104)$$

siendo $\hat{V}_i = (\hat{u}_i, \hat{v}_i, 1)$ las coordenadas de los puntos (centroides) observados en la imagen.

En el método de estimación robusta, el resultado (\hat{R}, \hat{T}) del problema de estimación de (1.104) se utiliza como punto de partida para el problema de optimización:

$$E_{os}(\hat{R}, \hat{T}) = \sum_{i=1}^n \|(I - V_i) \hat{R} p_i + \hat{T}\|^2 \quad (1.105)$$

El objetivo de la estimación robusta de pose es encontrar un mínimo local que represente una solución alternativa, en caso de que este exista y que posea un E_{os} mínimo.

1.3.1.2. Navegadores

Algunas técnicas dependen de la fase del agua residual (*residual water signal, RWS*) para la corrección prospectiva de movimiento. Las secuencias de pulsos para eliminación de agua se aplican usualmente para reducir la distorsión de la línea base, pero alteran significativamente la señal agua lo que reduce la efectividad de la corrección de movimiento basada en RWS.

En la técnica de navegadores (*navigator signals*) [4][86] se incorporan adquisiciones de señales sin eliminación de agua (navegadores) dentro de la secuencia original de pulsos. La fase de referencia provista por la señal del agua en el navegador es tomada en cuenta para la corrección de fase de las señales de las moléculas en cada repetición.

Los navegadores permiten compensar cambios en la señal MRS causadas por inestabilidades del campo magnético (por ejemplo, deriva en la intensidad del campo) o movimientos del sujeto, con pocas adquisiciones extras. Sin embargo, las adquisiciones extras pueden influir en el proceso de relajación del volumen de magnetización, generalmente haciendo corto el tiempo originalmente destinado a alcanzar el equilibrio térmico. Un acortamiento del tiempo destinado a la relajación longitudinal puede afectar la función de respuesta a impulsos del sistema de espines, resultando en efectos de saturación T_1 como consecuencia de la respuesta no lineal de los pulsos de excitación.

La reducción de los efectos de la saturación es crítica cuando se necesita estabilidad de la señal MRS en las repeticiones para una cuantificación confiable. En la técnica de navegadores, el decremento en el ángulo de excitación (*flip angle*) reduce los efectos de saturación T_1 [4], a costa de la SNR y la coherencia de fase de la señal del agua no eliminada.

1.3.1.3. Corrección prospectiva de movimiento mediante navegadores espirales

Un planteamiento alternativo para la corrección prospectiva de movimiento consiste en añadir navegadores espirales a la secuencia de adquisición [87].

Las secuencias con navegadores espirales se aplican antes de cada adquisición MRS para obtener una imagen de baja resolución de la cabeza del sujeto. La posición de la cabeza del sujeto se calcula mediante estimación prospectiva 3D utilizando como entrada las imágenes obtenidas por el navegador espiral [88]-[89]. Las coordenadas de posición calculadas se utilizan para actualizar a tiempo real la posición del volumen de interés en la siguiente secuencia de adquisición.

Como ventaja, el método con navegadores espirales no requiere de hardware adicional, y es adecuado cuando se requiere confiabilidad y calidad de la señal MRS promediada.

Por otra parte, las adquisiciones de datos MRS se dispersan más en el tiempo para dar espacio a las secuencias de navegación, lo que trae como consecuencia una reducción de la resolución temporal. Por ejemplo, in [87] cada navegador necesita un tiempo adicional de 1500ms que implica un TR final de no menos de 3000ms.

1.3.1.4. Mantenimiento de la respiración

La técnica de mantenimiento de la respiración es comúnmente usada en MRI, cuando la secuencia de adquisición es relativamente corta para que el sujeto detenga su respiración durante la el proceso de exploración.

En MRS es usual la aplicación de secuencias de larga duración (múltiples repeticiones) para reducir la influencia del ruido mediante el promediado de las repeticiones. La duración típica de una sesión MRS está en el orden de varios minutos, lo que representa un problema aun contando con la colaboración del sujeto que normalmente puede mantener la respiración por algunos segundos.

1.3.1.5. Promediado coherente en fase y desplazamiento de frecuencia

El método de promediado coherente en fase y desplazamiento de frecuencia (*Frequency-shift phase-coherent averaging, FSPC*) [90]-[92] mejora la SNR de la señal promedio mediante la corrección de fase y desviaciones del desplazamiento químico de las repeticiones MRS previamente a su promediado. Este enfoque toma ventaja de la información del desplazamiento químico y fase del agua residual y de los componentes de moléculas con mayor SNR para estimar un modelo de cambios de fase y frecuencia en la señal MRS.

Previamente al promediado de las repeticiones, se les aplica una corrección de fase de orden cero o superior y se alinean tomando como referencia sus resonancias (picos) con mayor SNR en el dominio de las frecuencias. De esta forma se reduce la cancelación debido al desfase, se reduce el ensanchamiento de los picos y se incrementan sus alturas en el espectro promedio.

La corrección retrospectiva de fase puede verse afectada por el SNR bajo de la señal, la coloración del ruido o un contenido espectral de señal muy complejo[93], características presentes en las señales MRS in vivo no combinadas.

1.3.1.6. Eliminación de datos anómalos

En la técnica de eliminación de datos anómalos (*outlier rejection*) [20][94]-[96], los artefactos en la señal son usualmente detectados mediante la aplicación de pruebas estadísticas sobre los datos de cada repetición. Los movimientos del sujeto afectan la frecuencia, la fase y la amplitud de los componentes armónicos de la señal MRS, lo que produce un cambio en los momentos estandarizados (media, varianza, asimetría o curtosis) de la función de densidad de probabilidad (pdf) de la señal MRS en cada repetición. Sobre la aceptación o rechazo de datos, se definen ciertos valores de umbral para los momentos estandarizados que permiten tomar una decisión sobre la anomalía de una señal MRS adquirida.

La eliminación de datos anómalos es un método simple que la mejora la confiabilidad de la señal promediada a costa de la resolución temporal del método de adquisición. Más aún, pequeños movimientos periódicos del sujeto pueden provocar el descarte de una cantidad significativa de repeticiones, lo que reduciría de forma importante la SNR de la señal MRS promedio.

Algunas técnicas aplican filtros no lineales para la reconstrucción de señales de baja confiabilidad, como por ejemplo filtros basados en mediana[3][2]. Estos métodos trabajan muy bien cuando la resolución temporal y el SNR son suficientes para muestrear adecuadamente los cambios de interés en cada repetición, pero pueden descartar datos de repeticiones cuando el SNR es bajo o el periodo de repetición es relativamente largo respecto a los cambios como usualmente sucede en MRS.

1.3.2. Reducción de artefactos producidos por movimientos de origen fisiológico

Una de las fuentes de coloración del ruido y generación de artefactos en el espectro MRS son las fluctuaciones vasculares con origen en los ciclos respiratorios y cardíaco, cuyos efectos son más notorios a medida que se aumenta la intensidad del campo B_0 . En [97] se muestra como el ruido fisiológico es directamente dependiente de la intensidad de la señal MRS y de B_0 , siendo en 3.0 T la fuente de ruido dominante y significativamente superior en la materia gris cortical que en regiones de materia blanca.

Algunas técnicas se enfocan en la mejora de la calidad y confiabilidad de los datos MRS promediados mediante el descarte de datos de repeticiones no confiables o en la reconstrucción de datos no confiables mediante filtros no lineales [3][2][96]. Otras técnicas utilizan filtros de eliminación de bandas (*notch filters*) o modelos de ajuste del ruido para reducir los artefactos inducidos por el movimiento fisiológico periódico o cuasi-periódico [98]-[99].

El descarte de datos de repeticiones afectadas por movimientos fisiológicos es un inconveniente cuando el objetivo es la mejora de la resolución temporal de la adquisición MRS. Filtros

reconstructivos como el propuesto en [2] son una opción adecuada cuando el objetivo es la confiabilidad de la señal MRS final promedio de las repeticiones a costa de la sensibilidad en la detección de cambios de la señal en cada TR.

Los filtros de eliminación de bandas presentan algunas desventajas relacionadas con la selección de los rangos de frecuencias a eliminar, el solapamiento espectral (*aliasing*) y los artefactos inducidos por señales no estacionarias, como por ejemplo la modulación de las señales MRS debido a los procesos cardiacos y respiratorios[100]. Debido a que la resolución temporal de las repeticiones MRS se encuentra típicamente en el rango de 1-3 segundos, las señales fisiológicas se encuentran fuertemente solapadas en los datos, y cualquier método de corrección de artefactos tiene que tratar necesariamente con la distorsión producida por los movimientos de origen fisiológico.

1.3.2.1. Activación basada en el ciclo cardiaco y respiratorio

La técnica de activación basada en el ciclo cardiaco y respiratorio (*cardiac-respiratory gating, CRG*) [101][102] modela los cambios de fase de la señal MRS como una función de la actividad cardiaca y respiratoria que puede ser corregida retrospectivamente. Utilizando como referencia la secuencia de pulsos STEAM y bajo el supuesto de movimiento acelerado del volumen de interés, la evolución de la fase en el enfoque CRG se define como:

$$\varphi(t) = \gamma \int \vec{G}(t) \vec{z}(t) dt \quad (1.106)$$

donde $\varphi(t)$ es la fase del volumen de magnetización a tiempo t , γ es la relación giromagnética del protón, $\vec{G}(t)$ es el gradiente a tiempo t y $\vec{z}(t)$ la posición del volumen a tiempo t . El vector de posición $\vec{z}(t)$ depende de una posición inicial $\vec{z}(0)$, de la velocidad $\frac{d\vec{z}}{dt}$, la aceleración $\frac{d^2\vec{z}}{dt^2}$ y cualquier otra derivada de orden superior necesaria para modelar $\vec{z}(t)$ como una función de los ciclos cardiacos y respiratorios.

1.3.2.2. RETROICOR

RETROICOR[99] es un método ampliamente utilizado para la eliminación de artefactos en imágenes fMRI. RETROICOR ajusta un conjunto de bases de Fourier de bajo orden contra los datos fMRI. Las amplitudes y fases de los ciclos cardiacos y respiratorios así como sus armónicos se estiman a partir de un conjunto de señales de referencia.

La corrección de artefactos mediante RETROICOR se realiza en el espacio de imagen, en el cual cada pixel es tratado como no correlacionado espacialmente con sus vecinos. El rendimiento de RETROICOR depende solo del número de píxeles de entrada y no de sus distribuciones

espaciales, ejecutando similarmente sobre regiones globales o locales de la imagen e inclusive sobre la secuencia temporal asociada a un solo píxel.

RETROICOR es un método válido para secuencias temporales de píxeles individuales en imágenes fMRI así como para datos TRSV, debido a que en ambos casos se tratan de señales complejas unidimensionales y discretas.

Otros métodos similares para la reducción de componentes de señales fisiológicas sobre el espacio de imagen se basan en el análisis de componentes principales (PCA), análisis de componentes independientes (ICA), filtros adaptativos o métodos bayesianos [100][103][104], los cuales explotan de distintas formas la información de las variaciones del ciclo cardíaco o respiratorio provista por registros de señales fisiológicas realizados simultáneamente con la adquisición de datos de espectroscopía del sujeto bajo estudio.

1.3.2.3. DRIFTER

DRIFTER [100] es un algoritmo bayesiano que permite el seguimiento dinámico de las variaciones de la frecuencia respiratoria y cardíaca mediante estimación de trayectorias de frecuencias de las señales fisiológicas mediante modelos múltiple interactuantes (*Interacting Multiple Models, IMM*). La información de las trayectorias de frecuencia estimadas es utilizada en un modelo de espacio de estados junto con un filtro de Kalman (KF) y algoritmos de suavizado Rauch–Tung–Striebel (RTS).

El algoritmo DRIFTER fue originalmente diseñado para corregir los efectos del ruido fisiológico sobre las imágenes fMRI. Como en el caso de RETROICOR, DRIFTER no realiza suposición alguna sobre la estructura espacial de la data de entrada y trata a cada píxel como una serie temporal independiente de los restantes píxeles.

En DRIFTER, el seguimiento de las variaciones de señal con origen en el ciclo cardiorrespiratorio no está limitado por la frecuencia de Nyquist debido a que las trayectorias de frecuencias se estiman desde señales cardíacas y respiratorias densamente muestreadas.

En DRIFTER, el modelo de la dinámica de estados de las activaciones en el cerebro viene descrita por el sistema de ecuaciones lineales estocásticas discretas en tiempo:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(t_{k+1}, \mathbf{r}) &= A_k \mathbf{x}(t_k, \mathbf{r}) + \mathbf{q}(t_k, \mathbf{r}) \\ \mathbf{y}(t_k, \mathbf{r}) &= H \mathbf{x}(t_k, \mathbf{r}) + \boldsymbol{\epsilon}(t_k, \mathbf{r}) \end{aligned} \quad (1.107)$$

Donde $\mathbf{x}(t_k, \mathbf{r})$ es el vector de estados a tiempo t_k , dependiente de la posición \mathbf{r} del vóxel de imagen y definido como la concatenación de los estados de las señales cardíaca, respiratoria y de activación cerebral; $A_k = e^{\Delta t_k F}$ la matriz de transición de estados, H es la matriz modelo de

medición, $\mathbf{q}(t_k, \mathbf{r}) \sim N(0, Q_k)$, con Q_k la covarianza del ruido del proceso que es independiente de la posición \mathbf{r} de cada pixel; $\epsilon(t_k, \mathbf{r}) \sim N(0, \sigma^2)$ es el modelo del ruido de la medición en fMRI, el cual es espacialmente decolorado.

1.4 Localización de áreas funcionales en el cerebro mediante resonancia magnética para estudio con MRS.

Normalmente, la localización de vóxeles en áreas específicas del cerebro para su estudio con MRS se realiza con la ayuda de imágenes anatómicas de resonancia magnética de la cabeza del sujeto (*MRI, magnetic resonance imaging*) adquiridas previamente a la sesión de espectroscopia. Las imágenes MRI permite la identificación de estructuras en el cerebro que guían la selección de la región de interés para su estudio posterior con MRS.

En ocasiones se requiere la localización de regiones específicas del cerebro cuya actividad neuronal esté principalmente relacionada con la ejecución de acciones o procesos cognitivos inducidos por estímulos o eventos presentados durante una sesión de RM, de forma que su perfil metabólico pueda ser estudiado luego con técnica de MRS. En estos casos no es suficiente la información anatómica provista por las imágenes MRI para localizar regiones funcionales del cerebro, siendo necesario utilizar técnicas de imagen de resonancia magnética funcional (*fMRI, functional magnetic resonance imaging*) para determinar las regiones de interés a ser estudiadas.

La técnica de fMRI está fundada en la detección de la respuesta hemodinámica que es consecuencia de la actividad neuronal. Incrementos en la actividad neuronal implica requerimientos extras de oxígeno, debido al carácter aeróbico de la producción de energía a partir de la glucosa. Como consecuencia de la demanda de oxígeno debido a la actividad neuronal, se produce un incremento del flujo de sanguíneo local, fenómeno descrito como acoplamiento neurovascular.

Ya en 1936, los químicos Linus Pauling y Charles Coryell establecieron el diamagnetismo de la oxihemoglobina (Hb) y el paramagnetismo de la deoxihemoglobina (dHb). El diamagnetismo y paramagnetismo indican el grado de magnetización (*susceptibilidad magnética*) de los materiales cuando son afectados por un campo magnético externo. El diamagnetismo es una propiedad de los materiales con una susceptibilidad magnética débil, que permite producir un campo magnético interno de dirección opuesta al campo magnético principal que afecta al material. El paramagnetismo es una propiedad de los materiales con mayor susceptibilidad magnética que les permite producir un campo magnético orientado en la misma dirección del campo principal. Son diamagnéticos la mayoría de los tejidos en el cuerpo y sustancias como el gadolinio que es usado como agente de contraste en RM, es paramagnético. El aire y los huesos tienen una susceptibilidad prácticamente nula.

Las diferentes propiedades magnéticas de la Hb y dHb producen un cambio transitorio de la susceptibilidad magnética en el tejido cerebral demandante de oxígeno, debido al incremento del flujo sanguíneo rico en Hb, que se traduce en un aumento del diamagnetismo de la región irrigada. Este cambio de la susceptibilidad magnética denominado *señal BOLD* puede ser detectado en imágenes de RM (fMRI) que potencian los diferentes factores de relajación transversal T_2^* asociados a cada parte del tejido cerebral[21][105].

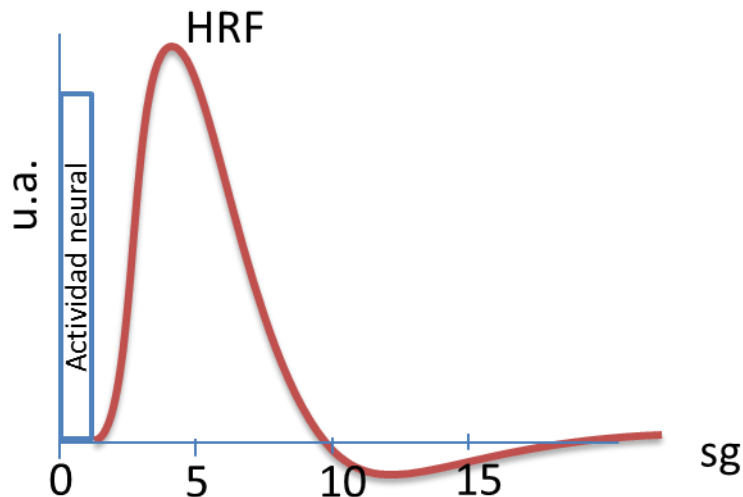


Figura 1.42. Representación de función de respuesta hemodinámica (HRF, en rojo) como respuesta a una breve estimulación neuronal. En el eje horizontal se representa el tiempo y el vertical la intensidad en unidades arbitrarias de la señal BOLD.

La evolución en el tiempo de la señal BOLD como respuesta a cambios en la actividad neuronal se denomina función de respuesta hemodinámica (HRF, *hemodynamic response function*) muestra en la Figura 1.42.

Debido a que el sistema vascular necesita tiempo para responder a la necesidad de glucosa del cerebro, la HRF presenta un retraso de 1-2 segundos sobre el estímulo inicial, para alcanzar un máximo cerca de los 5 segundos. La señal se mantiene cerca de su máximo mientras continúa la estimulación y activación de las neuronas, produciéndose su descenso al finalizar la actividad y llegando a valores por debajo de la línea de base para luego recuperarse en pocos segundos a su valor basal.

Similar a otras técnicas de RM, la técnica de fMRI posee la ventaja de ser mínimamente invasiva. Otra ventaja de la técnica de fMRI es su resolución espacial. Como limitaciones de la fMRI se tienen que la resolución temporal está por debajo de lo necesario para observar activaciones neuronales subsegundo y que la señal BOLD es una medición indirecta de la actividad neuronal.

Al igual que en la técnica de MRS, la calidad de las imágenes de fMRI pueden verse afectadas por artefactos relacionados de variado origen como falta de homogeneidad del campo magnético, frecuencias espurias de señales electromagnéticas externas, movimientos del sujeto o variaciones de campo debidas.

1.5 Identificación de metabolitos en el espectro ¹H MRS unidimensional.

A continuación se presenta una lista de metabolitos que se pueden identificar mediante espectroscopía ¹H MRS unidimensional de cerebro, mencionando los desplazamientos químicos más característicos de cada molécula dentro del espectro.

1.5.1. Acetato (Ace).

Esta molécula bajo condiciones normales no es detectable *in vivo* en el espectro ¹H MRS, aunque puede observarse en el espectro si se elevan sus niveles mediante administración intravenosa o como resultado de una ingesta crónica de etanol[106], dado que el cerebro es capaz de utilizarlo como fuente alternativa de energía, casi en su mayor parte por la astrogliá. El grupo metil de la molécula aporta una resonancia en 1.9 ppm que fácilmente se solapa con la resonancia 1.89 del GABA.

1.5.2. Alanina (Ala).

Los protones del grupos metil y del carbón alfa del aminoácido no esencial alanina (Ala) contribuyen a las resonancias en 1.39 y 4.32 ppm correspondientemente, siendo la resonancia en 1.39 ppm la de mayor amplitud. Debido a que la resonancia en 1.39 ppm se encuentra en una región espectral de presencia de lípidos, la alanina es de difícil cuantificación en espectros adquiridos con TE corto, siendo mejor su cuantificación sobre espectros de TE largo. En tumores cerebrales como los meningiomas se ha observado un incremento de la alanina[107].

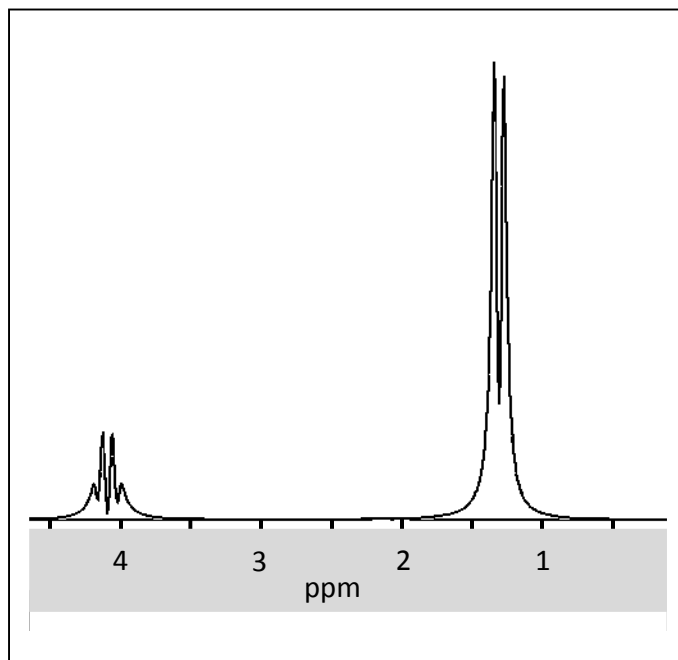


Figura 1.43. *Acetato*.

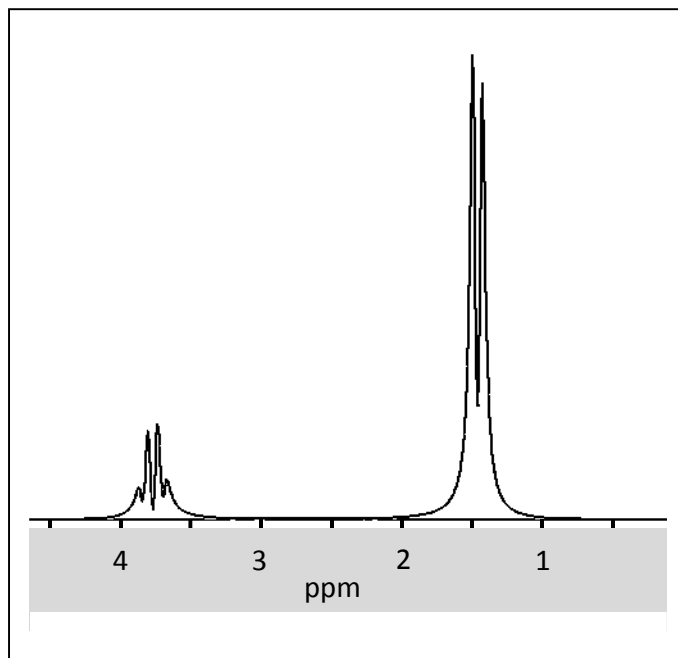


Figura 1.44. *Alanina*.

1.5.3. Aspartato (Asp).

El aspartato (Asp), forma ionizada del ácido aspártico, es un aminoácido no esencial que actúa como neurotransmisor excitatorio. Los protones del carbón alfa del aspartato aportan resonancias en torno a los 3.39 ppm, mientras que los protones del carbón beta aportan resonancias en torno a 2.65 y 2.80 ppm. Recientemente, la concentración de aspartato se ha observado incrementada en pacientes con abscesos intracerebrales que desarrollaron crisis epilépticas[108].

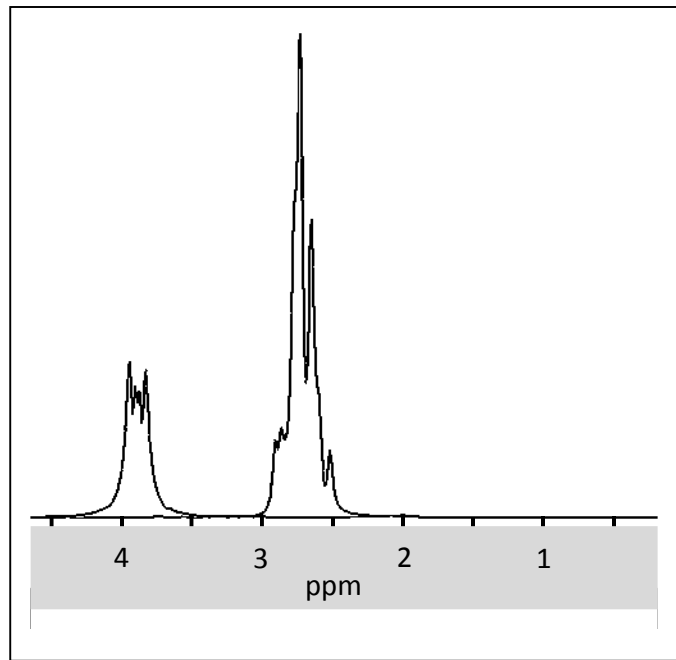


Figura 1.45. *Aspartato*.

1.5.4. Creatina y fosfocreatina (Cr, PCr).

Los protones de los radicales metil y metileno de la creatina (Cr) y de la creatina fosforilada (PCr) contribuyen a las resonancias en 3.01 y 3.93 ppm en el espectro ^1H MRS. Referida su cuantificación conjunta como creatina total (Cr+PCr), la Cr y la PCr se encuentran tanto en células neuronales como en gliales, y participan en la homeostasis energética dentro del cerebro[109]. La fosfocreatina es utilizada para la generación de forma anaeróbica del ATP a partir del ADP, transformándose en creatina. En general, la fosfocreatina tiene un rol fundamental en tejidos con altas demandas de energía que pueden variar significativamente en cortos períodos de tiempo, como son los casos del cerebro o los músculos.

A pesar que en pacientes con patologías como tumores o ictus se ha observado niveles bajos de creatina, la concentración de la Cr+PCr es relativamente estable a lo largo de la vida de las personas, por lo que se toma la Cr+PCr como patrón de referencia en la cuantificación de los metabolitos en espectroscopia ^1H MRS.

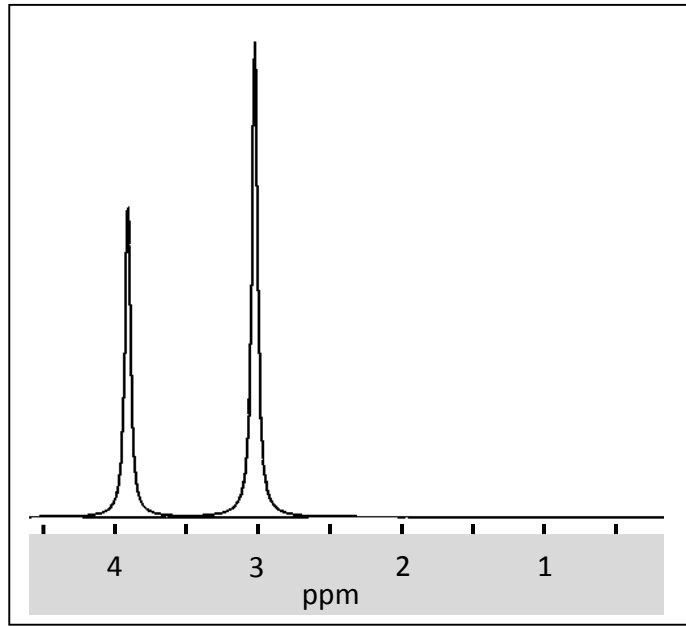


Figura 1.46. *Creatina*

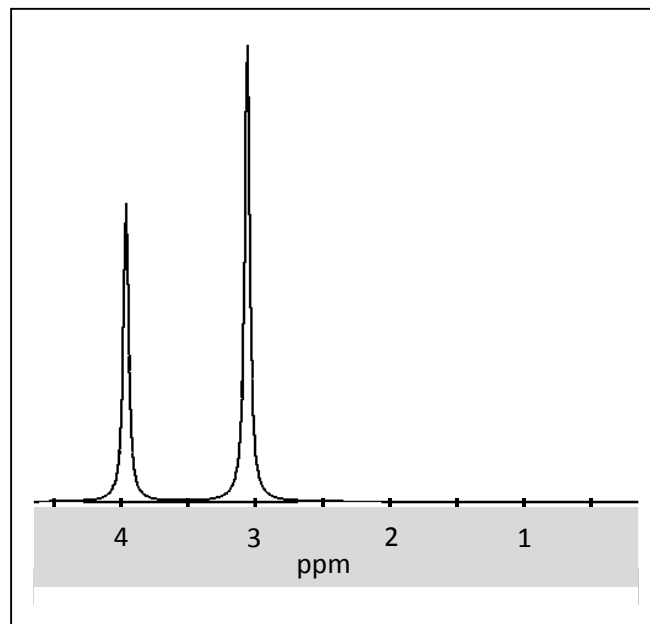


Figura 1.47. *Creatina fosforilada*

1.5.5. Ácido γ -aminobutírico (GABA).

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio, siendo el segundo neurotransmisor de mayor abundancia en el cerebro[110][111]. GABA posee resonancias en torno a los 3.01, 2.28 y 1.89 ppm que se solapan con resonancias de mayor intensidad en campos magnéticos menores o iguales a 3T, lo que hace difícil su cuantificación sin ambigüedad.

GABA juega un papel esencial en la reducción de excitabilidad neuronal y participa en la regulación del tono muscular. En el cerebro, GABA se une a receptores transmembranales presentes en las membranas plasmáticas pre y post sinápticas, permitiendo el paso hacia el interior de la célula de iones cloruro y de cationes potasio hacia el exterior, provocando un cambio negativo en el potencial transmembrana.

Dos clases de receptores GABA son conocidos: GABAA que forma parte de un complejo de canal iónico regulado por ligando y GABAB, receptores metabotrópicos que permiten la apertura o cierre de los canales iónicos por intermedio de proteínas G.

Existen diferentes situaciones en las que los valores de GABA se encuentran alterados[20]: por condiciones fisiológicas como el ciclo menstrual, en la etapa de adaptación visual desde la oscuridad a la luminosidad, en el alcoholismo crónico y abuso de sustancias psicotrópicas, en algunos casos de desórdenes psiquiátricos severos y durante la administración de ciertas medicaciones antiepilépticas.

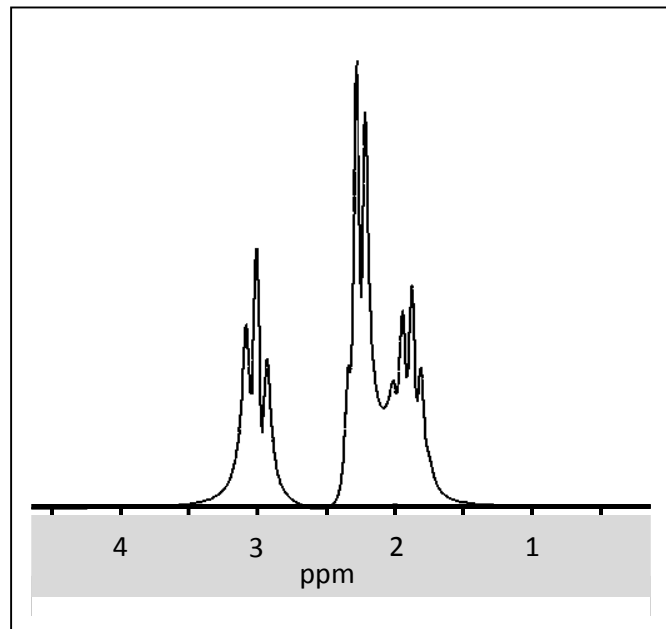


Figura 1.48. GABA.

1.5.6. Colina (Cho, GPC, PC).

La glicerofosforilcolina (GPC) y la fosforilcolina (PCh) se denominan en conjunto como colina total (GPC+PCh), y aportan una de las resonancias de metabolitos de mayor intensidad luego del NAA y la Cr+PCr. Los compuestos de Cho aportan una resonancia en torno a 3.22 ppm proveniente de los protones de sus grupos metil, que en adquisiciones con TE corto se solapa con las resonancias de moléculas como la taurina, mioinositol o glucosa. Otras resonancias de mucha menor intensidad y difíciles de cuantificar *in vivo* se encuentran en torno a 4.31, 3.66 y 3.5 ppm. La principal contribución a la resonancia de la GPC+PCh proviene de la GPC y PC, estando presente la Cho libre en concentraciones muy por debajo del límite de detección por MRS *in vivo*[20].

La colina junto a sus metabolitos relacionados, participan en procesos fisiológicos importantes que incluyen la síntesis de neurotransmisores colinérgicos (acetilcolina) y funciones de señalización e integridad de membranas celulares. La trimetilglicina, sintetizada a partir de la oxidación de la colina, es una fuente de grupos metilo, participa en la síntesis de las secuencias de S-adenosilmetionina(SAMe), la cual interviene en el proceso de crecimiento, regeneración celular y síntesis de neurotransmisores como la dopamina y serotonina.

La concentración de GPC+PCh con valores por encima de lo normal ha sido observada en patologías como el Alzheimer, esclerosis múltiple y en tumores como parte del aumento de la síntesis de membranas y el número de células[107]. Valores por debajo de lo normal han sido detectados en adultos de avanzada edad con degeneración neuronal[113] y en casos de isquemia cerebral, aunque en este último caso existe cierta controversia[114].

1.5.7. N-Acetil Aspartato (NAA).

En espectros ¹H MRS normales con lípidos suprimidos, el pico de resonancia del grupo metil del NAA en 2.01 ppm es el de mayor magnitud dentro del intervalo espectral 0-4.1 ppm, con resonancias secundarias en 2.49, 2.67 y 4.38 debidas a los protones de los grupos metileno (CH₂) y metino (CH) del aspartato. Su cuantificación es complicada debido a su coincidencia con la resonancia del metil del N-Acetil Aspartato Glutamato (NAAG), y con el glutamato (Glu) en espectros adquiridos con tiempos de TE cortos.

El NAA se localiza principalmente en el sistema nervioso central y periférico. El NAA ha sido considerado clásicamente como un marcador de densidad neuronal debido a que se ha detectado

su reducción en casos de pérdida neuronal, aunque estudios sugieren que la reducción de la concentración del NAA estaría asociada más a una disfunción neuronal que a la pérdida de neuronas[20].

Aparte de servir como precursor del neurotransmisor NAAG, se han estudiados otras funciones del NAA en el sistema nervioso central como la regulación de procesos osmóticos en el cerebro (osmolito), contribución a la producción de energía en las mitocondrias neurales a partir del glutamato y como fuente de acetato para la producción de lípidos y mielina en los oligodendrocitos.

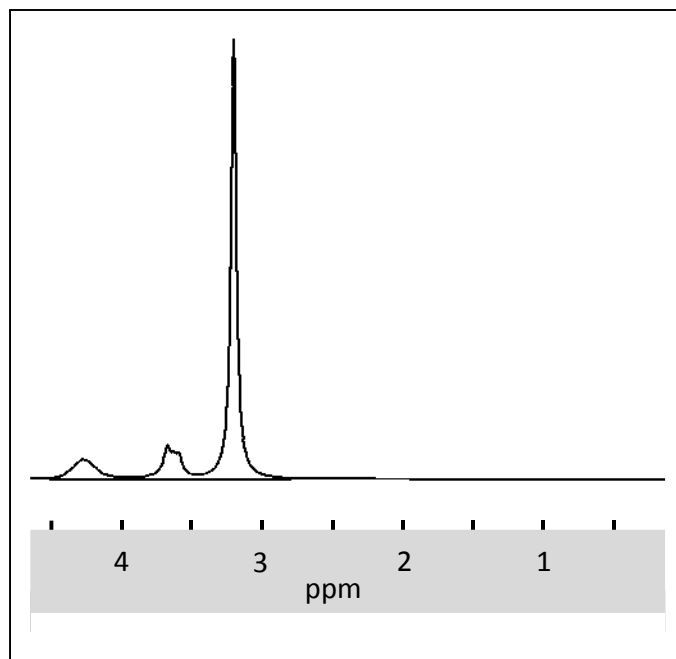


Figura 1.49. *Fosforilcolina.*

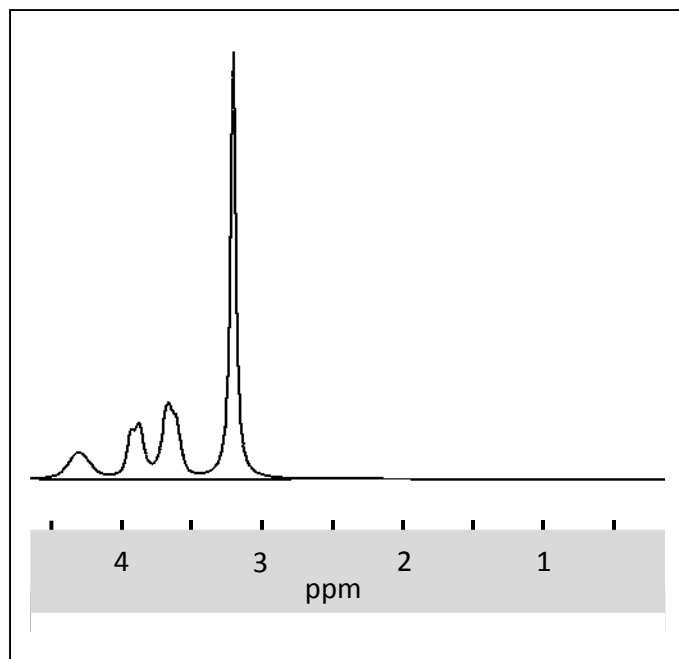


Figura 1.50. *Glicerofosocolina*.

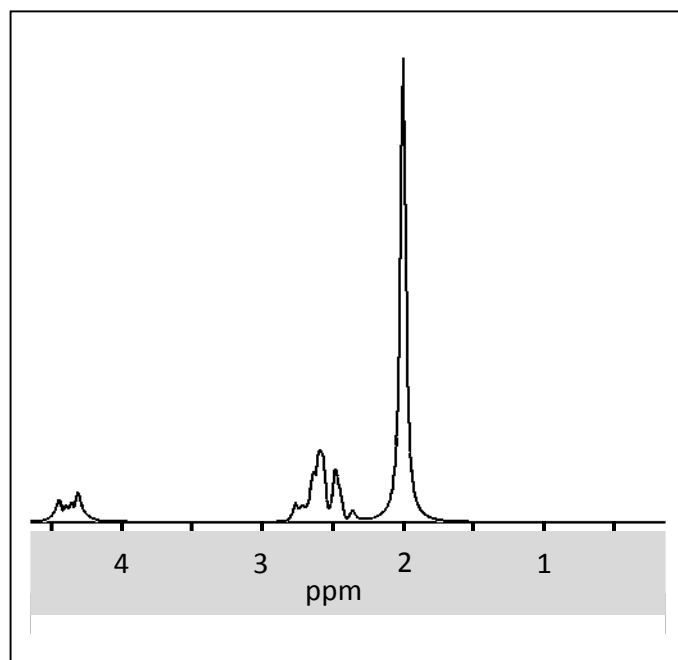


Figura 1.51. *N*-acetil-aspartato.

1.5.8. N-Acetil Aspartato Glutamato (NAAG).

El NAAG es el péptido neurotransmisor más abundante en el cerebro[110], y el tercero en abundancia en mamíferos luego del glutamato y el GABA[111]. EL NAAG está constituido por una molécula de NAA y de Glu acopladas por un enlace peptídico; actúa como neurotransmisor excitatorio y es fuente de glutamato. La resonancia del NAAG se encuentra en 2.04 ppm, requiriéndose una gran intensidad ($\geq 3T$) y gran homogeneidad de campo magnético para separarla sin ambigüedad de la resonancia de 2.01 ppm del NAA. Generalmente se toma la suma NAA y NAAG (NAA+NAAG) como el mejor indicador de concentración de moléculas que contienen NAA.

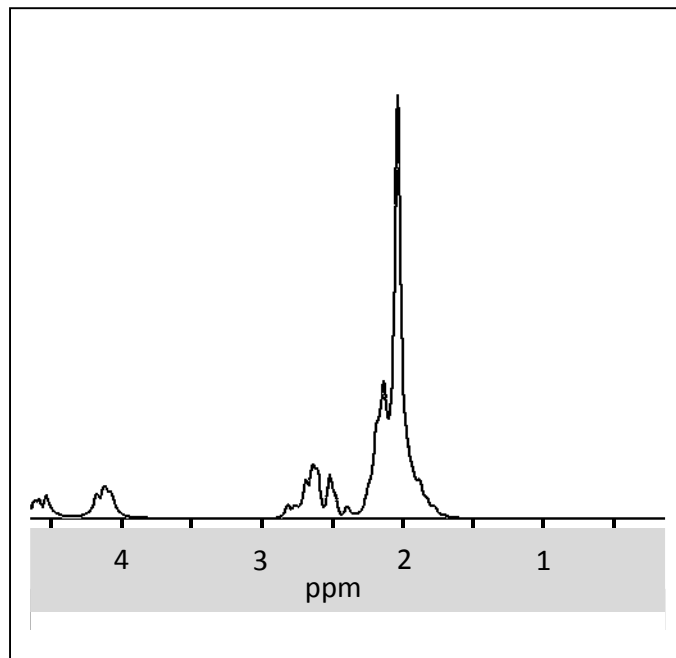


Figura 1.52. *N-acetil-aspartato glutamato.*

1.5.9. Glucosa (Glc)

La glucosa (Glc) es una molécula esencial para las funciones cerebrales como proveedor de energía y precursor de múltiples compuestos. Las distintas configuraciones estereoisoméricas de la glucosa aportan resonancias en 5.22 ppm, 4.63 ppm y en un rango que va desde los 3.2 a los 3.9 ppm, que en 1H MRS *in vivo* son simplificadas a dos resonancias de amplio ancho de línea en torno a los 3.43 y 3.80 ppm.

1.5.10. Glutamato (Glu)

El glutamato (Glu) es un aminoácido no esencial y el neurotransmisor excitatorio más abundante en el cerebro de los mamíferos[20], además de ser precursor directo del neurotransmisor inhibitorio más abundante (GABA). Su espectro MRS es bastante disperso debido a la fuerte interacción de acoplamiento de los espines de sus grupos metileno y metino[20], encontrándose resonancias en torno a 3.75, 2.35 y 2.04 ppm. En campos magnéticos de intensidades inferiores a 7T, las resonancias del glutamato y de la glutamina se encuentran muy solapadas.

El glutamato participa como componente en la síntesis de glutatión (GSH) y de otros metabolitos y proteínas. Su concentración en la materia gris es superior a su concentración en la materia blanca[115].

Como neurotransmisor, el glutamato estimula receptores específicos (receptores de glutamato). Los receptores de glutamato se clasifican en ionotrópicos (canales iónicos) y metabotrópicos (en dominio transmembrana y acoplados a proteínas G). Debido a su excitotoxicidad, las neuronas lo utilizan como neurotransmisor regulando sus niveles a través de un complejo sistema de control de su concentración. Se estima que el 84% de las neuronas en el sistema nervioso central son glutamatérgicas y usan el Glu como neurotransmisor.

El metabolismo del glutamato se encuentra soportado por los astrocitos, que toman el Glu liberado durante la neurotransmisión mediante los transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT), y transforman parte del glutamato en glutamina mediante la glutamina sintetasa, enzima que no se encuentra presente en las neuronas. El incremento de radicales libres inducido por la liberación de Glu y oxígeno reactivo es neutralizado inmediatamente a través del glutatión (GSH, sección 1.5.12) y el ácido ascórbico (AA).

Patologías como la esclerosis múltiple afectan los valores normales de concentración del glutamato en distintas áreas cerebrales [116][117][118].

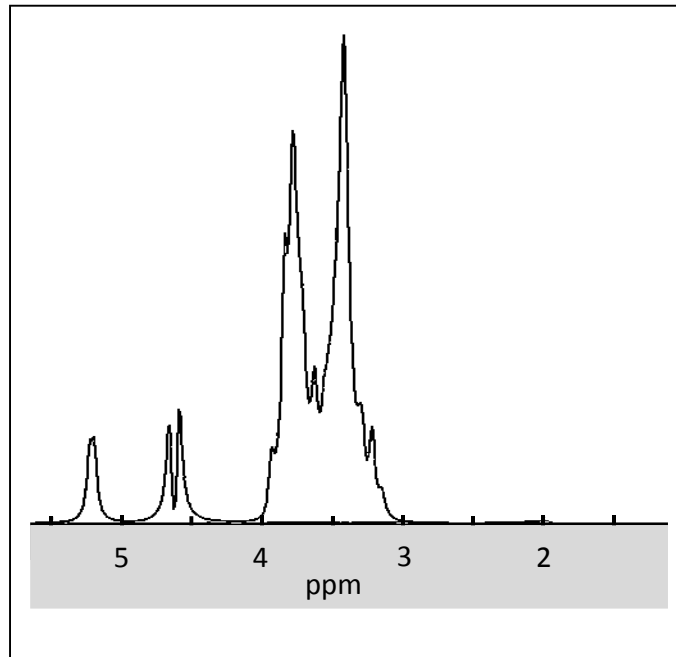


Figura 1.53. *Glucosa.*

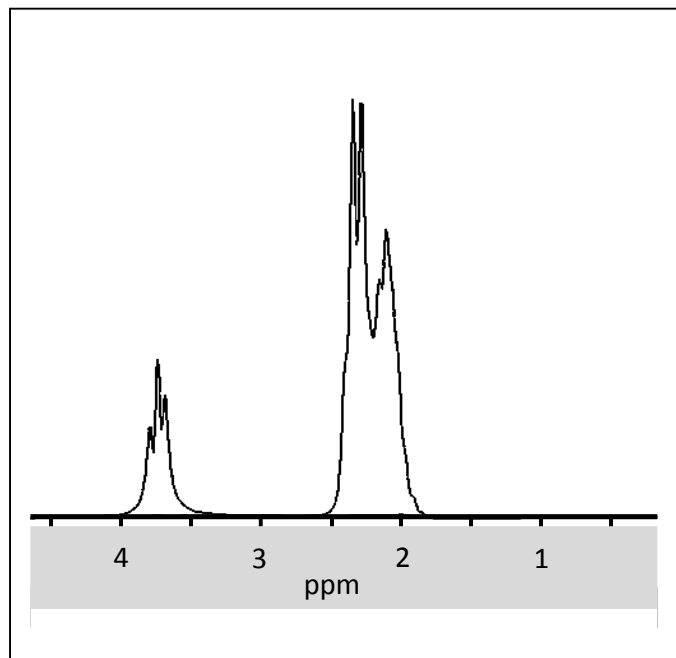


Figura 1.54. *Glutamato.*

1.5.11. Glutamina (Gln)

La glutamina es un aminoácido no esencial que es utilizado como fuente del neurotransmisor glutamato (Glu) por desaminación mediante la enzima glutaminasa en las neuronas. A su vez, a

partir del Glu captado por la astroglia se sintetiza glutamina mediante la enzima Gln sintetasa. La estructura de la molécula de Gln es similar a la de la molécula de Glu, con un grupo metino y dos grupos metileno, cuyos protones aportan resonancias en torno a 3.76 ppm y entre 2.12 y 2.46 ppm respectivamente. Fuera del rango espectral de interés clínico, los protones del grupo amida de la Gln ofrecen resonancias en 7.53 y 6.82 ppm.

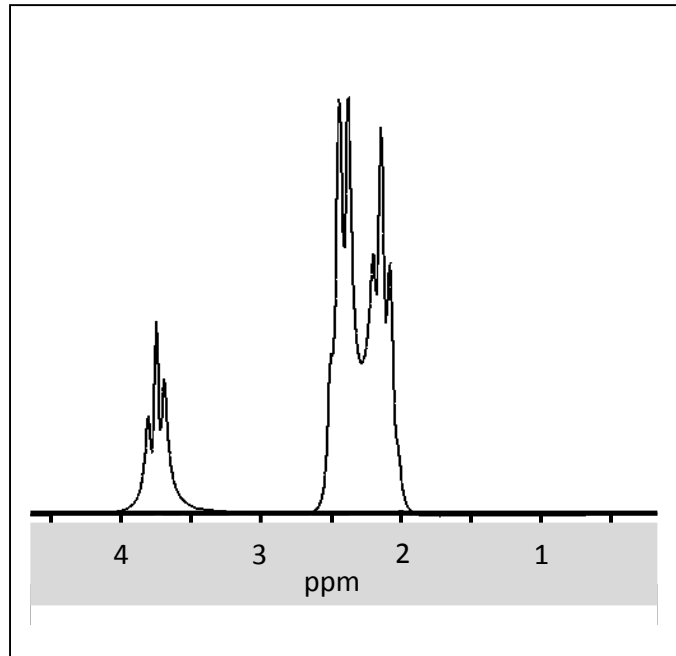


Figura 1.55. *Glutamina.*

1.5.12. Glutación (GSH)

El glutatión es un tripéptido constituido por los aminoácidos glicina, cisteína y glutamato, localizado en la astroglia. Los protones de sus aminoácidos constituyentes aportan resonancias en 4.56, 3.77, 2.98, 2.93, 2.55 y 2.15 ppm, solapándose con resonancias de otros metabolitos como el NAA, Glu, Gln y Cr.

El GSH es un antioxidante que ayuda a la integridad de las células, protegiéndolas del oxígeno reactivo presente en radicales libres y peróxidos. En el caso de los hematíes, el GSH mantiene la Hb en estado ferroso. También se le atribuye la función de reservorio de cisteína. La detección de GSH es posible en espectros adquiridos en campos magnéticos iguales o superiores a 3T y con técnicas de cuantificación basadas en ajuste de bases de metabolitos.

Junto con el ácido ascórbico (AA), el GSH reduce los radicales libres al ser oxidados correspondientemente a dehidroascorbato (DHAA) y disulfuro de glutatión (GSSG). GSSG se reduce a GSH por la glutatión reductasa (GR) acoplada a la coenzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reducida (NADPH). Los estados redox GSH/GSSG y AA/DHAA están acoplados por procesos enzimáticos y no enzimáticos. El GSH y NADPH son utilizados como agentes reductores por los astrocitos para convertir el DHAA captado del espacio extracelular en AA. El AA es liberado de los astrocitos y captado por las neuronas vía un transportador de ascorbato dependiente de Na⁺ (SVCT2, *sodium-dependent vitamin C transporter 2*).

Estas transformaciones se pueden ver en más detalle en el diagrama del apéndice A10.

Se ha observado niveles disminuidos de GSH en pacientes con enfermedad de Parkinson o con enfermedades neurodegenerativas que afectan los ganglios basales[121][20].

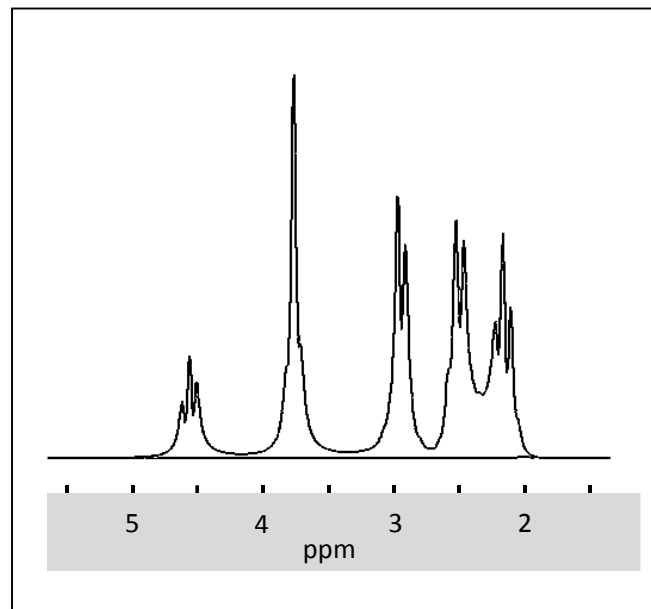


Figura 1.56. *Glutatión.*

1.5.13. Lactato (Lac)

El lactato es un producto final de la glicólisis anaeróbica que presenta un doble pico cerca de 1.31 ppm debido a los protones de su grupo metil y un cuarteto en 4.10 ppm debido a la resonancia de su grupo metino. Los niveles de lactato se ven elevados en regiones del cerebro donde el suministro de sangre oxigenada se ve comprometido debido a isquemia, hipoxia o tumores, o con niveles elevados de forma temporal durante procesos de hiperventilación [20].

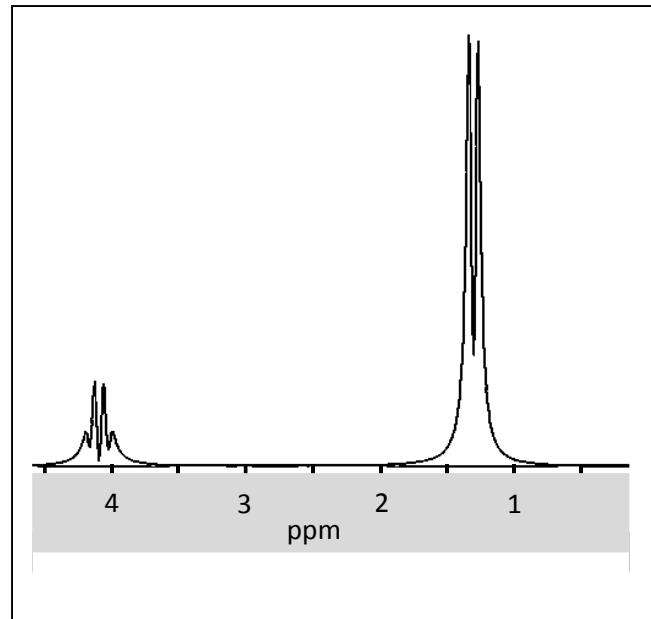


Figura 1.57. *Lactato*.

1.5.14. Mioinositol (mI) y Esciloinositol (sI)

Las moléculas de mioinositol y esciloinositol son isómeros del inositol, compuesto orgánico de la familia de los polioles o polialcoholes presente en las membranas plasmáticas. El mioinositol es un azúcar que forma parte del fosfatidilinositol, un lípido, y de los inositol polifosfatos, que actúan como mensajeros. Se ha sugerido un papel como marcador de astrocitos.

Los seis protones contribuyentes a la señal MRS del mioinositol producen cuatro grupos de resonancias, en torno a 3.52, 3.61, 3.27 y 4.05 ppm, mientras que la simetría de la molécula de esciloinositol implica que se detecte un solo pico de resonancia en torno a 3.34 ppm.

Dentro de las funciones conocidas del inositol en el sistema nervioso central se pueden enumerar:

- Formación del citoesqueleto, por regulación de la afinidad de la profilina a la actina mediante su forma fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. Esta acción favorece el montaje de la actina en los complejos profilina-actina.
- Control de la concentración del calcio intracelular (Ca^{++}), a través del inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), que induce la liberación de iones Ca^{++} a través de sus correspondientes canales.

- Regulación del crecimiento y orientación de los nervios, a través del IP₃, cuyos receptores IP₃R se localizan en los conos de crecimiento axónico, en donde se moviliza el Ca⁺⁺ intracelular que permite el control del crecimiento nervioso.

Niveles alterados de los isómeros del inositol se han detectado en pacientes con daño cerebral, enfermedad de Alzheimer o con deterioro cognitivo leve [20].

1.5.15. Taurina (Tau)

Los protones de los grupos metileno del aminoácido no esencial taurina (Tau) aportan resonancias en torno a 3.21, 3.25 y 3.45 ppm. Las resonancia en 3.21 y 3.45 ppm se solapa con la correspondiente resonancia de la colina total (GPC+PCh) y del mionositol (mI), por lo que la Tau debe tomarse en cuenta como una fracción del valor de cuantificación de la GPC+PCh y mI.

La taurina es una molécula que se encuentra en todas las células de SNC, con mayor presencia en el bulbo olfatorio, cerebelo y retina. La concentración de la taurina es dependiente de la edad de la persona, decreciendo sus valores con el paso del tiempo. Como parte de las tareas de la taurina se ha propuesto la de osmorregulación y modulación de la neurotransmisión[20].

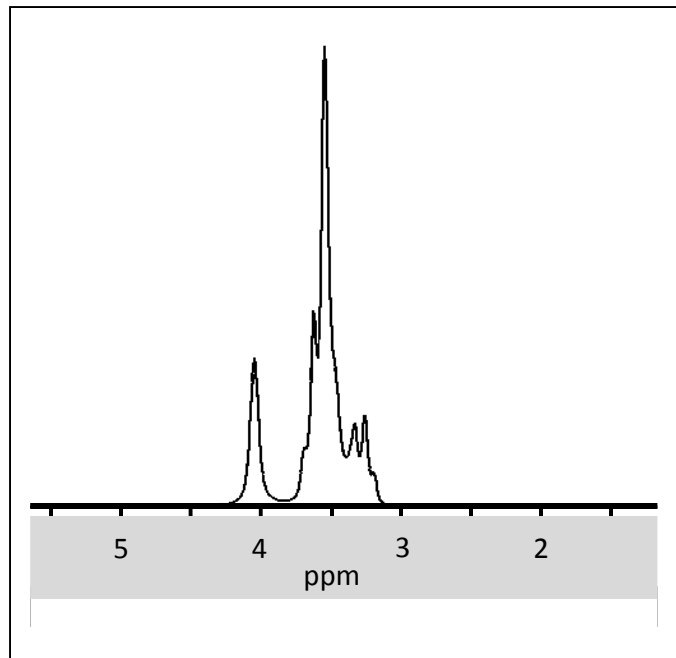


Figura 1.58. Mioinositol.

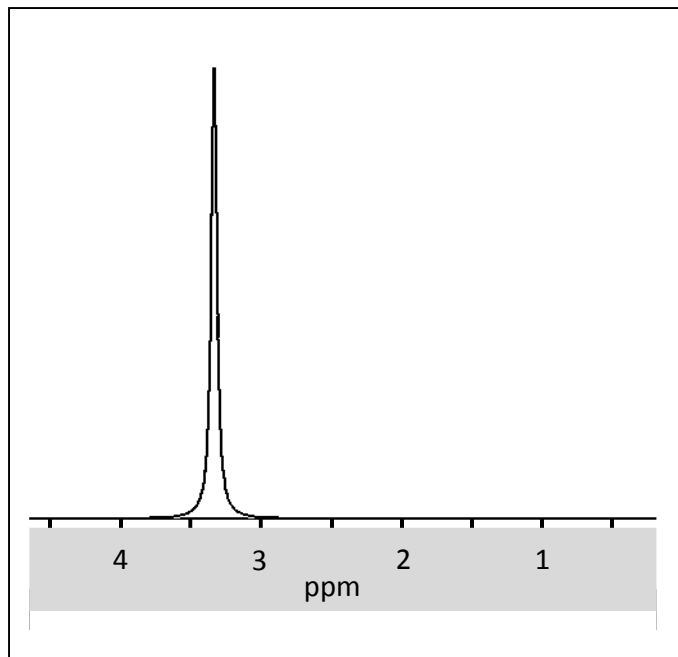


Figura 1.59. *Esciloinositol*.

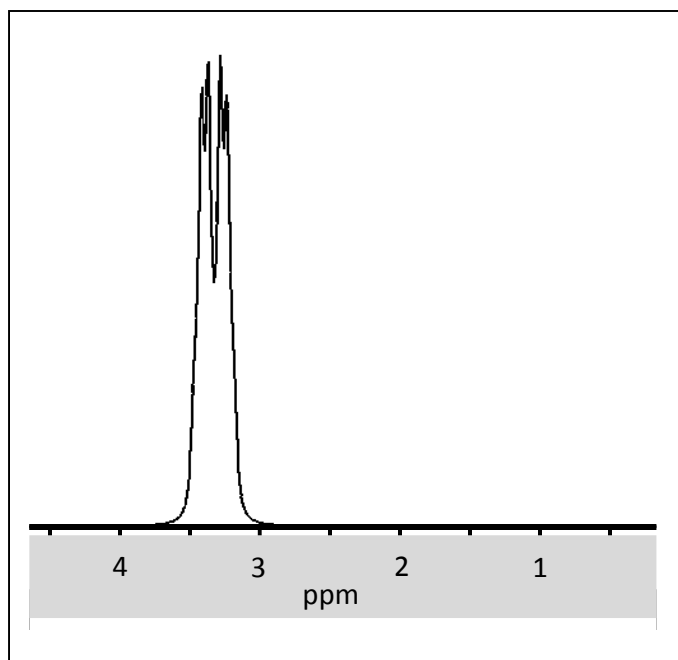


Figura 1.60. *Taurina*.

1.5.16. Macromoléculas

En ^1H MRS de TE corto, una parte importante de las frecuencias observadas en el espectro proviene de resonancia de moléculas con gran peso molecular. Los protones de los grupos funcionales metil, metileno y metino de aminoácidos constituyentes de proteínas, aportan resonancias a lo largo de la región de interés clínico del espectro ^1H MRS, de 0 a 4.0 ppm. Estudios de ^1H MRS in vivo con TE corto han podido identificar un conjunto de macromoléculas que se pueden detectar más o menos de forma fiable [119][120], en 0.9 ppm (M09), 1.2 ppm (M12), 1.4 ppm (M14), 1.7 ppm (M17), 2.0 ppm (M20), 2.3 ppm (M23), 3.0 ppm (M30) 3.2 ppm (M32), 3.8 ppm (M38), 4.0 ppm (M40) y 4.3 ppm (M43).

Debido al tiempo de relajación T2 cortos de las macromoléculas, las adquisiciones con TE largos logran reducir los efectos de las macromoléculas en espectros ^1H MRS. Mediante uso de secuencias de pulso doble inversión [20] que toman ventaja de la diferencia de tiempo de relajación T1 entre las macromoléculas y los metabolitos, se puede lograr la anulación de la señal de los metabolitos, dejando visible sólo la señal perteneciente a las macromoléculas.

Alteraciones de los valores normales asociados a las macromoléculas se ha observado en tumores cerebrales y accidentes cerebrovasculares.

Capítulo 2: Planteamiento del problema y objetivos

2.1 Planteamiento del Problema

Las sesiones de espectroscopía de resonancia magnética en cerebro usualmente tienen una duración entre cuatro y diez minutos debido a la necesidad de promediar un número suficiente de señales MRS para obtener un espectro con una SNR que permita una cuantificación fiable de metabolitos.

El promedio de espectros representa una buena estimación del valor esperado de las concentraciones de metabolitos durante el tiempo que dura la sesión MRS, aunque esta mejora de la estimación tiene como consecuencia una pérdida de la resolución temporal del proceso de cuantificación de metabolitos y una mayor incertidumbre de lo que está ocurriendo a nivel bioquímico, que pueden incrementar los errores diagnósticos.

Un proceso de cuantificación de espectros poco resuelto en tiempo impide el seguimiento de cambios en la concentración de metabolitos relacionados con estímulos o procesos fisiológicos que posean una duración cercana al mínimo TR disponible en las secuencias de adquisición del escáner de MRS. Por ejemplo, en una secuencia PRESS para el escáner 3.0T Signa Excite HD (GE), el mínimo TR para MRS SV es de 1070 ms con un TE = 23 ms y un nex = 2, implica tener un espectro cada 2140 ms. De acuerdo con el teorema de muestreo de Nyquist-Shannon y bajo condiciones ideales, se podría hacer una reconstrucción exacta de los cambios de concentración de metabolitos siempre y cuando dichos cambios no contengan componentes de frecuencia superior a $1/4280$ ms, o lo que es lo mismo, 0.234 Hz.

Los espectros MRS resueltos en tiempo ofrecerían una mayor información sobre procesos metabólicos útiles para el diagnóstico clínico o para estudios neurofisiológicos relacionados con eventos que transcurren en períodos de tiempo cortos, lo que permitiría estudiar procesos fisiológicos funcionales mediante MRS cuantificando moléculas de interés neurobiológico y no solamente mediante señales BOLD. Mejor aún, una técnica complementaria a la fMRI que podría denominarse como espectroscopía de resonancia magnética funcional resuelta en tiempo (tr-fMRS, por *time-resolved* fMRS), permitiría conocer los cambios neuroquímicos que se producen en las regiones de activación funcional. En los casos en que algunos fenómenos fisiológicos ocurran en tiempos inferiores a la capacidad de resolución temporal de la fMRS desarrollado en este trabajo, no se observarían cambios en la misma secuencia temporal a los eventos fisiológicos sino que se realizaría un submuestreo de estos cambios. Afortunadamente, solo unos pocos neurotransmisores cambian por encima a la velocidad de muestreo.

Por otro lado, el proceso de promediado de las repeticiones de espectros puede enmascarar la existencia de artefactos o ruidos coloreados causantes alteraciones del espectro promedio, que sin un análisis de espectros resueltos en tiempo serían muy difíciles de detectar por simple inspección visual o una rutinaria cuantificación de metabolitos. Si bien el promediado de múltiples repeticiones de espectros puede reducir

los artefactos, éstos siguen siendo un problema muy importante cuando se trata con espectros individuales.

Tomando en cuenta la importancia de los espectros individuales resueltos en tiempo surge la pregunta: **¿Es posible tener buenos estimados del valor esperado en cada repetición que permitan un incremento en la resolución temporal respecto al proceso de promediado y tener una calidad de señal suficiente para la cuantificación fiable de metabolitos en cada repetición?**

2.2 Hipótesis de trabajo y objetivos

Estudios previamente realizados dentro del grupo de Neuroquímica y Neuroimagen de ULL han reportado que los cambios que ocurren en cada espectro individual de tiempo de eco corto de una secuencia temporal adquirida, responden principalmente a los cambios en la concentración de los metabolitos más que al ruido del hardware de adquisición[8][9].

El presente proyecto se basa en la hipótesis de que dentro de una secuencia temporal de espectros de MRS existe suficiente información para tener una versión mejorada de cada espectro individual de la secuencia, tanto en su SNR como en la resolución temporal de los cambios metabólicos que registra.

Bajo esta hipótesis, se plantea como objetivo la definición de un método de mejora de la calidad como de la resolución temporal de los espectros ^1H MRS monovóxel de tiempo de eco corto (MRS ^1H SV), proporcionando una forma fiable de medir los cambios relativos en las concentraciones de moléculas específicas en regiones pequeñas del cerebro, minimizando los artefactos producidos por los movimientos corporales externos o de origen fisiológico.

La elección de técnicas de tiempo de eco corto es esencial para la detección de metabolitos con gran peso molecular, o de aquellos metabolitos con sistemas de espines fuertemente acoplados, como por ejemplo el glutamato/glutamina, de gran importancia por su función como neurotransmisor.

Dadas las características de la ^1H MRS, el método cuantificaría la concentración de los componentes intra y extra celulares, incluyendo en este último el pool intravascular y otros (CSF, componentes linfáticos, etc.). Así pues, esta técnica sólo permitiría detectar la conversión de moléculas en las diferentes rutas metabólicas o entradas y salidas de moléculas hacia o desde el voxel bajo estudio, y se estima que esta información sería suficiente para valorar rutas metabólicas alteradas y otras patologías.

Bajos esta premisa, se plantea otra cuestión a resolver: ¿se puede monitorizar los cambios en los metabolitos detectados en una repetición bajo condiciones fisiológicas, es decir con un estímulo fisiológico? Como objetivo se pretende verificar que el método propuesto es capaz de objetivar cambios metabólicos en condiciones fisiológicas. Para ello se tratará de realizar un experimento motor (*tapping* también *finger tapping* o *tap picking*), muy utilizado en estudios funcionales de fMRI y fNIRS, y resolver temporalmente los cambios en las concentraciones de metabolitos.

El proceso de mejora de la calidad de los espectros en MRS debe incluir la minimización de los artefactos que degradan las señales espectroscópicas, los cuales pueden surgir debido a la baja SNR de la señal MRS producto de la baja concentración de metabolitos *in vivo*, efectos inherentes a la estructura y entorno de las moléculas, movimientos corporales externos o internos de origen fisiológico, diseño del hardware o procesamiento no adecuado de las señales de resonancia.

Los movimientos corporales del sujeto de estudio durante la sesión de adquisición pueden afectar la ubicación del voxel bajo exploración, disminuyendo notablemente el valor diagnóstico de los resultados. En los casos donde el voxel se encuentra cerca de áreas donde los movimientos de la cabeza pueden provocar la contaminación del espectro con señales de lípidos, los valores reales de concentración de metabolitos registrados en el espectro pueden verse alterados significativamente. Como consecuencia, el desarrollo de un método que permita resolver en tiempo a los espectros de protón monovóxeles debería minimizar de los artefactos producidos por el procesamiento de las señales y los movimientos corporales externos o internos del sujeto bajo estudio.

En resumen, el objetivo último de este trabajo es desarrollar y validar un método robusto, rápido y fiable que permita la cuantificación resuelta en tiempo de moléculas de interés biológico en el sistema nervioso central, que sea útil en el análisis de procesos metabólicos que ocurren en el cerebro, tanto en investigación científica sobre personas sanas como en el diagnóstico de patologías y de fácil uso para clínicos e investigadores en neurociencias.

Capítulo 3: Materiales y métodos

3.1 Adquisición de datos

Durante la definición del método TRSV se utilizó un conjunto de datos de señales MRS *in vitro* e *in vivo*. Asociado a los datos MRS *in vivo* se adquirieron medidas fisiológicas del ciclo respiratorio y cardiaco de cada sujeto de pruebas, e imágenes de video para monitorización de la posición de la cabeza.

El conjunto de datos MRS fue adquirido mediante las secuencias de pulsos PRESS[40] y STEAM[37] (PROBE/SV *brain package*) en un escáner GE Signa Excite HD 3.0T (GE Healthcare), bobina (*phased-coil array*) 8HBRAIN, dentro de las instalaciones del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas (SRMIB) de la Universidad de La Laguna (ULL), Tenerife, España (<http://www.segai.ull.es/services/4-servicio-de-resonancia-magnetica-para-investigaciones-biomedicas>).



2.

Figura 3.1. Equipos del SRMIB en SEGAI-ULL. A la izquierda, GE Signa Excite HD3.0T. A la derecha, consolas y equipos de procesamiento de datos.

Para la adquisición de los datos MRS *in vitro* se utilizó principalmente la esfera de calibración (*phantom*) de espectroscopía (mod. 2152220, GE Healthcare), clasificando los datos de acuerdo con

la secuencia de pulso de adquisición (PRESS, STEAM), parámetros de la secuencia de pulso (TE, TR, NEX, *flip angle*) y temperatura. Los efectos de saturación parcial por recuperación incompleta de la magnetización debido a TR cortos se corrigieron mediante escalado de la señal MRS de cada repetición tomando como referencia el pico del agua residual correspondiente.

En el caso de los datos *in vitro*, se tomó en cuenta el efecto del gadolinio (Gd) sobre el desplazamiento químico de las moléculas. El Gd se encuentra presente en la composición química del phantom en forma de gadopentetato de dimeglumina ($A_2[Gd-DTPA(H_2O)]$) al 0.1%. Esta variación tuvo que ser tomada en cuenta para el correcto centrado de los espectros *in vitro*.

Un subconjunto de los datos *in vitro* correspondientes a moléculas individuales de referencia fueron adquiridos mediante en un espectrómetro de alta resolución de fase líquida Bruker Avance 500 de 11.75T, en las instalaciones del Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de La Laguna. El objetivo de esta adquisición fue el disponer de una base de datos de alta resolución con medidas precisas del desplazamiento químico de cada uno de los metabolitos de interés para la espectroscopía 1D de protón en cerebro bajo condiciones controladas de concentración y temperatura.

Los datos MRS *in vivo* fueron registrados sobre diez (10) sujetos sanos en condiciones basales y bajo un conjunto preestablecido de condiciones experimentales (estímulos) controladas para la obtención de respuestas relacionadas con cambios metabólicos en la región de interés del cerebro. Los datos *in vivo* se clasificaron por secuencia de pulso de adquisición (PRESS, STEAM) parámetros de la secuencia de pulso utilizada (TE, TR, NEX, *flip angle*), región explorada del cerebro, volumen cerebral explorado y condiciones experimentales. El volumen de cada voxel adquirido se fijó en 20x20x20 mm³, con 2 localizaciones predeterminadas: corteza visual primaria y la corteza motora primaria.

La corteza motora está situada en el lóbulo frontal, delante de la cisura de Rolando, y se puede dividir en cuatro partes principales: 1.- la corteza motora primaria (o M1), responsable de la generación de los impulsos neuronales que controlan la ejecución del movimiento. En esta área se trató de localizar el voxel. 2.- La corteza parietal posterior, encargada de transformar la información visual en instrucciones motoras. 3.-La corteza premotora, encargada de guiar los movimientos y el control de los músculos proximales y del tronco corporal. 4.- El área motora suplementaria (o AMS), encargada de la planificación y coordinación de movimientos complejos, como por ejemplo, aquellos que requieren el uso de ambas manos.

Los datos MRS, tanto *in vivo* como *in vitro*, fueron almacenados en formato *raw* PROBE v12 *multicoil* (archivos .7), que permitieron acceder a la datos crudos de cada canal de la bobina de cabeza, así como otras constantes relativas cada sesión de MRS.

Mediante un sensor de pulso periférico y un pletismógrafo se obtuvieron medidas de las señales fisiológicas de cada sujeto durante la sesión MRS, correspondientes a su frecuencia cardiaca periférica (pulso), frecuencia y amplitud respiratoria, todas ellas sincronizadas con las repeticiones.

Las señales de los sensores y la de los pulsos de resonancia se registraron mediante el sistema de adquisición de alto rendimiento ML750 PowerLab®/4SP, ADInstruments [123], a 16 bits de resolución ADC y a una rapidez de muestreo de 10 KHz. Los datos provenientes del sistema de adquisición fueron procesadas y almacenadas mediante el software LabChart® 7 (ADInstruments) [124], instalado sobre un ordenador bajo el sistema de operación Windows™ destinado a la monitorización de señales fisiológicas (Figura 3.2).

Las señales de video de la cabeza de los sujetos de prueba fueron adquiridas a través un sistema de monitorización de posición especialmente adaptado para uso dentro del escáner de resonancia magnética, que se describe en detalle en la sección 3.8. La cámara se fijó temporalmente a la estructura de la bobina de cabeza del escáner, apuntando hacia la región infra temporal derecha del sujeto, donde se colocó un pequeño patrón reconocible por los algoritmos de procesamiento de imagen y cálculo de posición. El video de cada sujeto se capturó simultáneamente con sus señales MRS y medidas fisiológicas a través del sistema LabChart® 7, que mantuvo la sincronización entre los cuadros de imagen de video y la secuencia de pulsos MRS.

La presentación de estímulos u órdenes a los sujetos y el registro de los datos de respuestas a los estímulos y ejecución de órdenes, se realizó mediante el software Presentation® (Neurobehavioral Systems) [125]. Presentation® es un software capaz de presentar estímulos visuales y auditivos en forma sincronizada con las secuencias de pulso de MRS, registrando el tiempo de comienzo y finalización de cada evento con una precisión de décimas de milisegundo.

3.2 Software y Hardware para procesamiento de datos

Las principales herramientas software que fueron utilizadas para la definición de los algoritmos y el procesamiento de los datos se enumeran a continuación:

- a. SAGE® (*Spectroscopic Analysis GE*, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), software para pre-procesamiento de señales MRS
- b. LCModel®[126], software para cuantificación de señales MRS
- c. MATLAB®(MathWorks)[127], software de desarrollo de aplicaciones científicas
- d. ULLRtoolbox v1.0[128], herramienta para análisis estadístico bajo ambiente R [129].



Figura 3.2. Unidad de monitorización de señales fisiológicas.

SAGE® y LCMModel® son aplicaciones ampliamente utilizadas en investigación con espectroscopía de resonancia magnética para el procesamiento de datos MRS provenientes de equipos de GE Medical Systems[1][126][130] -[133], siendo considerados estándares de facto por los investigadores que utilizan de estas aplicaciones. Ambas ejecutan sobre un ordenador DELL Precision T3400 bajo ambiente Linux (Mandriva).

SAGE® es una herramienta provista por GE para la reconstrucción de los datos MRS multicanal crudos (.7, raw) mediante aplicación de algoritmos de corrección de fase, extensión y filtrado de los datos de las señales.

Es importante destacar que los resultados del proceso de corrección de fase y recombinación de canales mediante SAGE® han sido tomados como referencia para la validación de los datos obtenidos mediante los algoritmos de corrección de fase y recombinación de canales.

LCModel® es una aplicación utilizada para la cuantificación de metabolitos en señales MRS 1H unidimensionales o de imágenes de desplazamiento químico (*chemical shift imaging*, CSI).

MATLAB® es un software para aplicaciones científicas que permite una programación orientada al procesamiento numérico y visualización de objetos matriciales o tensoriales en el dominio complejo. El paradigma de programación vectorial y el conjunto de algoritmos de procesamiento de señales disponibles para Matlab® lo convierten en una herramienta adecuada para el tratamiento de señales MRS definidas sobre el campo complejo.

ULLRtoolbox es una herramienta para realización de estadística descriptiva y análisis multivariado bajo una sintaxis simplificada orientada a usuarios no necesariamente expertos en lenguajes de programación. R es un programa de análisis estadístico y realización de gráficos distribuido gratuitamente bajo licencia GNU.

Los algoritmos de procesamiento de datos y cálculo de estadísticas ejecutaron sobre un ordenador DELL Precision T1500 bajo sistema operativo Windows 7.

3.3 Algoritmos de preprocesado de señales

3.3.1. Combinación coherente en fase

Los algoritmos de combinación coherente de fase y centrado que toman el primer punto de la FID como referencia se basaron en la lógica de recombinación de señales de múltiples bobinas implementada en lenguaje IDL en el software GE SAGE®.

La combinación coherente de fases pasa por la aplicación de cuatro pasos principales sobre cada una de las FIDs de cada repetición y de cada canal:

1. Centrado del espectro de la FID según componente de frecuencia de mayor amplitud (agua libre)
2. Corrección de fase de orden cero o superior de la FID
3. Cálculo de ponderación de la FID de cada canal basada en su SNR
4. Suma ponderada de los datos corregidos de los canales, por repetición

3.3.2. Reducción de pico del agua residual

Para la reducción de la distorsión en el espectro producida por la señal del agua residual se utilizó el algoritmo Hankel-Laczos para eliminación de agua (HLSVD) en su versión HLSVDPRO, incluida en el software de cuantificación AQSES[134].

3.3.3. Centrado mediante metabolitos de referencia previo a proceso de cuantificación

Previo a la cuantificación de metabolitos se realizó el centrado del espectro de cada FID procesada tomando como referencia el pico del NAA (2.0 ppm) y el pico de Cr/PCr (3.0 ppm).

3.4 Algoritmos BSS para separación de fuentes

Para la comparación de la efectividad en la separación de fuentes con distintos paradigmas BSS se utilizaron las funciones provistas por el software de libre descarga ICALAB[135]. ICALAB provee un conjunto de implementaciones y código abierto de algoritmos de BSS de estadísticas de segundo

orden (SOS), estadísticas de orden superior (HOS) e ICA, compatibles con el ambiente de programación Matlab®.

Se evaluó una versión híbrida de ICA (ICAMS) que incorporan estadística de segundo orden para procesamiento de señales que presentan correlación temporal en su estructura.

Se diseñó un experimento de simulación numérica aplicando implementaciones de algoritmos de SOS (AMUSE y SOBI-RO modificado para mejor estimación de matriz de covarianza y separación de fuentes no-estacionarias[44][64] , SAD[135]), HOS (JADE[59], JADEOP, FJADE, SIMBEC[136][137]) ICA (EFICA[135], THINICA[138]), ICA + SOS (ICAMS[46][139]), ICA+HOS (ERICA[140][141])

Para la medición del rendimiento de los algoritmos sobre cada grupo de observación, se utilizó el índice PI (*performance index*)[142] definido como:

$$PI = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n \left\{ \left(\sum_{k=1}^n \frac{|g_{ik}|}{\max_j |g_{ij}|} - 1 \right) + \left(\sum_{k=1}^n \frac{|g_{ki}|}{\max_j |g_{ji}|} - 1 \right) \right\} + 2 \quad (3.1).$$

Donde g_{ik} corresponde al elemento de la i -ésima fila, k -ésima columna de la matriz $G_r = WA_{0,r}$, con W matriz estimada de separación de fuentes y $A_{0,r}$ la matriz (conocida) de mezcla de fuentes. El índice PI tiende a cero cuando la matriz estimada W se aproxima a la matriz $A_{0,r}$, por lo que un menor valor de PI implica una mejor separación de fuente por parte del algoritmo evaluado.

Los experimentos de simulación numérica se describen a continuación:

- **Simulación 1:** número de fuentes a separar constante y número variable de muestras de entrada.

Se aplicaron los algoritmos de separación de fuente sobre un conjunto de 1000 observaciones de señales sintéticas, con cada observación conteniendo un conjunto de 10 muestras de señal.

Cada grupo de observación de señales sintéticas Y_r fue implementado como una combinación lineal de $M = 10$ señales fuentes exponenciales complejas $S \in \mathbb{C}^{M \times N}$, $S = \{S[t]\}$ más ruido aditivo $\varepsilon_r \sim Nr(0,1)$:

$$Y_r[t] = A_{0,r}S[t] + \varepsilon_r \quad (3.2)$$

con $Y_r = \{Y_r[t]\}$, $A_{0,r}$ matriz de mezcla de señales fuentes y

$$S[t] = e^{(2\pi\omega i - 1)t + \phi_\varepsilon} \quad (3.3)$$

donde ϕ_ε se definió como fase aleatoria con distribución normal.

Las observaciones se agruparon tomando en cuenta la relación señal-ruido de sus muestras, para un total de 50 grupos de observación a 20 observaciones por grupo, cubriendo un rango de SNR entre -43dB y +74dB en incrementos de 1.5 dB.

- **Simulación 2:** número de fuentes a separar variable contra número de muestras de entrada constante.

Se seleccionaron de la simulación 1 aquellos algoritmos con mejor índice *PI* y posibilidad de especificación del número de fuentes a separar.

Los algoritmos seleccionados fueron aplicados sobre un conjunto de 256 repeticiones *in vivo* compuesta de 8 canales por repetición, para un total de 1280 muestras y 4096 puntos por vector de muestra: El número de fuentes a separar se varió desde 8 hasta 64, con incremento de 4 en 4.

3.5 Elección de número de fuentes a separar

La elección del número de fuentes a extraer se realizó en función del criterio basado en teoría de la información MDL:

$$MDL = \min_q \{-N(M - q) \log g(q) + \frac{1}{2}q(2M - q) \log N\} \quad (3.4)$$

El criterio de MDL estima el número de fuentes \hat{q} que minimice la función de costo dada en (3.4) donde M es el número de observaciones totales y N es el número de observaciones tomadas para el cálculo de la matriz de covarianza \mathbf{R}_Y . En el presente método que se propone, se tiene que $N = M$.

La función $g(q)$ es la relación entre la media geométrica y la media aritmética de los $(M - q)$ menores autovalores de la matriz de covarianza \mathbf{R}_Y :

$$g(q) = \frac{(\lambda_{q+1}\lambda_{q+2} \dots \lambda_M)^{\frac{1}{M-q}}}{\frac{1}{M-q}(\lambda_{q+1} + \lambda_{q+2} \dots + \lambda_M)} \quad (3.5)$$

3.5.1. Desempeño computacional de algoritmos

Con el propósito de estudiar la escalabilidad de los algoritmos elegidos en función del número de señales de muestra de entrada y del número de componentes a separar, se definió un conjunto de señales simuladas con ruido normalmente distribuido.

En cada simulación se registró el índice PI de rendimiento de cada algoritmo al ejecutar sobre los correspondientes grupos de datos para su visualización gráfica y análisis.

3.6 Reducción de efecto de señales fisiológicas

La reducción de efectos de las variaciones de la frecuencia respiratoria y cardíaca sobre el espacio frecuencia-tiempo de espectros de absorción se realizó mediante adaptación del método de corrección de imágenes fMRI, DRIFTER[100] para su aplicación a datos MRS.

DRIFTER es un enfoque útil en el contexto de MRS *in vivo*, donde los tiempos de repetición TR son más largos que los períodos típicos del ciclo cardíaco y apenas suficientemente cortos para muestrear las variaciones de respiraciones profundas en los espectros MRS.

3.7 Análisis de sensibilidad a cambios simulados de concentración de moléculas

Se propuso el diseño de un algoritmo para la simulación de cambios en la concentración de metabolitos en espectros *in vivo*, basado en un conjunto estandarizado de bases de moléculas. Este conjunto de bases se calibró para la intensidad de campo magnético y tiempos de eco en los que fueron adquiridas las señales MRS de los experimentos.

Las bases de moléculas fueron adquiridas *in vitro* en un equipo NMR Bruker Avance 500 de alto campo (11.75T, 500.13 MHz de frecuencia central), en el servicio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la Universidad de La Laguna (<http://www.segai.ull.es/services/26-servicio-de-resonancia-magnetica-nuclear-rmn>).

Se seleccionó un conjunto M de moléculas de interés para la realización de los cambios simulados: $M = \{NAA, Cr + PCr, Pch + GPC, mI\}$, $NAA_{1 \times N_p}$ (N-acetil-aspartato), $Cr + PCr_{1 \times N_p}$ (creatina total), $Pch + GPC_{1 \times N_p}$ (colina total) y $mI_{1 \times N_p}$ (mioinositol). Cada elemento de M corresponde a un vector complejo $1 \times N_p$, $N_p = 8192$, que representa la señal discreta MRS de la molécula en el dominio del tiempo.

Se definió una serie de cambios (señales) simulados S_M según la fórmula:

$$S_M(k, t) = M(k) * (1 + \sin(2\pi\omega t)) \quad (3.6)$$

donde $M(k)$ es la k -ésimo molécula del conjunto M , $t \in [0 .. n - 1]$ con n igual al número de repeticiones de espectros. La frecuencia $\omega \in \mathbb{R}$ se puede elegir arbitrariamente sin pérdida de generalidad, siempre y cuando se tome en cuenta la frecuencia máxima de cambio detectable según el criterio de Nyquist-Shannon ($1/(2 * TR * nex)$ Hz).

Las series $S_M(k, t)$ fueron utilizadas para simular los cambios en una serie $R(t)$ de repeticiones de espectros MRS *in vivo*, con un número de repeticiones $n = 160$.

$$R'(t) = R(t) + \sum_{k=1}^{|M|} S_M(k, t) \quad (3.7)$$

con $|M|$ = número de elementos de M .

Las series modificadas fueron procesadas mediante las técnicas propuestas de separación de fuentes y de reducción de efectos fisiológicos, para posteriormente analizar la sensibilidad de la cuantificación a los cambios simulados.

3.8 Monitorización de movimientos de la cabeza del sujeto

Los siguientes equipos y programas fueron utilizados para la monitorización de los movimientos de la cabeza de los sujetos de prueba:

- Cámara VisuaStim de video compuesto, 1Vpp, compatible con MR
- Componentes VOU-RTC2K, Resonance Technology Inc, transductores para transmisión y recepción de señales de video mediante fibra óptica
- Conversor de video analógico/digital Syntek STK1160 (Syntek semiconductors, www.stk.com.tw) instalado en el ordenador de monitorización de señales fisiológicas.
- Equipo para filtrado de señal de indicación de pulsos de resonancia
- Equipo de adquisición y análisis de señal ML750 PowerLab®/4SP.
- Algoritmo de Schweighofer y Pinz[82] en Matlab® para estimación robusta de posición de puntos coplanares (mínimo 4) y no colineales en imágenes de video.

Se escogió la cámara modelo VisuaStim (Resonance Technology Inc. www.mrvideo.com) blanco y negro, de video compuesto, 1Vpp, con sensibilidad al espectro infrarrojo e iluminación infrarroja propia, compatible con MR y de distancia focal variable. Para la fijación de la cámara se diseñó un soporte en teflón y metacrilato para uso compatible en sala de MR, tal como se muestra en la Figura 3.3.

La cámara de video su cable de transmisión de señal estaban recubiertos y blindados con una aleación de Cu-Be (cobre-berilio) que por sus propiedades diamagnéticas minimiza el efecto de los pulsos magnéticos sobre su electrónica.

La cámara se fijó a la estructura de la bobina de cabeza del escáner, apuntando hacia la región infratemporal derecha del sujeto, donde se colocó un pequeño patrón reconocible por los algoritmos de procesamiento de imagen y cálculo de posición.

Para la transmisión de la señal de video desde la cámara en la habitación de MR hasta el conversor STK1160 en la sala de control, se utilizaron un par de transductores enlazados mediante fibra óptica (unidades VOU-RTC2K, Resonance Technology Inc.).

La digitalización del video analógico se realizó mediante un dispositivo conversor de video analógico/digital Syntek STK1160 (Syntek semiconductors, www.stk.com.tw) instalado en el ordenador de monitorización de señales fisiológicas y conectado al transductor de recepción de video. Las características técnicas de los transductores y del digitalizador de video, así como un esquema de interconexión de los componentes se pueden apreciar en el apéndice A3.

La sincronización de pulso MRS se recibió desde el escáner y se transmitió por cable coaxial hasta un componente que filtra el ruido presente en la señal, para luego ser recibido por el equipo de adquisición ML750 PowerLab[®]/4SP, de ADInstruments (www.adinstruments.com).

El video digitalizado se recibió como entrada de la aplicación LabChart[®] 7 (www.adinstruments.com/products/labchart), mediante el módulo opcional de adquisición sincronizada de video de la aplicación. El módulo de video de LabChart[®]7 permitió la sincronización de cada cuadro de video adquirido con la cámara acoplada en la bobina, con la señal de comienzo de repetición (TR) del escáner de resonancia.

Se instaló un software de gestión de transcodificación de video y audio (*ffmpeg*), necesario para compatibilización del dispositivo Syntek STK1160 con el módulo de adquisición de video de LabChart[®]7. El software de transcodificación permite procesar en tiempo real cada cuadro de imagen que procesa el Syntek STK1160 para hacerlo disponible en formato compatible al módulo de video de LabChart[®]7.

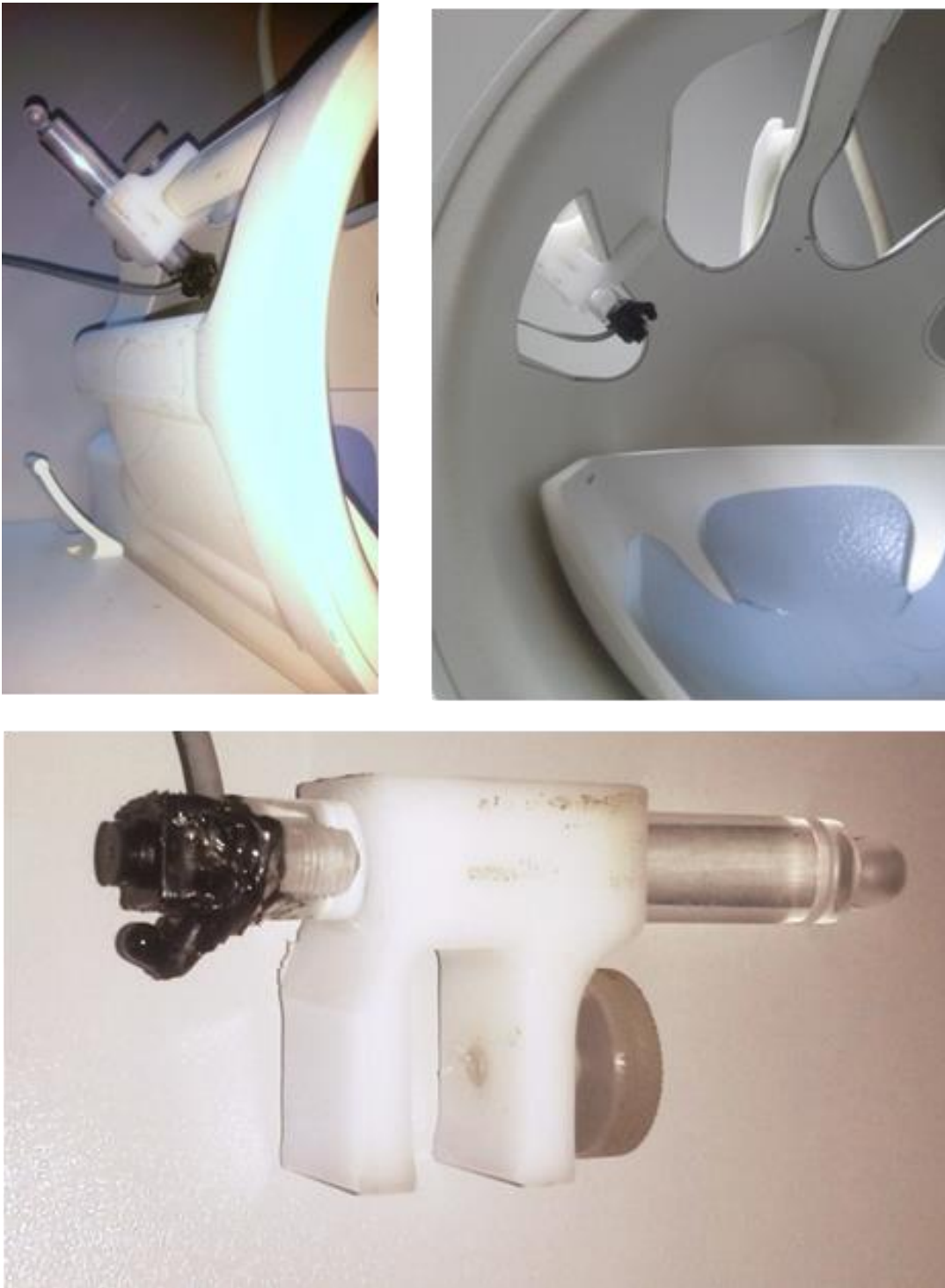


Figura 3.3. Disposición de la cámara y soporte en bobina GE- 8HBRAIN. La distancia de la cámara a la cabeza del sujeto es ajustable.

3.9 Monitorización de cambios de concentración de metabolitos durante experimentos de actividad motora

Se realizaron seis sesiones de adquisición de datos MRS en la zona de la corteza motora primaria asociada con la mano derecha de un sujeto de prueba. Durante cada sesión se le indicó al sujeto cuando debía realizar movimientos de pinza con los dedos de la mano derecha (*tapping*), y cuando debía mantener la mano en reposo.

Cada sesión comenzó con la mano del sujeto en reposo durante 2 minutos, seguido de un periodo de actividad de 2 minutos, para luego terminar con un periodo de reposo de 4 minutos.

Para localización de la región cortical motora asociada a la mano derecha del sujeto se utilizó el protocolo de resonancia funcional utilizado en [143], mientras que para el análisis estadístico de los datos de cuantificación de espectros se utilizó el software GraphPad Prism® (www.graphpad.com).

A efectos de monitorización se eligieron un conjunto de moléculas de calibración (NAA+NAAG, Cr+PCr, GPC+PCh, mI), cuyas características incluyen una gran relación señal-ruido y picos fácilmente identificables dentro de los espectros.

Se realizó la cuantificación de las moléculas en la serie temporal de repeticiones de espectros de cada sesión experimental: a) sobre las repeticiones originales (R_0 repeticiones no procesadas) y b) sobre las repeticiones procesadas con el método propuesto TRSV (R_p , repeticiones procesadas).

Capítulo 4: Resultados

4.1 Descripción formal del modelo de señal espectroscópica de resonancia magnética SV

Se elaboró una descripción matemática de la señal espectroscópica de resonancia magnética monovóxel (SV) dentro del contexto del método TRSV (método *Time-Resolved Single-Voxel* para espectroscopía MRS ^1H), tomando en cuenta:

- Necesidad de determinación de la cualidad estacionaria o no estacionaria de la señal espectroscópica unidimensional ^1H monovóxel observada para aplicación de los algoritmos de separación de fuentes adecuados al tipo de señal espectroscópica
- Reconstrucción de la información de espectro a partir de las señales en el dominio del tiempo
- Necesidad de identificación de artefactos como fuentes moduladoras de la señal espectroscópica

4.1.1. Descripción formal de señal multicanal.

La señal obtenida mediante espectroscopía de resonancia magnética (MRS) equivale a la *función de respuesta a impulsos* del sistema analizado cuando es excitado mediante pulsos magnéticos oscilantes en el rango de las RF (Capítulo 1, sección 1.1.15). Este concepto se ilustra en la 4.

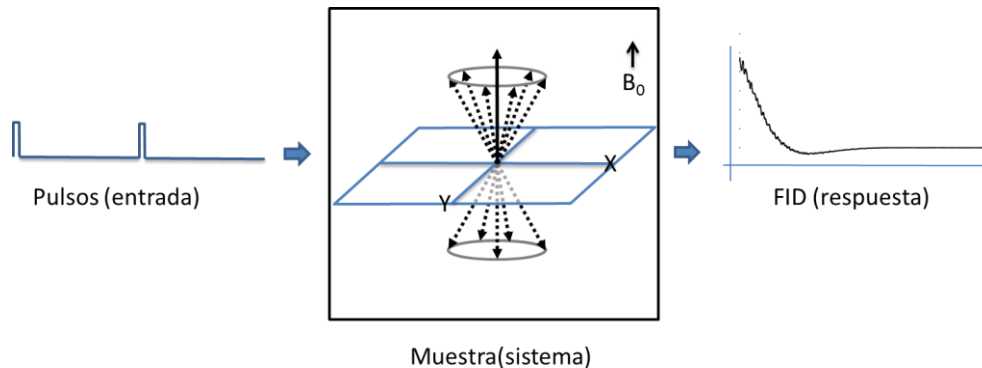


Figura 4.1 Punto de vista de sistemas para la espectroscopía de resonancia magnética.

La respuesta lineal a un pulso de delta es una FID cuyo contenido espectral corresponde a todas las frecuencias emitidas como respuesta por el sistema durante el proceso de relajación. El conjunto de desplazamientos químicos que se visualizan al aplicar la transformada de Fourier unidimensional aplicada a la FID constituye el espectro MRS del sistema bajo estudio (Figura 4.2).

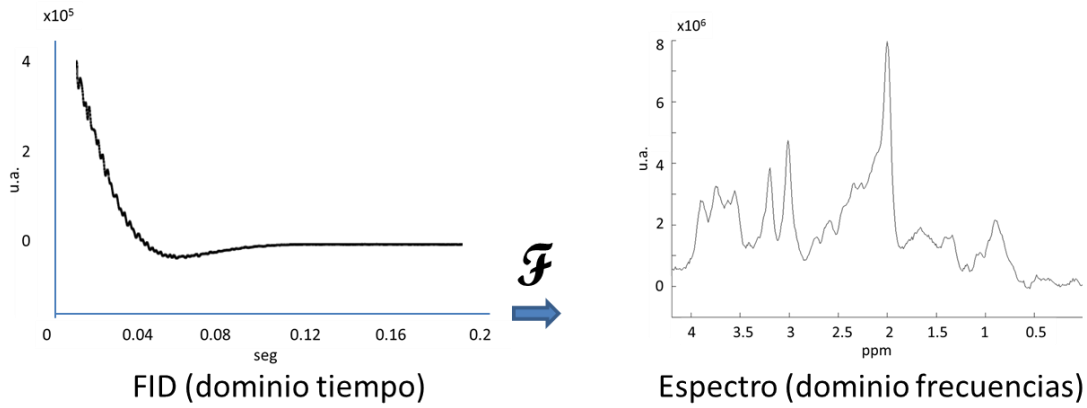


Figura 4.2. Transformada de Fourier unidimensional de señal MRS1H de 3T mostrando su contenido de frecuencias en el rango 0-4 ppm.

Luego de un pulso de excitación sobre un volumen con densidad uniforme de protones dentro de un campo B_0 , se obtiene como respuesta una señal dependiente de la evolución de la componente de magnetización transversal M_{xy} .

La señal MRS del k -ésimo tipo de molécula quedaría descrita por la expresión:

$$Y_k(t) = M_{xy}(k, t) = \int_{r_k} M_{xy}(0, r) e^{-\frac{t}{T_2^*}} e^{i\gamma B(r)t} dr \quad (4.1).$$

La dependencia temporal y espacial de la frecuencia de Larmor está relacionada con la no homogeneidad espacial del campo B_0 , las variaciones temporales de los gradientes magnéticos y el desplazamiento lento de las moléculas.

En condiciones de campo B_0 suficientemente homogéneo dentro del volumen del vóxel y T_2^* constante, el modelo de señal espectroscópica queda aproximado por la siguiente ecuación:

$$Y_k(t) = M_k(0) e^{i(\varphi_{0,k} + \gamma B_0(k)t) - \frac{t}{T_2^*}} \quad (4.2)$$

siendo $M_k(0)$ y $B_0(k)$ la amplitud del vector de magnetización y la magnitud del campo B_0 percibidos por k -ésimo tipo de molécula, $\varphi_{0,k}$ la fase a tiempo $t = 0$ y γ la relación giromagnética del núcleo en estudio, en nuestro caso del protón.

La Figura 4.3 muestra un ejemplo de la evolución de $Y_k(t)$ en el tiempo. La proyección de $Y_k(t)$ en el plano real en (a) muestra claramente la amortiguación que sufre la señal debido al factor $e^{-\frac{t}{T_2^*}}$ en la ecuación (4.2), mientras que en (b) la perspectiva muestra la evolución del fasor $e^{i(\varphi_{0,k} + \gamma B_0(k)t)}$ en el espacio complejo \mathbb{C} .

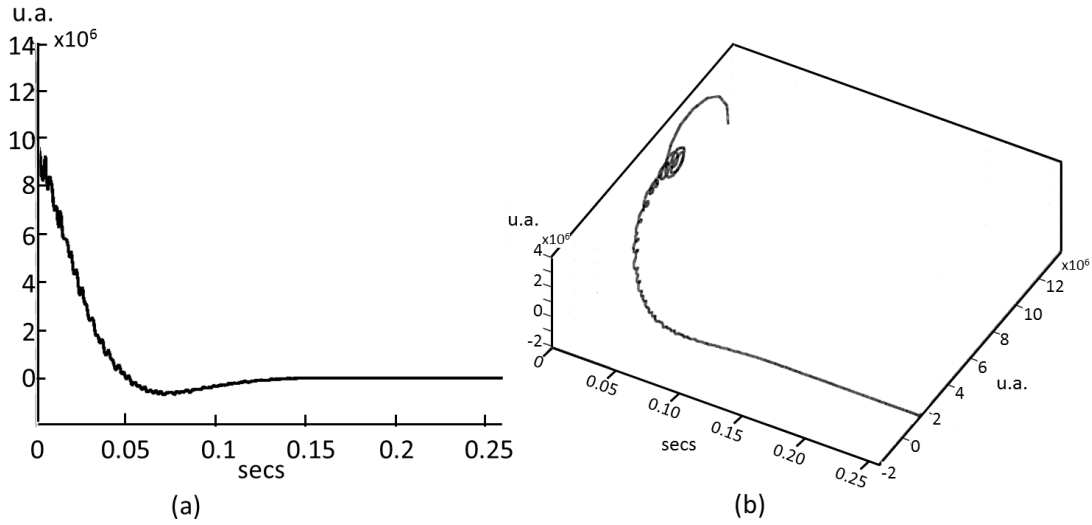


Figura 4.3. Dos puntos de vista de una misma FID. En (a) la representación habitual de la componente real (absorción) de la FID. En (b) una vista en perspectiva mostrando la evolución de la FID en el plano complejo vs. tiempo.

El modelo de señal espectroscópica resultante de la recepción simultánea de señales MRS provenientes de K tipos de moléculas dentro de un voxel, se formula como una combinación lineal de las señales MRS individuales. La señal MRS resultante y libre de ruido se define como:

$$Y(t) = \sum_{k=1}^K Y_k(t) = \sum_{k=1}^K M_k(0) e^{i(\varphi_{0,k} + 2\pi\nu_k t) - \frac{t}{T_2^*}} \quad (4.3)$$

donde

$M_k(0)$, amplitud inicial de la señal MRS del k -ésimo tipo de molécula (k -ésima señal)

$\varphi_{0,k}, \nu_{t,k}$, fase inicial y frecuencia de la k -ésima señal

$t \in [0, T_s)$ tiempo en milisegundos, $T_s = AT$, con AT = tiempo de adquisición, tal como se define en el Capítulo 1, sección 1.1.18

$\frac{1}{T_2^*}$, factor de amortiguación de la señal asociado a la relajación transversal

La notación de paréntesis en $Y(t)$ del modelo (4.3) indica que el dominio de Y está definido sobre un continuo. En aplicaciones prácticas, la señal MRS que se analiza es el producto de una discretización de los valores del dominio (tiempo) como del rango (amplitud-fase) de la señal.

El intervalo $[0, T_s)$ se define como un intervalo discreto de cardinalidad N . Su representación es la de un vector de N elementos escalado por T_s :

$$[0, T_s) = T_s * \langle 0, \frac{1}{N}, \dots, \frac{N-1}{N} \rangle \quad (4.4)$$

El modelo de señal MRS en notación de vector discreto queda de la siguiente forma:

$$Y[t] = \sum_{k=1}^K M_k(0) e^{i(\varphi_{0,k} + 2\pi v_k t) - \frac{t}{T_2^*}} \quad (4.5)$$

con $t \in T_S * \langle 0, \frac{1}{N}, \dots, \frac{N-1}{N} \rangle$.

Como en cualquier sistema físico de medición, la señal MRS recibida presenta una contaminación por ruido relacionada con la estructura y funcionamiento de los componentes electrónicos, señales externas o por alteraciones locales en la homogeneidad del campo por factores de origen fisiológico en el caso de MRS *in vivo*.

El modelo (4.5) se modifica ligeramente para representar la característica multicanal con ruido de la señal MRS:

$$Y_c[t] = \sum_{k=1}^K M_{k,c}(0) e^{i(\varphi_{0,k,c} + 2\pi v_k t) - \frac{t}{T_2^*}} + \varepsilon_c[t] \quad (4.6)$$

El término $\varepsilon_c[t]$ representa el ruido asociado con el canal c de recepción.

La corrección de orden cero de la señal $Y_c[t]$ se realiza tomando en cuenta la fase de la componente de máxima amplitud en el espectro correspondiente a la señal del agua residual, mientras que el centrado del espectro se realiza desplazando las componentes de frecuencia tomando en cuenta la diferencia entre la frecuencia central del campo \mathbf{B}_1 y la frecuencia del agua residual.

Sea t_L el valor de t donde Y_c tiene su máxima amplitud y θ_L la fase de $Y_c[t_L]$:

$$t_L = \{t_l \mid \forall_{t=0..T} |Y_c[t_l]| \geq |Y_c[t]|\} \quad (4.7)$$

$$\theta_L = \theta(Y_c[t_L])$$

Aplicando la propiedad del desplazamiento de la transformada de Fourier (apéndice A1), se realiza la corrección de frecuencia y fase según el índice L y el ángulo θ_L :

$${}^0\hat{Y}_c[t] = \left(e^{-2\pi i \left(\frac{0..N-1}{N}\right)L} e^{-i\theta_L} \right) Y_c[t] \quad (4.8)$$

La ecuación (4.6) corregida en fase y frecuencia queda expresada de la siguiente forma:

$${}^0\hat{Y}_c[t] = \sum_{k=1}^K M_{k,c}(0) e^{2\pi i \hat{v}_k t - \frac{t}{T_2^*}} + \varepsilon_c[t] \quad (4.9)$$

$$\text{con } \hat{v}_k = v_k - \left(\frac{0..N-1}{N}\right)L - \hat{\theta}_L, \hat{\theta}_L = \frac{\theta_L}{2\pi}$$

La Figura 4.4 ilustra el efecto de corrección de fase de orden cero y centrado de frecuencia.

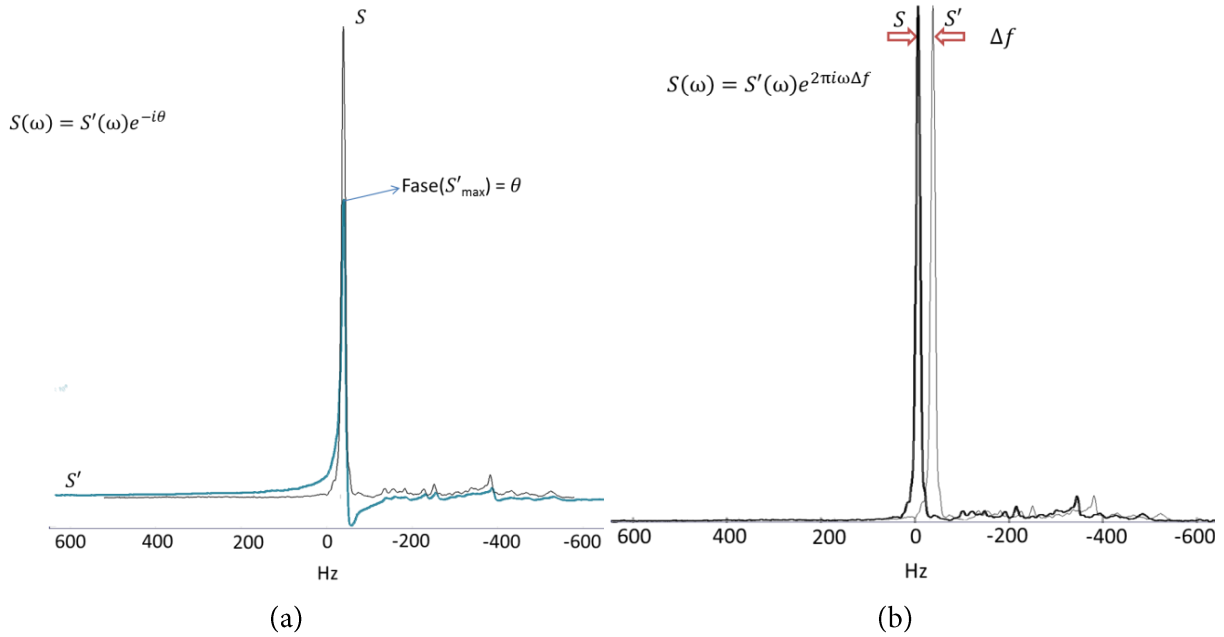


Figura 4.4. Corrección de fase de orden cero (a) y centrado de frecuencia (b) tomando como referencia el pico del agua residual en el espectro S .

Tal como se implementa en la aplicación GE SAGE, la corrección no lineal para la fase aproxima la fase en función del tiempo de Y_c (fase instantánea) mediante una *spline* cúbica que minimiza los cambios repentinos en la fase asociados con perturbaciones ocasionadas por el ruido. En términos formales, si $\theta_c[t] = \theta(Y_c[t])$ es la fase instantánea discreta Y_c , la corrección de fase basada en *spline* cúbica devuelve la función $\tilde{\theta}_c$ que minimiza la expresión

$$p \sum_{m=0}^{N-1} D[m] |\theta_c[t_m] - \tilde{\theta}_c(t_m)|^2 + (1-p) \int \lambda(t) |\ddot{\tilde{\theta}}_c(t)|^2 dt \quad (4.10)$$

donde p es un parámetro de suavizado, $D[m]$ un vector de ponderación de los valores de error cuadrático, $\lambda(t)$ una función de *rugosidad* que pondera a $|\ddot{\tilde{\theta}}_c(t)|^2$, la norma cuadrática de la segunda derivada de $\tilde{\theta}_c$.

El análisis del conjunto de datos de señales espectroscópicas permitió definir los valores de p en 0.9999 y de $D[m]$ como

$$D[m] = |\check{\theta}({}^0\hat{Y}_c[t_m]) + \varepsilon|^{-\frac{1}{4}} \quad (4.11)$$

siendo $\check{\theta}({}^0\hat{Y}_c[t_m])$ la *fase desenvuelta (unwrapped phase)* de ${}^0\hat{Y}_c[t_m]$ definida en la ecuación (4.9) y $0 < \varepsilon \ll 1$ un valor constante.

La señal del canal c luego de la corrección de fase mediante spline cúbica queda como:

$$\tilde{Y}_c[t] = {}^0\hat{Y}_c[t] e^{-i\tilde{\theta}_c[t]} \quad (4.12)$$

Una ejemplificación de la corrección de fase mediante spline cúbica se muestra en la Figura 4.5

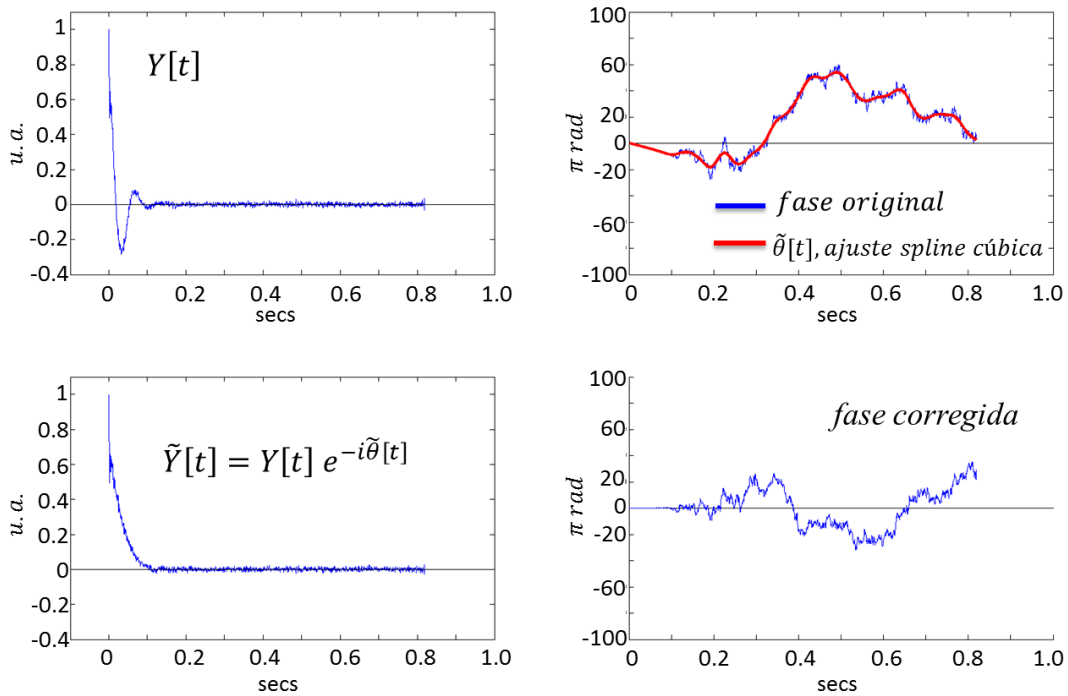


Figura 4.5. Corrección de fase mediante método spline.

La expresión (4.12) que describe la señal multicanal corregida puede ampliarse para soportar el concepto de repetición (*frame*). Una *señal MRS multicanal correspondiente a la repetición r* queda definida de la siguiente forma:

$$\tilde{Y}_{c,r}[t] = |{}^0\hat{Y}_{c,r}[t_m]| e^{i\tilde{\theta}_{c,r}[t]} \quad (4.13)$$

donde

$$Y_{c,r}[t] = \sum_{k=1}^K M_{k,c,r}(0) e^{2\pi i v_{k,r} t - \frac{t}{T_2^*}} + \varepsilon_{c,r}[t] \quad (4.14)$$

$${}^0\tilde{Y}_{c,r}[t] = \sum_{k=1}^K M_{k,c,r}(0) e^{2\pi i \vartheta_{k,r} t - \frac{t}{T_2^*}} + \varepsilon_{c,r}[t] \quad (4.15)$$

y $\tilde{\theta}_{c,r}[t]$ la corrección *spline* de fase, dependiente de $\theta_{c,r}[t] = \theta(Y_{c,r}[t])$.

La diferencia con la ecuación (4.9) se encuentra en la amplitud inicial $M_{k,c,r}(0)$ y las frecuencias de resonancia $v_{k,r}$ y el ruido $\varepsilon_{c,r}[t]$, los cuales son ahora dependiente del índice de repetición r .

En términos prácticos, los valores de t asociados a la señal $\tilde{Y}_{c,r}[t]$ están en el rango $0 \leq t \leq T_s$, siendo T_s el tiempo de adquisición de la señal como se describe en (4.3), el cual se encuentra definido de forma que el SNR de la señal $\tilde{Y}_{c,r}[t]$ para $t \leq T_s$ se encuentre por encima de $0dB$, es decir que la potencia de la señal se encuentre por encima de la potencia del ruido en el rango de adquisición.

4.1.2. Fuentes de señal multicanal en TRSV

En el contexto de TRSV cada muestra de señal $\tilde{Y}_{c,r}[t]$ se define como una *combinación lineal separable de señales no estacionarias* $\mathbf{S}[t]$ y *ruido aditivo*, siendo $\mathbf{S}[t]$ una *combinación no separable de componentes de señal* que varían a lo largo de la secuencia de repeticiones de adquisición (Figura 4.6). En este sentido, la definición de fuente en TRSV difiere del concepto de fuente espacialmente separables e instantáneamente mezcladas, típicamente empleado en los modelos de BSS.

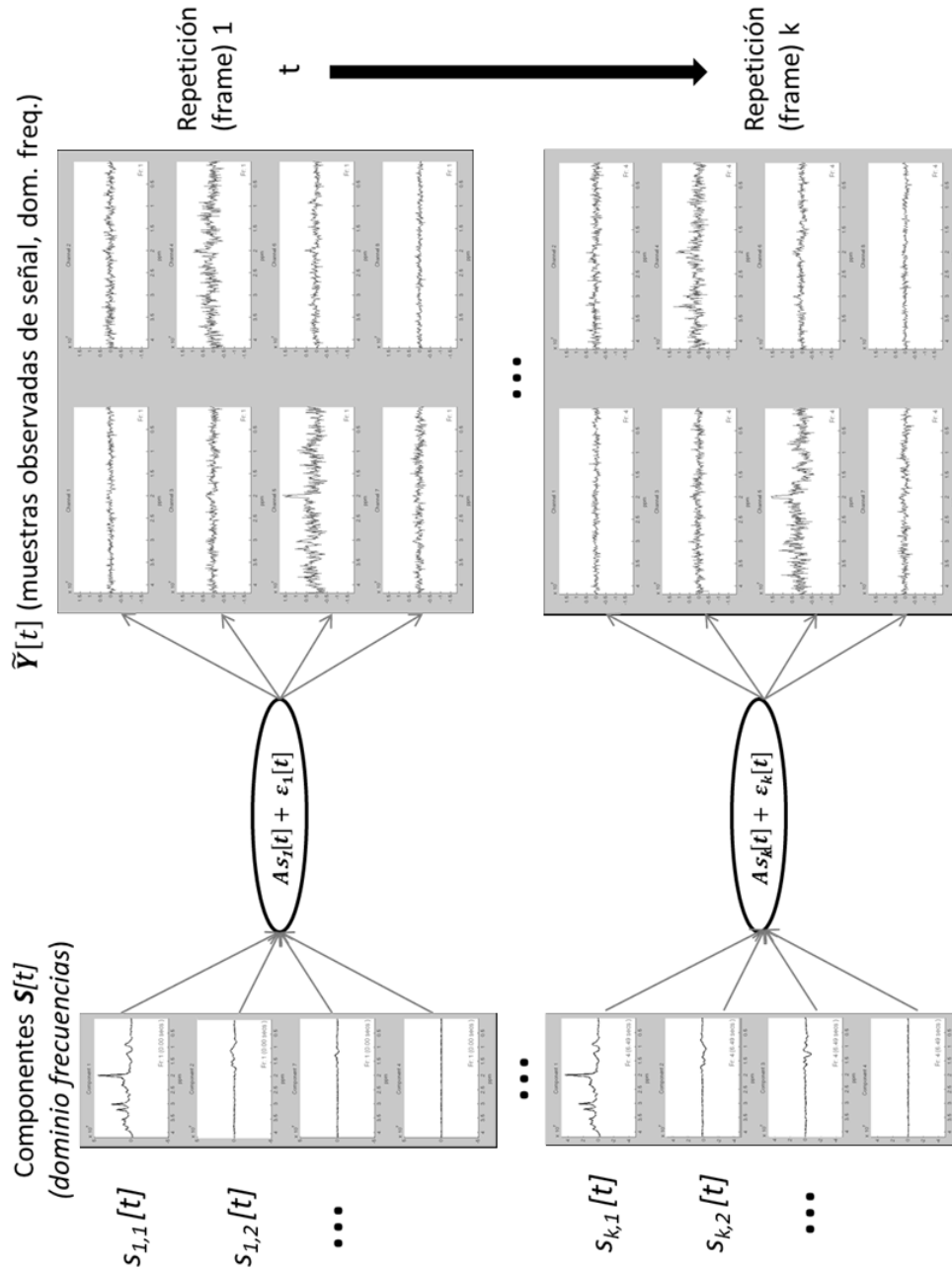


Figura 4.6. Modelo de descomposición de señal multicanal en TRSV. Cada muestra en $\tilde{Y}[t]$ se define como una combinación lineal separable de señales no estacionarias (conjunto $S[t]$) alterada por ruido aditivo. Las señales en $S[t]$ son señales producto de una combinación de componentes que no son separables según los criterios de separación de BSS. Las componentes $s_{k,i}$ varían con el tiempo. El conjunto $f_i = \{s_{k,i}, k=1 \dots n\}$ se define como señal de la fuente #i, con $n =$ número de fuentes separables.

Formalmente, la relación del conjunto de muestras $\{\tilde{Y}_{c,r}[t]\}$, las señales fuente $\mathbf{S}[t]$ y el concepto de separabilidad se expresa mediante las ecuaciones

$$\tilde{\mathbf{Y}}[t] = \mathbf{A} \mathbf{S}[t] + \boldsymbol{\varepsilon}[t] \tag{4.16}$$

$$\mathbf{S}[t] = \mathbf{B} \mathbf{D}[t] \tag{4.17}$$

$\tilde{\mathbf{Y}}[t]$ es un proceso estocástico multivariado con ruido aditivo $\boldsymbol{\varepsilon}[t]$, cuya representación práctica es una matriz compleja $Y \in \mathbb{C}^{M \times N}$ donde la i -ésima fila corresponde con los valores de $\tilde{Y}_{c_i,r_i}[t]$, siendo $c_i = (i - 1) \bmod m_c$ (operación módulo m_c), y $r_i = \lfloor (i - 1)/m_c \rfloor$ siendo m_c el número de canales de recepción.

$\mathbf{S}[t]$ se representa como una matriz $S \in \mathbb{C}^{m_s \times N}$ con m_s igual al número (desconocido) de fuentes.

\mathbf{A} es una transformación representadas por la matriz $A \in \mathbb{C}^{M \times m_s}$ y $\text{rango}(A) = \# \text{columnas}(A) = m_s$.

$\mathbf{D}[t] \in \mathbb{C}^{m_d \times N}$ es un conjunto de señales (*componentes*) desconocidas que generan a $\mathbf{S}[t]$ mediante una transformación lineal $\mathbf{B}: m_d \rightarrow m_s$ cuya dimensión imagen $\text{rango}(\mathbf{B}) < m_d$ no permite la aplicabilidad del criterio de separación de fuentes para las señales $\mathbf{S}[t]$ (Capítulo 1, sección 1.2.5).

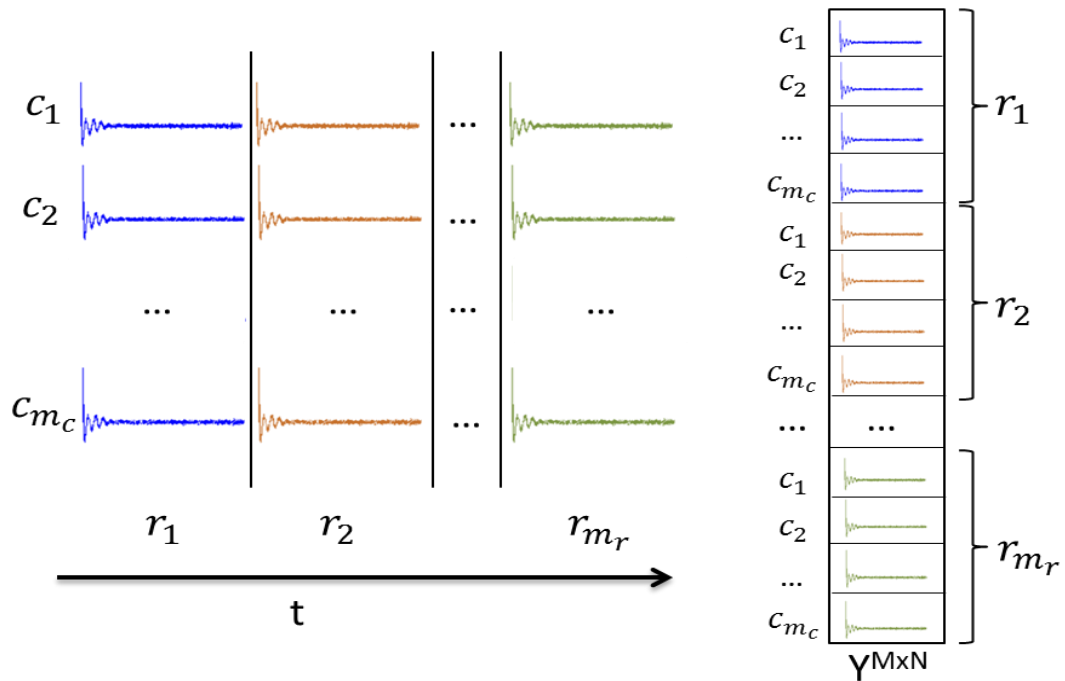


Figura 4.7. Disposición de los datos provenientes de múltiples canales en matriz compleja Y . El orden por filas se encuentra en función del orden del índice de los canales y del orden de los intervalos de repetición.

Tal como se puede observar en la Figura 4.7, las filas de Y se encuentran ordenadas según el índice del canal de recepción y del número de la repetición (*frame*). El orden de las filas según el índice de canal se asume como convención, principalmente debido a que en una repetición r_i dada, las m_c señales de los canales son adquiridas simultáneamente. Por otro lado, el orden de filas en Y se hace depender del índice de la repetición r_i para mantener la secuencia temporal de los cambios de la señal MRS sucedidos a lo largo de la sesión de adquisición.

Como consecuencia de la definición de fuente $\mathbf{S}[t]$ en TRSV, es que no necesariamente existe una correspondencia biunívoca entre $\mathbf{S}[t]$ y el origen de las señales (resonancias de las moléculas).

Formalmente, las fuentes estimadas no necesariamente representan señales independientes de moléculas, sino más bien componentes abstractos pertenecientes a una base V de dimensión m_s . De esta forma, la evolución en el tiempo de las repeticiones MRS se describiría como una secuencia de combinaciones lineales de los vectores de la base V . En este sentido, las fuentes puede representar la combinación de todos o parte de los armónicos de la señal MRS de una o varias moléculas o incluso artefactos que afectan las señales FID a lo largo del tiempo.

4.2 Determinación de la aplicabilidad del modelo de separación de fuentes basado en estadísticas de segundo orden.

La expresión (4.13) vista como proceso estocástico $Y[t] = \{X_{t_0}, X_{t_1}, \dots, X_{t_N}\}$ posee medias $\mu(X_{t_i})$ y función de probabilidad dependientes del tiempo, lo que implica que las señales espectroscópicas multicanales formalmente definidas son no estacionarias. Nótese que a secuencia $[\mu(X_{t_i})]_{i=0..n}$ corresponde a la FID promedio de las repeticiones cuyo valor es claramente dependiente del tiempo

Los algoritmos de separación de fuentes que toman ventaja de las correlaciones temporales y de la característica no-estacionaria de las señales que procesan como es el caso de algoritmos BSS SOS, se presentan como los más adecuados para su aplicación sobre las señales MRS.

Por otra parte, la característica no estacionaria de las señales $\tilde{Y}_{c,r}[t]$ excluye la posibilidad de aplicar algoritmos de separación de fuentes que ven afectado su rendimiento en presencia de coloración de ruido, señales no estacionarias o señales de fuentes normalmente distribuidas, tales como es el caso de los algoritmos basados en ICA clásico y cumulantes de orden superior.

Las simulaciones numéricas muestran una diferencia de rendimiento en separación de fuentes a favor de SOS sobre algoritmos basados en ICA debido a la naturaleza de las observaciones simuladas (señales no-estacionarias o con coloración de ruido), reforzando a SOS como un método de separación elegible para la extracción de componentes para la señal multicanal $\tilde{Y}_{c,r}[t]$.

Adicionalmente, los algoritmos basados en SOS el número de señales de muestra determina la dimensión máxima de las matrices de correlación utilizadas para la separación de fuentes, lo que determina a su vez el número máximo de fuentes que se pueden separar, lo que ofrece una flexibilidad sobre los algoritmos basados en ICA. Debido a las condiciones impuestas por los criterios de optimización de la independencia estadística en ICA, el número de observaciones deba ser igual al número de fuentes, lo condición que no se cumple cuando existe una sobredeterminación de señales sobre fuentes, como en el caso del modelo de señal definido en TRSV.

4.2.1. Resultados de simulaciones en separación de fuentes

4.2.1.1. Escalabilidad y rendimiento de los algoritmos

Los algoritmos basados en estadísticas de segundo orden que toman ventaja de las correlaciones temporales presentes en las muestras de señal presentaron un rendimiento superior en la separación de las fuentes complejas no estacionarias exponencialmente atenuadas (índice PI cercano a cero).

En presencia de señales muy ruidosas ($< -30\text{dB}$), todos los algoritmos presentaron un rendimiento de separación deficiente, y a partir de 0dB comienzan a separarse en dos grupos bien diferenciados: los algoritmos de ICA clásico y HOS con $PI \geq 0.5$ (EFICA, ERICA, THINICA, FJADE) y los algoritmos que utilizan SOS para el proceso de separación de fuentes con $PI < 0.5$ (SOBI-RO, ICAMS, AMUSE, SAD) (Figura 4.8). Los algoritmos con mejor índice de rendimiento PI fueron estudiados desde el punto de vista del tiempo de procesamiento de los datos provisto como entrada.

De los algoritmos con mejor índice PI , sólo SOBI-RO modificado y SAD permitían un número parametrizable de componentes a separar, por lo que el análisis para la elección del algoritmo de alto desempeño en tiempo recayó únicamente en ellos.

a. Simulación 1

La Figura 4.9 muestra el comportamiento de los algoritmos SOBI-RO y SAD en función del número de muestras de entrada y número constante de fuentes a separar. El número de fuentes se fijó en ocho y el tamaño del conjunto de muestras de señal variaba entre 8 y 263.

En el gráfico se puede observar con claridad como el tiempo de ejecución del algoritmo SAD escala en forma supra lineal con respecto al tamaño de la muestra de entrada (orden de tiempo de ejecución $O(m^2)$, m =número de muestras), mientras que SOBI-RO escala de forma lineal.

b. Simulación 2

La Figura 4.10 presenta el comportamiento de los algoritmos SOBI-RO y SAD en función del número de fuentes a separar manteniendo el número de muestras de entrada constante.

La ejecución del algoritmo SAD escala de forma lineal con relación al número de fuentes a separar, mientras que el algoritmo SOBI-RO presenta una tendencia supra lineal clara en el tiempo de ejecución (orden de tiempo de ejecución $O(s^3)$).

Los resultados de las simulaciones indican que en presencia de un número grande de muestras de señal, la elección de SOBI-RO modificado como algoritmo de separación de fuentes de primera etapa se ve favorecida por encima de la opción de SAD. Considerando que un número de muestras de señal en el contexto de TRSV puede superar las 1000 en una sesión MRS típica de 5 minutos (> 130 repeticiones \times 8 canales, con $TR = 1070$, $NEX = 2$), SOBI-RO ofrece una opción más práctica que SAD para la separación de un número de fuentes igual o menor a 96.

Para la maximización de la independencia estadística de las señales fuentes separadas por el algoritmo SOBI-RO modificado, se definieron enfoques híbridos de separación de señales de segunda etapa consistente en la aplicación de los algoritmos ICAMS, SAD e ICAMS + SAD sobre los datos obtenidos con SOBI-RO (Figura 4.11).

Se propuso la definición de un algoritmo híbrido (algoritmo TRSV de separación) que consiste en la aplicación en una primera etapa de un algoritmo SOS con número de componentes a separar parametrizable y de alto desempeño en tiempo para la separación de fuentes desde el conjunto de señales muestra de entrada.

Debido a que en los experimentos realizados el número de fuentes separadas es general significativamente menor que el número de muestras de entrada, se estimó factible la aplicación en segunda etapa de algoritmos de menor desempeño en tiempo sobre las fuentes separadas en la primera etapa con el propósito de maximizar la independencia estadística de las señales fuentes y obtener un algoritmo de separación de alto rendimiento en separación y alto desempeño en tiempo.

Los resultados de la simulación de separación de los algoritmos híbridos se muestran en la Tabla 4.1. La representación gráfica del rendimiento de los algoritmos híbridos se puede observar en la Figura 4.12, mientras que en la Figura 4.13 se compara el rendimiento del algoritmo híbrido $TRSV = SOBI-RO + ICAMS + SAD$ contra los restantes algoritmos de separación de señales evaluados.

De los resultados de la 2 se puede observar que TRSV posee un mejor índice de rendimiento PI que SOBI-RO e ICAMS por separado, y muy similar a SAD, aunque con un desempeño en tiempo superior comparado con la ejecución de SAD sobre conjuntos grandes de muestras de entrada (Figura 4.14).

La Figura 4.15 muestra un ejemplo de señales fuentes y el resultado de su combinación instantánea formando un conjunto de ocho (8) muestras observadas. De la Figura 4.16 a la Figura 4.19 se muestran los resultados de la separación de fuentes realizada con los algoritmos bajo evaluación. Nótese que en el ejemplo el mejor rendimiento se logra mediante la aplicación de SAD y TRSV en concordancia con los resultados obtenidos en la simulación de rendimiento de separación.

4.2.1.2. Efectos del procesamiento de canales individuales sobre el SNR de la señal promedio

La extracción de fuentes con TRSV a partir de un conjunto de 512 observaciones con amplitud, frecuencia y fase contaminadas con ruido normalmente distribuido, muestran una mayor SNR que las señales obtenidas por el promedio coherente de canales con corrección de fase de orden cero y primer orden (Figura 4.20 y Figura 4.21).

El requerirse correcciones de orden superior sobre las señales de los canales individuales, la estimación de componentes de TRSV se muestra más robusta que el promediado coherente frente a los desfases y desplazamientos de frecuencias aleatorios.

El método híbrido de separación adoptado para TRSV realiza en forma simultánea la reducción de la correlación de ruido entre canales y la reducción de la dimensión de las variaciones temporales entre repeticiones de la señal MRS para la mejora de la SNR de la señal MRS de cada repetición.

En el caso de algoritmos BSS basados en SOS, las señales MRS no combinadas proveen de más grados de libertad para el cálculo de fuentes que un conjunto de señales MRS previamente combinadas. En el caso de que M sean el número de muestras de señal MRS, el número de fuentes que SOS es capaz de separar es $m_s \leq M$, es decir que el número de fuentes identificables está acotado superiormente por el número de observaciones diferentes provistas como entrada al algoritmo.

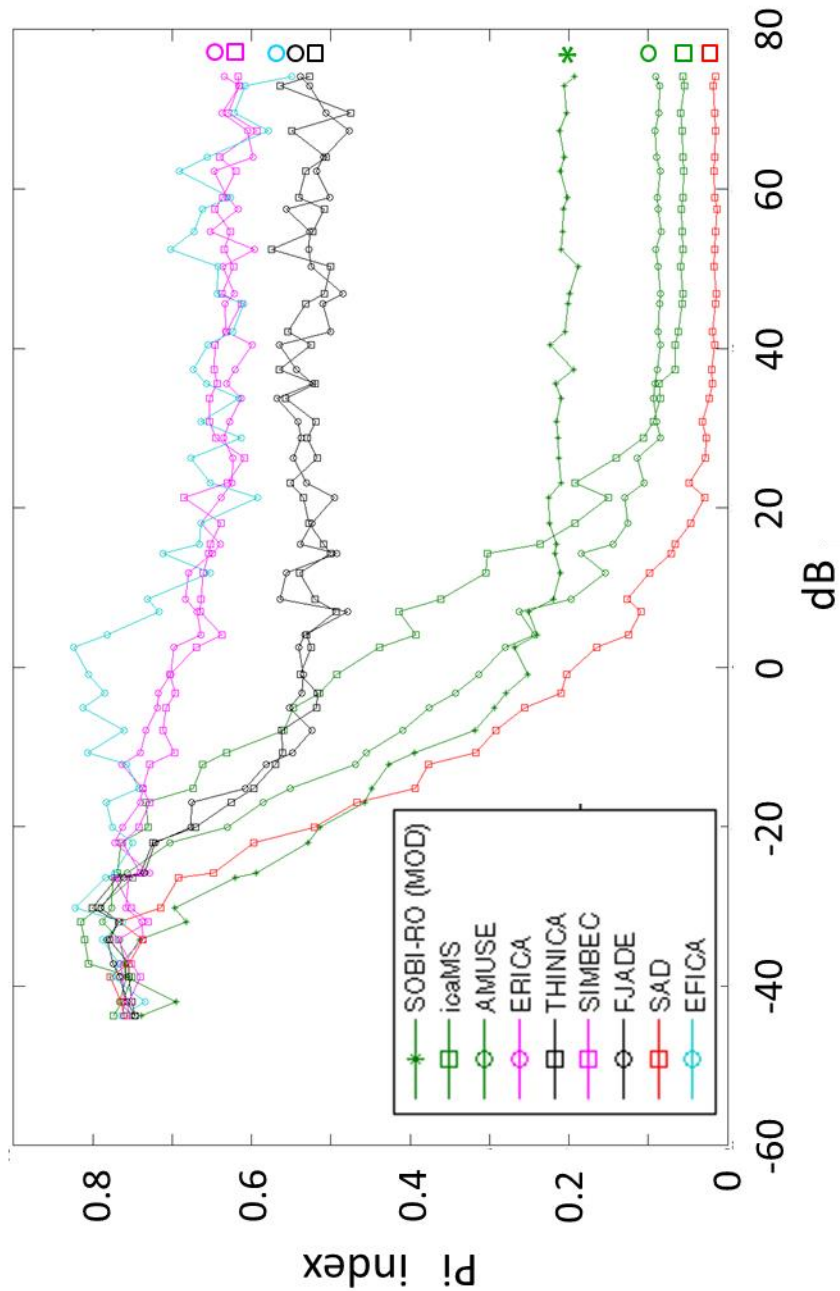


Figura 4.8. Resultado de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos. Cada algoritmo de separación de fuentes se aplicó sobre 50 grupos de 20 observaciones por grupo. Cada grupo de observación estuvo a su vez compuesto de 10 muestras de señal, siendo cada señal la combinación de 10 fuentes y ruido normalmente distribuido. Los grupos se encuentran ordenados por SNR, cubriendo el rango desde -43dB a 74dB, a razón de 1.5 dB/grupo. Cada punto en el gráfico corresponde a la mediana del conjunto de índices PI obtenidos al aplicar los algoritmos sobre el correspondiente grupo de observaciones.

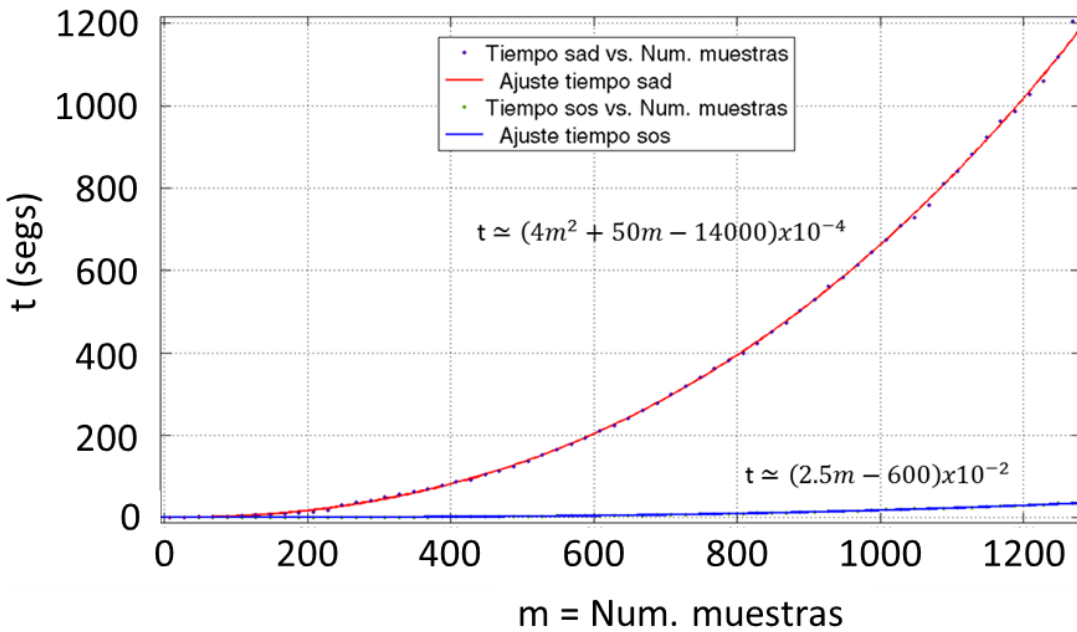


Figura 4.9. Desempeño en tiempo de los algoritmos SOBI-RO y SAD en función del número de muestras de entrada. El número de fuentes a separar se mantuvo constante (8).

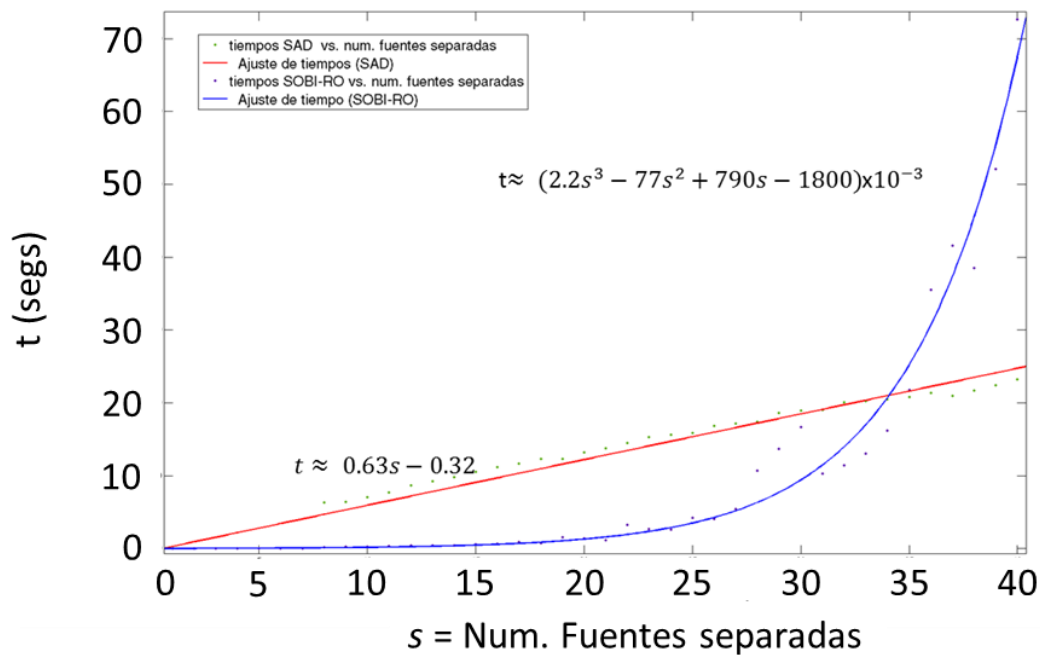


Figura 4.10. Desempeño en tiempo de los algoritmos SOBI-RO y SAD en función del número de fuentes a separar, manteniendo constante el número de muestras de señal para cada caso (128).

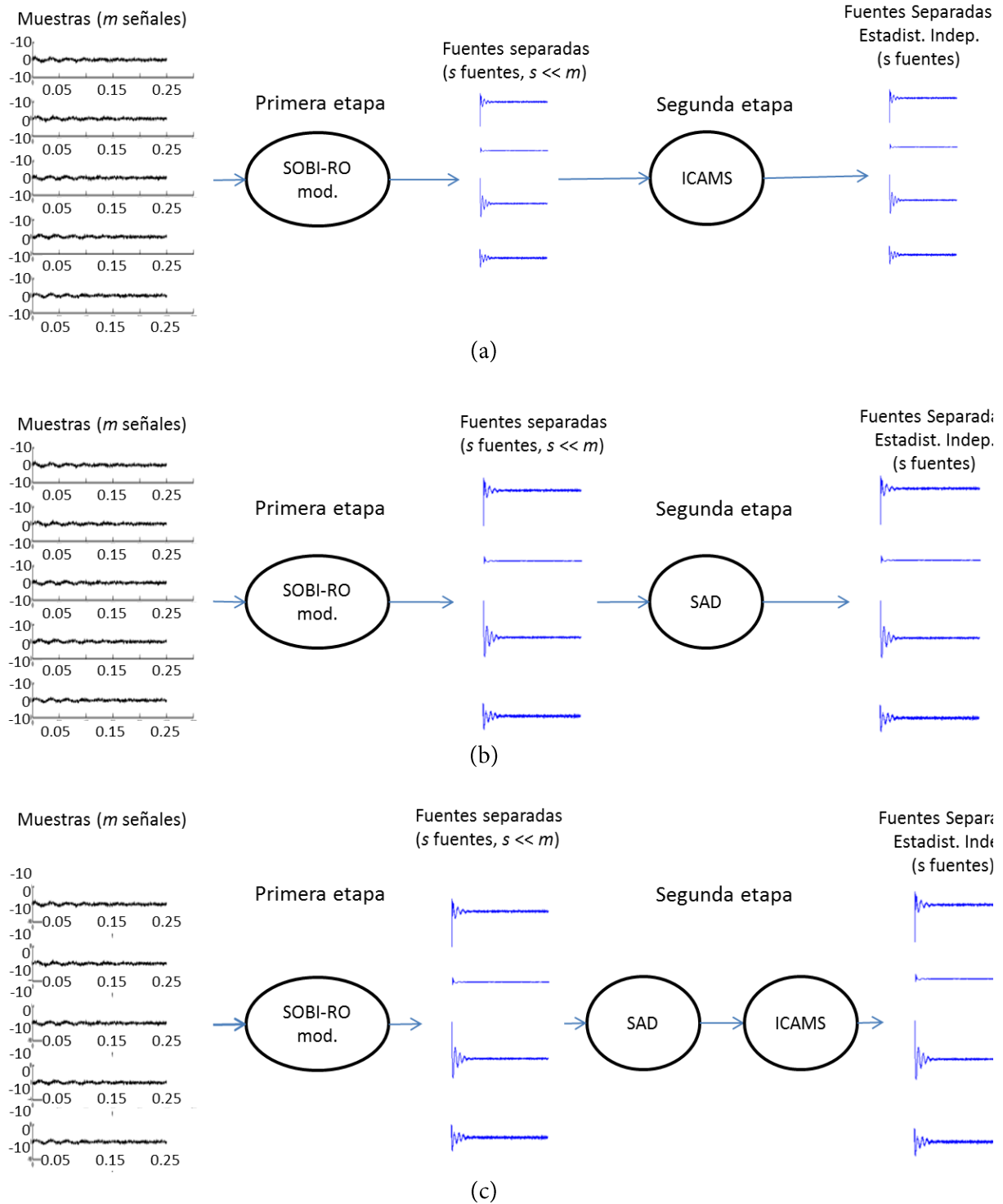


Figura 4.11. Algoritmos híbridos definidos para maximización de rendimiento en separación de señales y desempeño en tiempo: SOBI-RO+ICAMS (a), SOBI-RO+SAD (b) y TRSV = SOBI-RO +SAD+ ICAMS (c).

Índice PI de rendimiento

SNR(dB)	TRSV	SOBI-RO + ICAMS	SOBI-RO + SAD	SOBI-RO	ICAMS	SAD	AMUSE	ERICA	THINICA	SIMBEC	FJADE	EFICA
-43	0.0108	0.0342	0.1262	0.1928	0.0562	0.0152	0.0904	0.6342	0.5269	0.6169	0.5380	0.5497
-41	0.0101	0.0344	0.1072	0.2062	0.0544	0.0180	0.0855	0.6152	0.5637	0.6157	0.5269	0.6083
-38	0.0126	0.0361	0.1155	0.2026	0.0589	0.0163	0.0868	0.6375	0.4750	0.6297	0.5067	0.6215
-37	0.0106	0.0344	0.1014	0.2120	0.0569	0.0155	0.0911	0.6050	0.5489	0.5931	0.4773	0.5783
-34	0.0119	0.0349	0.0791	0.2056	0.0564	0.0158	0.0897	0.5984	0.5063	0.6407	0.5088	0.6561
-31	0.0102	0.0345	0.1124	0.2112	0.0555	0.0166	0.0845	0.6467	0.5314	0.6196	0.5183	0.6907
-30	0.0118	0.0352	0.1201	0.2016	0.0563	0.0164	0.0887	0.6304	0.5409	0.6367	0.5013	0.6263
-26	0.0111	0.0370	0.0956	0.2070	0.0578	0.0134	0.0876	0.6172	0.5078	0.6465	0.5562	0.6615
-25	0.0099	0.0350	0.0976	0.2077	0.0573	0.0151	0.0835	0.6520	0.5230	0.6269	0.5272	0.6729
-21	0.0128	0.0367	0.0977	0.2097	0.0566	0.0161	0.0907	0.5967	0.5746	0.6346	0.5278	0.7015
-20	0.0200	0.0364	0.1181	0.1884	0.0594	0.0168	0.0878	0.6365	0.5004	0.6231	0.5253	0.6421
-16	0.0140	0.0380	0.1229	0.1989	0.0564	0.0138	0.0851	0.6219	0.5084	0.6373	0.4843	0.6435
-15	0.0198	0.0380	0.1069	0.2010	0.0571	0.0149	0.0853	0.6333	0.5313	0.6126	0.5104	0.6099
-12	0.0297	0.0416	0.1216	0.2053	0.0622	0.0194	0.0880	0.6326	0.5542	0.6318	0.5008	0.6232
-10	0.0257	0.0431	0.1293	0.2233	0.0661	0.0160	0.0849	0.5993	0.5248	0.6466	0.5651	0.6552
-7	0.0179	0.0440	0.1123	0.1947	0.0661	0.0196	0.0886	0.6206	0.5647	0.6468	0.5430	0.6737
-5	0.0243	0.0465	0.1168	0.2163	0.0869	0.0189	0.0916	0.6313	0.5198	0.6435	0.5227	0.6571
-3	0.0262	0.0721	0.1218	0.2103	0.0849	0.0227	0.0938	0.6124	0.5573	0.6529	0.5684	0.6156
0	0.0255	0.0727	0.1283	0.2160	0.0935	0.0316	0.0896	0.6273	0.5194	0.6530	0.5410	0.6633
3	0.0350	0.1463	0.1416	0.2141	0.1066	0.0270	0.0848	0.6350	0.5293	0.6454	0.5372	0.6129
5	0.0667	0.1261	0.1271	0.2123	0.1408	0.0276	0.1143	0.6237	0.5174	0.6090	0.5475	0.6763
7	0.0609	0.1252	0.1620	0.2095	0.1926	0.0488	0.1047	0.6242	0.5508	0.6308	0.5309	0.6523
9	0.0530	0.1492	0.1326	0.2250	0.1504	0.0291	0.1295	0.6382	0.5349	0.6853	0.4951	0.5927
12	0.0881	0.2257	0.1546	0.2241	0.1923	0.0464	0.1257	0.6635	0.5280	0.6384	0.5241	0.6633
15	0.0683	0.2383	0.1704	0.2153	0.2361	0.0657	0.1439	0.6394	0.5090	0.6515	0.5384	0.6656
16	0.1021	0.2931	0.1535	0.2179	0.3027	0.0706	0.1840	0.6488	0.5006	0.6536	0.4929	0.7115
19	0.0974	0.3538	0.2230	0.2104	0.3044	0.0987	0.1541	0.6796	0.5395	0.6604	0.5560	0.6517
22	0.1486	0.3570	0.1781	0.2194	0.3616	0.1268	0.1973	0.6829	0.5195	0.6641	0.5639	0.7312
24	0.1586	0.3755	0.2035	0.2506	0.4139	0.1094	0.2631	0.6690	0.4931	0.6647	0.4789	0.7169
27	0.1862	0.4356	0.2415	0.2404	0.3932	0.1245	0.2434	0.6640	0.5307	0.6376	0.5327	0.7820
29	0.1780	0.5070	0.2490	0.2686	0.4391	0.1649	0.2799	0.6984	0.5247	0.6698	0.5403	0.8240
31	0.2322	0.4895	0.2580	0.2517	0.4924	0.2029	0.3140	0.7019	0.5381	0.7026	0.5344	0.8056
34	0.2642	0.5240	0.3013	0.2789	0.5144	0.2100	0.3433	0.7176	0.5168	0.6964	0.5368	0.7853
36	0.2534	0.5954	0.3346	0.2935	0.5478	0.2559	0.3761	0.7189	0.5183	0.7073	0.5522	0.8129
38	0.3144	0.6626	0.3426	0.3186	0.5591	0.2918	0.4090	0.7336	0.5616	0.7119	0.5237	0.7603
41	0.3531	0.6441	0.4015	0.3952	0.6316	0.3175	0.4556	0.7401	0.5609	0.6969	0.5485	0.8067
43	0.3523	0.6596	0.4335	0.4266	0.6616	0.3771	0.4692	0.7638	0.5702	0.7285	0.5820	0.7580
46	0.4206	0.6881	0.4950	0.4489	0.6736	0.3942	0.5515	0.7370	0.5972	0.7367	0.6083	0.7422
47	0.4714	0.7392	0.5196	0.4578	0.7331	0.4674	0.5854	0.7400	0.6254	0.7281	0.6757	0.7827
51	0.5646	0.7814	0.5665	0.5138	0.7305	0.5213	0.6302	0.7624	0.6706	0.7422	0.6761	0.7752
53	0.5920	0.7908	0.6459	0.5283	0.7644	0.5971	0.7026	0.7724	0.7244	0.7629	0.7217	0.7501
55	0.6326	0.8132	0.6714	0.5941	0.7693	0.6485	0.7565	0.7280	0.7404	0.7400	0.7356	0.7727
58	0.6895	0.7826	0.7243	0.6206	0.7494	0.6921	0.7757	0.7552	0.7698	0.7720	0.7608	0.7839
59	0.7184	0.8197	0.7805	0.6968	0.7930	0.7151	0.7760	0.7585	0.8007	0.7521	0.7900	0.8222
63	0.7435	0.7914	0.7946	0.6827	0.8157	0.7667	0.7884	0.7384	0.7671	0.7300	0.7671	0.7622
65	0.7458	0.7594	0.8023	0.7405	0.8101	0.7376	0.7667	0.7367	0.7788	0.7689	0.7820	0.7875
68	0.7604	0.7736	0.7745	0.7606	0.8051	0.7544	0.7599	0.7657	0.7549	0.7521	0.7741	0.7678
70	0.7976	0.7654	0.8104	0.7584	0.7511	0.7778	0.7580	0.7627	0.7542	0.7399	0.7669	0.7753
73	0.7578	0.7648	0.7888	0.6952	0.7622	0.7646	0.7666	0.7608	0.7509	0.7551	0.7566	0.7342
75	0.7556	0.7661	0.8258	0.7391	0.7739	0.7607	0.7512	0.7616	0.7465	0.7567	0.7466	0.7642

Tabla 4.1. Resultados de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos, mostrando el índice PI en función del SNR de las muestras de señal (entradas). Se incluyen los datos correspondientes a los algoritmos híbridos TRSV, SOBI-RO + ICAMS y SOBI-RO + SAD.

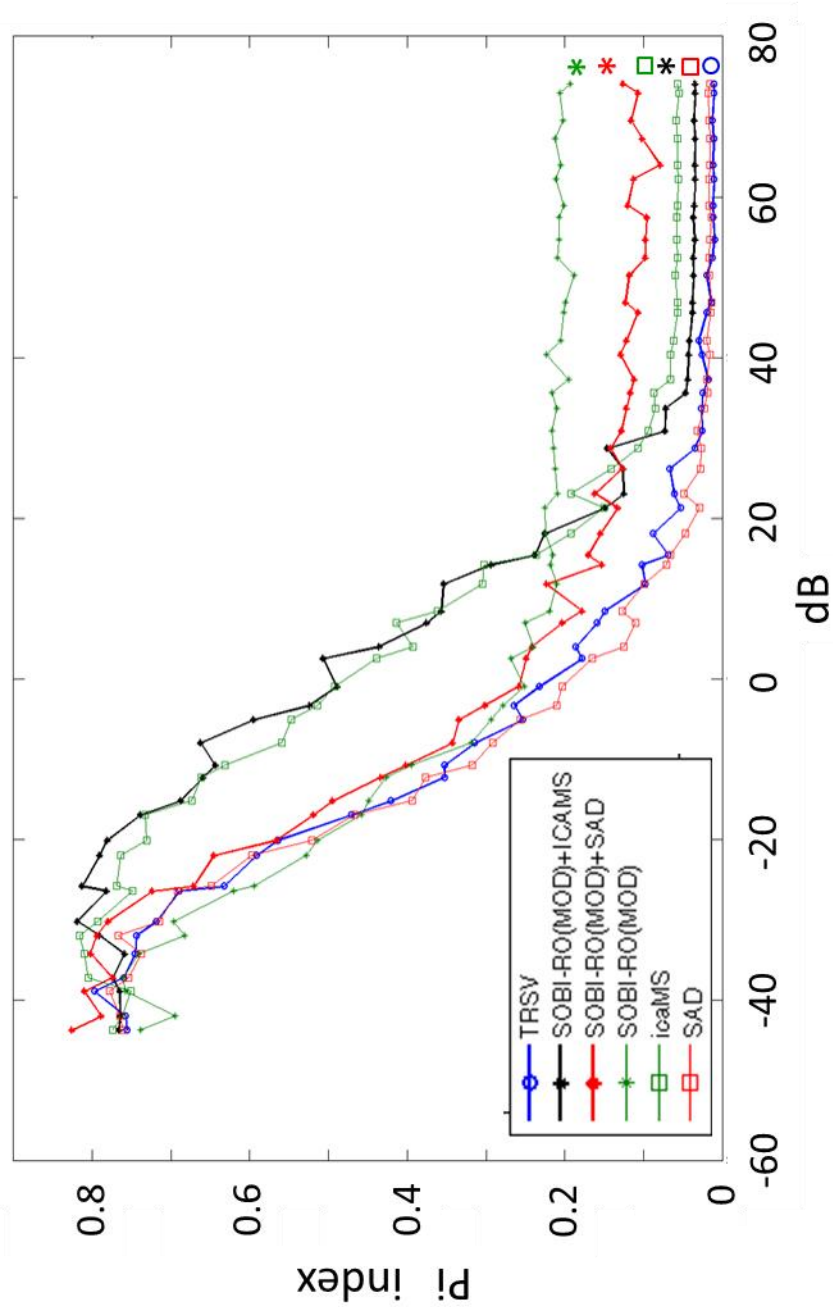


Figura 4.12. Resultado de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos presentando el rendimiento en separación de fuentes de los algoritmos SOBI-RO, ICAMS, SAD, y los algoritmos híbridos SOBI-RO+ICAMS, SOBI-RO+SAD, y TRSV= SOBI-RO+ICA+SAD.

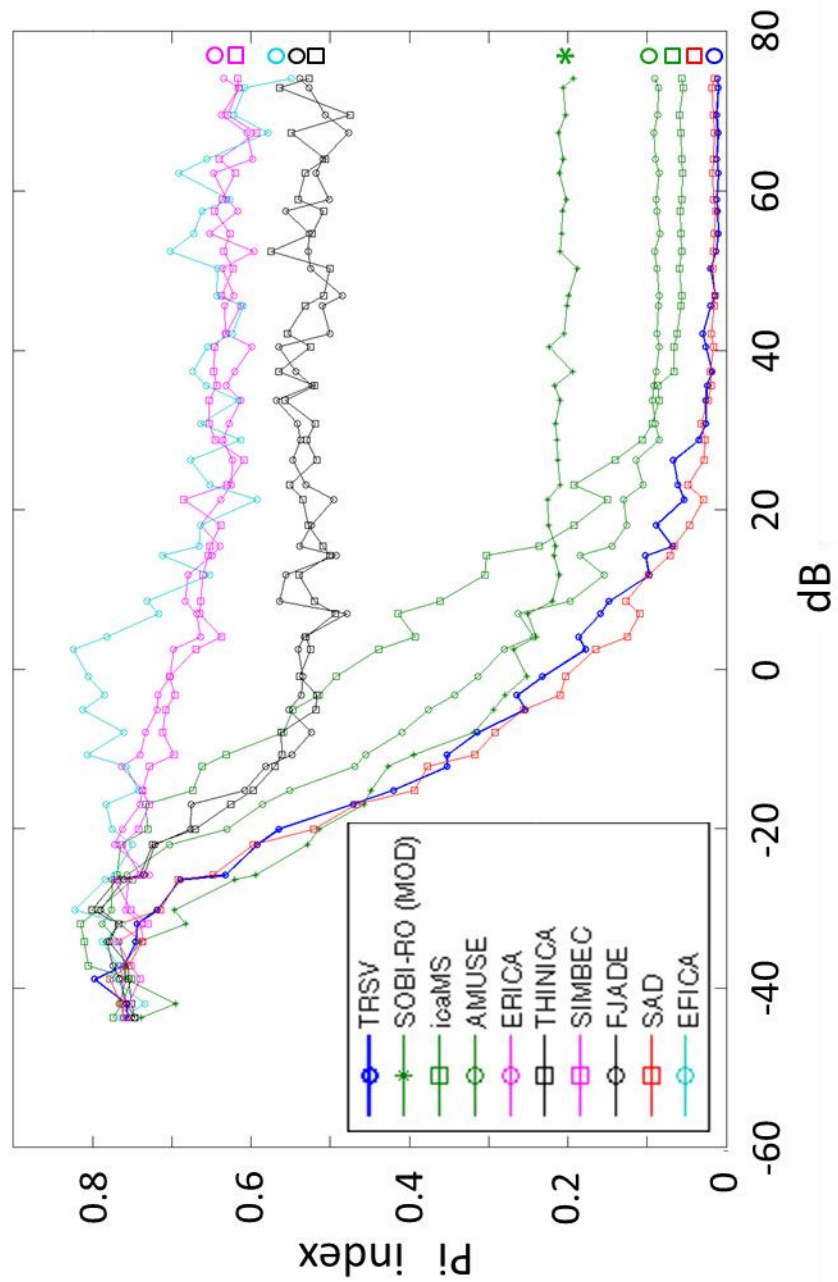
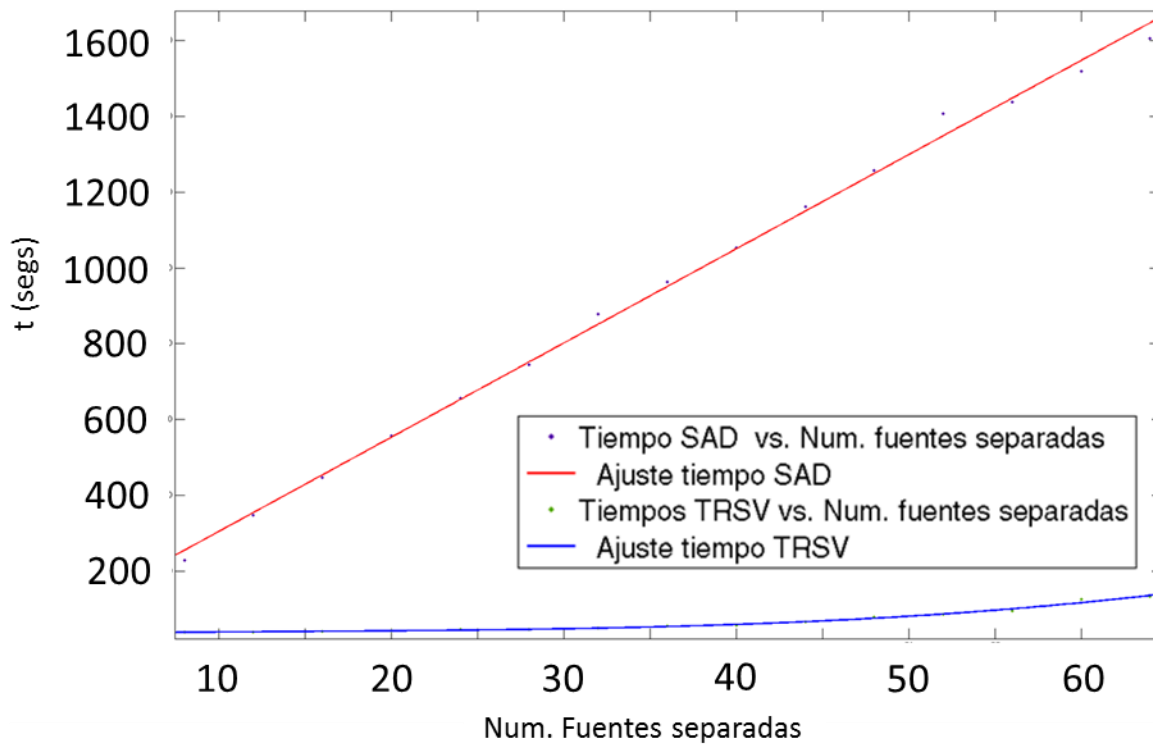


Figura 4.13. Resultado de simulación de separación de fuentes sobre datos sintéticos presentando el rendimiento en separación de fuentes del algoritmo híbrido TRSV frente a los restantes algoritmos (no se incluyen SOBI-RO+ICAMS, SOBI-RO+SAD en el gráfico), donde se puede observar que el índice de rendimiento de TRSV es similar al del algoritmo SAD.



Num. fuentes separadas	TRSV (segs)	SAD (segs)
8	38.45	228.80
12	39.41	346.78
16	40.29	447.08
20	41.92	556.43
24	45.51	655.76
28	45.69	744.05
32	49.39	879.07
36	54.36	964.09
40	56.88	1054.48
44	65.43	1161.14
48	78.09	1258.34
52	85.42	1407.72
56	94.46	1438.11
60	125.44	1518.88
64	131.93	1605.36

Figura 4.14. Desempeño en tiempo de los algoritmos TRSV y SAD en función del número de fuentes a separar, manteniendo constante el número de muestras de señal para cada caso (256).

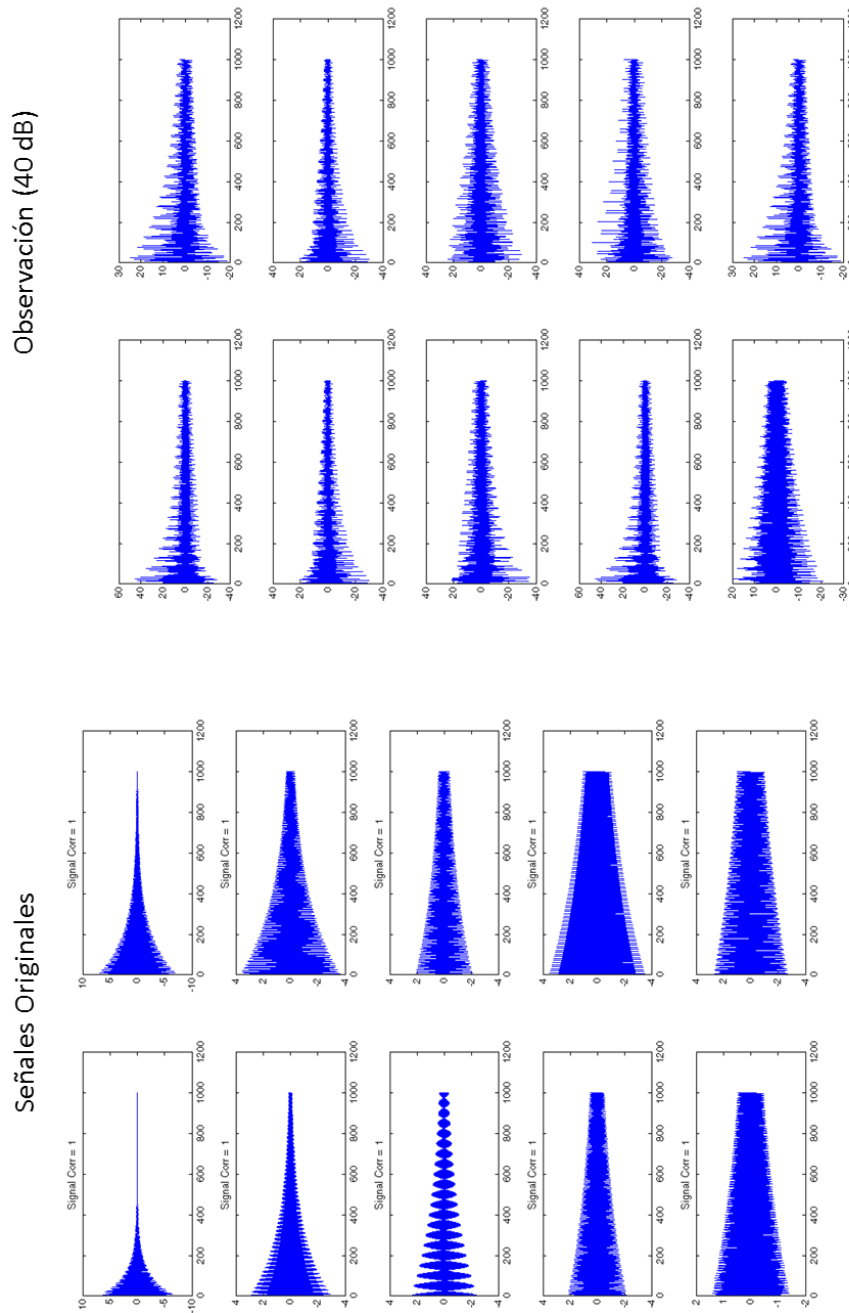


Figura 4.15. Ejemplo de separación de señales sintéticas. Partiendo de un conjunto de señales fuentes conocidas, se sintetiza un conjunto de señales de muestra (Observación). Cada muestra es una combinación lineal de las fuentes y ruido aditivo. Las fuentes del ejemplo se encuentran en el dominio complejo y decaen exponencialmente con el tiempo. En cada muestra, se ha modificado la fase de las fuentes combinadas en forma aleatoria y normalmente distribuida ($N(0, \pi/5)$).

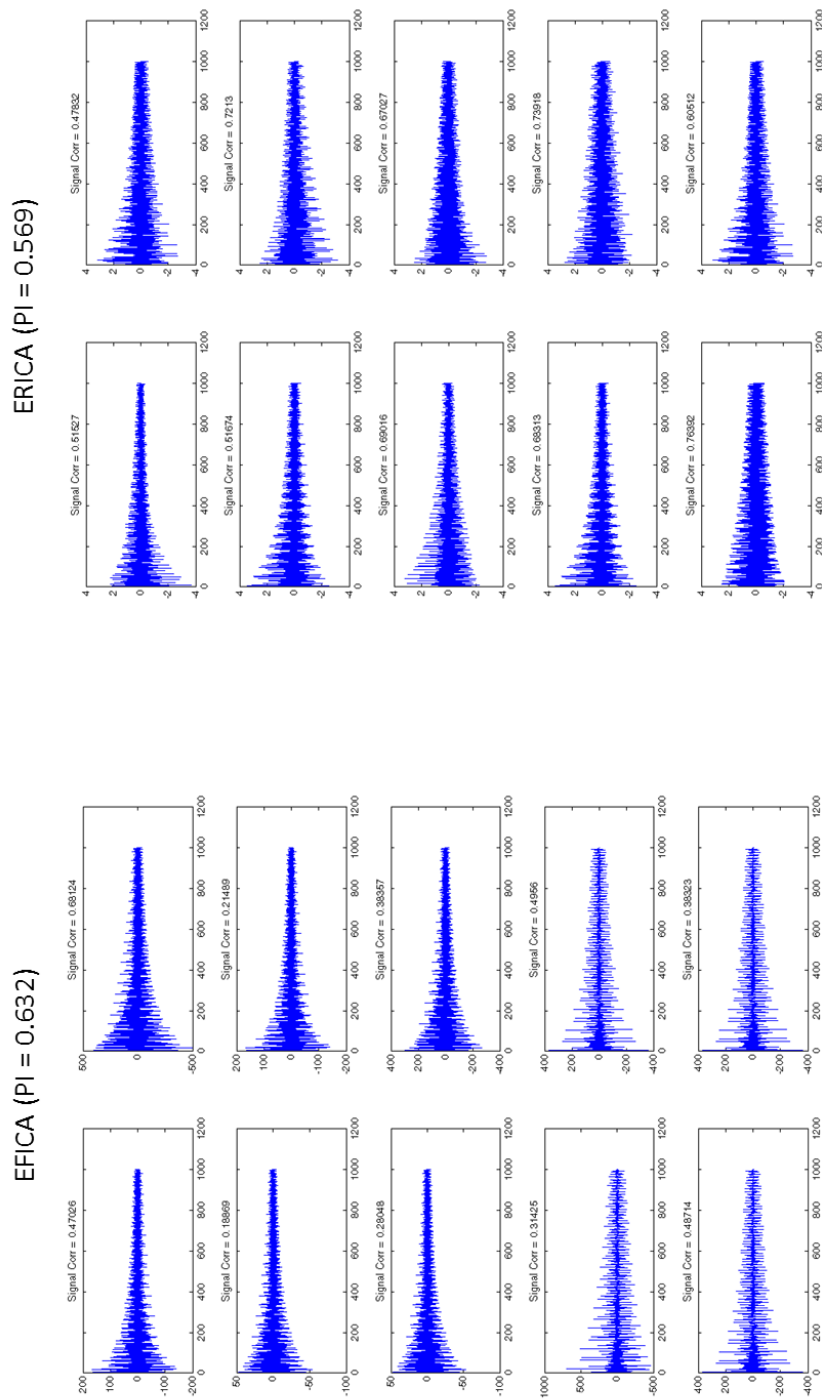


Figura 4.16. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). Los algoritmos basados en ICA clásico como EFICA y ERICA presentan un rendimiento bajo en la separación de señales complejas exponencialmente atenuadas. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similitud de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original.

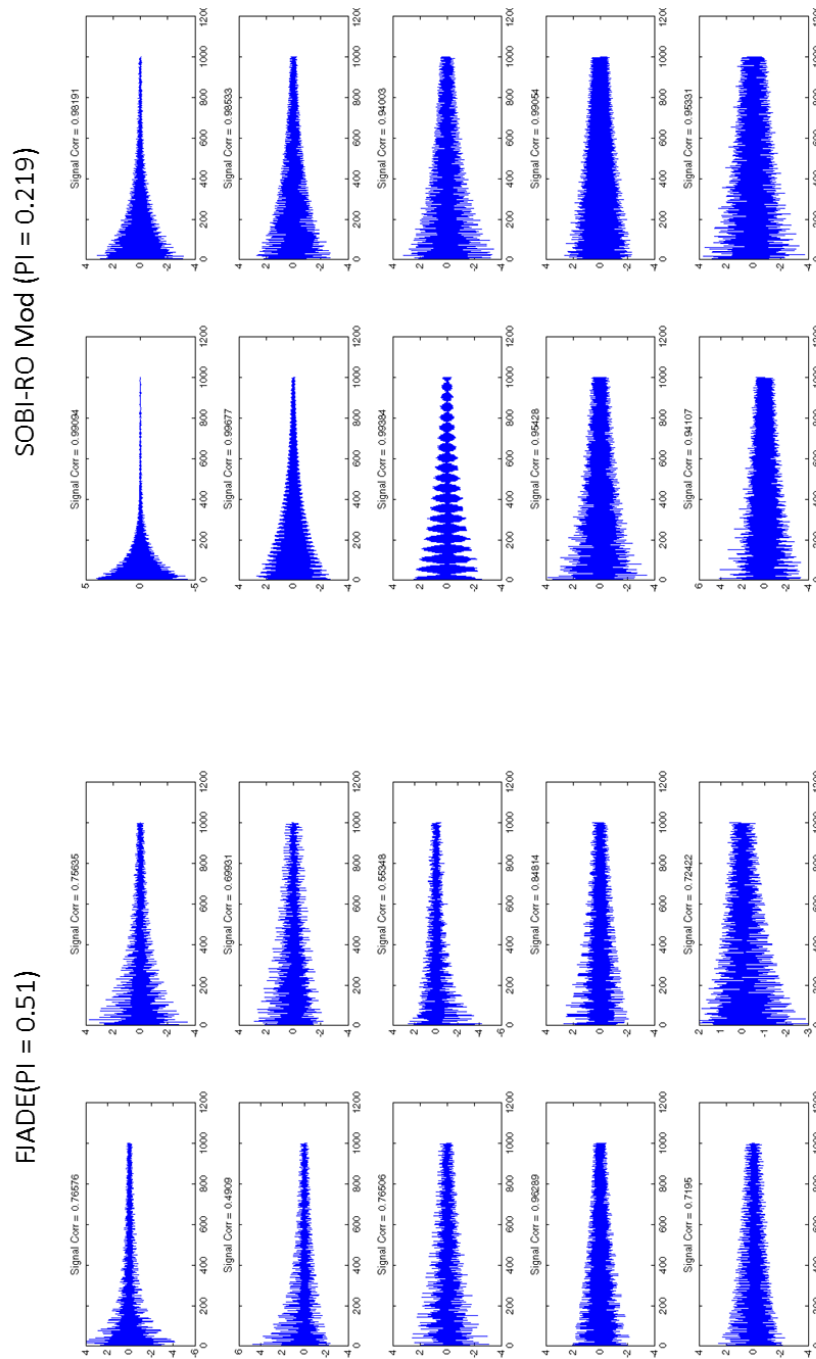


Figura 4.17. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). Para el conjunto de muestras de señales exponenciales complejas, los algoritmos basados en estadísticas de segundo orden (SOS) que toman en cuenta correlaciones en el tiempo de las señales como en el caso de SOBI-RO, muestran un mejor rendimiento en la separación de fuentes en comparación con algoritmos fundados sobre estadísticas de orden superior (HOS) y maximización de la no-normalidad de las fuentes separadas, como en el caso de FIADE. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similitud de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original.

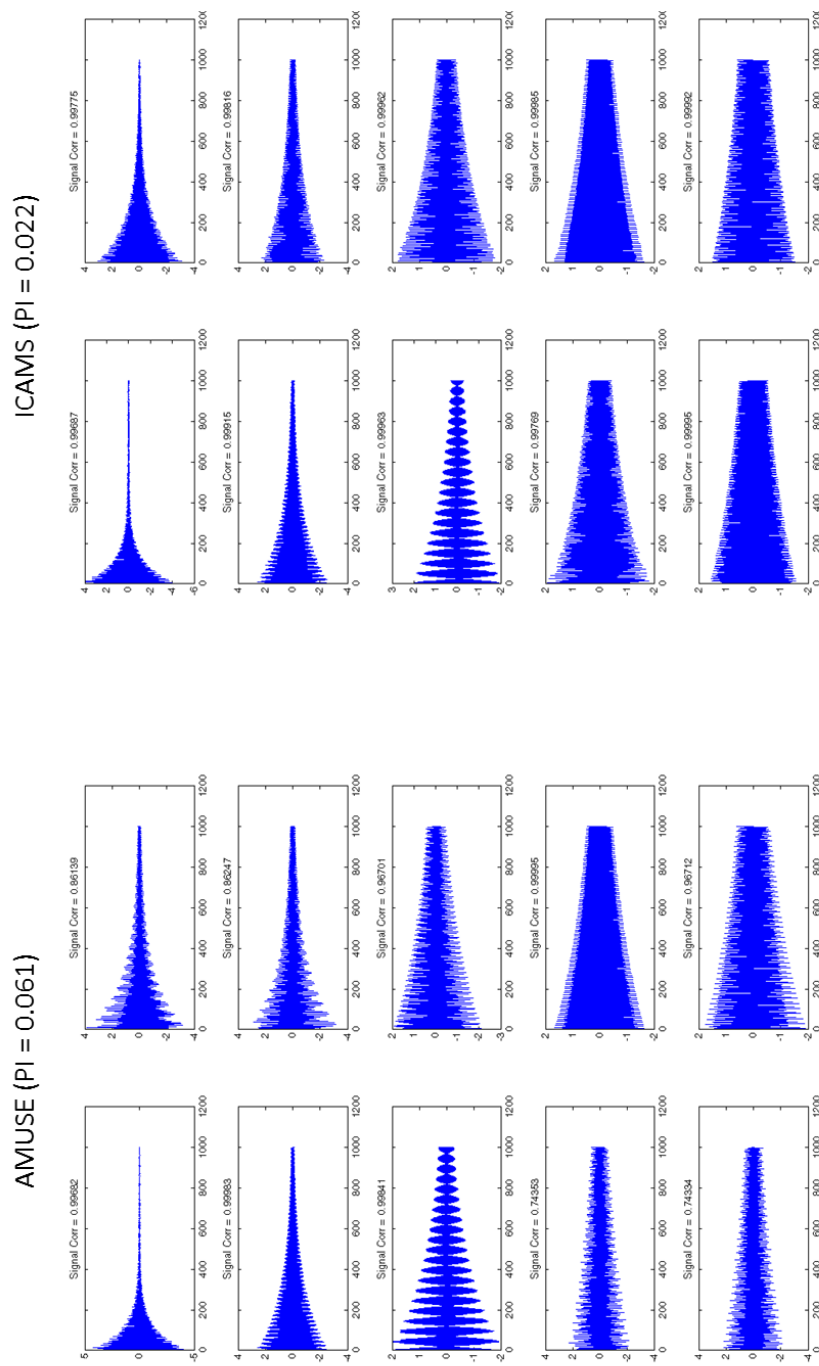


Figura 4.18. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). El rendimiento (índice PI) de los algoritmos AMUSE e ICAMS. Se puede apreciar la diferencia del poder de separación a favor del algoritmo híbrido ICAMS (SOS+ICA), cuyo resultado del proceso de separación es un conjunto de componentes más próximo a las señales originales. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similitud de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original.

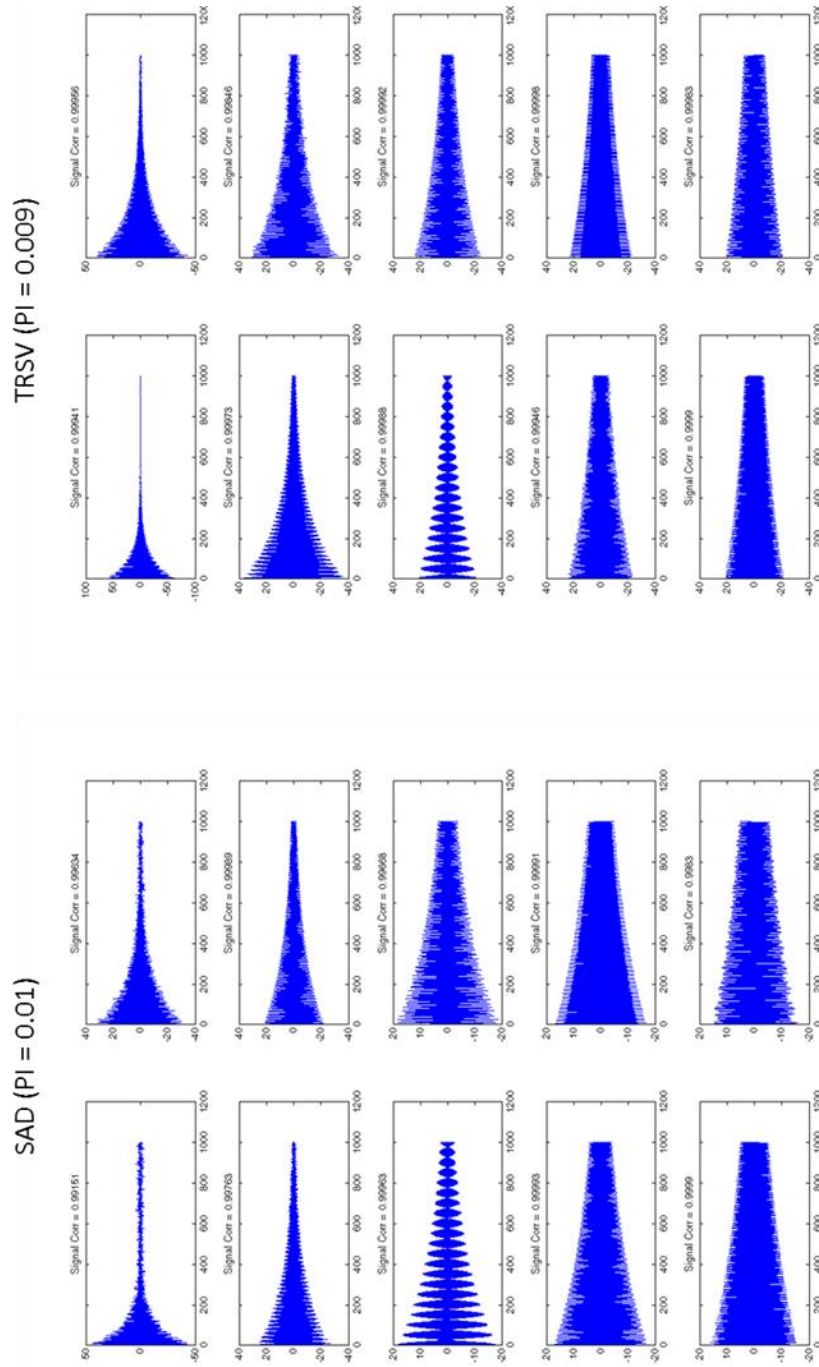


Figura 4.19. Ejemplo de separación de señales sintéticas (continuación). El rendimiento (índice PI) de los algoritmos SAD (sequential approximate diagonalization) y TRSV (SOBI-RO modificado + ICAMS+SAD) se muestran similares con una ligera diferencia en la SNR a favor del TRSV en esta instancia de ejemplo. La correlación en cada gráfico se toma como un índice de similitud de la señal estimada respecto a su correspondiente señal original.

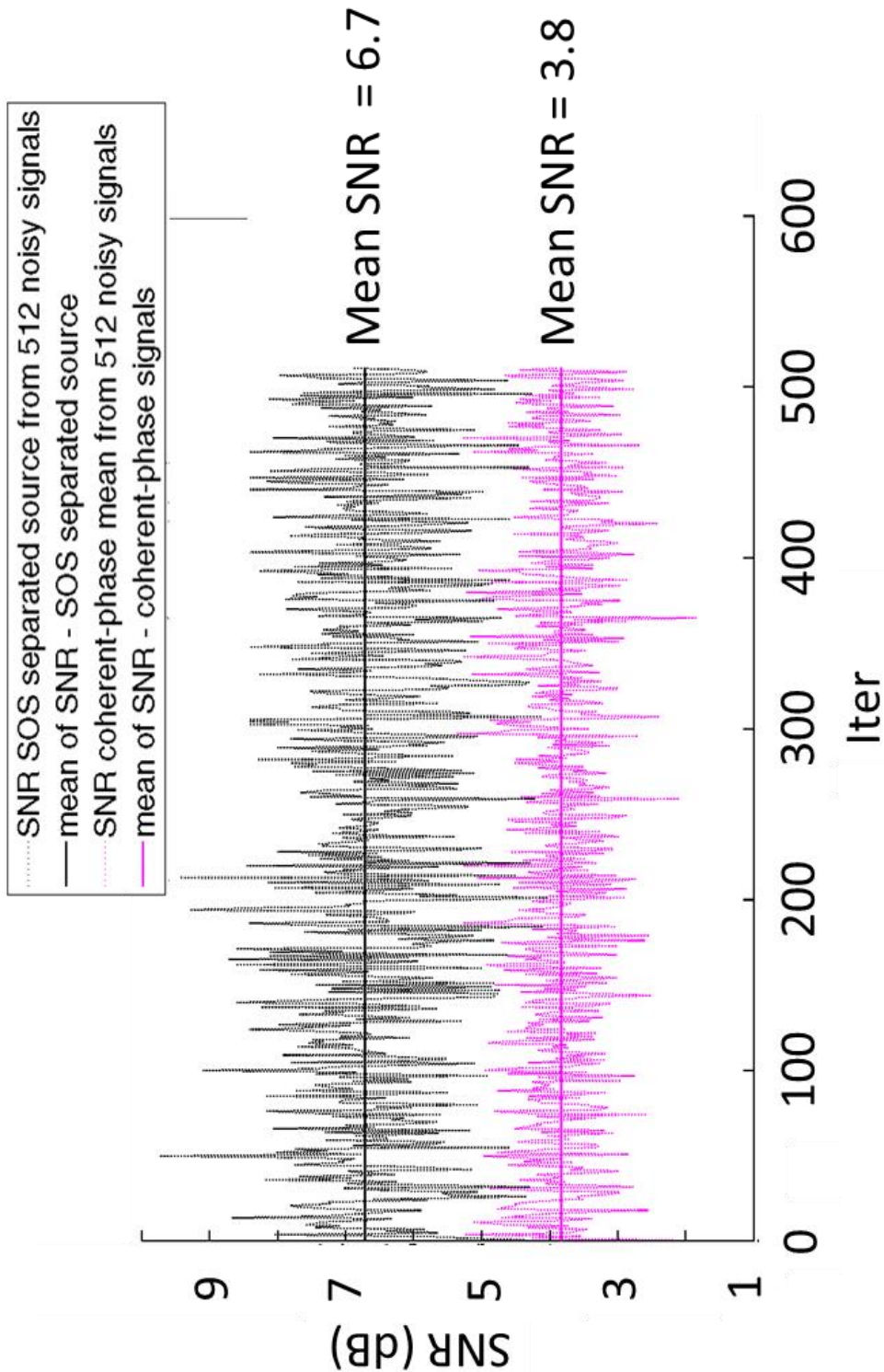


Figura 4.20. SNR de suma coherente en fase (magenta) y de extracción de señal fuente monocroma mediante método TRSV (negro), en 512 observaciones con amplitud, frecuencia y fase contaminadas con ruido normalmente distribuido.

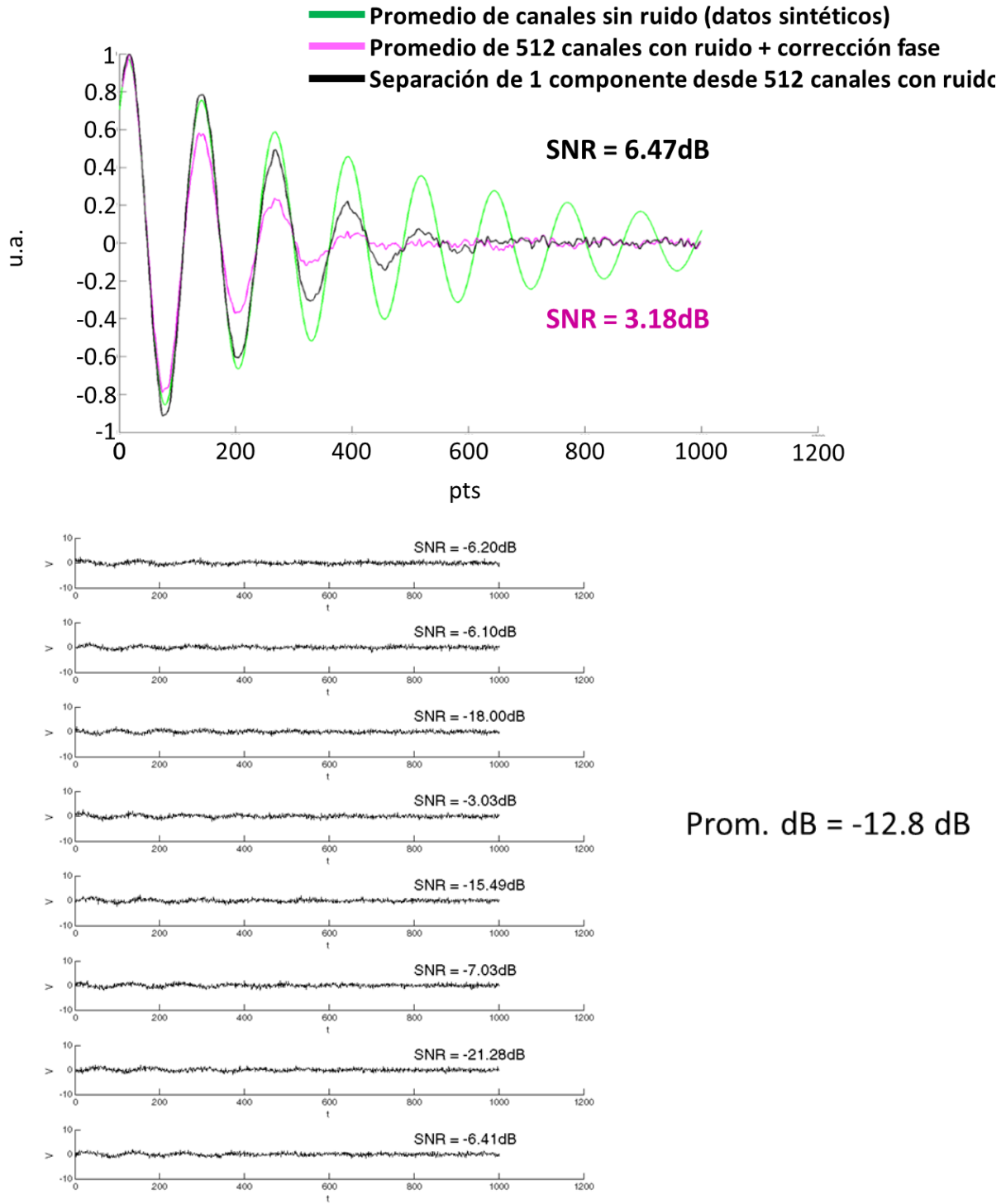


Figura 4.21. Ejemplo de suma coherente en fase y extracción de señal fuente monocroma mediante método TRSV, en 512 observaciones con amplitud, frecuencia y fase contaminadas con ruido normalmente distribuido. La señal fuente extraída (en negro) muestran una mayor SNR que la señal obtenidas por el promedio coherente en fase de las señales de los canales de muestra (en magenta). En la parte inferior de la figura se presenta una muestra parcial de las señales procesadas. En este ejemplo, las señales de los canales individuales poseen en promedio una SNR de -12.8 dB.

4.3 Ambiente de procesamiento de datos

Los algoritmos de lectura, exportación, visualización y procesamiento de señales espectroscópicas ^1H SV multicanal mediante el método TRSV fueron integradas en una aplicación desarrollada bajo ambiente Matlab® 2010, maximizando el uso de código vectorial para reducir los tiempos de procesamiento de datos.

La aplicación recibe datos de espectroscopía en formato PFile (.7) y devuelve las señales de repeticiones procesadas en archivos de extensión “.raw” y “.control” que sirven como entrada para el módulo de procesamiento CSI de la aplicación LCMModel®.

El módulo CSI cuantifica por separado cada repetición MRS provista en el archivo “.raw” y devuelve sus resultados en un conjunto de archivos “.table” y “.ps” con la cuantificación de las moléculas de cada repetición. Los resultados de las cuantificaciones de cada molécula pueden representarse gráficamente mediante el módulo de visualización de la aplicación TRSV.

4.4 Método de spline cúbica para reducción de pico del agua residual

Para la reducción de la distorsión en el espectro producida por la señal del agua residual, se propuso un esquema de eliminación de bajas frecuencias basado en *spline* cúbica compleja.

Las señales MRS con agua residual presenta grandes torsiones relativas al vector que une el origen del sistema coordinado con el final de la FID, en los tres grados de libertad del espacio real vs. imaginario vs. tiempo. Las torsiones en el dominio del tiempo de la FID corresponden con las fluctuaciones de la señal debidas a las frecuencias más bajas del espectro, que corresponden a las frecuencias centradas más próximas a la frecuencia central de resonancia asociada al protón.

Tales oscilaciones pueden ajustarse mediante una spline cúbica parametrizando adecuadamente el factor de suavizado p en la expresión:

$$p \sum_{m=0}^{N-1} D[m] |Y[t] - \tilde{Y}(t)|^2 + (1-p) \int \lambda(t) |\ddot{\tilde{Y}}(t)|^2 dt \quad \text{a.}$$

donde Y corresponde a los valores complejos de la señal *fid*, \tilde{Y} es el ajuste de Y que minimiza la expresión, $D[m]$ es un vector dado, de ponderación de los valores de error cuadrático, $\lambda(t)$ es una función de rugosidad dada, que pondera a $|\ddot{\tilde{Y}}(t)|^2$ que es la norma cuadrática de la segunda derivada de \tilde{Y} .

La señal con pico de agua reducido \check{Y} queda definida como

$$\check{Y} = Y - \tilde{Y} \quad \text{b.}$$

La reducción del agua mediante el método de spline cúbica arrojó similares resultados al algoritmo de reducción de pico de agua estándar HLSVDPRO con menos especificación de parámetros y oscilaciones en el intervalo 5.0-4.5 ppm (Figura 4.22).

Al restársele la curva de ajuste obtenido por el método de spline cúbica a la señal MRS compleja, se reducen las torsiones asociadas a las bajas frecuencias del agua residual, tal como se puede observar en la Figura 4.23, donde se compara con el resultado obtenido con el algoritmo HLSVDPRO.

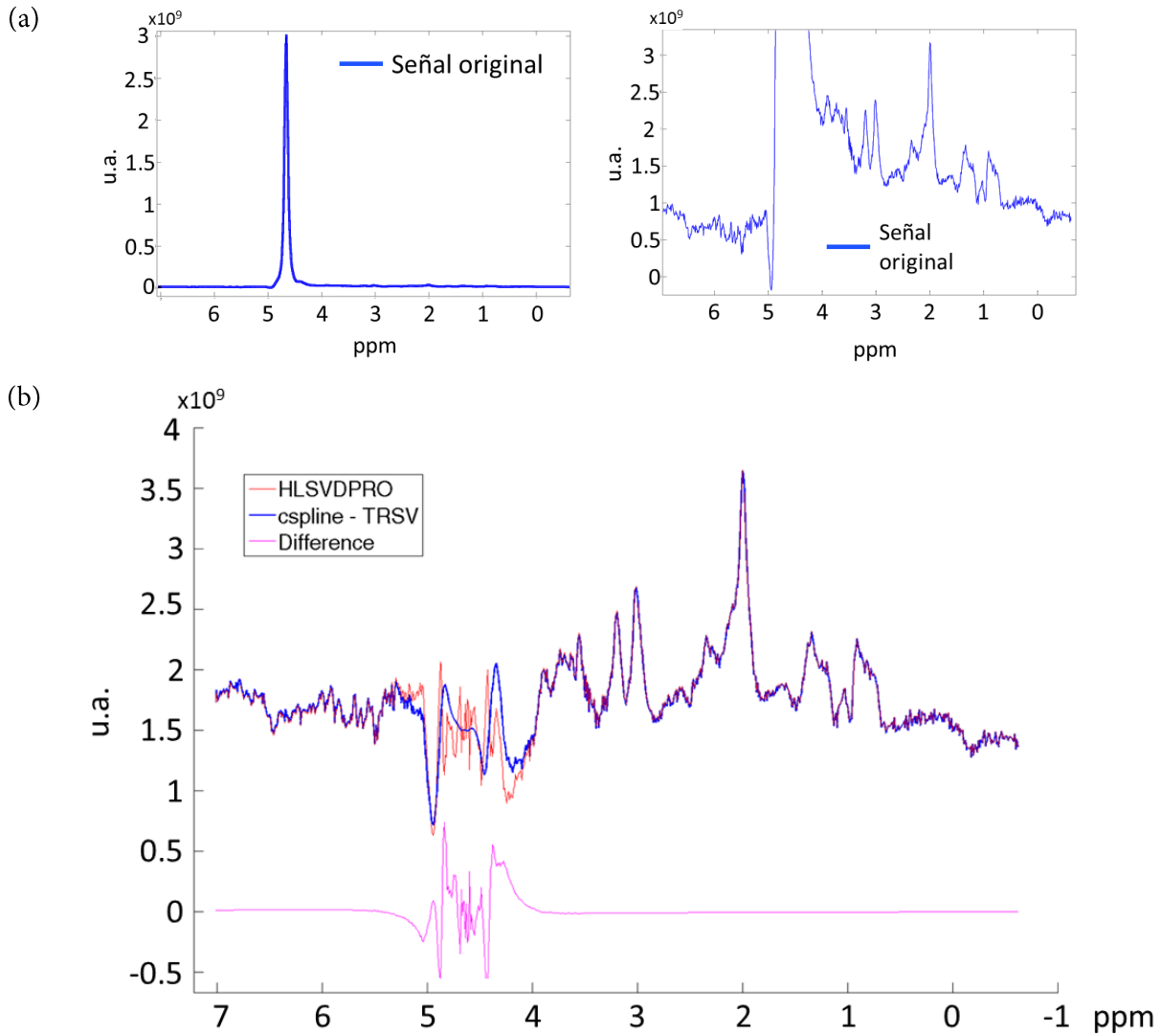


Figura 4.22. Reducción del pico de agua residual. En (a) se muestra el espectro MRS original con agua residual; en el acercamiento se puede observar la influencia del agua sobre la línea base del espectro. En (b) el espectro la misma señal luego de aplicársele la reducción del pico de agua. En azul, el resultado de aplicar el método TRSV de reducción de agua con spline cúbica; en rojo, el resultado de aplicar el algoritmo HLSVDPRO sobre la señal original. En magenta, la diferencia entre los dos métodos de reducción de agua. Obsérvese la coincidencia de valores del espectro dentro de la región de interés clínica (ROI) desde 4.0 a 0 ppm.

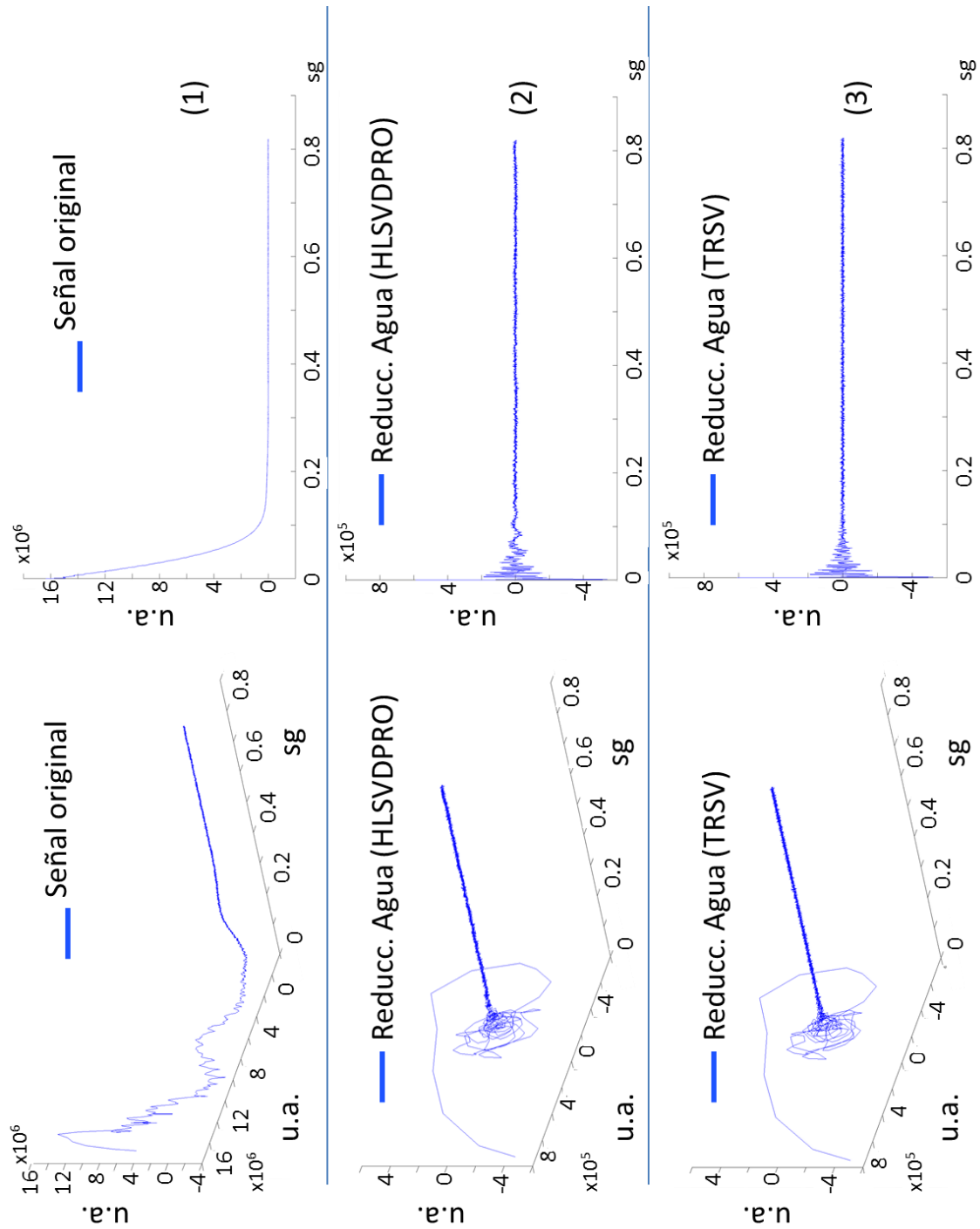


Figura 4.23. Efecto del proceso de reducción de agua residual sobre la señal MRS en el dominio del tiempo. La señal original (1) presenta grandes torsiones relativas al vector que une el origen del sistema coordinado con el final de la FID, en los tres grados de libertad del espacio real vs. imaginario vs. tiempo. En la parte central (2), el efecto de la aplicación del algoritmo HLSVDPRO, que muestra como la señal con agua reducida presenta una distribución de valores reales vs imaginarios más normalizada. Cuando se le aplica el método TRSV de spline cúbica a la señal original (3), se aprecia que se logra un mejor ajuste de la señal en el tiempo en relación al resultado de HLSVDPRO.

4.5 Implementación de sistema monocular para monitorización de movimientos de la cabeza del sujeto

Para el cálculo de posición de la cabeza se definió un patrón de siete (7) puntos de 0.25 mm de radio cada uno, de color negro sobre fondo blanco para maximizar el contraste y permitir una mejor transformación de la imagen a bitonal (Figura 4.24). En cada sesión MRS, el patrón se colocó en la región infratemporal derecha del sujeto de prueba, siendo captado por la cámara fijada a la estructura de la bobina de cabeza del escáner.

Debido a que los algoritmos de estimación de posición típicamente reciben como entrada un vector de puntos $P \in \mathbb{R}^{3 \times N_p}, N_p \geq 4$, fue necesario desarrollar un algoritmo específico para la identificación y el seguimiento de imagen de los puntos del patrón de referencia y el cálculo de sus centroides (apéndice A4).

Dado que el vector de puntos P es un conjunto ordenado, el cálculo de centroides no estuvo restringido a encontrar solamente el centro de masas individual de cada punto en la imagen, sino que también fue necesario establecer la dirección del conjunto de puntos para poder realizar un ordenamiento relativo entre los puntos. De esta forma el algoritmo de cálculo de posición puede hacer una estimación correcta basada en los cambios de los componentes ordenados de P .

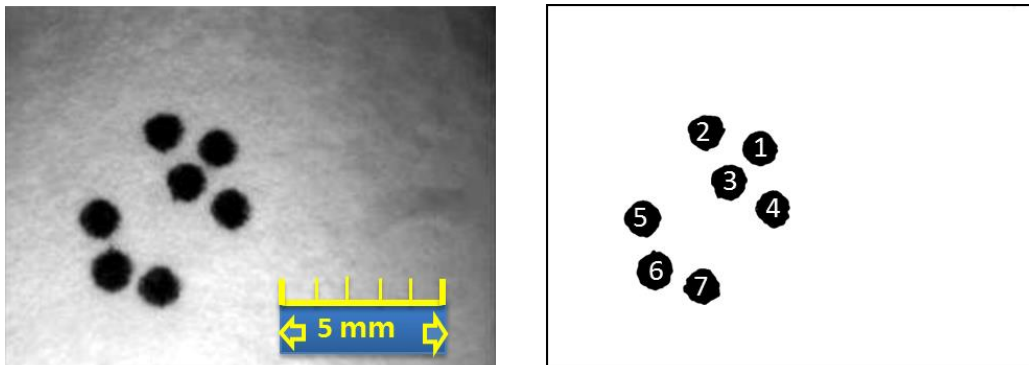


Figura 4.24. Patrón de puntos definido para el cálculo de posición de la cabeza (izquierda) y transformación de imagen a bitonal (derecha). Los puntos se encuentran ordenados según una distribución espacial predefinida e independiente de las rotaciones y traslaciones del patrón. El orden es crítico para el correcto seguimiento de los cambios espaciales de cada punto individual por parte del algoritmo de cálculo de posición

4.5.1. Estimación de posición de puntos

El cálculo de posición relativa del patrón de puntos se realizó mediante una adaptación de del algoritmo de Schweighofer para estimación robusta de posición para puntos coplanares no colineales.

La salida del algoritmo de cálculo de posición corresponde a las variaciones de las coordenadas del patrón de puntos respecto a su posición inicial de referencia. Las variaciones de posición fueron expresadas en seis (6) grados de libertad, tres traslaciones en coordenadas cartesianas xyz de laboratorio y tres rotaciones en los planos xy , xz , yz .

4.5.2. Sistema de coordenadas de referencia para la cabeza

Se asumió un modelo de cuerpo rígido para hacer corresponder las variaciones de la posición de la cabeza con las variaciones de las coordenadas nominales del volumen explorado (*voxel*) dentro del cerebro.

La transformación de traslación del patrón de puntos T_p se asumió directamente aplicable a del vóxel $T_v = T_p$, mientras que la transformación de rotación del vóxel es dependiente de la magnitud y ángulo del vector que le une al centro del patrón de puntos, ($R_v = f(R_p, p, v)$). Por convención, las coordenadas del voxel y del patrón de puntos de referencia se expresaron en el sistema de coordenadas con origen la comisura anterior,

Para cada sujeto sometido a sesiones de MRS, las coordenadas del origen se determinaron partiendo de las imágenes MRI 3D de resonancia magnética del sujeto tomadas al comienzo de cada sesión Figura 4.25

4.5.3. Índice de desplazamiento relativo de vóxel

Se estableció un índice ΔV que mide la cantidad normalizada de desplazamiento del vóxel en el espacio en cada repetición.

Si V_0 es la región del cerebro con las coordenadas iniciales de adquisición datos MRS, y V' la región con coordenadas modificadas, el índice ΔV se calcula como la proporción entre el tamaño de la región de intersección entre el tamaño inicial de la región.

$$\Delta V = \frac{|V_0 \cap V'|}{|V_0|} \quad \text{c. .}$$

El umbral de aceptación se definió sobre un 80% ($\Delta V \geq 0.80$) para la aceptación de los datos de la repetición como confiables.

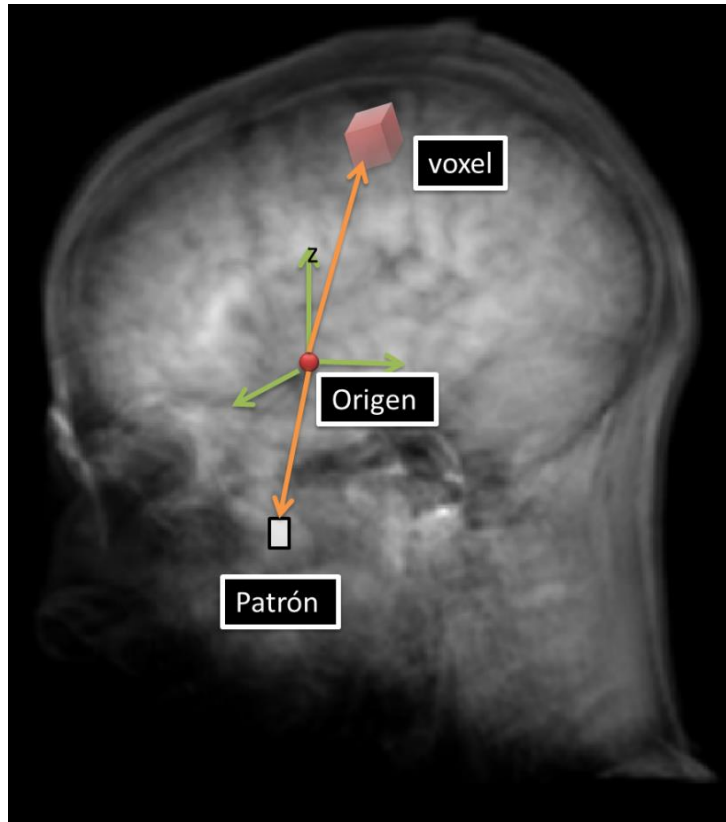


Figura 4.25. Modelo simplificado de cabeza utilizado para cálculo de posición de voxel según transformaciones de rotación y traslación calculadas para el patrón de puntos de referencia. Se asume por convención la comisura anterior como origen del sistema de coordenadas.

4.5.4. Captura de imágenes de video

La cámara de video compuesto fue elegida debido a la robustez de la señal frente a las fuertes perturbaciones producidas por las variaciones de campo magnético que ocurren en el isocentro del escáner durante las sesiones de MRS en la resonancia de 3.0T. Aun así, los pulsos de radiofrecuencia emitidos durante las sesiones MRS produjeron artefactos apreciables en la señal de la cámara (Figura 4.26).

Los artefactos de la imagen se traducen a posteriori en la identificación incorrecta de los puntos y en la pérdida de precisión o imposibilidad del cálculo de posición del patrón.

Debido a la presencia de artefactos fue necesario implementar un algoritmo de detección de los cuadros con artefactos.

Para la detección de artefactos en la imagen se tomó en cuenta el número y posición relativa de los puntos en el patrón.

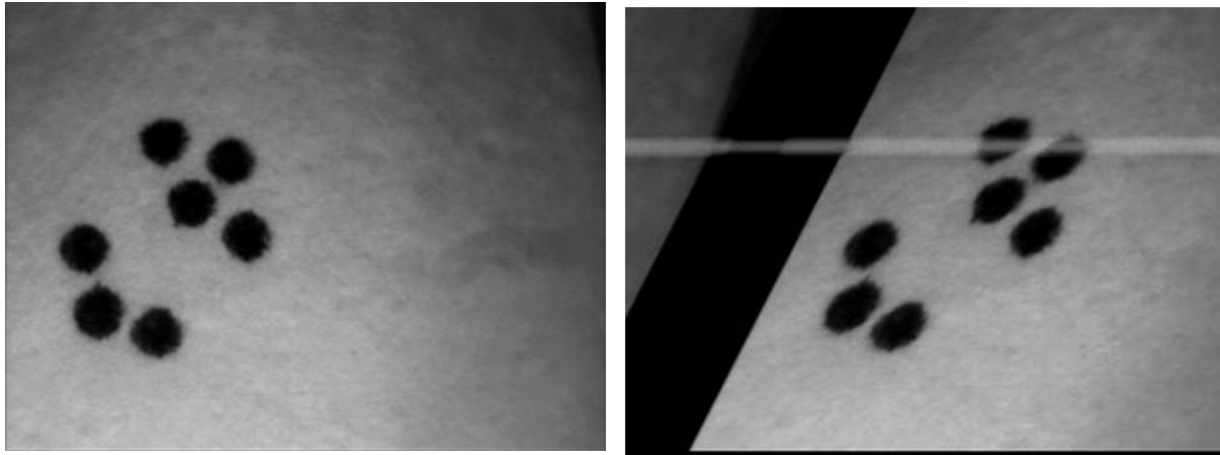


Figura 4.26. Fluctuaciones de la señal de video en presencia de pulsos MRS. La cámara se encuentra acoplada a la bobina de cabeza 8HBRAIN de GE mediante sujeción hecha con material de teflón y metacrilato. A la izquierda, imagen de un cuadro de video interpulso, sin artefacto de señal. A la derecha, imagen de video afectada por pulso MRS.

El número de puntos calculados mediante cómputo de centroides en la imagen binaria del cuadro de imagen de video se vio afectado en los casos de presencia de artefactos, debido a cambios en la distribución espacial relativa de los puntos. En el caso de la distribución espacial calculada mediante cómputo de los autovectores de la imagen basados en los centroides, la excentricidad de la elipse que engloba a los puntos se vio alterada sensiblemente (Figura 4.27).

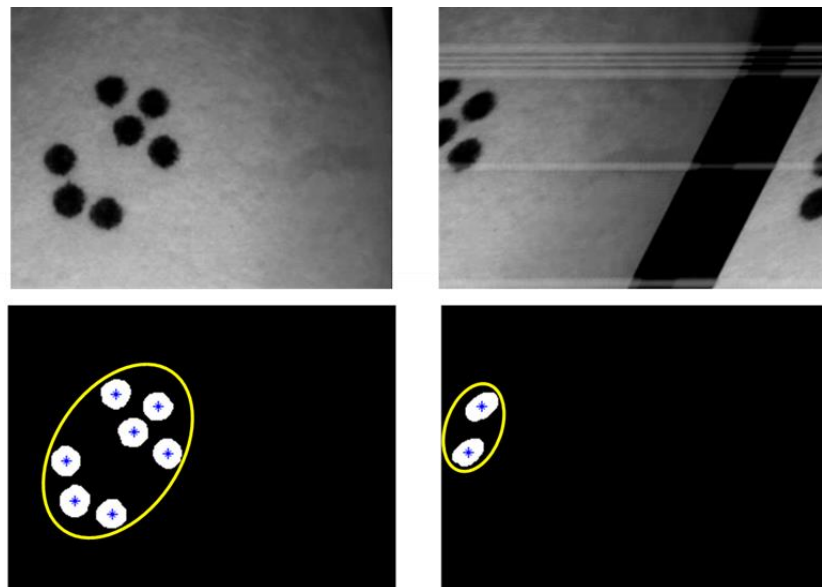


Figura 4.27. En presencia de artefactos, la identificación de centroides y su distribución espacial se modifica sensiblemente. A la izquierda, un cuadro de imagen sin artefacto permite una correcta identificación de los puntos del patrón. A la derecha, la imagen con artefacto modifica el número de puntos identificables del patrón y su distribución espacial.

Se realizó una estimación del tiempo en el cual se suceden los artefactos de imagen dentro del video, tomando en cuenta la regularidad de aplicación de los pulsos de radiofrecuencia en una sesión MRS y los resultados del algoritmo de cálculo de centroides. La frecuencia de adquisición de las imágenes de video permitió realizar una estimación de la posición de los puntos en aquellas imágenes afectadas por los pulsos de radiofrecuencia, mediante interpolación de los valores de posición calculados para las imágenes sin artefactos. Mediante este método simple fue posible tener una estimación continua de la posición del patrón de puntos a lo largo de todo el tiempo de la sesión de adquisición MRS.

4.5.5. Integración de algoritmos para estimación corregida de posición

Los algoritmos de captura de video con detección de artefactos y cálculo robusto de posición fueron integrados en un script de Matlab® (U808_FM_Project_Head_Monitor, Apéndice A4). En la Figura 4.28 se puede ver un ejemplo de salida del módulo de monitorización de posición de la cabeza en un sujeto de pruebas. Sobre un total de 340 repeticiones, casi un 3% (10 repeticiones) se detectaron fuera del rango predefinido de aceptación ($\Delta V \geq 0.8$).

Las variaciones en la posición de la cabeza fueron calculadas respecto a la primera imagen del patrón de puntos correspondiente a la primera adquisición de señal SV ¹H MRS. Los valores de traslación se encontraron entre $-100 \mu m$ y $700 \mu m$ aproximadamente, mientras que las variaciones en las rotaciones no fueron superiores a la centésima de radian.

Durante las pruebas se pudo encontrar una correlación directa entre los movimientos externos y la amplitud respiratoria, el cual tiene una importante influencia sobre los movimientos de la cabeza.

Se puede apreciar en la parte inferior de la Figura 4.28 como el espectro de desplazamiento en cada coordenada del plano perpendicular a la cámara (plano XY, espectro en rojo discontinuo) se encuentra altamente correlacionado con el espectro de la amplitud respiratoria del sujeto en torno a los 300 mHz (curva continua en azul), mientras que los desplazamientos en la dirección del eje focal (profundidad o coordenada Z del sistema de la cámara) se encuentran menos correlacionados con la amplitud respiratoria.

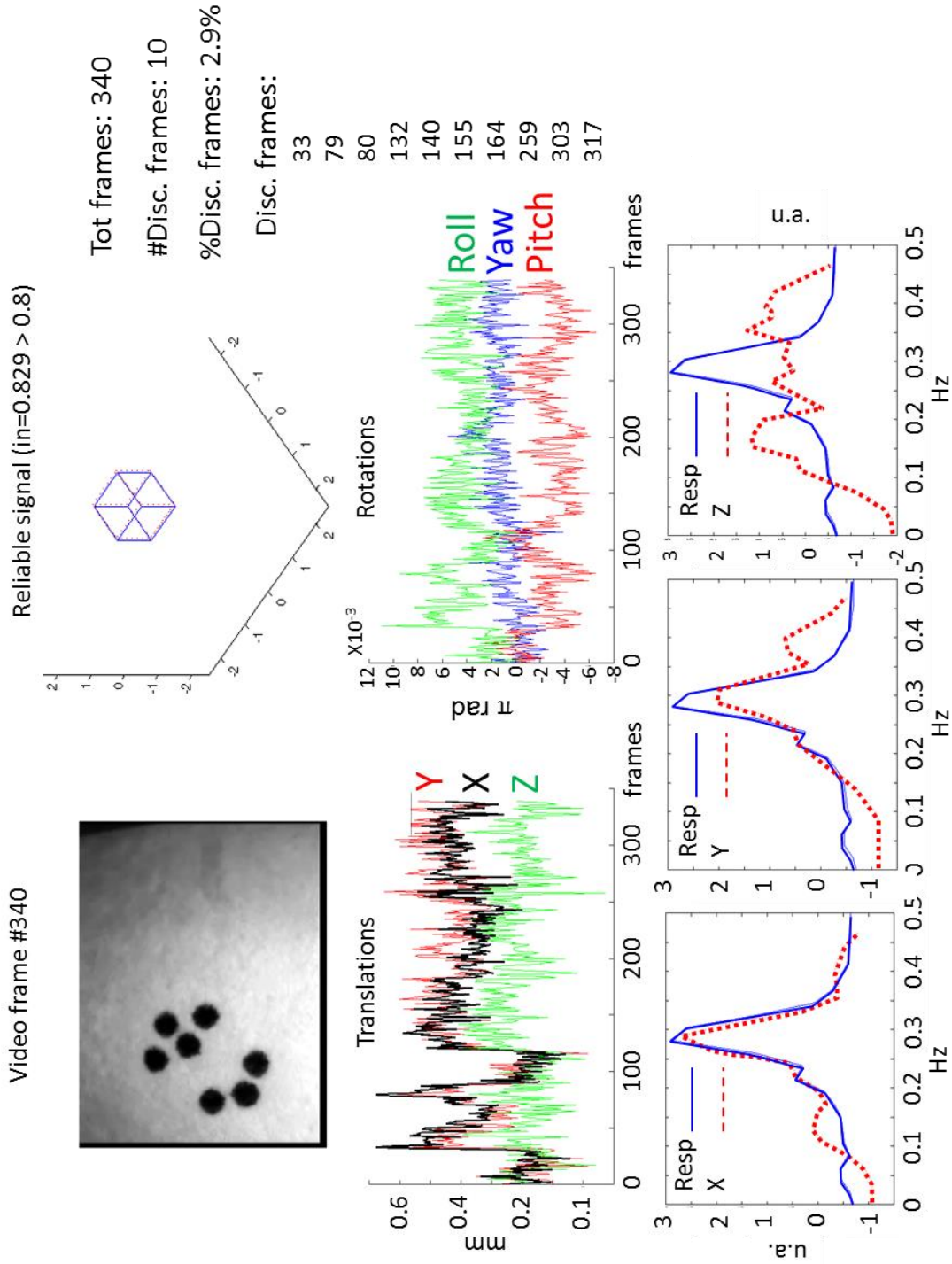


Figura 4.28. Salida del software de monitorización de posición de cabeza.

4.6 Detección de artefactos de origen cardiorrespiratorio sobre secuencia de repeticiones de espectros

Previo a la reducción de los efectos cardiorrespiratorios, la recomposición de las secuencias temporales de espectros a partir de las fuentes obtenidas mediante el algoritmo híbrido TRSV permitieron comprobar en ciertos casos una influencia significativa de los movimientos respiratorios sobre las partes por millón de cada espectro.

Tal como se puede apreciar en el ejemplo de la Figura 4.29a, el efecto de la respiración sobre la secuencia de espectros no es tan clara, hasta que se realiza una reducción del ruido (Figura 4.29 b), en donde se aprecian las variaciones cíclicas en la amplitud de determinadas ppm a lo largo del tiempo.

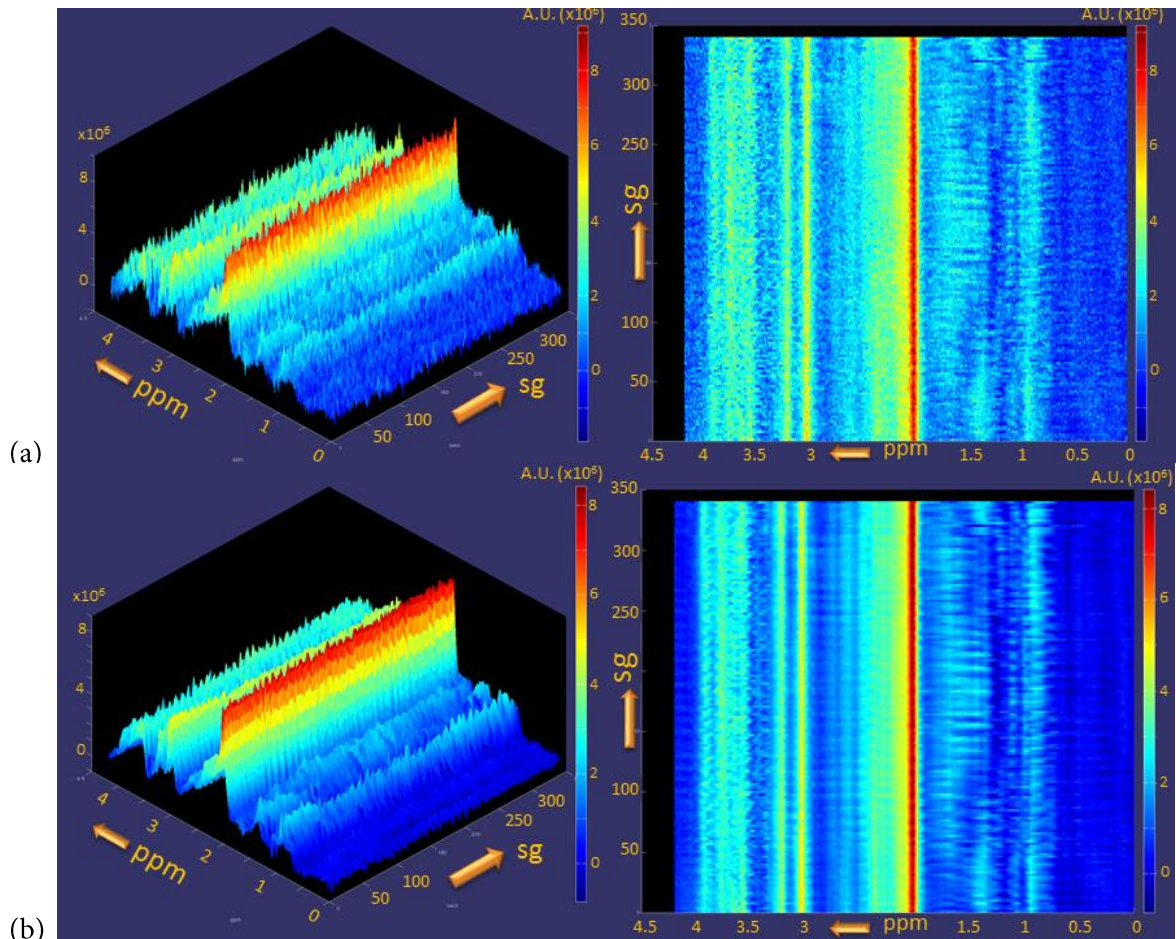


Figura 4.29. Secuencia de 160 repeticiones de espectros, $TE=23ms$, $TR = 1.070$, $nex = 2$, equivalentes a 340.3 sg de adquisición. En (a) secuencia de espectros originales; en (b) recomposición de la secuencia de espectros a partir de fuentes separadas.

Una visión más clara de las variaciones cíclicas puede observarse si se realiza la substracción del espectro promedio sobre cada espectro de la secuencia (Figura 4.30). En el caso de la substracción sobre los espectros originales (Figura 4.30a) las variaciones no son tan definidas como en la substracción hecha sobre los espectros procesados (Figura 4.30b).

Si se considera cada ppm como una señal que varía en el tiempo, la influencia de la respiración se puede visualizar mejor al comparar el espectrograma de ppm vs. frecuencias contra la representación en el dominio de las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria (Figura 4.31 y Figura 4.32). En las figuras, las señales en el tiempo de cada ppm fueron interpoladas para permitir un ancho de banda espectral comparable con el de la señal de la amplitud respiratoria.

El efecto global del ciclo cardiaco sobre cada espectro es mucho menos evidente, debido a que el período de adquisición de los espectros se restringió al mínimo permitido normalmente por las secuencias de pulso PRESS y STEAM para la operación del escáner ($TR = 1.070\text{ms}$, $nex = 2$, 2.040ms), muy por encima de la frecuencia de Nyquist necesaria para un muestreo correcto de las variaciones relacionadas con la frecuencia cardiaca. Sin embargo las variaciones lentas de la amplitud cardiaca pueden ser muestreadas dentro del rango permitido por los parámetros de adquisición de repeticiones, por lo que no se descartó su inclusión en el conjunto de regresores del algoritmo de reducción de artefactos de origen cardiorrespiratorios.

4.6.1. Adaptación de algoritmo de reducción de artefactos cardiorrespiratorios a datos MRS

La reducción de efectos de las variaciones de la frecuencia respiratoria y cardíaca sobre el espacio frecuencia-tiempo de espectros de absorción se realizó mediante adaptación del método DRIFTER a datos MRS.

El algoritmo DRIFTER fue originalmente diseñado para la corrección de imágenes fMRI alteradas por señales periódicas de origen fisiológico, donde la secuencia temporal correspondiente a cada pixel en el espacio de imagen es tratada de forma independiente de sus vecinas.

La adaptación de DRIFTER a los datos MRS consistió en definir la secuencia temporal de una frecuencia fija en el espacio frecuencia-tiempo de espectros como el equivalente a la secuencia temporal de un pixel en el espacio de imagen fMRI (Figura 4.33), tomando ventaja de la dependencia espacial del vector $\mathbf{x}(t_k, \mathbf{r})$ de estados.

En el caso de imágenes fMRI, los estados del modelo son dependientes del tiempo y la posición en el espacio del voxel de imagen, y sus estados son independientes entre vóxeles.

En el contexto de TRSV, el vector de estado $\mathbf{x}(t_k, f)$ se define como la concatenación de los estados de las señales cardiaca, respiratoria y contribución de las moléculas al valor de concentración en la frecuencia f del espectro. Los vectores de estado son dependientes del tiempo y de la frecuencia, y se asumen independientes entre frecuencias.

$$\mathbf{x}(t_{k+1}, f) = A_k \mathbf{x}(t_k, f) + \mathbf{q}(t_k, f) \quad \text{a.}$$

$$\mathbf{y}(t_k, f) = H \mathbf{x}(t_k, f) + \boldsymbol{\epsilon}(t_k, f)$$

La descripción de la dinámica de cambios químicos en SV ¹H MRS según la ecuación a hace posible la aplicación del algoritmo DRIFTER sobre la serie temporal de los espectros MRS para la estimación de los efectos de los ciclos cardiaco y respiratorio sobre la señal directamente relacionada con los cambios metabólico de interés.

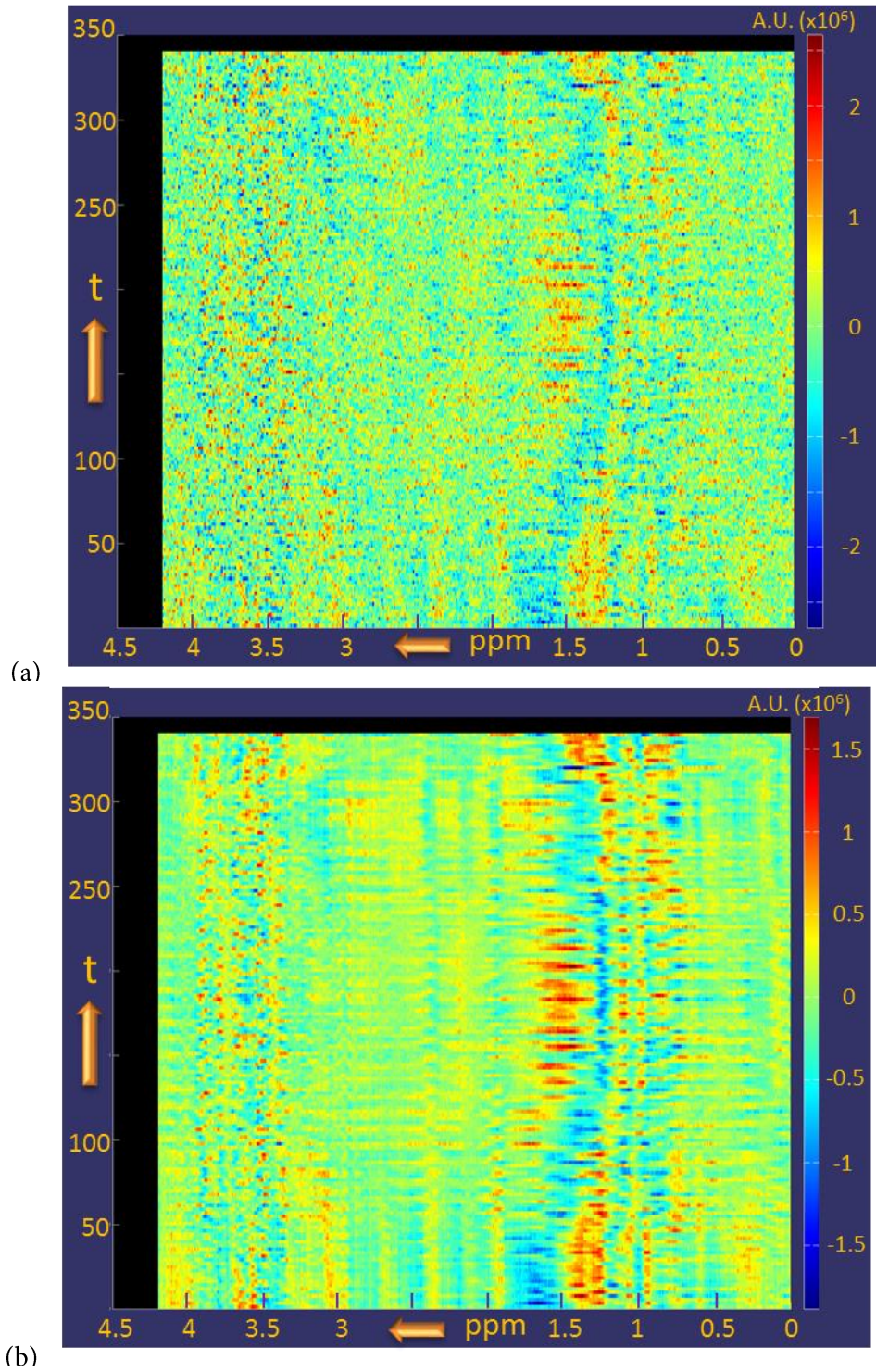
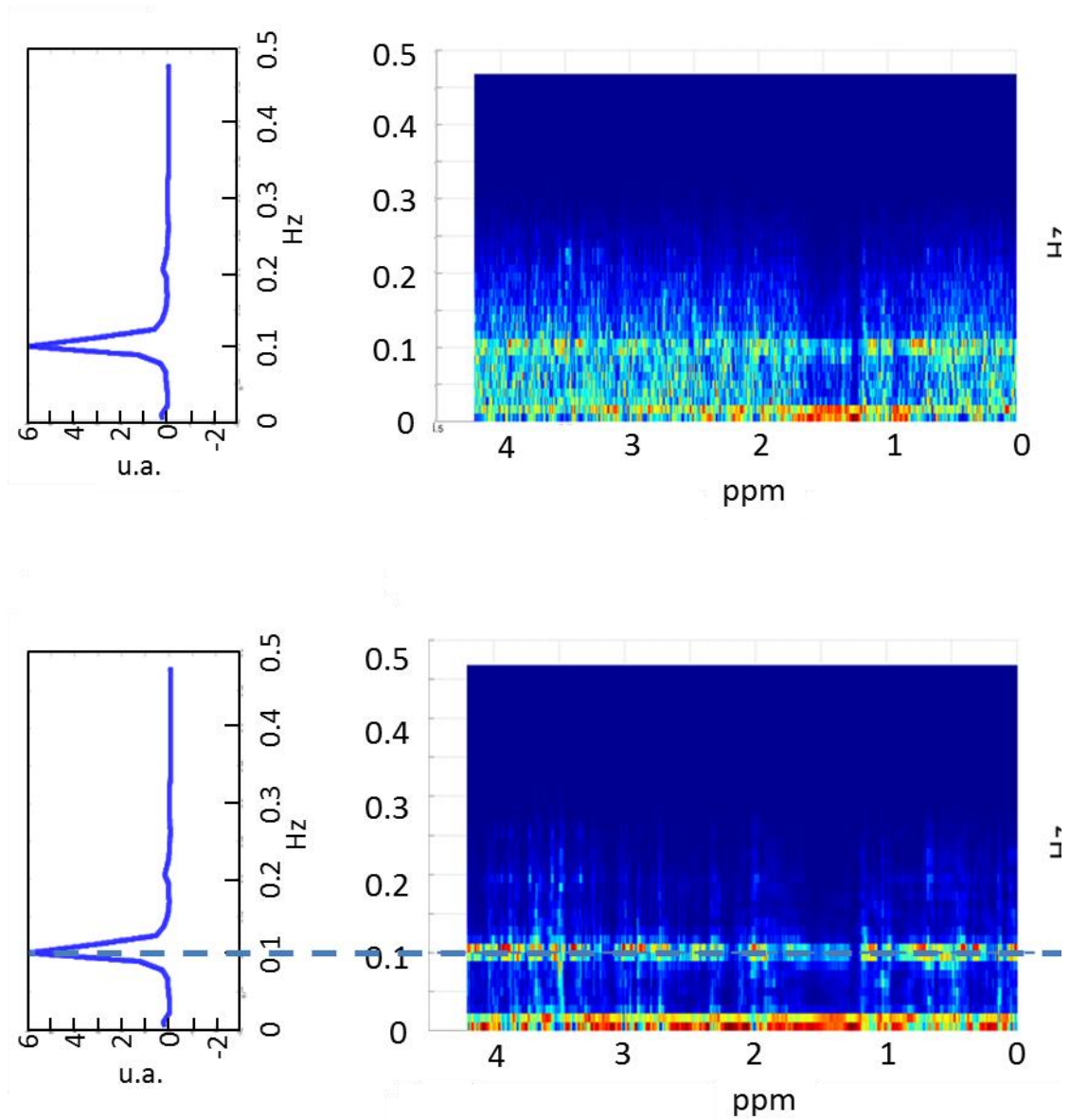


Figura 4.30. Variaciones en la secuencia de espectros (substracción de espectro promedio sobre espectros de secuencia temporal). Sin procesar (a) y procesados con TRSV (b) sin reducción de efecto cardiorrespiratorio.



(b)

Figura 4.31. Comparación entre el espectrograma de frecuencias asociadas a las variaciones de cada ppm en el tiempo contra las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria. Se ha seleccionado una ROI de 0-4.1 ppm En (a) el espectrograma de los ppm en espectros originales (sin procesar); en (b) espectrograma de ppm en espectros procesados mediante algoritmo híbrido TRSV. En el segundo caso es clara la correspondencia con el espectro de la señal de amplitud respiratoria (izquierda).

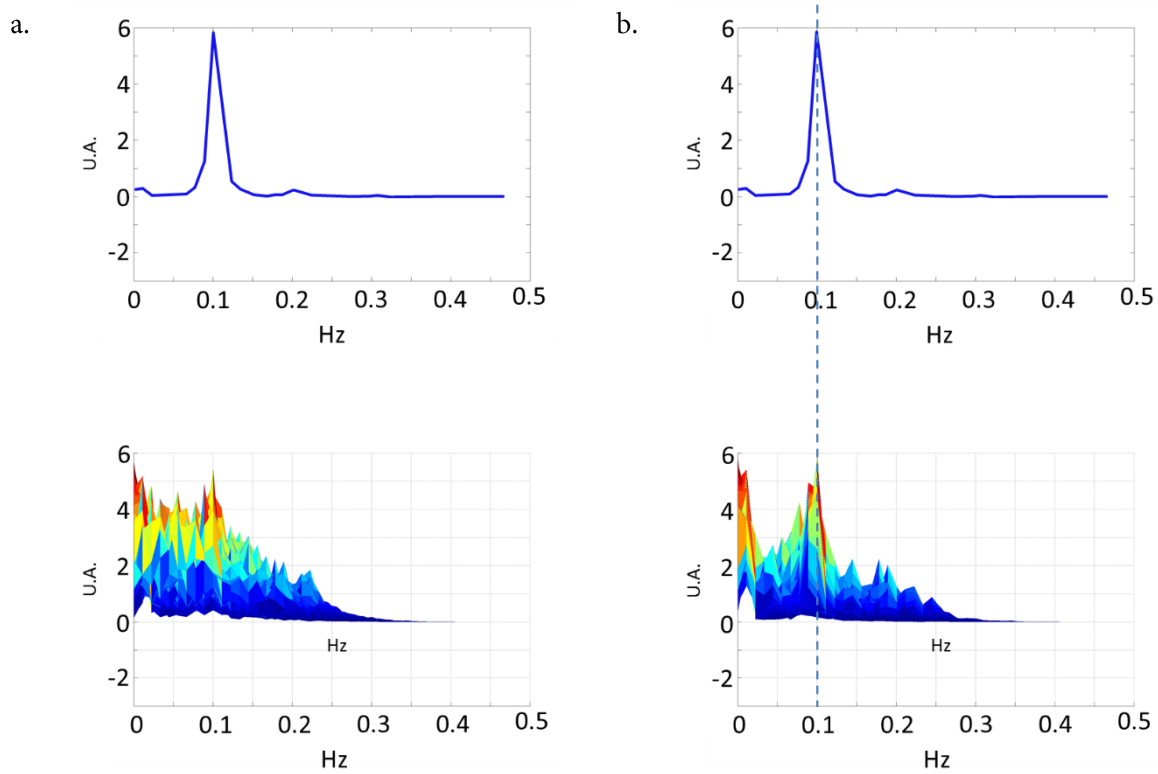


Figura 4.32. Vista en plano YZ de los espectrogramas de la Figura 4.31. En (a) relativos a ppm de espectros sin procesar, y en (b) relativos a ppm de espectros procesados.

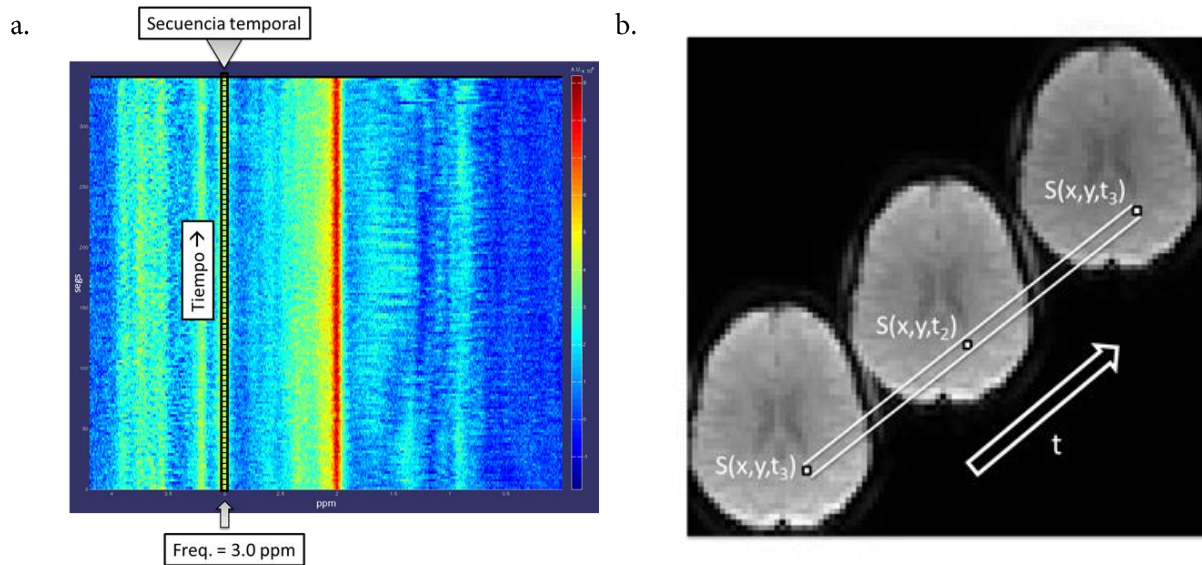


Figura 4.33. En (a), espacio frecuencia-tiempo de espectros MRS/SV 1H (parte real, componentes de absorción). Cada fila corresponde a un espectro y los colores indican la amplitud asociada a la frecuencia. A efectos de aplicación del algoritmo DRIFTER, el procesamiento de una secuencia de datos a lo largo de las repeticiones (tiempo) asociados a una frecuencia fija (3.0 ppm en el ejemplo, correspondientes a -215.5 Hz, $B_0 = 3.0T$, 5000Hz ancho espectral), es similar al procesamiento de una serie temporal de un pixel en imágenes de resonancia magnética funcional (b).

4.6.2. Reducción de artefactos cardiorrespiratorios sobre secuencia de repeticiones de espectros

Como resultado de la aplicación de DRIFTER sobre los espectros procesados con el algoritmo híbrido de separación de fuentes TRSV, se obtuvo una notable reducción del efecto respiratorio sobre los espectros (Figura 4.34) lo que se ve reflejado en sus correspondientes espectrogramas (Figura 4.35).

Es importante remarcar el ciclo respiratorio se encuentra bastante correlacionado con los movimientos externos del sujeto, aunque no todos los movimientos externos estén originados por la respiración.

En la Figura 4.36 se muestra un segundo caso donde la respiración y los movimientos detectados por la monitorización de la cabeza poseen una misma frecuencia principal, la cual se encuentra nuevamente correlacionada con las variaciones globales de los ppm de los espectros a lo largo del tiempo. Debido a que las bandas de frecuencia de la respiración se encuentran más allá del ancho de banda espectral que se puede obtener en el espectrograma de las señales temporales de los ppm, el efecto de la respiración sobre la señal MRS no es tan evidente como en el caso de la Figura 4.34.

Con los parámetros permitidos como cotas mínimas por las secuencias de pulso elegidas ($TR = 1.070\text{ms}$, $NEX = 2$), sólo es posible obtener un ancho de banda espectral de 0.23 Hz, quedando fuera la posibilidad de poder muestrear la respiración con sólo observar los espectros. Como resultado, el espectrograma de ppm muestra una banda en torno a 0.15 Hz (*aliasing*) que corresponde a un armónico de 0.3 Hz (Figura 4.37) cuyo efecto en los espectros es apenas perceptible aún luego de aplicación del TRSV sin reducción de efecto cardiorrespiratorio (Figura 4.38 y Figura 4.39).

La aplicación del algoritmo DRIFTER sobre los datos corrige los artefactos en cada secuencia temporal de cada ppm, tal como se muestra en la Figura 4.40. La Figura 4.41 muestra las variaciones en la secuencia de espectros antes y después de la reducción de artefactos cardiorrespiratorios, lo que queda reflejado en la reducción de la correspondiente banda de frecuencia, como se observa en la Figura 4.42.

Los movimientos de la cabeza del sujeto y su ciclo respiratorio se encuentran bastante correlacionados bajo condiciones de una sesión MRS típica, donde la cabeza no se encuentra totalmente inmovilizada y el sujeto se le permite respirar libremente. En la Figura 4.43 se muestra las variaciones en las repeticiones de espectros como resultado de desacoplar lo más posible el movimiento de la cabeza del ciclo respiratorio: la cabeza inmovilizada y una respiración de baja

amplitud y frecuencia ($< 0.1\text{Hz}$). El efecto respiratorio sólo es notable en el rango de 0.5 – 1.5 ppm, y prácticamente inapreciable en las restantes bandas de los espectros.

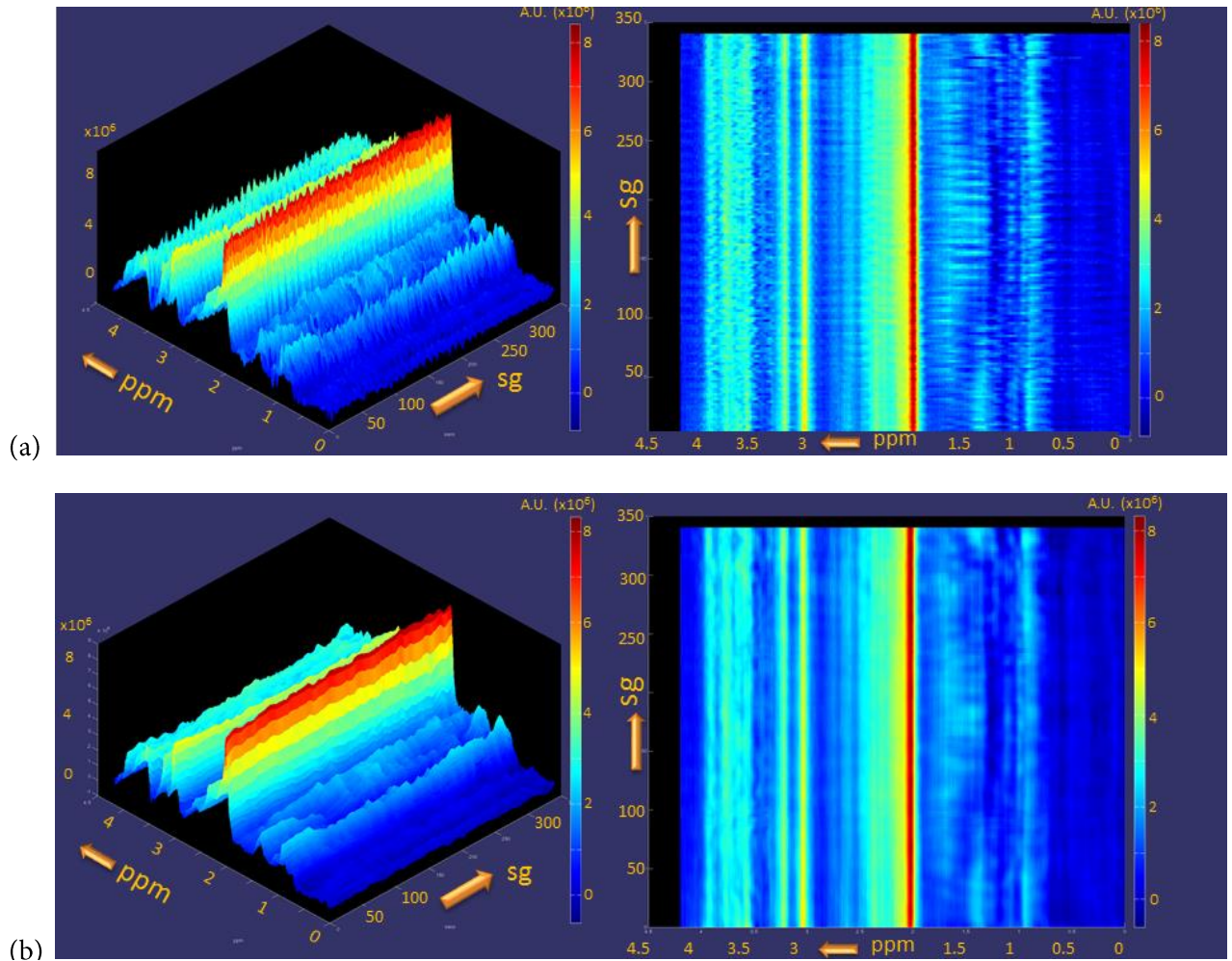


Figura 4.34. Espectros procesados con TRSV previo a aplicación de corrección asociada a ciclo cardiorrespiratorio (a) y luego de corrección (b).

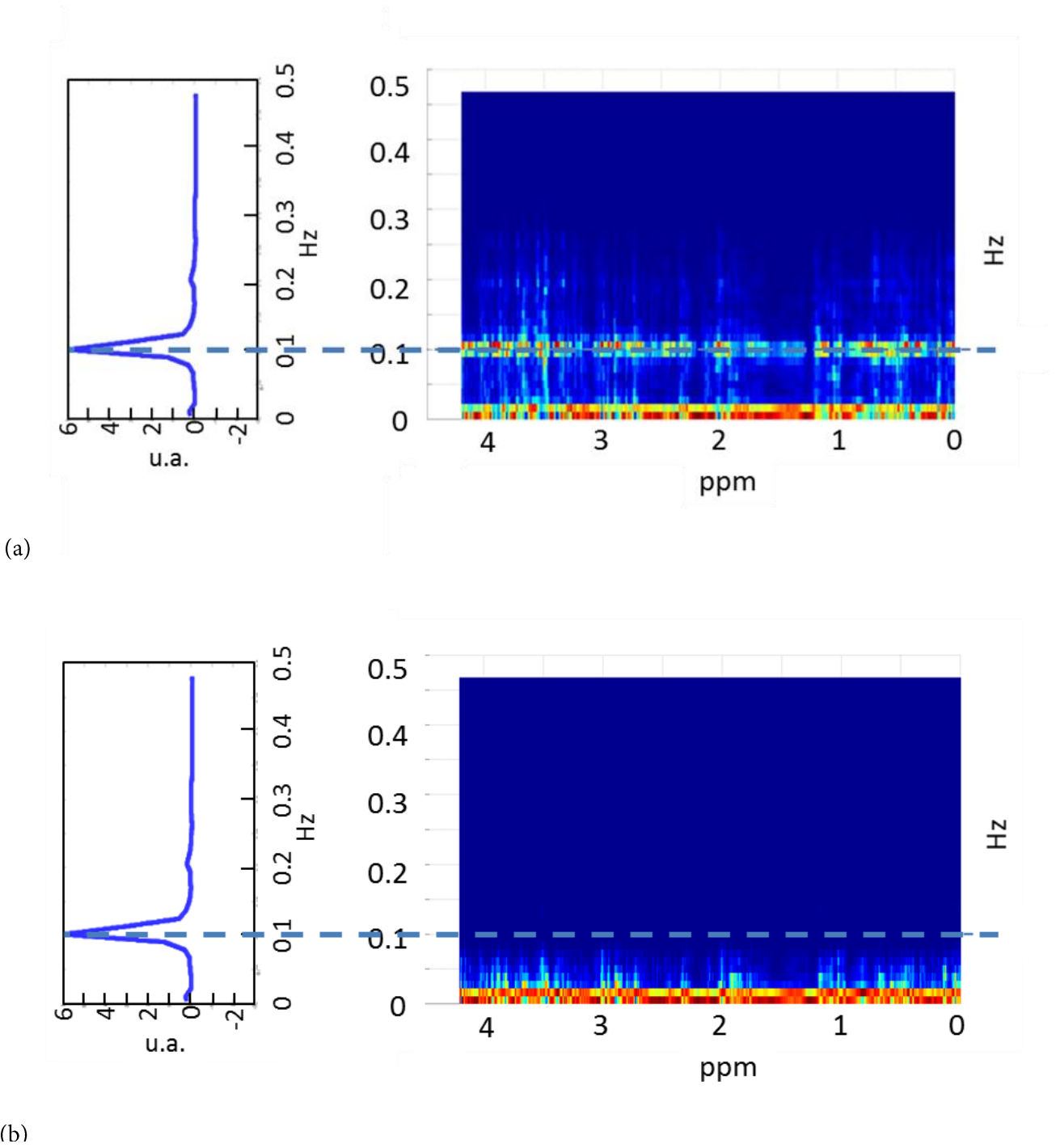


Figura 4.35. Espectrogramas de datos procesados con TRSV previo a aplicación de corrección asociada a ciclo cardiorrespiratorio (a) y luego de la corrección (b).

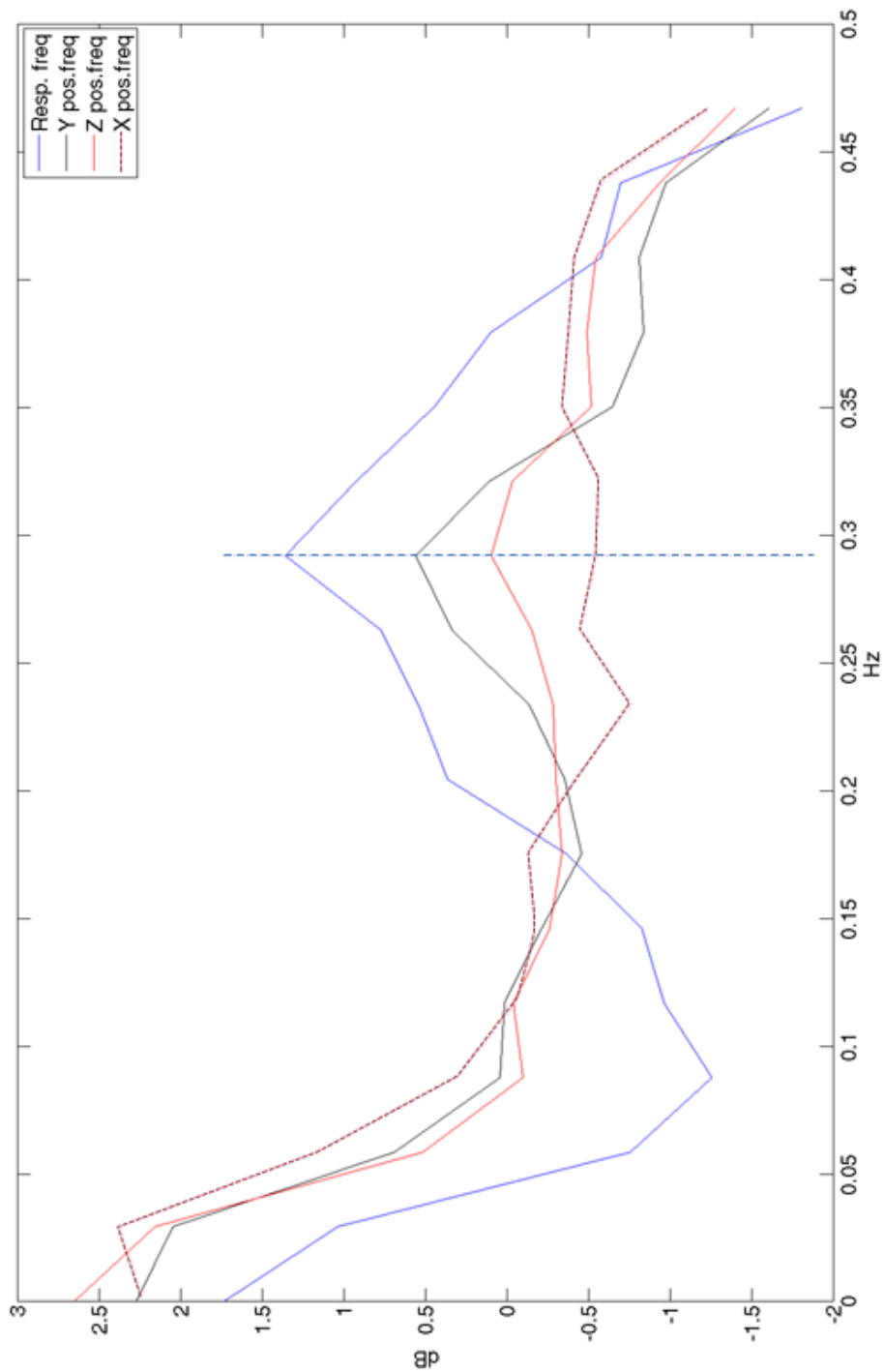


Figura 4.36. Comparación entre ciclo respiratorio y movimientos monitorizados de cabeza de un sujeto de pruebas. Se observa la presencia de una banda en torno a 0.3 Hz correspondiente al ciclo respiratorio (en azul) y en los desplazamientos en Y (negro) y Z (rojo) de la cabeza, mientras que no se encuentra presente en el eje X (magenta punteado). La dirección y sentido de los ejes se encuentran definidos según el sistema de coordenadas estándar del escáner.

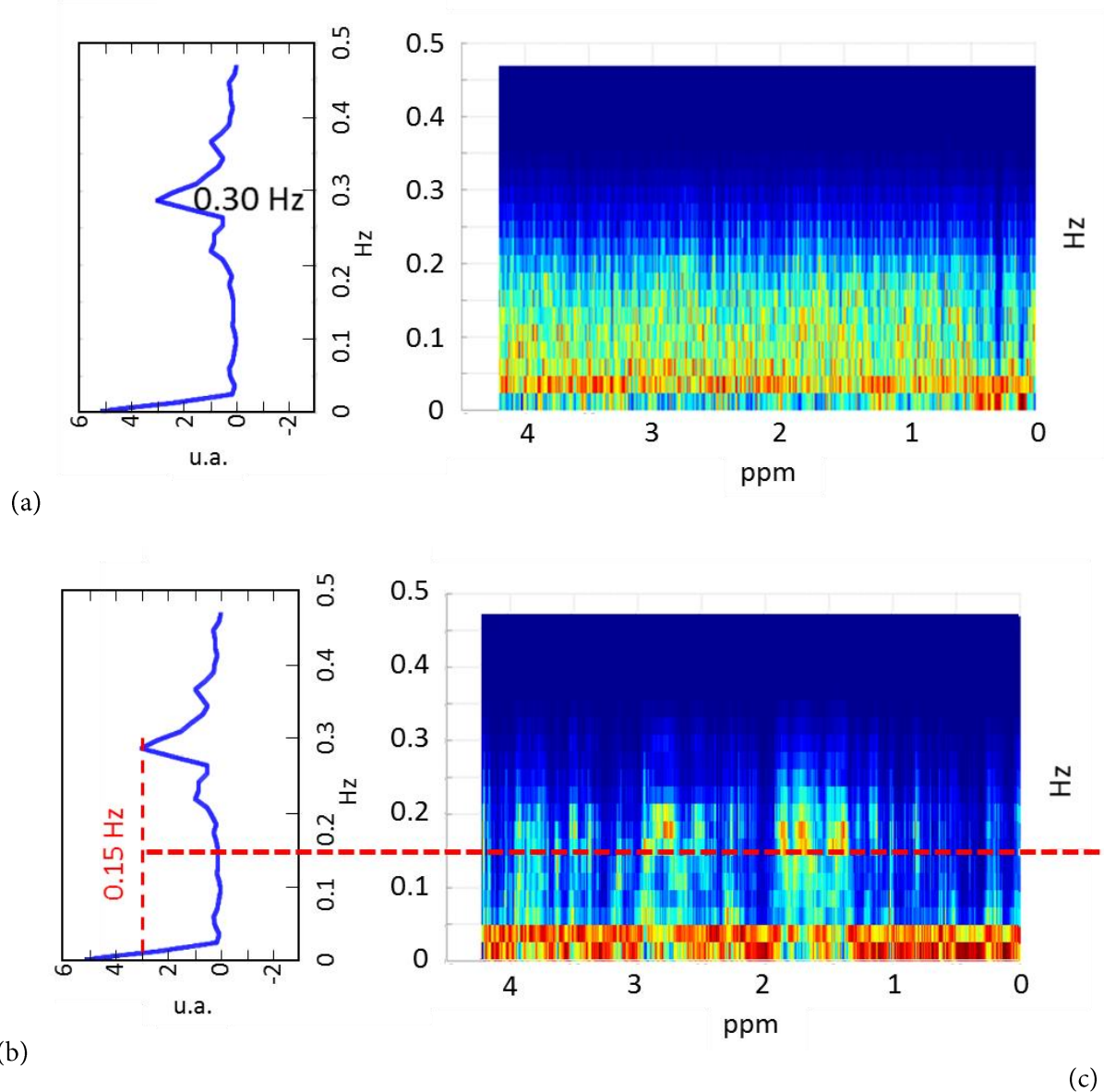


Figura 4.37. Comparación entre el espectrograma de frecuencias asociadas a las variaciones de cada ppm en el tiempo contra las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria, ROI de 0 -4.1 ppm En (a) el espectrograma de los ppm en espectros originales (sin procesar); en (b) espectrograma de ppm en espectros procesados mediante algoritmo híbrido TRSV. El efecto del ciclo cardiorrespiratorio apenas se muestra en como un trasvase (aliasing) dentro del rango 0-0.23Hz apreciable en ciertos rangos de ppm.

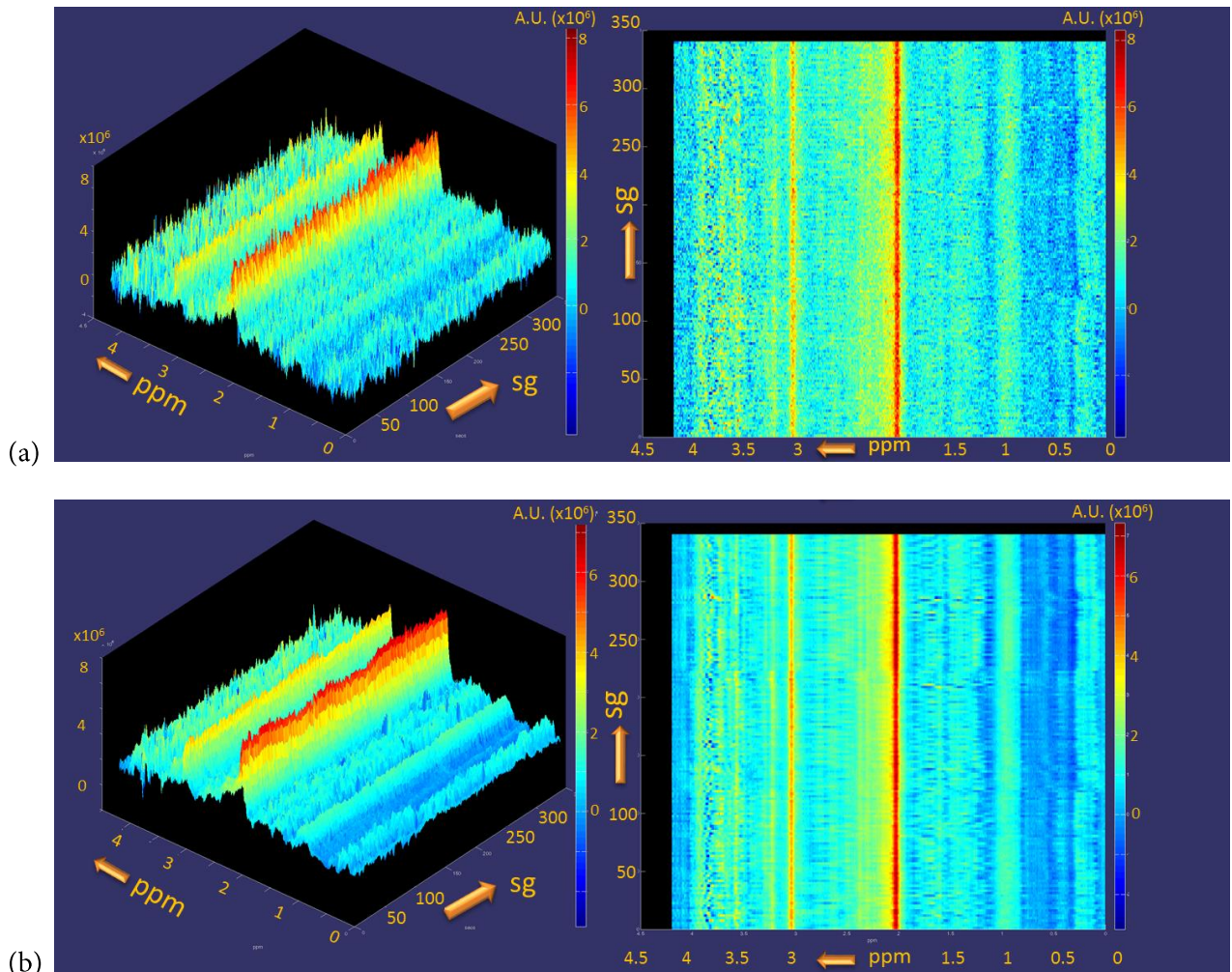


Figura 4.38. Secuencia de 160 repeticiones de espectros, $TE=23ms$, $TR = 1.070$, $nex = 2$, equivalentes a 340.3 sg de adquisición, con efecto respiratorio, banda en torno a 0.3 Hz. En (a) secuencia de espectros originales; en (b) recomposición de la secuencia de espectros a partir de fuentes separadas. Los artefactos debido al efecto de la respiración apenas pueden apreciarse en la imagen de la parte inferior derecha.

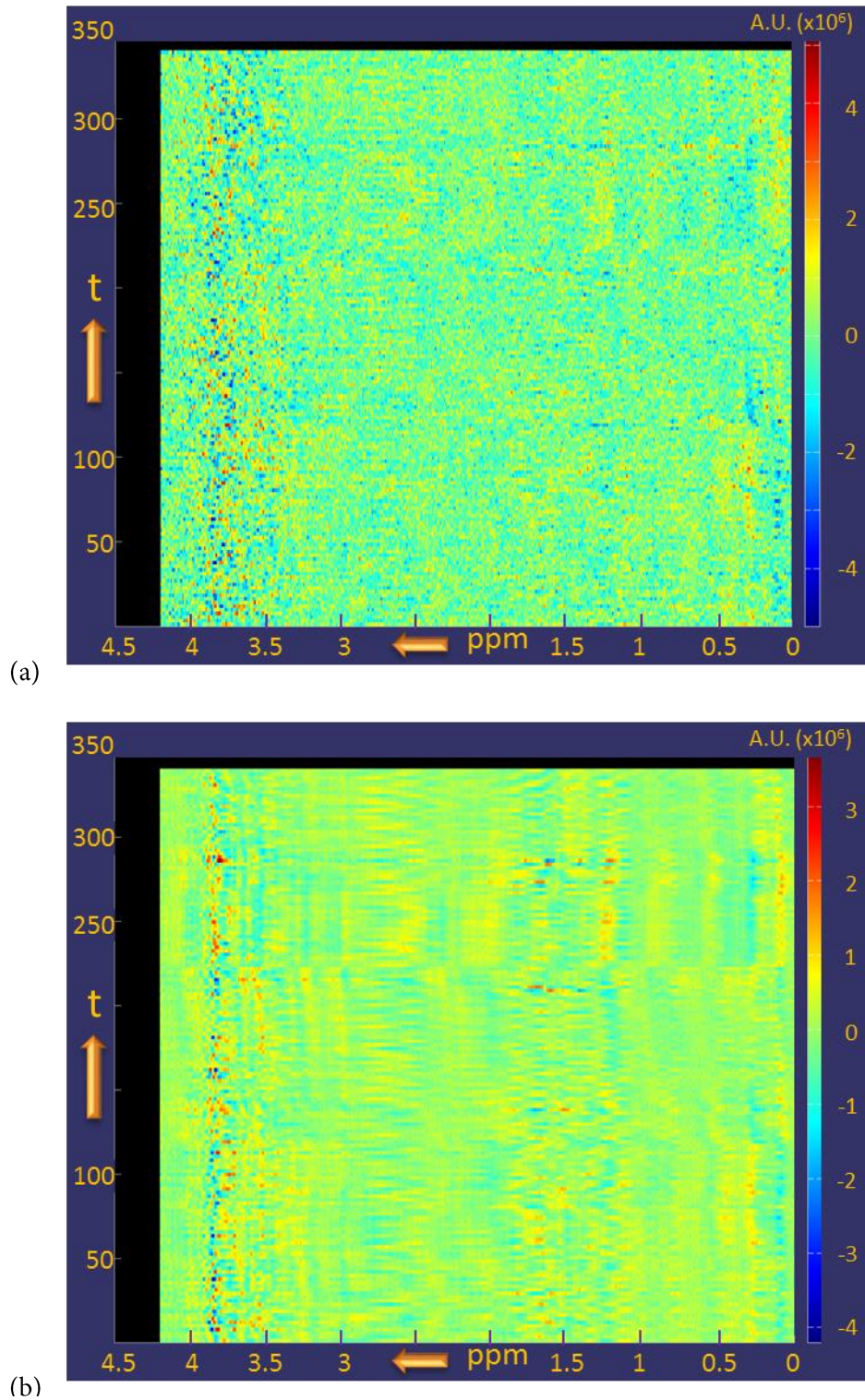


Figura 4.39. Variaciones en la secuencia de espectros. Sin procesar (a) y procesados con TRSV (b) sin reducción de efectos cardiorrespiratorios (banda respiración en torno 0.3Hz).

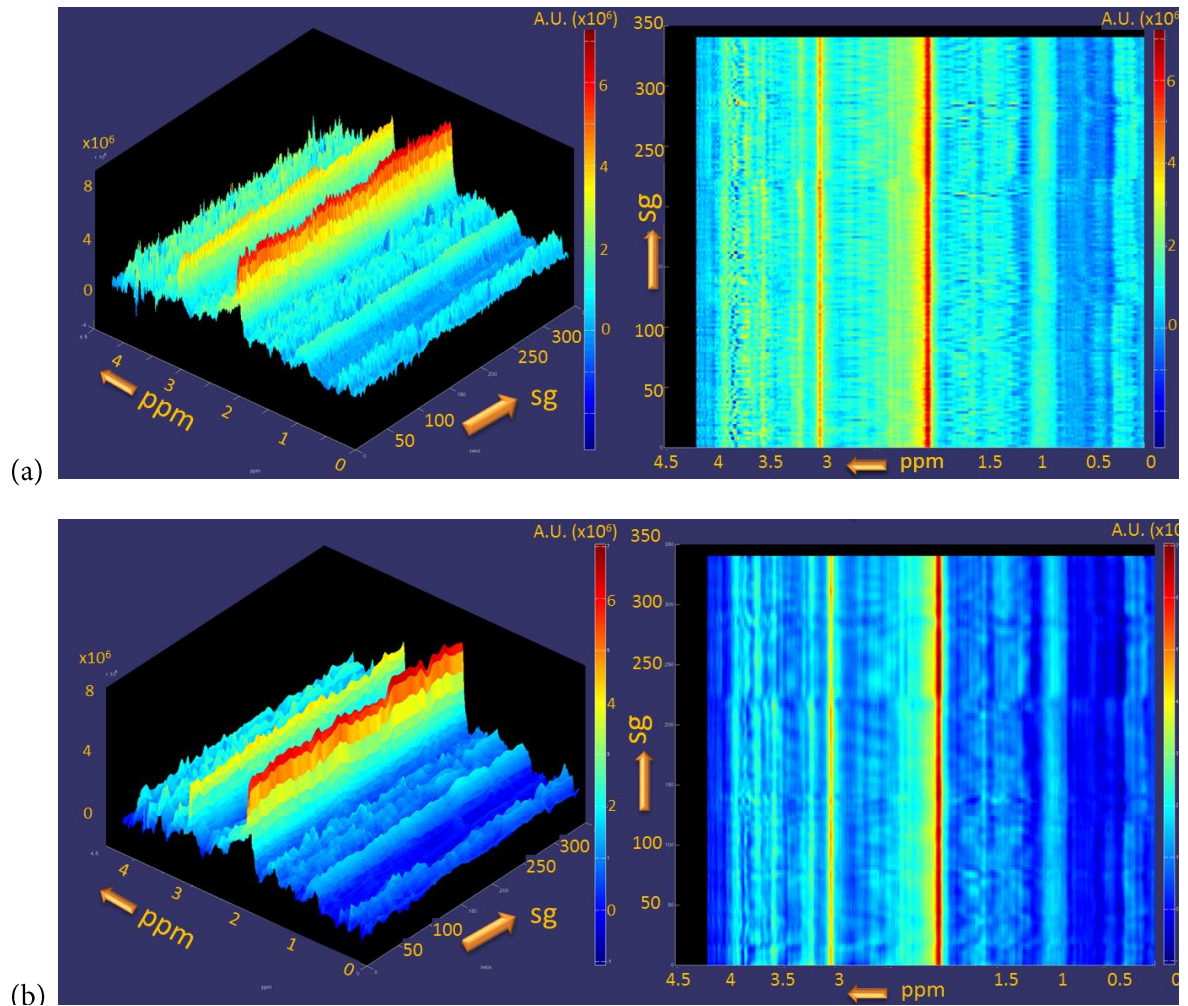


Figura 4.40. Secuencia de 160 repeticiones de espectros, $TE=23ms$, $TR = 1.070$, $nex = 2$, equivalentes a 340.3 sg de adquisición. En (a)secuencia de espectros originales; en (b) recomposición de la secuencia de espectros a partir de componentes obtenidas

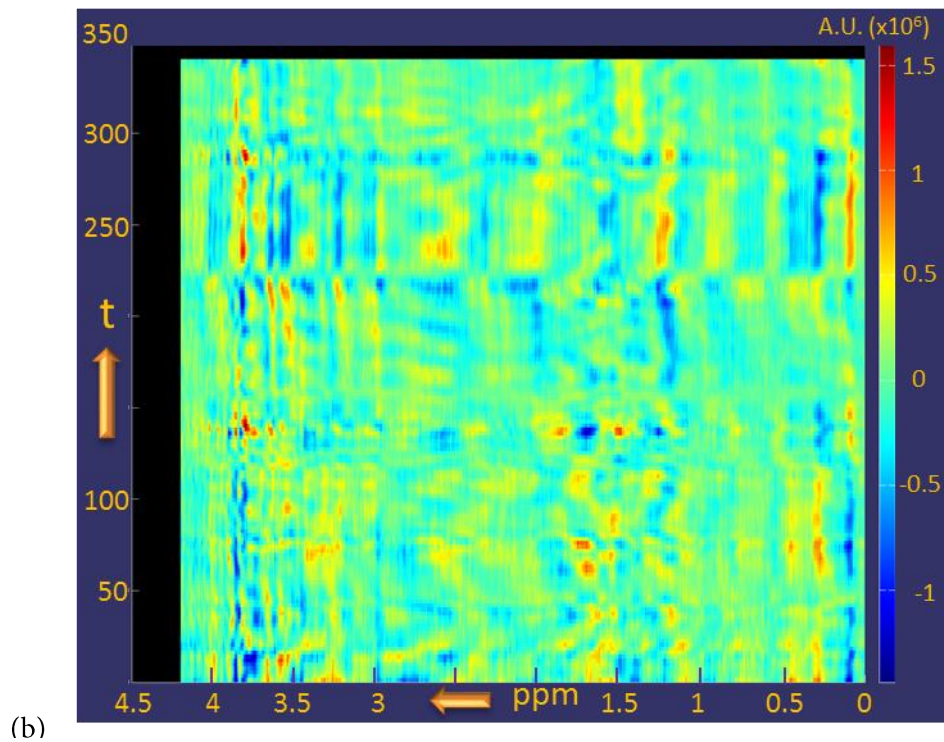
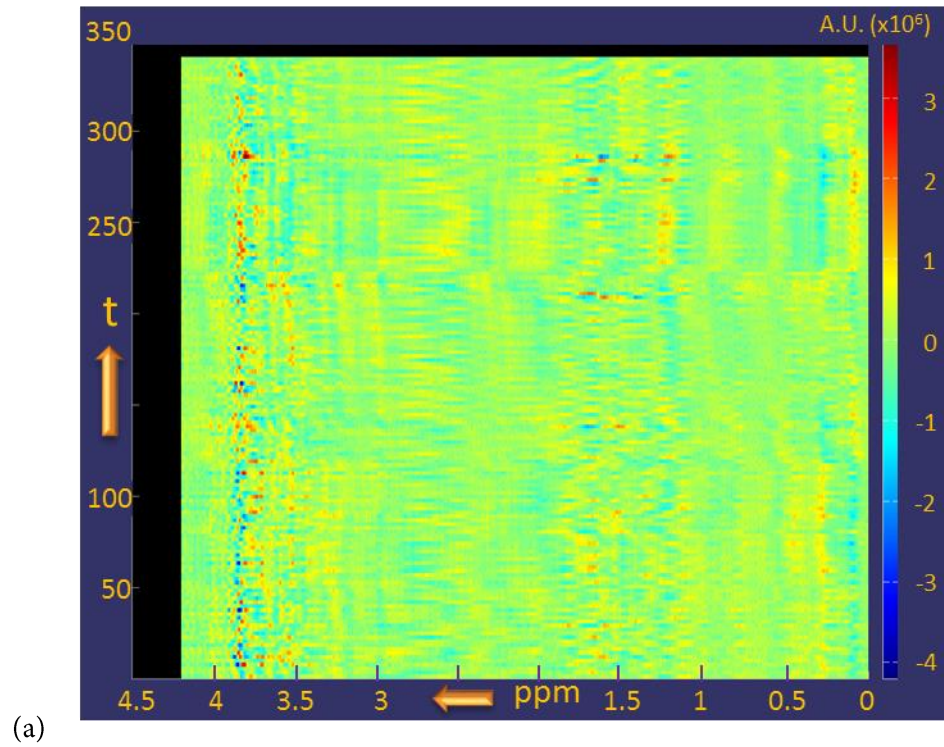


Figura 4.41. Comparación entre variaciones respecto al promedio en secuencias de espectros. En (a) TRSV sin reducción de efecto cardiorrespiratorio; (b) con efecto cardiorrespiratorio reducido.

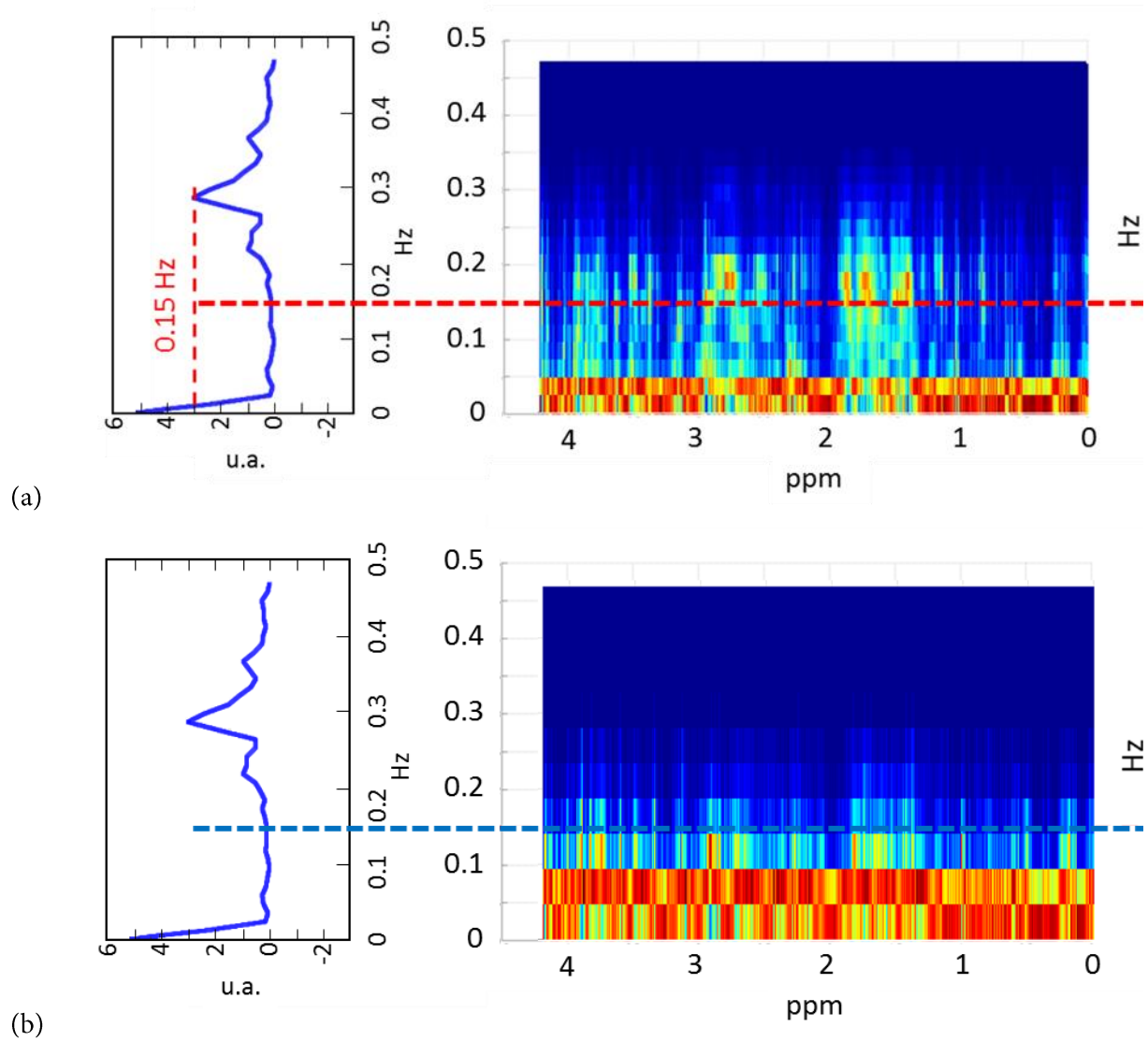


Figura 4.42. Comparación entre el espectrograma de frecuencias asociadas a las variaciones de cada ppm en el tiempo contra las frecuencias de la señal de amplitud respiratoria, ROI de 0 -4.1 ppm, mostrando como se reduce el armónico correspondiente a la banda de frecuencia que causaba el artefacto cardiorrespiratorio en la secuencia de espectros.

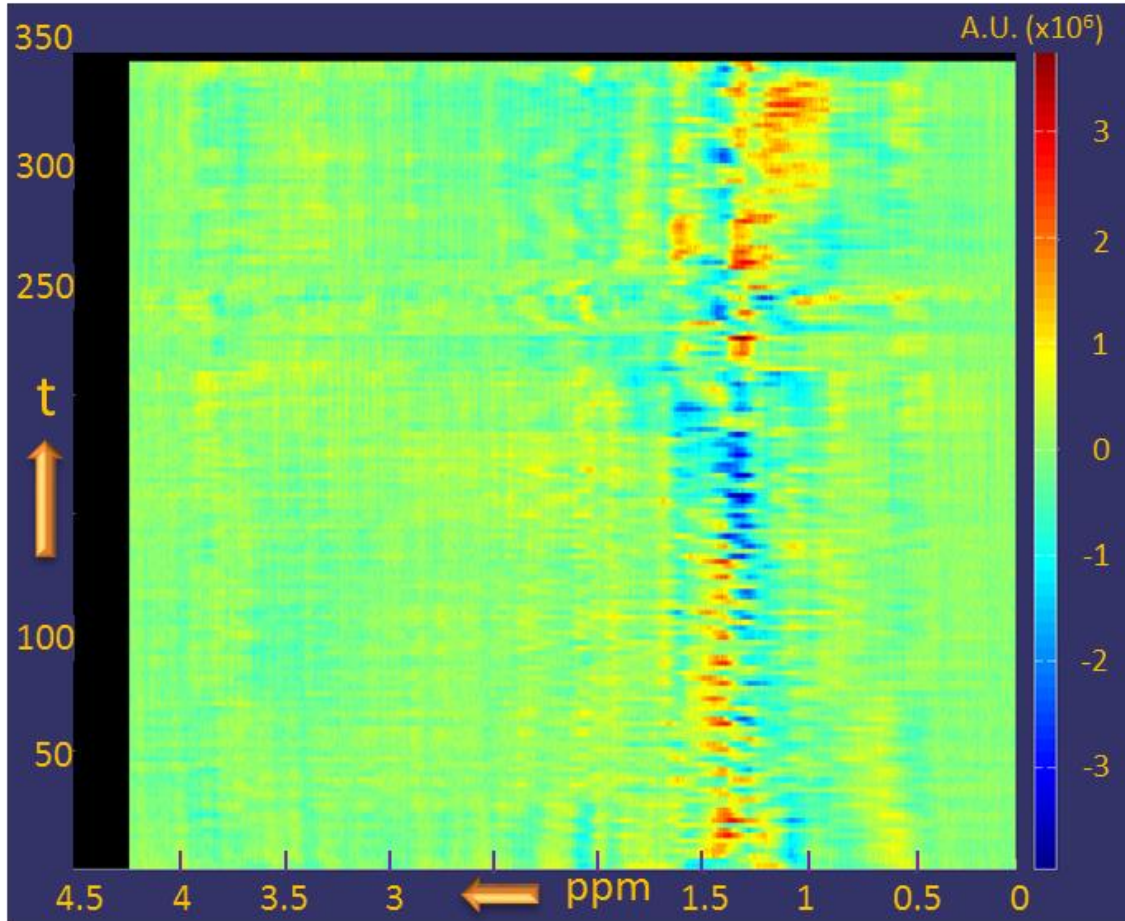


Figura 4.43. Variaciones en espectros bajo condiciones de respiración de baja frecuencia y amplitud. El efecto respiratorio es apreciable en la banda de 0.5 a 1.5 ppm y poco detectable en el resto de bandas.

4.7 Detección de artefactos de origen externo

La separación de fuentes en TRSV permitió la detección de señales con origen externo a los sujetos de prueba en las secuencias de repeticiones de espectros, coincidiendo con el uso de los equipos electrónicos (MR compatibles) de presentación de estímulos y captura de video utilizados en los experimentos. Los artefactos se presentan regularmente en la zona en torno al pico del agua, llegando a afectar bandas en la ROI de los espectros, tal como se muestra en la Figura 4.44a.

La detección de señales fuentes y la recomposición de las señales con la exclusión de ruido externo (Figura 4.44b) permitió una reducción de la incoherencia inducida por el ruido en las repeticiones, lo que se pudo observar en la cuantificación de los metabolitos que se encontraban en las bandas de frecuencia afectadas y en la señal promedio final (Figura 4.44c).

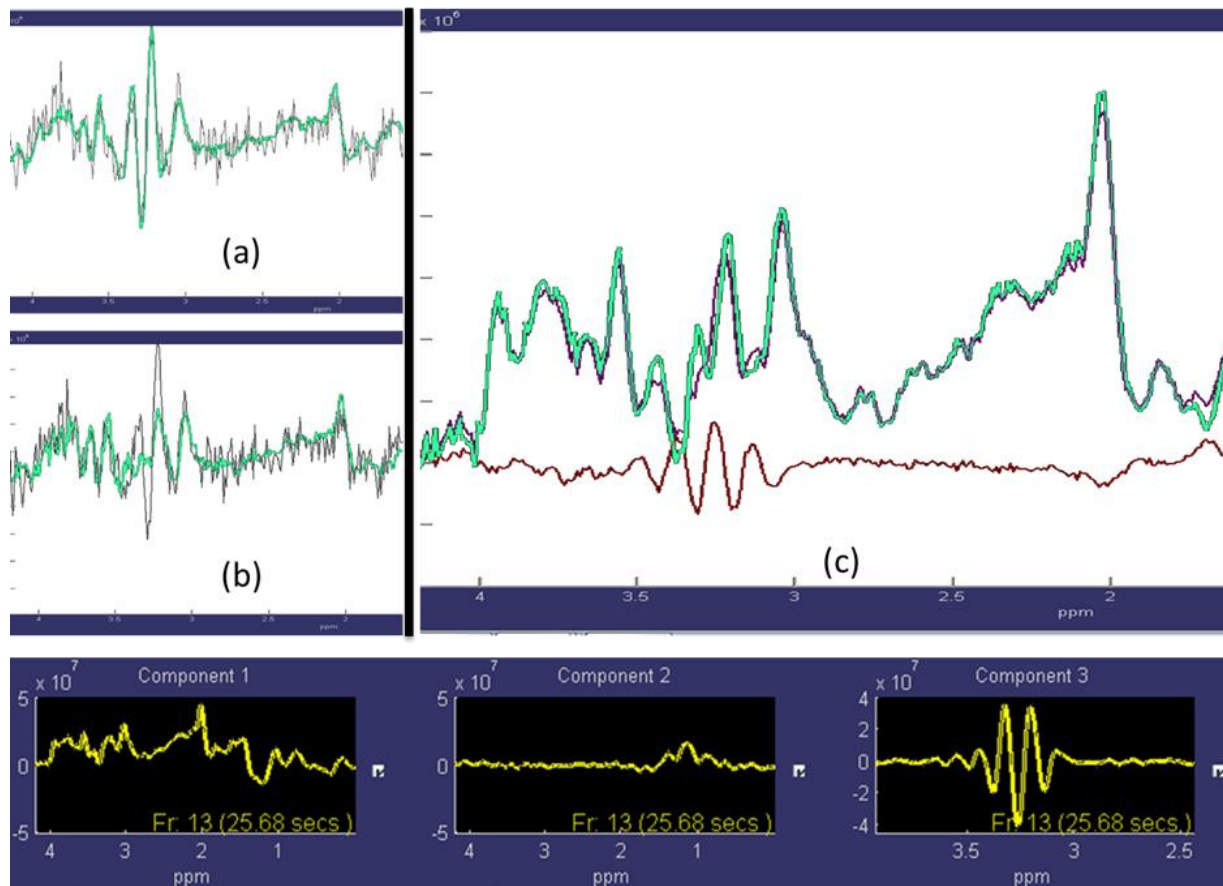


Figura 4.44. Señal afectada por frecuencias de origen externo. En (a) un ejemplo de repetición afectada por el ruido entre los 3.0 y 3.5 ppm. La separación de fuentes permite la identificación y exclusión de la componente asociada al ruido (componente 3, parte inferior de la figura). En (b), la misma repetición con la componente de ruido excluida. En (c), el espectro promedio de todas las repeticiones, mostrando en rojo la diferencia entre el espectro original y el espectro procesado. Se puede observar que la diferencia entre el espectro no procesado y procesado corresponde precisamente a la señal de ruido excluida.

4.8 Algoritmos de simulación de cambios de concentración de moléculas en espectros *in vivo*

Se implementó el algoritmo para la simulación de cambios en la concentración de metabolitos en espectros *in vivo*, basado en un conjunto estandarizado de bases de moléculas *in vitro* adquiridas en el espectrómetro NMR Bruker Avance 500 (U810b_modifyMetabolite, apéndice A8). El algoritmo modifica la constante de relajación transversal de la señal NMR de alto campo de las moléculas *in vitro* para que sus espectros se correspondan con la constante de relajación de las moléculas en campo de menor intensidad (3T) y que esta forma se puedan utilizar como bases combinables con los espectros *in vivo* adquiridos en el escáner GE Signa Excite HD de 3.0T.

Las señales modificadas de las moléculas *in vitro* se combinaron con cada repetición (*frame*) de los espectros MRS objetivo para simular cambios de las moléculas, donde cada cambio se definió como una serie temporal, cuya expresión matemática puede introducirse interactivamente en la pantalla

principal de la interfaz gráfica de la aplicación TRSV. En la Figura 4.45 se muestra un ejemplo de cambio simulado de metabolitos (GPC+PCh) en un espectro MRS in vivo.

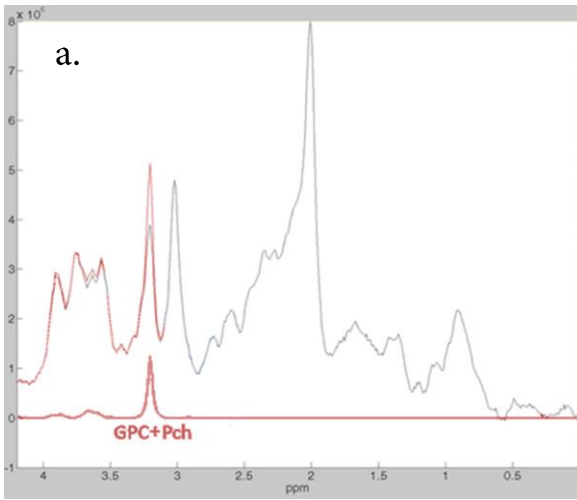
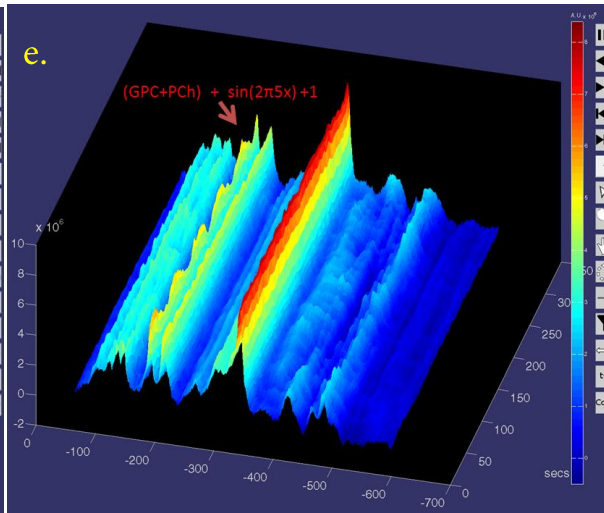
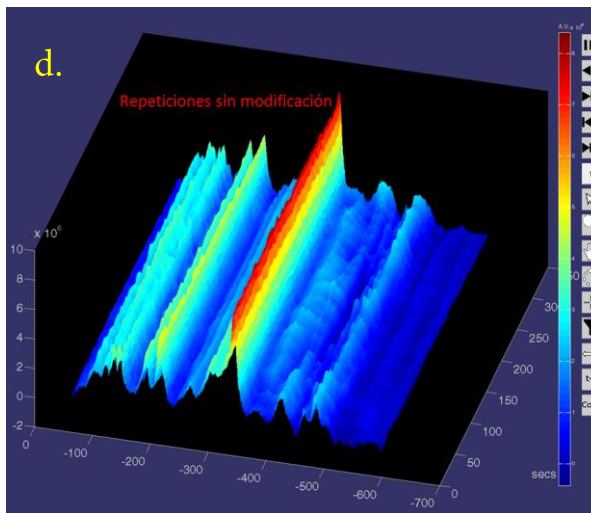
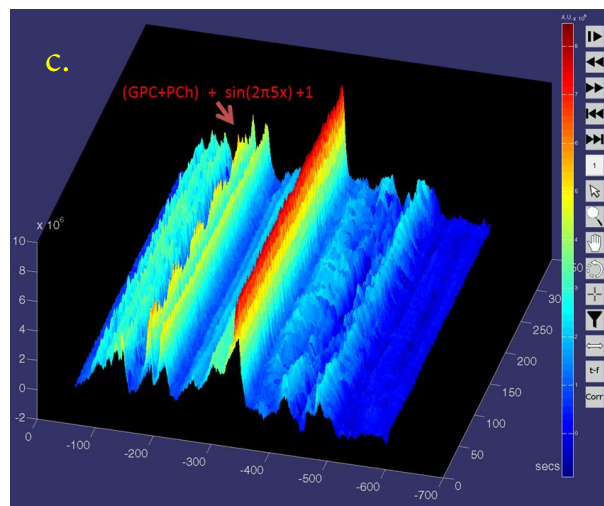
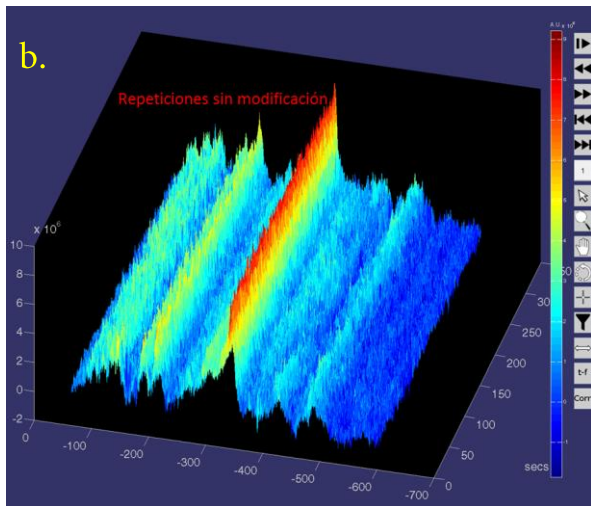


Figura 4.45. Cambio simulado en espectro MRS in vivo. En (a) se representa el cambio en la concentración de la colina total (GPC+PCh) en el espectro promedio (línea gris). La línea roja corresponde al espectro MRS de las moléculas que se modifican, mientras que la línea naranja corresponde al espectro promedio modificado. En (b) se muestran las repeticiones (frames) del espectro, sin modificar. En (c), se introdujo el cambio de GPC+PCh en función del tiempo (x) normalizado en el número de repeticiones ($x = [\#repetición - 1] / \#total\ repeticiones$) En este ejemplo, el cambio simulado de concentración corresponde a una senoide de frecuencia 5/160 Hz, siendo 160 el número total de repeticiones del espectro. En (d) y (e) se muestran correspondientemente las versiones de (b) y (c) procesada mediante TRSV.



4.9 Calibración con cambios de concentración simulados

Se realizó la cuantificación de las moléculas de calibración $M = \{NAA, Cr + PCr, Pch + GPC, ml\}$, sobre a) las repeticiones de espectro in vivo sin procesar (R_0) y sobre b) las repeticiones R_p procesadas con el algoritmo propuesto TRSV (algoritmo híbrido de separación de fuentes + DRIFTER). Para cada caso se obtuvieron con LCMoDel® las curvas de concentraciones $C_{R_0}(k)$ y $C_{R_p}(k)$, $k = 1..|M|$, asociadas a cada tipo de procesamiento y a cada molécula.

A las serie de repeticiones de espectro in vivo R_0 se le simuló el cambio de concentración de las moléculas de calibración (ecuaciones (3.6) y (3.7), sección 3.7) obteniéndose la serie R'_0 .

$$R'_0(t) = R_0(t) + P(t) \quad (4.18)$$

Siendo $P(t)$ el patrón de cambios simulados definido como

$$P(t) = \sum_{k=1}^{|M|} S_M(k, t), \quad t = 1..160 \quad (4.19)$$

R'_p fue obtenida posteriormente procesando R'_0 con los algoritmos de TRSV. Con LCMoDel®, permitiendo calcular las curvas de concentraciones $C'_{R_0}(k)$ y $C'_{R_p}(k)$, $k = 1..|M|$, dependientes del tipo de molécula y del tiempo.

Lo anterior es muy importante debido a que los test estadísticos realizados por LCMoDel® durante

Al realizar un análisis de calibración entre la diferencia $D_{R_p}(k) = C'_{R_p}(k) - C_p(k)$ contra el patrón de cambio $P(t)$ se verificó la relación lineal existente entre los valores de $D_{R_p}(k)$ y $P(t)$. (Figura 4.46 y Figura 4.47), indicando que se han preservado los cambios simulados sobre los datos *in vivo* incluso luego de haber sido procesadas las repeticiones con TRSV.

la cuantificación son fácilmente alterados por procesamientos o filtrados de los espectros, lo que termina resultando en errores de cálculo o imposibilidad de realizar la cuantificación por parte de LCMoDel®. TRSV minimiza el ruido o componentes de señal no deseadas en las repeticiones procesadas, manteniendo los cambios simulados y el contenido espectral que permite una correcta cuantificación de los metabolitos por LCMoDel®.

La Figura 4.48 y la Figura 4.49 muestran como la cuantificación del cambio en repeticiones procesadas con TRSV se ajustan mejor al patrón original de cambio simulado que las cuantificaciones hechas sobre las repeticiones no procesadas, tal como numéricamente se muestra en la Tabla 4.2 de coeficientes de correlación interclase.

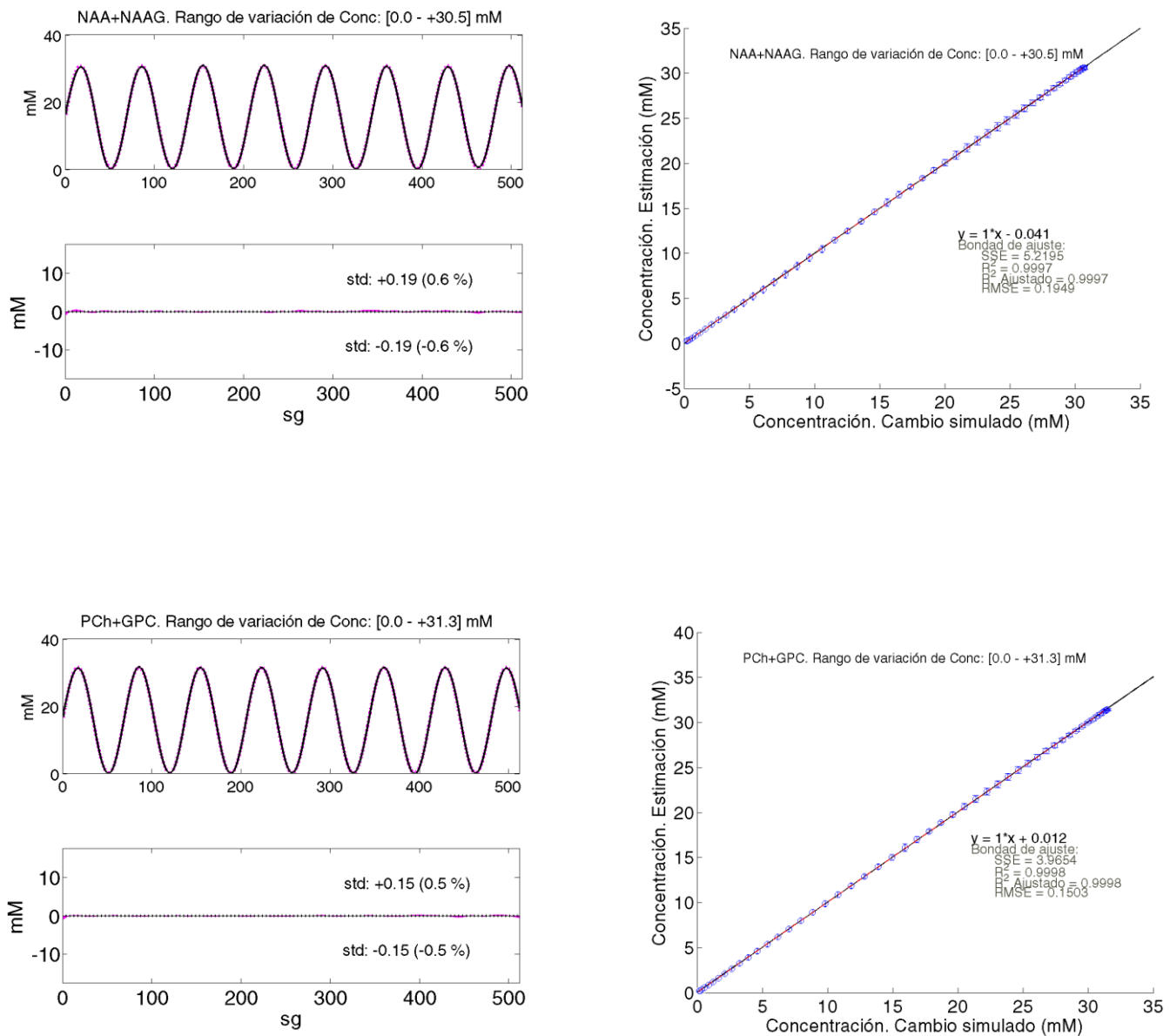


Figura 4.46. Calibración de detección en espectro in vivo procesado con TRSV. En la parte superior, la curva sinusoidal en negro representa la diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado de NAA+NAAG en el tiempo y cuantificación del mismo metabolito sobre las repeticiones sin modificar. La curva sinusoidal magenta representa el patrón de cambio $P(t)$ a detectar. A la izquierda el ajuste muestra cómo la cuantificación sobre espectros procesados con TRSV preserva el cambio de concentración definido por el patrón. En la parte inferior, el mismo análisis realizado sobre la colina total (GPC+PCh).

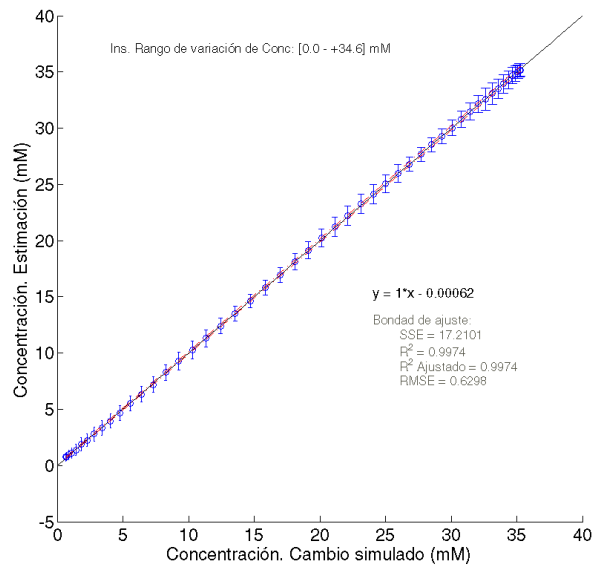
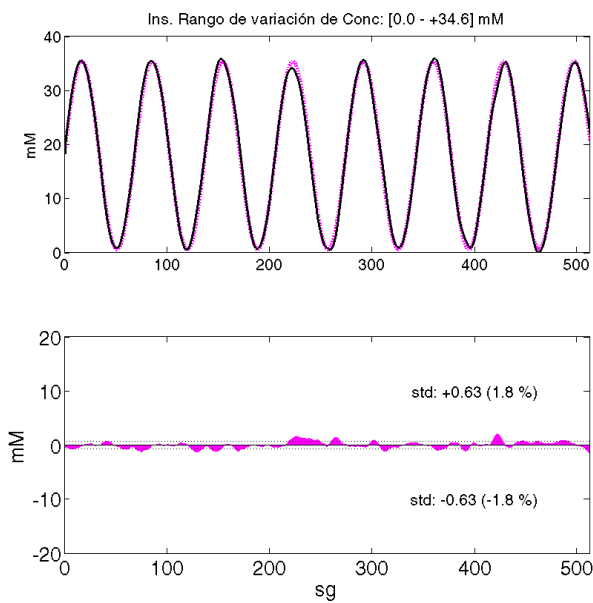
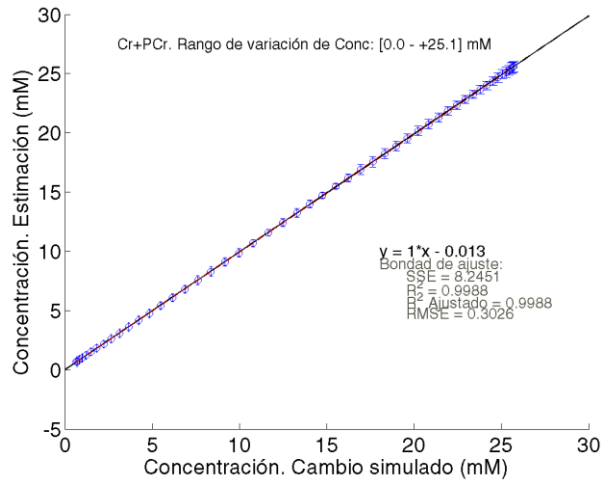
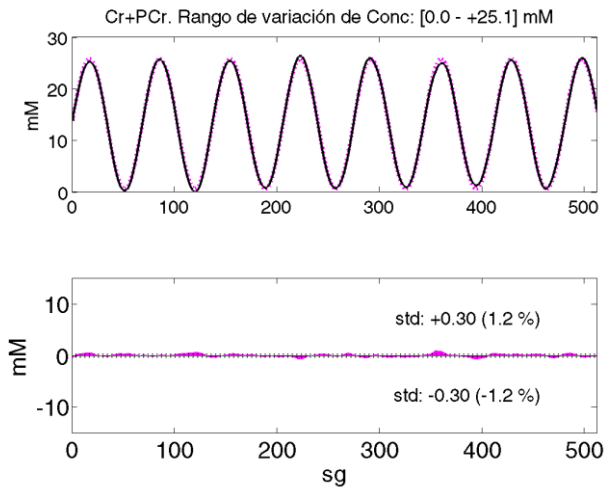


Figura 4.47. Calibración de detección en espectro in vivo procesado con TRSV. En la parte superior, la curva sinusoidal en negro representa la diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado de Cr+PCr en el tiempo y cuantificación del mismo metabolito sobre las repeticiones sin modificar. La curva sinusoidal magenta representa el patrón de cambio $(P(t))$ a detectar. A la izquierda el ajuste muestra cómo la cuantificación sobre espectros procesados con TRSV preserva el cambio de concentración definido por el patrón. En la parte inferior, el mismo análisis realizado sobre el inositol (Ins).

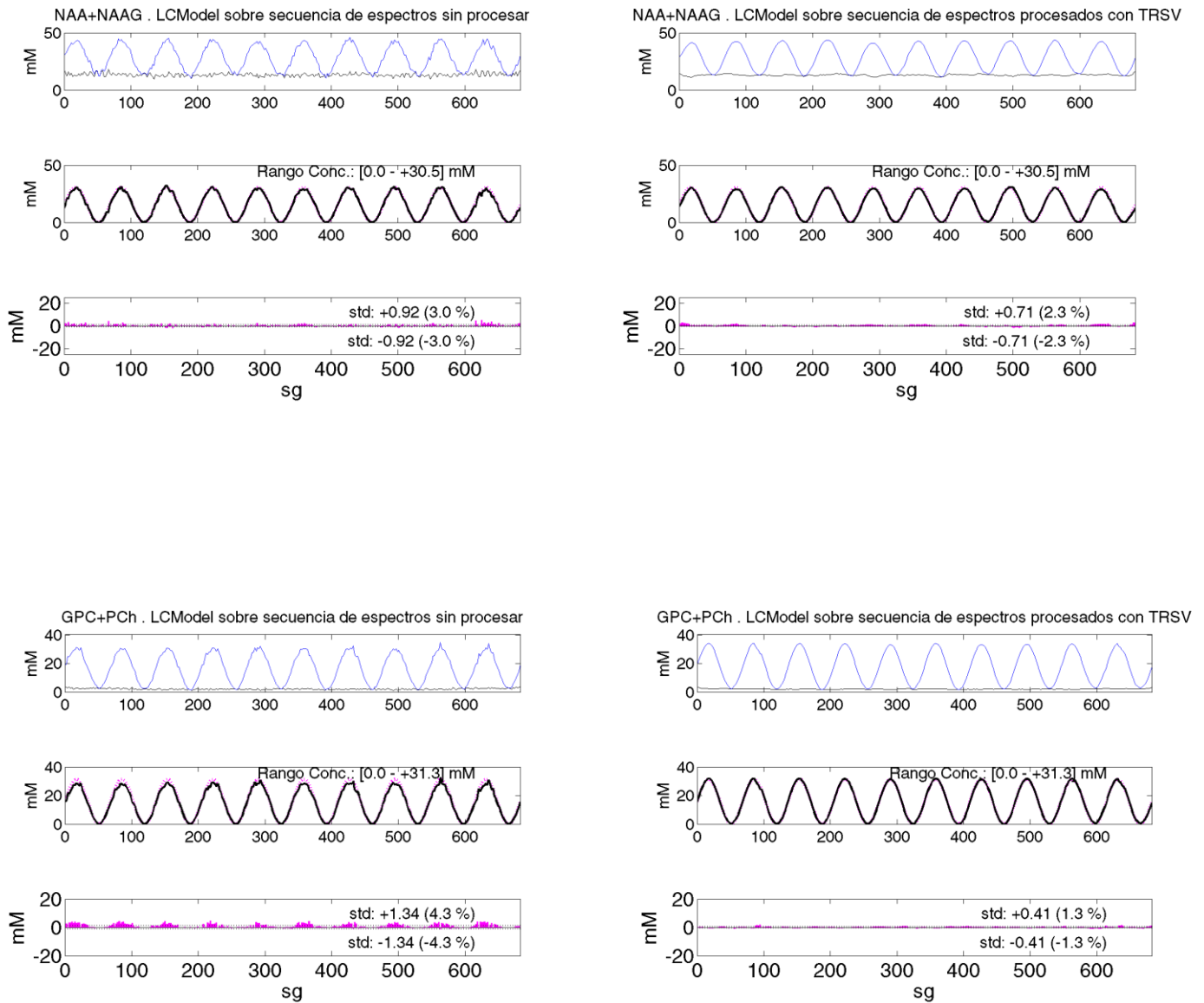


Figura 4.48. Detección en espectro in vivo (NAA+NAAG, GPC+PCh). Diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado en el tiempo y la cuantificación realizada sobre las repeticiones sin modificar. A la izquierda, calibración sobre repeticiones sin procesar. A la derecha, calibración sobre repeticiones procesadas con TRSV. Puede observarse como los residuales entre el patrón esperado de cambios (sinusoide magenta) y la diferencia cuantificada (sinusoide negra) son menores en el caso de la cuantificación sobre repeticiones procesadas con TRSV.

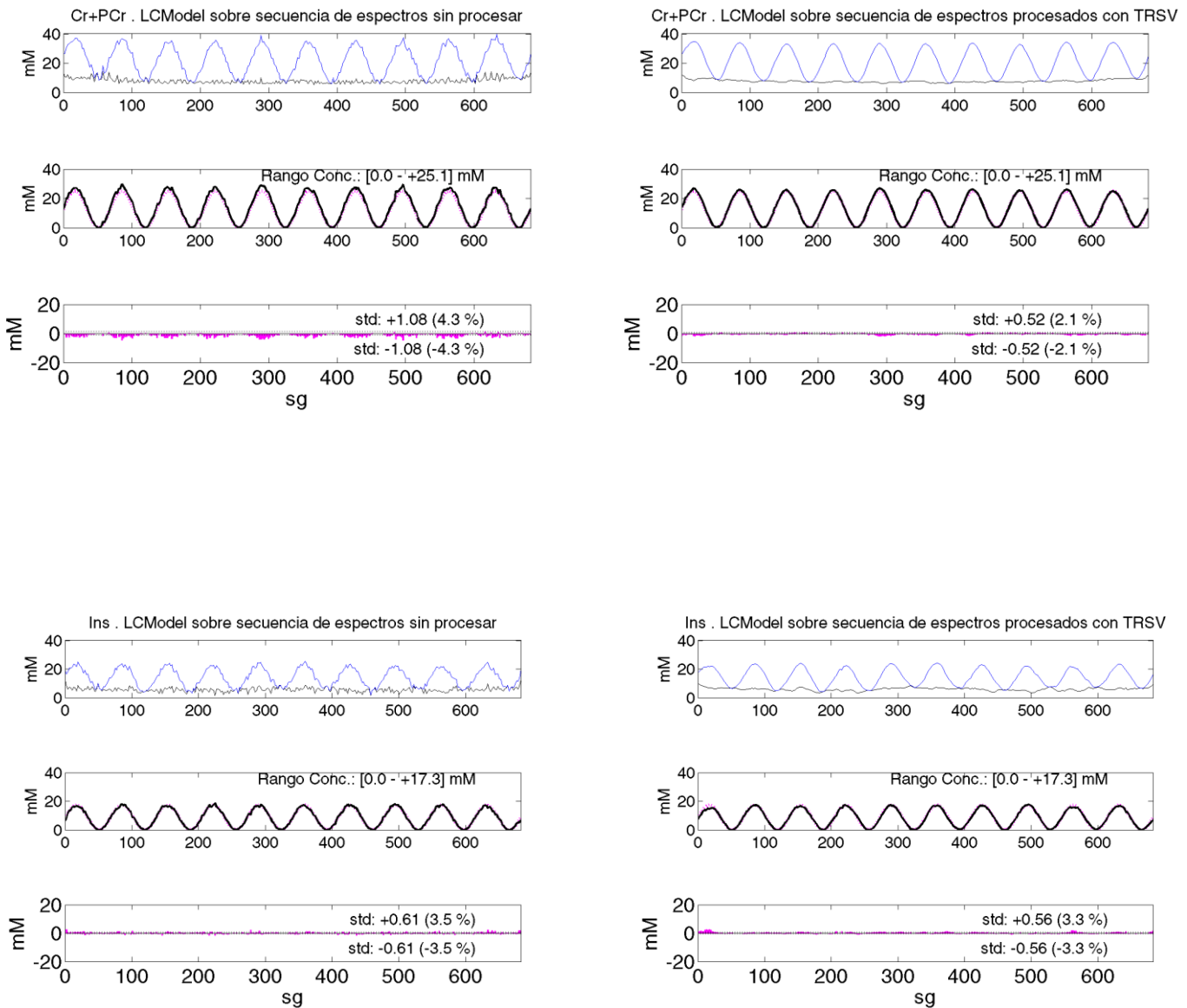


Figura 4.49. Detección en espectro in vivo (Cr+PCr, Ins). Diferencia entre la cuantificación sobre repeticiones de espectro in vivo modificado con cambio simulado en el tiempo y la cuantificación realizada sobre las repeticiones sin modificar. A la izquierda, calibración sobre repeticiones sin procesar. A la derecha, calibración sobre repeticiones procesadas con TRSV. Puede observarse como los residuales entre el patrón esperado de cambios (sinusoide magenta) y la diferencia cuantificada (sinusoide negra) son menores en el caso de la cuantificación sobre repeticiones procesadas con TRSV.

	CCI		Rango de variación (mM)
	No procesados	Procesados TRSV	
NAA+NAAG	0.966	0.980	0 - 30.5
Cr+PCr	0.871	0.980	0 - 25.1
GPC+PCh	0.879	0.996	0 - 31.3
Ins	0.962	0.963	0 - 34.6

Tabla 4.2. Coeficientes de correlación interclases (CCI) para calibraciones de cambios simulados en metabolitos, clasificados por tipo de procesamiento de las repeticiones. Se puede observar que la cuantificación del cambio en repeticiones procesadas con TRSV se ajustan mejor al patrón original de cambio simulado que las cuantificaciones hechas sobre las repeticiones no procesadas.

4.10 Definición de criterios de calidad de cuantificación de espectros

Debido a la inexistencia de un patrón de referencia (*gold*) para la comparación de la cuantificación realizada mediante LCModel sobre datos *in vivo* no procesados y procesados con TRSV, fue necesario definir un conjunto de criterios que permitieran calificar el rendimiento de la cuantificación hecha sobre ambos casos:

- C1. Similitud entre las concentraciones de los metabolitos calculados sobre el espectro promedio procesado con TRSV y las concentraciones de los metabolitos calculadas sobre el espectro promedio no procesado.
- C2. Similitud entre el promedio de las concentraciones de los metabolitos calculadas en una secuencia de repeticiones y la concentración de metabolitos calculadas sobre el espectro promedio correspondiente a la secuencia de repeticiones.
- C3. Tendencia del espectro procesado en cada repetición, comparando i) el grado de correlación entre el espectro procesado y el espectro no procesado y ii) grado de correlación entre el espectro procesado y el espectro promedio global.
- C4. Número de cuantificaciones fiables con mediana de cotas Cramér-Rao calculada a lo largo de las repeticiones menor o igual a 15% (mediana (%SD) = $M((\%SD)) \leq 15\%$).

Mediante el criterio C1 se pretendió evaluar cuánto afecta el método TRSV al espectro promedio global (espectro promedio de los espectros de cada repetición).

El criterio C2 se definió para determinar la linealidad entre las cuantificaciones en cada repetición y la cuantificación del espectro promedio global. En otras palabras, dado un metabolito cualquiera, el promedio de las cuantificaciones del metabolito a lo largo de las repeticiones (tiempo) debe ser igual a la cuantificación del metabolito en el espectro promedio global.

El criterio C3 permitió estimar en cada repetición si el espectro no procesado era más parecido al espectro procesado con TRSV que al espectro promedio global. De esta forma se descartó la posibilidad de un caso degenerado en el cual el método TRSV devolviese como resultado en cada repetición al espectro promedio global. Como medida de similitud se definió el promedio de las correlaciones calculadas en cada repetición, entre i) el espectro (repetición) no procesado y el espectro promedio global y ii) el espectro (repetición) no procesado y el espectro (repetición) procesado con TRSV.

El umbral de 15% del criterio C4 se eligió partiendo del valor preestablecido en LCModel® para las cuantificaciones de mayor fiabilidad. En la Figura 4.50 se observa como LCModel® resalta en color azul las cuantificaciones que bajan del umbral del 15%.

4.11 Adaptación de datos de espectros para cuantificación en lotes y compilación de resultados

Se desarrolló un programa de transformación de las repeticiones SV MRS ¹H a formato de entrada CSI (*chemical shift imaging*) de LCModel®. También se desarrolló un algoritmo para la compilación dentro de un archivo único de los resultados de cuantificación de las repeticiones, tomando los resultados parciales de cuantificación (archivos .TABLE) provisto por LCModel® para cada repetición. Esto ha sido necesario debido a las inconsistencias de datos presentados en el archivo de resumen de cuantificaciones (archivo .CSV) provisto por la última versión de LCModel®.

En el apéndice A7 se muestra el programa de conversión de datos y compilación de resultados, así como un ejemplo de salida de datos convertidos con sus correspondientes comentarios.

4.12 Incremento de fiabilidad en la cuantificación de espectros in vivo

Como medida de fiabilidad de cuantificación se tomaron las cotas Cramér-Rao (CRB, Cramér-Rao Bounds) provistas por la página de resultados de LCModel® para las estimaciones de concentración de moléculas (Figura 4.50).

Los resultados de cuantificación de espectros mostraron un aumento significativo del número de metabolitos cuantificados en forma confiable por LCModel® para el caso de repeticiones procesadas con TRSV con relación al número de metabolitos cuantificados en forma confiable por LCModel® sobre repeticiones sin procesar.

Los resultados de cuantificación también muestran una disminución de las CRB de los metabolitos cuantificados en espectros procesados con TRSV respecto a la cuantificación del mismo conjunto de metabolitos realizada sobre repeticiones sin procesar.

Del conjunto de 10 muestras iniciales (10 sesiones MRS *in vivo*), se descartaron los datos de la muestra #9 debido al excesivo deterioro de los espectros (SNR muy bajo) debido a un inadecuado ajuste inicial del campo (*shimming*).

Para poder realizar una comparación entre los resultados de cuantificación sobre repeticiones no procesadas y resultados de cuantificación sobre repeticiones procesadas con TRSV, fue necesario relajar el umbral de fiabilidad de cuantificación para los espectros no procesados.

Se tomaron en cuenta las cuantificaciones de metabolitos sobre espectros sin procesar con cotas Cramér-Rao %SD $\leq 15\%$ (muestras 1, 2, 8), %SD $\leq 20\%$ (muestras 3, 5, 10) y %SD $\leq 35\%$ (muestras 6, 7). Este mismo conjunto de metabolitos fue cuantificado sobre espectros procesados con TRSV, obteniéndose en cada caso cotas CRB de alta fiabilidad (%SD $\leq 15\%$).

Del análisis estadístico de valores de concentración de los metabolitos se obtuvieron los siguientes resultados:

- a. El promedio de las concentraciones de los metabolitos en repeticiones procesadas con TRSV difiere significativamente del promedio de concentraciones de metabolitos en las repeticiones sin procesar.
- b. Las concentraciones de los metabolitos calculados sobre el espectro promedio procesado con TRSV es similar a las concentraciones de los metabolitos calculados sobre el espectro promedio no procesado.
- c. El promedio de las cuantificaciones de los metabolitos en repeticiones procesadas con TRSV coincide con la cuantificación de metabolitos en el espectro promedio procesado.
- d. El promedio de las cuantificaciones de los metabolitos en repeticiones no procesadas difiere estadísticamente de la cuantificación de metabolitos en el espectro promedio no procesado.
- e. El espectro devuelto por TRSV en cada repetición sigue la tendencia del espectro no procesado
- f. El número de cuantificaciones fiables obtenidas sobre las repeticiones procesadas con TRSV es significativamente superior al obtenido en las cuantificaciones de repeticiones no procesadas.
- g. Las CRB de los metabolitos cuantificados en repeticiones procesadas con TRSV son menores que sus correspondientes CRB en las cuantificaciones realizadas sobre repeticiones sin procesar.

Row#1 Col#7 FIGURE : (Tercero_Filt_Base.raw, 3.0 T, PRESS, TE/TR=23/1070 ms).
 Data of: Dpto de Fisiología, Fac. de Medicina, Campus Ciencias de La Salud, Universidad de La Laguna, Tenerife
 LCMModel (Version 6.3-1J) Copyright: S.W. Provencher. Ref: Magn. Reson. Med. 30:672-679 (1993).

Conc.	%SD	/Cr+Pcr	Metabolite	INPUT CHANGES
0.710	177%	6.3E-02	Ala	PPMST=4.0
5.955	14%	0.531	Asp	PPMEND=0.0
4.087	48%	0.365	Cr	HZPPPM=127.71
7.118	28%	0.635	PCr	ICOLEN=160
0.545	134%	4.9E-02	GABA	ICOLST=1
0.000	99%	0.000	Glc	NDCOLS=160
5.296	18%	0.473	Gln	NUNFIL=409%, DELTAT=0.0002
13.654	6%	1.219	Glu	FILES=' .lcmmodel/test/output/Tercero_Filt_Base.ps
2.820	4%	0.252	GPC	FILEH2O=' .lcmmodel/test/h2o/Tercero_Filt_Base.h2o'
0.000	99%	0.000	Pch	ATTH2O=0.750
3.239	13%	0.289	GSH	DOWS=.TRUE.
6.665	5%	0.595	Ins	FILRAW=' .lcmmodel/test/raw/Tercero_Filt_Base.raw'
0.000	99%	0.000	Lac	FILBAS=' .lcmmodel/basis-sets/gamma_press_te23_128
14.020	3%	1.251	NAA	mhz_294c.basis'
0.000	99%	0.000	NAAG	lprint=6, filpri=' .lcmmodel/test/output/Tercero_F
0.610	23%	5.4E-02	Scyllo	ilt_Base.dump'
0.000	99%	0.000	Tau	lt_Base.csv'
7.589	8%	0.677	-CrCH2	lcoord=9, filcoo=' .lcmmodel/test/output/Tercero_F
2.820	4%	0.252	GPC+PCH	ilt_Base.coord'
14.020	3%	1.251	NAA+NAAG	ltable=7, filtab=' .lcmmodel/test/output/Tercero_F
11.205	3%	1.000	Cr+PCr	ilt_Base.table'
18.950	5%	1.691	Glu+Gln	KEY(1)=0
0.000	99%	0.000	Lip13a	
1.772	28%	0.158	Lip13b	
0.486	53%	4.3E-02	Lip09	
16.305	9%	1.455	MM09	
0.243	71%	2.2E-02	Lip20	
20.058	12%	1.790	MM20	
3.177	45%	0.284	MM12	
13.612	21%	1.215	MM14	
5.861	32%	0.523	MM17	
1.772	28%	0.158	Lip13a+Lip13b	
18.561	17%	1.656	MM14+Lip13a+Lip13b+MM12	
16.791	9%	1.498	MM09+Lip09	
20.301	11%	1.812	MM20+Lip20	
DIAGNOSTICS				
1	info	STARTV	24	
1	info	REALSI	11	
Doing Water-Scaling				
MISCELLANEOUS OUTPUT				
FWMH = 0.076 ppm S/N = 16				
Data shift = 0.024 ppm				
Ph: 1.0 deg 3.2 deg/ppm				

Figura 4.50. Ejemplo de salida estándar provista por LCMModel. Las concentraciones de los metabolitos se encuentran en la primera columna (Conc.) mientras las desviaciones estándar (cotas Cramér-Rao) se encuentran en la segunda columna expresadas en porcentaje de la concentración estimada (%SD). Resaltados en azul se encuentran las concentraciones de metabolitos con mayor índice de confianza, según el criterio por defecto establecido en LCMModel (%SD < 15%).

Resultado (a). La Tabla 4.3 muestra los coeficientes de correlación interclase (ICC) correspondientes a la comparación de la cuantificación de secuencias de espectros sin procesar contra la cuantificación de espectros procesados con TRSV. Cada muestra corresponde a una sesión

MRS, y los títulos de las columnas corresponden a los metabolitos de espectros sin procesar y procesados que presentaron en común mayor fiabilidad en su cuantificación (*grupo común de metabolitos*).

Por cada muestra y cada metabolito, se obtuvo el ICC entre los valores de cuantificación de la secuencia de repeticiones de espectros sin procesar (variable aleatoria X1) y los valores de cuantificación de la secuencia de repeticiones de espectros procesados (variable aleatoria X2). Los coeficientes de la Tabla 4.3 muestran en cada entrada un ICC $\ll 0.95$ (95%), lo que indica una baja correlación entre X1 y X2 en cada caso.

Muestra	Cr+PCr	Glu+Gln	NAA+NAAG	NAA
1	0.203	0.33	0.184	0.0622
2	0.089	0.308	0.322	0.288
3	-0.00795	0.46	0.105	0.106
4	-0.0194	n.a.	0.0882	0.194
5	0.273	0.153	0.368	0.371
6	-0.0449	-0.0402	0.0158	0.14
7	-0.188	0.0257	-0.227	0.00166
8	0.612	0.462	0.185	0.168
10	-0.112	-0.45	-0.222	-0.00373

Tabla 4.3. Coeficientes de correlación interclase comparando valores de cuantificación de espectros sin procesar contra valores de cuantificación de espectros procesados con TRSV, mostrando la baja correlación existente entre ellos.

Se verificó el efecto de no discriminar por muestra el cálculo de los coeficientes ICC, colocando todos los valores de cuantificación de las repeticiones de todas las sesiones MRS no procesadas en una variable Y1, y correspondientemente todos los valores de cuantificación de las repeticiones de todas las sesiones MRS procesadas con TRSV en una variable Y2.

Para cada metabolito en la Tabla 4.4, se tienen coeficientes ICC que aunque mayores que en la Tabla 4.3, siguen estando por debajo del umbral de aceptación de 0.95, lo que indica una baja correlación entre Y1 e Y2. Los resultados mostrados en ambas tablas sugieren que las cuantificaciones realizadas en el tiempo sobre los espectros sin procesar difieren significativamente de las cuantificaciones realizadas en el tiempo sobre los espectros procesados con TRSV.

	Cr+PCr	Glu+Gln	NAA+NAAG	NAA
ICC	0.601	0.697	0.629	0.698

Tabla 4.4. Coeficientes de correlación interclase entre valores de cuantificación de espectros sin procesar y procesados con TRSV, sin discriminación por muestra.

Resultado (b). Las concentraciones de los metabolitos cuantificados con mayor fiabilidad en el espectro promedio de las repeticiones sin procesar (variable X1) se comparó con sus correspondientes concentraciones en el espectro promedio de las repeticiones procesadas con TRSV (variable X2).

Definiendo como hipótesis nula que X1 y X2 son estadísticamente similares, el análisis anova de 1 vía (Tabla 4.5) muestra que para cada metabolito el p-valor (Prob > F) es muy superior al 5%, por lo que la hipótesis nula no es rechazable.

Metabolito	F	Prob > F
Cr+PCr	0.0528	0.8209
Glu+Gln	0.0096	0.9233
NAA+NAAG	0.1902	0.6679
NAA	0.1208	0.7322

Tabla 4.5. Anova 1 vía sobre concentraciones de metabolitos con mayor grado de fiabilidad. P-valores de comparación entre concentraciones de espectro promedio de repeticiones sin procesar y concentraciones de espectro promedio de repeticiones procesadas con TRSV.

El resultado del análisis anova es consistente con los coeficientes de correlación interclase (Tabla 4.6), con valores > 0.95. Los altos valores ICC obtenidos sugieren que las concentraciones de los metabolitos calculados sobre el espectro promedio procesado con TRSV son similares a las concentraciones de los metabolitos calculados sobre el espectro promedio no procesado.

	Cr+PCr	Glu+Gln	NAA	NAA+NAAG
ICC	0.988	0.968	0.956	0.974

Tabla 4.6. Coeficientes de correlación interclase, entre concentraciones de metabolitos en espectro promedio de repeticiones sin procesar y concentraciones de metabolitos en espectro promedio de repeticiones procesadas con TRSV. Discriminado por metabolitos.

Resultados (c), (d). Sobre todas las muestras y para cada metabolito del grupo común, se comparó el promedio calculado sobre las concentraciones del metabolito a lo largo de las repeticiones (variable Z1(i)), contra la concentración del metabolito calculada sobre el espectro promedio de las repeticiones (variable Z2). Este proceso se realizó para los espectros no procesados (variable Z1(1)) así como con los espectros procesados con TRSV(variable Z1(2)).

De acuerdo con los coeficientes ICC mostrados en la Tabla 4.7 y un umbral de aceptación de ICC $\geq 95\%$, para cada metabolito se cumple que su promedio de las concentraciones en el tiempo coinciden con la concentración del metabolito calculada sobre el espectro promedio de las repeticiones, específicamente para el caso de los espectros procesados con TRSV.

	Cr+PCr	Glu+Gln	NAA+NAAG	NAA
ICC (No Procesado)	0.7228	0.856	0.946	0.8
ICC (TRSV)	0.989	0.992	0.987	0.983

Tabla 4.7. Coeficientes de correlación interclase, concordancia entre promedio de concentración de metabolito en repeticiones y concentración de metabolito en espectro promedio de repeticiones. Discriminado por metabolitos.

Si se discrimina por muestra (Tabla 4.8), se observa que a excepción de la muestra 3, los restantes coeficientes ICC de los datos procesados con TRSV se encuentran por encima del umbral de aceptación de 95%.

Muestra	TRSV	No Proc.
1	0.982	0.906
2	0.988	0.889
3	0.852	0.873
4	0.975	0.786
5	0.992	0.876
6	0.963	0.860
7	0.980	0.535
8	0.973	0.895
10	0.996	0.880

Tabla 4.8. Coeficientes de correlación interclase, concordancia entre promedio de concentraciones de metabolitos en repeticiones y concentraciones de metabolitos en espectro promedio. Discriminado por muestras.

Se puede observar en la Figura 4.51 un ejemplo de la Tabla 4.8 (muestra 10) donde en el caso de TRSV y por cada metabolito, se cumple el criterio de similitud entre el promedio de las concentraciones calculadas en cada repetición y la concentración calculada sobre el espectro promedio. Las barras gruesas representan la concentración del metabolito calculada sobre el espectro promedio. Las barras delgadas, el promedio calculado sobre las concentraciones de cada repetición. En tonos azules, los datos correspondientes a los espectros procesados con TRSV, en tonos de rojo, los datos correspondientes a los espectros sin procesar.

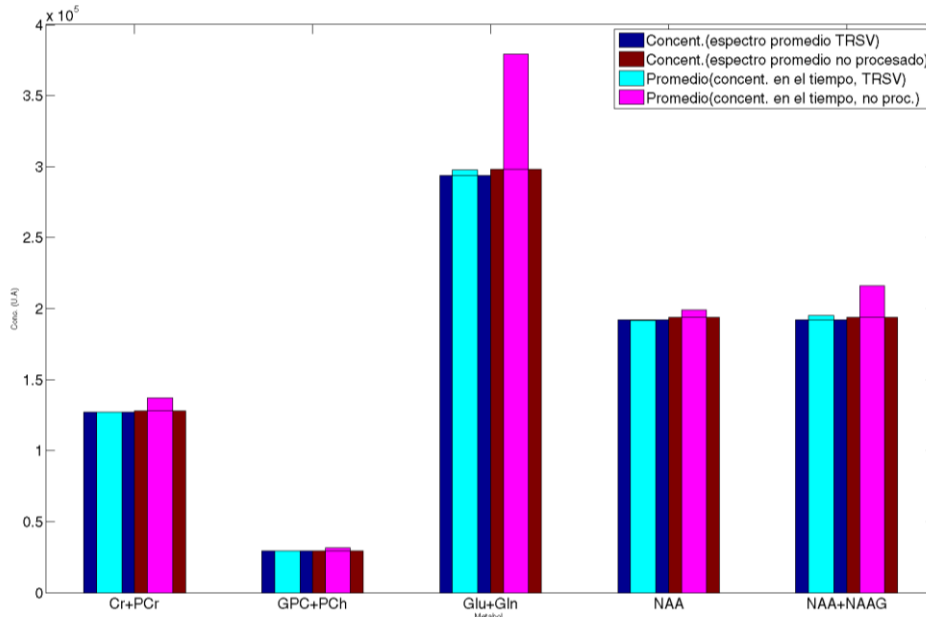


Figura 4.51. Ejemplo de correspondencia entre promedio de las concentraciones calculadas en cada repetición (barras finas) y concentración calculada sobre espectro promedio de repeticiones (barras gruesas). Se puede observar una mayor concordancia en los datos procesados con TRSV que en los datos no procesados.

Resultado (e). La Tabla 4.9 muestra dos columnas correspondientes al promedio de las correlaciones calculadas en cada repetición y sobre cada muestra, para los casos i) espectros de repeticiones no procesadas vs. espectro promedio global y ii) espectros de repeticiones no procesadas vs. espectros de repeticiones procesadas con TRSV. La Figura 4.52 presenta el promedio de ambas columnas con sus respectivas desviaciones estándar.

En los datos se puede observar la mayor correlación de las repeticiones no procesadas con las repeticiones procesadas con TRSV, frente a la menor correlación entre las repeticiones no procesadas y el espectro promedio global. Esto sugiere que las repeticiones procesadas con TRSV siguen la tendencia de variaciones de las repeticiones originales (no procesadas) de mejor forma que lo haría el espectro promedio global comparado contra cada repetición no procesada.

Muestra	No proc vs. Prom	No proc vs. TRSV
1	0.659	0.835
2	0.682	0.833
3	0.503	0.765
4	0.489	0.787
5	0.51	0.743
6	0.433	0.704
7	0.5	0.767
8	0.861	0.913
10	0.552	0.773

Tabla 4.9. Índices de correlación entre i) repeticiones no procesadas y espectro global y ii) repeticiones no procesadas y repeticiones procesadas con TRSV. Discriminado por muestra.

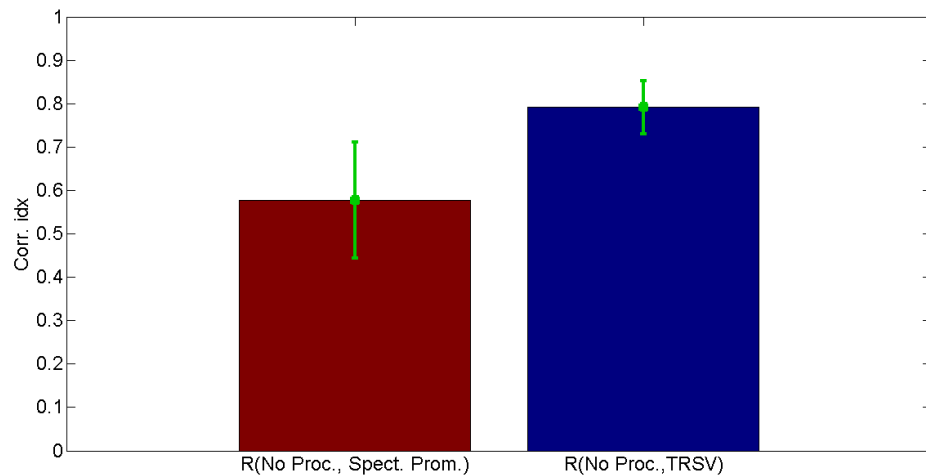


Figura 4.52. Medias y desviaciones estándar de las columnas presentadas en la Tabla 4.9.

Resultado (fLa Tabla 4.10 muestra el número de cuantificaciones fiables ($M(\%SD) \leq 15$) obtenidas al ejecutar LCMModel® sobre las repeticiones sin procesar y sobre las repeticiones procesadas con TRSV, mientras que la Figura 4.53 muestra el promedio de cada columna de la tabla.

Los datos reflejan un incremento significativo en la fiabilidad de las cuantificaciones para el caso de las repeticiones procesadas con TRSV en relación al número de cuantificaciones fiables calculadas sobre las repeticiones sin procesar.

Muestra	No Proc.	TRSV
1	5	18
2	6	14
3	1	15
4	1	15
5	2	12
6	0	15
7	2	14
8	12	19
10	4	17

Tabla 4.10. Número de cuantificaciones (moléculas) con %SD ≤ 15 realizadas sobre repeticiones no procesadas (columna 1) y sobre repeticiones procesadas con TRSV (columna 2). Discriminado por muestra.

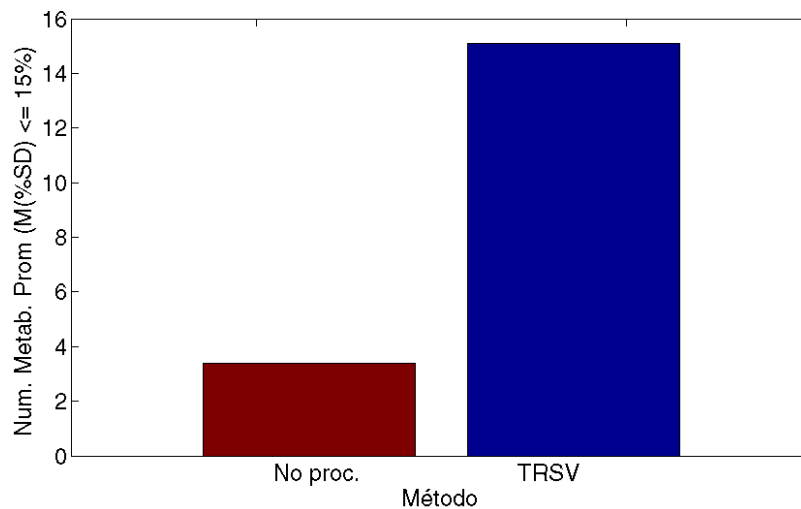


Figura 4.53. Medias y desviaciones estándar de las columnas presentadas en la Tabla 4.9.

4.13 Monitorización de cambios de concentración de metabolitos durante experimentos de actividad motora

4.13.1. Localización de zona de corteza motora primaria asociada a movimientos de la mano derecha del sujeto de prueba

Se puede apreciar en la Figura 4.54 (a) la zona de la corteza motora primaria asociada a la ejecución de la acción de pinza de los dedos de la mano derecha del sujeto de prueba, obtenida mediante fMRI. Esta región fue utilizada como objetivo de la monitorización de la concentración de metabolitos en las posteriores sesiones de adquisición de espectros MRS de vóxel único.

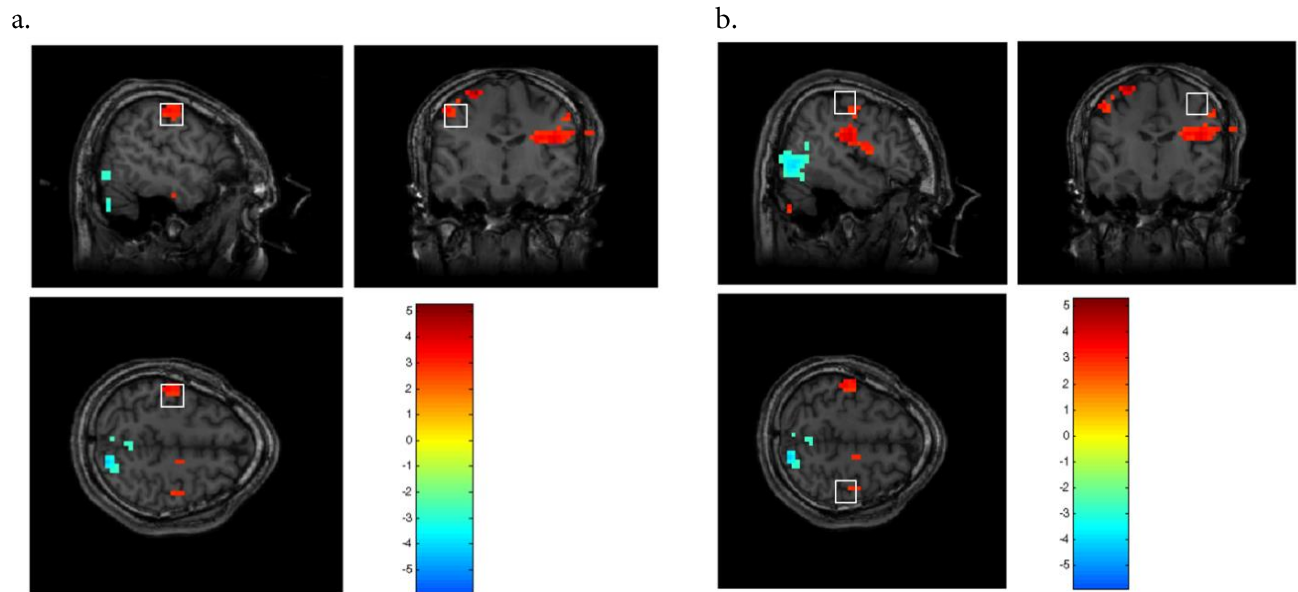


Figura 4.54. En (a) se destaca en el recuadro la región de la corteza motora del hemisferio izquierdo asociada al movimiento de pinza de los dedos de la mano derecha del sujeto de prueba, la cual muestra una actividad significativa durante la ejecución del protocolo experimental. En (b) se puede observar que la región correspondiente en el hemisferio derecho no presenta una actividad significativa durante las mismas sesiones experimentales

4.13.2. Monitorización de cambios en concentración de metabolitos durante la ejecución de tarea motora

Los resultados de la cuantificación en LCModel® de los espectros procesados con TRSV, muestran una clara reducción de la varianza intrarrepeticiones de los valores de concentración del conjunto seleccionado de metabolitos, tal como se puede observar en los gráficos que se muestran desde la Figura 4.55 a la Figura 4.66. Los gráficos de la Figura 4.67 y de la Figura 4.68 muestran cómo los índices CRB para las series de repeticiones procesadas con TRSV mejoran muy significativamente a la de sus pares no procesadas, indicando una mejor cuantificación de los espectros procesados con TRSV por parte de LCModel®.

De la Figura 4.69 a la Figura 4.71 se muestran el promedio y el error estándar interrepeticiones de las cuantificaciones calculadas sobre el conjunto de las seis (6) sesiones experimentales. En el caso de las repeticiones procesadas con TRSV se puede observar que se detectan cambios significativos en la cuantificación de la creatina total (Cr+PCr) y del mioinositol dentro del intervalo de tiempo de ejecución de la tarea motora.

En el caso de las repeticiones no procesadas, el análisis estadístico no arroja cambios significativos en ninguno de los metabolitos en relación a la ejecución del paradigma. Este experimento muestra como cambios no detectables en la cuantificación de moléculas en repeticiones de espectros *in vivo* no procesados pueden ser detectados en las mismas repeticiones procesadas mediante TRSV.

Los detalles de cada análisis estadístico se encuentran el apéndice A9.

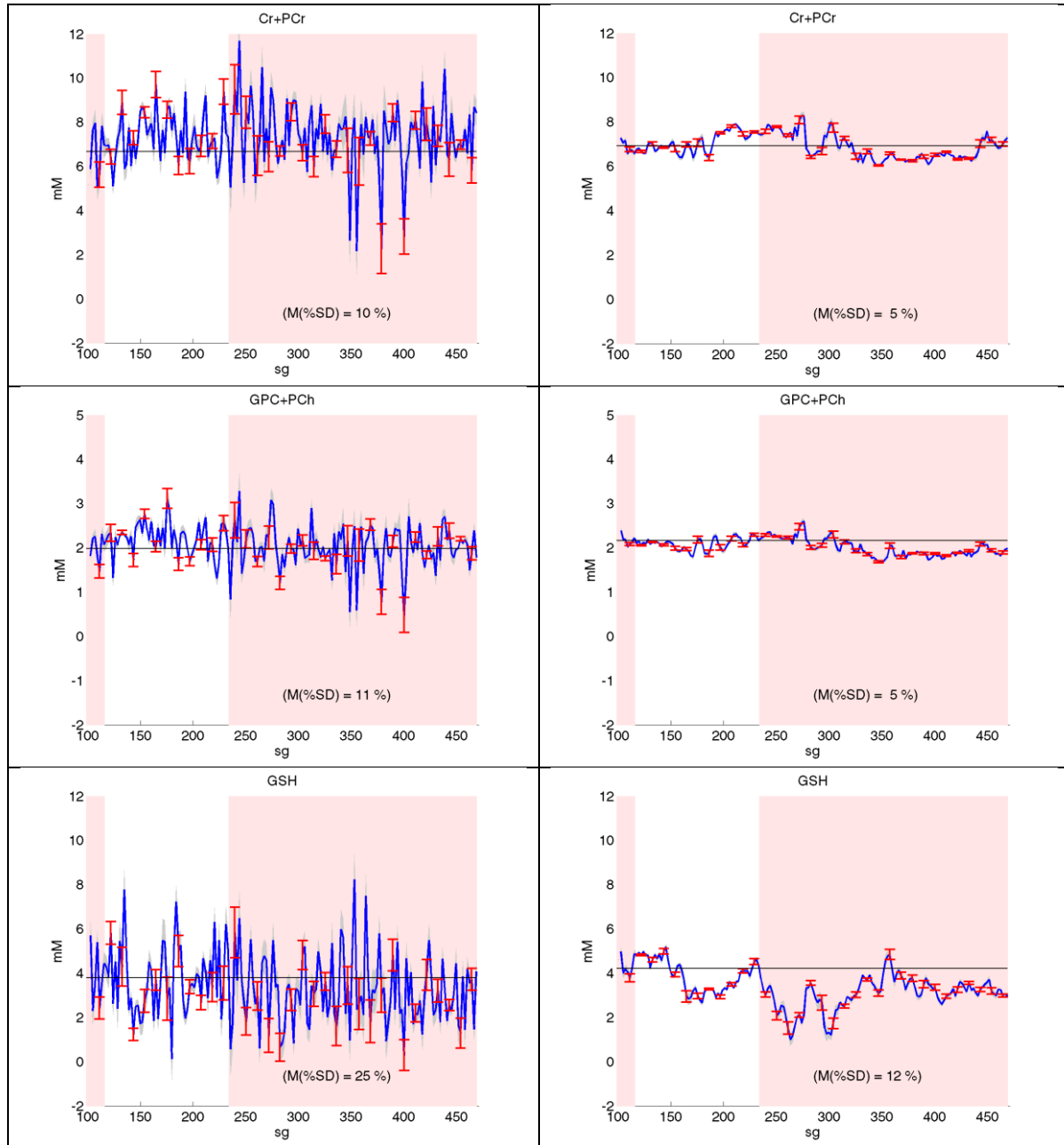


Figura 4.55. Sesión experimental 1. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

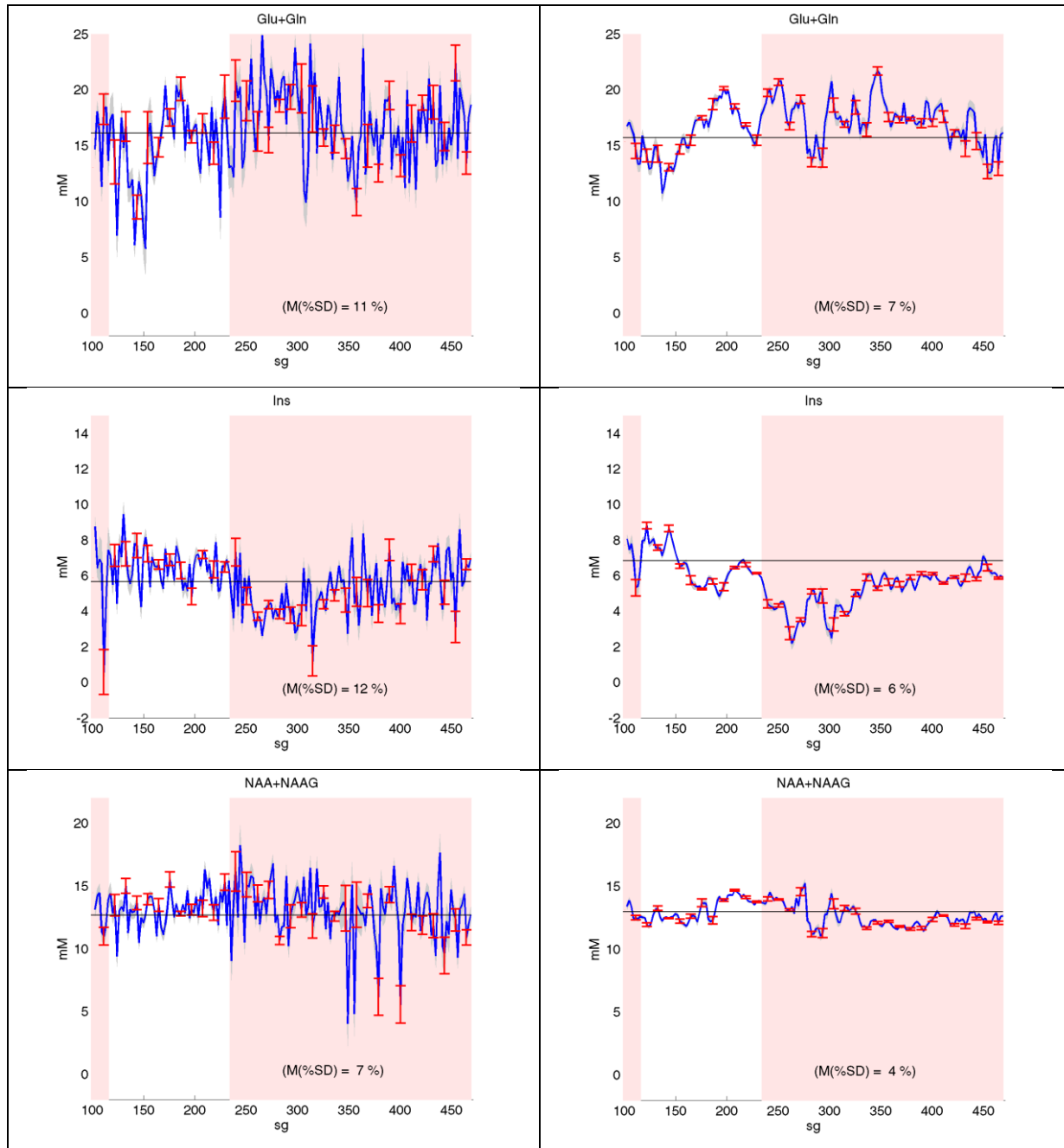


Figura 4.56. Sesión experimental 1 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCMoel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

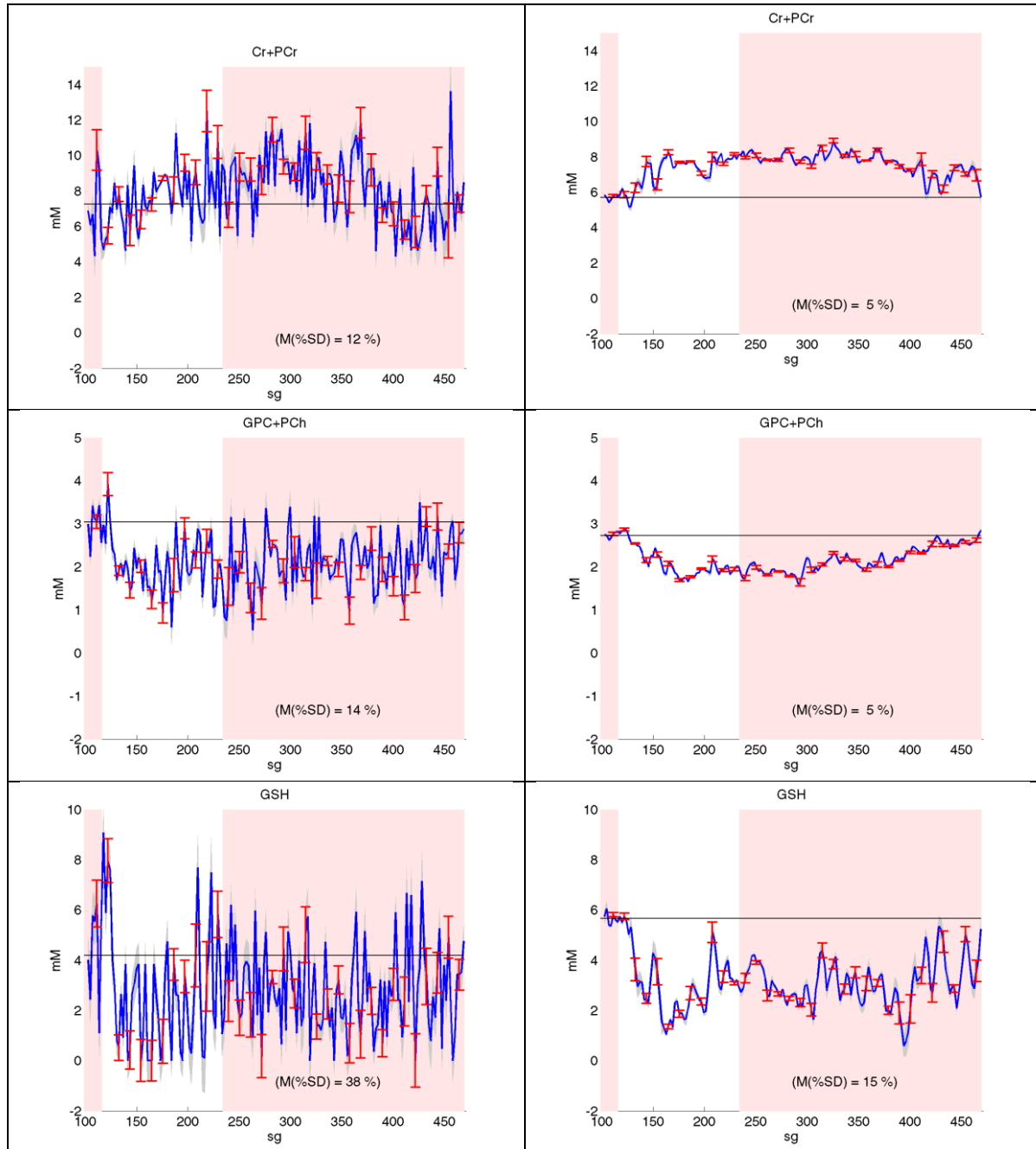


Figura 4.57. Sesión experimental 2. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

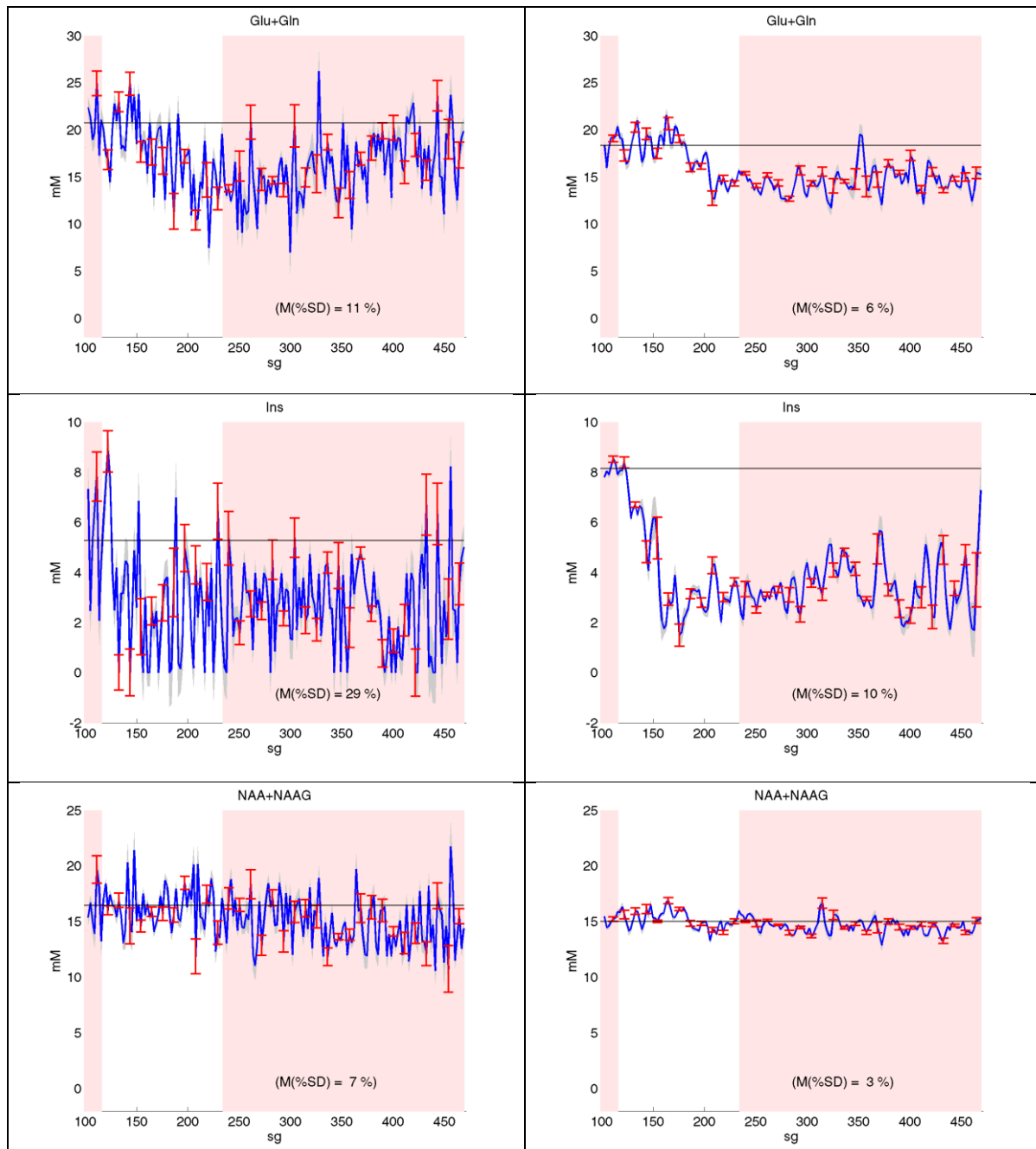


Figura 4.58. Sesión experimental 2 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCMoel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

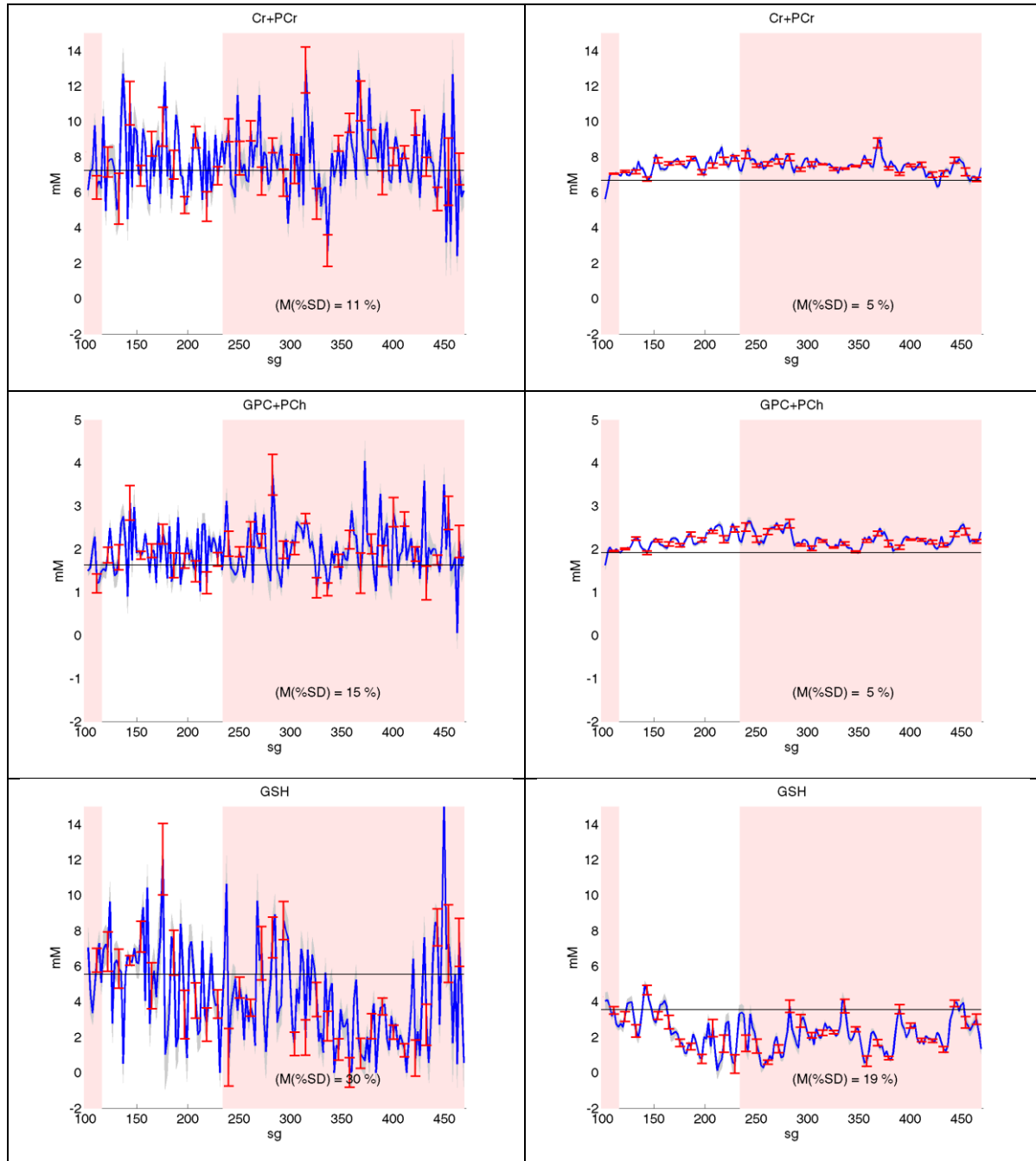


Figura 4.59. Sesión experimental 3. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCMoel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

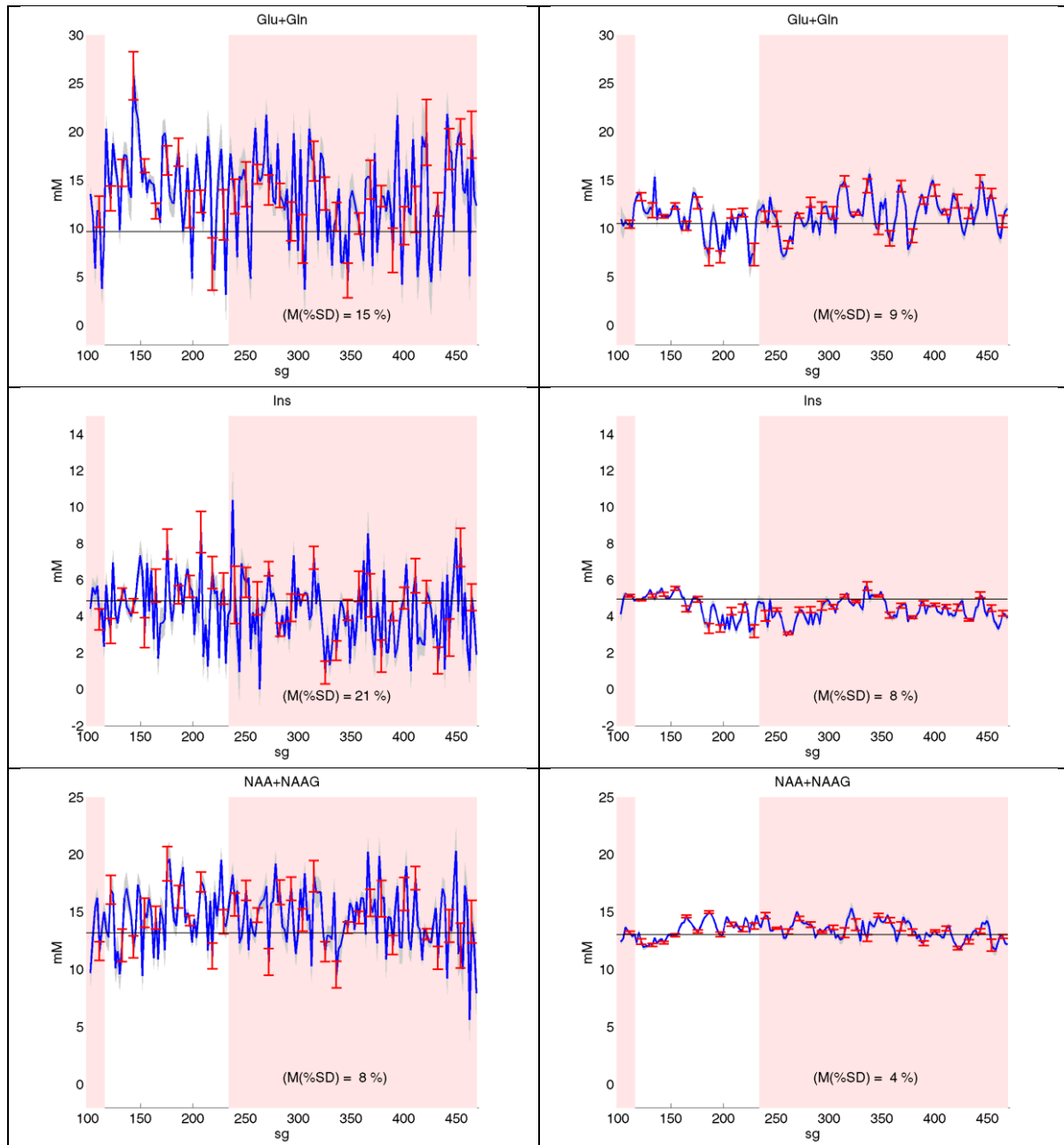


Figura 4.60. Sesión experimental 3 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCMoDel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

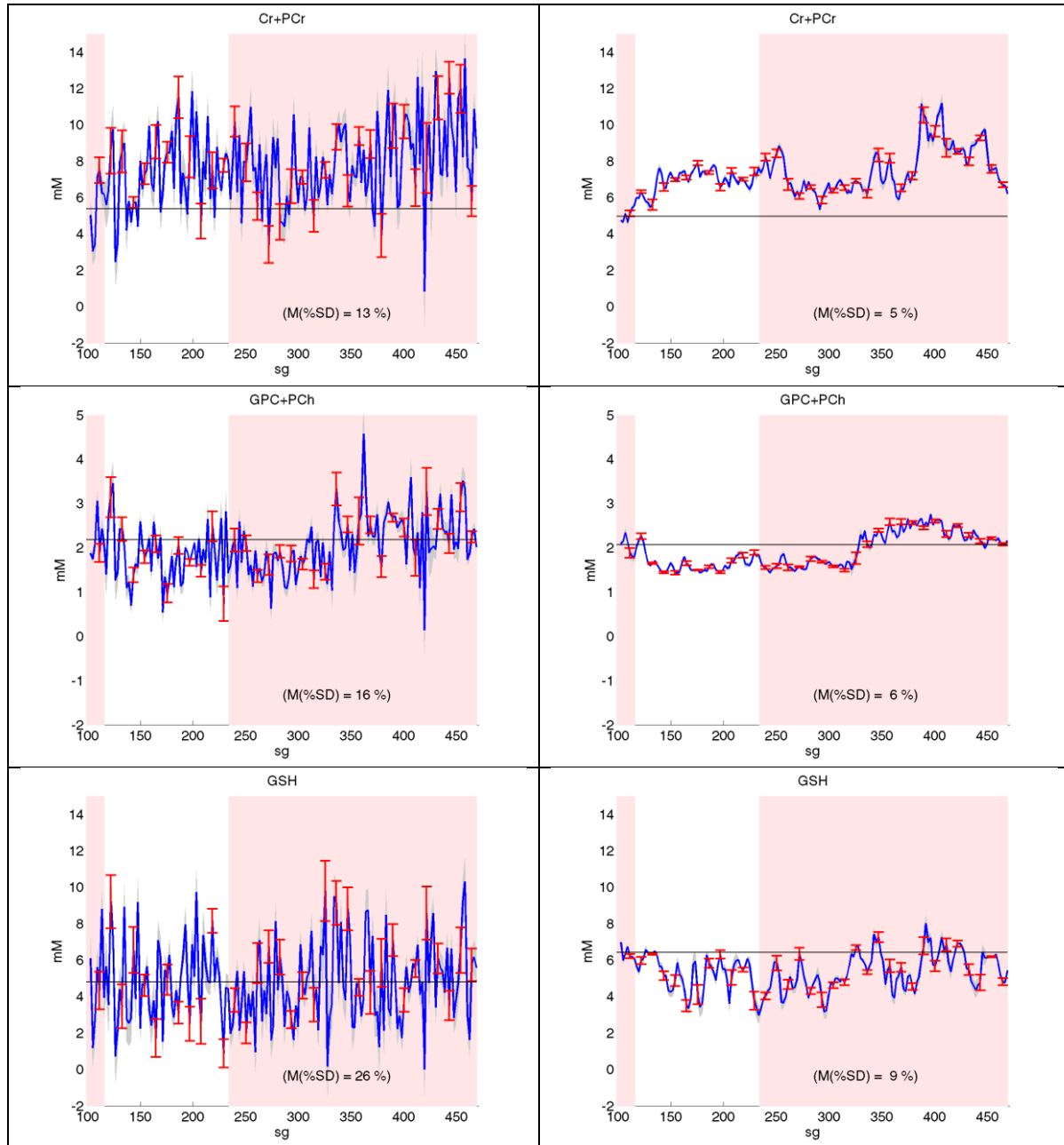


Figura 4.61. Sesión experimental 4. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

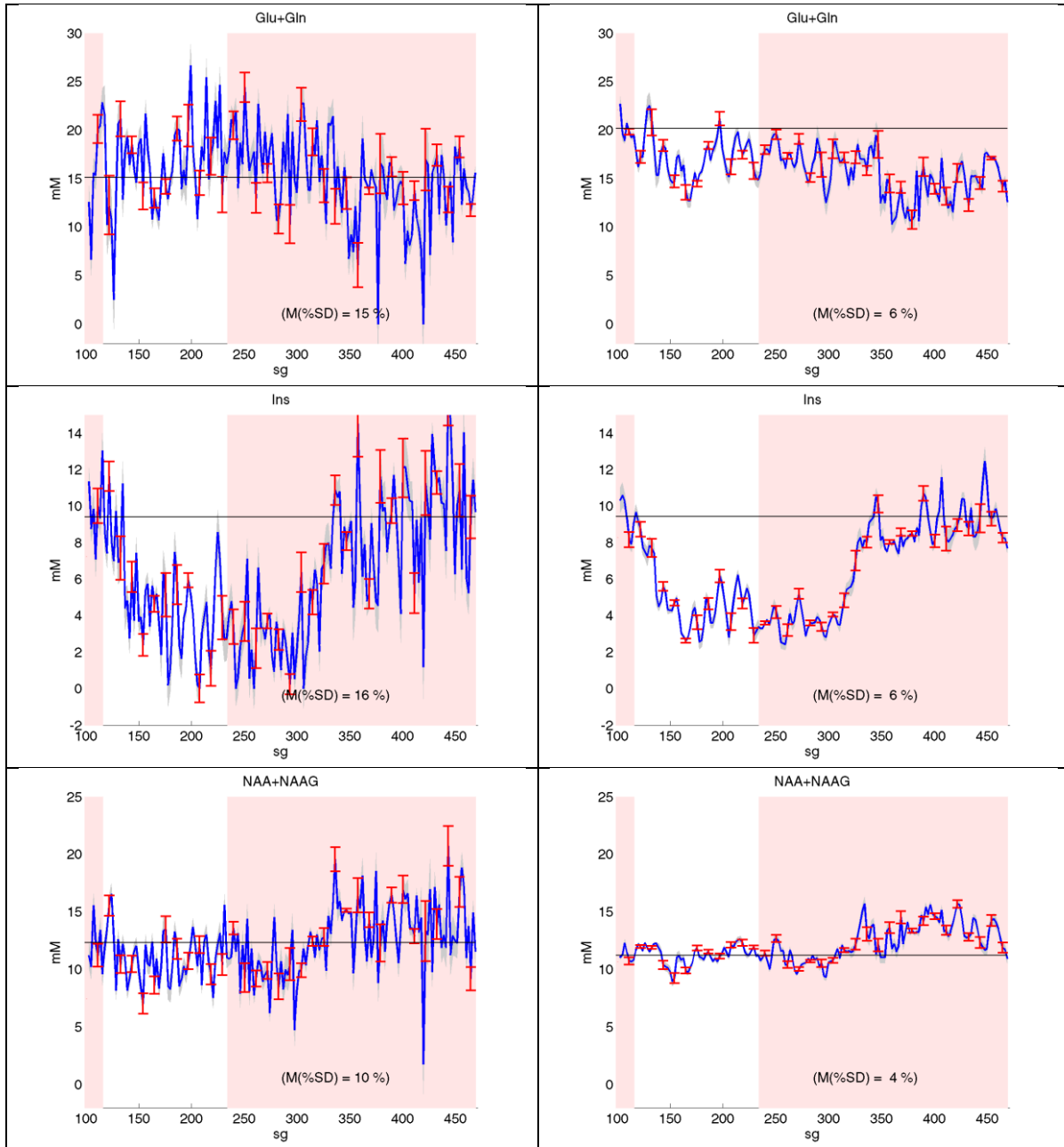


Figura 4.62. Sesión experimental 4 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCMoDel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

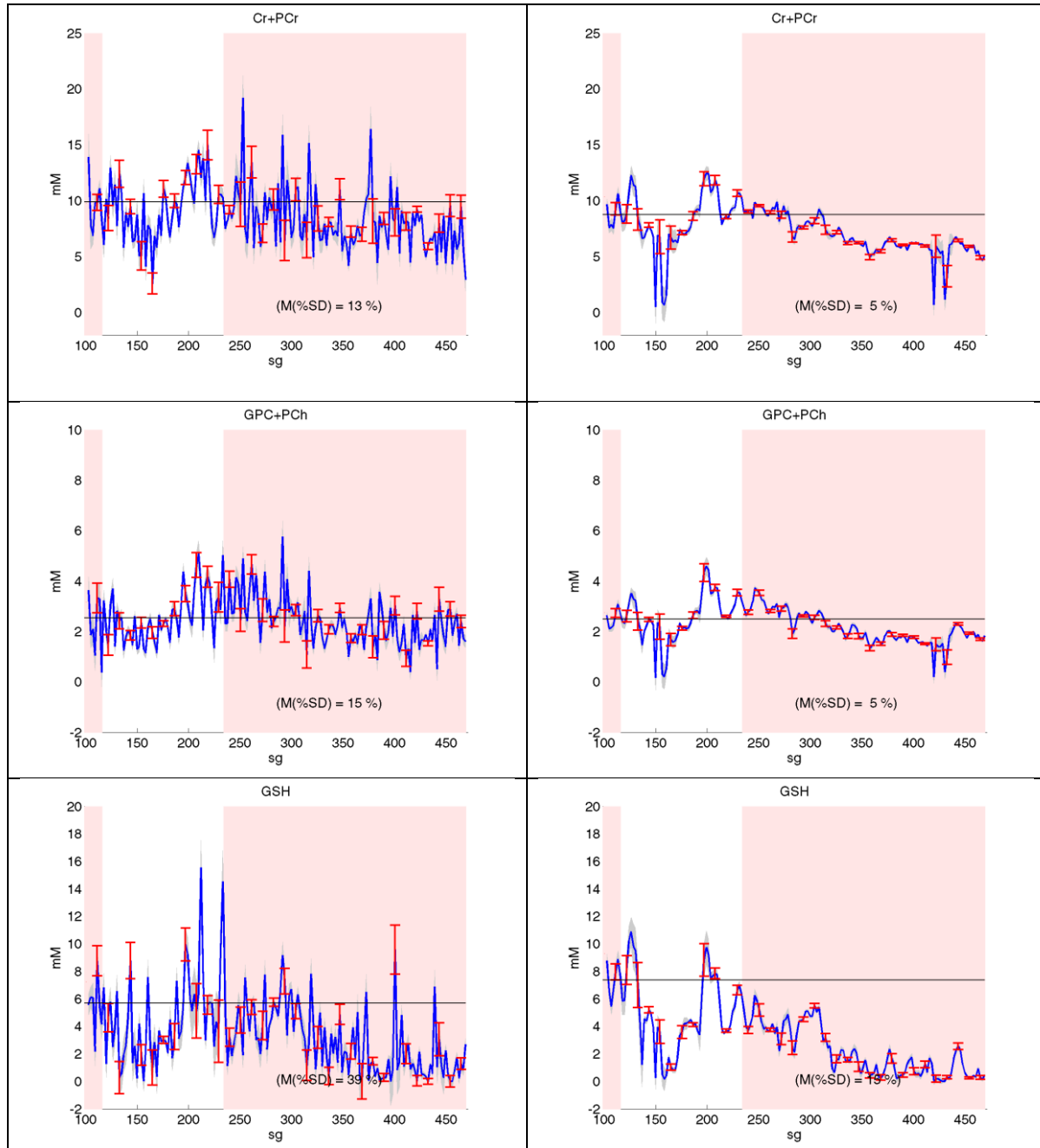


Figura 4.63. Sesión experimental 5. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

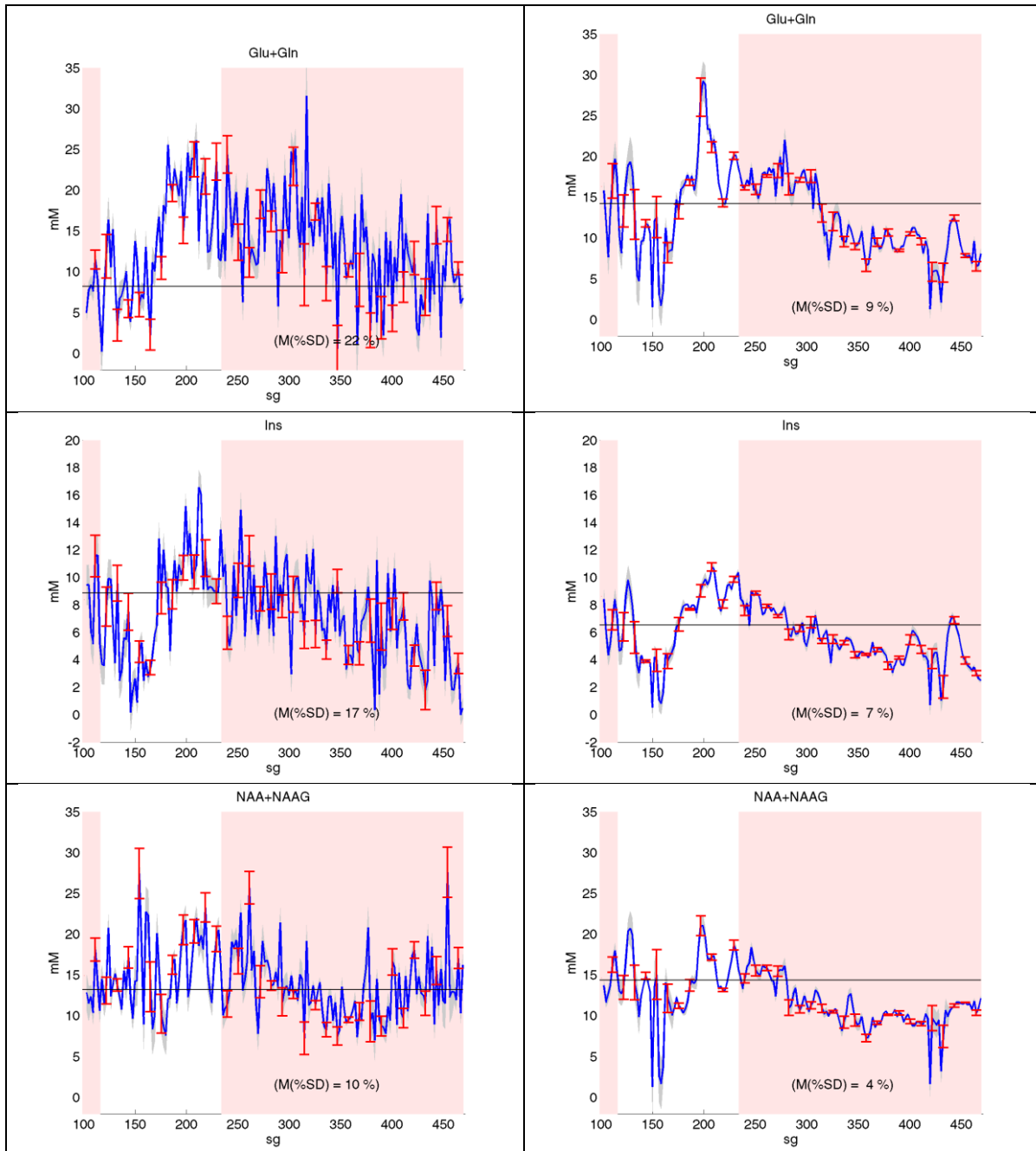


Figura 4.64. Sesión experimental 5 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

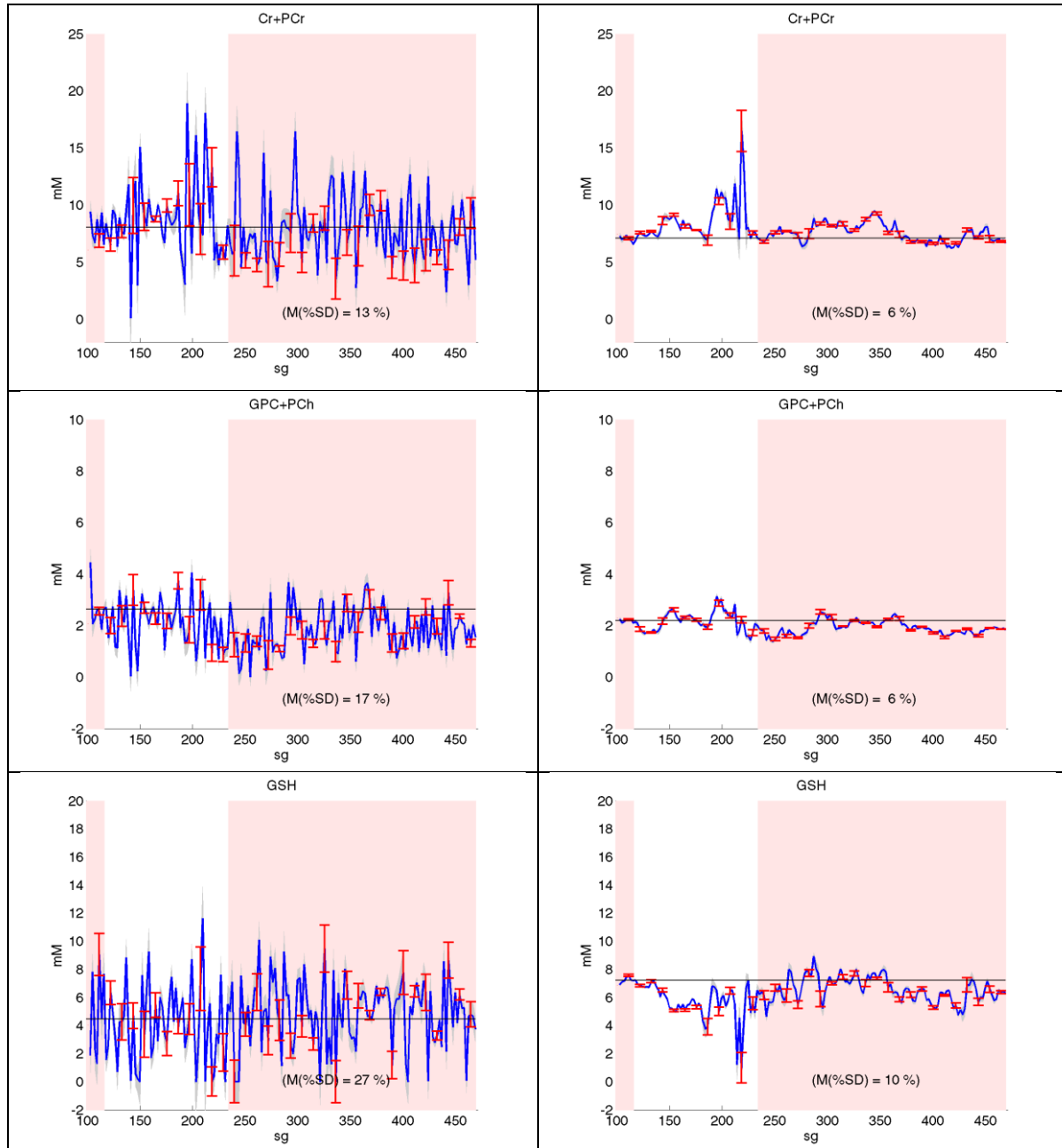


Figura 4.65. Sesión experimental 6. Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCModel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). En color blanco se destaca el intervalo durante el que se realiza la actividad motora (120-240 seg). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM.

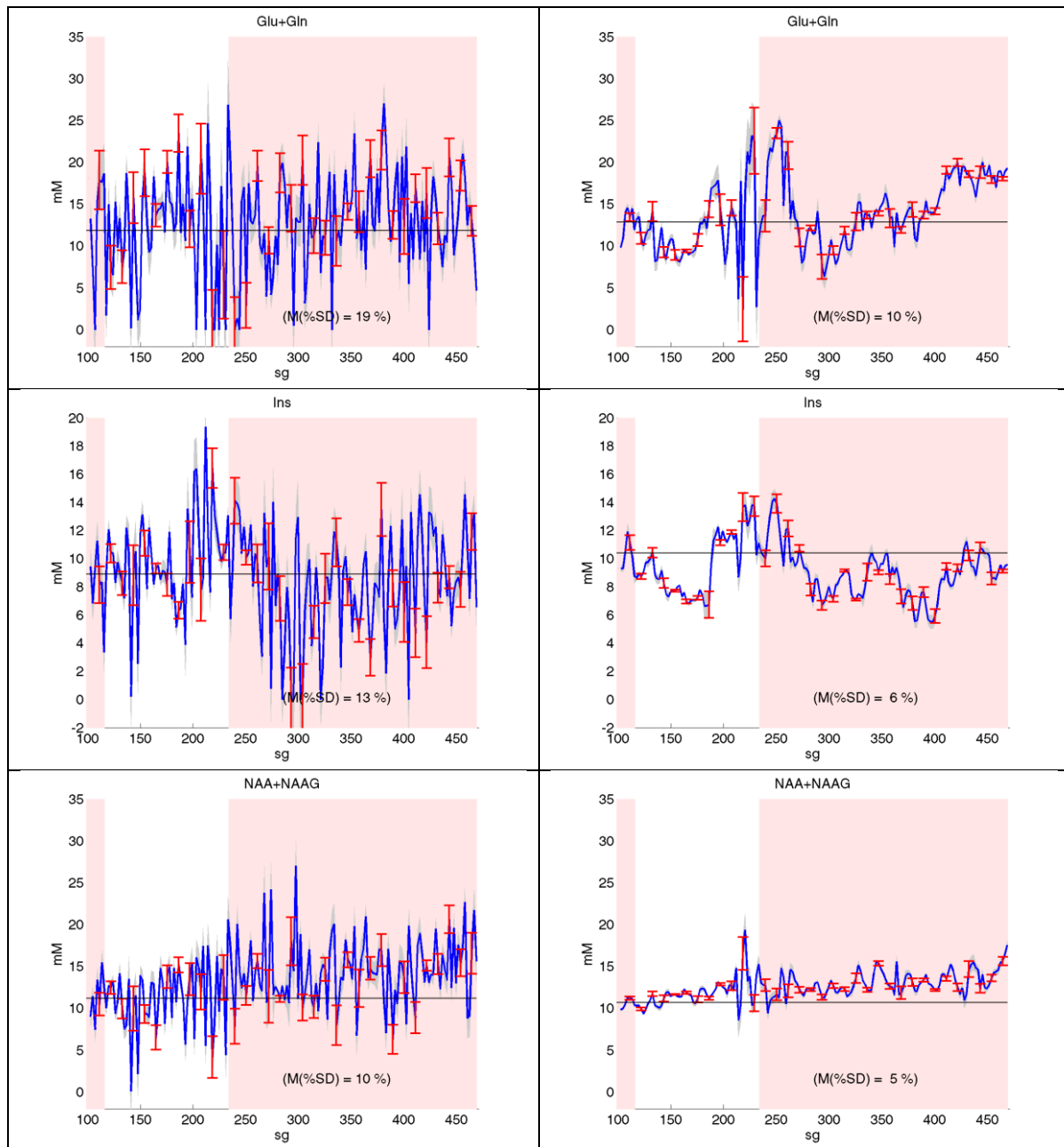
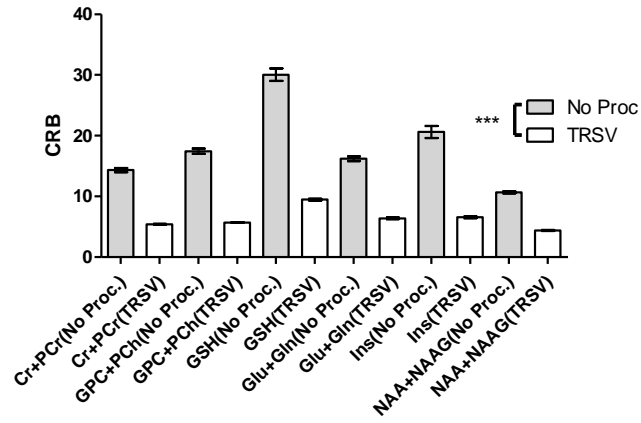
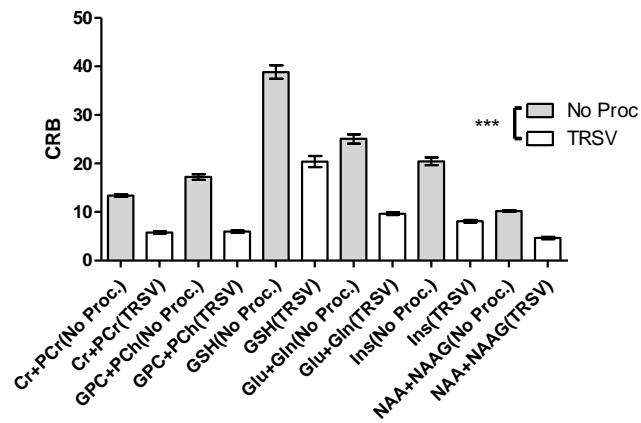


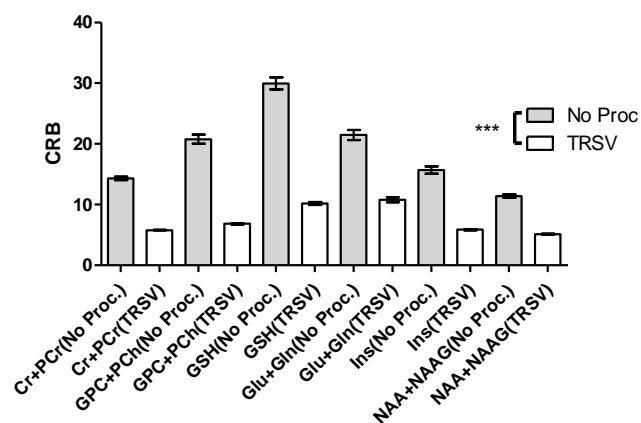
Figura 4.66. Sesión experimental 6 (cont.). Cuantificación de metabolitos seleccionados con LCMoel, en datos sin procesar (izq.) y en datos procesados con TRSV (der.). El primer intervalo en color rosa corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). El segundo intervalo rosa, corresponde al periodo post-estimulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). Las ordenadas se encuentran en mM (0-25 Glu+Gln, 0-20 Ins, 0-20 NAA+NAAG).



Sesión experimental 1. Fiabilidad del metodo por metabolito

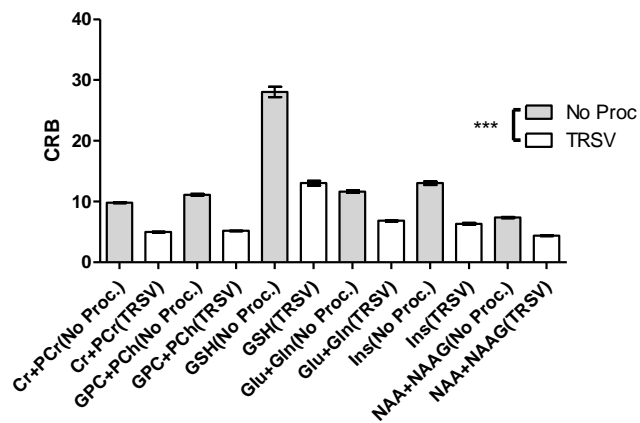


Sesión experimental 2. Fiabilidad del metodo por metabolito

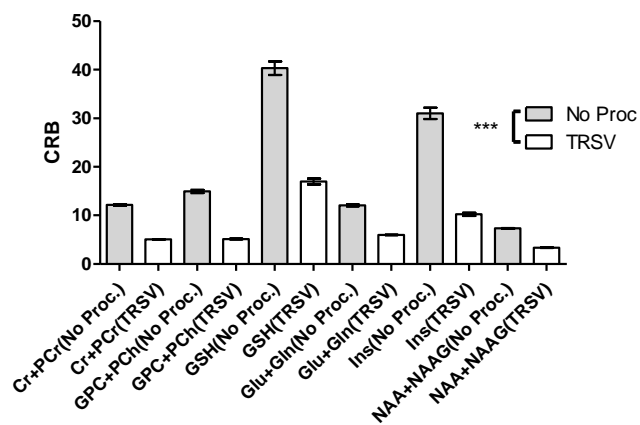


Sesión experimental 3. Fiabilidad del metodo por metabolito

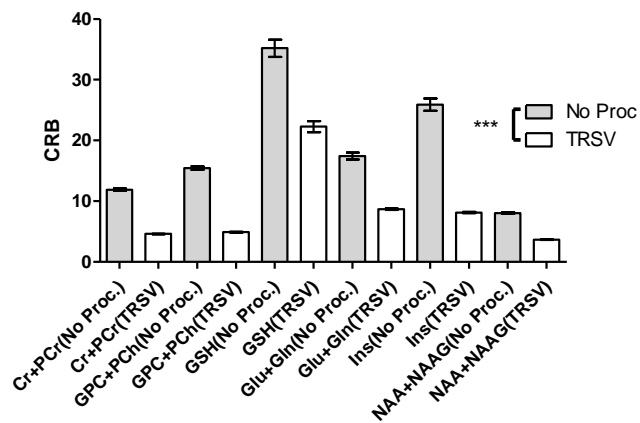
Figura 4.67. Comparación estadística de la fiabilidad en la cuantificación de espectros procesados mediante TRSV contra la cuantificación de los espectros no procesados, donde se muestra una clara mejora en los CRB de las cuantificaciones realizadas sobre los espectros procesados.



Sesión experimental 4. Fiabilidad del metodo por metabolito



Sesión experimental 5. Fiabilidad del metodo por metabolito



Sesión experimental 6. Fiabilidad del metodo por metabolito

Figura 4.68. Comparación estadística de la fiabilidad en la cuantificación de espectros procesados mediante TRSV contra la cuantificación de los espectros no procesados (cont.)

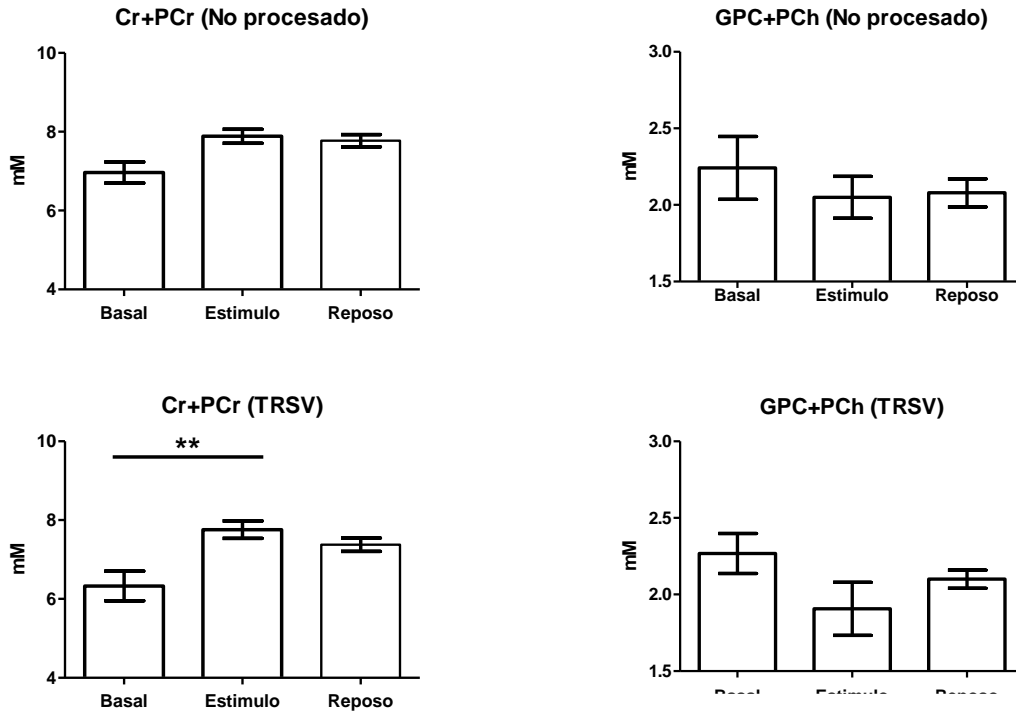


Figura 4.69. Representación del promedio y error estándar de Cr+PCr (izq.) y GPC+PCh (der.) relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo. En la parte superior, estadísticas correspondientes a espectros no procesado. En la parte inferior, estadísticas de espectros procesados con TRSV.

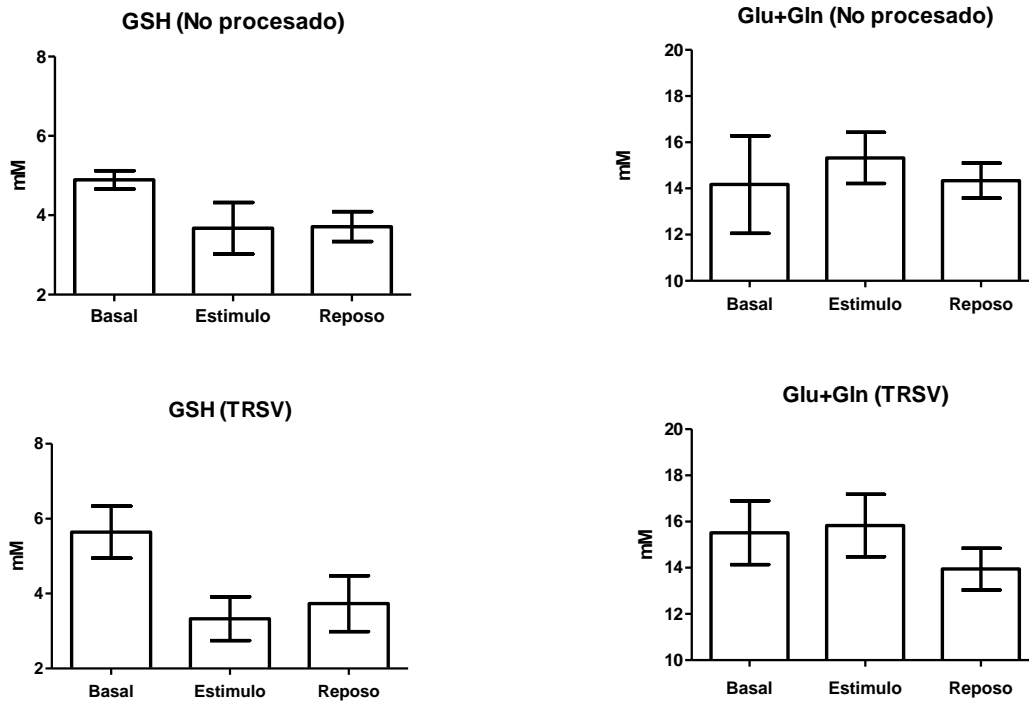


Figura 4.70. Representación del promedio y error estándar del GSH (izq.) y Glu+Gln (der.) relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo. En la parte superior, estadísticas correspondientes a espectros no procesado. En la parte inferior, estadísticas de espectros procesados con TRSV.

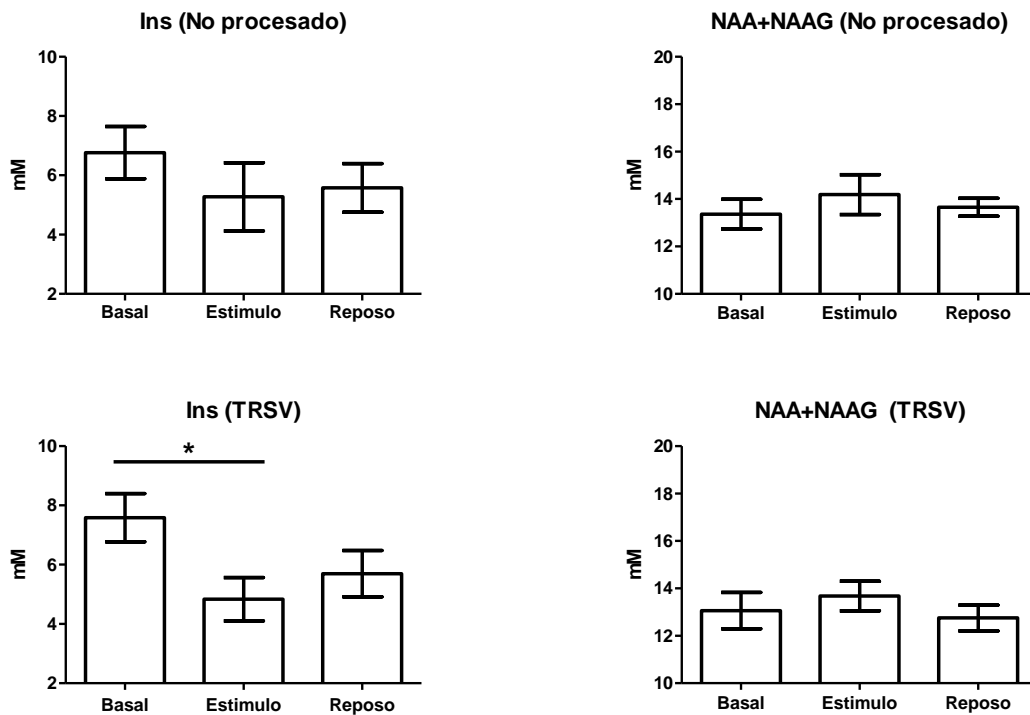


Figura 4.71. Representación del promedio y error estándar del Ins (izq.) y NAA+NAAG (der.) relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo. En la parte superior, estadísticas correspondientes a espectros no procesado. En la parte inferior, estadísticas de espectros procesados con TRSV.

A continuación se muestra un conjunto de metabolitos de interés funcional para el paradigma motor utilizado. Se presenta solamente las estadísticas correspondientes a los datos procesados con TRSV a manera de información sobre los cambios resueltos en tiempo que han presentado cada una. Nótese el cambio significativo que presenta la concentración de GABA en las etapas estímulo y post-estimulo respecto al basal.

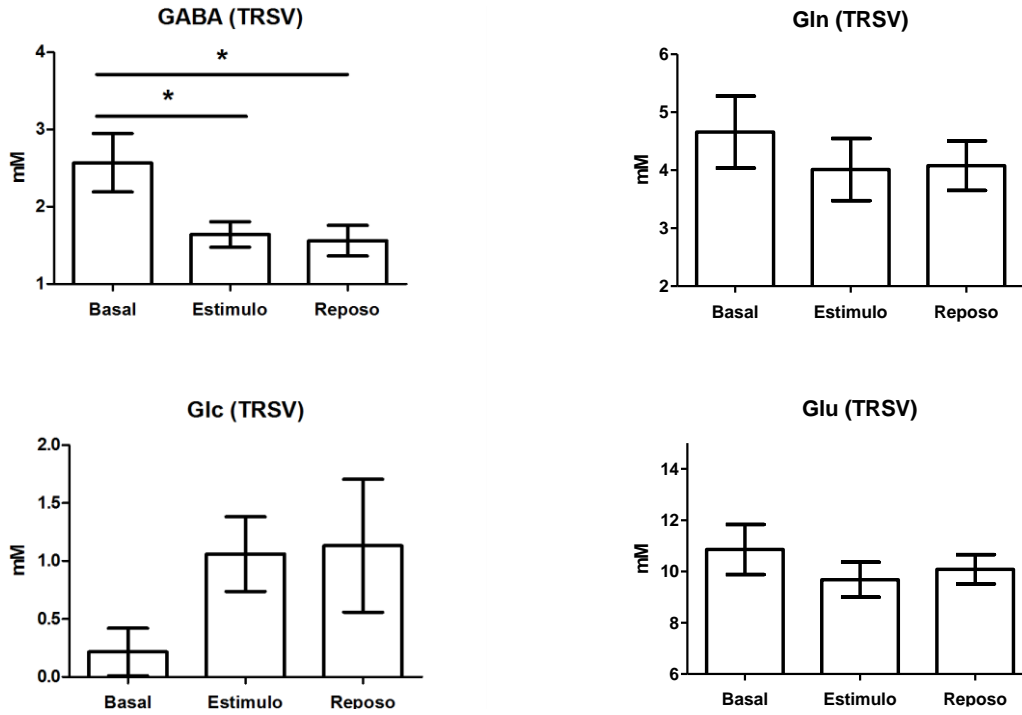


Figura 4.72. Representación del promedio y error estándar de GABA, Gln, Glc, y Glu, relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo, correspondiente a espectros procesados con TRSV.

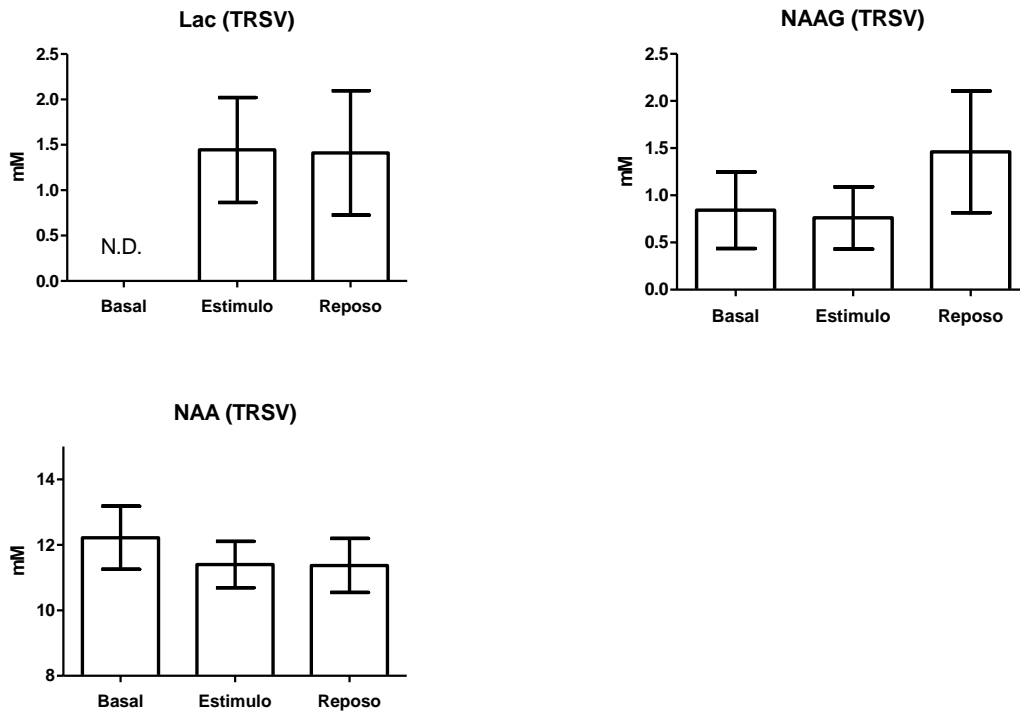


Figura 4.73. Representación del promedio y error estándar de Lac, NAAG, y NAA, relativos a las seis sesiones experimentales, discriminado por intervalo basal, de estímulo y de reposo, correspondiente a espectros procesados con TRSV.

4.14 Discusión

Como se ha indicado en secciones previas de esta memoria, el objetivo de lograr un espectro resuelto en tiempo, equivale a realizar cuantificaciones fiables de las repeticiones del espectro, proceso directamente relacionado con la calidad de señal de las repeticiones. Como consecuencia, el proceso de resolver en tiempo un espectro pasa necesariamente por la reducción de ruido, artefactos o componentes de señal no deseadas que pudieran disminuir la fiabilidad en las medidas de cuantificación de metabolitos en la señal espectroscópica.

Mientras que las componentes de ruido alta frecuencia en una señal MRS pueden ser reducidas utilizando filtros adecuados de paso de banda, la reducción de los artefactos y señales espurias que afectan el espectro es comparativamente un proceso mucho más complejo.

Las técnicas de separación de señales fuente (o simplemente separación de fuentes) ofrecen un mecanismo que permite por un lado la minimización de componentes asociadas al ruido por reducción en la dimensión del espacio de señales, y por otro, la identificación de fuentes de señal que eventualmente permite la detección de componentes no deseadas en la señal. Estas características de reducción de ruido e identificación de fuentes, fueron determinantes a la hora de elegir estas técnicas como parte del método TRSV para mejorar la calidad de las señales MRS.

Todas las técnicas de separación de señal descritas en esta memoria corresponden al modelo de combinación lineal e instantánea de fuentes, indicando esto que las señales observadas (o simplemente, observaciones) deberían corresponder a mediciones realizadas de una misma señal desde distintos sensores separados espacialmente. Las bobinas de múltiples canales (*phased-array coils*) típicamente utilizadas en MRS de cerebro constan de pocos sensores (la 8HBRAIN utilizadas en esta investigación permite 8 canales separados por repetición), número muy inferior a la cantidad de componentes de señal que se desearía separar en cada repetición de espectro (señales de resonancia de cada molécula, lípidos, macromoléculas y artefactos).

Debido a que el número de sensores por bobina es mucho menor que el número de componentes que se desearía separar en cada repetición, los algoritmos de separación de fuentes no pueden obtener eficazmente las señales espectroscópicas individuales de cada metabolito al procesar cada repetición por separado. Es de esperar que aumentando en el hardware el número de canales de bobina, los algoritmos de separación de fuentes vean incrementado en forma progresiva su poder de identificación de fuentes.

El poder de separación de señales fuentes en TRSV crece a medida que el número de observaciones aumenta, presentando un mejor rendimiento sobre sesiones MRS largas y con un mayor número de canales de adquisición simultánea. En este sentido la potencia del método TRSV se beneficiaría a futuro de la tecnología de bobinas que provean un mayor número simultáneo de observaciones

Una forma de superar la limitación del número de canales disponibles por señal MRS, consiste en considerar las repeticiones de espectro como observaciones tomadas en forma simultánea. De esta manera cada repetición se transformaría en un canal separado y se dispondría de suficientes muestras simultáneas de señal como entrada para los algoritmos de separación de fuentes. Los trabajos previos que adoptaron este esquema pretendían obtener bajo ciertas condiciones especiales, una separación de fuentes que correspondieran con las señales individuales de cada molécula en el espectro y utilizarla como un procedimiento alternativo de cuantificación [46][49][51][4]-[7]. Por razones que se muestran a continuación, este objetivo no es siempre alcanzable.

Evidentemente, una serie de repeticiones de espectros no se corresponde con la definición de mediciones espacialmente separadas, Sin embargo, dentro del modelo TRSV se optó por tratar el tiempo como una dimensión que separa las mediciones en forma similar como lo realiza el espacio. Como consecuencia, las fuentes separables del conjunto de repeticiones ya no corresponderían con las señales básicas constituyentes de cada repetición, es decir, las señales espectroscópicas de cada metabolito; en su lugar, las fuentes separadas corresponderían a componentes que describen las variaciones de cada repetición de espectro a lo largo del tiempo.

De esta forma, las variaciones de datos que muestran una mayor coherencia entre repeticiones a lo largo del tiempo, estarán asociadas a fuentes que representan las *principales* características de cada repetición. Si se combinan un número adecuado de fuentes principales, se puede recomponer las variaciones en el tiempo más significativas de cada repetición, descartando las variaciones menos coherentes como componentes despreciables o ruido y permitiendo una mejor estimación de concentración metabolitos por parte de los cuantificadores.

Lo anterior supone un problema de entrada que está relacionado con el número de fuentes que se requieren para poder mantener la información principal de cada repetición de espectro, por lo que para la estimación del número de fuentes a separar se optó por un criterio de teoría de la información bien establecido en lugar de una estimación arbitraria. Tanto el criterio de Akaike (AIC)[75] como el de longitud de descripción mínima (MDL)[76] presentan resultados similares a al ser aplicados sobre en nuestros datos. La elección de MDL se ve favorecida porque en contraste con AIC, no sobreestima el número k de fuentes cuando k tiende a ser grande[77], lo que en nuestro caso puede ser posible dado el gran número de repeticiones que se procesan.

Por otra parte, el poder de separación de fuentes de los algoritmos es dependiente de las propiedades estadísticas y temporales de las señales observadas, por lo que mejores resultados de procesamiento se obtienen con la aplicación del tipo adecuado de algoritmo de separación sobre el conjunto dado de observaciones. Para determinar el conjunto más adecuado de algoritmos de separación fue necesario determinar las características de los datos procesados, y para ello se describió formalmente en este trabajo el modelo de señal espectroscópica MRS utilizado.

La definición formal propuesta para la señal MRS incorpora al modelo clásico de combinación lineal de señales de metabolitos y ruido un grado adicional de granularidad al considerar en forma separada y espacialmente ordenada cada señal de cada canal individual dentro de la serie temporalmente ordenada de repeticiones de espectro. De esta forma se pone a disposición mayor cantidad de información para los cálculos de estadísticas realizados por los algoritmos de separación de fuentes.

El disponer de un modelo formal de señal, las características estadísticas de las mismas quedan inmediatamente en evidencia. En el caso de las repeticiones de espectro ^1H MRS SV, queda bien establecida su naturaleza no estacionaria, con el impacto correspondiente sobre el tipo de algoritmo de separación de fuentes que debería utilizarse para su procesamiento, tal como queda plasmado en la sección 4.2 de esta memoria.

En este sentido, y de acuerdo con los resultados de las simulaciones sobre datos sintéticos coloreados y no-estacionarios, los algoritmos de estadísticas de segundo orden (SOS) para la separación de señales fuentes presentaron un mejor rendimiento en la generación de una base del espacio señal respecto a los algoritmos ICA clásicos, debido a la explotación de las correlaciones temporales presentes en el conjunto de señales de pruebas (sección 4.2.1). La coloración y la no estacionaridad de las señales son características que generalmente se encuentran en las señales MRS *in vivo*, lo que ha influido en la elección de SOS como modelo de procesamiento en TRSV para la separación de fuentes.

De todos los algoritmos estudiados (sección 3.4), dos de ellos destacan especialmente en los resultados de las simulaciones: SOBI-RO y SAD. SOBI-RO y SAD son correspondientemente, algoritmos de SOS con decoloración robusta (*robust whitening*) y ortogonalización robusta (*robust orthogonalization*) y ambos muestra un buen rendimiento en la separación de señales exponencialmente atenuadas y temporalmente correlacionadas como es el caso de las señales MRS. Para un mismo número de muestras, SOBI-RO procesa en menor tiempo que SAD, por lo que fue elegido como el algoritmo de separación de fuentes de primera etapa en TRSV.

Al existir la posibilidad de cierta dependencia entre las señales fuentes separadas por el algoritmo SOBI-RO, se realizó la aplicación de SAD e ICAMS sobre las fuentes detectadas por SOBI-RO, mostrándose un incremento de independencia de las fuentes y mejorando los índices de concordancia entre las señales esperadas y las separadas, tal como muestran los resultados de la sección 4.2.1.1. El análisis multivariado realizado por estos algoritmos, explota las correlaciones existentes en la señal multicanal de las repeticiones para obtener estimados de éstas que permite un cierto incremento del SNR de la señal espectroscópica promedio y un incremento significativo de la SNR de cada repetición estimada, tal como sugieren los resultados de la sección 4.2.1.2.

Los algoritmos de separación de fuentes en señales $^1\text{HMRS}$ SV han sido integradas dentro de un programa de procesamiento (“TRSV.m”) elaborado bajo Matlab®, el cual permite la lectura y

visualización de los datos de señal desde los archivos con formato nativo .7 (formato PFile). Esta capacidad de lectura directa de datos desde archivos en el formato de salida de las secuencias de adquisición de datos 1HMRS SV, hace que el programa pueda ser fácilmente integrado como elemento de post-procesamiento de las señales espectroscópicas en consola de trabajo y adquisición de resonancia magnética. El desarrollo en ambiente Matlab® respondió a la necesidad de codificar rápidamente los algoritmos. Para reducir los tiempos de procesamiento de datos se ha hecho uso intensivo de código vectorial en la implementación de las rutinas del programa.

El algoritmo propuesto en este trabajo para la reducción del pico residual de agua basado en *spline* cúbica también ha sido incorporado a las subrutinas del programa TRSV.m. La reducción del agua residual en el espectro es necesaria para la minimización de la distorsión en el espectro producida por la señal del agua. La aparición de frecuencias laterales al pico del agua tiene un origen diverso, y pueden inducirse por vibraciones mecánicas, pulsos RF de selección con perfil no optimizado o movimientos del sujeto[20].

En comparación con el algoritmo HLSVD-PRO, la técnica de *spline* cúbica utilizada en este trabajo realiza una mayor reducción de las bandas laterales de frecuencias asociadas al pico de agua, evitando además que estas bandas sean consideradas como componentes separables de frecuencia por parte del algoritmo de separación de fuentes y mejorando la calidad de la separación.

En relación con los movimientos del sujeto tales como la traslación o rotación de la cabeza relacionados con los procesos respiratorios, incluyendo deglución involuntaria, estos pueden alterar la homogeneidad del campo B_0 y la posición relativa del voxel, produciendo artefactos en los espectros. Por estas razones fue necesario el desarrollo de un sistema de vídeo compatible con RM para monitorizar los movimientos de la cabeza del sujeto y poder calificar posteriormente la fiabilidad de la medida de los espectros. Aunque en este trabajo se utilizó la monitorización de posición de cabeza para descartar los espectros menos fiables, a futuro sería posible robustecer el método TRSV incorporando el cambio de posición relativa del voxel dentro del código de la secuencia de pulsos de adquisición, tal como se ha realizado en [4][96].

La elección de un sistema basado en una sola cámara se realizó pensando en la minimización del uso de componentes electrónicos que pudieran inducir artefactos en la señal espectroscópica y que el sistema fuera lo menos intrusivo, fácil de instalar y lo más económico posible.

Dada la característica monocular del sistema de vídeo, fue necesario el uso de un algoritmo basado en la detección de posición de un patrón gráfico preestablecido para poder calcular los seis grados de libertad de movimiento de la cabeza (3 rotaciones y 3 traslaciones en los ejes XYZ). La cercanía del objetivo de la cámara a la cabeza facilitó el uso de un patrón de puntos impreso de dimensión

reducida, cuyo tamaño y facilidad de colocación en la cabeza del sujeto, cumplieran con el requisito de ser mínimamente intrusivo.

Otro aspecto que favorece la cercanía de la cámara tiene que ver con la sensibilidad de detección de pequeños movimientos, de centenas de micras a pocos milímetros, con lo que se pudo comprobar la influencia de la respiración sobre los movimientos periódicos de la cabeza del sujeto cuando ésta no se encuentra totalmente inmovilizada.

Tal como se pudo comprobar por los resultados obtenidos, los movimientos de la cabeza relativos a la respiración están sincronizados con las variaciones de amplitud de bandas de frecuencias del espectro a lo largo del tiempo. Los ligeros cambios en la posición inicial del vóxel pueden introducir artefactos en la señal espectroscópica debido a lípidos o diferencia de fases entre tejidos, como en el caso de vóxeles medidos cerca del cráneo.

Los resultados de la investigación parecieran contradecir los resultados de [79] y [146] donde se concluye que no existe influencia significativa del ciclo cardiorrespiratorio en las señales MRS de las repeticiones. Las razones que pueden explicar el desacuerdo se encontraría en el uso de TE y TR por parte de los autores que no permitirían un adecuado muestreo de las perturbaciones producidas por la respiración, especialmente en individuos con una frecuencia respiratoria relativamente alta e irregular.

En el caso de esta investigación, la elección de los valores cortos de TE y TR en los experimentos (23ms / 1070 ms respectivamente) está justificada por la necesidad de incrementar el SNR de las repeticiones y permitir la medición de resonancias en moléculas de interés tales como el mioinositol y esciloinositol, entre otras.

Sin embargo, el uso de TE muy cortos también hace más notable el efecto de las perturbaciones cardiorrespiratorias en las resonancias de lípidos y macromoléculas, lo que impacta especialmente en la estimación de la línea base y por lo tanto en la cuantificación de los metabolitos. En el caso de promedios de repeticiones las perturbaciones cíclicas se minimizan, por lo que los efectos cardiorrespiratorios podrían no alterar significativamente el espectro promedio, al contrario de lo que sucede en espectros resueltos en tiempo, donde el efecto si es significativo.

La inmovilización de la cabeza del sujeto durante las sesiones MRS implicó una reducción de los artefactos en los espectros de las repeticiones, aunque ciertas bandas de frecuencia del espectro continuaron correlacionadas con el ciclo de la respiración, posiblemente como consecuencia de la modulación del campo B_0 por cambios en la susceptibilidad magnética debido a variaciones del volumen de aire ventilado por el sujeto. Como en el caso más general de sujetos no inmovilizados, la aplicación del algoritmo DRIFTER ayudó a reducir en los espectros las variaciones residuales

relacionadas con el ciclo cardiorrespiratorio, tomando como regresores las mediciones fisiológicas realizadas sobre los sujetos durante sus correspondientes sesiones MRS.

Para minimizar artefactos sobre la señal de MRS, elementos tales como dispositivos electrónicos para uso en escáner de resonancia magnética, piezas o tintes metálicos entre otros, deben ser cuidadosamente monitorizados y controlados. Generalmente la presencia de artefactos en MRS debido a agentes externos pasa inadvertida por efecto del promedio de las repeticiones. En el caso de señales MRS resueltas en tiempo, los artefactos son evidentes y afectan la cuantificación de los metabolitos en la repetición. Si la señal que produce el artefacto está no correlacionada con la señal MRS del vóxel como sucede típicamente, métodos de separación de señales fuentes como los implementados en TRSV son capaces de detectar y en ciertos casos eliminar la influencia de los artefactos en las repeticiones.

Uno de los aspectos importantes fue verificar en qué medida la aplicación TRSV sobre los datos de repeticiones afectaba la capacidad de detectar cambios en la concentración de metabolitos. Aunque se contempló realizar experimentos *in vitro* con cambios controlados de concentración, en su lugar se optó por diseñar e implementar un algoritmo de simulación de cambios de concentración de metabolitos en espectros adquiridos *in vivo*.

La simulación de cambios de concentración ofrece una gran flexibilidad y rapidez para la modificación de parámetros experimentales tales como el conjunto de metabolitos que se quiere modificar o la definición de las concentraciones en función del tiempo. Adicionalmente la simulación es un proceso comparativamente más económico y menos dependiente de recursos necesarios para la realización de los experimentos (materiales de laboratorio, tiempo de uso de escáner RM, personal, entre otros).

El algoritmo de simulación de cambios de concentración utiliza las bases *in vitro* de metabolitos tomadas en alto campo (sección 3.7) y ajusta sus constantes de relajación transversal para que correspondan con las de la señal del espectro *in vivo* que se quiere modificar. El cálculo del cambio de las constantes de relajación se realiza mediante un algoritmo de ajuste no lineal Levenberg-Marquardt, que generalmente es bastante exacto. No obstante, la presencia de ruido y artefactos en la señal de espectro *in vivo* pueden alterar el cálculo del ajuste, por lo que se ha añadido al algoritmo la posibilidad de multiplicar la constante de relajación por un factor parametrizable para efectuar una corrección manual.

La mayor versatilidad del algoritmo de simulación reside en la capacidad de expresar cambios arbitrarios de concentración de metabolitos en función del tiempo a través de ecuaciones que representan series temporales. Esto provee una forma elegante y simple de definición de cambios de concentración en el tiempo, pero su implementación actual en TRSV obliga a que el conjunto de

metabolitos que se modifican varíen en forma síncrona siguiendo el mismo patrón de cambio en el tiempo. Aunque generalizar a una ecuación de cambio temporal por cada metabolito es una tarea relativamente sencilla, no se consideró necesario implementar esta característica para los experimentos realizados, por lo que quedaría su incorporación para futuras mejoras del sistema.

Las simulaciones de cambios de concentración sobre espectros *in vivo* permitió comprobar como el programa de cuantificación (LCModel®) detectaba los cambios moleculares inducidos en los espectros con alto grado de fiabilidad en el rango de concentraciones definido para este estudio (sección 4.9). Los cambios de concentración no negativos se realizaron principalmente para tener un comportamiento estable y evitar condiciones de borde en los cálculos que el cuantificador realiza para estimar la línea base, lo que hubiese alterado la fiabilidad del cálculo de concentraciones.

Aunque los criterios de calidad de cuantificación (sección 4.10) han sido definidos *ad hoc*, representan un conjunto necesario de características debería tener una buena cuantificación resuelta en tiempo. En esencia, la información del espectro promedio debe mantenerse, esté o no resuelto en tiempo (criterio C1), y debe mantenerse la linealidad de la cuantificación de las repeticiones resueltas en tiempo respecto a la cuantificación del espectro promedio (criterio C2): dado cualquier metabolito, si promediamos sus cuantificaciones parciales hechas sobre cada repetición resuelta en tiempo, debería dar el mismo resultado que su cuantificación realizada sobre el espectro promedio.

El criterio C3 previene que las repeticiones resueltas en tiempo tiendan a ser el espectro promedio, lo cual sería un caso degenerado que pasaría la evaluación del criterio C2, pero que claramente no es deseable, mientras que el C4 sólo vuelve a tomar el valor máximo de CRB que el cuantificador LCModel establece para los espectros cuantificados con una alta fiabilidad ($CRB \leq 15\%$).

Los resultados de la sección 4.12 muestran cómo los datos procesados por TRSV cumplen con cada uno de los criterios. Metabolito a metabolito, no existe diferencia significativa entre los valores de cuantificación calculados en el espectro promedio resuelto en tiempo y los calculados sobre el espectro promedio sin procesar (criterio C1). Para cualquier metabolito dado, las estadísticas no arrojan diferencias significativas entre el promedio de las cuantificaciones del metabolito calculado sobre las repeticiones resueltas en tiempo y el valor de cuantificación del metabolito calculado sobre el correspondiente espectro promedio (criterio C2). Las repeticiones resueltas en tiempo tienden a parecerse más a su correspondiente repetición no procesada, que al espectro promedio (criterio C3). Finalmente, la cantidad y calidad de cuantificaciones menores al umbral definido ($CRB \leq 15\%$) se incrementa en el caso de las cuantificaciones sobre repeticiones resueltas en tiempo respecto a las cuantificaciones hechas sobre repeticiones no procesadas.

Un ejemplo de la efectividad de estimación de las repeticiones con TRSV se puede apreciar en la Figura 4.74. En la figura se puede comparar un espectro de una repetición procesado con TRSV (en azul) y espectros calculado mediante métodos de media móvil (lineal) y mediana móvil (no lineal)

centrados sobre la misma repetición. Tanto para el cálculo de la media como de la mediana móvil se tomó un número de repeticiones de $N = 10$. En ambos casos TRSV logra una significativa mejora tanto en calidad de la señal (SNR) como en correlación con la repetición original no procesada.

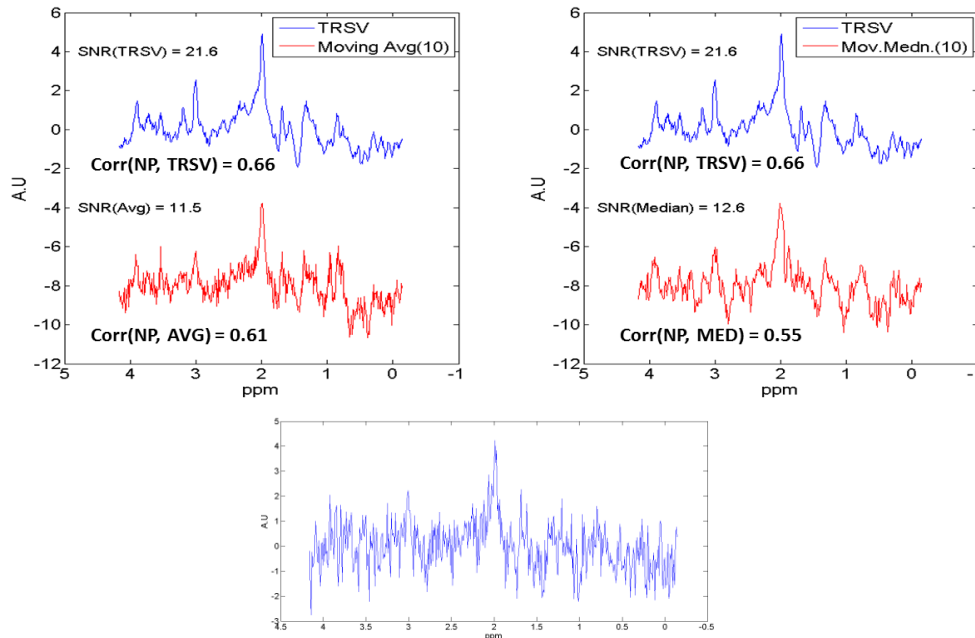


Figura 4.74. Comparación entre un espectro de una repetición procesado con TRSV (azul) y calculado con método de media móvil (izquierda en rojo, 10 repeticiones por bloque) y mediana móvil (derecha, en rojo, 10 repeticiones por bloque). En la parte inferior, espectro de la repetición original sin procesar. Leyenda: NP = espectro de repetición sin procesar, TRSV = espectro de repetición procesado con TRSV, AVG = espectro de repetición media móvil, MED = espectro de repetición mediana móvil.

La validación del método propuesto en este trabajo se llevó a cabo con un clásico experimento funcional. Uno de los más utilizados en neurociencia es el experimento motor de *tapping*, que consiste en tocar el pulgar con cada uno de los dedos de su misma mano de forma repetida y alternada durante intervalos dados de tiempo.

El análisis estadístico de resultados del experimento de *tapping* (sección 4.13) arroja cambios significativos en la concentración de metabolitos en los espectros resueltos en tiempo, mientras que no se encontró cambios significativos las repeticiones no procesadas. Esto indica que es posible detectar de forma fiable cambios en la concentración de metabolitos si se eliminan el ruido y los artefactos que obscurecen variaciones sutiles de concentración en la señal espectroscópica.

Los resultados de la cuantificación en LCMoel® de los espectros procesados con TRSV, muestran una clara reducción de la varianza intrarrepeticiones de los valores de concentración del conjunto seleccionado de metabolitos, tal como se puede observar en los gráficos que se muestran desde la

Figura 4.55 a la Figura 4.66. Los gráficos de la Figura 4.67 y de la Figura 4.68 muestran cómo los índices CRB para las series de repeticiones procesadas con TRSV mejoran muy significativamente a la de sus pares no procesadas, indicando una mejor cuantificación de los espectros procesados con TRSV por parte de LCModel®.

De la Figura 4.69 a la Figura 4.71 se muestran el promedio y el error estándar interrepeticiones de las cuantificaciones calculadas sobre el conjunto de las seis (6) sesiones experimentales. La primera barra con la media y error estándar corresponde al basal (periodo de no actividad, 0-120 seg). La segunda barra, corresponde con el período de actividad motora de la mano derecha (*tapping*), 120-240 seg, y la tercera y última barra corresponde al promedio del periodo post-estímulo (periodo de no actividad, 240-480 seg). En el caso de las repeticiones procesadas con TRSV se puede observar que se detectan cambios significativos en la cuantificación de la creatina total (Cr+PCr) y del mioinositol dentro del intervalo de tiempo de ejecución de la tarea motora.

Sobre la interpretación de los resultados obtenidos para las variaciones de concentración de metabolitos en el tiempo y su relación con la actividad motora realizada, podemos hacer un estudio comparativo con experimentos hechos en nuestro grupo sobre animales de experimentación. Los retrasos en los cambios de los metabolitos producidos por el comienzo de la activación motora son variables en cada metabolito y sujeto experimental, tiempos de retraso comparables con otros estudios[147]-[150].

Un principio básico que subyace a todas las técnicas de neuroimagen, incluyendo la espectroscopía de resonancia magnética, es que los cambios locales de la actividad cerebral pueden ser monitorizados por los cambios en el flujo sanguíneo y el por el metabolismo energético que están asociados con la actividad de un circuito neuronal específico[151]. En palabras más simples, la activación de un área cerebral conlleva un incremento del flujo sanguíneo y el aporte de glucosa y oxígeno que permiten un cambio energético celular de la región involucrada.

La creatina y fosfocreatina que se incrementan de una forma estadísticamente significativa tras la activación del área motora (Figura 4.69 izq.), es un marcador de los sistemas dependientes de energía en las células del SNC, tal como se describió en la sección 1.5.4. En el experimento realizado, la creatina+ fosfocreatina permanece altas al menos 360 seg tras la activación.

A pesar de que la colina y fosfocolina representa un papel importante en la renovación (*turnover*) celular y por lo tanto en el metabolismo, se considera que su incremento se produciría en procesos de hiper celularidad o degradación de la mielina por destrucción de ésta, como en el caso de tumores. En nuestro caso hay una disminución no significativa durante la actividad motora (Figura 4.69 der.). Es posible que su papel en la neurotransmisión colinérgica (sección 1.5.6) explique su disminución tras la activación del área motora.

En cuanto al glutatión se observa una reducción de cerca del 40% durante la activación neuronal (Figura 4.70 izq.) y una vuelta a los valores normales tras el reposo, aunque no se llegan a alcanzar los niveles basales. Teniendo en cuenta el papel antioxidante de glutatión estos cambios son esperables debido al consumo masivo de GSH durante la liberación glutamatérgica.

Respecto al Glu y Gln, aunque nuestro método las detecta de forma individualizada (Figura 4.72), la cuantificación conjunta de Glu+Gln se considera más fiable. Durante la activación motora, las concentraciones de glutamato se elevan, aunque no de forma significativa.

Las razones por las cuales el incremento no es significativo hay que buscarlo en su propio metabolismo. La espectroscopía de resonancia magnética no diferencia entre compartimentos intracelulares y extracelulares, por lo tanto la conversión de glutamato - glutamina es mol a mol, de tal forma que la suma de los dos se neutraliza. Solamente se puede detectar si la síntesis de glutamato se incrementa de forma neta procedente de la glucosa en los astrocitos. Ver apéndice A11 para más detalle.

Algunos autores proponen considerar al Glu+Gln como marcador glial. No obstante debería revisarse este concepto en espectroscopía de resonancia magnética funcional: en su lugar debería relacionarse los niveles de Glu+Gln con la actividad funcional ligada a los cambios de la neurotransmisión glutamatérgica.

Relacionado con el inositol, cuyas funciones se pueden ver enumeradas en la sección 1.5.14, el control de calcio intracelular es la que nos interesa desde el punto de vista funcional. En nuestros resultados se observa una disminución del inositol de forma significativa cuando se produce la activación del área cortical donde se ubica el vóxel (Figura 4.71 izq.). Este cambio creemos que tiene relación con la activación de la cascada de agentes vasodilatadores que generan la hiperemia funcional, registrada indirectamente por la señal BOLD.

Explicando el término de hiperemia funcional, esta consiste en la dilatación de los vasos sanguíneos en el SNC en respuesta a la actividad neuronal. La hiperemia funcional subyacente es un mecanismo celular, conocido como acoplamiento neurovascular. Este se vuelve disfuncional en muchos estados patológico, como la hipertensión, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad de Alzheimer[152]. Una hipótesis destacada sostiene que desborde del glutamato de las sinapsis activas se une a los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) ubicados en los astrocitos. Las cascadas de señalización resultantes abren 2 receptores tipo IP3 (IP3R2), induciendo la liberación de calcio de las reservas internas en el citosol. El aumento en el calcio citosólico inicia la síntesis de los metabolitos del ácido araquidónico vasoactivos, que se difunden en las células musculares lisas vasculares para generar dilataciones vasculares [152]. La principal función del inositol consiste en movilizar Ca^{++} de almacenamiento de orgánulos IP3 y la activación de la proteína quinasa C.

Otro de los metabolitos detectados es el ácido γ -aminobutírico (GABA). Se observa que el GABA se reduce durante la activación neuronal aunque de forma no significativa para el tamaño muestral del estudio (Figura 4.72). Dado el rol del GABA en la reducción de la excitabilidad neural (sección 1.5.5), su reducción en la activación quizás se explique para favorecer la activación de las neuronas glutamatérgicas.

En cuanto al incremento de la glucosa (Figura 4.72) y lactato (Figura 4.73) en el vóxel estudiado esta justificado por la actividad motora: siempre que se produce un incremento de la actividad neuronal se observa un incremento de glucosa y lactato, listo para ser utilizado. Resultados similares hemos encontrado en estudios con animales de experimentación y con las mismas secuencias temporales[147][148][150].

Básicamente los astrocitos aportan la mayor parte de los sustratos para el metabolismo energético neuronal. La transferencia de glucosa a través de las células endoteliales ocurre a través del GLUT1. Glucosa puede entonces ser directamente captada por las neuronas a través del GLUT3 o por los astrocitos a través del GLUT1.

El glucógeno localizado dentro de los astrocitos constituyen una de las principales reserva energética del cerebro. De la glucosa o el glucógeno almacenado en el astrocito se lanza lactato hacia las neuronas mediante transportadores de monocarboxilatos (MCT). La producción energética de la glucosa y lactato se resumen en el apéndice A14.

Para finalizar, el análisis del experimento motor no ofrece un resultado que permita determinar un modelo de variación de la concentración de metabolitos respecto al tiempo, similar al modelo HRF para la señal BOLD. Para esto es necesario realizar mayor cantidad de experimentos que provean datos suficientes para poder definir un modelo de función de respuesta a estímulos para los cambios de concentración de cada metabolito.

Capítulo 5:Conclusiones

A continuación se presenta el resumen de las conclusiones y contribuciones de esta tesis, así como las direcciones a las que pueden dirigirse los futuros esfuerzos de investigación basados en los resultados obtenidos.

5.1 Conclusiones

1. La principal contribución de este trabajo ha sido la definición e implementación de un método para mejorar la calidad y resolución temporal de las repeticiones MRS individuales, que permitiría la cuantificación resuelta en tiempo de las moléculas de interés biológico en el sistema nervioso central, tanto en investigación científica sobre personas sanas como en el diagnóstico de patologías.
2. Se ha determinado en este trabajo que el tipo de técnica más adecuada para la separación de fuentes a partir del conjunto de señales observadas corresponde a los algoritmos de separación de fuentes que explotan correlaciones temporales utilizando estadísticas de segundo orden, debido a la característica no estacionaria de las señales MRS y los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas.
3. Se ha establecido mediante simulaciones que, dentro del conjunto de algoritmos estudiados, la composición propuesta de algoritmos de separación de fuentes basados en estadísticas de segundo orden ofrece un rendimiento óptimo de uso de recursos tiempo de cálculo y poder de separación de componentes de señal, facilitando la reducción de artefactos y ayudando a incrementar la fiabilidad en la cuantificación de repeticiones de espectros.
4. Se ha desarrollado un software bajo ambiente Matlab® para la lectura, exportación, visualización y procesamiento de señales espectroscópicas multicanal 1H MRS SV almacenadas formato nativo .7 (PFile), integrable en la plataforma de RM y que maximiza el uso de código vectorial para reducir los tiempos de procesamiento de datos.
5. Se ha desarrollado un algoritmo basado en spline cúbica para la reducción del pico residual de agua, que aumenta la calidad de la separación y disminuye el número de componentes obtenidos por la separación de señales realizada por TRSV, en comparación con la reducción de agua realizada por el algoritmo HLSVD-PRO.
6. Se ha desarrollado un sistema de vídeo monocular compatible con RM para controlar la calidad de las señales espectroscópicas adquiridas, con el que se pudo comprobar la influencia de la respiración sobre los movimientos periódicos de la cabeza del sujeto cuando ésta no se encuentra adecuadamente inmovilizada. Los movimientos de la cabeza alteran la localización inicial del vóxel objetivo, introduciendo señales de lípidos o tejidos que producen artefactos no deseados en la señal espectroscópica.

7. El método TRSV reduce los artefactos de señal con origen fisiológico, disminuye las cotas Cramér-Rao de las cuantificaciones sobre repeticiones y aumenta el número de moléculas cuantificadas de forma confiable por LCMoel® dentro de una serie temporal de repeticiones de espectro. Como consecuencia de lo anterior, TRSV incrementa la resolución temporal al evitar el clásico promediado de repeticiones que busca lograr una señal con la suficiente SNR para lograr una cuantificación confiable de los metabolitos de interés.
8. Los algoritmos de TRSV posibilitan la detección y reducción de artefactos de origen instrumental, incluyendo componentes de frecuencia relacionados con señales externas de radiofrecuencia o perturbaciones del campo magnético del escáner de RM.
9. Se ha validado el método TRSV mediante simulación de cambios en la concentración de metabolitos en espectros *in vivo*. Estos metabolitos provienen de bases de datos obtenidas en equipos de resonancia magnética nuclear de alto campo de nuestra Universidad. Esta validación muestra como cambios moleculares en los espectros son detectados con alto grado de fiabilidad en los rangos de concentraciones estudiados.
10. Se ha mostrado en un experimento con sujetos voluntarios que durante la ejecución de un paradigma motor (*tapping*), se pudieron detectar cambios significativos en la concentración de metabolitos en las repeticiones de espectros procesadas con TRSV, mientras que no se pudieron detectar cambios significativos en las mismas repeticiones sin procesar. Esto indica que es posible hacer un seguimiento más resuelto en tiempo de los cambios de concentración de metabolitos en cerebro respecto a lo que es posible lograr en términos clásicos con repeticiones promediadas de espectros.

5.2 Trabajo de Investigación a futuro

La mayor resolución en tiempo ofrece una oportunidad para estudiar las posibles correlaciones entre las concentraciones de metabolitos calculadas repetición a repetición y encontrar patrones característicos en las variaciones de las concentraciones que ayuden al diagnóstico, prognosis o elaboración de perfiles bioquímicos asociados a tumores o desórdenes metabólicos u otras patologías en humanos. Para esto es necesario realizar un gran número de pruebas de aplicación del método TRSV sobre datos MRS ¹H SV *in vivo*.

En cuanto a la aplicación de TRSV en clínica, es necesario minimizar el esfuerzo que se requiere para procesar los datos de cada sesión de espectroscopía. Esto implica la implementación de procedimientos integrados con los protocolos existentes de adquisición de espectros que automaticen su procesamiento con TRSV, de forma que requiera un mínimo de información a ser provista por el operador.

Otro aspecto más técnico se refiere a la paralelización de los algoritmos de TRSV con la finalidad de obtener un mejor rendimiento en tiempo de ejecución sobre plataformas multiprocesador y reducir los lapsos de procesamiento que dependen no linealmente del número de repeticiones, número de canales por bobina, del número de componentes calculados por los algoritmos de separación de fuentes y del tamaño (número de puntos) de las señales.

El presente método utiliza un conjunto mínimo de información previa para el procesamiento de las repeticiones, tal como la ubicación de resonancias de moléculas destacadas en el dominio de frecuencias. Esta información es utilizada principalmente para operaciones de centrado del espectro, y aunque está actualmente ligada a espectroscopía MRS ^1H SV, es relativamente sencilla de generalizar, implicando la extensión natural de la aplicación del método TRSV a otras técnicas espectroscópicas basadas en núcleos diferentes al protón.

Referencias

- [1] Cecil K. MR Spectroscopy of Metabolic Disorders. *Neuroimag Clin N Am* 16 (2006) 87–116
- [2] Slotboom, J. et al. 2009. Reliability testing of in vivo magnetic resonance spectroscopy (MRS) signals and signal artifact reduction by order statistic filtering. *Meas. Sci. Technol.* 20 (10) 104030 doi:10.1088/0957-0233/20/10/104030
- [3] Slotboom, J.; Van Ormondt, D. (2008). Reliability testing of in vivo 1H-MRS-signals and elimination of signal artifacts by median filtering. *Imaging Systems and Techniques, 2008. IST 2008. IEEE International Workshop on*, vol., no., pp.283-288, 10-12 Sept. 2008. doi: 10.1109/IST.2008.4659985
- [4] Zaitsev, M., Speck, O., Hennig, J. and Büchert, M. (2009), Single-voxel MRS with prospective motion correction and retrospective frequency correction. *NMR Biomed.*, 23: 325–332. doi: 10.1002/nbm.1469
- [5] Hao, J., Zou, X., Wilson, M. P., Davies, N. P., Sun, Y., Peet, A. C. and Arvanitis, T. N. (2009), A comparative study of feature extraction and blind source separation of independent component analysis (ICA) on childhood brain tumour 1H magnetic resonance spectra. *NMR Biomed.*, 22: 809–818. doi: 10.1002/nbm.1393
- [6] Hao, J., Zou, X., Wilson, M., Davies, N. P., Sun, Y., C. Peet, A. and N. Arvanitis, T. (2012), A hybrid method of application of independent component analysis to in vivo 1H MR spectra of childhood brain tumours. *NMR Biomed.*, 25: 594–606. doi: 10.1002/nbm.1776
- [7] Kalyanam R., Boutte D., Gasparovic C., Hutchison K., Calhoun Brain V (2013). Group independent component analysis of MR spectra. *Behavior*, 3(3):229–242.
- [8] China A. Is it Possible to Extract Metabolic Pathway Information from in vivo H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Data? (2011). Reporte interno. url:<http://arxiv.org/pdf/1008.2521>
- [9] China A, González-Mora JL. Structural Analysis of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Data. *BIOINFORMATICS* 2013: 212-222
- [10] LCModel, <http://s-provencher.com/pages/lcmodel.shtml>, web. 07 julio 2014.
- [11] Naressi A, Couturier C, Devos J, Janssen M, Mangeat C, de Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. *MAGMA*, 2001. url: <http://www.mrui.uab.es/mrui>. web julio 2014.
- [12] Osorio-Garcia M, Sima D, Nielsen F, Himmelreich U, Van Huffel S. Quantification of magnetic resonance spectroscopy signals with line shape estimation. *J. Chemometrics* 2011; 25: 183–192.
- [13] Ratiney H, Coenradie Y, Cavassila S, van Ormondt D, Graveron-Demilly D. Time domain quantitation of 1H short echo-time signals: background accommodation. *MAGMA* 2004; 16: 284–296.
- [14] Vanhamme L, den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J. Magn. Res.* 1997; 129: 35–43.
- [15] Tate A, Underwood J, Acosta D, Julià-Sapé M, Majós C, Moreno-Torres A, Howe F, van der Graaf M, Lefournier V, Murphy M, Loosemore A, Ladroue C, Wesseling P, Bosson J, Cabañas M, Simonetti A, Gajewicz W, Calvar J, Capdevila A, Wilkins P, Bell B, Rémy C, Heerschap A, Watson D, Griffiths J,

- Arús C. Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR Biomed.* 2006; 19(4): 411–434.
- [16] Mosconi E, Sima D, Osorio M, Fontanella M, Fiorini S, Van Huffel S, Marzola P. Different quantification algorithms may lead to different results: a comparison using proton MRS lipid signals. *NMR Biomed.* 27 (2014) pp. 431–443.
- [17] Helms G. The principles of quantification applied to in vivo proton MR spectroscopy. *European Journal of Radiology* 67 (2008) pp. 218–229.
- [18] Raschke F, Fuster-Garcia E, Opstad K, Howe F. Classification of single-voxel ^1H spectra of brain tumours using LCMoDel. *NMR Biomed.* 25 (2012) pp. 322–331.
- [19] *Multidimensional NMR methods for the solution state*, 2010, Gareth A. Morris and James W. Emsley (eds.). Wiley, 2010.
- [20] De Graaf R. (2007). In *Vivo NMR Spectroscopy* (2nd ed). John Wiley & Sons, Ltd. doi: 10.1002/9780470512968
- [21] McRobbie, D, Moore E, Graves M, Prince M. (2007). *MRI From picture to proton* (2nd ed). Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-86527-2.
- [22] Bloch F, Siegert A. (1940). Magnetic resonance for nonrotating fields. *Phys Rev* 57, pp. 522–527.
- [23] Purcell E, Torrey H, Pound R. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69, 37–38 (1946).
- [24] Bloch F, Hansen W, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 69, 127 (1946).
- [25] Proctor W, Yu F. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *Phys. Rev.* 77, 717 (1950).
- [26] Dickinson W. Dependence of the F19 nuclear resonance position on chemical compound. *Phys. Rev.* 77, 736 (1950).
- [27] Ernst R, Anderson WA. Applications of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev. Sci. Instrum.* 37, 93–102 (1966).
- [28] Wright, S. M. and Wald, L. L. (1997), Theory and application of array coils in MR spectroscopy. *NMR Biomed.*, 10: 394–410. doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199712)10:8<394::AID-NBM494>3.0.CO;2-0
- [29] Brown, M. A. (2004), Time-domain combination of MR spectroscopy data acquired using phased-array coils. *Magn Reson Med*, 52: 1207–1213. doi: 10.1002/mrm.20244
- [30] Strasser, B., Chmelik, M., Robinson, S. D., Hangel, G., Gruber, S., Trattinig, S. and Bogner, W. (2013), Coil combination of multichannel MRSI data at 7 T: MUSICAL. *NMR Biomed.*, 26: 1796–1805. doi: 10.1002/nbm.3019
- [31] Marshall I, Higinbotham J, Bruce S, Freise A, (1997), Use of Voigt Lineshape for Quantification of in Vivo ^1H Spectra, *MRM* 37:651-657.
- [32] Blümich B. (2003). *NMR Imaging of Materials*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-852676-6.
- [33] Ernst R, Bodenhausen G, Wokaun A. *Principles of NMR in One and Two Dimensions*, Clarendon Press, Oxford, 1987.
- [34] Nyquist H. Certain Topics in Telegraph Transmission Theory. American Institute of Electrical Engineers, Transactions of the, vol.47, no.2, pp.617-644, April 1928. doi: 10.1109/T-AIEE.1928.5055024 doi: 10.1109/5.989875

- [35] Shannon C. "Communication in the Presence of Noise," Proceedings of the IRE , vol.37, no.1, pp.10,21, Jan. 1949, doi: 10.1109/JRPROC.1949.232969
- [36] Cabanes E, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Simond G, Cozzone P, (2001), Optimization of residual water signal removal by HLSVD on simulated short echo time proton MR spectra of the human brain. *J Magn Reson* 150, 116–125.
- [37] Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W, (1987), Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *J Magn Reson* 72, 502–508.
- [38] Frahm J, Bruhn H, Gyngell M, Merboldt K, Hanicke W, Sauter R, (1989), Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med* 9, 79–93.
- [39] Bottomley P, (1984), Selective volume method for performing localized NMR spectroscopy. US patent 4480228.
- [40] Bottomley P, (1987), Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 508, 333–348.
- [41] Clayton D, Elliott M, Leigh J, Lenkinski R,(2001), 1H Spectroscopy without Solvent Suppression: Characterization of Signal Modulations at Short Echo Times, *Journal of Magnetic Resonance*, Volume 153, Issue 2, December 2001, Pages 203-209, ISSN 1090-7807, <http://dx.doi.org/10.1006/jmre.2001.2442>.
- [42] Haase A, Frahm J, Hanicke W, Matthaei D, (1985), 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging, *Phys Med Biol* 30, 341–344.
- [43] Dreher W, Leibfritz D, (2005), New method for the simultaneous detection of metabolites and water in localized in vivo 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 54, 190–195.
- [44] Cichocki A, Amari S (2003), *Adaptive Blind Signal and Image Processing*, John Wiley, Chichester, UK, ISBN 0471-60791-6.
- [45] Theis F, Cichocki A, Yeredor A, Zibulevsky M (Eds.).(2012).Latent variable analysis and signal separation, *Signal Processing*, Volume 92, Issue 8, August 2012. ISSN 0165-1684.
- [46] Comon P., Jutten C. (2010). *Handbook of Blind Source Separation: Independent Component Analysis and Applications* (1st ed.). Academic Press.
- [47] Larsen J, Hansen L, Kolenda T, *On Independent Component Analysis for Multimedia Signals*, in *Multimedia Image and Video Processing*, pp. 175–199, CRC Press, 2000.
- [48] Natt, O., Bezkorovaynyy, V., Michaelis, T. and Frahm, J. (2005), Use of phased array coils for a determination of absolute metabolite concentrations. *Magn Reson Med*, 53: 3–8. doi: 10.1002/mrm.20337
- [49] Jian M, Zengqi S, Guangbo D, Guihai X. (2005). Wavelet Denoise on MRS Data Based on ICA and PCA. *Advances in Neural Networks – ISNN 2005. Lecture Notes in Computer Science* Volume 3498, 2005, pp 748-753. http://dx.doi.org/10.1007/11427469_119.
- [50] Tang A, Matthew T, Christopher J. (2004), Validation of SOBI components from high-density EEG. *Neuroimage* 25 (2004), pp. 539-553.
- [51] Ladroue C, Howe F, Griffiths J, Tate A. (2003), Independent component analysis for automated decomposition of in vivo magnetic resonance spectra. *Magn Reson Med*, 50: 697–703. doi: 10.1002/mrm.10595.

- [52] Amari S, Cichocki A. (1998). Adaptive blind signal processing – neural network approaches. Proc. IEEE, 86:1186-1187.
- [53] Comon P. (1994) Independent component analysis, a new concept? Signal Process. 36(1994) 287–314.
- [54] Rosenblatt M. (1956), Remarks on Some Nonparametric Estimates of a Density Function. The Annals of Mathematical Statistics 27 (3): 832. doi:10.1214/aoms/1177728190.
- [55] Parzen E. (1962). On Estimation of a Probability Density Function and Mode. The Annals of Mathematical Statistics 33 (3): 1065. doi:10.1214/aoms/1177704472. JSTOR 2237880.
- [56] Hyvärinen A. Karhunen J, Oja E. (2001). Independent Component Analysis. John Wiley & Sons. ISBN 0-471-22131-7
- [57] Rickard S, Fallon M, The Gini index of speech, Conf. Inf. Sci. Syst Mar. 2004.
- [58] Choi S, Belouchrani A. (2002), Second order nonstationary source separation. Journal of VLSI Signal Processing, 32 (2002), pp.93-104.
- [59] Cardoso JF, Souloumiac A, Blind beam-forming for non-Gaussian signals, IEE Proceedings-F, pp. 362-370, Vol. 140, 1993.
- [60] Tong, L.; Soon, V.C.; Huang, Y.; Liu, R., "AMUSE: a new blind identification algorithm," Circuits and Systems, 1990., IEEE International Symposium on , vol., no., pp.1784,1787 vol.3, 1-3 May 1990. doi: 10.1109/ISCAS.1990.111981
- [61] Georgiev P, Cichocki A. (2001), Blind source separation via symmetric eigenvalue decomposition, in Proceedings of Sixth International Symposium on Signal Processing and its Applications, Aug. 2001, pp. 17-20, Kuala Lumpur, Malaysia, 2001
- [62] Belouchrani A., Abed-Meraim K., Cardoso J., Moulines E. (1993). Second-order blind separation of temporally correlated sources. Proc. Int. Conf. on Digital Sig. Proc (Cyprus). pp. 346-351.
- [63] Belouchrani A., Cichocki A. (2000). Robust whitening procedure in blind source separation context. Electronics Letters, Vol. 36, No. 24, 2000. pp. 2050-2053.
- [64] Choi, S.; Cichocki, A., "Blind separation of nonstationary sources in noisy mixtures, Electronics Letters , vol.36, no.9, pp.848,849, 27 Apr 2000. doi: 10.1049/el:20000623
- [65] Xi-Lin Li and Xian-Da Zhang. (2007), Non-orthogonal Joint Diagonalization Free of Degenerate Solution, IEEE Trans. on Signal Processing 2007.
- [66] Belouchrani A, Abed-Meraim K, Cardoso JF, Moulines E. (1997). A blind source separation technique using second-order statistics, IEEE Transactions on Signal Processing, 45 (2), 434-444
- [67] Jolliffe I, Principal Component Analysis, Springer, New York, NY, USA, 2002.
- [68] Hyvärinen A. Independent Component Analysis: Recent Advances. Philosophical Transactions of the Royal Society A, 371:20110534, 2013
- [69] Cardoso J, Souloumiac A. (1996). Jacobi angles for simultaneous diagonalization. SIAM J. Mat. Anal. Appl., 17(1):161–164.
- [70] Pham D. (2001). Joint Approximate Diagonalization of Positive Definite Hermitian Matrices. SIAM. J. Matrix Anal. & Appl., 22(4), 1136–1152.
- [71] Wax M, Sheinvald J. (1997). A Least-Squares Approach to Joint Diagonalization. IEEE Signal Processing Letters 4 (2), pp. 52:53

- [72] Martini N, Santarelli M, Giovannetti G, Milanesi M, De Marchi D, Positano V, Landini L. (2010). Noise correlations and SNR in phased-array MRS. *NMR Biomed.*, 23: 66–73. doi: 10.1002/nbm.1429
- [73] Ohliger, M. A. and Sodickson, D. K. (2006), An introduction to coil array design for parallel MRI. *NMR Biomed.*, 19: 300–315. doi: 10.1002/nbm.1046
- [74] Van der Veen A. (2001). Joint Diagonalization via Subspace Fitting Techniques. Proc. IEEE ICASSP 2001, Salt Lake, USA.
- [75] Akaike H. (1973). Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. Proc. 2nd International Symposium on Information Theory, Budapest, pp. 267-281.
- [76] Schwarz, Gideon. Estimating the Dimension of a Model. *Ann. Statist.* 6 (1978), no. 2, 461--464. doi:10.1214/aos/1176344136. <http://projecteuclid.org/euclid.aos/1176344136>.
- [77] Wax M, Kailath T. (1985). Detection of Signals by Information Theoretic Criteria. *IEEE Trans. on Acoustic Speech and Signal Processing*, Vol. ASSP-33, No. 2.
- [78] Roemer, P. B., Edelstein, W. A., Hayes, C. E., Souza, S. P. and Mueller, O. M. (1990), The NMR phased array. *Magn Reson Med*, 16: 192–225. doi: 10.1002/mrm.1910160203
- [79] Katz-Brull, R. and Lenkinski, R. E. (2004), Frame-by-frame PRESS 1H-MRS of the brain at 3 T: The effects of physiological motion. *Magn Reson Med*, 51: 184–187. doi: 10.1002/mrm.10670
- [80] Andrews-Shigaki B., Armstrong B., Zaitsev, M., Ernst T. (2011). Prospective Motion Correction for Magnetic Resonance Spectroscopy Using Single Camera Retro-Grate Reflector Optical Tracking. *J Magn Reson Imaging*. Feb 2011; 33(2): 498–504. doi: 10.1002/jmri.2246
- [81] Dementhon D., Davis L. (1995). Model-based object pose in 25 lines of code. *International Journal of Computer Vision*, June 1995, Volume 15, Issue 1-2, pp 123-141
- [82] Schweighofer, G.; Pinz, A. (2006). Robust Pose Estimation from a Planar Target. *Pattern Analysis and Machine Intelligence*, IEEE Transactions on, vol.28, no.12, pp.2024-2030, Dec. 2006. doi: 10.1109/TPAMI.2006.252
- [83] Lu C, Hager G, Mjolsness, E. (2000) "Fast and globally convergent pose estimation from video images," *Pattern Analysis and Machine Intelligence*, IEEE Transactions on, vol.22, no.6, pp.610,622, Jun 2000 doi: 10.1109/34.862199
- [84] Yang Y; Cao O., Lo C.; Zhang Z. (2009) Pose Estimation Based on Four Coplanar Point Correspondences. *Fuzzy Systems and Knowledge Discovery, 2009. FSKD '09. Sixth International Conference on*, vol.5, no., pp.410-414, 14-16 Aug. 2009. doi: 10.1109/FSKD.2009.310
- [85] Nistér D. (2003). An Efficient Solution to the Five-Point Relative Pose Problem. *CVPR*, 195-202, 2003.
- [86] Ernst T., Li J. (2011). A novel phase and frequency navigator for 1H MRS using water suppression cycling. *Magn Reson Med*. Jan 2011; 65(1): 13–17. doi: 10.1002/mrm.22582
- [87] Keating, B., Deng, W., Roddey, J. C., White, N., Dale, A., Stenger, V. A. and Ernst, T. (2010), Prospective motion correction for single-voxel 1H MR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 64: 672–679. doi: 10.1002/mrm.22448
- [88] Nathan White CR, Shankaranarayanan A, Han E, Rettmann D, Santos J, Kuperman J, Dale A. PROMO - Real-time Prospective Motion Correction in MRI Using Image-based Tracking. *Magn Reson Med*. 2010; 63(1):91–105.

- [89] Roddey, C.; Shankaranarayanan, A.; Han, ET.; White, N.; Dale, A. (2008). Motion insensitive imaging using 3D PROspective MOTion (PROMO) correction with region-of-interest tracking. Toronto, Canada. Berkeley, USA: ISMRM; 2008.
- [90] Thiel, T., Czisch, M., Elbel, G. K. and Hennig, J. (2002), Phase coherent averaging in magnetic resonance spectroscopy using interleaved navigator scans: Compensation of motion artifacts and magnetic field instabilities. *Magn Reson Med*, 47: 1077–1082. doi: 10.1002/mrm.10174
- [91] Bolan, P. J., Meisamy, S., Baker, E. H., Lin, J., Emory, T., Nelson, M., Everson, L. I., Yee, D. and Garwood, M. (2003), In vivo quantification of choline compounds in the breast with 1H MR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 50: 1134–1143. doi: 10.1002/mrm.10654
- [92] Bolan, P. J., Henry, P.-G., Baker, E. H., Meisamy, S. and Garwood, M. (2004), Measurement and correction of respiration-induced B0 variations in breast 1H MRS at 4 Tesla. *Magn Reson Med*, 52: 1239–1245. doi: 10.1002/mrm.20277
- [93] Qingjia Bao, Jiwen Feng, Li Chen, Fang Chen, Zao Liu, Bin Jiang, Chaoyang Liu, A robust automatic phase correction method for signal dense spectra, *Journal of Magnetic Resonance*, Volume 234, September 2013, Pages 82-89, ISSN 1090-7807, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2013.06.012>.
- [94] Kreis, R. (2004), Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *NMR Biomed.*, 17: 361–381. doi: 10.1002/nbm.891.
- [95] Jansen J., Backes W., Nicolay K., Kooi M.E. 1H MR Spectroscopy of the Brain: Absolute Quantification of Metabolites. *Radiology* 2006 240:2, 318-332.
- [96] Zaitsev M., Dold C., Sakas G., Hennig J., Speck O. (2006). Magnetic resonance imaging of freely moving objects: prospective real-time motion correction using an external optical motion tracking system, *NeuroImage*, Volume 31, Issue 3, 1 July 2006, Pages 1038-1050, ISSN 1053-8119, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.039>.
- [97] Krüger G, Glover G. (2001). Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* 46, pp. 631–637.
- [98] Biswal, B., Deyoe, E. A. and Hyde, J. S. (1996), Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters. *Magn Reson Med*, 35: 107–113. doi: 10.1002/mrm.1910350114
- [99] Glover, G. H., Li, T.-Q. and Ress, D. (2000), Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med*, 44: 162–167. doi: 10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E
- [100] Särkkä S., Solin A., Nummenmaa A., Vehtari A., Auranen A., Vanni S., Lin FH. Dynamic retrospective filtering of physiological noise in BOLD fMRI: DRIFTER, *NeuroImage*, Volume 60, Issue 2, 2 April 2012, Pages 1517-1527, ISSN 1053-8119, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.067>.
- [101] Pattany PM, Khamis IH, Bowen BC, et al. Effects of physiologic brain motion on proton spectroscopy: quantitative analysis and correction with cardiac gating. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:225–30
- [102] Felblinger, J., Kreis, R. and Boesch, C. (1998), Effects of physiologic motion of the human brain upon quantitative 1H-MRS: analysis and correction by retro-gating. *NMR Biomed.*, 11: 107–114. doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199805)11:3<107::AID-NBM525>3.0.CO;2-I

- [103] Thomas C, Harshman R, Menon R. (2002), Noise Reduction in BOLD-Based fMRI Using Component Analysis, *NeuroImage*, Volume 17, Issue 3, November 2002, Pages 1521-1537, ISSN 1053-8119, <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1200>.
- [104] Deckers R, van Gelderen P, Ries M, Barret O, Duyn J, Ikonomidou V, Fukunaga M, Glover G, de Zwart J, (2006), An adaptive filter for suppression of cardiac and respiratory noise in MRI time series data. *NeuroImage*, Volume 33, Issue 4, December 2006, Pages 1072-1081, ISSN 1053-8119, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.006>.
- [105] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic-resonance image of rodent brain at high magnetic-fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1), 68-78.
- [106] Jiang L, Gulanski B, De Feyter H, Weinzimer S, Pittman B, Guidone E, Koretski J, Harman S, Petrakis I, Krystal J, Manson G. (2013). Increased brain uptake and oxidation of acetate in heavy drinkers. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1605–1614. doi:10.1172/JCI65153.
- [107] Onofre J, Martínez H, Londoño O. (2002). La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano: Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3(4), pp. 207-210.
- [108] Dahlberg D, Ivanovic J, Hassel B. (2014) High extracellular concentration of excitatory amino acids glutamate and aspartate in human brain abscess. *Neurochemistry International* 69 (2014), pp 41–47.
- [109] Walliman T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K. (1992). Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem. J.* (1992), 281, pp 21-40
- [110] Neale, J. H., Bzdega, T. and Wroblewska, B. (2000), N-Acetylaspartylglutamate: The Most Abundant Peptide Neurotransmitter in the Mammalian Central Nervous System, *Journal of Neurochemistry*, 75: 443–452. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0750443.x
- [111] Neale J, Olszewski R, Zuo1 D, Janczura K, Profaci C, Lavin K, Madore J, Bzdega T. (2011). Advances in Understanding the Peptide Neurotransmitter NAAG and Appearance of a New Member of the NAAG Neuropeptide Family. *J Neurochem*. 2011 August; 118(4): 490–498. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07338.x.
- [112] Cohen B, Renshaw P, Stoll A, Wurtman R, Yurgelun-Todd D, Babb S. (1995). Decreased brain choline uptake in older adults. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *JAMA*. 1995 Sep 20. 274 (11), pp. 902-907.
- [113] Schliebs R, Arendt T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research* 221 (2011), pp. 555–563.
- [114] Muñoz S, Cvorov V, Armitage P, Marshall Ian, Bastin M, Wardlaw J. (2008). Choline and Creatine Are Not Reliable Denominators for Calculating Metabolite Ratios in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2008, 39, pp. 2467-2469.
- [115] McLean M, Woermann F, Barker G, Duncan J. (2000). Quantitative Analysis of Short Echo Time 1H-MRSI of Cerebral Gray and White Matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, pp. 401–411.
- [116] Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D. (2005). Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* (2005), 128, pp. 1016–1025.

- [117] Vallejo-Illarramendi A, María Domercq M, Pérez-Cerdá F, Ravid R, Carlos Matute C. (2006). Increased expression and function of glutamate transporters in multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease*, 21 (2006), pp 154 – 164.
- [118] Muhlert N, Atzori M, De Vita E, Thomas D, Samson R, Wheeler-Kingshott C, Geurts J, Miller D, Thompson A, Ciccarelli O. (2014). Memory in multiple sclerosis is linked to glutamate concentration in grey matter regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: January 15, 2014, doi:10.1136/jnnp-2013-306662
- [119] Pfeuffer J, Tkáč I, Provencher S, Gruetter R. (1999) Toward an in Vivo Neurochemical Profile: Quantification of 18 Metabolites in Short-Echo-Time 1H NMR Spectra of the Rat Brain, *Journal of Magnetic Resonance*, Volume 141, Issue 1, November 1999, Pages 104-120, ISSN 1090-7807, <http://dx.doi.org/10.1006/jmre.1999.1895>.
- [120] Hoffman L, Slotboom J, Boesch C, Kreis R. (2001). Characterization of the Macromolecule Baseline in Localized 1H-MR Spectra of Human Brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46, pp.855–863.
- [121] Sian J, Dexter D, Lees A, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, Jenner P, Marsden C. (1994) Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol* 36, pp. 348–355.
- [122] A Hijnen N, Elevelt A, Pikkemaat J, Bos C, Bartels L, Grull H, (2013), The magnetic susceptibility effect of gadolinium-based contrast agents on PRFS-based MR thermometry during thermal interventions, *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2013, 1-8, <http://dx.doi.org/10.1186/2050-5736-1-8>
- [123] PowerLab, ADInstruments, <http://www.adinstruments.com/products/powerlab>, web. 16 junio 2014.
- [124] LabChart, ADInstruments, <http://www.adinstruments.com/products/labchart>, web. 16 junio 2014.
- [125] Presentation, Neurobehavioral Systems, <http://www.neurobs.com/>, web. 16 junio 2014.
- [126] Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*. 1993;30:672–679.
- [127] Matlab, MathWorks Inc, Natick, Massachusetts, USA, <http://www.mathworks.com/>, web. 07 Julio 2014.
- [128] Hernández JA, Betancort M. ULLRtoolbox – Herramienta para análisis estadístico. Departamento Psicobiología y Metodología, Facultad de Psicología, Univ. de La Laguna, Islas Canarias, España. <https://sites.google.com/site/ullrtoolbox>
- [129] R Core Team (2014). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Viena, Austria. <http://www.R-project.org>.
- [130] Kanowski M, Kaufmann J, Braun J, Bernarding J, Tempelmann C, (2004), Quantitation of simulated short echo time 1H human brain spectra by LCMoel and AMARES. *Magn Reson Med*, 51: 904–912. doi: 10.1002/mrm.20063
- [131] Dager S, Corrigan N, Richards T, Posse S, (2008), Research applications of magnetic resonance spectroscopy to investigate psychiatric disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Apr;19(2):81–96.
- [132] Tzika, A, Astrakas L, Zarifi M, Zurakowski D, Poussaint T, Goumnerova L, Tarbell N, Black P, (2004), Spectroscopic and perfusion magnetic resonance imaging predictors of progression in pediatric brain tumors. *Cancer*, 100: 1246–1256. doi: 10.1002/cncr.20096

- [133] Wu R, Chen Y, Liu W, Qiu Q, Kong K, Brugge K, Mikulis D, Ye J, (2011), Exploration of noninvasive mapping of brain pH with 31P magnetic resonance spectroscopy, *Biomedical Engineering and Informatics (BMEI)*, 2011 4th International Conference on , vol.1, no., pp.286,289, 15-17 Oct. 2011, doi: 10.1109/BMEI.2011.6098260
- [134] Pouillet J, Sima D, Simonetti A, De Neuter B, Vanhamme L, Lemmerling P, Van Huffel S. (2007), An automated quantitation of short echo time MRS spectra in an open source software environment: AQSES. *NMR Biomed.*, 20: 493–504. doi: 10.1002/nbm.1112
- [135] Cichocki A, Amari S, Siwek K. ICALAB toolbox for signal processing, <http://www.bsp.brain.riken.jp/ICALAB/>, web. 19 junio 2014.
- [136] Cruces S, Cichocki A, Amari S (2001), Criteria for the Simultaneous Blind Extraction of Arbitrary Groups of Sources, 3rd international conference on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation, San Diego, California, USA, 2001.
- [137] Cruces S, Cichocki A, Amari S (2002), On a new blind signal extraction algorithm: different criteria and stability analysis, *IEEE Signal Processing Letters*, vol. 9, no. 8, pp. 233-236, 2002.
- [138] Cruces S, Cichocki A (2003), Combining blind source extraction with joint approximate diagonalization: Thin Algorithms for ICA, *Proc. of the Fourth Symposium on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation*, Japan, pp. 463-469, 2003.
- [139] Hansen L, Larsen J, Kolenda T, Blind detection of independent dynamic components, In *proc. IEEE ICASSP'2001*, vol. 5, pp. 3197–3200, 2001.
- [140] Cruces S, Castedo L, Cichocki A (2002), Robust blind source separation algorithms using cumulants, *Neurocomputing*, vol. 49, pp. 87-118, 2002.
- [141] Cruces S, Castedo L, Cichocki A (2002), Novel Blind Source Separation Algorithms Using Cumulants, *IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, Vol. V, pp. 3152-3155, Istanbul, Turkey, June 2000.
- [142] Choi S., Cichocki A., Belouchrani A., Blind separation of second-order nonstationary and temporally colored sources, *Statistical Signal Processing*, 2001. *Proceedings of the 11th IEEE Signal Processing Workshop on*, 2001, 444-447
- [143] Modroño, C. (2012). *Teoría de la mente y neuronas espejo en entornos complejos: estudio mediante resonancia magnética*. Tesis Doctoral, Dep. de Fisiología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. ISBN: 978-84-15910-75-6. URI: <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/48>
- [144] Posse S, Cuenod CA, Lebihan D. Human brain—proton diffusion MR spectroscopy. *Radiology* 1993;188:719–725.
- [145] Posse S, Cuenod CA, Lebihan D. Motion Artifact Compensation in 1H Spectroscopic Imaging by Signal Tracking. *J Magnetic Resonance, Series B* 10/1993; 102(2):222–227. DOI: 10.1006/jmrb.1993.1088
- [146] Pattany P, Massand M, Bowen B, Quencer R. Quantitative Analysis of the Effects of Physiologic Brain Motion on Point-Resolved Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 May;27(5):1070-3
- [147] Roche R, Salazar P, Martín M, Marcano F, González-Mora JL. Simultaneous measurements of glucose, oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin in exposed rat cortex. *Journal of Neuroscience Methods.* 202, pp. 192 - 198. Elsevier, 2011. ISSN 0165-0270

- [148] Salazar P, Martín M, Roche R, O'Neill RD, González-Mora JL. Prussian Blue-modified microelectrodes for selective transduction in enzyme-based amperometric microbiosensors for in vivo neurochemical monitoring. *Electrochimica Acta*. 55 - 22, pp. 6476 - 6484. Elsevier, 2010. ISSN 0013-4686.
- [149] Salazar P, Martín M, Roche R, González-Mora JL, O'Neill RD. Microbiosensors for glucose based on Prussian Blue modified carbon fiber electrodes for in vivo monitoring in the central nervous system. *Biosensors and Bioelectronics*. 26 - 2, pp. 748 - 753. Elsevier, 2010. ISSN 09565663
- [150] Salazar P, Martín M, O'Neill RD, Roche R, González-Mora JL: Biosensors Based On Prussian Blue Modified Carbon Fibers Electrodes for Monitoring Lactate in The Extracellular Space of Brain Tissue. *International journal of electrochemical science* 01/2012; 7:5910 - 5926.
- [151] Raichle, ME, (1994). Visualizing the mind. *Sci. Am.* 270, 36-42.
- [152] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 468:232-243.

Apéndice

A1 Propiedades de la Transformada de Fourier

Sean f_1, f_2, f_3 , funciones integrables Lebesgue-medibles en \mathbb{R} que cumplen con la propiedad

$$\int_{-\infty}^{\infty} |f_i(x)| dx < \infty, i = 1..3$$

y sean $\hat{f}_1, \hat{f}_2, \hat{f}_3$, sus correspondientes transformadas de Fourier.

Las siguientes propiedades básicas se cumplen:

Linealidad	$f_1 = af_2 + bf_3 \rightarrow \hat{f}_1 = a\hat{f}_2 + b\hat{f}_3$	$a, b \in \mathbb{C}$
Desplazamiento (Translation)	$f_1(x) = f_2(x - x_0) \rightarrow \hat{f}_1(\omega) = \hat{f}_2(\omega)e^{-2\pi ix_0\omega}$	$x_0 \in \mathbb{R}$
Modulación	$f_1(x) = f_2(x)e^{2\pi ix\omega_0} \rightarrow \hat{f}_1(\omega) = \hat{f}_2(\omega - \omega_0)$	$\omega_0 \in \mathbb{R}$
Escalado	$f_1(x) = f_2(ax) \rightarrow \hat{f}_1(\omega) = \frac{1}{a}\hat{f}_2\left(\frac{\omega}{a}\right)$	$a \in \mathbb{R}^*$
Conjugación	$f_1(x) = (f_2(x))^\dagger \rightarrow \hat{f}_1(\omega) = (\hat{f}_2(-\omega))^\dagger$	
Integración	$\hat{f}_1(0) = \int_{-\infty}^{\infty} f_1(x) dx$	

A2 Signal Mixing

Let S_1 and S_2 two complex exponential signals:

$$\begin{aligned} S_1(t) &= A_1(t) e^{i\omega_1(t)}, \\ S_2(t) &= A_2(t) e^{i\omega_2(t)}, \quad A_i(t) \in \mathbb{C} \end{aligned}$$

and $A(t) = A_1(t) \cdot A_2(t)$

The product of S_1 and S_2 is equal to the sum of low (S_L) and high frequency (S_H) signals:

$$\begin{aligned} S_1(t) \cdot S_2(t) &= A_1(t) e^{i\omega_1(t)} \cdot A_2(t) e^{i\omega_2(t)} \\ &= A_1(t) (\cos \omega_1(t) + i \sin \omega_1(t)) \cdot A_2(t) (\cos \omega_2(t) + i \sin \omega_2(t)) \\ &= A(t) ((\cos \omega_1(t) \cos \omega_2(t) + \sin \omega_1(t) \sin \omega_2(t)) + \\ &\quad i (\cos \omega_1(t) \sin \omega_2(t) + \cos \omega_2(t) \sin \omega_1(t))) \\ &= \frac{A(t)}{2} \left(\begin{array}{l} \cos(\omega_1(t) - \omega_2(t)) + \cos(\omega_1(t) + \omega_2(t)) + \\ \cos(\omega_1(t) - \omega_2(t)) - \cos(\omega_1(t) + \omega_2(t)) + \\ i (\sin(\omega_1(t) + \omega_2(t)) - \sin(\omega_1(t) - \omega_2(t)) + \\ \sin(\omega_1(t) + \omega_2(t)) + \sin(\omega_1(t) - \omega_2(t)) \end{array} \right) \\ &= \frac{A(t)}{2} (e^{i(\omega_1(t) - \omega_2(t))} + e^{-i(\omega_1(t) - \omega_2(t))} + e^{i(\omega_1(t) + \omega_2(t))} - e^{-i(\omega_1(t) + \omega_2(t))}) \\ &= \frac{A(t)}{2} (e^{i(\omega_1(t) - \omega_2(t))} + e^{-i(\omega_1(t) - \omega_2(t))}) \\ &\quad + \frac{A(t)}{2} (e^{i(\omega_1(t) + \omega_2(t))} - e^{-i(\omega_1(t) + \omega_2(t))}) \\ &= S_L(\Delta\omega(t)) + S_H(W(t)) \end{aligned}$$

where $\Delta\omega(t) = \omega_2(t) - \omega_1(t)$ and $W(t) = \omega_2(t) + \omega_1(t)$.

A3 Transmisión de señal video desde escáner MR hasta equipos sala de control

Transmisión de señal de video

Convertor de video analógico a digital

Para la monitorización de los movimientos de la cabeza se utilizó un convertor de video compuesto analógico a digital con las siguientes características:



Convertor Syntek STK1160/ SMIS 2012

Marca comercial: EasyCAP

Controlador: Syntek STK1160

OS: Windows XP, 7

Entrada Video: 1 RCA compuesto, 1 S-Video

Salida: Serial, USB 2.0

Formato video entrada: PAL, NTSC

Audio: estéreo (RCA)

Alimentación: puerto USB (5v)

Resolución: PAL (720x576)@25fps,

NTSC (720x480)@30fps

Dimensiones: 88mm x 28mm x 18mm



Marca comercial: Resonance Technology Inc.

Modelo: VOU - RTC2K

Entrada Video: S-Video

Salida: video RCA compuesto

Alimentación: 9v

Dimensiones: 115mm x 65mm x 30mm

270 Apéndice

Transductores VOU - RTC2K, video compuesto – señal óptica –
video compuesto



Figura mostrando la interconexión de componentes para transmisión de imágenes de video desde habitación de MR hacia sala de control

A4 Cálculo de centroides de puntos en imagen de patrón de referencia

```
% Script: A806_FM_PROJECT_getCentroids
% Description: Cálculo de centroides
%      "A method for improving quality and temporal resolution of
%      short-echo time MRS spectra"
% Author: Francisco J. Marcano Serrano
% Date: 2014-06-14
function [centroids,im,im2] = A806_FM_PROJECT_getCentroids(mov,k)
    im = rgb2gray(mov(k).cdata);
    L = graythresh(im);
    A = im2bw(im,L*1.1);
    im2 = imfill(A,'holes') - A;
    im2 = imfill(im2,'holes');
    se = strel('disk',5);
    im2 = imerode(im2,se);
    se = strel('disk',15);
    im2 = imdilate(im2,se);
    im2 = im2bw(im2);
    XX = uint16(im) .* uint16(im2); C = im2bw(XX,0.0015);
    im2 = im2bw(imfill(C,'holes')-C);
    s = regionprops(im2, 'Centroid','Area');
    centroids = cat(1, s.Centroid);
    A = cat(1,s.Area);
    mA = median(A);
    centroids = centroids( A >= 0.9* mA,: );

% Script: A807_FM_PROJECT_centroid_sorting
% Description: Centroid sorting
%      "A method for improving quality and temporal resolution of
%      short-echo time MRS spectra"
```

272 Apéndice

% Author: Francisco J. Marcano Serrano

% Date: 2014-06-14

```
function ordc = A807_FM_PROJECT_centroid_sorting(centroids0)
```

```
    [v,~] = eig(cov(centroids0));
```

```
    rot = atan2(v(1,2),v(2,2));
```

```
    T = makehgtform('zrotate',rot); T=T(1:2,1:2);
```

```
    tc = centroids0 * T;
```

```
    [~,ixorc] = sort(tc,1);
```

```
    ordc = centroids0(ixorc(:,1),:);
```

% Script: U808_FM_Project_Head_Monitor

% Description: Cálculos para monitorización de cabeza

% "A method for improving quality and temporal resolution of

% short-echo time MRS spectra"

% Author: Francisco J. Marcano Serrano

% Date: 2014-06-14

```
function U808_FM_Project_Head_Monitor
```

```
physpath= 'C:\home\fmamarca\NMR\MRS\PFile\ExperimentData\Data\sesion_20140718\';
```

```
moviepath = [physpath 'edith_easycap movies\'];
```

```
recordnumber = 4; % target record in the experiment
```

```
pulsechannel = 3; % target channel in the record
```

```
thresholdfactor = 8/9; % any peak higher than 8/9 of a calculated maximum is a pulse
```

```
framerate = 30; % frames per second
```

```
videoColorChannels = 3; % RGB
```

```
framedelay = -10; % 10 frames == 333 msec
```

```
% mov = A808_FM_PROJECT_get_movie_frames(physpath,moviepath,recordnumber,pulsechannel,...
```

```
% thresholdfactor,framerate,videoColorChannels,framedelay);
```

```
load('C:\home\fmamarca\NMR\MRS\PFile\ExperimentData\Data\sesion_20140718\edith_easycap  
movies\Record4_c.mat');
```

```
load('C:\home\fmamarca\NMR\MRS\PFile\ExperimentData\Data\sesion_20140718\edith_easycap.mat','data',  
'datastart','dataend');
```

```

savedatato =
'C:\home\fmamarca\NMR\MRS\PFFile\ExperimentData\Data\sesion_20140718\edith_easycap_pose.mat';

mm_diam = 0.600;

r = 54; % radio_peg, mm

th = 0; % theta_peg

ph = 0; %phi_peg

thr = 0.81;

av = [];

av.Width = size(frames,2);

av.Height = size(frames,1);

av.NumberOfFrames = size(frames,3);

scaleFactor = [av.Width ; av.Height ; (av.Width+av.Height)/2 ; 1];

figure(200), clf;

last = [nan 0;nan 0;nan 0; nan 0];

last2 = [nan 0;nan 0;nan 0];

centroids_list = [];

[centroids0,~,~,pix_radius] = A806_FM_PROJECT_getCentroids(squeeze(frames(:,,1)));

centroids0 = 2*centroids0 * diag(1./[av.Width av.Height]); % normalización

%%%%%%%%%%%%% ORDENAR CENTROIDES

centroids0 = A807_FM_PROJECT_centroid_sorting(centroids0);

mmFactor = mm_diam/(2*pix_radius);

pixFactor = 1/mmFactor;

P = [r*sin(th)*cos(ph) r*sin(th)*sin(ph) r*cos(th) 0]'; % Vector hacia pegatina en coordenadas de Atlas.
Coord Homogeneas y vector columna

V = [0 30 30 0]'; % coordenadas de volumen desde comisura anterior . posterior

%%% de mm a porcentaje pixels (coord normalizadas)

P = (P * pixFactor) ./ scaleFactor ;

V = (V * pixFactor) ./ scaleFactor ;

P(4) = 1;

V(4) = 1;

```

274 Apéndice

```
Tr = [ 0 0 -1 P(3) ; 0 -1 0 P(2); -1 0 0 P(1); 0 0 0 1]; % CAMBIO DE COORDENADAS en patr.
z = ones(1,size(centroids0,1));
pose0=A805_FM_PROJECT_rpp([centroids0'; z],[centroids0'; z]);
[~,~,~,mcenter0] = A804_FM_PROJECT_voxel_overlap_threshold(thr,pose0,Tr,V,true);
ypr = zeros(av.NumberOfFrames,3);
xyz = zeros(av.NumberOfFrames,3);
xyz_pegatina = xyz;
reliable_frames = ones(1,av.NumberOfFrames);
for k = 2 : av.NumberOfFrames;
    subplot(2,2,1);
    [centroids2,im,im2] = A806_FM_PROJECT_getCentroids(squeeze(frames(:,:,k)));
    imshow(im);
    title(sprintf('Video frame #%d',k));
    centroids = 2*centroids2 * diag(1./[av.Width av.Height]); % normalización
    %%%%%%%%% ORDENAR CENTROIDES
    centroids = A807_FM_PROJECT_centroid_sorting(centroids);
    if size(centroids,1) ~= size(centroids0,1)
        warning on;
        warning(['Bad Image in frame #' num2str(k) '. Se omite frame.']);
        warning off;
        continue;
    end;
    z = ones(1,size(centroids0,1));
    [pose,po2]=A805_FM_PROJECT_rpp([centroids'; z],[centroids0'; z]);
    [reliable,percentin,percentout,mcenter]=
    A804_FM_PROJECT_voxel_overlap_threshold(thr,pose,Tr,V,true);
    %%%% Plot de graficos a partir de los datos obtenidos ...
end;
```


A5 Estructura de datos de archivos .7 (PFILES, raw)

Los archivos con data multicanal (raw PFILE .7) posee una estructura de datos que depende de la versión de software de los protocolos instalados para el control de las adquisiciones con el equipo de resonancia magnética.

En las instalaciones del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas (SRMIB) de la Universidad de La Laguna se encuentran localizados dos escáneres GE de 3.0T y 1.5T, los cuales generan o han generado archivos .7 en distintas versiones, dependiendo de las actualizaciones realizadas sobre dichos equipos: v.11 y v.12 para el equipo de 3.0T y v.15 para el equipo de 1.5T.

En nuevas adquisiciones o actualizaciones de equipos es importante conocer la versión que corresponde a los archivos .7 generados para el correcto procesamiento por parte de los algoritmos implementados en TRSV, por lo que se añaden en este apéndice otras estructuras de datos del archivo PFile correspondientes a versiones distintas a la de los equipos actualmente localizados en las instalaciones del SRMIB.

El reconocimiento de los valores de los campos en un archivo PFile en TRSV es realizado por la función A501_FM_Project_Parse_Pfile.m (ver contenido de medio de almacenamiento adjunto).

La sintaxis de especificación de campos de archivos PFile presentada a continuación, ha sido tomada desde el código implementado para el software SVN (<https://sivic.svn.sourceforge.net/>) de Jason C. Crane, Ph.D. y Beck Olson (Copyright © 2009-2011, University of California) y verificado contra el Manual de Usuario del Extended Software Environment (Direction 2189429: ESE Users' Manual, GE Medical Systems).

PFile Versión 9

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rh_frame_size	INT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	LINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	ULINT_4	1	988
rhr.roilenx	FLOAT_4	1	380
rhr.roileny	FLOAT_4	1	384
rhr.roilenz	FLOAT_4	1	388
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	LINT_4	1	116
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	39260
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	39060
rhi.te	INT_4	1	39148
rhi.ti	INT_4	1	39144
rhi.tr	INT_4	1	39140

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	39104
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	39100
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	39108
rhi.t	INT_4	1	39140
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	39116
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	39112
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	39120
rhi.user0	FLOAT_4	1	39364
rhi.user1	FLOAT_4	1	39368
rhi.user2	FLOAT_4	1	39372
rhi.user3	FLOAT_4	1	39376
rhi.user4	FLOAT_4	1	39380
rhi.user5	FLOAT_4	1	39384
rhi.user6	FLOAT_4	1	39388
rhi.user7	FLOAT_4	1	39392
rhi.user8	FLOAT_4	1	39396
rhi.user9	FLOAT_4	1	39400
rhi.user10	FLOAT_4	1	39404
rhi.user11	FLOAT_4	1	39408
rhi.user12	FLOAT_4	1	39412
rhi.user13	FLOAT_4	1	39416
rhi.user14	FLOAT_4	1	39420
rhi.user15	FLOAT_4	1	39424
rhi.user16	FLOAT_4	1	39428
rhi.user17	FLOAT_4	1	39432
rhi.user18	FLOAT_4	1	39436
rhi.user19	FLOAT_4	1	39440
rhi.user20	FLOAT_4	1	39444
rhi.user21	FLOAT_4	1	39448
rhi.user22	FLOAT_4	1	39452
rhi.user23	FLOAT_4	1	39456
rhi.user24	FLOAT_4	1	39460
rhi.user25	FLOAT_4	1	39840
rhi.user26	FLOAT_4	1	39844
rhi.user27	FLOAT_4	1	39848
rhi.user28	FLOAT_4	1	39852

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user29	FLOAT_4	1	39856
rhi.user30	FLOAT_4	1	39860
rhi.user31	FLOAT_4	1	39864
rhi.user32	FLOAT_4	1	39868
rhi.user33	FLOAT_4	1	39872
rhi.user34	FLOAT_4	1	39876
rhi.user35	FLOAT_4	1	39880
rhi.user36	FLOAT_4	1	39884
rhi.user37	FLOAT_4	1	39888
rhi.user38	FLOAT_4	1	39892
rhi.user39	FLOAT_4	1	39896
rhi.user40	FLOAT_4	1	39900
rhi.user41	FLOAT_4	1	39904
rhi.user42	FLOAT_4	1	39908
rhi.user43	FLOAT_4	1	39912
rhi.user44	FLOAT_4	1	39916
rhi.user45	FLOAT_4	1	39920
rhi.user46	FLOAT_4	1	39924
rhi.user47	FLOAT_4	1	39928
rhi.user48	FLOAT_4	1	39932
rhi.cname	CHAR	17	39316
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	39128
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	39124
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	39132
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	39080
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	39076
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	39084
rhi.dfov	FLOAT_4	1	38976
rhi.freq_dir	INT_2	1	39704
rhi.ctyp	INT_2	1	39314
rhi.loc	FLOAT_4	1	39072
rhi.mr_flip	INT_2	1	39200
rhi.nex	FLOAT_4	1	39164
rhi.numecho	INT_2	1	39156
rhe.ex_datetime	INT_4	1	37084

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhe.ex_no	UINT_2	1	36880
rhe.magstrength	INT_4	1	36956
rhe.patid	CHAR	13	36960
rhe.patname	CHAR	25	36973
rhe.refphy	CHAR	33	37088
rhe.reqnum	CHAR	13	37071
rhe.study_uid	UID	32	37358
rhe.dateofbirth	CHAR	9	37603
rhe.patsex	INT_2	1	37002
rhe.hospname	CHAR	33	36882
rhe.ex_sysid	CHAR	9	37200
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	37322
rhe.ex_verscre	CHAR	2	37236
rhs.se_no	INT_2	1	37922
rhs.se_desc	CHAR	30	37932
rhs.entry	INT_4	1	37992
rhs.position	INT_4	1	37988
rhs.series_uid	UID	32	38256
rhs.landmark_uid	UID	32	38288
rhs.anref	CHAR	3	37996

PFile Versión 11

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rh_frame_size	UINT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	LINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	ULINT_4	1	988
rhr.roilnx	FLOAT_4	1	380
rhr.roilny	FLOAT_4	1	384
rhr.roilnz	FLOAT_4	1	388
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	LINT_4	1	116
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	60248
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	60048
rhi.te	INT_4	1	60136
rhi.ti	INT_4	1	60132
rhi.tr	INT_4	1	60128
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	60092

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	60088
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	60096
rhi.t	INT_4	1	60128
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	60104
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	60100
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	60108
rhi.user0	FLOAT_4	1	60352
rhi.user1	FLOAT_4	1	60356
rhi.user2	FLOAT_4	1	60360
rhi.user3	FLOAT_4	1	60364
rhi.user4	FLOAT_4	1	60368
rhi.user5	FLOAT_4	1	60372
rhi.user6	FLOAT_4	1	60376
rhi.user7	FLOAT_4	1	60380
rhi.user8	FLOAT_4	1	60384
rhi.user9	FLOAT_4	1	60388
rhi.user10	FLOAT_4	1	60392
rhi.user11	FLOAT_4	1	60396
rhi.user12	FLOAT_4	1	60400
rhi.user13	FLOAT_4	1	60404
rhi.user14	FLOAT_4	1	60408
rhi.user15	FLOAT_4	1	60412
rhi.user16	FLOAT_4	1	60416
rhi.user17	FLOAT_4	1	60420
rhi.user18	FLOAT_4	1	60424
rhi.user19	FLOAT_4	1	60428
rhi.user20	FLOAT_4	1	60432
rhi.user21	FLOAT_4	1	60436
rhi.user22	FLOAT_4	1	60440
rhi.user23	FLOAT_4	1	60536
rhi.user24	FLOAT_4	1	60540
rhi.user25	FLOAT_4	1	60828
rhi.user26	FLOAT_4	1	60832
rhi.user27	FLOAT_4	1	60836
rhi.user28	FLOAT_4	1	60840

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user29	FLOAT_4	1	60844
rhi.user30	FLOAT_4	1	60848
rhi.user31	FLOAT_4	1	60852
rhi.user32	FLOAT_4	1	60856
rhi.user33	FLOAT_4	1	60860
rhi.user34	FLOAT_4	1	60864
rhi.user35	FLOAT_4	1	60868
rhi.user36	FLOAT_4	1	60872
rhi.user37	FLOAT_4	1	60876
rhi.user38	FLOAT_4	1	60880
rhi.user39	FLOAT_4	1	60884
rhi.user40	FLOAT_4	1	60888
rhi.user41	FLOAT_4	1	60892
rhi.user42	FLOAT_4	1	60896
rhi.user43	FLOAT_4	1	60900
rhi.user44	FLOAT_4	1	60904
rhi.user45	FLOAT_4	1	60908
rhi.user46	FLOAT_4	1	60912
rhi.user47	FLOAT_4	1	60916
rhi.user48	FLOAT_4	1	60920
rhi.cname	CHAR	17	60304
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	60116
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	60112
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	60120
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	60068
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	60064
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	60072
rhi.dfov	FLOAT_4	1	59964
rhi.freq_dir	INT_2	1	60692
rhi.ctyp	INT_2	1	60302
rhi.loc	FLOAT_4	1	60060
rhi.mr_flip	INT_2	1	60188
rhi.nex	FLOAT_4	1	60152
rhi.numecho	INT_2	1	60144
rhe.ex_datetime	INT_4	1	57564
rhe.ex_no	UINT_2	1	57360

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhe.magstrength	INT_4	1	57436
rhe.patid	CHAR	13	57440
rhe.patname	CHAR	25	57453
rhe.refphy	CHAR	33	57568
rhe.reqnum	CHAR	13	57551
rhe.study_uid	UID	32	57838
rhe.dateofbirth	CHAR	9	58083
rhe.patsex	INT_2	1	57482
rhe.hospname	CHAR	33	57362
rhe.ex_sysid	CHAR	9	57680
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	57802
rhe.ex_verscre	CHAR	2	57716
rhs.se_no	INT_2	1	58402
rhs.se_desc	CHAR	30	58412
rhs.entry	INT_4	1	58472
rhs.position	INT_4	1	58468
rhs.series_uid	UID	32	58736
rhs.landmark_uid	UID	32	58768
rhs.anref	CHAR	3	58476

PFile Versión 12

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rdb_hdr_off_data	INT_4	1	1468
rhr.rh_frame_size	UINT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	LINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	ULINT_4	1	988
rhr.roilenx	FLOAT_4	1	380
rhr.roileny	FLOAT_4	1	384
rhr.roilenz	FLOAT_4	1	388
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	LINT_4	1	116
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	65374
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	64552
rhi.te	INT_4	1	65032
rhi.ti	INT_4	1	65028
rhi.tr	INT_4	1	65024
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	64956

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	64952
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	64960
rhi.t	INT_4	1	65024
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	64968
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	64964
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	64972
rhi.user0	FLOAT_4	1	64588
rhi.user1	FLOAT_4	1	64592
rhi.user2	FLOAT_4	1	64596
rhi.user3	FLOAT_4	1	64600
rhi.user4	FLOAT_4	1	64604
rhi.user5	FLOAT_4	1	64608
rhi.user6	FLOAT_4	1	64612
rhi.user7	FLOAT_4	1	64616
rhi.user8	FLOAT_4	1	64620
rhi.user9	FLOAT_4	1	64624
rhi.user10	FLOAT_4	1	64628
rhi.user11	FLOAT_4	1	64632
rhi.user12	FLOAT_4	1	64636
rhi.user13	FLOAT_4	1	64640
rhi.user14	FLOAT_4	1	64644
rhi.user15	FLOAT_4	1	64648
rhi.user16	FLOAT_4	1	64652
rhi.user17	FLOAT_4	1	64656
rhi.user18	FLOAT_4	1	64660
rhi.user19	FLOAT_4	1	64664
rhi.user20	FLOAT_4	1	64668
rhi.user21	FLOAT_4	1	64672
rhi.user22	FLOAT_4	1	64676
rhi.user23	FLOAT_4	1	64688
rhi.user24	FLOAT_4	1	64692
rhi.user25	FLOAT_4	1	64756
rhi.user26	FLOAT_4	1	64760
rhi.user27	FLOAT_4	1	64764
rhi.user28	FLOAT_4	1	64768
rhi.user29	FLOAT_4	1	64772

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user30	FLOAT_4	1	64776
rhi.user31	FLOAT_4	1	64780
rhi.user32	FLOAT_4	1	64784
rhi.user33	FLOAT_4	1	64788
rhi.user34	FLOAT_4	1	64792
rhi.user35	FLOAT_4	1	64796
rhi.user36	FLOAT_4	1	64800
rhi.user37	FLOAT_4	1	64804
rhi.user38	FLOAT_4	1	64808
rhi.user39	FLOAT_4	1	64812
rhi.user40	FLOAT_4	1	64816
rhi.user41	FLOAT_4	1	64820
rhi.user42	FLOAT_4	1	64824
rhi.user43	FLOAT_4	1	64828
rhi.user44	FLOAT_4	1	64832
rhi.user45	FLOAT_4	1	64836
rhi.user46	FLOAT_4	1	64840
rhi.user47	FLOAT_4	1	64844
rhi.user48	FLOAT_4	1	64848
rhi.cname	CHAR	17	65491
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	64980
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	64976
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	64984
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	64932
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	64928
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	64936
rhi.dfov	FLOAT_4	1	64536
rhi.freq_dir	INT_2	1	65334
rhi.ctyp	INT_2	1	65268
rhi.loc	FLOAT_4	1	64556
rhi.mr_flip	INT_2	1	65244
rhi.nex	FLOAT_4	1	64564
rhi.numecho	INT_2	1	65206
rhe.ex_datetime	INT_4	1	61568
rhe.ex_no	UINT_2	1	61576

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhe.magstrength	INT_4	1	61560
rhe.patid	CHAR	13	61884
rhe.patname	CHAR	25	61897
rhe.refphy	CHAR	33	61690
rhe.reqnum	CHAR	13	61677
rhe.study_uid	UID	32	61966
rhe.dateofbirth	CHAR	9	62209
rhe.patsex	INT_2	1	61600
rhe.hospname	CHAR	33	61851
rhe.ex_sysid	CHAR	9	61828
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	61930
rhe.ex_versecre	CHAR	2	61926
rhs.se_no	INT_2	1	62710
rhs.se_desc	CHAR	65	62786
rhs.entry	INT_4	1	62644
rhs.position	INT_4	1	62640
rhs.series_uid	UID	32	62899
rhs.landmark_uid	UID	32	62931
rhs.anref	CHAR	3	62869

PFile Versión 14

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rdb_hdr_off_data	INT_4	1	1468
rhr.rh_frame_size	UINT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	LINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	ULINT_4	1	988
rhr.roilenx	FLOAT_4	1	380
rhr.roileny	FLOAT_4	1	384
rhr.roilenz	FLOAT_4	1	388
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	ULINT_4	1	116
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	145132
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	143940
rhi.te	INT_4	1	144580
rhi.ti	INT_4	1	144576
rhi.tr	INT_4	1	144572
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	144344
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	144340

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	144348
rhi.t	INT_4	1	144572
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	144356
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	144352
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	144360
rhi.user0	FLOAT_4	1	143976
rhi.user1	FLOAT_4	1	143980
rhi.user2	FLOAT_4	1	143984
rhi.user3	FLOAT_4	1	143988
rhi.user4	FLOAT_4	1	143992
rhi.user5	FLOAT_4	1	143996
rhi.user6	FLOAT_4	1	144000
rhi.user7	FLOAT_4	1	144004
rhi.user8	FLOAT_4	1	144008
rhi.user9	FLOAT_4	1	144012
rhi.user10	FLOAT_4	1	144016
rhi.user11	FLOAT_4	1	144020
rhi.user12	FLOAT_4	1	144024
rhi.user13	FLOAT_4	1	144028
rhi.user14	FLOAT_4	1	144032
rhi.user15	FLOAT_4	1	144036
rhi.user16	FLOAT_4	1	144040
rhi.user17	FLOAT_4	1	144044
rhi.user18	FLOAT_4	1	144048
rhi.user19	FLOAT_4	1	144052
rhi.user20	FLOAT_4	1	144056
rhi.user21	FLOAT_4	1	144060
rhi.user22	FLOAT_4	1	144064
rhi.user23	FLOAT_4	1	144076
rhi.user24	FLOAT_4	1	144080
rhi.user25	FLOAT_4	1	144144
rhi.user26	FLOAT_4	1	144148
rhi.user27	FLOAT_4	1	144152
rhi.user28	FLOAT_4	1	144156
rhi.user29	FLOAT_4	1	144160

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user30	FLOAT_4	1	144164
rhi.user31	FLOAT_4	1	144168
rhi.user32	FLOAT_4	1	144172
rhi.user33	FLOAT_4	1	144176
rhi.user34	FLOAT_4	1	144180
rhi.user35	FLOAT_4	1	144184
rhi.user36	FLOAT_4	1	144188
rhi.user37	FLOAT_4	1	144192
rhi.user38	FLOAT_4	1	144196
rhi.user39	FLOAT_4	1	144200
rhi.user40	FLOAT_4	1	144204
rhi.user41	FLOAT_4	1	144208
rhi.user42	FLOAT_4	1	144212
rhi.user43	FLOAT_4	1	144216
rhi.user44	FLOAT_4	1	144220
rhi.user45	FLOAT_4	1	144224
rhi.user46	FLOAT_4	1	144228
rhi.user47	FLOAT_4	1	144232
rhi.user48	FLOAT_4	1	144236
rhi.cname	CHAR	17	145249
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	144368
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	144364
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	144372
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	144320
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	144316
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	144324
rhi.dfov	FLOAT_4	1	143924
rhi.freq_dir	INT_2	1	145018
rhi.ctyp	INT_2	1	144952
rhi.loc	FLOAT_4	1	143944
rhi.mr_flip	INT_2	1	144928
rhi.nex	FLOAT_4	1	143952
rhi.numecho	INT_2	1	144890
rhe.ex_datetime	INT_4	1	140988
rhe.ex_no	UINT_2	1	141044
rhe.magstrength	INT_4	1	140980

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhe.patid	CHAR	13	141368
rhe.patname	CHAR	25	141381
rhe.refphy	CHAR	33	141174
rhe.reqnum	CHAR	13	141161
rhe.study_uid	UID	32	141450
rhe.dateofbirth	CHAR	9	141693
rhe.patsex	INT_2	1	141068
rhe.hospname	CHAR	33	141335
rhe.ex_sysid	CHAR	9	141312
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	141414
rhe.ex_verscre	CHAR	2	141410
rhs.se_no	INT_2	1	142194
rhs.se_desc	CHAR	65	142318
rhs.entry	INT_4	1	142064
rhs.position	INT_4	1	142060
rhs.series_uid	UID	32	142431
rhs.landmark_uid	UID	32	142463
rhs.anref	CHAR	3	142401

PFile Versión 15

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rdb_hdr_off_data	INT_4	1	1468
rhr.rh_frame_size	UINT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	LINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	ULINT_4	1	988
rhr.roilnx	FLOAT_4	1	380
rhr.roileny	FLOAT_4	1	384
rhr.roilenz	FLOAT_4	1	388
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	ULINT_4	1	116
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	145132
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	143940
rhi.te	INT_4	1	144580
rhi.ti	INT_4	1	144576
rhi.tr	INT_4	1	144572
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	144344
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	144340

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	144348
rhi.t	INT_4	1	144572
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	144356
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	144352
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	144360
rhi.user0	FLOAT_4	1	143976
rhi.user1	FLOAT_4	1	143980
rhi.user2	FLOAT_4	1	143984
rhi.user3	FLOAT_4	1	143988
rhi.user4	FLOAT_4	1	143992
rhi.user5	FLOAT_4	1	143996
rhi.user6	FLOAT_4	1	144000
rhi.user7	FLOAT_4	1	144004
rhi.user8	FLOAT_4	1	144008
rhi.user9	FLOAT_4	1	144012
rhi.user10	FLOAT_4	1	144016
rhi.user11	FLOAT_4	1	144020
rhi.user12	FLOAT_4	1	144024
rhi.user13	FLOAT_4	1	144028
rhi.user14	FLOAT_4	1	144032
rhi.user15	FLOAT_4	1	144036
rhi.user16	FLOAT_4	1	144040
rhi.user17	FLOAT_4	1	144044
rhi.user18	FLOAT_4	1	144048
rhi.user19	FLOAT_4	1	144052
rhi.user20	FLOAT_4	1	144056
rhi.user21	FLOAT_4	1	144060
rhi.user22	FLOAT_4	1	144064
rhi.user23	FLOAT_4	1	144076
rhi.user24	FLOAT_4	1	144080
rhi.user25	FLOAT_4	1	144144
rhi.user26	FLOAT_4	1	144148
rhi.user27	FLOAT_4	1	144152
rhi.user28	FLOAT_4	1	144156
rhi.user29	FLOAT_4	1	144160
rhi.user30	FLOAT_4	1	144164

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user31	FLOAT_4	1	144168
rhi.user32	FLOAT_4	1	144172
rhi.user33	FLOAT_4	1	144176
rhi.user34	FLOAT_4	1	144180
rhi.user35	FLOAT_4	1	144184
rhi.user36	FLOAT_4	1	144188
rhi.user37	FLOAT_4	1	144192
rhi.user38	FLOAT_4	1	144196
rhi.user39	FLOAT_4	1	144200
rhi.user40	FLOAT_4	1	144204
rhi.user41	FLOAT_4	1	144208
rhi.user42	FLOAT_4	1	144212
rhi.user43	FLOAT_4	1	144216
rhi.user44	FLOAT_4	1	144220
rhi.user45	FLOAT_4	1	144224
rhi.user46	FLOAT_4	1	144228
rhi.user47	FLOAT_4	1	144232
rhi.user48	FLOAT_4	1	144236
rhi.cname	CHAR	17	145249
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	144368
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	144364
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	144372
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	144320
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	144316
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	144324
rhi.dfov	FLOAT_4	1	143924
rhi.freq_dir	INT_2	1	145014
rhi.ctyp	INT_2	1	144948
rhi.loc	FLOAT_4	1	143944
rhi.mr_flip	INT_2	1	144924
rhi.nex	FLOAT_4	1	143952
rhi.numecho	INT_2	1	144890
rhe.ex_datetime	INT_4	1	140988
rhe.ex_no	UINT_2	1	141044
rhe.magstrength	INT_4	1	140980

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhe.patid	CHAR	13	141368
rhe.patname	CHAR	25	141381
rhe.refphy	CHAR	33	141174
rhe.reqnum	CHAR	13	141161
rhe.study_uid	UID	32	141450
rhe.dateofbirth	CHAR	9	141693
rhe.patsex	INT_2	1	141068
rhe.hospname	CHAR	33	141335
rhe.ex_sysid	CHAR	9	141312
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	141414
rhe.ex_verscre	CHAR	2	141410
rhs.se_no	INT_2	1	142194
rhs.se_desc	CHAR	65	142318
rhs.entry	INT_4	1	142064
rhs.position	INT_4	1	142060
rhs.series_uid	UID	32	142431
rhs.landmark_uid	UID	32	142463
rhs.anref	CHAR	3	142401

PFile Versión 20

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rdb_hdr_off_data	INT_4	1	1468
rhr.rh_frame_size	UINT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	UINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	UINT_4	1	988
rhr.roilenz	FLOAT_4	1	380
rhr.roileny	FLOAT_4	1	384
rhr.roilenz	FLOAT_4	1	388

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	LINT_4	1	1660
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	148972
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	147660
rhi.te	INT_4	1	148404
rhi.ti	INT_4	1	148400
rhi.tr	INT_4	1	148396
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	148064
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	148060
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	148068
rhi.t	INT_4	1	148396
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	148076
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	148072
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	148080
rhi.user0	FLOAT_4	1	147696
rhi.user1	FLOAT_4	1	147700
rhi.user2	FLOAT_4	1	147704
rhi.user3	FLOAT_4	1	147708
rhi.user4	FLOAT_4	1	147712
rhi.user5	FLOAT_4	1	147716
rhi.user6	FLOAT_4	1	147720
rhi.user7	FLOAT_4	1	147724
rhi.user8	FLOAT_4	1	147728
rhi.user9	FLOAT_4	1	147732
rhi.user10	FLOAT_4	1	147736
rhi.user11	FLOAT_4	1	147740
rhi.user12	FLOAT_4	1	147744
rhi.user13	FLOAT_4	1	147748
rhi.user14	FLOAT_4	1	147752
rhi.user15	FLOAT_4	1	147756
rhi.user16	FLOAT_4	1	147760
rhi.user17	FLOAT_4	1	147764
rhi.user18	FLOAT_4	1	147768
rhi.user19	FLOAT_4	1	147772
rhi.user20	FLOAT_4	1	147776
rhi.user21	FLOAT_4	1	147780
rhi.user22	FLOAT_4	1	147784
rhi.user23	FLOAT_4	1	147796
rhi.user24	FLOAT_4	1	147800
rhi.user25	FLOAT_4	1	147864
rhi.user26	FLOAT_4	1	147868
rhi.user27	FLOAT_4	1	147872
rhi.user28	FLOAT_4	1	147876
rhi.user29	FLOAT_4	1	147880
rhi.user30	FLOAT_4	1	147884
rhi.user31	FLOAT_4	1	147888
rhi.user32	FLOAT_4	1	147892
rhi.user33	FLOAT_4	1	147896
rhi.user34	FLOAT_4	1	147900
rhi.user35	FLOAT_4	1	147904
rhi.user36	FLOAT_4	1	147908
rhi.user37	FLOAT_4	1	147912
rhi.user38	FLOAT_4	1	147916
rhi.user39	FLOAT_4	1	147920
rhi.user40	FLOAT_4	1	147924
rhi.user41	FLOAT_4	1	147928

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user42	FLOAT_4	1	147932
rhi.user43	FLOAT_4	1	147936
rhi.user44	FLOAT_4	1	147940
rhi.user45	FLOAT_4	1	147944
rhi.user46	FLOAT_4	1	147948
rhi.user47	FLOAT_4	1	147952
rhi.user48	FLOAT_4	1	147956
rhi.cname	CHAR	17	149089
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	148088
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	148084
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	148092
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	148040
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	148036
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	148044
rhi.dfov	FLOAT_4	1	147644
rhi.freq_dir	INT_2	1	148840
rhi.ctyp	INT_2	1	148774
rhi.loc	FLOAT_4	1	147664
rhi.mr_flip	INT_2	1	148752
rhi.nex	FLOAT_4	1	147672
rhi.numecho	INT_2	1	148718
rhe.ex_datetime	INT_4	1	143400
rhe.ex_no	UINT_2	1	143516
rhe.magstrength	INT_4	1	143392
rhe.patid	CHAR	65	144401
rhe.patname	CHAR	65	144336
rhe.refphy	CHAR	65	143877
rhe.reqnum	CHAR	17	144466
rhe.study_uid	UID	32	144240
rhe.dateofbirth	CHAR	9	144483
rhe.patsex	INT_2	1	143540
rhe.hospname	CHAR	33	144163
rhe.ex_sysid	CHAR	9	144140
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	144204
rhe.ex_verscre	CHAR	2	144200
rhs.se_no	INT_2	1	145622
rhs.se_desc	CHAR	65	145762
rhs.entry	INT_4	1	145424
rhs.position	INT_4	1	145420
rhs.series_uid	UID	32	145875
rhs.landmark_uid	UID	32	145907
rhs.anref	CHAR	3	145845

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_rdbm_rev	FLOAT_4	1	0
rhr.rh_scan_date	CHAR	10	16
rhr.rh_scan_time	CHAR	8	26
rhr.csi_dims	INT_2	1	372
rhr.rh_dab[0].start_rcv	INT_2	1	200
rhr.rh_dab[0].stop_rcv	INT_2	1	202
rhr.rh_dab[1].start_rcv	INT_2	1	204
rhr.rh_dab[1].stop_rcv	INT_2	1	206
rhr.rh_dab[2].start_rcv	INT_2	1	208
rhr.rh_dab[2].stop_rcv	INT_2	1	210
rhr.rh_dab[3].start_rcv	INT_2	1	212
rhr.rh_dab[3].stop_rcv	INT_2	1	214
rhr.rh_data_collect_type	INT_2	1	56
rhr.rh_file_contents	INT_2	1	44
rhr.rdb_hdr_off_data	INT_4	1	1468
rhr.rh_frame_size	UINT_2	1	80
rhr.rh_point_size	INT_2	1	82
rhr.rh_ps_mps_freq	UINT_4	1	424
rhr.rh_user_usage_tag	UINT_4	1	988
rhr.roilenvx	FLOAT_4	1	380
rhr.roilenvy	FLOAT_4	1	384
rhr.roilenvz	FLOAT_4	1	388
rhr.spectral_width	FLOAT_4	1	368
rhr.xcsi	INT_2	1	374
rhr.ycsi	INT_2	1	376
rhr.zcsi	INT_2	1	378
rhr.rh_logo	CHAR	10	34
rhr.rh_raw_pass_size	LINT_8	1	1660
rhr.rh_user0	FLOAT_4	1	216
rhr.rh_user1	FLOAT_4	1	220
rhr.rh_user2	FLOAT_4	1	224
rhr.rh_user3	FLOAT_4	1	228
rhr.rh_user4	FLOAT_4	1	232
rhr.rh_user5	FLOAT_4	1	236
rhr.rh_user6	FLOAT_4	1	240
rhr.rh_user7	FLOAT_4	1	244
rhr.rh_user8	FLOAT_4	1	248
rhr.rh_user9	FLOAT_4	1	252
rhr.rh_user10	FLOAT_4	1	256
rhr.rh_user11	FLOAT_4	1	260
rhr.rh_user12	FLOAT_4	1	264
rhr.rh_user13	FLOAT_4	1	268
rhr.rh_user14	FLOAT_4	1	272
rhr.rh_user15	FLOAT_4	1	276
rhr.rh_user16	FLOAT_4	1	280
rhr.rh_user17	FLOAT_4	1	284
rhr.rh_user18	FLOAT_4	1	288
rhr.rh_user19	FLOAT_4	1	292
rhr.rh_user20	FLOAT_4	1	1000
rhr.rh_user21	FLOAT_4	1	1004
rhr.rh_user22	FLOAT_4	1	1008
rhr.rh_user23	FLOAT_4	1	1012
rhr.rh_user24	FLOAT_4	1	1016
rhr.rh_user25	FLOAT_4	1	1020
rhr.rh_user26	FLOAT_4	1	1024

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhr.rh_user27	FLOAT_4	1	1028
rhr.rh_user28	FLOAT_4	1	1032
rhr.rh_user29	FLOAT_4	1	1036
rhr.rh_user30	FLOAT_4	1	1040
rhr.rh_user31	FLOAT_4	1	1044
rhr.rh_user32	FLOAT_4	1	1048
rhr.rh_user33	FLOAT_4	1	1052
rhr.rh_user34	FLOAT_4	1	1056
rhr.rh_user35	FLOAT_4	1	1060
rhr.rh_user36	FLOAT_4	1	1064
rhr.rh_user37	FLOAT_4	1	1068
rhr.rh_user38	FLOAT_4	1	1072
rhr.rh_user39	FLOAT_4	1	1076
rhr.rh_user40	FLOAT_4	1	1080
rhr.rh_user41	FLOAT_4	1	1084
rhr.rh_user42	FLOAT_4	1	1088
rhr.rh_user43	FLOAT_4	1	1092
rhr.rh_user44	FLOAT_4	1	1096
rhr.rh_user45	FLOAT_4	1	1100
rhr.rh_user46	FLOAT_4	1	1104
rhr.rh_user47	FLOAT_4	1	1108
rhr.rh_user48	FLOAT_4	1	1112
rhi.psdname	CHAR	33	149520
rhi.scanspacing	FLOAT_4	1	148208
rhi.te	INT_4	1	148952
rhi.ti	INT_4	1	148948
rhi.tr	INT_4	1	148944
rhi.tlhc_A	FLOAT_4	1	148612
rhi.tlhc_R	FLOAT_4	1	148608
rhi.tlhc_S	FLOAT_4	1	148616
rhi.t	INT_4	1	148944
rhi.trhc_A	FLOAT_4	1	148624
rhi.trhc_R	FLOAT_4	1	148620
rhi.trhc_S	FLOAT_4	1	148628
rhi.user0	FLOAT_4	1	148244
rhi.user1	FLOAT_4	1	148248
rhi.user2	FLOAT_4	1	148252
rhi.user3	FLOAT_4	1	148256
rhi.user4	FLOAT_4	1	148260
rhi.user5	FLOAT_4	1	148264
rhi.user6	FLOAT_4	1	148268
rhi.user7	FLOAT_4	1	148272
rhi.user8	FLOAT_4	1	148276
rhi.user9	FLOAT_4	1	148280
rhi.user10	FLOAT_4	1	148284
rhi.user11	FLOAT_4	1	148288
rhi.user12	FLOAT_4	1	148292
rhi.user13	FLOAT_4	1	148296
rhi.user14	FLOAT_4	1	148300
rhi.user15	FLOAT_4	1	148304
rhi.user16	FLOAT_4	1	148308
rhi.user17	FLOAT_4	1	148312
rhi.user18	FLOAT_4	1	148316
rhi.user19	FLOAT_4	1	148320

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhi.user20	FLOAT_4	1	148324
rhi.user21	FLOAT_4	1	148328
rhi.user22	FLOAT_4	1	148332
rhi.user23	FLOAT_4	1	148344
rhi.user24	FLOAT_4	1	148348
rhi.user25	FLOAT_4	1	148412
rhi.user26	FLOAT_4	1	148416
rhi.user27	FLOAT_4	1	148420
rhi.user28	FLOAT_4	1	148424
rhi.user29	FLOAT_4	1	148428
rhi.user30	FLOAT_4	1	148432
rhi.user31	FLOAT_4	1	148436
rhi.user32	FLOAT_4	1	148440
rhi.user33	FLOAT_4	1	148444
rhi.user34	FLOAT_4	1	148448
rhi.user35	FLOAT_4	1	148452
rhi.user36	FLOAT_4	1	148456
rhi.user37	FLOAT_4	1	148460
rhi.user38	FLOAT_4	1	148464
rhi.user39	FLOAT_4	1	148468
rhi.user40	FLOAT_4	1	148472
rhi.user41	FLOAT_4	1	148476
rhi.user42	FLOAT_4	1	148480
rhi.user43	FLOAT_4	1	148484
rhi.user44	FLOAT_4	1	148488
rhi.user45	FLOAT_4	1	148492
rhi.user46	FLOAT_4	1	148496
rhi.user47	FLOAT_4	1	148500
rhi.user48	FLOAT_4	1	148504
rhi.cname	CHAR	17	149637
rhi.brhc_A	FLOAT_4	1	148636
rhi.brhc_R	FLOAT_4	1	148632
rhi.brhc_S	FLOAT_4	1	148640
rhi.ctr_A	FLOAT_4	1	148588
rhi.ctr_R	FLOAT_4	1	148584
rhi.ctr_S	FLOAT_4	1	148592
rhi.dfov	FLOAT_4	1	148192
rhi.freq_dir	INT_2	1	149388
rhi.ctyp	INT_2	1	149322
rhi.loc	FLOAT_4	1	148212
rhi.mr_flip	INT_2	1	149300
rhi.nex	FLOAT_4	1	148220
rhi.numecho	INT_2	1	149266
rhe.ex_datetime	INT_4	1	143948
rhe.ex_no	UINT_2	1	144064
rhe.magstrength	INT_4	1	143940
rhe.patid	CHAR	65	144949
rhe.patname	CHAR	65	144884
rhe.refphy	CHAR	65	144425
rhe.reqnum	CHAR	17	145014
rhe.study_uid	UID	32	144788
rhe.dateofbirth	CHAR	9	145031
rhe.patsex	INT_2	1	144088
rhe.hospname	CHAR	33	144711
rhe.ex_sysid	CHAR	9	144688

NOMBRE DE CAMPO	TIPO	DIMENSION	OFFSET (BYTES)
rhe.uniq_sys_id	CHAR	16	144752
rhe.ex_verscre	CHAR	2	144748
rhs.se_no	INT_2	1	146170
rhs.se_desc	CHAR	65	146310
rhs.entry	INT_4	1	145972
rhs.position	INT_4	1	145968
rhs.series_uid	UID	32	146423
rhs.landmark_uid	UID	32	146455
rhs.anref	CHAR	3	146393

A6 Tecnologías de bobinas para resonancia magnética de cabeza

La tecnología de las bobinas utilizadas en resonancia magnética de cabeza ha evolucionado desde las bobinas de lazo simple, pasando por bobinas de cuadratura hasta las bobinas de múltiples sensores coherentes en fase (*phased array coils*).

La señal de resonancia generada por la precesión de la componente magnética transversal M_{XY} se encuentra circularmente polarizada. La componente transversal se puede descomponer en un par de vectores M_X y M_Y que oscilan a lo largo de los ejes X y Y (linealmente polarizados).

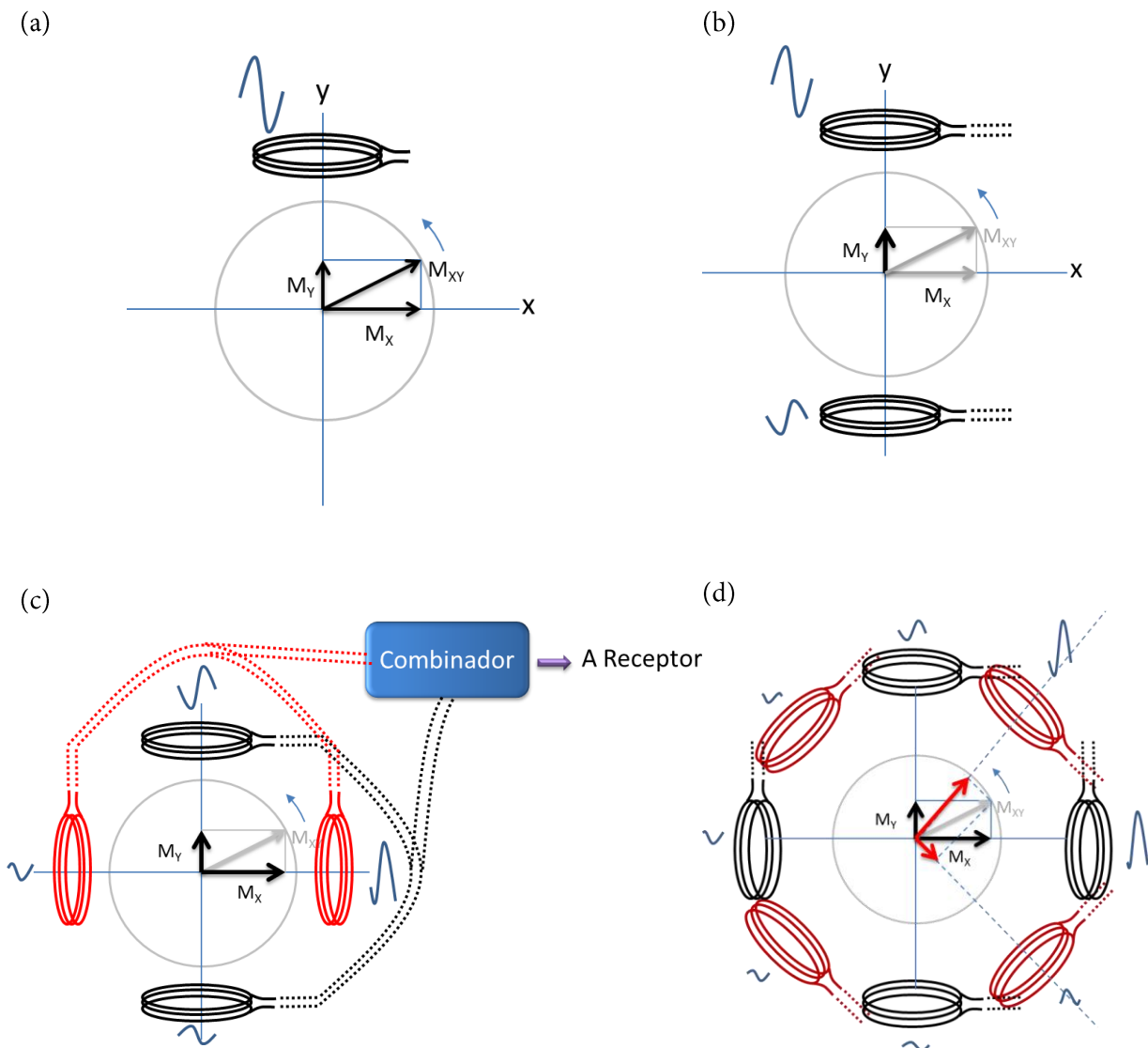


Figura A6.1. Diseños de bobina: (a) Detección con bobina lineal simple; (b) Composición de bobinas lineales para mayor cobertura; (c) Detección en cuadratura, y (d) disposición de múltiples bobinas (*phased array coil*).

En un modelo simple, la detección de la componente linealmente polarizada se realiza con una bobina colocada perpendicularmente al eje de oscilación de la componente (Figura A6.1.a). Con este modelo gran parte de la señal de resonancia deja de ser percibida por la bobina en una cantidad significativa de tiempo.

Una ampliación del modelo lineal de detección se muestra en la Figura A6.1.b. Una segunda bobina contrapuesta a la primera permite una ampliación de la cobertura espacial del volumen de interés (VOI), especialmente cuando el VOI no se encuentra exactamente a mitad de la distancia entre ambas bobinas.

Una mejora en la detección de la señal se logra mediante la colocación de un par de sistemas lineales ampliados espacialmente girados en un ángulo de 90° (Figura A6.1.c). Esta disposición espacial de las bobinas se denomina *cuadratura*, lo que origina el nombre de *bobinas en cuadratura*.

Con la disposición en cuadratura, se logra un incremento de hasta 40% en la señal detectada con relación a la detección mediante sistemas lineales.

Las señales detectadas por cada bobina en cuadratura se encuentra desfasada en $\pm 90^\circ$ respecto a la señal detectada por sus vecinas más próximas, por lo que se realiza una combinación coherente de las señales corrigiendo las fases de cada señal percibida según la posición de la bobina receptora.

Finalmente el modelo mostrado en la Figura A6.1.d corresponde a la generalización del modelo de cuadratura hacia N subsistemas de bobinas lineales desfasadas en ángulo de $360^\circ/N$ respecto a sus vecinas (*phased array coil*). La mayor densidad de bobinas receptoras permite una cobertura más amplia que la ofrecida por las bobinas en cuadratura. Adicionalmente las señales detectadas por cada subsistema de bobinas (*canales*) son almacenadas de forma individual, por lo que se puede realizar un procesamiento de señal por software más complejo y flexible antes de realizar la combinación de las señales de los canales.

Dos aspectos importante de la combinación de señales de múltiples canales son 1) la combinación coherente en fase como en el caso de las bobinas en cuadratura y 2) la suma ponderada de las señales según la posición de la bobina receptora, puesto que la suma combinada de todos los canales no pueden superar la magnitud de la señal original de la componente magnética transversal.

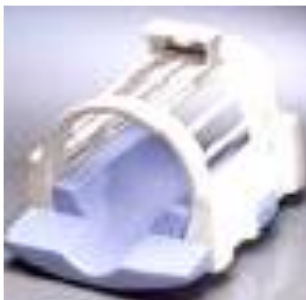


Figura A6.2. Bobina de ocho canales (*phased array coil*) 8HBRAIN de GE Medical Systems.

A7 Conversión de datos de repeticiones a formato CSI (LCModel®)

Para la cuantificación de la serie de repeticiones de una sesión MRS, se desarrolló un programa de conversión de datos en Matlab® que transforma los datos binarios de las repeticiones a formato de texto CSI de LCModel.

El programa de conversión genera dos archivos: un archivo de control (*.control) que contiene los parámetros relacionados con la adquisición de datos y la ubicación de los archivos de entrada y de salida, y un archivo de datos (.raw) que contiene los valores de las señales MRS en el formato requerido por LCModel. Más información en Capítulo 5 – “Running LCModel without LCMgui – Basic Input” del manual de LCModel.

El código del programa es el siguiente:

```
% Script: U650_Save_CSI_Format
% Description: CSI formatting module
%      "A method for improving quality and temporal resolution of
%      short-echo time MRS spectra"
% Author: Francisco J. Marcano Serrano
% Date: Aug 31, 2014
function U650_Save_CSI_Format(pname,fname,myname)
    global G_SPECT_DATA;
    global G_SPECT_DATA_TITLES;
    f = U595_FM_Project_Frame_Params;
    %%% Parameters
    SFX = '294c'; % SUFFIX
    TE = sprintf('%d',G_SPECT_DATA.te);
    TR = sprintf('%d',G_SPECT_DATA.tr);
    Hz = sprintf('%3.2f',G_SPECT_DATA.central_freq/1000000.0);
    CF = sprintf('%d',ceil(G_SPECT_DATA.central_freq/1000000.0));
    B0 = strtrim(sprintf('%2.1f,ceil(G_SPECT_DATA.magstrength)));
    SQ = strtrim(G_SPECT_DATA.seqName);
    SQ = SQ(1:5); %%% press, steam
    BW = strtrim(sprintf('%d',G_SPECT_DATA.spectral_width));
    RE = strtrim(sprintf('%1.4f,1/G_SPECT_DATA.spectral_width));
    COLS = sprintf('%d',f.DATA_FRAMES);
    VOL = ceil(G_SPECT_DATA.roilenz * G_SPECT_DATA.roileny * G_SPECT_DATA.roilenz /
1000.0);
    if ispc
        VOL = strrep(strrep(sprintf('%8.5E',VOL),'E+0','E+'),'E-0','E-'); %%
    else
```

```

    VOL = sprintf('%2.5f', VOL );
end;
%%%%%%%%%%%%% CONTROL File
fid = fopen([pname myname '.control'], 'w+');
fprintf(fid, '$LCMODL\n');
fprintf(fid, [' OWNER=' G_SPECT_DATA_TITLES.Owner '\n']);
fprintf(fid, ' KEY(1)=0\n');
fprintf(fid, ' TITLE="FIGURE : (%s.raw, %s T, PRESS, TE/TR=%s/%s ms)."'\n', myname, B0, TE, TR);
fprintf(fid, ' ltable=7, filtab=".lcmode1/test/output/%s.table"\n', myname);
fprintf(fid, ' lcoord=9, filcoo=".lcmode1/test/output/%s.coord"\n', myname);
fprintf(fid, ' lcsv=11, filcsv=".lcmode1/test/output/%s.csv"\n', myname);
fprintf(fid, ' lprint=6, filpri=".lcmode1/test/output/%s.dump"\n', myname);
fprintf(fid, ' FILBAS=".lcmode1/basis-sets/gamma_%s_te%s_%smhz_%s.basis"\n', SQ, TE, CF, SFX);
fprintf(fid, ' FILRAW=".lcmode1/test/raw/%s.raw"\n', myname);
fprintf(fid, ' FILPS=".lcmode1/test/output/%s.ps"\n', myname);
fprintf(fid, ' NUNFIL=4096, DELTAT=%s\n', RE);
fprintf(fid, ' NDCOLS=%s\n', COLS);
fprintf(fid, ' ICOLST=1\n');
fprintf(fid, ' ICOLEN=%s\n', COLS);
fprintf(fid, ' HZPPPM=%s\n', Hz);
fprintf(fid, '$END\n');
fclose(fid);

%%%%%%%%%%%%% DATA File
fid = fopen([pname myname '.raw'], 'w+');
fprintf(fid, '$SEQPAR\n');
fprintf(fid, ' ECHOT = %s.\n', TE);
fprintf(fid, ' HZPPPM=%s\n', Hz);
fprintf(fid, ' SEQ = "%s"\n', upper(SQ));
fprintf(fid, '$END\n');
fprintf(fid, '$NMID ID="TRSV", FMTDAT="(2E13.5)"\n');
fprintf(fid, ' TRAMP= 1, VOLUME= %s $END\n', VOL);

ss = G_SPECT_DATA.spectra_proc_comb_frames;
ss = ifft(fftshift(ss,1),[],1);
ss = ss(:);
ss = [real(ss),imag(ss)];
if ispc
    fprintf(fid, strrep(strrep(sprintf(' %+8.5E %+8.5E\n', ss), 'E+0', 'E+'), 'E-0', 'E-')); %%
else
    fprintf(fid, sprintf(' %+8.5E %+8.5E\n', ss)); %%
end
fclose(fid);

```

A8 Modificación de espectros in vitro de alto campo para cuantificación en espectros in vivo.

```

% Script: U810b_modifyMetabolite
% Description: Adapts in vitro spectrum signal changing relaxation T2 factor
%      "A method for improving quality and temporal resolution of
%      short-echo time MRS spectra"
% Author: Francisco J. Marcano Serrano
% Date: Aug 31, 2014
function [signalOut,spectrumOut,MetaName,MetaSpectrum] = U810b_modifyMetabolite(varargin)
    global G_SPECT_DATA;
    global G_UI_COMPONENTS;
    global C000_FM_Project_config;
    signal = [];
    MetaName = [];
    tgt_amp = [];
    if nargin > 0 ; signal = varargin{1}; signal = signal(:); end;
    if nargin > 1 ; MetaName = varargin{2}; end;
    if nargin > 2 ; tgt_amp = varargin{3}; end;
    %%%%%%%%%%%%%%% Inicializaciones
    BW = G_SPECT_DATA.spectral_width;
    ppmoff = G_SPECT_DATA.ppm_reference;
    npoint_st = floor(length(signal)/32); % no tomar en cuenta los primeros puntos de la fid en el ajuste
    %%% Espectro ejemplo
    if (isempty(signal));load 'signaldemo4096.mat'; end;
    %%% metabolito de interés
    if (isempty(MetaName)); MetaName = 'NAA'; end;
    if (isempty(tgt_amp)); tgt_amp = 1*10^6 ; end; % factor de amplitud de la señal de la base deseada
    pth = [C000_FM_Project_config.ui.directories.drive '\home\fmarcano\NMR\MRS\PFfile\UI\config'];
    fil = 'gamma_press_te23_128mhz_294c.basis';
    %%%%%%%%%%%%%%%
    %%% envolvente (relajación)
    relax = S002_Envelope(signal,npoint_st);
    s_Meta = [];
    if iscell(MetaName)
        if (length(MetaName) ~= length(tgt_amp)) && (length(tgt_amp) ~= 1)
            display('Error: number of tgt_amp elements must match number of MetaName elements, or it has to be a
double');
            return;
        else
            if length(tgt_amp) == 1; tgt_amp = repmat(tgt_amp,[1,length(MetaName)]); end;
            for ix=1:length(MetaName)
                [Meta,cff] = S003_parseBasis(pth,fil,MetaName{ix},2);
                s_axis = S004_structUnits(BW,cff,ppmoff,length(Meta));
                npoint_disp=U810f_ppm2points(BW,G_UI_COMPONENTS.Adv.Basisppm,length(signal),cff,ppmoff);
                % desplazamiento en puntos de la base respecto a nuestro espectro
                s_Me = S005_structMetabol(Meta,s_axis,relax,signal,tgt_amp(ix),1,npoint_disp);
            end
        end
    end
end

```

```

    if isempty(s_Meta)
        s_Meta = s_Me;
    else
        s_Meta.Meta = s_Meta.Meta + s_Me.Meta;
        s_Meta.Meta_fft = s_Meta.Meta_fft + s_Me.Meta_fft;
    end;
end
end
else
[Meta,cff] = S003_parseBasis(pth,fil,MetaName,2);
[~,npoint_disp] = U810e_ppm2points(BW,G_UI_COMPONENTS.Adv.Basisppm,cff);
                                % desplazamiento en puntos de la base respecto a nuestro espectro
s_axis = S004_structUnits(BW,cff,ppmoff,length(Meta));
s_Meta = S005_structMetabol(Meta,s_axis,relax,signal,tgt_amp,1,npoint_disp);
end;
spectrumOut = fftshift(s_Meta.Meta_sfft+s_Meta.Meta_fft);
spectrumOut = spectrumOut(end:-1:1);
signalOut = ifft(s_Meta.Meta_sfft+s_Meta.Meta_fft);
signalOut = signalOut(end:-1:1);
MetSpectrum = fftshift(s_Meta.Meta_fft);
MetSpectrum = MetSpectrum(end:-1:1);
MetSignal = ifft(s_Meta.Meta_fft);
MetSignal = MetSignal(end:-1:1);
end

```

```

function relax = S002_Envelope(signal,npoint_st)
    global G_X G_Y W_Y;
    global G_SPECT_DATA;
    global G_UI_COMPONENTS;
    FactorCorreccion = G_UI_COMPONENTS.Adv.RelaxAdj;
    env = roughEnv(signal);
    %Calculo regresion exponencial
    LE = length(signal);
    L = 0:(LE-1);
    G_X = L(npoint_st:(3/4)*LE);
    G_Y = env(G_X+1);
    W_Y= 1; %exp(linspace(0.25,1,length(G_Y)).^0.5);
    fun = 'A702_FM_Project_exp_regr';
    myoptimset = optimset('MaxFunEvals',300);
    c = fminsearch(fun, [max(real(env)) 1 min(real(env))],myoptimset);
    yreg = c(1) * exp(-(G_SPECT_DATA.te* 1e-3 *FactorCorreccion/c(2)) * L) +c(3) ;
    display (['c(2) = ' num2str(1000*c(2)/FactorCorreccion) 'ms']);
    yreg = yreg - min(yreg);
    relax = yreg(:)/max(yreg);
end

```

314 Apéndice

```
function env = roughEnv(signal)
    pks = findpeaks(real(signal),'minpeakdistance',10);
    pks=pks(:);
    ran = (1:length(pks));
    ran=ran(:);
    ran2 = linspace(1,length(pks),length(signal));
    ran2= ran2(:);
    env= interp1(ran,pks,ran2,'spline');
    env= csaps(1:length(env),env,1e-4,1:length(env));
    env=env(:);
end
```

```
function [Meta,cf] = S003_parseBasis(pth,fil,MetaName,subsamp)
    HZPPPM = 'HZPPPM';
    fid = fopen(fullfile(pth,fil));
    while ~feof(fid)
        li = fgetl(fid);
        if (strfind(li,'METABO ='))
            if (strfind(upper(li),upper(MetaName)))
                for ix = 1:5; fgetl(fid); end; %% skips lines
                break;
            end;
        elseif (strfind(upper(li),upper(HZPPPM)))
            [~,b] = strtok(li); [~,cf] = strtok(b); cf = str2double(cf)*10^6;
        end;
    end
    Meta = textscan(fid,'%f','ReturnOnError',true);
    fclose(fid);
    Meta = Meta{:};
    Meta = complex(Meta(1:2:end),Meta(2:2:end));
    Meta = Meta(1:subsamp:end); % subsampling
    cf = (10^-6)*cf;
end
```

```
function s_axis = S004_structUnits(BW,cff,ppmoff,LL)
    s_axis = [];
    s_axis.npoints = LL;
    [s_axis.Hzpoint,s_axis.ppmxpoint] = U810e_points2Hzppm(BW, s_axis.npoints ,cff);
    s_axis.HzOff = ppmoff / cff;
    s_axis.npointoff = floor(s_axis.HzOff / s_axis.Hzpoint );
    s_axis.Hzaxis = linspace(-BW/2-s_axis.HzOff,BW/2-s_axis.HzOff,s_axis.npoints);
    s_axis.ppmaxis0 = fftshift(-s_axis.Hzaxis * cff);
    s_axis.ppmaxis0 = s_axis.ppmaxis0(:);
    s_axis.timeaxis = linspace(0,1/s_axis.Hzpoint,s_axis.npoints);
    s_axis.timeaxis = s_axis.timeaxis(:);
end
```



```
function [Hzxpoint,ppmxpoint] = U810e_points2Hzppm(BW,npoints,cff)
    Hzxpoint = BW / npoints;
    ppmxpoint = Hzxpoint / cff;
end
```

```
function npoints = U810f_ppm2points(BW,ppm,maxpoints,cff,ppmoff)
    npoints = 0;
    [Hzxpoint,ppmxpoint] = U810e_points2Hzppm(BW,maxpoints,cff);
    if Hzxpoint ~= 0
        npoints = floor((ppm-ppmoff)/ppmxpoint);
    end;
end
```

```
function s_Meta = S005_structMetabol(Meta,s_axis,relax,signal,tgt_amp,npoint_st,npoint_disp)
    s_Meta = [];
    s_Meta.Meta = circshift(Meta,s_axis.npointoff);
    s_Meta.Meta_s0 = ifft(fftshift(s_Meta.Meta));
    pwr0 = sum(s_Meta.Meta_s0*s_Meta.Meta_s0);
    s_Meta.Meta_s = s_Meta.Meta_s0;
    relax_Meta = roughEnv(s_Meta.Meta_s);
    relax(npoint_st:end).*s_Meta.Meta_s(npoint_st:end)./relax_Meta(npoint_st:end);
    s_Meta.Meta_s(npoint_st:end) = relax(npoint_st:end).*s_Meta.Meta_s(npoint_st:end);
    pwr = sum(s_Meta.Meta_s*s_Meta.Meta_s);
    s_Meta.Meta_s = s_Meta.Meta_s*sqrt(pwr0/pwr);
    s_Meta.Meta_sfft = fft(signal);
    s_Meta.Meta_sfft=s_Meta.Meta_sfft(:);
    s_Meta.Meta_t = fftshift(fft(s_Meta.Meta_s));
    s_Meta.Meta_fft = tgt_amp*s_Meta.Meta_t;
    %%% desplazado para que quede centrado respecto a nuestro espectro
    s_Meta.Meta_fft = circshift(s_Meta.Meta_fft(:),-npoint_disp);
end
```

A9 Análisis de fiabilidad de series de cuantificaciones por sesión experimental.

Sesión experimental 1:

```
Parameter
Table Analyzed Sesion_1_CRB

Kruskal-Wallis test
  P value P<0.0001
  Exact or approximate P value? Gaussian Approximation
  P value summary***
  Do the medians vary signif. (P < 0.05) Yes
  Number of groups 12
  Kruskal-Wallis statistic 2146

Dunn's Multiple Comparison Test Difference in rank sum
Significant? P < 0.05? Summary
Cr+PCr(No Proc.) vs Cr+PCr(TRSV) 1276 Yes ***
GPC+PCh(No Proc.) vs GPC+PCh(TRSV) 1409 Yes ***
GSH(No Proc.) vs GSH(TRSV) 1083 Yes ***
Glu+Gln(No Proc.) vs Glu+Gln(TRSV) 1209 Yes ***
Ins(No Proc.) vs Ins(TRSV) 1247 Yes ***
NAA+NAAG(No Proc.) vs NAA+NAAG(TRSV) 1171 Yes ***
```

Sesión experimental 2:

Parameter
Table Analyzed Sesion_2_CRB
Kruskal-Wallis test
P value P<0.0001
Exact or approximate P value? Gaussian Approximation
P value summary***
Do the medians vary signif. (P < 0.05) Yes
Number of groups 12
Kruskal-Wallis statistic 1939
Dunn's Multiple Comparison Test Difference in rank sum
Significant? P < 0.05? Summary
Cr+PCr(No Proc.) vs Cr+PCr(TRSV) 1098 Yes ***
GPC+PCh(No Proc.) vs GPC+PCh(TRSV) 1291 Yes ***
GSH(No Proc.) vs GSH(TRSV) 629,1 Yes ***
Glu+Gln(No Proc.) vs Glu+Gln(TRSV) 940,6 Yes ***
Ins(No Proc.) vs Ins(TRSV) 995,4 Yes ***
NAA+NAAG(No Proc.) vs NAA+NAAG(TRSV) 968,4 Yes ***

Sesión experimental 3:

Parameter

Table Analyzed Sesion_3_CRB

Kruskal-Wallis test

P value P<0.0001

Exact or approximate P value? Gaussian Approximation

P value summary***

Do the medians vary signif. (P < 0.05) Yes

Number of groups 12

Kruskal-Wallis statistic 2097

Dunn's Multiple Comparison Test Difference in rank sum

Significant? P < 0.05? Summary

Cr+PCr(No Proc.) vs Cr+PCr(TRSV) 1290 Yes ***

GPC+PCh(No Proc.) vs GPC+PCh(TRSV) 1343 Yes ***

GSH(No Proc.) vs GSH(TRSV) 1091 Yes ***

Glu+Gln(No Proc.) vs Glu+Gln(TRSV) 813,1 Yes ***

Ins(No Proc.) vs Ins(TRSV) 1276 Yes ***

NAA+NAAG(No Proc.) vs NAA+NAAG(TRSV) 1109 Yes ***

Sesión experimental 4:

Parameter

Table Analyzed Sesion_4_CRB

Kruskal-Wallis test

P value P<0.0001

Exact or approximate P value? Gaussian Approximation

P value summary***

Do the medians vary signif. (P < 0.05) Yes

Number of groups 12

Kruskal-Wallis statistic 2186

Dunn's Multiple Comparison Test Difference in rank sum

Significant? P < 0.05? Summary

Cr+PCr(No Proc.) vs Cr+PCr(TRSV) 1177 Yes ***

GPC+PCh(No Proc.) vs GPC+PCh(TRSV) 1317 Yes ***

GSH(No Proc.) vs GSH(TRSV) 559,7 Yes ***

Glu+Gln(No Proc.) vs Glu+Gln(TRSV) 877,7 Yes ***

Ins(No Proc.) vs Ins(TRSV) 1163 Yes ***

NAA+NAAG(No Proc.) vs NAA+NAAG(TRSV) 837,1 Yes ***

Sesión experimental 5:

Parameter

Table Analyzed Sesion_5_CRB

Kruskal-Wallis test

P value P<0.0001

Exact or approximate P value? Gaussian Approximation

P value summary***

Do the medians vary signif. (P < 0.05) Yes

Number of groups 12

Kruskal-Wallis statistic 2192

Dunn's Multiple Comparison Test Difference in rank sum

Significant? P < 0.05? Summary

Cr+PCr(No Proc.) vs Cr+PCr(TRSV) 1089 Yes ***

GPC+PCh(No Proc.) vs GPC+PCh(TRSV) 1273 Yes ***

GSH(No Proc.) vs GSH(TRSV) 494,8 Yes ***

Glu+Gln(No Proc.) vs Glu+Gln(TRSV) 827,5 Yes ***

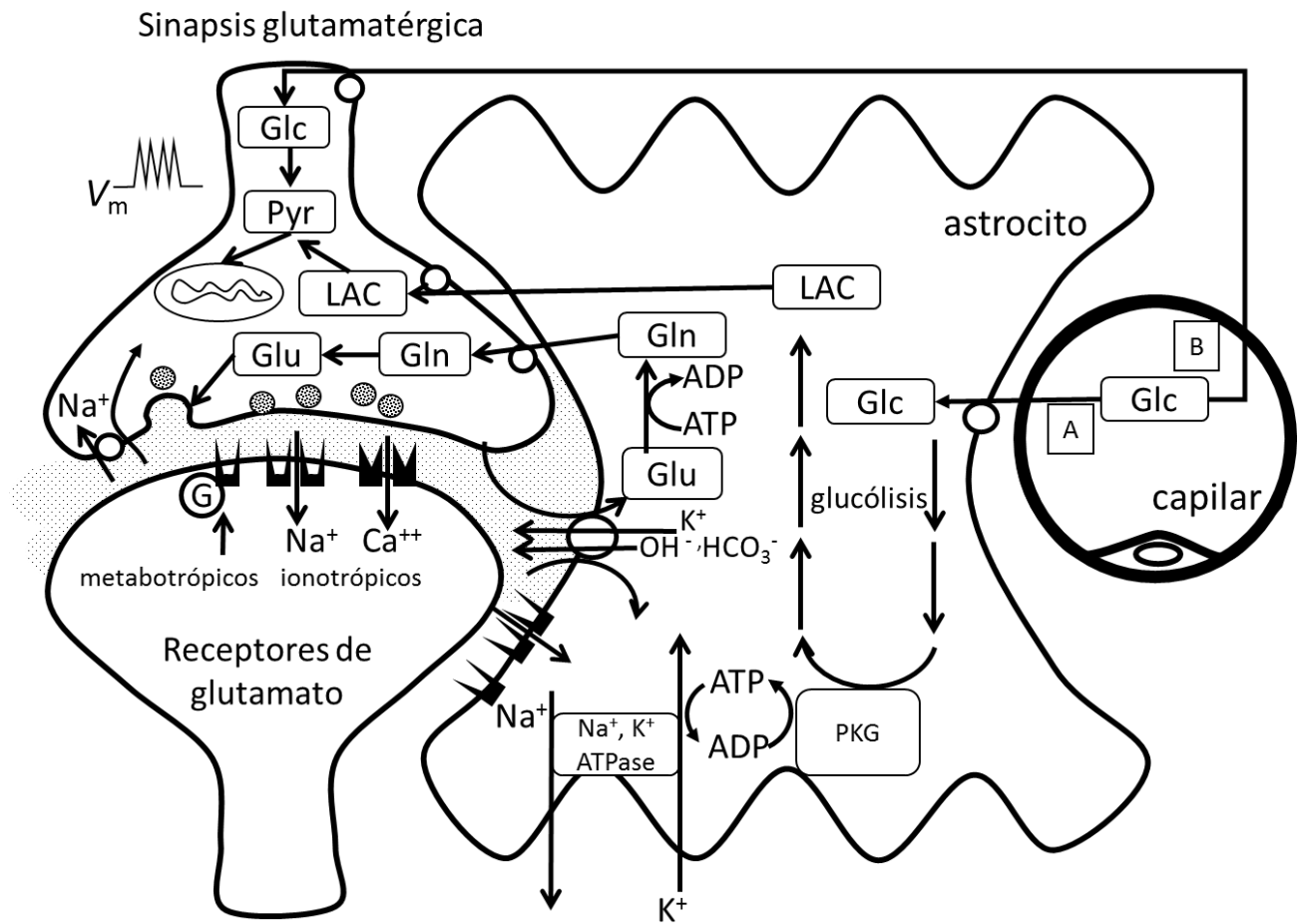
Ins(No Proc.) vs Ins(TRSV) 986,7 Yes ***

NAA+NAAG(No Proc.) vs NAA+NAAG(TRSV) 879,0 Yes ***

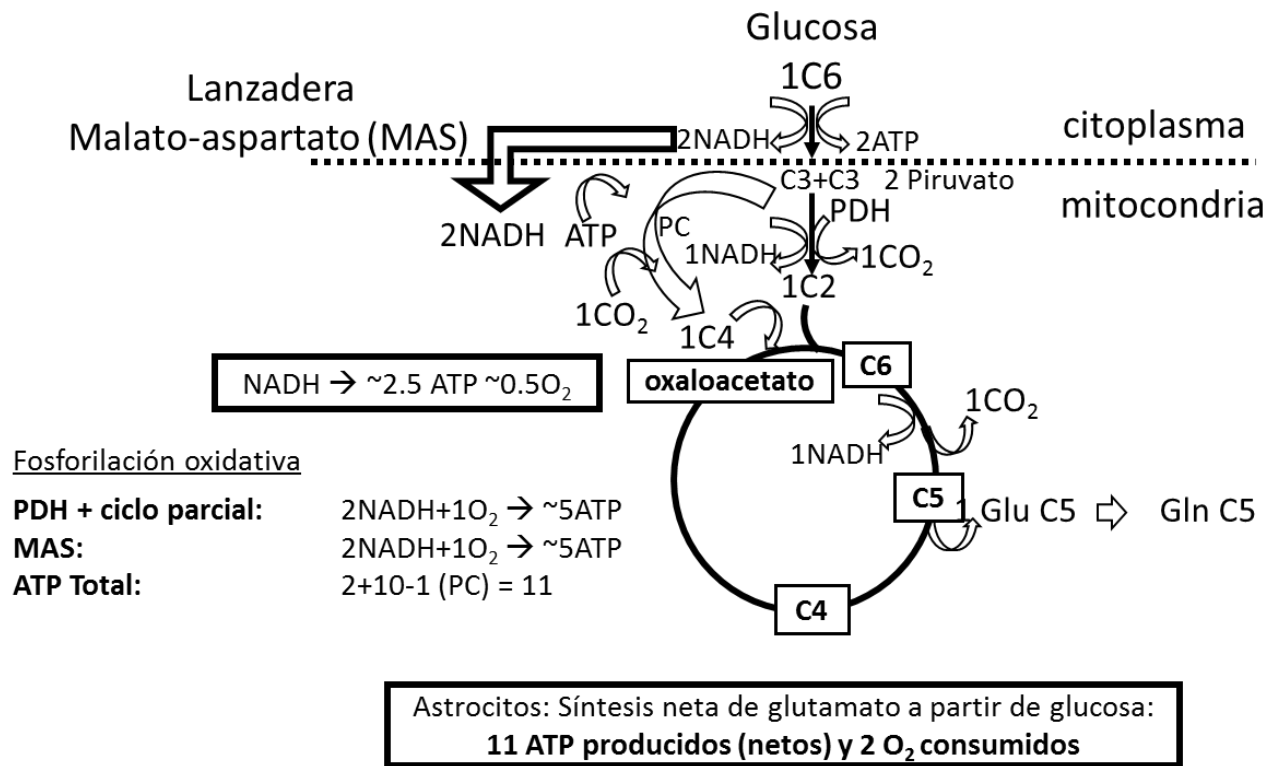
Sesión experimental 6:

Parameter
Table Analyzed Sesion_6_CRB
Kruskal-Wallis test
P value P<0.0001
Exact or approximate P value? Gaussian Approximation
P value summary***
Do the medians vary signif. (P < 0.05) Yes
Number of groups 12
Kruskal-Wallis statistic 2303
Dunn's Multiple Comparison Test Difference in rank sum
Significant? P < 0.05? Summary
Cr+PCr(No Proc.) vs Cr+PCr(TRSV) 1121 Yes ***
GPC+PCh(No Proc.) vs GPC+PCh(TRSV) 1371 Yes ***
GSH(No Proc.) vs GSH(TRSV) 287,8 Yes ***
Glu+Gln(No Proc.) vs Glu+Gln(TRSV) 762,7 Yes ***
Ins(No Proc.) vs Ins(TRSV) 1175 Yes ***
NAA+NAAG(No Proc.) vs NAA+NAAG(TRSV) 806,0 Yes ***

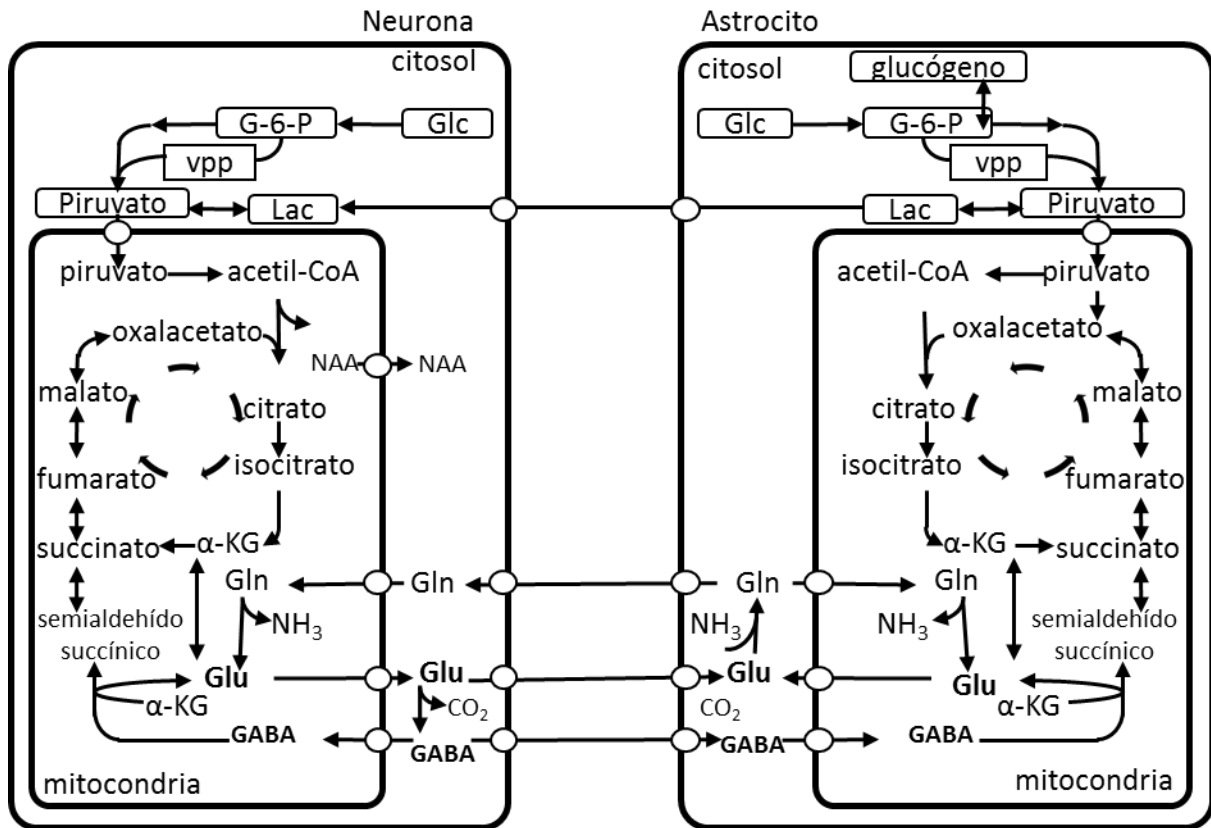
A11 Metabolismo del glutamato



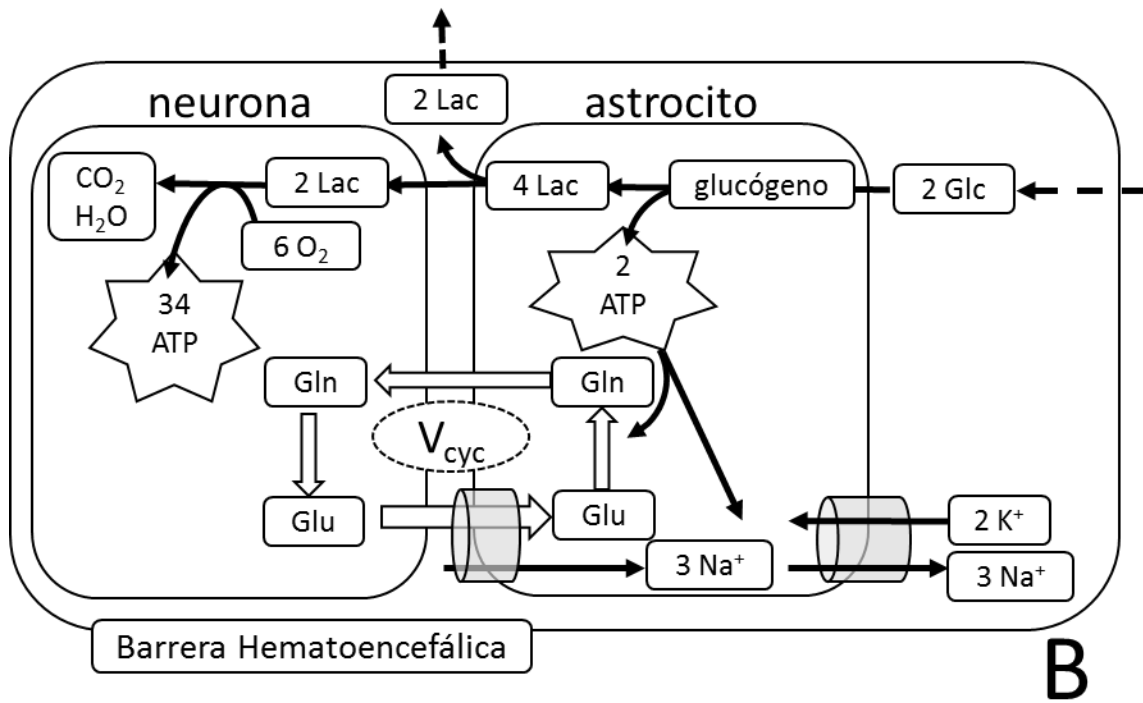
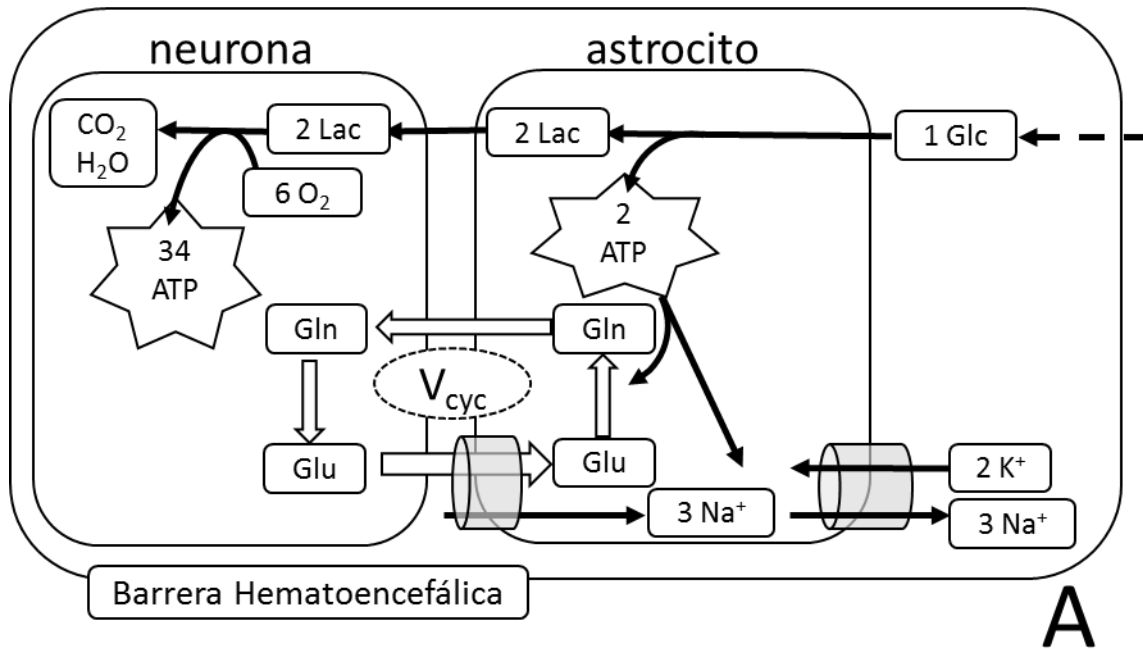
A12 Metabolismo de la glucosa y síntesis neta de glutamato



A13 Ciclo de la glutamina



A14 Producción de ATP por Glucosa y Lactato.



Índice

1

¹H

Protón, 43, 44, 119, 121, 122, 124, 127, 135, 153, 180, 187, 191, 214, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 264, 265

8

8HBRAIN

Bobina de 8 canales (PAC) para cabeza, 141, 151

A

Ace

Acetato, 119

AJD

Approximate Joint Diagonalization, 102, 103

Ala

Alanina, 119

AMARES

Advanced Method for Accurate Robust and Efficient Spectral fitting, 43

AMS

Área Motora Suplementaria, 142

AMUSE

Algorithm for Multiple Unknown Signal Extraction, 97, 146, 163, 176, 260

AQSES

Accurate Quantitation for Short Echo time-domain Signals, 43

Accurate Quantitation for Short-Echo time-domain Signals, 145, 265

Asp

Ácido Aspártico, 121

B

BOLD

Blood Oxygen Level Dependent signal, 118, 262, 263

Blood-Oxygen Level Dependent signal, 137

BSE

Blind Signal Extraction, 90

BSS

Blind Source Separation, 83, 90, 96, 100, 103, 104, 106, 108

Ch

CHESS

CHEmical Shift Selective pulse, 87, 259

Cho

Colina, 124

C

Cr

Creatina, 121, 130

CRB

Cramér-Rao Bound, 214, 215, 224, 249

CRG

Cardiac Respiratory Gating, 115

CSF

Cerebrospinal fluid, 138

CSI

Chemical Shift Imaging, 144, 180, 214

CW

Continuous Wave, 48

D

dHb

Hemoglobina deoxigenada, 117, 118

DRIFTER

Dynamic Retrospective FILTER for physiological noise, 116, 190, 191, 194, 195, 246, 262

Dynamic Retrospective FILTER for physiological noise, 148

E

EFICA

EFicient variant ICA, 146, 163, 174

ERICA

Equivariant Robust ICA, 146, 163, 174

EVD

Eigen Value symmetric Decomposition algorithm, 97

F*FID*

Free Induction Decay, 48, 64, 65, 66, 67, 69, 75, 81, 82, 153, 155, 162, 180, 182
Free-Induction Decay signal, 145

FJADE

Fixed JADE, 163, 175
Flexible JADE, 146

fMRI

Functional Magnetic Resonance Imaging, 110, 115, 116, 117, 118, 119, 148, 190, 223, 262, 263

fMRS

Functional Magnetic Resonance Spectroscopy, 11, 137

FSPC

Frequency-shift phase-coherent averaging, 113

FWMH

Full Width at Half Maximun, 65

G*GABA*

Gamma AminoButyric Acid, 119, 123, 127, 128

Glc

Glucosa, 127

Gln

Glutamina, 129, 130

Glu

Glutamato, 124, 127, 128, 129, 130

GPC

GlyceroPhosphoCholine, 207

GSH

Glutati3n, 128, 130, 131

H*Hb*

Hemoglobina oxigenada, 117, 118, 130

HLSVD

Hankel-Lanczos Singular Value Decomposition, 88, 145, 259

HLSVDPRO

Hankel-Lanczos Decomposition with Partial ReOrganization, 145
Hankel-Lanczos Singular Value Decomposition with Partial ReOrganization, 181, 182

HOS

High Order Statistics, 163, 175
High-Order Statistics, 91, 92, 108, 146

HRF

Hemodynamic Response Function, 118

I*ICA*

Independent Component Analysis, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 100, 104, 106, 108, 116, 146, 162, 163, 170, 174, 176, 244, 257, 259, 265

ICAMS

ICA Molgedey - Schouster, 146, 163, 164, 168, 169, 170, 171, 176, 177

ICC

Inter-Class Correlation Coefficient, 216, 217, 218, 219

IDL

Interactive Data Language, 145

IDSS

INTERPRET Decision Support System, 43

IMM

Interacting Multiple Models, 116

J*JADE*

Joint Approximate Diagonalization of Eigen matrices, 146

JADEOP

JADE with OPTimized numerical procedures, 146

jMRUI

Java based Magnetic Resonance User Interface package, 43

L*LCModel*

Linear Combination Model, 43, 44, 143, 144, 180, 213, 214, 216, 221, 224, 249, 257, 258, 264

M*MBD*

Multichannel Blind Deconvolution, 90

ml

Miolnositol, 132, 133

MRS

Magnetic Resonance Spectroscopy, 43, 44, 45, 48, 51, 57, 60, 65, 66, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 79, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 95, 96, 105, 106, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 117, 119, 121, 122, 124, 127, 128, 132, 135, 137, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 162, 165, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 190, 191, 194, 195, 206, 207, 214, 215, 217, 223, 242, 244, 246, 247, 257, 258, 259, 261, 262, 265

N

- NAA
 - N-acetilaspartato, 145
 - N-Acetil-Aspartato, 73, 88, 124, 125, 127, 130
- NAAG
 - N-AcetilAspartato Glutamato, 124, 125, 127, 263
- NEX
 - Number of EXcitations, 142
- NMR
 - Nuclear Magnetic Resonance, 48, 148, 206, 257, 258, 259, 261, 262, 264, 265

P

- PAC
 - Phased-Array Coils, 82, 83
- PC
 - Fosfocolina, 124
- PCA
 - Principal Component Analysis, 100, 104, 106, 116, 259
- PCr
 - FosfoCreatina, 121
- PI
 - Performance Index, 146, 147, 148, 163
- ppm
 - Partes por millón, 72, 73, 88, 119, 121, 123, 124, 127, 128, 130, 131, 132, 133, 135
 - Parts per million, 154, 181, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 199, 204, 205, 206
- PRESS
 - Point-RESolved Spectroscopy, 85, 86, 87, 137, 141, 142, 261
- PROBE/SV
 - PROton Brain Exam Single Voxel, 141

Q

- QUEST
 - QUantum ESTimation quantitation algorithm, 43

R

- RETROICOR
 - RETROspective (Image-based) CORrection, 115, 116, 262
- RF
 - Radio Frecuencia, 153
- RGR
 - Retro-Gate Reflector, 110
- RM

- Resonancia Magnética, 51, 117, 118
- RO. *Repetición (frame) Original.*
- ROI
 - Region Of Interest, 181, 193, 199, 204, 205
- RP. *Repetición (frame) Procesada. Repetición* obtenida por aplicación de algoritmo TRSV de cálculo de componentes y eliminación de ruido y señales no deseadas.
- RWS
 - Residual Water Signal, 112

S

- SAD
 - Symmetric Adaptive Decorrelation, 97, 146, 163, 164, 165, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 177, 213, 244
- SAGE
 - Spectroscopic Analysis - General Electric, 157
 - Spectroscopic Analysis GE, 143, 144, 145
 - Spectroscopic Analysis General Electric, 69
- sl
 - EsciloInositol, 132
- SIMBEC
 - SIMultaneous Blind Extraction using Cumulants, 146
- SNC
 - Sistema Nervioso Central, 133
- SNR
 - Signal-to-Noise Ratio, 43, 44, 68, 69, 81, 82, 105, 106, 107, 112, 113, 114, 145, 147, 261
 - Sugnal-to-Noise Ratio, 159, 165, 166, 169, 177, 178, 179, 215, 244, 249
- SOBI-RO
 - Second-Order Blind Identification with Robust Orthogonalization, 97, 146, 163, 164, 167, 168, 169, 170, 171, 175, 177, 244
- SONS
 - Second-Order blind separation algorithm for Non-Stationary sources, 97
- SOS
 - Second Order Statistics, 162, 163, 164, 165, 175, 176, 244
 - Second-Order Statistics, 96, 97, 100, 102, 103, 108, 146
- STE
 - STimulated Echo signal, 85, 86
- STEAM
 - Stimulated-Echo Acquisition Mode, 85, 86, 115, 141, 142
- SV
 - Single Voxel, 43, 44, 84, 85, 87, 153, 180, 187, 191, 194, 214

330 *Índice*

SVD

Singular Value Decomposition, 88

T

Tau

Taurina, 133

TCL

Teorema Central del Límite, 94

TE

Tiempo de Eco, 77, 86, 119, 124, 135, 142

THINICA

THIN variant ICA, 146, 163

TR

Tiempo de Repetición, 77, 78, 113, 115, 137, 142, 148, 150

TRSV

Time Resolved Singel Voxel method, 141

Time Resolved Single Voxel, 116, 153, 159, 160, 162,

163, 164, 165, 168, 169, 170, 171, 172, 177, 178,

179, 180, 181, 182, 189, 191, 192, 193, 195, 196,

197, 199, 201, 203, 205, 207, 213, 214, 215, 216,

217, 218, 219, 220, 221, 222, 224, 242, 244, 247,

248, 249

W

WSS

Wide-Sense Stationary, 108, 109