



Facultad de Ingeniería

Escuela de Ingeniería Civil Biomédica

Estudio del uso de función de respuesta hemodinámica individual en la detección de activación cerebral en resonancia magnética funcional

Por

Mariela Andrea Hidalgo Mendoza

Trabajo de título para optar al Título de Ingeniero Civil Biomédico

Prof. Guía: Dra. Stéren Chabert

Prof. Co- Guía: Dr. Juan Vielma

Junio, 2014

UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO - FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA CIVIL BIOMÉDICA

MARIELA ANDREA HIDALGO MENDOZA

PROFESOR GUÍA Dra. Stéren Chabert, Escuela de Ingeniería Civil Biomédica, Universidad de Valparaíso

ESTUDIO DEL USO DE FUNCIÓN DE RESPUESTA HEMODINÁMICA INDIVIDUAL EN LA
DETECCIÓN DE ACTIVACIÓN CEREBRAL EN RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

RESUMEN En estudios se ha evidenciado la existencia de variabilidad en la función de respuesta hemodinámica (HRF) dentro y entre individuos. El presente estudio consistió en estimar una HRF individual y evaluar esta variabilidad en términos de características de HRF e impacto en la detección de activación. Se realizó diseño *event-related*, realizando apertura/cierre de mano derecha e izquierda para estimular la corteza motora, y *flickering* de tablero de ajedrez para la corteza visual. La señal temporal se obtuvo del *voxel* mayormente activado, se utilizó método *Levenberg-Marquardt* para estimación de parámetros de modelo doble Gamma y *t-test* para analizar los residuales. Luego, la HRF individual fue insertada al modelo general lineal para obtener activación y comparar métricas con las obtenidas utilizando la canónica. Se observó un RMSE de 2% en el ajuste de la HRF y presencia de variabilidad intra e inter individual. La diferencia en extensión del volumen activado al utilizar ambas HRFs y la disminución en la varianza al utilizar HRF individual no fueron significativos. Esta variabilidad inherente se atribuye a factores externos y/o fisiológicos. Se encuentra abierta la búsqueda de una metodología que permita disminuir la variabilidad inter-individual para entregar una extensión de activación lo más real posible.

PALABRAS CLAVES fMRI, *event-related*, doble Gamma, HRF individual, modelo general lineal, mapa de activación, volumen activado, variabilidad intra- inter individuo.

UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO - FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA CIVIL BIOMÉDICA

MARIELA ANDREA HIDALGO MENDOZA

PROFESSOR Dra. Stéren Chabert, Escuela de Ingeniería Civil Biomédica, Universidad de Valparaíso

STUDY OF THE USE OF INDIVIDUAL HEMODYNAMIC RESPONSE FUNCTION IN THE
DETECTION OF BRAIN ACTIVATION IN FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE
IMAGING

ABSTRACT The existence of intra and inter individual variability in the hemodynamic response function (HRF) has been demonstrated. This study consists in estimating an individual HRF and to evaluate the variability in terms of HRF features and its impact in the detection of brain activation. The opening-closing of the right and left hand was performed to stimulate the motor cortex and a chessboard flickering projection to stimulate the visual cortex, in an event- related design. The signal was extracted from the most activated voxel detected. Levenberg-Marquardt method was used to estimate the parameters of the double Gamma model and a t- test was performed to assess the residuals. Then, the individual HRF was inserted in general lineal model to obtain activation maps and indicators to compare them with those obtained using the canonical HRF. A RMSE of 2% in the fit of HRF and the presence of intra-inter individual variability was demonstrated. There were not significant results in the difference of the volume extent when both HRFs are used and in the variance reduction when the individual HRF is used. This intrinsic variability can be originated from external and/or physiological factors. The search of a methodology to allow reducing as much as possible the inter-individual volume variability is still open.

KEY WORDS fMRI, *event- related*, double Gamma, individual HRF, general lineal model, activation map, volume activated, intra- inter individual variability.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a mi profesora guía, Dra. Stéren Chabert, por su tiempo en estar siempre presente en los momentos necesarios guiándome y aclarándome dudas para nunca perder el norte. Y por motivarme en cada momento, durante todo este proceso.

Al Médico Radiólogo, Dr. Juan Vielma, por su apoyo y por las gestiones de ingreso al hospital para ejecutar mi trabajo de tesis.

A todos los Tecnólogos Médicos de la Unidad de Imagenología del Hospital Carlos Van Buren que colaboraron con las adquisiciones de las imágenes, en especial a Joanna Vega, Cristian Morales, Hugo Cahuana y Hugo Moroso.

Y a los voluntarios que participaron en este estudio, ya que gracias a su disposición se hizo posible este estudio.

A mis padres y hermano, que me enseñaron a ser perseverante y nunca bajar los brazos en los momentos complicados. Gracias a ellos con mucho esfuerzo e infinito amor me convertí en la persona que soy.

A mi querido Guillermo, por su apoyo incondicional durante toda mi etapa universitaria y en los momentos en que más lo necesité.

A mis profesores, en especial a Stéren Chabert y Rodrigo Salas, por entregarme las herramientas necesarias para realizar este trabajo y encariñarme con el área de la investigación clínica.

A mis amigos y conocidos de universidad por las recordadas traspasos de estudio y los buenos momentos que compartí con ellos en esta inolvidable etapa de mi vida.

Índice

INTRODUCCIÓN	9
1. Motivación	10
2. Hipótesis	10
3. Objetivos	10
3.1. Objetivo General	10
3.2. Objetivos Específicos	10
FUNDAMENTOS DE FMRI Y SU ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
1. Marco Teórico	11
1.1. Fundamentos de Neuroanatomía	11
1.2. Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)	12
1.2.1. Fundamentos Físicos	13
1.2.2. Secuencias de adquisición	15
1.2.2.1. Secuencia <i>Gradient Echo</i> (GE)	15
1.2.2.2. Secuencia <i>Echo Planar Imaging</i> (EPI)	16
1.3. Resonancia Magnética Funcional (fMRI)	18
1.3.1. Análisis Estadístico: Modelo General Lineal (GLM)	20
1.3.2. Función de Respuesta Hemodinámica (HRF)	22
1.3.3. Métodos de mapeo funcional: Paramétricos y No Paramétricos (<i>data-driven</i>)	24
2. Estado del Arte	24
2.1. Variabilidad de la HRF: ¿De qué depende?	24
2.2. Antecedentes acerca de la variabilidad hallada en la HRF	25
2.3. ¿Cómo se ha detectado y modelado la HRF?	26
2.4. Impacto de la variabilidad en la detección de activación	29
METODOLOGÍA	31
1. Los voluntarios	31
2. Estimulación	32
2.1. Estimulación de tipo <i>event-related</i>	32
2.2. Estimulación de tipo bloques	33
3. Adquisición	34
3.1. Adquisición para diseño <i>event-related</i>	34

3.2. Adquisición para diseño en bloques	35
4. Procesamiento	36
4.1. Obtención de señal temporal	36
4.2. Normalización de la señal temporal	36
4.3. El modelo y método de ajuste	37
5. Análisis	38
5.1. Análisis de HRF intra e inter individual	38
5.2. Análisis de los residuos y calidad de ajuste	38
5.3. Valores característicos de la HRF	39
5.4. Análisis comparativo al utilizar HRF canónica versus HRF individual	39
5.4.1. Análisis con HRF canónica en GLM	40
5.4.2. Inserción de HRF individual a GLM	40
5.4.3. Análisis de volúmenes activados	40
RESULTADOS	41
1. Calidad de ajuste	41
2. Obtención de HRF específica para cada individuo	44
3. Determinación de valores característicos de la HRF	49
4. Comparación entre el uso de la HRF canónica e individual en la detección de activación	52
4.1. Tarea motor derecha	52
4.2. Tarea motor izquierda	56
4.3. Tarea visual	59
DISCUSIÓN	62
CONCLUSIÓN	65
REFERENCIAS	67
ANEXOS	72
1. Formulario de consentimiento informado	73
2. Test de lateralidad aplicado	74
3. Líneas de código para realizar los estímulos	75
4. Inserción de HRF individual en GLM	79
5. Resultados de HRF individual por voluntario	80
6. Resultados de <i>Q-Q plot</i> para análisis de residuos por voluntario	83
7. Mapas de activación y volumen 3D de cada voluntario por tarea	94
A. Tarea motor derecha	94

B. Tarea motor izquierda	96
C. Tarea visual	99
8. <i>Abstract</i> enviado a postulación congreso ISMRM 2014	101

Capítulo 1

Introducción

La resonancia magnética funcional (fMRI) es una técnica de imagen que permite observar y estudiar las funciones cerebrales de una manera no invasiva. Desde hace aproximadamente veinte años, esta técnica ha ido emergiendo en su uso en el ámbito clínico y científico (Bandettini, 2012). Los cambios fisiológicos y metabólicos a nivel sanguíneo y neuronal provocados por algún estímulo son traducidos a un mapa cerebral, donde se exhibe la ubicación y el volumen de la activación producida. En la actualidad, es considerada entre las técnicas más importantes y utilizadas en el diagnóstico y tratamiento por imagen.

Para detectar activación cortical se considera el uso de una señal hemodinámica estandarizada, denominada función de respuesta hemodinámica (HRF), donde es la misma para todas las zonas cerebrales e individuos. En muchos estudios basados en fMRI, ha sido demostrada la existencia de variabilidad intra e inter individual y su influencia en la detección de activación cortical, siendo un tema de importancia en aplicaciones clínicas como la planificación quirúrgica. Entonces, al utilizar una HRF individual o personalizada es posible que en las activaciones detectadas presenten diferencias, aunque se anticipará que no serán muchas y se esperaría una disminución en la variación relacionada al volumen de activación.

El presente trabajo de tesis consiste en desarrollar e implementar un protocolo para estimar una señal hemodinámica individual o personalizada de las zonas motora y visual mediante la técnica de resonancia magnética funcional en individuos sanos. Esta señal es utilizada en el análisis de detección de activación de las zonas corticales estimuladas.

En el capítulo dos se expondrán los conceptos básicos y técnicos de la resonancia magnética, sus fundamentos físicos, la técnica fMRI y que estudios e investigaciones se han hecho en torno al tema de la adquisición y estimación de la HRF.

En el capítulo tres, se detallará la metodología utilizada para obtener la HRF y cómo ésta fue integrada al modelo que realiza la detección de activación cerebral. Los resultados obtenidos y sus análisis son presentados en el capítulo 4. Finalmente, las discusiones y conclusiones de este trabajo son expuestas en los capítulos 5 y 6, respectivamente.

1. Motivación

En el país, los centros donde realizan resonancia magnética funcional son: Clínica Santa María, Clínica Las Condes, Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo y casas de estudio como la Pontificia Universidad Católica de Chile, realizando investigación. Estas instituciones se ubican en la capital del país. Por otra parte, en el Hospital Carlos Van Buren ubicado en la región de Valparaíso se realizan exámenes de resonancia magnética y aplican la técnica de fMRI como complemento para la planificación quirúrgica desde el año 2008; implementándose protocolos para estudiar las zonas motora primaria (Morán, 2008), visual primaria (Zúñiga, 2009), auditiva y comprensión de lenguaje (Letelier, 2009), entregando resultados satisfactorios. Por lo tanto, el realizar proyectos de investigación en una institución que es pública, regional y de referencia nacional en Neurocirugía fue la motivación para realizar el presente estudio.

2. Hipótesis

El uso de una HRF individual en el modelo general lineal (GLM) permitiría mejorar la detección de activación cortical en términos de variación de volumen, considerando la presencia de variabilidad inter en individuos sanos.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Detectar la activación cerebral en voluntarios sanos mediante el uso de la función de respuesta hemodinámica (HRF) ajustada para cada individuo en el modelo general lineal (GLM) y contrastar los resultados de mapas de activación con el método de referencia.

3.2. Objetivos Específicos

1. Diseñar un protocolo experimental para obtener la señal fMRI de un individuo y estimar la función de respuesta hemodinámica (HRF) individual.
2. Adquirir imágenes funcionales utilizando el protocolo diseñado.
3. Seleccionar un modelo y método de ajuste para estimar la HRF individual.
4. Insertar la HRF estimada al Modelo General Lineal para detección de activación.
5. Analizar resultados para comparación de HRFs en voluntarios sanos.
6. Redacción de informe de tesis.

Capítulo 2

Fundamentos de fMRI y su análisis estadístico

El presente capítulo, tiene como objetivo introducir al lector en el contexto de la fMRI y el análisis estadístico que utiliza en la detección de activación cortical. Será presentado en dos secciones: Marco Teórico y Estado del Arte. En el Marco Teórico, se tratarán los conceptos fundamentales para que el lector se interiorice en la fMRI y en la problemática detrás de esta técnica. Y finalmente, en el Estado del Arte, se profundizará esta problemática fundamentando con la investigación realizada en la literatura.

1. Marco Teórico

1.1. Fundamentos de Neuroanatomía

El cerebro humano es el centro del sistema nervioso y es el órgano responsable de los procesos de asociación, ejecución de tareas, control, regulación de acciones y reacciones además de mantener las funciones del cuerpo permitiendo al ser humano adaptarse y sobrevivir (News Medical, 2012). El cerebro se divide en dos hemisferios, derecho e izquierdo, que se encuentran conectados a través de un haz de nervios llamado cuerpo calloso y funcionan de manera contralateral. Ambos hemisferios se encuentran cubiertos por un revestimiento de tejido neural (sustancia gris) llamada corteza, y a su vez cada hemisferio se divide en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital (Cerebro humano y cálculo racional, 2012).

El lóbulo frontal se encarga del control del juicio y los impulsos, socialización, ejecución de ciertas conductas y de funciones motoras (Monge, 2009). Este lóbulo se compone de las siguientes áreas: motora primaria (área 4 de Brodmann), premotora, motora suplementaria, ocular frontal, prefrontal y área del lenguaje de Broca (Young y Young, 1998). Por otra parte, el lóbulo parietal juega un rol en el procesamiento de la información proveniente de todo el cuerpo, es decir, recibe información sensorial y coordina el balance. Además, se encarga de la coordinación del lenguaje, la lógica, los cálculos matemáticos y asociación. Las áreas que conforman este lóbulo son: somatosensorial primaria, somatosensorial secundaria, gustativa y de asociación.

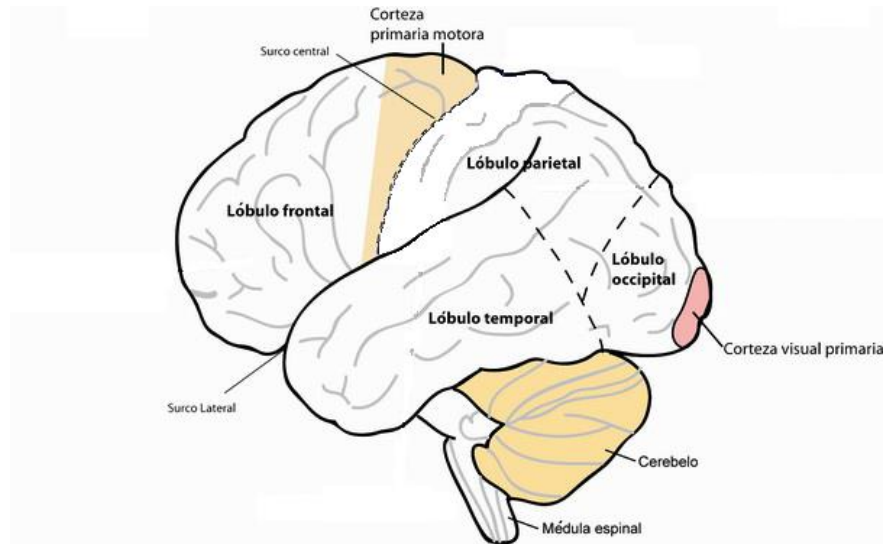


Fig. 1. Lóbulos que componen la corteza cerebral y ubicación de las áreas corticales a estudiar (A partir de Quiñones Farro, 2010).

Por su parte, el lóbulo temporal relaciona su función con la memoria (Monge, 2009). Además, se encarga de la audición, del habla (comprensión verbal) y procesamiento de respuestas emocionales. Este lóbulo contiene las siguientes áreas: auditiva primaria, auditiva secundaria y área del lenguaje de Wernicke (Snell, 2003). Por último, el lóbulo occipital se encarga de la visión y en la interpretación- asociación de lo que el ser humano ve. Las áreas que componen este lóbulo son: área visual primaria y secundaria (de asociación) (Young y Young, 1998; Snell, 2003).

En el ámbito clínico y científico, se utiliza un sistema de coordenadas cartesianas estereotáxicas para la localización de las áreas corticales, son las llamadas coordenadas de *Talairach*. En este sistema se utilizan tres puntos (X, Y, Z) para describir la distancia a partir de la comisura anterior como su origen y es utilizada, por ejemplo, en la generación de mapas cerebrales y en el análisis de imágenes médicas (Brett, Johnsrude y Owen, 2002).

En el presente trabajo, se estudiará las zonas motora primaria y visual primaria, del lóbulo frontal y occipital, respectivamente.

1.2. Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)

Las imágenes de resonancia magnética son una modalidad de imagen que permite al médico radiólogo visualizar el cuerpo humano en forma detallada y en cortes, para el diagnóstico. Tiene como característica que el examen mismo no es invasivo, la energía que se utiliza no es de naturaleza radiactiva y entrega como resultado una imagen con buen contraste entre estructuras y

tejidos, garantizando de esta forma un buen diagnóstico para el paciente. Es considerada en la medicina como un excelente apoyo para poder realizar diagnósticos y determinar qué patología el paciente padece.

En esta sección, se explicará la física de la resonancia magnética y se expondrán algunas secuencias de adquisición que se utilizan para obtener imágenes.

1.2.1. Fundamentos Físicos

La física de la resonancia magnética se basa en el núcleo del átomo, en especial énfasis el átomo de hidrógeno ya que la composición de la materia del cuerpo humano está formada mayoritariamente por átomos de hidrógeno. Existen núcleos atómicos que poseen un vector de momento magnético asociado, lo que equivale a un pequeño imán. Además, estos núcleos realizan dos tipos de movimiento: movimiento de *spin* y movimiento de precesión. El movimiento de *spin* consiste en que el núcleo gira en torno a su propio eje, y el movimiento de precesión consiste en un movimiento similar al de un peón o trompo¹.

Estos *spins* al estar en un medio en que no hay presencia de un campo magnético externo se encuentran en disposición aleatoria, por lo tanto la suma total de magnetización producida por los *spins* es nula (Ingeniería DICTUC, n.d.). En caso que exista la presencia de un campo magnético, los *spins* se alinean en dirección al campo magnético aplicado, pero su vector de momento magnético puede estar en sentido paralelo al vector de magnetización de campo (baja energía, estado relajado) o antiparalelo (alta energía, estado excitado). Esta etapa se define como **polarización** de los *spins*. La diferencia de energía entre ambos estados es proporcional al campo magnético, por lo tanto el vector de magnetización neta tiene orientación paralela y en el plano longitudinal (Fig. 2). Además, los *spins* realizan movimiento de precesión en torno al eje de este campo externo a una frecuencia específica. Esta frecuencia conocida como **frecuencia de Larmor** depende de la tasa giromagnética del núcleo y es proporcional al campo magnético aplicado.

$$\omega = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

Esta ecuación se conoce como **Ecuación de Larmor**, donde ω corresponde a la frecuencia de Larmor y γ es la tasa giromagnética que es propio para cada tipo de átomo (para el átomo de hidrógeno es 42.58 MHz/T). Cuanto mayor sea el flujo de campo magnético, la magnitud del vector de magnetización también será mayor y por tanto la señal de resonancia será mejor.

¹Peón o trompo: es un juguete que se hace bailar. Según diccionario de la Real Academia Española (RAE)

Una vez que se haya efectuado la polarización de los *spins*, los núcleos pueden absorber energía o un fotón a la frecuencia de Larmor. La siguiente etapa que sufren los núcleos se define como **excitación**, donde un pulso de radiofrecuencia (RF) y gradientes² de campo magnético B_1 son aplicados en forma perpendicular al vector de campo magnético para poder excitar a los *spins* que se encuentren relajados. Este pulso tiene una frecuencia correspondiente a la frecuencia de Larmor (para un campo magnético de 1.5 T, la frecuencia de Larmor es 63.87 MHz) y fase. Cuando esta señal es absorbida por los *spins*, éstos entran en resonancia, el vector de magnetización neta se inclina hacia el plano transversal y los *spins* hacen precesión en fase.

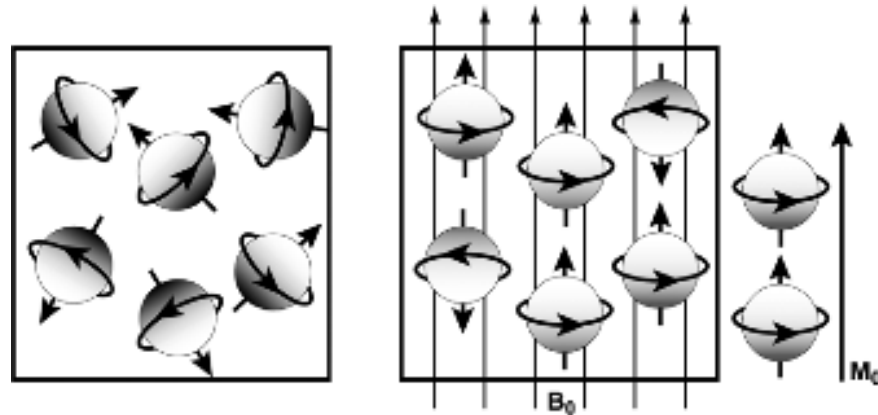


Fig. 2. Polarización de los *spins*. En recuadro izquierdo, se muestra a los *spins* distribuidos en forma aleatoria. En la derecha, los *spins* se encuentran polarizados al estar sometidos a un campo magnético con magnitud de magnetización M_0 . (Stippich, 2007)

Luego, la energía absorbida es liberada haciendo que el vector de magnetización vuelva gradualmente hacia el plano longitudinal (estado de relajación) y los *spins* entren en desfase. La energía liberada es expresada como una señal de tipo amortiguada que es posteriormente captada por una bobina receptora haciendo lectura de ella. Esta señal leída es codificada espacialmente y es determinado sobre un mapa de codificación bidimensional llamado espacio- k . El espacio- k corresponde a un mapeo del espacio temporal de la imagen, son datos de las señales provenientes del equipo de resonancia magnética que son digitalizadas y que no han sufrido proceso alguno. Como se codificará una "imagen", la codificación se realiza en dos dimensiones (en frecuencia que relaciona con la precesión de los *spins*, y en fase que tiene que ver con la diferenciación de fase o desfase de los *spins*). Una vez que este mapa haya sido codificado por completo, se efectúa la reconstrucción de la imagen. Los datos son procesados mediante la transformada inversa de Fourier para finalmente obtener una imagen de un cuerpo a partir de las frecuencias contenidas en él.

²Los gradientes permiten que el valor de campo magnético varíe según la posición (plano X, Y y Z). Al aplicar un pulso de RF en presencia de un gradiente, aquellos *spins* que se encuentren sintonizados con el pulso serán excitados. Este fenómeno se define como "excitación selectiva".

1.2.2. Secuencias de adquisición

Una secuencia de adquisición es un conjunto de instrucciones que se programan para adquirir una imagen de resonancia magnética (Ingeniería DICTUC, n.d.). Se determina en base a características de las etapas descritas en la sección anterior (tipo de pulso de radiofrecuencia, lectura y aplicación de gradientes en las direcciones de corte, frecuencia y fase). Cada secuencia tiene un tiempo de duración, llamado tiempo de repetición (TR). Éste es un parámetro que define la secuencia y es definida por el operador en el equipo de resonancia magnética. Otro parámetro es el tiempo de eco (TE), que es el tiempo entre la excitación de los *spins* y el punto máximo de la señal de adquisición de datos (eco). El contraste de la imagen depende de la variación de ambos parámetros.

La forma en que se recorre el espacio- k durante la etapa de lectura está definida por la aplicación conjunta de los gradientes de fase y de frecuencia. La magnitud del gradiente aplicado corresponderá a la velocidad del desplazamiento en este espacio (Ingeniería DICTUC, n.d.). Las secuencias de adquisición pueden ser representadas a través de un gráfico de tiempo, donde se exhiben los instantes en que se aplican los gradientes en una adquisición y en un gráfico donde se muestra el desplazamiento de la lectura de los datos que se produce en el espacio- k . A continuación se describirán las secuencias *Gradient Echo* (GE) y *Echo Planar Imaging* (EPI) que serán aplicadas en este estudio para la obtención de imágenes funcionales.

1.2.2.1. Secuencia *Gradient Echo* (GE)

En esta secuencia un pulso de RF de 90° es aplicado para que los *spins* del objeto a adquirir al ser excitados se ubiquen en el plano transversal (Fig. 3). Luego, se procede a la aplicación de los gradientes, aplicándose en primer lugar el gradiente de selección de corte (plano z). En segundo lugar, se aplica un gradiente codificado en fase (plano y) que varía entre $-G\phi$ a $G\phi$ en 128 o 256 pasos iguales, por ejemplo. Finalmente, en el mismo instante que el gradiente de fase, se aplica un gradiente de codificación en frecuencia en desfase (plano x , de signo negativo) para provocar a los *spins* estar en fase en el período de adquisición.

Posteriormente, se aplica un gradiente de re-fase codificado en frecuencia para reenfoque el desfase producido por el gradiente anterior, con el objetivo de obtener un eco en el momento cuando se efectúe la lectura y los datos sean adquiridos. Por lo tanto, este gradiente de re-fase genera el eco.

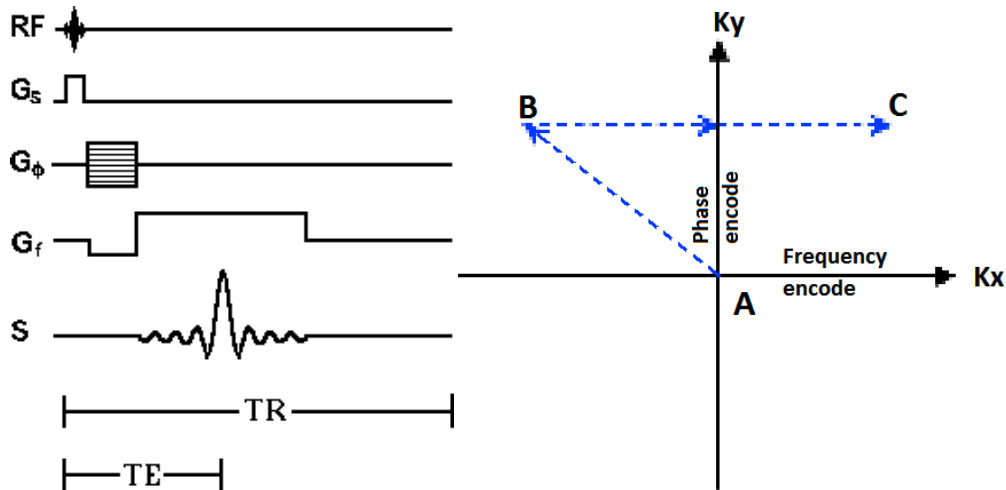


Fig. 3. Diagrama de tiempo y gráfico de desplazamiento del espacio- k de la secuencia *Gradient Echo*. (Hornak, 2010)

Respecto a la representación de la lectura en el espacio- k , la aplicación simultánea de los gradientes de codificación en fase y de frecuencia en desfase resulta la traslación, a partir del centro del espacio- k , desde el punto A al B (Albert Einstein College of Medicine, 2012). Esto es seguido por la codificación en frecuencia desde el punto B al C.

1.2.2.2. Secuencia *Echo Planar Imaging* (EPI)

Esta secuencia es de rápida lectura, donde recorre el espacio- k mediante líneas paralelas adquiridas en una sola excitación (en un solo TR), inclusive puede recorrer todo el espacio- k (Ingeniería DICTUC, n.d.). En primer lugar un pulso de RF de 90° y un gradiente de selección de corte son aplicados en forma simultánea (Fig.4). Luego, se aplican dos pulsos iniciales de gradiente codificado en fase y en frecuencia, con el objeto de posicionar a los *spins* en la esquina del espacio- k . A continuación, se genera un tren de pulsos de gradientes alternantes (positivos y negativos).

Se aplica un pulso de gradiente en fase seguido por un pulso de gradiente en frecuencia, registrando una señal durante el tiempo en que se efectúa la lectura. La secuencia continúa al aplicar otro pulso de gradiente en fase seguido por un pulso de gradiente en frecuencia con polaridad inversa, donde también se registra una señal. De esta manera, los datos atraviesan el espacio- k en un ciclo.

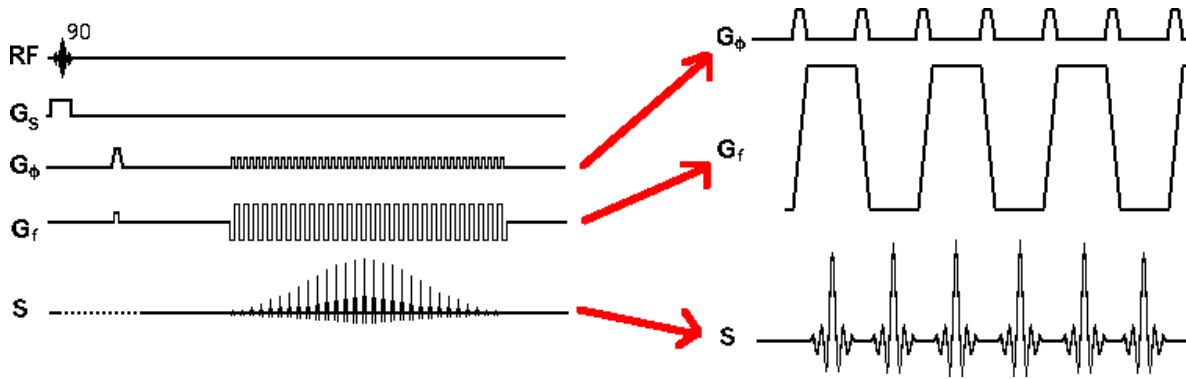


Fig. 4. Diagrama de tiempo de la secuencia *Echo Planar Imaging*. (A partir de Hornak, 2010)

Respecto a la trayectoria, el espacio- k será explorado de izquierda a derecha y viceversa, con cada eco (Hoa, 2009). Al mismo tiempo, el gradiente de codificación en fase puede ser permanente y constante dando una trayectoria global de zigzag o intermitente en cada inicio de eco, dando una trayectoria rectilínea (Fig. 5). Esta secuencia tiene como ventaja la alta velocidad de procesamiento de datos, utilizándose ampliamente en estudios clínicos de difusión, perfusión e imágenes de resonancia magnética funcional (Albert Einstein College of Medicine, 2012). La velocidad con que se recorre el espacio- k es tal que es posible obtener 15 a 30 imágenes por segundo, dependiendo de la matriz de la imagen. Es decir, una imagen es obtenida entre 30 a 70 milisegundos aproximadamente (Hornak, 2010).

Esta secuencia posee también limitaciones, una es su alta sensibilidad a las inhomogeneidades de campo magnético por efecto del T_2^* , apareciendo artefactos en la imagen (Ingeniería DICTUC, n.d.) y la otra es la poca resolución anatómica de las imágenes, apareciendo ruido en éstas (Casillas Meléndez, 2003). Para minimizar lo anteriormente mencionado, se deben reducir los tiempos de exploración. Esto conlleva a que la relación señal a ruido se reduce y que la amplitud del gradiente de lectura aumente para poder obtener la imagen con una resolución específica.

Por estas razones, estas secuencias limitan el tamaño de la matriz de adquisición a un tamaño máximo de 128×256 puntos (Resonancia Magnética, 2012).

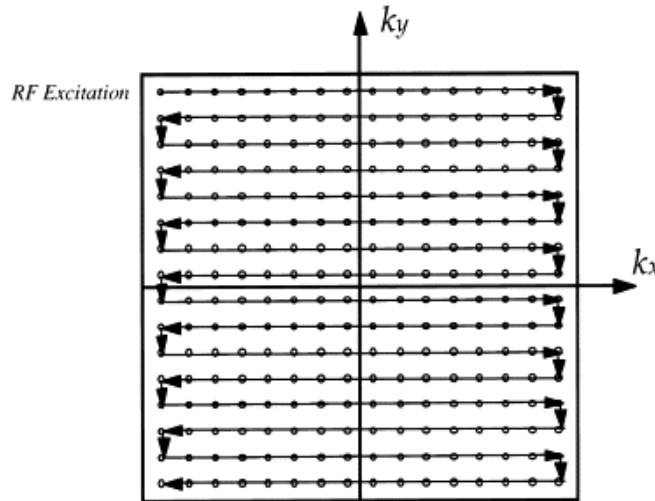


Fig. 5. Gráfico de desplazamiento del espacio- k de la secuencia *Echo Planar Imaging*. (Hornak, 2010)

1.3. Resonancia Magnética Funcional (fMRI)

La Resonancia Magnética Funcional (fMRI del inglés: *functional Magnetic Resonance Imaging*) es una técnica moderna no invasiva, que posee una resolución espacial del orden de los milímetros y resolución temporal del orden de los segundos. Permite medir y localizar funciones específicas del cerebro asociadas a la realización de una tarea o acción frente a un estímulo, mediante mapas de activación cerebral, mostrando con exactitud la zona activada. Las imágenes funcionales son adquiridas segundo por segundo y se superponen a una imagen anatómica de alta resolución.

La fMRI al ser utilizada principalmente para estudiar las funciones cerebrales cognitivas, además es aplicada en el ámbito clínico. Entrega como resultado información fidedigna y precisa de la ubicación de las activaciones detectadas, convirtiéndose en una técnica de gran aceptación en la actualidad. Por tal característica, se utiliza como apoyo clínico en la planificación quirúrgica de pacientes por su buena resolución espacial en la diferenciación entre áreas funcionales y zonas lesionadas (áreas epileptogénicas o tumorales). De esta manera, facilita al equipo médico la selección de la terapia más cautelosa para preservar sus funciones cerebrales.

Esta técnica se basa en la detección de cambios hemodinámicos y metabólicos vinculados a la actividad neuronal en una zona del cerebro, obteniéndose una señal que define esta activación en términos de intensidad. Esta señal se denomina señal o contraste BOLD (del inglés: *Blood Oxygenation Level Dependent*) y surge a partir de diferencias de susceptibilidad magnética entre la deoxihemoglobina y oxihemoglobina presentes en la sangre de vasos sanguíneos cerebrales. Cuando esta señal BOLD corresponde a una señal de respuesta de un período breve e intenso de actividad neuronal se define como respuesta hemodinámica, y el modelo de esta respuesta se denomina función de respuesta hemodinámica (HRF del inglés: *Hemodynamic Response Function*).

Entonces, al haber un incremento en la concentración de oxihemoglobina causaría un incremento la señal y en la intensidad de imagen (Heeger y Ress, 2002). Además, esta señal BOLD depende directamente de parámetros fisiológicos como el volumen de sangre cerebral (CBV), flujo de sangre cerebral (CBF) y tasa de consumo metabólico de oxígeno (CMR O₂). La relación de estos parámetros con la actividad neuronal se muestra en el siguiente diagrama.

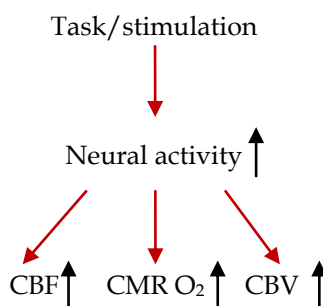


Fig. 6. Diagrama que exhibe los cambios de señal fMRI inducidos por una estimulación. (A partir de Kim y Bandettini en Faro y Mohamed, 2010)

Estos procesos fisiológicos son desencadenados al presentar un estímulo al individuo para evocar una respuesta hemodinámica. Existen dos diseños de estimulación: diseño en bloques (*block design*) y diseño relacionado a evento (*event-related design*). El diseño en bloques consiste en presentar estímulos durante un período definido, alternando la condición de activación con la condición de reposo. El diseño relacionado a evento consiste en presentar un solo estímulo en un instante de tiempo, alternando con un período de reposo que puede tener duración fija o aleatoria, definida como intervalo inter estímulo, abreviado: ISI o ITI.

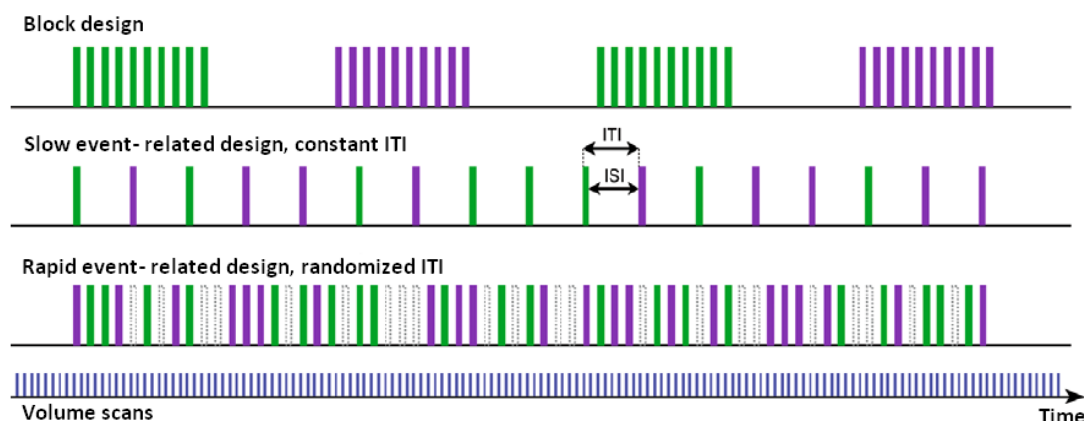


Fig. 7. Diseños de estimulación para estudios fMRI (Stippich, 2007).

En paralelo a la estimulación se adquiere una serie de imágenes funcionales con el fin de sensar la respuesta hemodinámica, utilizando secuencias ultrarrápidas (EPI) de un disparo, siendo la más utilizada para estudios fMRI la secuencia GE-EPI, que suele alcanzar mayores señales BOLD predominantemente de origen venoso (Stippich, 2002 citado en Stippich, 2007). A partir de estas imágenes es posible generar mapa cerebral que permite detectar en tiempo y localización la activación producida en el cerebro de un individuo asociada a una tarea o un proceso cognitivo.

En primer lugar, las imágenes adquiridas se someten a un pre-procesamiento con el objeto de mejorar la relación señal a ruido (SNR), y ajustarlas en forma espacial y temporal. Este proceso consta de las siguientes etapas: **corrección temporal** de las adquisiciones que consiste en que los datos en cada corte se correspondan al mismo punto en el tiempo, corrección espacial o **realineación** que corrige movimientos espontáneos de la cabeza del individuo y hace que cada *voxel* se corresponda con el mismo de los siguientes volúmenes, etapa de **co-registro** que corrige la correspondencia entre las imágenes funcionales y la imagen anatómica, **segmentación** de la imagen anatómica en materia gris/blanca, etapa de **normalización** de las imágenes funcionales/anatómica a un espacio de coordenadas para obtener el mapa cerebral y finalmente la etapa de **suavizado** de las imágenes con un filtro gaussiano para mejorar la SNR.

Una vez pre-procesadas las imágenes se realiza el análisis estadístico, donde se determinan cuál(es) *voxels* del cerebro son activados tras una estimulación. Este análisis estadístico consiste en la selección de un modelo, donde en base a él se efectúan pruebas de hipótesis (por ejemplo, *t-student*) y finalmente se realizan correcciones para problemas de umbralización (Espejo, 2010). Los valores estadísticos obtenidos, son expresados sobre una representación gráfica tridimensional denominada mapa estadístico cerebral, donde cada *voxel* contendrá un valor estadístico reflejando el efecto estimado frente a múltiple condiciones (Stippich, 2007).

1.3.1. Análisis Estadístico: Modelo General Lineal (GLM)

Para este estudio se asume que la señal de respuesta BOLD es la salida de un sistema lineal e invariante en el tiempo, es decir, que tiene una duración finita cuando se produce un breve evento neuronal y es independiente del tiempo. Además, frente a sucesivos estímulos estas respuestas se superponen de forma lineal. Entonces, la señal BOLD se expresa como el resultado de la convolución entre una función de estímulo como entrada (ver ecuación 2.2) y una función de respuesta hemodinámica (HRF), para así formar regresores relacionados a una matriz de diseño en un modelo general lineal (GLM) (Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols y Penny, 2007; Lindquist, Loh, Atlas y Wager, 2009) sin tomar en cuenta el ruido.

$$x(t) = u(t) * h(t) \tag{2.2}$$

Siendo $x(t)$ la señal BOLD, $h(t)$ como la HRF y $u(t)$ es la función de estimulación. Así, imita el efecto que la neurofisiología del cerebro tiene sobre la función de estímulo (Jezzard, Matthews y Smith,

2001). Esta función consta de funciones que pueden ser en bloques (*boxcar*) o pulsos (*delta*) y es posible obtenerla desde un diseño experimental como un: diseño en bloque (*block*) o relacionado a evento (*event-related*). La amplitud de la señal de estimulación se expresará en valores binarios, siendo 1 el estímulo y 0 el reposo o control; por ejemplo, para un diseño en bloques la serie sería, 0 0 0 0 1 1 1 1 0 0 0 0, etc. El análisis estadístico estándar se basa en el GLM, donde explica que la variable de respuesta del sistema se obtiene a partir de una combinación lineal de variables explicativas, sumado a un término de error que es usualmente asumido como independiente e idénticamente distribuido (Friston et al., 2007; Lazar, 2008).

$$\begin{aligned}
 Y_1 &= \beta_0 + x_{11}\beta_1 + \dots + x_{1l}\beta_l + \varepsilon_1 \\
 &\vdots \\
 Y_j &= \beta_0 + x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \varepsilon_j \\
 &\vdots \\
 Y_J &= \beta_0 + x_{J1}\beta_1 + \dots + x_{Jl}\beta_l + \varepsilon_J
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

Este sistema GLM de ecuaciones puede ser expresado en notación de matriz y vector indicado en letras:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{E} \tag{2.4}$$

Donde \mathbf{Y} es el vector de respuesta (señal BOLD), \mathbf{X} es la matriz de predictores o variables explicativas, $\boldsymbol{\beta}$ es el vector de coeficientes o parámetros desconocidos y \mathbf{E} es el vector de error. En el contexto de análisis de datos fMRI, \mathbf{Y} será generalmente una matriz que representa los cursos de tiempo de todos los *voxels* (es decir, una columna para cada *voxel*, y una fila por cada punto de tiempo), \mathbf{X} será la matriz de diseño que refleja los estímulos presentados en cada punto en el tiempo (incluyendo a la función de respuesta hemodinámica), $\boldsymbol{\beta}$ es el vector de estimación de parámetros para \mathbf{X} , es decir, corresponden al valor en que la señal de estimulación debe ser multiplicado para ajustar el componente de estimulación en los datos (Jezzard et al., 2001) y \mathbf{E} puede tener varianza constante o no constante, así como términos de covarianza distintos de cero (Lazar, 2008). Cada *voxel* y cada punto de tiempo son asumidos como independientes uno de otro y la varianza se asume constante, por lo tanto las estimaciones de $\boldsymbol{\beta}$ puede ser obtenida mediante método de estimación de mínimos cuadrados.

$$\boldsymbol{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \tag{2.5}$$

Donde, T denota la trasposición de la matriz y -1 es la inversa de la matriz a calcular. Para estimar los *voxels* que son activados, se efectúa contrastes de hipótesis. Los parámetros $\boldsymbol{\beta}$ tienen una distribución normal, entonces la inferencia estadística evalúa si el parámetro $\boldsymbol{\beta}$ que corresponde al

modelo de respuesta de activación es significativamente diferente de la hipótesis nula ($\beta=1$). Los contrastes se pueden realizar mediante dos estadísticos: t y F . El estadístico t permite probar si hay o no una activación significativa provocada por el período de estimulación respecto al período de reposo. Expresando una relación entre el contraste de los parámetros que han sido estimados y la varianza estimada. Por otra parte, el estadístico F permite probar si hay una cantidad de varianza significativa a lo largo de la adquisición (Morán, 2008; Bunzeck y Woollet, 2011). Expresando una relación entre la varianza de los efectos testeados y error de la varianza estimada.

Posteriormente, obtenidos los estadísticos se realiza la fijación de umbral de significancia realizando pruebas de hipótesis para estimar cuales efectos pueden ser considerados reales, siendo la hipótesis nula: no hay activación de una zona cortical. Como toda prueba de hipótesis existe la probabilidad de cometer dos tipos error de estimación y/o clasificación: error tipo I y error tipo II. El error tipo I implica en rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera (falsos positivos), en estudio fMRI significa que registra *voxel* activado cuando en realidad no existe; y el error tipo II implica en aceptar la hipótesis nula cuando ésta es falsa (falsos negativos), es decir, que no se registra activación de *voxel* cuando en realidad existe (Morán, 2008).

Para finalizar la inferencia, se procede a la fijación y ajuste de umbral estadístico mediante método del ajuste de FWE (*family wise error*) que es la probabilidad de tener incluso un falso descubrimiento sobre el conjunto de las pruebas, utilizando corrección Bonferroni que es α/m , donde α es el nivel de significancia (generalmente es igual a 0.05) y m es el número de pruebas realizadas, reduciendo de esta manera el error de tipo I, pero a su vez aumenta el error de tipo II. Otro método es a través del control de FDR (*false discovery rate*) donde se controla la cantidad de errores tipo I. FDR se define como la proporción (prevista) de los *voxels* erróneamente declarados activos, de todos los *voxels* activos declarados. Para ajustar los grados de libertad se aplica la teoría de campo aleatorio (*Random Field Theory o RFT*) (Chumbley, 2011; Friston et al., 2007; Lazar, 2008; Morán, 2008).

1.3.2. Función de Respuesta Hemodinámica (HRF)

La función de respuesta hemodinámica (HRF) es la respuesta frente a un cambio de señal BOLD fMRI que resulta de un breve estímulo o período de actividad neural (< 1 segundo) (D'Esposito, 2006). Es una función intrínseca del individuo en el que interactúan factores fisiológicos que se encuentran involucrados en la generación de contraste BOLD durante una actividad neuronal y expresa el resultado del decrecimiento en los niveles de sangre desoxigenada alrededor de regiones activas (Lazar, 2008). La forma característica de la HRF refleja los cambios relativamente lentos en la fisiología vascular que sigue cambios en la actividad neural. Tras la presentación de un estímulo, el flujo de sangre comienza a incrementar dentro de aproximadamente 2 segundos del inicio del estímulo, luego la respuesta asciende alcanzando su valor de *peak* dentro de aproximadamente 5- 7 segundos y finalmente desciende suavemente en un período de tiempo sobre los 16 segundos (Woosley et al., 1996; Dalkara et al., 1995, citados en Rosen, Buckner y Dale, 1998; D'Esposito, 2006).

En la curva de la HRF mostrada en la figura 8, se visualizan cuatro tramos importantes: una pequeña disminución inicial de corta duración denominada *initial dip*, siguiendo un aumento gradual hasta llegar a un punto máximo o *peak* sobre los 6 segundos seguido al estímulo (Lazar, 2008). Luego esta curva decae lentamente llegando a un amortiguamiento o *undershoot* donde a menudo es observada y para finalmente, aproximadamente 15 a 20 segundos retorna a los niveles bases (*baseline*). El ancho o dispersión de la función depende de la duración de la estimulación.

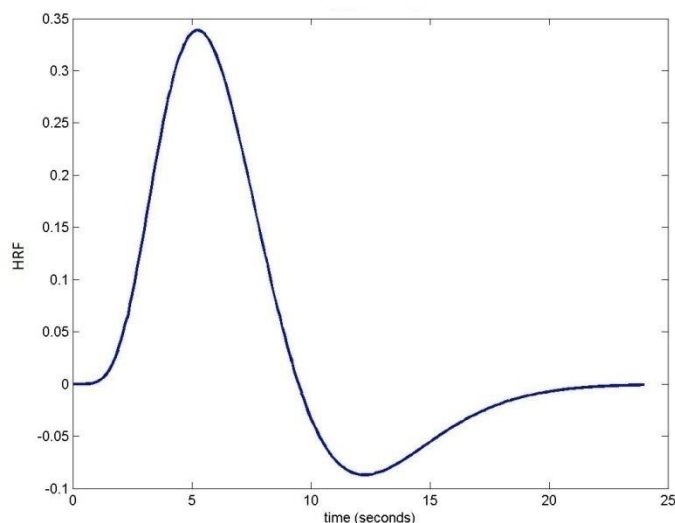


Fig. 8. Gráfica característica de la Función de Respuesta Hemodinámica (HRF).

La HRF puede ser medida empíricamente mediante la obtención de la señal BOLD y es evocada a través de breves períodos de actividad neural inducida de manera experimental en áreas corticales conocidas (D'Esposito, 2006). La actividad neural puede ascender y descender rápidamente (en el orden de los milisegundos), pero la forma de la HRF nos dice que los cambios en el flujo sanguíneo responde al estímulo mucho más lentamente (en el orden de los segundos).

En la actualidad, para la generación de mapas de activación en GLM consideran una HRF con valores de parámetros fijos. Ésta no posee *initial dip* y los valores son los siguientes: *time to peak*= 5.35 segundos, *time to undershoot*= 10.69 segundos (a partir del *peak*), *peak magnitude*= 0.040 y *undershoot magnitude*= 0.004 (SPM8, Wellcome Institute of Neuroimaging, University College of London, Inglaterra).

1.3.3. Métodos de mapeo funcional: Paramétricos y No Paramétricos (*data-driven*)

En estudios fMRI existen dos métodos que son ampliamente utilizados, ya sea con el objetivo de obtener resultados de activación cortical cerebral o estimar señales de origen fisiológico a partir de datos funcionales fMRI (ej. HRF). Están los métodos de tipo paramétricos y no paramétricos.

El método paramétrico se basa en el conocimiento *a priori* del comportamiento o tendencia de los datos que se busca y se quiere estudiar mediante un modelo en base a familias de funciones. Una ventaja de los métodos paramétricos es que éstos son menos probables de sufrir sobreajustes, razón por la que se les dice que son robustos. Sin embargo, no tienen la flexibilidad necesaria para aprender patrones complejos sin hacer supuestos sobre el proceso que generó los datos (Hernández- Lobato, 2010). Si se desea obtener la función de respuesta hemodinámica, teniendo como información previa la forma de ella, para estimarla se utiliza una función modelo, como por ejemplo, funciones matemáticas simples o funciones de familias de probabilidad como Gaussiana, Poisson, entre otras.

Por otro lado, el método no paramétrico no impone información *a priori* ni fijando parámetros de antemano para obtener resultados, teniendo como ventaja la potencialidad de aprender patrones en forma arbitraria y tan preciso como se desee. Sin embargo, la capacidad para aprender patrones complejos los hace más propensos de sufrir sobreajustes, siendo por lo tanto un método más flexible, pero menos robusto que el enfoque paramétrico (Hernández- Lobato, 2010). En este grupo se encuentra el uso de funciones base (*splines* cúbica, Wavelet), métodos iterativos, y métodos denominados *data-driven* donde se utilizan, por ejemplo, técnicas de Análisis de Componentes Independientes (ICA), Redes Neuronales Artificiales (ANN), árboles de decisión, *Fuzzy Logic*, regresión local, etc. (Lazar, 2008).

Finalmente, está el método semi- paramétrico, el cual presenta las propiedades de robustez y la flexibilidad característicos de los métodos anteriormente descritos. Un ejemplo de su aplicación es lo realizado por Goutte, Nielsen y Hansen (2000), adoptando este método basado en la respuesta al impulso finito (FIR) y sobre sus coeficientes utilizan un método gaussiano para forzar la suavidad de la respuesta.

2. Estado del Arte

2.1. Variabilidad de la HRF: ¿De qué depende?

Para detectar activación en la corteza cerebral en estudios fMRI, en la matriz de diseño del GLM se considera una HRF estandarizada, asumiendo que no existe variabilidad de ésta entre zonas cerebrales e individuos. Entonces el GLM identificará los *voxels* activados, basándose en esta premisa. La HRF tiene variabilidad significativa y un amplio rango de diferencias en características

como la latencia, ancho, forma y magnitud, demostrándose en numerosos estudios. Estas diferencias observadas son debido a factores fisiológicos como el volumen local sanguíneo, consumo energético, susceptibilidad magnética, diferencias de vasculatura y que además varía a través de sujetos, zonas corticales, sesiones de exploración y tareas experimentales.

Aguirre, Zarahn y D' Esposito (1998) señalaron que la forma particular de la HRF en una zona cortical es debido a la variabilidad presente entre individuos en términos fisiológicos, sugiriendo de esta manera que la forma de la HRF varía de una región cortical a otra. Por otra parte, Albert Gjedde en Jezzard et al. (2001) indicó que variables fisiológicas como el consumo local oxígeno, consumo local de glucosa (energía) y flujo sanguíneo proporcionan información relacionado a la actividad neuronal, explicando en detalle los mecanismos responsables de la relación metabolismo cerebral- HRF en la actividad neuronal.

De acuerdo a lo expresado, la duración de la HRF en relación a la dinámica neuronal es lenta (del orden de los segundos) y es sensible al diámetro del vaso. Aquellos vasos que son de mayor longitud muestran retardos más largos, interpretándose que debido a la diferencia en la vasculatura se observa variabilidad a través de regiones (Handwerker, Gonzalez- Castillo, D' Esposito y Bandettini, 2012; Lee et al., 1995, citado en Rosen et al., 1998). Otros factores que pueden contribuir a la variabilidad en la forma y magnitud de la HRF son los ruidos relacionados con la temperatura, cambios en la respiración y ritmo cardíaco, y cambios en el estado cognitivo. La presencia en sangre de sustancias como el alcohol y la cafeína, los cambios en la concentración de O₂ y CO₂ inhalado alteran el metabolismo de oxígeno y la línea de base del flujo de sangre cerebral, implicando cambios en la función de respuesta hemodinámica (Handwerker et al., 2012).

2.2. Antecedentes acerca de la variabilidad hallada en la HRF

La HRF estandarizada (o canónica) es caracterizada a partir de dos funciones Gamma y es parametrizada mediante una latencia de *peak* de 6 segundos y de *undershoot* de 16 segundos, siendo estos valores derivados desde un set de datos estudiados por Friston, Fletcher, Josephs, Holmes, Rugg y Turner (1998), citados en Friston et al., 2007. Pero en diversos estudios han demostrado evidentes diferencias en parámetros como el tiempo a *peak* de la HRF.

Un ejemplo es lo que mostraron Aguirre et al. (1998) en su estudio. Ellos observaron en sus resultados que el rango de tiempo a *peak* obtenido fue de 2.7 - 6.2 segundos, mientras que en D' Esposito (2006) se expone que el *peak* se observa entre 5- 7 segundos. Por otra parte, Buckner et al. (1998) y Birn et al. (2001) obtuvieron rango de valores de 4 - 6 segundos y 6 - 11 segundos, respectivamente (citados en Handwerker et al., 2012).

Handwerker, Ollinger y D' Esposito (2004) estudiaron la variabilidad dentro y entre individuos. En sus resultados, hubo mayor variabilidad de la HRF entre los individuos dentro de cada región cortical, que entre las regiones dentro de cada individuo. Además, demostraron que la HRF

específica del individuo posee mejor desempeño que la HRF canónica, aunque las diferencias entre ellas son pequeñas. En la Figura 9 se muestra los resultados obtenidos por cada individuo en contraste con la HRF canónica.

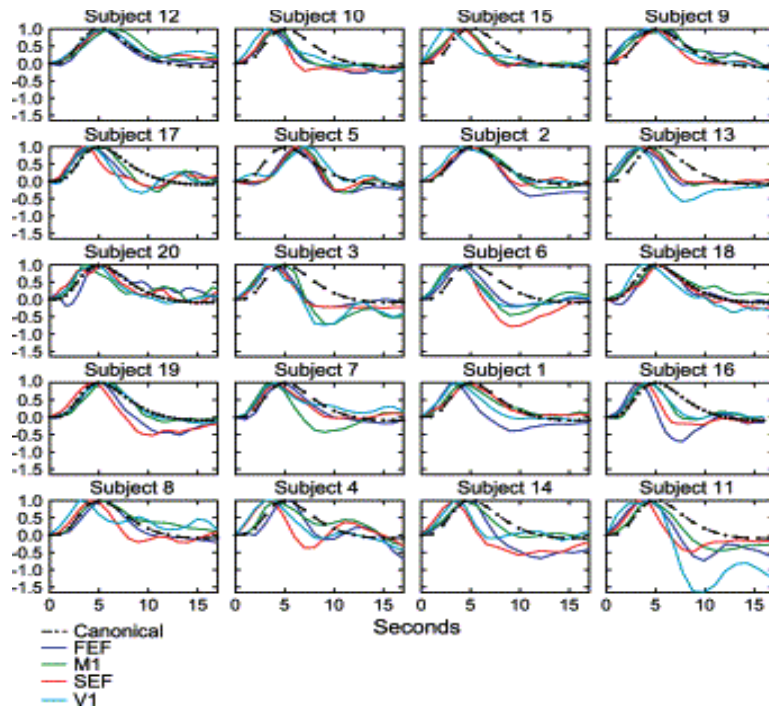


Fig. 9. Variación de HRFs entre regiones dentro de cada individuo, además se observa la variabilidad entre sujetos (Handwerker et al., 2004).

2.3. ¿Cómo se ha detectado y modelado la HRF?

Para obtener experimentalmente la HRF hay que evaluar qué tipo de diseño experimental se va a considerar. Los diseños de tipo bloques son óptimos para la detección de *voxels* activados, mientras que los diseños relacionados a eventos (*event-related*) con intervalos interestímulos aleatorios son óptimos para la estimación basada en modelos lineales (Lazar, 2008; Maus, van Breukelen, Goebel y Berger, 2012). Si el objetivo es estimar la HRF, el diseño *event-related* es el indicado, ya que no hacen supuestos sobre la forma de la HRF y es calculada a partir de los datos, siendo este diseño más sensible a la forma exacta de esta respuesta por la naturaleza de su suavizado (Buxton, 2009). Entonces, los puntos temporales son adquiridos desde las fases de transición estimulación- reposo del diseño experimental (Figura 10).

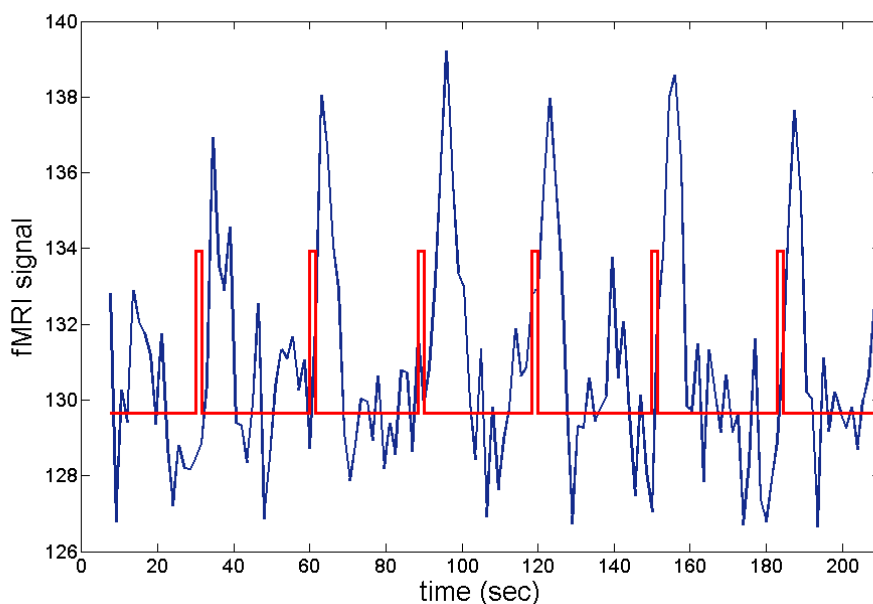


Fig. 10. Diseño experimental *event-related*. Señal de estimulación (color rojo) superpuesta a la señal de respuesta fMRI frente al ensayo (color azul). Los puntos temporales de respuesta que se encuentran dentro del período de reposo (entre los estímulos) son adquiridos para un posterior procesamiento (Elaboración propia).

Se recomienda que la presentación de los estímulos sean espaciados lo suficiente para que las respuestas hemodinámicas no se superpongan, y que sean un número razonable de respuestas para mejorar el poder estadístico y realizar técnicas de promediación a través de los ensayos (Burock, Buckner, Woldorff, Rosen y Dale, 1998). Entonces, la estimación de la HRF puede ser con modelos no lineales desde *voxels* o regiones cerebrales identificadas como activas o que representen cambios en la actividad neural al realizar tareas simples como de tipo motor y/o visual (Barton et al., 2012; D' Esposito et al., 1999, citado en Steffener, Tabert, Reuben y Stern, 2010; Maus et al., 2012).

Cuando se desee modelar la HRF hay que tomar en cuenta que intrínsecamente puede existir la presencia de una tendencia o *drift* de la señal BOLD fMRI, que es debido a la presencia de inhomogeneidades de campo magnético presente en el equipo de resonancia (Fig. 11). Por lo tanto, se puede generalizar que la variabilidad es debido a dos fuentes: una fuente individual (variaciones a nivel fisiológico) y otra fuente que es externa (metodología de estudio e inestabilidades de *hardware*).

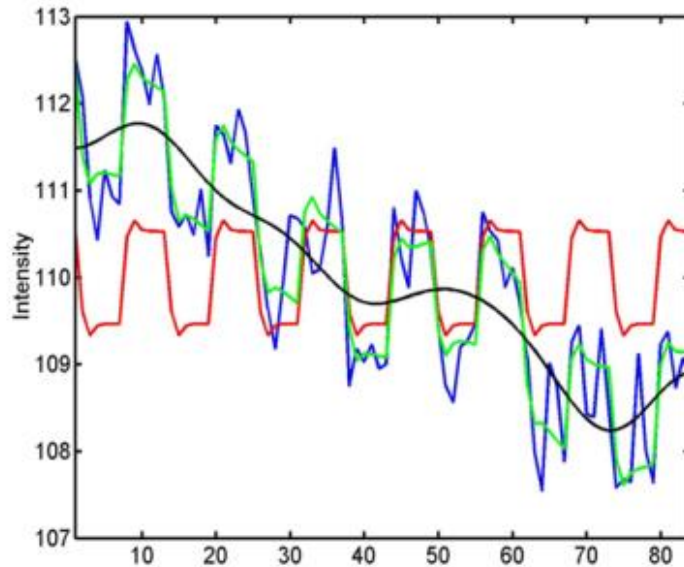


Fig. 11. Señal de respuesta fMRI con y sin drift. La señal azul es una serie de tiempo fMRI, la señal negra corresponde a la media + el *drift* de baja frecuencia, la señal verde es la respuesta predicha con el *drift* y la señal roja es la respuesta predicha sin el *drift* (filtrada) (Flandin, 2012)

En esta línea investigativa, se han utilizado numerosos modelos y métodos de estimación de parámetros para obtener la HRF en un individuo. Un ejemplo es modelar la HRF enfocándose como una combinación lineal de funciones bases (Lindquist et al., 2009; Steffener et al., 2010). Algunos tipos de funciones bases están las bases Fourier de senos/cosenos (Kang, Bénar, Al-Asmi et al., 2003), bases radiales, bases *Splines* (Barton et al., 2012), respuestas a impulso finito (FIR) (Goutte et al., 2000) y HRF canónica con sus derivadas temporal y de dispersión (Friston et al., 1998).

Están también aquellos modelos que presentan un enfoque más fisiológico, como es el caso del trabajo realizado por Buxton, Wong y Frank (1998). Ellos modelaron la HRF utilizando el denominado *Balloon Model*, donde consideraron como variables factores fisiológicos tales como el flujo y volumen de sangre cerebral, contenido de deoxihemoglobina y consumo metabólico de oxígeno.

Otro enfoque para modelar la HRF es establecer un(os) modelo(s) específicos. Friston, Jezzard y Turner (1994) consideraron una función Poisson para modelar la HRF. Rajapakse, Kruggel, Maisog y von Cramon (1998) utilizan la función gaussiana estándar para caracterizar la HRF, y consideran dos parámetros los cuales definen el retraso y la dispersión que son estimados en el dominio de la frecuencia. Por otro lado, Lindquist y Wager (2007) obtienen la HRF mediante la superposición de tres funciones logit inversa, además de los parámetros que la caracterizan (magnitud, retraso y duración de activación). Gössl, Fahrmeir y Auer (2001) utilizan funciones gaussiana, gamma inversa y uniforme truncadas para modelar la HRF, considerando como parámetros el incremento, decrecimiento, inicio, tiempo de *plateau* y amplitud de *undershoot*.

Un modelo que es ampliamente utilizado es la suma de dos funciones gamma (Friston et al., 2007; Glover, 1999; Handwerker et al., 2004). Handwerker et al. (2004) utilizaron este modelo para obtener la HRF y parámetros que la caracterizan como el tiempo a *peak*, tiempo de inicio, amplitud del *peak* y ancho completo de la mitad del máximo del *peak*, a través de sujetos y regiones. Maus et al. (2012) realizan un estudio en donde evalúa diferentes diseños experimentales para estimar los parámetros específicos de cada sujeto en base a la doble gamma.

Respecto a los métodos de estimación de parámetros, están la promediación selectiva (Anders y Dale, 1997, citado en Lu, Grova, Kobayashi, Dubeau y Gotman, 2007), deconvolución (Glover, 1999; Lu et al., 2007) y aquellos basados en enfoques bayesianos. Acerca de este último método se tienen como ejemplos los trabajos realizados por Marrelec, Benali, Ciuciu et al. (2003) y Ciuciu, Poline, Marrelec et al., (2003). En ambos trabajos, los autores describen como desarrollaron un método de estimación introduciendo información temporal relevante *a priori* sobre el proceso fisiológico subyacente a la respuesta BOLD- fMRI, con el objetivo de inferir la HRF en un enfoque bayesiano. Otro ejemplo es el trabajo realizado por Gössl et al. (2001), que utilizan un enfoque bayesiano para obtener muestras aleatorias de determinadas distribuciones de probabilidad, mediante métodos numéricos e iterativos y así obtener los parámetros que caractericen la HRF.

Por otra parte, Handwerker et al. (2004) utilizaron el método de ajuste de mínimos cuadrados iterativo *Levenberg- Marquardt* para obtener los parámetros de la HRF. Por otra parte, Maus et al. 2012 utiliza el método de aproximación de Taylor. Finalmente, Seghouane y Shah (2011) utilizan el método de minimización iterativa de la divergencia *Kullback- Leibler*, para obtener los parámetros que estimarán la HRF entre una familia de distribuciones de probabilidad, basándose en el modelo de efectos mixtos para aproximar los datos fMRI adquiridos.

2.4. Impacto de la variabilidad en la detección de activación

La existencia de variabilidad en la HRF pone en duda el uso de una representación de esta función para modelar cambios de señales BOLD en diferentes sujetos (Aguirre et al. 1998). Por lo tanto, el uso de una HRF específica de un individuo puede ser beneficioso, puesto que al utilizar una respuesta de parámetros fijos es inexacta y no es adaptada de acuerdo al sujeto. Por consiguiente lleva al decrecimiento de los valores del estadístico t y una extensión reducida de la localización de activación (Barton, Mikl, Marecek y Havlicek, 2012).

Debido a lo anterior, desde el punto de vista clínico se cuestionaría la confiabilidad de la técnica para la planificación quirúrgica en los pacientes, haciéndose presente falsos negativos producto de diferencias existentes entre la HRF verdadera (adquirida por individuo) y la HRF estimada (Handwerker et al., 2004). Según estos autores, al utilizar una HRF específica a un sujeto disminuye la probabilidad de falsos negativos.

Un caso son aquellos pacientes con isquemia cerebral, donde muestran disminuciones de señal BOLD en áreas de activación en el lado de la lesión en términos de cambios en la respuesta de sangre oxigenada cerebral (CBO) evocada (variación en oxihemoglobina y deoxihemoglobina) (Murata, Sakatani, Hoshino et al., 2006). Esto significa que podría existir la posibilidad de que estas señales no sean detectadas en forma parcial o completa por la herramienta utilizada, realizando configuraciones de parámetros estadísticos como por ejemplo, cambiar el umbral de significancia o modelo subyacente.

No hay que olvidar la influencia que tiene los parámetros fisiológicos sobre la respuesta BOLD. Si bien no siempre acontece disminución de activación en presencia de una lesión, puede suceder un desplazamiento de la activación (Stippich, 2007). Por ejemplo, al haber presencia de un tumor en el cerebro de un paciente, es posible que la activación se encuentre desplazada en términos de coordenadas.

Bajo este contexto, se buscará una manera de obtener una HRF ajustada al individuo, con la finalidad de disminuir lo más posible la variabilidad presente en el volumen activado.

Capítulo 3

Metodología

Lugares y recursos de Trabajo:

La adquisición de las imágenes de resonancia fue realizada en la Unidad de Imagenología Compleja del Hospital Dr. Carlos Van Buren de Valparaíso. El equipo de resonancia que cuenta la institución es de marca General Electric, modelo Signa Excite LX de 1.5 Tesla. Anexo a éste, se utilizó un *notebook* y un proyector con un lienzo de color blanco para la emisión de los estímulos durante las adquisiciones.

El desarrollo del procesamiento de las imágenes y señales se efectuó en la estación de trabajo de la Escuela de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valparaíso, utilizando como recurso una computadora iMac, sistema OS X versión 10.6.8 y *software* MATLAB versión R2011a.

Este trabajo de tesis está afiliado al Proyecto DIUV 46/2009 y cuenta con la aprobación del comité ético- científico del hospital. Además, este proyecto fue presentado a dicho comité con el foco de entregar al hospital un mejor protocolo para sus pacientes.

1. Los voluntarios.

Se efectuó el llamado a voluntarios mediante aviso por red social. Se les citó a entrevista con el médico, para confirmar si cumplen o no con las condiciones para ser voluntario sano en el estudio. Se consideró como criterios de exclusión: el consumo de fármacos (excepto anticonceptivos orales), presencia de implantes metálicos, tener tatuajes próximos a la zona que se va a explorar, tener una patología declarada y otro tipo de antecedentes que son evaluados.

Se realizó el estudio en 10 voluntarios sanos (6 de sexo femenino y 4 de sexo masculino), con edad promedio de 28.3 años (rango: 23- 55 años) y resultado de test de lateralidad: 9 voluntarios diestros y 1 ambidextro. La información específica de cada voluntario se expresa en la Tabla 1. Posteriormente, se contactó a los voluntarios para citarlos y entregarles algunas indicaciones para presentarse en el día del estudio: presentarse sin objetos metálicos, no haber bebido café ni coca cola

durante el día y sin maquillaje. Previo a la adquisición cada uno de los citados leyeron y firmaron un formulario de consentimiento informado. Además, se les solicitó contestar el *test* de lateralidad de A.J. Harris (Ver Anexos 1 y 2).

Volunteer	Sex	Age	Laterality
1	F	26	Right- handed
2	M	26	Ambidextrous
3	M	26	Right- handed
4	F	26	Right- handed
5	F	55	Right- handed
6	F	26	Right- handed
7	F	23	Right- handed
8	M	26	Right- handed
9	F	23	Right- handed
10	M	26	Right- handed

Tabla 1. Información específica de los voluntarios estudiados.

2. Estimulación.

Se realizó dos tipos de estimulaciones: *event- related* y en bloques (ver figura 7). La estimulación *event- related* se efectuó con la finalidad de obtener posteriormente la HRF individual asociada a los eventos emitidos y la estimulación en bloques, se realizó para detectar activación cortical en zonas elocuentes. Los estímulos para ambos diseños experimentales son visuales y fueron elaborados en el programa *Presentation*, versión 16.5 (*Neurobehavioral Systems, Inc.*). Las líneas de códigos son mostradas en el Anexo 3.

2.1. Estimulación de tipo *event- related*

El protocolo experimental fue un diseño *event- related* (Friston et al., 1998; Marrelec et al., 2003) para estimular la corteza motora (hemisferios derecho e izquierdo) y visual primaria, y obtener por cada individuo una HRF para cada zona cortical.

La presentación de los estímulos fue proyectada a través de la ventana de comando y en paralelo a la adquisición de las imágenes. Cada evento fue de una duración de 1 segundo (D' Esposito, 2006) y el intervalo interestímulo fue aleatorio entre el rango de 20-33 segundos (Burock et al. (1998), Handwerker et al. (2004), Lindquist et al. (2009), Seghouane y Shah (2011) como referencias). En este instante se exhibe una cruz de fijación al centro en un fondo blanco. El tiempo de duración total del ensayo es de 3:30 minutos. Para la respuesta motora se basó en el trabajo de Morán (2008), el estímulo consistió en un cuadro rojo ubicado en el centro de la pantalla (Figura 12), señalando que en ese instante el individuo debe realizar movimiento de cierre y apertura de la mano (izquierda y derecha) una sola vez. Para el caso de la respuesta visual, el estímulo fue *flickering* de un tablero de ajedrez con una frecuencia de 8 Hz (Zúñiga, 2009) y el individuo sólo debe mirar la proyección.



Fig. 12. Estímulos emitidos en los diseños experimentales *event- related* y en bloques. La cruz señala reposo, el cuadro rojo es utilizado para la estimulación de corteza motora y el tablero de ajedrez para corteza visual (Elaboración propia).

Al finalizar la presentación de los estímulos se generó una lista mostrando los instantes de tiempo en que éstos fueron exhibidos (en milisegundos) en cada experiencia y fueron guardados en un bloc de notas (un archivo para cada voluntario).

2.2. Estimulación de tipo bloques

Esta estimulación consistió en la aplicación de los protocolos ya implementados en el hospital. El protocolo implementado por Morán (2008) consistió en realizar movimientos de apertura y cierre de mano en forma de pinza como estímulo, mientras que para el reposo no se realizó ningún movimiento. Los estímulos fueron presentados alternando períodos de reposo y de activación de igual duración (30 segundos cada uno) siendo en total diez, cinco de activación y cinco de reposo. La alternancia entre activación y reposo son señaladas por un cuadro rojo en el centro de la pantalla proyectada (sistema de control fue adaptado, debido a que el sistema de control por luz implementado no funciona).

Por otra parte, el protocolo implementado por Zúñiga (2009) para detectar activación en la corteza visual, al igual que el protocolo motor, consistió en alternar períodos de activación y reposo con el

paradigma de *flickering* de un tablero de ajedrez entre la imagen original y su negativo a una frecuencia de 8 Hz. El reposo fue la proyección de una cruz en el centro de un fondo blanco (Figura 12). El ensayo posee la misma cantidad bloques y duración de cada uno que el protocolo anterior. La duración total de cada experiencia es de 5 minutos.

3. Adquisición.

Una vez implementado los protocolos de estimulación, se configuró en el equipo de resonancia el protocolo de adquisición para ambos diseños experimentales. Para cada uno de los voluntarios se realizaron las adquisiciones para diseño *event-related*, para imagen anatómica y finalmente, para diseño en bloques.

3.1. Adquisición para diseño *event-related*

Se adquirieron siete volúmenes con un espesor de corte de 7 mm, sin espaciado, utilizando secuencia GE-EPI con valores de parámetros de TE/TR=60/1500 ms, FOV 24 cm, matriz de 64 x 64 pixeles. Cabe señalar que estos valores son estándares para obtener buen contraste BOLD (Marrelec et al., 2003; Morán, 2008; Zúñiga, 2009). Se tomó en cuenta que al ser los estímulos aleatorios, no siempre son sincronizados con el TR del resonador, existiendo un desfase entre el instante en que los eventos son ocurridos y el TR de la adquisición (Ver Figura 13).

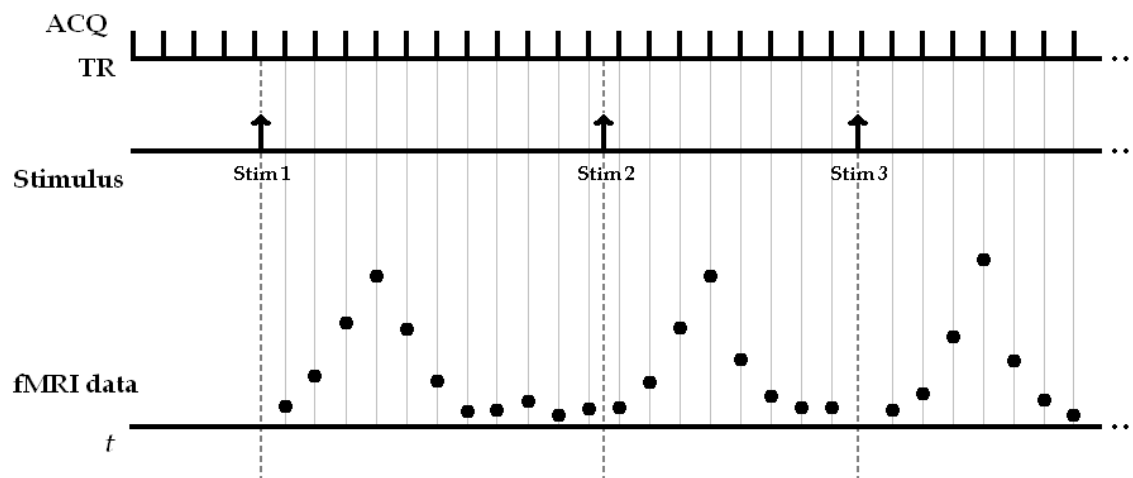


Fig. 13. Línea de tiempo en el que detalla la adquisición de las imágenes funcionales (gráfica superior), los instantes en que se exhiben los estímulos (gráfica media) y los datos fMRI en función del tiempo t adquiridos a partir de cada estímulo (gráfica inferior).

Al considerar una resolución temporal de 1.5 segundos, por cada adquisición se obtuvo una cantidad suficiente de puntos para poder realizar la estimación de las HRFs (rango de 100-135 puntos temporales). Durante el tiempo en que dura la experiencia, se exhibieron 6 eventos en promedio por adquisición, y por cada evento se obtuvieron 14-25 puntos temporales.

Posteriormente, se adquiere el volumen axial anatómico. Se utilizó la secuencia *Fast Spoiled Gradient Echo* (FSPGR) ponderado en T₁ con FOV de 24 cm, matriz de 512 x 192 píxeles y *flip angle* de 20°.

3.2. Adquisición para diseño en bloques

Se adquirieron las imágenes funcionales del diseño en bloques para la detección de activación de corteza motora y visual primaria. Al igual que en el diseño *event-related*, la estimulación se realizó en paralelo a la adquisición iniciándose en reposo. Los parámetros de adquisición utilizados para ambos experimentos son los siguientes: adquisición de diez volúmenes con orientación axial, secuencia GE-EPI, TE/TR= 60/3000 ms, FOV 20 cm, matriz de 64 x 64 píxeles, *flip angle* 90°, espesor de corte 6 mm, sin espaciado. Con estos parámetros se obtuvo un *voxel* de 3,12 mm x 3,12 mm x 6 mm y una resolución temporal de tres segundos.

Los cortes adquiridos por volumen en ambos diseños experimentales, para el caso motor fueron localizados desde el nivel del cuerpo calloso hasta la parte superior de la cabeza, y para el caso visual los cortes fueron localizados a nivel del hipocampo visual (Figura 14).

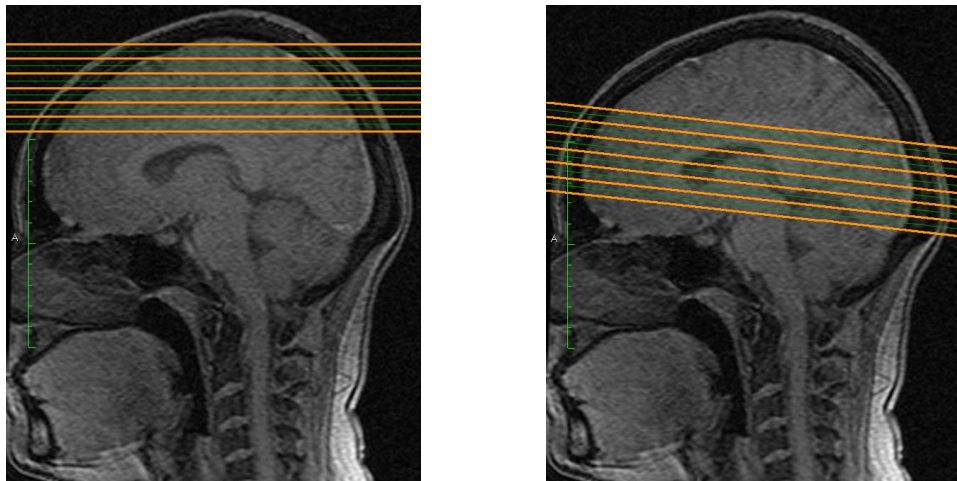


Fig. 14. Localización de los cortes para adquisición de imágenes funcionales en la corteza motora (izquierda) y corteza visual (derecha).

4. Procesamiento.

En la etapa de procesamiento se realizaron los siguientes pasos: Obtención de la señal temporal asociada a la zona activada por efecto de la estimulación, normalización de la señal de respuesta asociada a cada evento, selección del modelo y método de ajuste para obtener la HRF individual asociada a la tarea efectuada (motora y visual) y finalmente la inserción de la HRF en el modelo general lineal (GLM).

4.1. Obtención de señal temporal

Las imágenes adquiridas durante la ejecución del diseño *event-related* fueron procesadas utilizando el *software* SPM8 a través de MATLAB, es de libre acceso y de código abierto (*Wellcome Institute of Neuroimaging*, University College of London, Inglaterra). En él, se realizó un pre- procesamiento de las imágenes funcionales para corregirlas a nivel espacial y temporal (ver página 20 de la sección 1.3). Luego, se corrigió el *drift* (ver página 27 de la sección 2.3) aplicando un filtro pasa alto con una frecuencia de corte de 128 Hz. Esto es realizado en SPM por defecto, en la etapa de “Especificación del modelo”. Posteriormente, se definió la matriz de diseño considerando el tipo de diseño experimental y los instantes de tiempo en que fueron los estímulos emitidos (se encuentran guardados en archivo de notas). Finalmente, se efectuó el análisis estadístico (valor $p= 0.05$ con corrección FWE) para detectar el *voxel* mayormente activado y extraer la señal temporal en este pixel.

4.2. Normalización de la señal temporal

En la señal temporal extraída se definió como variable temporal el *scan* (1 *scan* = 1.5 segundos = TR), por lo que se hizo la conversión a segundos para facilitar el trabajo de estimación de la HRF. Para obtener la HRF individual, se ejecutó los siguientes pasos:

1. Se segmentó la señal temporal adquirida para obtener señales por cada evento y su determinado vector de tiempo. Sea y la señal temporal adquirida y t el tiempo. Luego, la señal es trozada de acuerdo al instante en que cada estímulo fue emitido ($t= 0$); sea y_j la señal temporal asociada al evento j y t_j el vector de tiempo correspondiente al evento j ($j= 1, \dots, 6$).
2. Normalización de las señales en tiempo e intensidad. Para normalizar en intensidad, se consideró el promedio de los cuatro puntos anteriores a aquel valor en el instante $t= 0$ en cada señal trozada y el máximo corresponde al valor máximo de las señales en su conjunto, es decir:

$$promedio_j = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 y_{(i)} \quad ; \quad \forall y_{(i)} < y_{j(t=0)} \quad (3.1)$$

$$m\u00e1ximo = \max(Y)$$

Siendo Y el vector global de intensidad. Cada valor de cada se\u00f1al y_j es restado por el valor promedio respectivo y dividido por el valor m\u00e1ximo. En s\u00edntesis:

$$Y_{j_{norm}} = \frac{(y_j - promedio_j)}{m\u00e1ximo} \quad ; \quad j = 1, \dots, 6 \quad (3.2)$$

Al restar por este valor promedio, se impone para que el ajuste se inicie con valor de intensidad $y = 0$.

Para normalizar en tiempo, se consider\u00f3 $t = 0$ como el instante en que el est\u00edmulo es emitido y posteriormente, se calcula la diferencia entre el valor $t_j(1)$ y el tiempo en que es exhibido el est\u00edmulo j . El resultado corresponde al primer valor del vector tiempo normalizado para el evento j , es decir, $t_{j_{norm}}(1)$. Luego a partir de este valor, se generan los valores restantes del vector tiempo en escala de 1.5 segundos hasta un largo de N_j valores. En s\u00edntesis:

$$t_{j_{norm}}(1) = t_j(1) - t_{estimulo_j} \quad ; \quad (3.3)$$

$$t_{j_{norm}} = \sum_{i=2}^{N_j} (t_{j_{norm}}(i-1)) + 1.5$$

3. Se gener\u00f3 una matriz donde la primera columna corresponde al vector de tiempo (ordenado de menor a mayor) y la segunda columna, el vector de se\u00f1al asociado a cada instante de tiempo. Posteriormente se efect\u00faa el ajuste de estos datos.

4.3. El modelo y m\u00e9todo de ajuste

Para obtener la HRF individual se eligi\u00f3 el modelo de la diferencia de funciones Gamma propuesto por Glover (1999), debido a que es ampliamente utilizado para este fin. El m\u00e9todo de ajuste utilizado es el de m\u00ednimos cuadrados iterativo en base al algoritmo *Levenberg- Marquardt* (Handwerker et al., 2004) para obtener los par\u00e1metros que mejor se ajusten a los datos fMRI.

$$h(t) = \left(\frac{t}{\tau_1}\right)^{\delta_1} \exp\left[-\frac{\delta_1}{\tau_1}(t - \tau_1)\right] - c \left(\frac{t}{\tau_2}\right)^{\delta_2} \exp\left[-\frac{\delta_2}{\tau_2}(t - \tau_2)\right] \quad (3.4)$$

donde t es el tiempo en segundos a partir del inicio del estímulo, los parámetros (τ_1 , τ_2 , δ_1 , δ_2 y c) son los que modelan cada función. La primera función de la distribución gamma modela el *peak* de la HRF y la segunda función modela el *undershoot* de la HRF. Los valores de los parámetros expresados por Glover fueron considerados como condiciones iniciales para el ajuste: $\tau_1 = 5.4$, $\tau_2 = 10.8$, $\delta_1 = 6$, $\delta_2 = 12$ y $c = 0.35$.

La elección del modelo y el método de ajuste fue en base a que varios autores en sus estudios consideraron este modelo como base para estimar la HRF (Handwerker et al., 2004; Kang et al., 2003; Lindquist et al., 2009; Lu et al., 2007; Maus et al., 2012; Steffener et al., 2010), observando en sus resultados cambios de señal y la variabilidad presente en términos de forma, amplitud y latencia.

5. Análisis.

Los resultados obtenidos se basan en el análisis de la HRF a nivel intra e inter individual (por zonas corticales). Se obtuvieron valores de parámetros característicos de la HRF y se realizó análisis de residuales para verificar el grado de ajuste. Finalmente, se efectuó análisis comparativo al utilizar HRF canónica y HRF individual en términos de métricas y mapas de activación. Más detalle a continuación.

5.1. Análisis de HRF intra e inter individual

En conocimiento de cómo se obtiene la HRF individual, se generaron gráficas de las HRFs por cada individuo y por zona cortical para un análisis de variabilidad en forma cualitativa.

5.2. Análisis de los residuos y calidad de ajuste

Se realizó un análisis de los residuos (señal resultante de la diferencia entre señal estimada y los datos) para evaluar si éstos siguen una ley de distribución gaussiana con media 0, mostrando que el ajuste haya sido satisfactorio y que el modelo seleccionado fue apropiado. Se evaluó a través de un gráfico cuantil- cuantil (*Q-Q plot*) y de una prueba de hipótesis *t-student*. Además se calculó el *Root Mean Square Error* (RMSE) como una medida cuantitativa para evaluar el grado de ajuste.

5.3. Valores característicos de la HRF

Para cada HRF se obtuvieron los valores de los parámetros que la caractericen. Çiftçi, Sankur, Kahya y Akin (2008), definieron los siguientes parámetros (Figura 15): *initial dip magnitude* (m_1), *peak magnitude* (m_2), *undershoot magnitude* (m_3), *time to peak* (t_1) y *time to undershoot* (t_2). Además, se definió el parámetro *time to initial dip*, como el tiempo que transcurre desde $t = 0$ hasta m_1 .

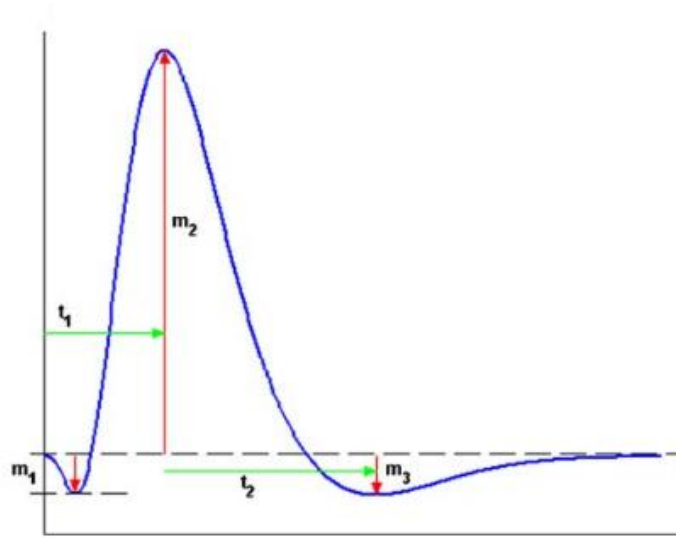


Fig. 15. Parámetros que caracterizan la HRF (Çiftçi, Sankur, Kahya y Akin, 2008).

La razón por la que se consideró esta definición de parámetros fue por la sencillez en que fueron expresados. Para obtener sus valores, se utilizó el método de optimización de *Golden Section Search* (Jiménez, 2003). Posteriormente, se realizó una comparación en términos de distancias entre los parámetros de la HRF canónica y la HRF individual, en particular *time to initial dip*, *time to peak* y *time to undershoot*.

5.4. Análisis comparativo al utilizar HRF canónica versus HRF individual

Finalmente, se realizó un análisis comparativo al utilizar ambas HRFs en GLM por cada tarea en cada individuo. Para ello, se consideraron las imágenes funcionales adquiridas en el diseño en bloques. En primer lugar, se realiza la obtención mapas de activación y otras métricas considerando la HRF canónica en el modelo y posteriormente, con la HRF individual. Las métricas que se obtienen son: coordenadas del *voxel* mayormente activado, el estadístico t obtenido, porcentaje de

variación de señal, volumen de activación en cm³, y porcentaje de relación de volúmenes. En detalle, a continuación.

5.4.1. Análisis con HRF canónica en GLM

Una vez realizado el pre- procesamiento de las imágenes, se realizó la “Especificación del Modelo”. En él se seleccionó las imágenes pre- procesadas, se definió la matriz de diseño con los tiempos de duración de los estímulos y se seleccionó la HRF canónica como función base del modelo. A partir de esto, se obtuvieron los mapas de activación y las métricas de coordenadas, estadístico *t*, % de variación de señal y volumen activado (respecto a donde se ubica la activación).

5.4.2. Inserción de HRF individual a GLM

La HRF individual obtenida se insertó al código de SPM donde se hace la selección de la función base en la etapa de especificación del modelo (matriz de diseño del GLM). Además, se manipuló el código que relaciona con la interfaz- usuario del software, para que la HRF personalizada aparezca como una opción más y permita ser seleccionada por el usuario. De esta manera, permitió obtener los mismos resultados de detección de activación al igual que el paso anterior. En el Anexo 4 se detallan los pasos efectuados para la inserción de la HRF en el modelo.

5.4.3. Análisis de volúmenes activados

Para cuantificar las diferencias entre los volúmenes activados al utilizar HRF canónica y HRF individual, se genera un indicador denominado relación de volúmenes (en %) definida como el cociente entre el volumen activado obtenido con la HRF individual y el volumen obtenido con la HRF canónica.

$$\% Vol. Ratio = \frac{Volume_{individual\ HRF}}{Volume_{canonical\ HRF}} \times 100 \quad (3.5)$$

Además, se realizará un análisis de 2° nivel (a nivel de grupos) para confirmar si existe diferencia significativa entre los valores de volúmenes activados obtenidos con la HRF canónica (grupo 1) y con la HRF individual (grupo 2) con una prueba *F* de Fisher- Snedecor ($\alpha= 0.05$). Ya expuesta la metodología utilizada, se mostrará en el siguiente capítulo los resultados obtenidos.

Capítulo 4

Resultados

En este capítulo, los resultados serán presentados en cuatro secciones. En la primera sección se expondrán los resultados obtenidos del análisis de error de los ajustes efectuados para obtener las HRFs; en la segunda sección se mostrarán las HRFs obtenidas para cada individuo y por zona cerebral. En la tercera sección se expondrán los parámetros característicos de la HRF para cada individuo y aquellos parámetros relevantes serán comparados con los de la HRF canónica y finalmente en la cuarta sección, se mostrarán los resultados del análisis comparativo de activaciones detectadas al utilizar la HRF canónica y la HRF individual en el modelo general lineal.

1. Calidad de ajuste.

Se realiza un análisis de los errores o residuales obtenidos, para visualizar cuánto error de estimación comete, su grado de ajuste y si el modelo utilizado fue el adecuado. El RMSE es calculado para observar el error obtenido en la estimación de los parámetros que mejor se ajusten a los datos experimentales de cada individuo para obtener la HRF individual en cada tarea efectuada (Figuras 16 y 17). Se observa que para todos los voluntarios los errores han sido bastante bajos, aproximadamente el 1.9% en promedio. El ajuste realizado a la tarea visual fue en promedio el que posee menor error con un 1.4%.

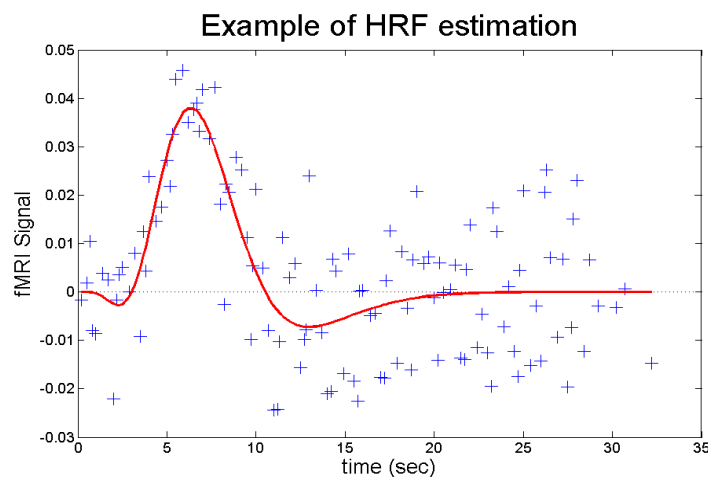


Fig. 16. Distribución de los datos normalizados y su HRF estimada en color rojo, tarea motor derecho.

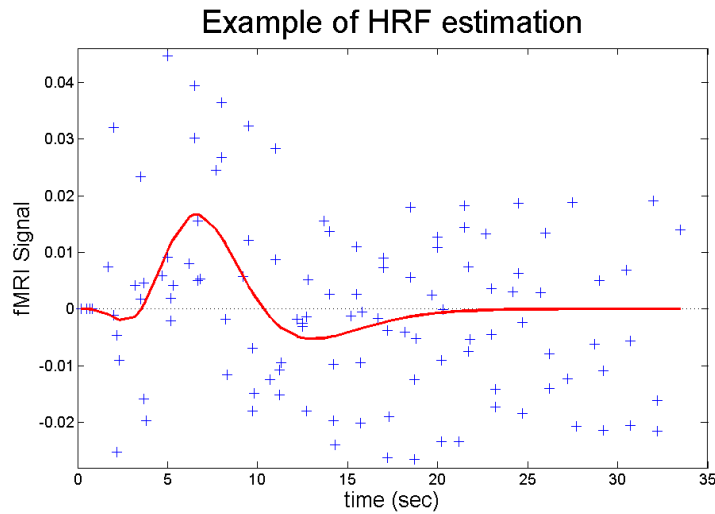
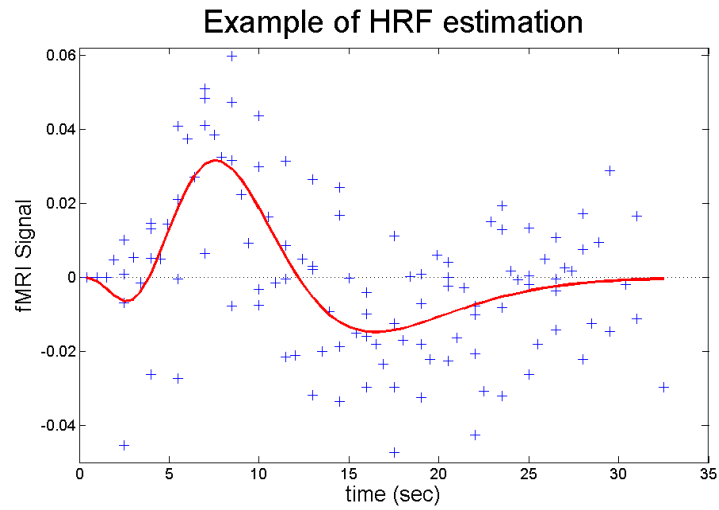


Fig. 17. Distribución de los datos normalizados y su HRF estimada en color rojo. Gráfica superior: tarea motor izquierdo y gráfica inferior: tarea visual.

Respecto al análisis de residuos, el RMSE promedio fue del orden del 1-2%, lo que significa que el método de ajuste seleccionado tuvo buen desempeño.

Volunteer	Right motor	Left motor	Visual
1	0.014	0.034	0.016
2	0.009	0.011	None
3	0.009	0.030	0.015
4	0.011	0.010	0.013
5	0.007	None	0.006
6	0.015	0.010	0.010
7	None	None	0.012
8	0.012	0.009	None
9	0.027	0.013	None
10	0.024	0.063	0.028
Mean \pm SD	0.015 \pm 0.008	0.023 \pm 0.019	0.014 \pm 0.007

Tabla 1. RMSE del ajuste de la HRF por tarea en cada voluntario, en intensidad de señal fMRI.

Para evaluar la bondad de ajuste, se generan gráficos cuantil- cuantil (*Q-Q plot*) para evaluar si los cuantiles de los residuales se acercan o poseen una distribución Normal y la existencia de una línea diagonal punteada es la referencia para visualizar la normalidad de los datos. En la figura 18 se exponen los gráficos de los voluntarios 1 y 8, los restantes se encuentran en el Anexo 6.

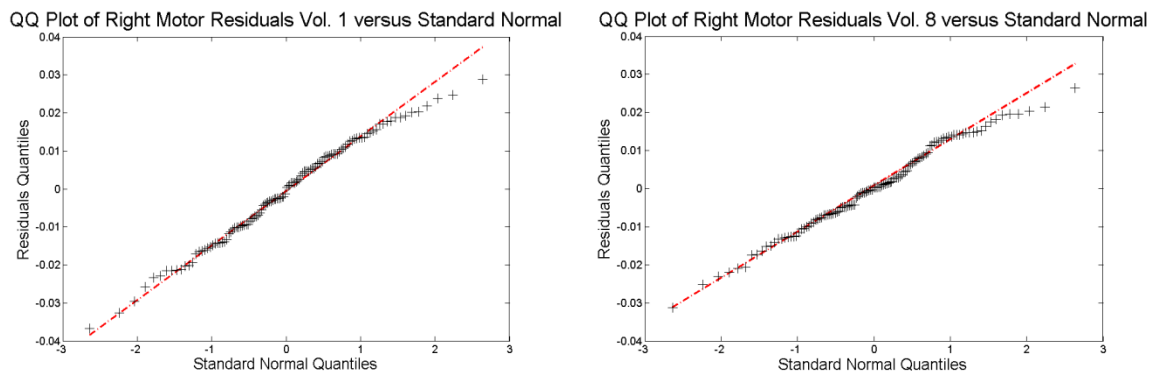


Fig. 18. Gráficos cuantil- cuantil de residuales del ajuste para HRF individual tarea motor derecho de voluntarios 1 y 8.

Una vez generado los gráficos y visualizado sus resultados, se efectúa un test de hipótesis *t-Student* para complementar la evaluación de normalidad. El test considera como hipótesis nula: la distribución de la muestra de datos a evaluar es Normal con media 0 y varianza desconocida.

El *Q-Q plot* junto con el test *t* confirman el grado de ajuste y si el modelo elegido fue adecuado, cumpliéndose en todos los casos.

2. Obtención de HRF específica para cada individuo.

El objetivo de esta parte del trabajo es obtener la HRF individual de cada individuo estudiado para cada tarea realizada. Los resultados son presentados en figuras, se expresan las HRFs por cada voluntario y por zona cortical para observar la variabilidad intra e inter individuo. Cabe señalar que los resultados serán presentados por el nombre de la tarea realizada, por ejemplo, "tarea motor derecho" indica que la tarea de estímulo fue realizada con la mano derecha.

En algunos voluntarios no tuvieron activación cortical por lo que en estos casos no fue posible obtener su HRF. Debido a que los resultados son varias imágenes, se presentarán los resultados de algunos voluntarios en esta sección y el resto serán exhibidos en el Anexo 5. Al observar las gráficas, se aprecian la variabilidad de las HRFs dentro de cada individuo, en términos de forma, magnitud y tiempo del *peak*, la existencia o ausencia del *initial dip* y de *undershoot*.

En la figura 19, se exhiben los resultados correspondientes a los voluntarios 1 y 2. Para el caso del voluntario 1, la tarea motor izquierdo presenta mayor magnitud de *peak*, superando a la magnitud de la HRF canónica. Mientras que para el caso de tarea visual fue la menor. Por otra parte, se observa la ausencia de *initial dip* y presencia de *undershoot* en el caso motor derecho. Para el caso del voluntario 2, se observa mayor magnitud de *peak*, con presencia de *initial dip* y *undershoot* en la HRF asociado a la tarea motor derecho; mientras que en la HRF motor izquierdo presenta un pequeño *initial dip* y un evidente *undershoot*. Ambas HRFs poseen magnitud de *peak* menor a la HRF canónica.

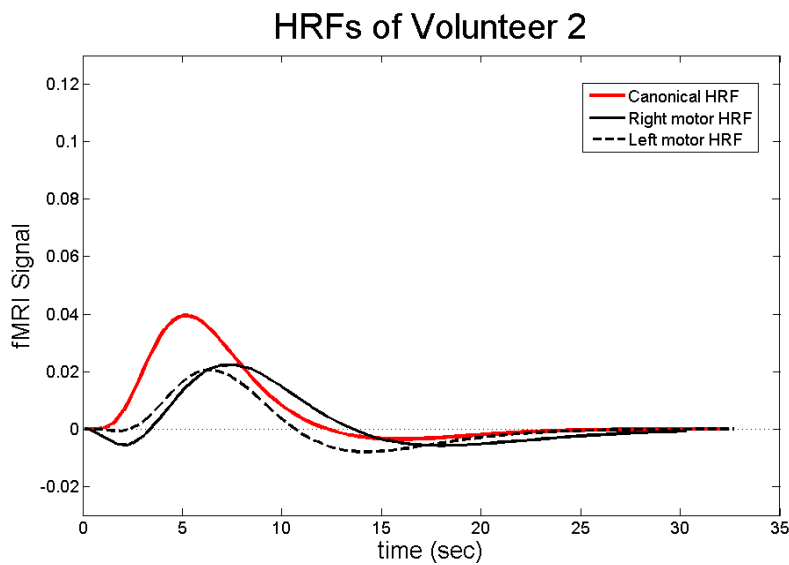
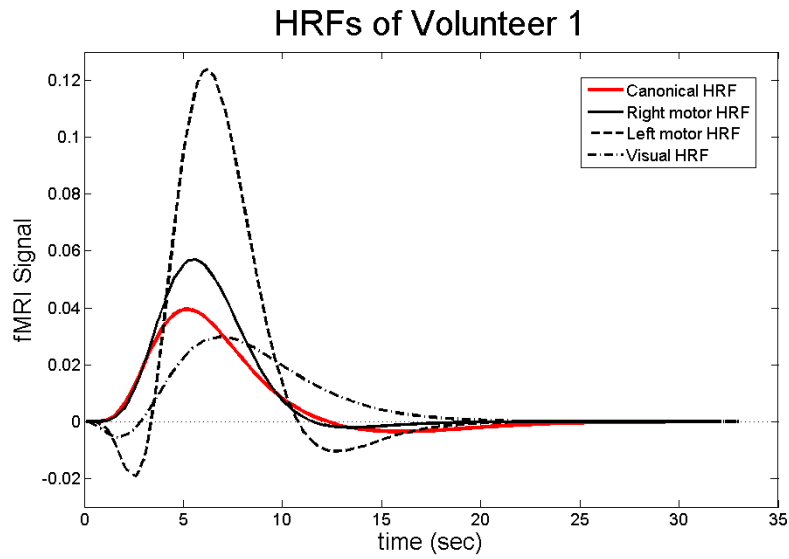


Fig. 19. HRFs obtenidas en dos voluntarios para las tareas motor derecho, motor izquierdo y visual.

En el voluntario 8, se observa que ambas HRFs tienen menor magnitud que la HRF canónica. Se observa además que ambas están en la presencia de *undershoot* y poseen la misma magnitud de *peak*. Para el caso del voluntario 10, se observa que la mayor magnitud de *peak* lo posee la HRF asociada a la tarea motor izquierda. Además, las tres HRFs superan en magnitud a la canónica y se observa la ausencia de *initial dip*, respecto al *undershoot* solamente en la HRF visual está ausente.

En los resultados exhibidos, para el caso del voluntario 2 la HRF asociada a la tarea visual está ausente debido a que se obtuvo una HRF con dos *peak*, definiéndose como no fisiológicamente

plausible. Además, se observa que el tiempo de *peak* se relaciona con la dominancia de lateralidad del individuo, es decir, para el voluntario 2 que es ambidextro muestra que el tiempo a *peak* de la HRF de tarea izquierda posee un menor tiempo que el caso motor derecho. En los diestros muestra una similar tendencia, a excepción del voluntario 6 (Anexo 5).

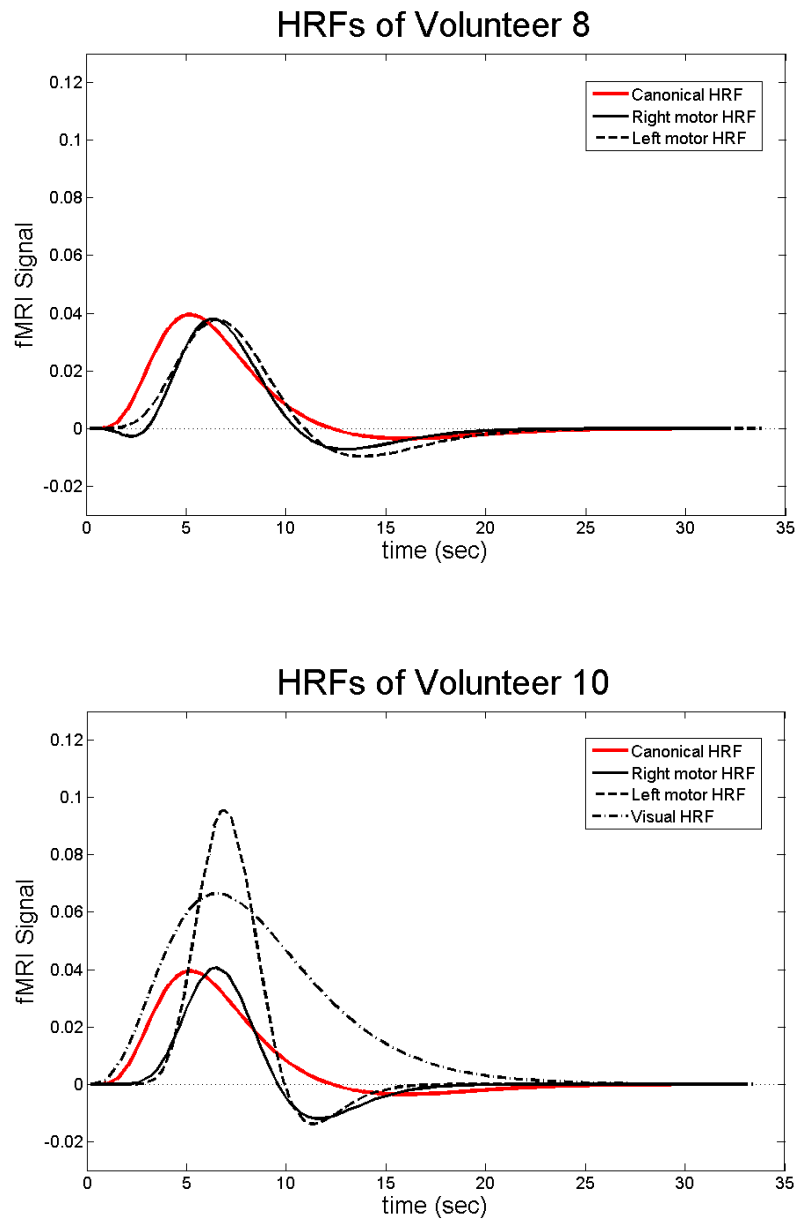


Fig. 20. HRFs obtenidas en dos voluntarios para las tareas motor derecho, motor izquierdo y visual.

De forma general, 4 de 10 voluntarios poseen al menos una HRF que superan en magnitud de *peak* a la HRF canónica y en su mayoría son HRFs asociadas a tareas motoras. Además, en los resultados presentados se observa que poseen HRFs con *peak* más tardío que la HRF canónica, a excepción de 2

voluntarios que poseen HRFs más próximos al tiempo a *peak* de la canónica (voluntario 5 y 6 en sus HRFs motor derecho y motor izquierdo, respectivamente. Ver Anexo 5). Y finalmente, en 7 de 10 voluntarios poseen al menos una HRF que supere en magnitud a la canónica con respecto al *undershoot* (Anexo 5).

En cuanto a los resultados de las HRFs obtenidas por zona cortical, se evidencia la variabilidad entre individuos. Es pertinente decir que no todos los individuos cuentan con las tres HRFs individuales. En la figura 21, se observan las HRFs obtenidas, correspondientes a las tareas motor derecho y motor izquierdo.

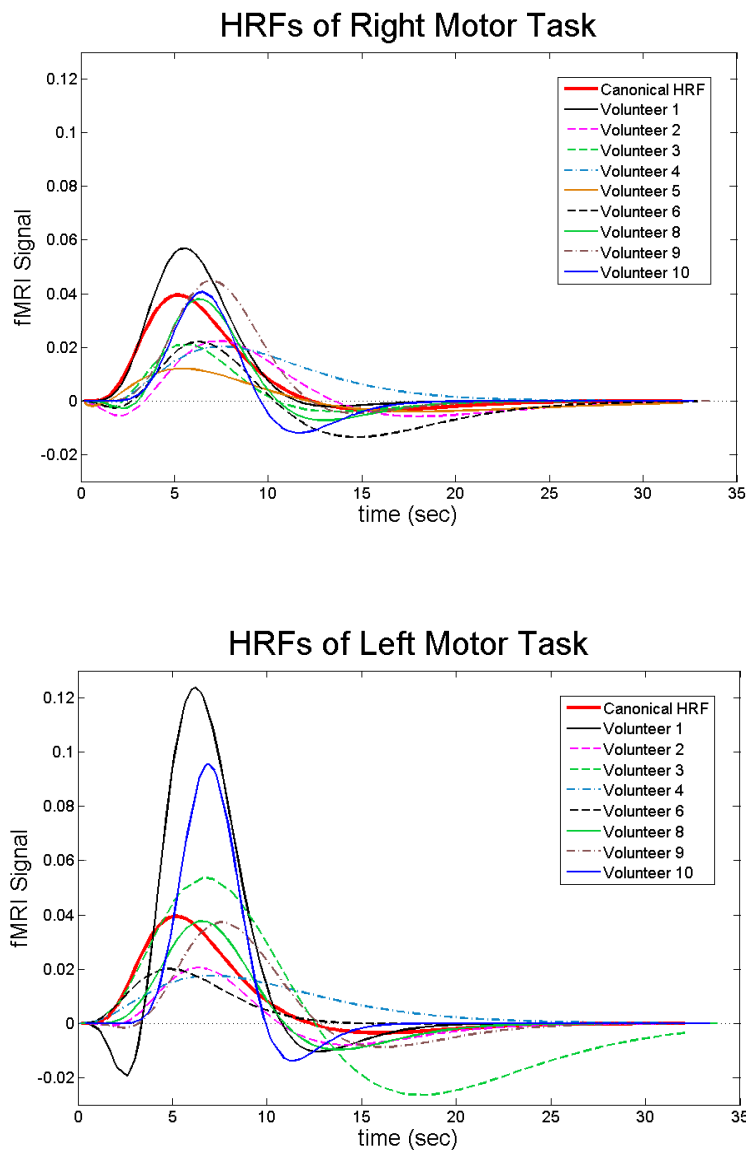


Fig. 21. HRFs individuales obtenidas por tarea: motor derecho y motor izquierdo.

En el caso de la tarea motor derecho se observa la ausencia de voluntario 7 que fue debido a que no se detectó activación para obtener la HRF. Se observa que los voluntarios 1, 9 y 10 superan el *peak* de la HRF canónica, además de que existen HRFs que poseen *initial dip* a excepción de los voluntarios 1,9, y 10. En cuanto al *undershoot*, los voluntarios 6, 8, 9 y 10 superan en magnitud a la canónica.

Respecto a la tarea motor izquierdo, se observa la ausencia de los voluntarios 5 y 7. Las HRFs de los voluntarios 1, 3 y 10 superan a la HRF canónica en magnitud de *peak*. Aquellas correspondientes a los voluntarios 1, 2 y 9 poseen *initial dip*, y solamente la HRF del voluntario 4 posee *undershoot*.

En la figura 22, se puede apreciar que el tiempo a *peak* en las HRFs asociada a la tarea visual es similar entre individuos.

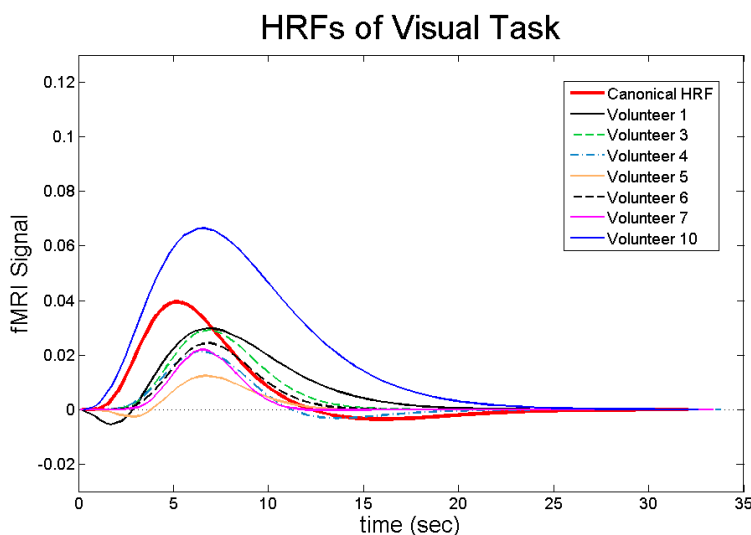


Fig. 22. HRFs individuales obtenidas en tarea visual.

En el caso de los voluntarios 8 y 9, sus señales temporales no fueron posibles ser obtenidas debido a la misma razón que el voluntario 7 en el caso motor derecho. Solamente los voluntarios 1 y 5 tienen *initial dip*, la HRF del voluntario 10 supera a la canónica en *peak*, y los voluntarios 4 y 7 que poseen *undershoot* no superan en magnitud a la canónica.

3. Determinación de valores característicos de la HRF.

Mediante el método de optimización de *Golden Section Search*, se genera la siguiente tabla con los valores de los parámetros que caractericen la HRF individual por cada tarea realizada (Ver sección 5.3 en capítulo 3 de Metodología). Estos parámetros son los siguientes: tiempo de *initial dip* (TID), tiempo de *peak* (TTP), tiempo de *undershoot* (TTU), magnitud de *initial dip* (IDM), magnitud de *peak* (PM) y magnitud de *undershoot* (UM).

Volunteer	TID (sec)	TTP (sec)	TTU (sec)	IDM	PM	UM
Canonical	None	5.25	10.69	None	0.040	0.004
1	None ³	5.52	7.90	None	0.057	0.002
2	2.06	7.35	10.66	0.006	0.022	0.006
3	1.53	5.58	7.89	0.002	0.021	0.004
4	1.25	7.53	None	0.001	0.020	None
5	0.69	5.40	12.69	0.002	0.012	0.004
6	1.82	6.29	8.39	0.003	0.022	0.014
7	None	None	None	None	None	None
8	2.29	6.32	6.67	0.003	0.038	0.007
9	None	6.98	7.58	None	0.045	0.005
10	None	6.47	5.16	None	0.041	0.012
Mean ± SD N=9	1.61 ± 0.58	6.38 ± 0.79	8.37 ± 2.34	0.003 ± 0.002	0.031 ± 0.015	0.007 ± 0.004

Tabla 2. Parámetros característicos de HRF individual para tarea motor derecho

En la tabla 2, se exponen los valores de HRF obtenidos para la tarea motor derecha. Se observa que el valor promedio del TTP es mayor al que posee la HRF canónica y el TTU es menor. En cuanto a magnitud de *peak* y *undershoot*, los valores promedio son ligeramente menores a los de la canónica.

En el caso de los parámetros de las HRFs asociadas a la tarea motor izquierda (Tabla 3), el valor promedio del TTP es mayor y el TTU es menor con respecto al de la canónica. En magnitud de *peak* y *undershoot* sus valores promedio superan al de la HRF canónica. Complementando a lo expuesto

³ None: el parámetro no fue posible obtenerlo. Si es toda una fila es porque la HRF no ha sido obtenida en ese voluntario, sino es porque no hubo *initial dip* o no hubo *undershoot*.

en las gráficas de la sección 1 de este capítulo, los valores de los parámetros característicos de la HRF de un individuo en una tarea no son obligatoriamente los mismos en otra tarea.

Volunteer	TID (sec)	TTP (sec)	TTU (sec)	IDM	PM	UM
Canonical	None	5.25	10.69	None	0.040	0.004
1	2.49	6.19	6.55	0.020	0.124	0.011
2	1.76	6.38	7.84	0.001	0.021	0.008
3	None	6.75	11.35	None	0.054	0.027
4	None	7.08	None	None	0.018	None
5	None	None	None	None	None	None
6	None	4.87	12.34	None	0.020	0.0001
7	None	None	None	None	None	None
8	None	6.55	7.24	None	0.038	0.010
9	2.45	7.59	8.48	0.002	0.037	0.009
10	None	6.89	4.45	None	0.096	0.014
Mean \pm SD N=8	2.23 \pm 0.41	6.54 \pm 0.80	8.32 \pm 2.74	0.008 \pm 0.011	0.051 \pm 0.039	0.011 \pm 0.008

Tabla 3. Parámetros característicos de HRF individual para tarea motor izquierdo

Finalmente, los parámetros de las HRFs individuales del caso visual son expuestos en la tabla 4. El valor promedio del tiempo de *peak* es más tardío que el valor de la HRF canónica, mientras que en el tiempo de *undershoot* es menor. Respecto a sus valores promedios de magnitud, ambos son menores al que posee la canónica. En los tres casos, poseen valores promedios de *initial dip*, en tiempo y magnitud.

Volunteer	TID (sec)	TTP (sec)	TTU (sec)	IDM	PM	UM
Canonical	None	5.25	10.69	None	0.040	0.004
1	1.75	6.88	None	0.006	0.030	None
2	None	None	None	None	None	None
3	None	6.84	None	None	0.029	None
4	None	6.50	7.13	None	0.021	0.003
5	2.82	6.74	None	0.003	0.012	None
6	None	6.80	None	None	0.024	None
7	None	6.65	6.45	None	0.022	0.0002
8	None	None	None	None	None	None
9	None	None	None	None	None	None
10	None	6.51	None	None	0.067	None
Mean \pm SD N=7	2.29 \pm 0.76	6.70 \pm 0.15	6.79 \pm 0.48	0.005 \pm 0.002	0.029 \pm 0.018	0.002 \pm 0.002

Tabla 4. Parámetros característicos de HRF individual para tarea visual

Para visualizar mejor la diferencia entre los parámetros de la HRF canónica y los de la HRF individual promedio para cada tarea, serán expuestos en la siguiente tabla:

HRF	TID (sec)	TTP (sec)	TTU (sec)	IDM	PM	UM
Canonical	None	5.25	10.69	None	0.040	0.004
Right motor N=9	1.61 \pm 0.58	6.38 \pm 0.79*	8.37 \pm 2.34*	0.003 \pm 0.002	0.031 \pm 0.015	0.007 \pm 0.004
Left motor N=8	2.23 \pm 0.41	6.54 \pm 0.80*	8.32 \pm 2.74*	0.008 \pm 0.011	0.051 \pm 0.039	0.011 \pm 0.008
Visual N=7	2.29 \pm 0.76	6.70 \pm 0.15*	6.79 \pm 0.48*	0.005 \pm 0.002	0.029 \pm 0.018	0.002 \pm 0.002

Tabla 5. Comparación de valores de parámetros entre HRF canónica y HRF promedio de cada tarea.

Se evidencia la existencia de *initial dip* en las HRFs de cada tarea a diferencia de la HRF canónica que no lo posee. En cuanto al *peak*, se aprecia que el tiempo a *peak* es constante en las tres tareas, pero según el ANOVA realizado existe una diferencia significativa entre los valores TTP de cada tarea con respecto a lo canónico. Mientras que en su magnitud, no es así ($F(1,4)= 195.01$, $\alpha= 0.05$).

Respecto al *undershoot*, existe una diferencia significativa entre el tiempo de *undershoot* en las tres tareas y la canónica ($F(1,4)= 30.49$, $\alpha= 0.05$), mientras que en su magnitud al igual que el *peak* no posee una diferencia significativa. En específico, se observa que en la tarea visual posee bajo valor de desviación estándar en el TTP y el TTU, con respecto a las otras tareas. Esto podría suponerse que es por algo intrínseco de esta región cortical o simplemente, porque se trata de una tarea pasiva donde no se tiene factores externos difíciles de controlar y de esta forma, no involucre otro factor de variabilidad.

Cabe mencionar que los valores temporales promedio se encuentran dentro del rango expuesto en la literatura: 3- 8 segundos para el *peak* y 5-16 segundos para el *undershoot*.

4. Comparación entre el uso de la HRF canónica e individual en la detección de activación.

Finalmente, se realiza una comparación en el análisis de detección de activación al considerar en la matriz de diseño la HRF canónica (por defecto en SPM) y por otra parte la HRF individual asociada a la tarea realizada. Para detectar activación cortical se realizó un diseño de estimulación de tipo bloques para activar la zona motora y visual (Ver sección 2.2. del capítulo 3) y se realizó el procesamiento de las imágenes y la obtención de mapas de activación en SPM.

Los resultados serán presentados en tres subsecciones, donde cada uno hace relación a la tarea realizada. Se mostrarán los mapas de activación obtenidos y los resultados numéricos en tablas. Serán tabuladas las siguientes métricas: coordenadas del *voxel* mayormente activado, *t- score*, % variación señal y volumen de activación en cm^3 por cada tarea.

4.1. Tarea motor derecha

La ubicación de las activaciones es visualizada en mapas de activación y en volumen 3D donde se observa la distribución de estas activaciones detectadas al utilizar HRF canónica y HRF individual superpuestas. Por la cantidad de imágenes, solamente en este capítulo serán exhibidos algunos resultados y las restantes estarán en el Anexo 7.

En la figura 23, se muestran las activaciones detectadas en tres voluntarios que efectuaron la tarea motor derecha al considerar la HRF individual. Es evidente lo variable que es la extensión de la activación y el rango de escala de intensidad de dicha activación entre cada individuo.

Respecto al volumen 3D de la figura 23, se observa en este voluntario la extensión de las detecciones en común abarcan casi en su totalidad, sin embargo una pequeña porción de la zona no fue detectada al utilizar la HRF canónica, pero sí al utilizar la HRF individual (indicadas con flechas). Además, en la vista axial del volumen, existe una pequeña activación que fue solamente detectada al utilizar HRF canónica (indicada con un círculo).

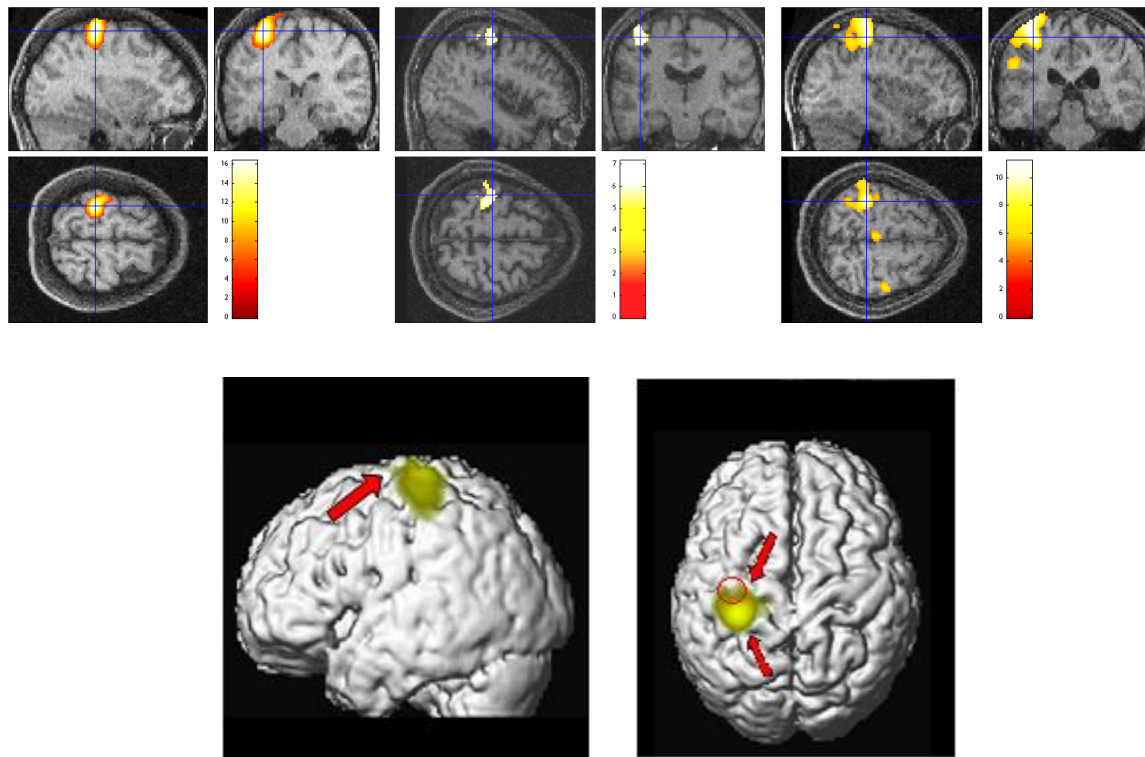


Fig. 23. Mapas de activación cortical de tres voluntarios que realizaron tarea motor derecha considerando HRF individual (superior, de izquierda a derecha: voluntarios 1, 5 y 8). Volumen 3D correspondiente al voluntario 1 con activaciones superpuestas al utilizar HRF canónica vs individual en GLM (inferior). Las activaciones de color rojo son aquellas detectadas al considerar HRF canónica, las de color verde corresponden al considerar la HRF individual y las de color amarillo mostaza son aquellas detectadas en común.

En el caso del resto de los voluntarios, hubo casos en que al utilizar la HRF individual se obtuvo una menor extensión de volumen activado que al utilizar la canónica, como lo fueron los voluntarios 2, 3, 5 y 8 (Ver Anexo 7). Por otro lado, hubo una excepción al caso mencionado que fue el voluntario 4 donde al utilizar la HRF individual se detectaron más zonas activadas. Además, en el volumen 3D del voluntario 9 se observa que hubo una superposición total de las zonas activadas al utilizar ambas HRFs.

En la Tabla 6 se expresan las coordenadas del *voxel* mayormente activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en el modelo general lineal. Respecto a la ubicación del *voxel* al utilizar ambas HRFs presentan una similitud en sus valores en los tres ejes. Al utilizar HRF canónica, la desviación estándar es baja, específicamente en los ejes X e Y son cercanos a la precisión de la dimensión de un *pixel*, no ocurriendo esto al utilizar HRF individual.

En ambos casos, el *voxel* mayormente activado se ubica en el área motora primaria.

Volunteer	Canonical HRF			Individual HRF		
	X	Y	Z	X	Y	Z
1	-30	-26	68	-32	-30	62
2	-36	-24	56	-36	-24	56
3	-30	-28	56	-30	-30	62
4	-30	-24	56	-30	-28	66
5	-34	-26	58	-42	-20	56
6	-30	-20	74	F.	F.	F.
7	-40	-24	60	N.H	N.H	N.H
8	-38	-30	62	-36	-32	56
9	-30	-20	68	-30	-20	68
10	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
Mean ± SD	-32.6 ± 3.4	-25.4 ± 3.2	60.6 ± 5.5	-33.7 ± 4.5	-26.3 ± 5.0	60.9 ± 5.0

Tabla 6. Coordenadas del píxel mayormente activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en GLM para tarea motor derecho, en mm. Los casos en que se expresan lo siguiente, significan: F. = Resultado fallido, N.H = No hay HRF y N.A = No hay activación.

En la siguiente tabla, se detalla las métricas de estadístico *t*, porcentaje de variación de señal, volumen activado y porcentaje de relación de volumen activado. Se observa que los valores promedio de *t-score* y % de variación de señal al utilizar ambas HRFs son similares. Mientras que en el volumen activado promedio al utilizar HRF individual disminuyó en extensión con respecto al obtenido utilizando la canónica (42 cm³ de diferencia). En las tres métricas no existe una diferencia significativa al utilizar HRF canónica e individual (ANOVA, $\alpha= 0.05$). Mediante el análisis de segundo nivel ($F(1,12)= 1.77$, $\alpha= 0.05$) se confirmó que en términos de volumen activado, no hubo diferencia significativa al utilizar HRF canónica e individual.

Respecto al porcentaje de relación de volumen, se observó que hubo 5 de 7 voluntarios que presentan porcentaje superior al 50%, lo que significa que presentan un buen grado de similitud entre volúmenes al utilizar ambas HRFs y eso es reflejado en su valor promedio. Dos de estos casos superan el 100%, expresando que al considerar la HRF individual en estos voluntarios aumenta la extensión del volumen activado respecto a la canónica. El valor de desviación estándar indica que en esta tarea se obtuvieron resultados diferentes respecto a los obtenidos con la HRF canónica, exhibiendo además disminución de volúmenes activados al utilizar HRF individual en algunos casos. Cabe señalar que en los voluntarios que obtuvieron porcentajes sobre el 50%, sus HRF individuales no poseen *undershoot* o el valor de *time to undershoot* se encuentra entre 7-11 segundos, posterior al tiempo de *peak*.

Para el caso de aquellos voluntarios que obtuvieron porcentaje de volumen bajo los 50%, significa que al utilizar HRF individual disminuye el volumen activado. Para los voluntarios 5 y 8, sus HRFs poseen un *time to undershoot* fuera del rango de los 7-11 segundos (12.69 segundos y 6.67 segundos, respectivamente). Las posibles interrogantes de estos resultados, serán analizados en la discusión.

Volunteer	Canonical HRF			Individual HRF			% Volume
	<i>t</i> -score	% signal var.	Volume cm ³	<i>t</i> -score	% signal var.	Volume cm ³	Ratio
1	14.32	4.57	64.86	16.34	3.93	68.61	105.78
2	14.14	1.74	90.64	11.71	1.77	56.89	62.77
3	10.63	2.35	73.07	9.12	2.39	58.24	79.70
4	9.06	1.38	34.92	8.64	2.65	31.47	90.12
5	13.76	2.32	80.45	7.16	1.63	21.21	26.36
6	7.58	2.14	19.16	F.	F.	F.	None
7	9.81	2.21	64.40	N.H	N.H	N.H	None
8	16.17	3.86	276.04	11.20	3.07	88.89	32.20
9	11.61	3.28	65.04	12.20	3.33	65.63	100.91
10	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	None
Mean ± SD	12.8 ± 2.5	2.8 ± 1.2	97.9 ± 80.5	10.9 ± 3.0	2.7 ± 0.8	55.9 ± 22.9	71.1 ± 31.9

Tabla 7. Métricas de estadístico *t*, porcentaje de variación de señal, volumen activado y porcentaje de relación de volumen activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en GLM para tarea motor derecho.

Finalmente, se observa que el voluntario 8 posee un volumen predominantemente mayor que el resto, lo que podría suponerse que éste realiza algún tipo de actividad manual elevada, como pintar o tocar algún instrumento, pero confirmando con él, no es el caso.

4.2. Tarea motor izquierda

En la figura 24, se muestran las activaciones detectadas considerando la HRF individual en GLM de los voluntarios 1, 4 y 8. Al igual que en la tarea anterior, se observa la variabilidad existente en la extensión del volumen activado y la intensidad de ésta en cada voluntario. En el volumen 3D, se observa que al superponer los volúmenes obtenidos al utilizar cada HRF, posee una gran extensión de zonas activadas en común. Al igual que en el caso de tarea mano derecha, hay pequeñas zonas que no fueron detectadas al utilizar la HRF individual, pero sí con la HRF canónica.

En los voluntarios 2, 3, 8 y 9, la extensión de las áreas activadas fue menor respecto a las obtenidas con el uso de la HRF canónica (Ver Anexo 7). Por el contrario, los voluntarios 4 y 6 al utilizar la HRF individual se detectaron áreas activadas alrededor de aquellas que fueron detectadas con ambas HRFs.

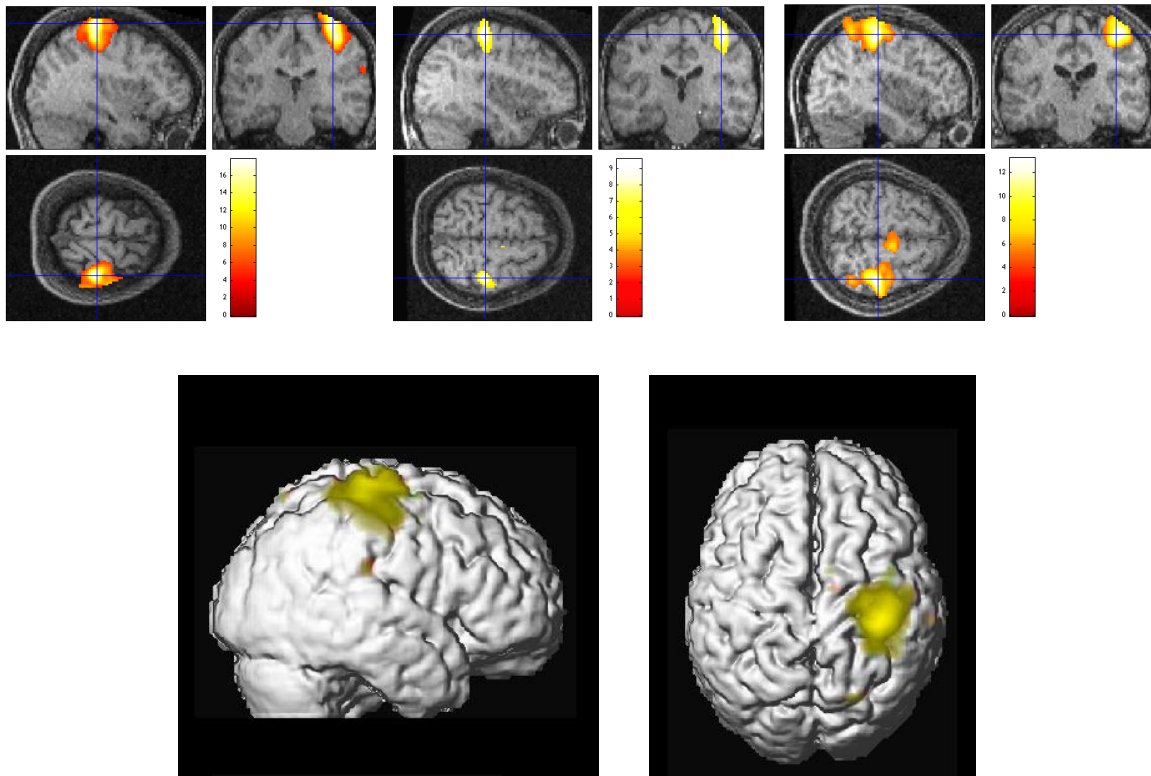


Fig. 24. Mapas de activación cortical de tres voluntarios que realizaron tarea motor izquierda considerando HRF individual (superior, de izquierda a derecha: voluntarios 1, 4 y 8. Volumen 3D correspondiente al voluntario 1 con activaciones superpuestas al utilizar HRF canónica vs individual en GLM (inferior).

En la tabla 8, se detallan las coordenadas del *voxel* con mayor activación. Se observa que los valores promedio de las coordenadas al utilizar ambas HRFs son similares. En ambos casos, se observa que la variación es mayor que el tamaño de un *pixel* en los tres ejes, siendo la variación en el eje Y más cercano. Al utilizar la HRF individual en la detección de activación se observa una disminución de esta variación en los tres ejes, pero no es significativo.

Al igual que en la tarea anterior, en ambos casos el *voxel* mayormente activado se encuentra ubicado en la corteza motora primaria.

Volunteer	Canonical HRF			Individual HRF		
	X	Y	Z	X	Y	Z
1	34	-26	68	36	-26	68
2	46	-18	60	46	-20	58
3	44	-20	48	38	-28	58
4	38	-24	60	38	-24	58
5	44	-18	54	N.H	N.H	N.H
6	44	-20	54	44	-20	54
7	42	-18	72	N.H	N.H	N.H
8	40	-26	54	40	-24	56
9	28	-18	62	28	-20	62
10	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
Mean \pm SD	39.1 \pm 6.4	-21.7 \pm 3.6	58.0 \pm 6.5	38.6 \pm 5.9	-23.1 \pm 3.2	59.1 \pm 4.6

Tabla 8. Coordenadas del píxel mayormente activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en GLM para tarea motor izquierdo, en mm.

En las métricas expresadas en la tabla 9, se observa que en ambos casos los valores promedio del estadístico-*t* y % de variación de señal son similares, no observándose diferencia significativa. En cuanto al volumen activado promedio, se muestra una disminución de éste al usar HRF individual en GLM, disminuyó 31.8 mm³ respecto a la canónica. Pero no se observó una diferencia significativa al utilizar HRF canónica e individual en el volumen activado, confirmándose con el análisis de segundo nivel efectuado (ANOVA, $F(1,12) = 0.63$, $\alpha = 0.05$). Al igual que en la tarea anterior, el voluntario 8 tiene un volumen considerablemente mayor respecto al resto de los individuos.

Volunteer	Canonical HRF			Individual HRF			% Volume
	<i>t- score</i>	% signal var.	Volume cm ³	<i>t- score</i>	% signal var.	Volume cm ³	Ratio
1	20.89	5.19	141.21	17.85	5.37	138.28	97.93
2	12.15	1.95	43.77	6.79	1.68	7.91	18.07
3	13.36	2.18	57.01	7.26	1.93	21.15	37.10
4	9.75	2.32	35.10	9.57	2.35	42.25	120.37
5	14.24	1.92	146.48	N.H	N.H	N.H	None
6	8.69	1.15	11.84	10.00	1.15	15.23	128.63
7	11.73	3.02	51.04	N.H	N.H	N.H	None
8	15.81	3.49	275.57	13.18	3.47	123.69	44.89
9	16.65	3.53	62.81	13.23	3.45	56.37	89.75
10	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	None
Mean ± SD	13.9 ± 4.2	2.8 ± 1.3	89.6 ± 91.4	11.1 ± 3.9	2.8 ± 1.4	57.8 ± 52.8	76.7 ± 43.3

Tabla 9. Métricas de estadístico *t*, porcentaje de variación de señal, volumen activado y porcentaje de relación de volumen activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en GLM para tarea motor izquierdo.

Finalmente, 4 de 7 voluntarios tienen un porcentaje de relación de volumen que supera el 50% y, del mismo modo que la tarea motor derecha, dos voluntarios poseen un porcentaje superior al 100%. En cuanto al valor de desviación estándar, indica que también en esta tarea se obtuvieron resultados bastante diferentes entre utilizar HRF canónica e individual.

A diferencia de la tarea motor derecha, aquí no se logró establecer un patrón de los parámetros de la HRF que relacione con aquellos porcentajes de relación de volumen superiores al 50%. Si bien al igual que en la tarea anterior hubo un voluntario donde su HRF no tiene *undershoot* y obtuvo un porcentaje de relación de volumen sobre el 90%, existen otros casos donde el tiempo de *undershoot* se encuentra dentro del rango establecido en la tarea motor derecha (7- 11 segundos) y lograron como resultado porcentajes tanto inferiores como superiores al 50%, independiente de su orden de magnitud.

4.3. Tarea visual

Finalmente, en la tarea visual se presenta en la figura 25 las activaciones detectadas de algunos voluntarios en los tres planos. Se muestra la gran diferencia entre individuos en la extensión de la zona activada en la corteza visual y también en la intensidad de la activación exhibida en la escala de color.

Al inferior, se observa los volúmenes 3D de los voluntarios 1 y 5 con las activaciones superpuestas obtenidas con ambas HRFs. En el voluntario 1, la extensión obtenida al utilizar la HRF canónica es mayor respecto a cuándo se utiliza la HRF individual, coincidiendo esta activación con la resultante de la canónica en zonas internas. Por otro lado, en el caso del voluntario 5 se muestra una casi completa superposición entre los volúmenes activados, viéndose ciertas zonas próximas a ésta que no han sido detectadas tanto al utilizar la HRF canónica como la individual. Este resultado se observa también en el resto de los voluntarios (Ver Anexo 7).

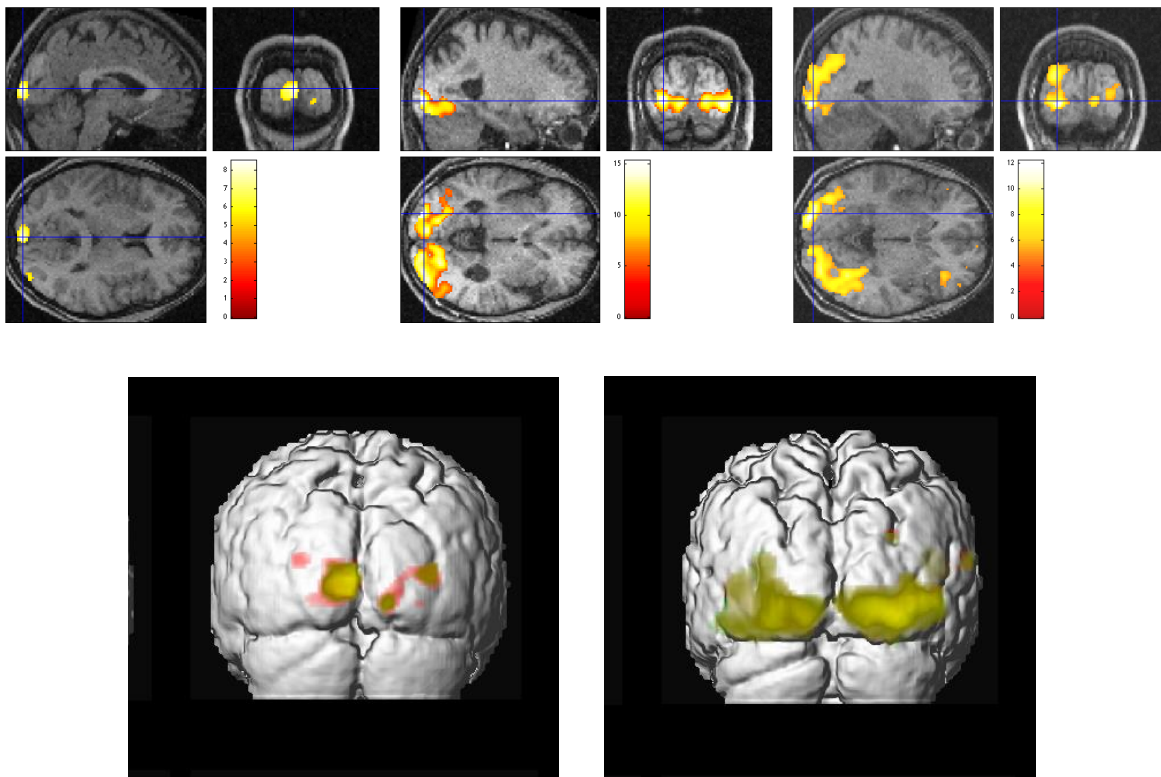


Fig. 25. Mapas de activación cortical de tres voluntarios que realizaron tarea visual considerando HRF individual (superior, de izquierda a derecha: voluntarios 1, 5 y 7. (Inferior) Volumen 3D correspondiente a los voluntarios 1 y 5 (izquierda y derecha, respectivamente) con las activaciones superpuestas al utilizar HRF canónica vs individual en GLM.

Los resultados de las coordenadas del *voxel* mayormente activado son mostrados en la tabla 10, los valores promedio en el eje Y y Z son similares, mientras que en X son cercanos. La variación en los tres ejes supera el tamaño de un *pixel*, siendo la mayor en el eje X. Se observa una mínima disminución de la variación en los tres ejes, pero no es significativa.

Se aprecia en el voluntario 4, al utilizar la HRF canónica en GLM entrega resultado fallido en la detección de activación, mostrando la ubicación del *voxel* mayormente activado en el área frontal del atlas. Mientras que al considerar la HRF individual, la ubicación del *voxel* de mayor activación es en la corteza visual. Al emplear ambas HRFs en GLM, la ubicación del *voxel* se encuentra en la corteza visual.

Volunteer	Canonical HRF			Individual HRF		
	X	Y	Z	X	Y	Z
1	-2	-96	8	-2	-96	8
2	-6	-98	10	N.H	N.H	N.H
3	26	-96	0	20	-100	2
4	F.	F.	F.	26	-98	2
5	-24	-90	-4	-24	-90	-4
6	30	-74	-12	30	-74	-12
7	-24	-94	-6	-24	-94	-4
8	18	-102	-4	N.H	N.H	N.H
9	28	-76	26	N.H	N.H	N.H
10	0	-98	6	16	-96	4
Mean ± SD	1.0 ± 23.4	-91.3 ± 8.9	-1.3 ± 7.6	2.7 ± 23.1	-91.7 ± 9.3	-1.0 ± 7.1

Tabla 10. Coordenadas del píxel mayormente activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en GLM para tarea visual, en mm.

En la tabla 11, los valores promedio del *t-score*, porcentaje de variación de señal y valor promedio del volumen activado al utilizar ambas HRFs son bastante similares. Respecto al volumen activado promedio, se muestra una baja disminución al usar HRF individual (4.7 cm³). En los tres indicadores no hay diferencias significativas (ANOVA, $\alpha= 0.05$). Al igual que en las tareas anteriores, en términos de volumen activado se confirma la no existencia de diferencia significativa entre los grupos “canónico” e “individual” en el análisis de segundo nivel ($F(1,10)= 0.02$, $\alpha= 0.05$).

Acerca del porcentaje de relación de volumen, todos los voluntarios comparados superaron el 50%, 5 de ellos obtuvieron porcentajes superiores al 90%. La desviación estándar señala que los resultados obtenidos al usar HRF canónica e individual en la detección de activación cortical visual fueron bastantes similares.

En esta tarea, las HRFs individuales de cada voluntario no tienen *undershoot*, a excepción de uno solo y que es de magnitud bastante pequeña (0.0002 en voluntario 7), obteniéndose en todos un porcentaje de relación de volumen sobre el 70%.

Volunteer	Canonical HRF			Individual HRF			% Volume
	<i>t</i> -score	% signal var.	Volume cm ³	<i>t</i> -score	% signal var.	Volume cm ³	Ratio
1	9.52	3.94	23.09	8.51	4.09	16.46	71.29
2	12.93	2.84	25.43	N.H	N.H	N.H	None
3	7.97	1.54	16.58	7.55	2.69	15.53	93.67
4	F.	F.	F.	5.62	2.04	1.29	None
5	16.27	4.11	136.11	15.32	4.17	135.18	99.32
6	8.89	2.73	82.56	9.04	2.73	80.63	97.66
7	13.14	2.89	160.20	10.88	2.89	150.18	93.75
8	17.51	4.12	220.08	N.H	N.H	N.H	None
9	13.80	2.72	261.04	N.H	N.H	N.H	None
10	9.76	3.63	89.77	8.98	2.46	81.86	91.19
Mean ± SD	10.9 ± 3.2	3.1 ± 1.0	84.7 ± 58.0	10.1 ± 2.8	3.2 ± 0.8	80.0 ± 56.9	91.2 ± 10.2

Tabla 11. Métricas de estadístico *t*, porcentaje de variación de señal, volumen activado y porcentaje de relación de volumen activado al utilizar HRF canónica y HRF individual en GLM para tarea visual.

Capítulo 5

Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos, se resume que la variabilidad intra e inter individual exhibida en la HRF y en el volumen activado es inherente. Además, esta variabilidad está presente tanto en magnitud como en tiempo entre las HRFs individuales y con respecto a la HRF canónica. Posiblemente, estas variaciones sean debido a factores fisiológicos intrínsecos del individuo propiamente tal como la cantidad de oxígeno, flujo y volumen de sangre cerebral en presencia de actividad neuronal.

En el análisis por zonas corticales, la variabilidad entre individuos es observada, especialmente la presencia de *initial dip* en las HRFs individuales. Hubo casos en que no fue posible obtener resultados, el caso del voluntario 2 en la tarea visual no se integró la HRF individual obtenida a los resultados, debido a que rompe la plausibilidad fisiológica al poseer doble *peak* (Çiftçi et al., 2008). En otros voluntarios no se obtuvo HRF individual, porque hubo problemas en el registro (voluntario 7, tarea motor izquierda) o porque no se detectó activación. Lo segundo, puede ser originado por una parte el factor individual: falta de entrenamiento a los voluntarios previo a la adquisición, la frecuencia y/o fuerza en cómo los voluntarios ejercían los movimientos (caso motor) o problemas de concentración en la tarea a realizar. O por otra parte, debido a que con esta metodología no se logró detectar activación. Estos datos fueron incluidos en los resultados para dejar en evidencia las limitaciones e inconvenientes surgidas durante la ejecución del estudio y así abrir posibles interrogantes.

Es por esta variabilidad presente, que se consideró efectuar además de las tareas motoras una tarea “pasiva” como lo es la visual. Al ser una tarea pasiva no se esperaba grandes variaciones (o bien casi nada) referentes a la manera de realizar una tarea como lo es la frecuencia y fuerza de ejecución, pues el voluntario no tuvo que ejecutar algo sino que simplemente ver el estímulo. En *time to peak* y *time to undershoot* tuvo la menor variación con respecto a las tareas motoras, además no hubo variación significativa en *t-score*, porcentaje de variación de señal y volumen activado. Finalmente, los valores promedio obtenidos al utilizar HRF canónica e individual fueron más semejantes que los obtenidos en tareas “activas”.

Al comparar los valores promedios de *time to peak* y *time to undershoot* de las HRFs individuales por cada tarea con respecto a la HRF canónica, están dentro de los valores hallados en la literatura (Aguirre et al., 1998; Çiftçi et al., 2008; D'Esposito, 2006; Maus et al., 2012). Para las tres tareas, el *time to peak* promedio es más largo y el *time to undershoot* es más corto que la HRF canónica. El tiempo a *peak* es en promedio 1.29 segundos más tardío que el de la canónica y el tiempo de

undershoot son 2.86 segundos más breve en promedio. En cuanto al rango de diferencia de magnitud de *peak* y *undershoot* entre la individual y la canónica es de ± 0.011 y $[-0.002, 0.007]$, respectivamente. El signo negativo significa que el valor es inferior al establecido en la HRF canónica.

Además, la HRF individual promedio de la tarea motor derecha posee un tiempo a *peak* que tiende a ser más corto y un tiempo de *undershoot* más largo respecto a las otras dos tareas. Al comparar ambas HRFs motoras, podría suponerse que en el caso motor derecho presenta un *time to peak* más corto debido a que la mayoría de los voluntarios son diestros.

En la mayoría de los voluntarios en todas las tareas, sus HRFs alcanzan el retorno a la línea de base, a excepción del voluntario 3 en la tarea motor izquierda. Este fenómeno puede relacionarse a que el tiempo entre estímulo que le presentaron fueron cortos en algunos instantes, no alcanzando el estado estable al momento de efectuar nuevamente un próximo evento. Es decir, a un voluntario se le presentó un estímulo y luego un intervalo interestímulo mínimo de 20 segundos, entonces el retorno a la línea de base de su respuesta posiblemente pudo haber llegado a los 25 segundos.

Respecto a la resolución temporal en que fueron adquiridas las imágenes, ésta fue óptima para obtener una señal temporal con una cantidad suficiente de puntos (117- 121 aproximadamente). Además, al considerar un diseño experimental de estimulación aleatorio, al momento de normalizar en tiempo se obtiene una buena precisión temporal, obteniéndose puntos temporales entre cada TR. Esto permite una estimación eficiente de los parámetros para obtener la HRF individual, ajustándose a los datos obtenidos experimentalmente.

En términos del estadístico *t*, porcentaje de variación de señal y de volumen activado, sus resultados promedio en las tres tareas al utilizar ambas HRFs fueron bastantes similares y estos valores no fueron significativamente diferentes (ANOVA, $\alpha = 0.05$). A pesar de no tener una diferencia o variación significativa al aplicar una u otra HRF en el volumen activado, al utilizar la HRF individual en GLM exhibieron otras áreas activadas en donde al utilizar la HRF canónica éstas no fueron clasificadas como tales, existiendo por lo tanto susceptibilidad a detecciones falsas positivas, visualizándose en los mapas de activación (volumen 3D). Si bien se observa en los resultados una cierta incidencia en el “grado de alejamiento” de la HRF individual respecto a la canónica, no fue posible establecer un patrón que defina rangos de valores en los parámetros característicos de la HRF, por el hecho de que los resultados varían entre tareas e individuos no permitiendo realizar una conclusión clara.

Durante el desarrollo del estudio han surgido ciertas limitaciones que pudieron tal vez haber afectado los resultados exhibidos en este trabajo de tesis. Una de ellas es la cantidad de eventos en el protocolo de estimulación *event-related*, que debido a la configuración del *software* del equipo de resonancia al ingresar el tipo de secuencia, los valores de TR/ TE y el número de cortes, no permitió tener el tiempo de ensayo deseado (se pretendía que fuera de 5 minutos), limitando de este modo el número de cortes y de eventos. Entonces había que proporcionar el número de cortes a abarcar y un número de puntos temporales suficientes para poder realizar las posteriores etapas.

Otra limitación fue utilizar el SPM (con HRF canónica) para obtener la señal temporal al efectuar diseño *event-related* y no otra técnica para detección de activación cortical (como el *cross-correlation*, por ejemplo), por un tema de rendimiento computacional. Finalmente, hubo limitaciones relacionadas con el individuo, ya que a pesar de darles instrucciones para ejecutar las tareas motoras específicamente, es posible que cada individuo las realizara a una determinada frecuencia y fuerza, provocando esta variación inter-individual. Además, hubo la situación en que un voluntario se movió durante la adquisición de las imágenes, provocando problemas en el co-registro. Afortunadamente este problema pudo ser solucionado reorientando la imagen anatómica.

Respecto a la hipótesis de trabajo, no se logró mejorar la detección de activación en términos de disminuir significativamente la variación inter-individual del volumen activado y en la disminución del volumen activado para disminuir falsos positivos. Pero, se rescata que con la metodología propuesta sí se logró obtener una HRF específica del individuo y ser insertada en el modelo general lineal para la detección de activación cortical. Faltaría entonces, aumentar el número de voluntarios para conseguir a una mejor significancia estadística y finalmente validar el protocolo en el contexto clínico (pacientes).

Cabe señalar que para obtener resultados de activaciones corticales en pacientes se considera actualmente el uso de la HRF canónica. Si en este estudio se analizaron voluntarios sanos y se evidenció la variabilidad presente a nivel hemodinámico, es posible que en estos casos específicos sus HRFs presenten también diferencias en magnitud y latencia. En consecuencia, los resultados de detección de activación podrían variar respecto a aquellos resultados obtenidos al utilizar HRF canónica, puesto que cuando un individuo presente alguna lesión podría existir alteraciones a nivel fisiológico (Murata et al., 2006). Es por tal motivo que se hace el llamado de buscar metodologías para obtener una HRF individual específico del individuo para ser aplicado en un futuro a estos casos y obtener resultados lo más certeros posible de acuerdo a sus condiciones patológicas.

La influencia de la variabilidad de la HRF también ha sido exhibida en resultados de otros estudios de resonancia magnética funcional, como lo es el análisis de conectividad funcional. La mayor aplicación de la conectividad funcional ha sido en la definición de distintas regiones de la corteza cerebral y de las redes que interconectan y/o conforman estas regiones (Buckner, Krienen y Thomas Yeo, 2013). Un ejemplo es lo realizado por David, Guillemain, Sallet et al. (2008), donde utilizan series de tiempo fMRI para distinguir los centros neurales que realizan el control de la epilepsia en ratas. En su estudio obtuvieron resultados fallidos debido a la variación de la HRF entre regiones, afectando de esta manera la estimación de los centros neurales y de la transferencia de información hacia otras zonas corticales.

Por otra parte, Seth, Chorley y Barnett (2012) señalaron que al realizar análisis de conectividad con datos fMRI los resultados no fueron afectados por la variación de la HRF. Pero si esta variación es acompañada de ruido excesivo y severo submuestreo, puede resultar falsas inferencias. Lo anteriormente señalado, mantiene abierto un debate en torno al análisis de la conectividad funcional y la influencia de la variación de la HRF.

Capítulo 6

Conclusión

El objetivo de este trabajo fue detectar activación cerebral en voluntarios sanos utilizando la función de respuesta hemodinámica (HRF) individual en el modelo general lineal. Este objetivo fue cumplido, a pesar que hubo resultados en que no fue posible adquirirles las HRFs a algunos voluntarios. La técnica utilizada en este trabajo permitió obtener funciones de respuestas hemodinámicas individuales a partir de los datos propios de los voluntarios con una buena calidad de ajuste. En los resultados se mostró la presencia de variabilidad en cada individuo y entre individuos, confirmando lo presentado en la literatura, siendo a priori atribuible a factores fisiológicos.

Las HRFs individuales fueron obtenidas a partir de señales fMRI como respuesta a la realización de tareas activas (motor derecho e izquierdo) y pasiva (visual). Para el caso de las tareas activas, la HRF promedio obtuvo una mayor variabilidad en el *time to undershoot* y en cuanto al número de porcentajes de relación de volumen activado, hubieron 5 en motor derecho y 4 en motor izquierdo que superan el 50%. Mientras que en la tarea pasiva, la HRF promedio fue más estable en variabilidad en el *time to peak* y *time to undershoot*; además hubieron 6 porcentajes de relación de volumen sobre el 50%. El resultado obtenido en este último caso podría atribuirse a no hubieron factores externos que fuesen difíciles de controlar, ya que el individuo solamente tenía que ver el estímulo presentado.

Además, se halló que la extensión del volumen activado en ambos tipos de tarea se relaciona en cómo la HRF se comporta, especialmente en el valor del *time to undershoot*. Cuando hay ausencia de *undershoot* se observan porcentajes de relación de volumen sobre el 70%, en su mayoría superan el 90%. La diferencia entre el uso de la HRF canónica y la HRF individual en el volumen activado no fue significativa, por lo que se requerirá aumentar el número de individuos para obtener una mejor significancia. Además, a través del ANOVA se observó una disminución en su varianza al utilizar HRF individual, pero no fue significativo.

Al insertar la HRF individual en GLM se exhibieron en algunos casos mayor extensión de áreas activadas detectadas, las cuales al utilizar la HRF canónica los consideraron como zonas no activadas, siendo de esta manera susceptible a detecciones falsas positivas; entonces se genera la interrogante de si se está sobrestimando o subestimando la extensión del volumen en uno u otro caso. Por lo tanto, surge la pregunta con respecto a la confirmación de una metodología más robusta para determinar la HRF individual, el cual no sería basado en el *pixel* mayormente activado como fue realizado.

Por ello, aún se encuentra abierta la pregunta acerca de la determinación de una metodología que permita reducir tanto como sea posible la variabilidad inter- individual del volumen, para que en la aplicación clínica sea realizada con la mayor confianza posible. Se espera que este trabajo sea un aporte en estudios que se estén o estarán realizando en esta área investigativa, contribuyendo a resolver interrogantes relacionadas con la señal de función de respuesta hemodinámica y con la mejor manera posible de obtenerla con la menor variabilidad posible.

Referencias

- Aguirre, G. K.; Zarahn, E. & D' Esposito, M. (1998). The variability of human BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage*, Vol. 8, pp. 360- 369.
- Albert Einstein College of Medicine. (2012). Chapter 5: MRI Sequences, Enero de 2013, En: *Biochemical Applications of NMR spectroscopy course* disponible desde http://www.bioc.aecom.yu.edu/labs/girvlab/nmr/course/COURSE_2012/chapter5.pdf
- Bandettini, P.A. (2012). Twenty years of functional MRI: The science and the stories. *NeuroImage*, Vol. 62, No. 2, pp. 575- 588.
- Barton, M.; Mikl, M.; Marecek, R. & Havlicek, M. (2012). Involvement of region-specific HRF in classical analysis of event- related fMRI data. *International Conference on Systems, Signals and Image Processing*, pp. 500- 503, Vienna, Austria, April 11-13, 2012.
- Brett, M.; Johnsrude, I.S. & Owen, A.M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 3, pp. 243-249.
- Buckner, R.; Krienen, F. M. & Thomas Yeo, B. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature Neuroscience*, Vol. 16, No. 7, pp. 832- 837.
- Bunzeck N. & Woollett K. (n.d.). First level analysis - Design matrix, contrasts & inference, Abril de 2011.
- Burock, M. A.; Buckner, R. L.; Woldorff, M. G.; Rosen, B. R. & Dale, A. M. (1998). Randomized event- related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *Neuroreport*, Vol. 9, No. 16, (November 1998), pp. 3735- 3739.
- Buxton, R.B.; Wong, E. C. & Frank, L. R. (1998). Dynamics of Blood Flow and Oxygenation Changes During Brain Activation: The Balloon Model. *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 39, pp. 855- 864.
- Buxton, R.B. (2009). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*, Cambridge University Press, Estados Unidos.
- Casillas Meléndez, D. C. (2003). *Valoración de los tumores hepáticos mediante el estudio dinámico con resonancia magnética*. Tesis Doctoral, Universitat de Valencia, España.
- Cerebro humano y cálculo racional. (n.d.). Corteza cerebral y áreas funcionales, En: *Cerebro humano y cálculo racional*, 11.12.2012, disponible desde <https://sites.google.com/site/cerebrohumanoycalculoracional/el-cerebro-humano/estructura-cerebral/neocorteza/corteza-cerebral-y-areas-funcionales>

- Chumbley J. (2011). *Multiple Tests presentation*, Laboratory for Social and Neural Systems Research, Institute for Empirical Research in Economics, University of Zurich, Suiza.
- Çiftçi, K.; Sankur, B.; Kahya, Y. P. & Akin, A. (2008). Constraining the general linear model for sensible hemodynamic response function waveforms. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 46, No. 8, pp. 779- 787.
- Ciuciu, P.; Poline, J-B.; Marrelec, G; Idier, J.; Pallier, C. & Benali, H. (2003). Unsupervised Robust Nonparametric Estimation of the Hemodynamic Response Function for Any fMRI Experiment. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 22, No. 10, (October 2003), pp. 1235-1251.
- David, O.; Guillemain, I.; Sallet, S.; Reyt, S.; Deransart, C.; Segebarth, C. & Depaulis, A. (2008). Identifying Neural Drivers with Functional MRI: An Electrophysiological Validation. *Plos Biology*, Vol. 6, No. 12, pp. 2683- 2697.
- D' Esposito, M. (2006). *Functional MRI: Applications in Clinical Neurology and Psychiatry*, Informa Healthcare, Reino Unido.
- Espejo, R. M. (2010). *Introducción al análisis estadístico de imágenes de resonancia magnética funcional*. Programa Máster en Estadística Aplicada, Universidad de Granada, España.
- Faro, S. H. & Mohamed, F. B. (2010). *BOLD fMRI, A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists*, Springer, New York, USA.
- Flandin, G. The General Linear Model. (2012). SPM fMRI Course (October, 2012), London, U.K. Available in <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/>
- Friston, K. J.; Jezzard, P. & Turner, R. (1994). Analysis of Functional MRI Time- Series. *Human Brain Mapping*, Vol. 1, pp. 153- 171.
- Friston, K.J.; Fletcher, P.; Josephs, O.; Holmes, A.; Rugg, M. D. & Turner, R. (1998). Event- Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage*, Vol. 7, pp. 30- 40.
- Friston, K.J.; Ashburner, J.T.; Kiebel, S.J.; Nichols, T.E. & Penny, W.D. (2007). *Statistical Parametric Mapping, The Analysis of Functional Brain Images*, Academic Press, Elsevier, Reino Unido.
- Glover, G. H. (1999). Deconvolution of impulse response in event- related BOLD fMRI. *NeuroImage*, Vol. 9, pp. 416- 429.
- Gössl, C.; Fahrmeir, L. & Auer, D. P. (2001). Bayesian Modeling of the Hemodynamic Response Function in BOLD fMRI. *NeuroImage*, Vol. 14, pp. 140- 148.
- Goutte, C.; Nielsen, F. A. & Hansen, L. K. (2000). Modeling the Haemodynamic Response in fMRI Using Smooth FIR Filters. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 19, No. 12, (December 2000), pp. 1188- 1201.

- Handwerker, D. A.; Ollinger, J.M. & D' Esposito, M. (2004). Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage*, Vol. 21, pp. 1639- 1651.
- Handwerker, D. A.; Gonzalez- Castillo, J.; D' Esposito, M. & Bandettini, P. A. (2012). The continuing challenge of understanding and modeling hemodynamic variation in fMRI. *NeuroImage*, Vol. 62, pp. 1017- 1023.
- Heeger, D.J. & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity?. *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 3, pp. 142-151.
- Hernández- Lobato, J.M. (2010). *Balancing Flexibility and Robustness in Machine Learning: Semi-parametric Methods and Sparse Linear Models*. Thesis submitted in partial fulfillment for the degree of Doctor of Philosophy, supervisor Alberto Suárez González, Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Hoa, D. (18.09.2009). Echo Planar (EPI), En: *IMAIOS*, Enero de 2013, disponible desde <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/MRI-Sequences/echo-planar-imaging>
- Hornak, J.P. (2010). The Basics of MRI, Center for Imaging Science, Rochester Institute of Technology, Estados Unidos, 11.12.2012, disponible en <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
- Ingeniería DICTUC (n.d). *Manual de capacitación Resonancia magnética*, Santiago, Chile.
- Jezzard, P.; Matthews, P.M. & Smith, S. M. (2001). *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Oxford University Press, Estados Unidos.
- Jiménez, A. (2003). *Diseño de procesos en Ingeniería Química*, Editorial Reverté, España.
- Kang, J.K.; Bénar, C-G.; Al- Asmi, A.; Khani, Y. A.; Pike, G. B.; Dubeau, F.; Gotman, J. (2003). Using patient- specific hemodynamic response functions in combined EEG- fMRI studies in epilepsy. *NeuroImage*, Vol. 20, No. 2, pp. 1162- 1170.
- Lazar, N.A. (2008). *The Statistical Analysis of Functional MRI Data*, Springer, New York, Estados Unidos.
- Letelier, I. (2009). *Implementación y validación de protocolos de estimulación auditiva primaria y de comprensión del lenguaje oral por resonancia magnética funcional en el Hospital Carlos Van Buren*. Tesis de Ingeniería Biomédica, profesor guía Chabert S., Universidad de Valparaíso, Chile.
- Lindquist, M. A. & Wager, T. D. (2007). Validity and Power in Hemodynamic Response Modeling: A Comparison Study and a New Approach. *Human Brain Mapping*, Vol. 28, pp. 764- 784.
- Lindquist, M.A.; Loh, J.M.; Atlas, L.Y. & Wager, T.D. (2009). Modeling the hemodynamic response function in fMRI: Efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage*, Vol. 45, pp. S187-S198.

- Lu, Y.; Grova, C.; Kobayashi, E.; Dubeau, F.; Gotman, J. (2007). Using voxel- specific hemodynamic response function in EEG- fMRI data analysis: An estimation and detection model. *NeuroImage*, Vol. 34, No. 1, pp. 195- 203.
- Marrelec, G.; Benali, H.; Ciuciu, P.; Pélégri- Isaac, M. & Poline, J-B. (2003). Robust Bayesian Estimation of the Hemodynamic Response Function in Event- Related BOLD fMRI Using Basic Physiological Information. *Human Brain Mapping*, Vol. 19, pp. 1-17.
- Maus, B.; van Breukelen, G. J. P.; Goebel, R. & Berger, M. P. F. (2012). Optimal Design for Nonlinear Estimation of the Hemodynamic Response Function. *Human Brain Mapping*, Vol. 33, pp. 1253- 1267.
- Monge, S. (22.07.2009). Los lóbulos del cerebro y sus funciones, En: *Neuromarca*, 13.12.2012, disponible desde <http://neuromarca.com/blog/los-lobulos-del-cerebro-y-sus-funciones/>
- Morán, M. (2008). *Implementación de Imagenología Funcional por Resonancia Magnética para Pruebas Motoras en el Hospital Carlos Van Buren*. Tesis de Ingeniería Biomédica, profesor guía Chabert S., Universidad de Valparaíso, Chile.
- Murata Y., Sakatani K., Hoshino T., Fujiwara N., Kano T., Nakamura S. and Katayama Y. (2006). Effects of Cerebral Ischemia on Evoked Cerebral Blood Oxygenation Responses and BOLD Contrast Functional MRI in Stroke Patients, 12.10.2010, disponible desde <http://stroke.ahajournals.org>
- News Medical. (n.d.). The Human Brain, En: *News Medical*, 11.12.2012, disponible desde <http://www.news-medical.net/health/The-Human-Brain.aspx>
- Presentation. *Neurobehavioral Systems, Inc.*, 08.10.2013, disponible desde http://www.neurobs.com/menu_presentation/menu_features/features_overview
- Quiñones Farro, C. (2010). Influencia en el aprendizaje, 11.12.2012, disponible desde http://normadidacticas.blogspot.com/2010/09/influencia-en-el-aprendizaje-tenemos_17.html
- Rajapakse, J. C.; Kruggel, F.; Maisog, J. M. & von Cramon, D. Y. (1998). Modeling Hemodynamic Response for Analysis of Functional MRI Time- Series. *Human Brain Mapping*, Vol. 6, pp. 283- 300.
- Resonancia Magnética: Una introducción crítica y revisada por pares. (2012). Secuencias eco- planares, En: *Part of e- learning program of the European Magnetic Resonance Forum*, disponible desde http://resonancia-magnetica.org/MagRes%20Chapters/08_11.htm
- Rosen, B. R.; Buckner, R. L. & Dale, A. M. (1998). Event- related functional MRI: Past, present, and future. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 95, pp. 773- 780.

- Seghouane, A. & Shah, A. (2011). HRF Estimation in fMRI Data with an Unknown Drift Matrix by Iterative Minimization of the Kullback- Leibler Divergence. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 31, No. 2, (February 2012), pp. 192- 206.
- Seth, A. K.; Chorley, P. & Barnett, L. C. (2012). Granger causality analysis of fMRI BOLD signals is invariant to hemodynamic convolution but not downsampling. *NeuroImage*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.049>.
- Snell, R. S. (2003). *Neuroanatomía clínica* (Editorial Medica Panamericana), Buenos Aires, Argentina.
- SPM 8. *Wellcome Institute of Neuroimaging*, University College of London, Inglaterra. Disponible desde <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>
- Steffener, J.; Tabert, M.; Reuben, A.; Stern, Y. (2010). Investigating hemodynamic response variability at the group level using basis functions. *NeuroImage*, Vol. 49, pp. 2113- 2122.
- Stippich, C. (2007). *Clinical Functional MRI*, Springer, Berlin, Alemania.
- Young, P.A. & Young, P.H. (1998). *Neuroanatomía clínica funcional* (Masson- Williams & Wilkins), Barcelona, España.
- Zúñiga, J. (2009). *Implementación de protocolo y análisis de resonancia magnética funcional visual en el Hospital Carlos Van Buren*. Tesis de Ingeniería Biomédica, profesor guía Chabert S., Universidad de Valparaíso, Chile.

Anexos

Anexo 1: Formulario de consentimiento informado

Consentimiento Informado

Estoy informado/a que los profesionales que participan en el estudio “Desarrollo de un protocolo experimental para adquirir función de respuesta hemodinámica en resonancia magnética funcional”, dirigido por Stéren Chabert, están desarrollando un examen para detectar como trabaja el cerebro.

Estoy informado/a de cómo se hace la experiencia.

Estoy informado/a de las contraindicaciones de la Resonancia Magnética, y declaro no tener ninguna de ellas.

Estoy informado/a de que podré salirme del estudio en cualquier momento sin ser obligado/a a dar razones y sin que esto me perjudique en mi calidad de usuario/a.

En conocimiento, otorgo mi acuerdo para permitir que la información obtenida, sin mi nombre, sea compartida para fines educacionales y de investigación.

Ante cualquier pregunta o inquietud, estoy informado/a que podré contactarme con el Médico Radiólogo Dr. Juan Vielma, fono (32) 2364000.

Nombre:

Fecha:

Firma:

Entrevistador:

Anexo 2: Test de lateralidad aplicado

TEST DE DOMINANCIA LATERAL DE A. J. HARRIS

VOLUNTARIO N°: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

FECHA: _____

Marcar en el casillero que corresponda, de acuerdo a cómo realiza mejor las siguientes tareas. Se le solicita sinceridad al responder.

Se le agradece su participación.

DOMINANCIA DE LA MANO	DER.	IZQ.
1. Lanzar una pelota		
2. Sacar punta a un lápiz		
3. Sonarse		
4. Clavar un clavo		
5. Cepillarse los dientes		
6. Peinarse		
7. Girar picaporte de una puerta		
8. Cortar con tijeras		
9. Cortar con un cuchillo		
10. Escribir		

DOMINANCIA DEL PIE	DER.	IZQ.
1. Patear una pelota		
2. Escribir una letra con el pie		
3. Saltar a la pata coja		
4. Mantener el equilibrio sobre un pie		
5. Subir un escalón		
6. Girar sobre un pie		
7. Sacar una pelota de algún rincón		
8. Conducir un balón		
9. Elevar la pierna sobre una mesa o silla		
10. Pierna que adelantas al desequilibrarte		

DOMINANCIA DEL OIDO	DER.	IZQ.
1. Escuchar en la pared		
2. Coger el teléfono		
3. Escuchar en el suelo		

DOMINANCIA DEL OJO	DER.	IZQ.
1. Mirar por un agujero de cartón		
2. Mirar por un telescopio		
3. Mirar por un caleidoscopio / cámara de fotos		

Resultado:

MANO	CANT
DER.	
IZQ.	
RESUL.	

PIE	CANT
DER.	
IZQ.	
RESUL.	

OJO	CANT
DER.	
IZQ.	
RESUL.	

OIDO	CANT
DER.	
IZQ.	
RESUL.	

CONCLUSION: _____

Anexo 3: Líneas de código para realizar los estímulos

A continuación se expondrán las líneas de códigos utilizadas para generar los estímulos en el software Presentation.

A. Diseño *event- related* (motor y visual).

```
default_background_color=255,255,255; # define fondo blanco
active_buttons = 1;

begin;

bitmap { filename = "red.jpg"; } red; # cuadro rojo

trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  picture {text {caption="+"; font_color=0,0,0; font_size=100;}; x=0; y=0; };
  } isi; # define ensayo para crear intervalo interestímulo (ISI) con cruz de fijación de color negro

trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  trial_type = first_response;
  picture {
    bitmap red;
    x = 0; y = 0;
  };
  duration = 1000;
} motor; # ensayo estímulo motor cuadro rojo con 1 seg de duración

# Cuando es visual se coloca el siguiente código (manteniendo código ISI)
trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  trial_type = first_response;
  picture {
    bitmap tablero; # figura tablero de ajedrez
    x = 0; y = 0;};
  duration = 125; # para 8 Hz de flickering
} stimuli1; # estímulo de tablero ajedrez

trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  trial_type = first_response;
  picture {
    bitmap negativo; # el negativo del tablero de ajedrez
    x = 0; y = 0;
  };
}
```

```

        duration = 125; # para 8 Hz de flickering
    } stimuli2; # estímulo de negativo
begin_pcl;

int motor_dur = 1000; # Duración del evento (si es visual se cambia a visual_dur)
int time_to_break = 210000; # Duración del ensayo total (3:30 min)

loop
    int start = clock.time(); # Tiempo cuando el loop comienza
    bool break_loop = false
until
    break_loop == true
begin
    int isi_dur = random( 26000, 33000 ); # 26 a 33 segundos
    isi.set_duration( isi_dur ); # Duración aleatoria para el ISI

    # Chequea si el ensayo se excede el límite de tiempo del ensayo total
    # Si no, presentar la secuencia, o salir del loop

# CASO MOTOR
if clock.time() + isi_dur + motor_dur < start + time_to_break then
    isi.present();
    motor.present();
        term.print("Tiempo inicio: ");
        term.print_line(clock.time()); # valor de inicio de estímulo y entrega en lista
else
    isi.present();
        break_loop = true;
end;

# CASO VISUAL
if clock.time() + isi_dur + visual_dur < start + time_to_break then
    isi.present();
        term.print("Tiempo inicio: ");
        term.print_line(clock.time()); # valor inicio de estímulo
    loop int i = 1 until i>4
        begin
            stimuli1.present(); # presentación de estímulos visuales
            stimuli2.present();
            i = i + 1;
        end
    else
        isi.present();
        break_loop = true;
    end;
end; # del programa

```

B. Diseño en bloques (motor y visual)

```
default_background_color=255,255,255; # definir fondo blanco
active_buttons = 1;

begin;

# ESTÍMULO MOTOR
bitmap { filename = "red.jpg"; } red; # cuadro rojo como estímulo motor

# ESTÍMULO VISUAL
bitmap { filename = "tablero.png"; } tablero; # lee imagen tablero
bitmap { filename = "tab_negativo.png"; } negativo; # su negativo

trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  picture {text {caption="+"; font_color=0,0,0; font_size=100;}; x=0; y=0; };
  } isi; # define ensayo para crear ISI con cruz de fijación

# CASO MOTOR
trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  trial_type = first_response;
  picture {
    bitmap red;
    x = 0; y = 0;
  };
  duration = 30000;
} motor; # ensayo estímulo motor cuadro rojo con 30 seg de duración

# CASO VISUAL
trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  trial_type = first_response;
  picture {
    bitmap tablero;
    x = 0; y = 0;
  };
  duration = 125; # para 8 Hz de flickering
} stimuli1; # estímulo de tablero

trial {
  trial_duration = stimuli_length;
  trial_type = first_response;
  picture {
    bitmap negativo;
    x = 0; y = 0;
  };
  duration = 125; # para 8 Hz de flickering
} stimuli2; # estímulo de negativo
```

```

begin_pcl;

int motor_dur = 30000; # Duración del bloque estímulo 30 segundos (visual: visual_dur)
int time_to_break = 300000; # Duración del ensayo total (5 min)

loop
  int start = clock.time(); # Tiempo cuando el loop comienza
  bool break_loop = false
until
  break_loop == true
begin
  int isi_dur = 30000; # estado reposo 30 segundos
  isi.set_duration( isi_dur );

# Chequea si el ensayo se excede el límite de tiempo del ensayo total
# Si no, presentar la secuencia, o salir del loop

# CASO MOTOR
if clock.time() + isi_dur + motor_dur < start + time_to_break then
  isi.present();
  motor.present(); # presentación de estímulos
else
  #isi.present();
  break_loop = true;
end;

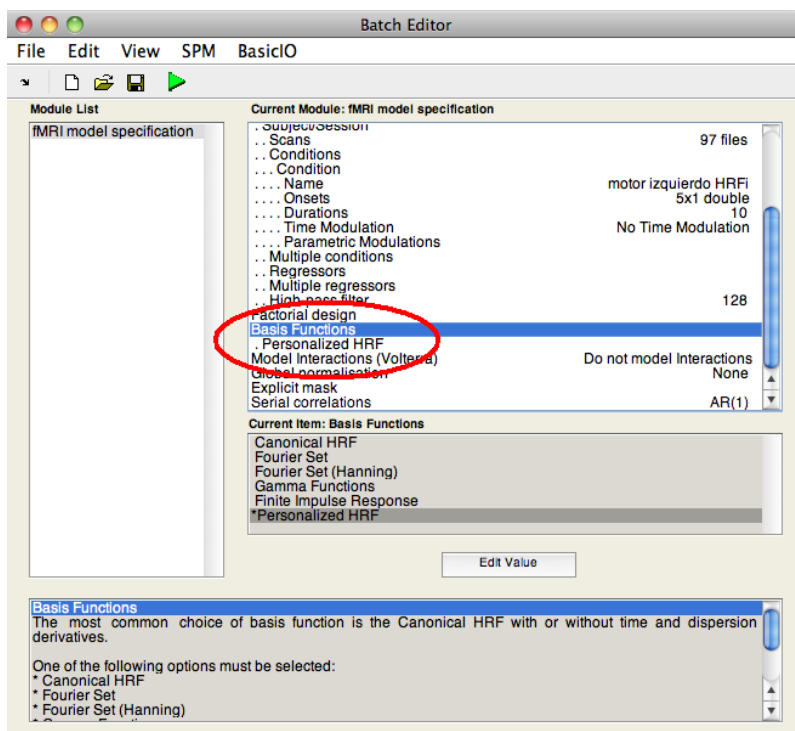
# CASO VISUAL
if clock.time() + isi_dur + visual_dur < start + time_to_break then
  isi.present();
  loop int i = 1 until i>100
    begin
      stimuli1.present(); # presentación de estímulos
      stimuli2.present();
      i = i + 1;
    end
  else
    break_loop = true;
  end;
end; # del programa

```

Anexo 4: Inserción de HRF individual en GLM

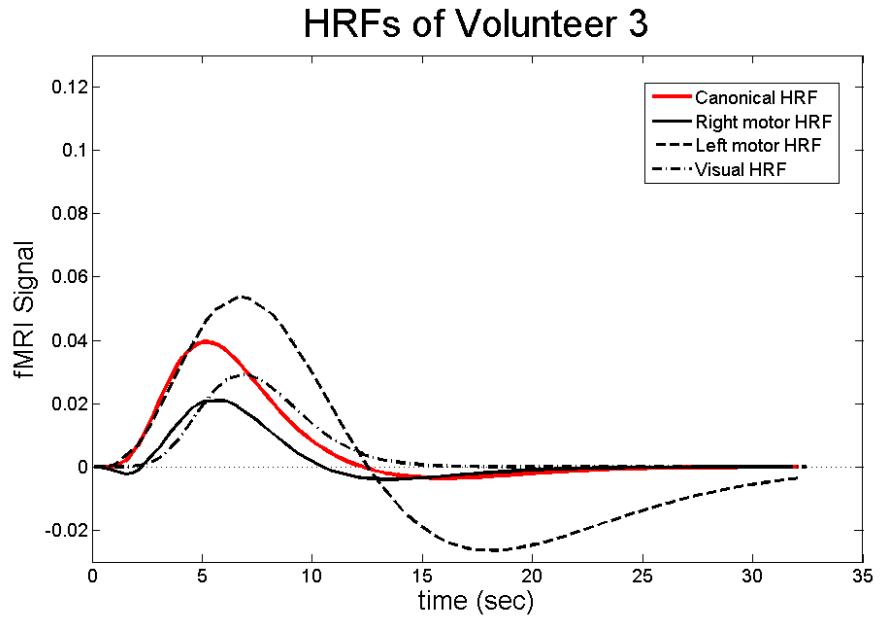
Para insertar la HRF individual obtenida en el modelo general lineal para la detección de activación cortical, se efectuaron los siguientes pasos:

1. Se generó un *script* llamado "HRF_personal" donde allí es insertada la HRF individual adquirida. Este *script* se encuentra almacenado dentro de la carpeta de SPM.
2. Se modificaron los *script* relacionados con: interfaz con usuario (*spm_cfg_fmri_spec*), formar parte de la línea de opciones de las funciones bases y llamar la HRF individual del *script* creado (*spm_get_bf*). De esta forma, la HRF individual puede ser leída e insertada en la etapa de especificación del modelo.
3. Se inicia SPM y se realiza el pre- procesamiento de las imágenes. Luego en la especificación del modelo, al abrir la ventana de configuración, en el ítem *Basis Functions* se despliegan las opciones que presenta el *software* por defecto y además la opción de HRF personalizada creada. Se selecciona esta opción y se ejecuta la etapa.
4. Finalmente, se ejecutan las demás etapas (estimación y resultados) para obtener las métricas, coordenadas y mapas de activación como resultados.

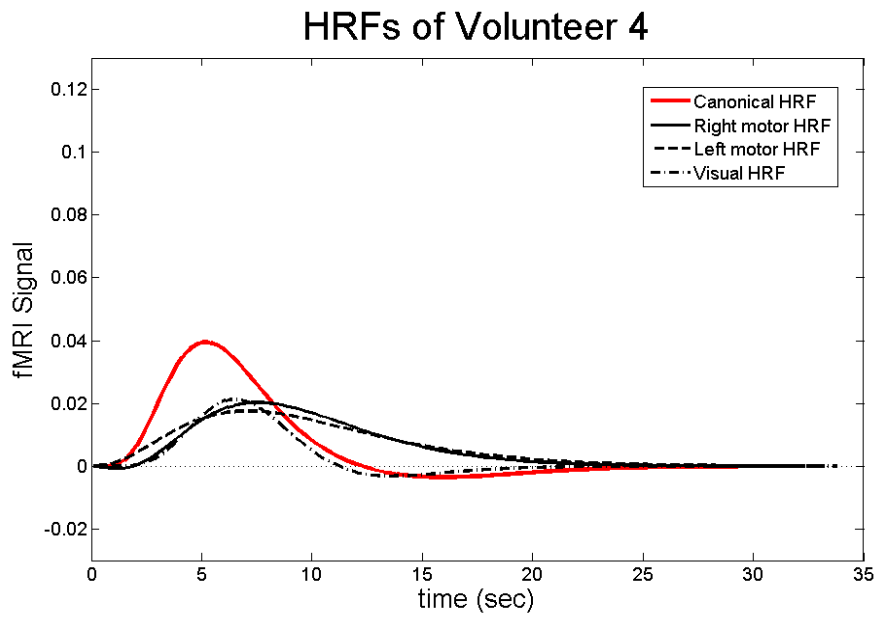


Anexo 5: Resultados de HRF individual por voluntario

VOLUNTARIO 3

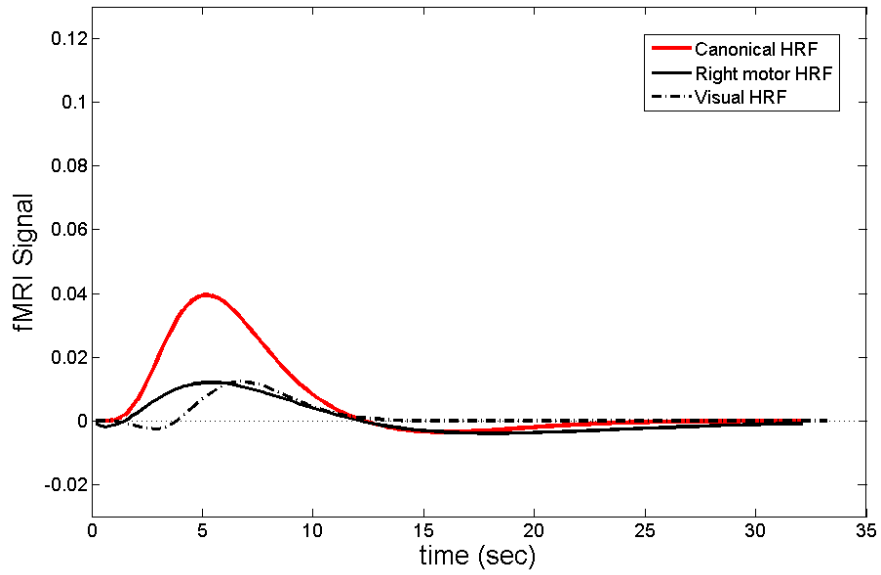


VOLUNTARIO 4



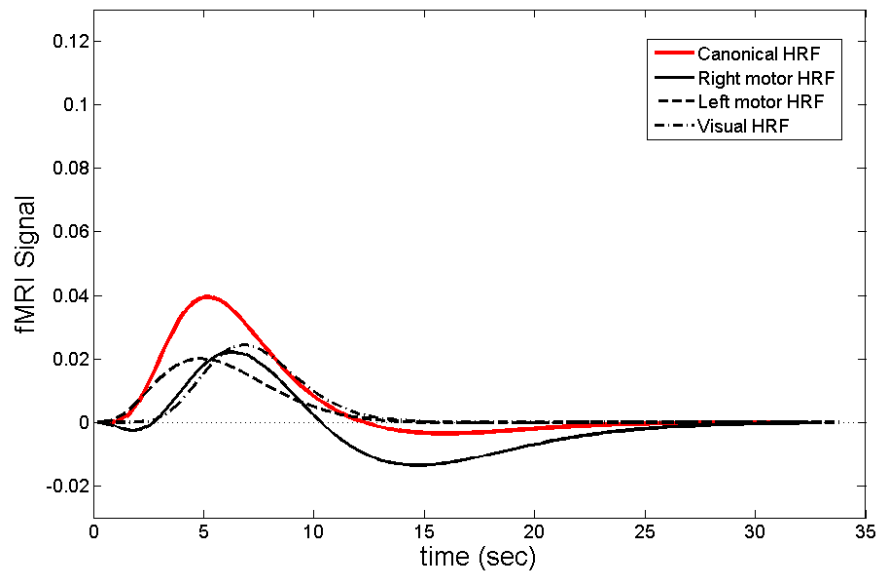
VOLUNTARIO 5

HRFs of Volunteer 5



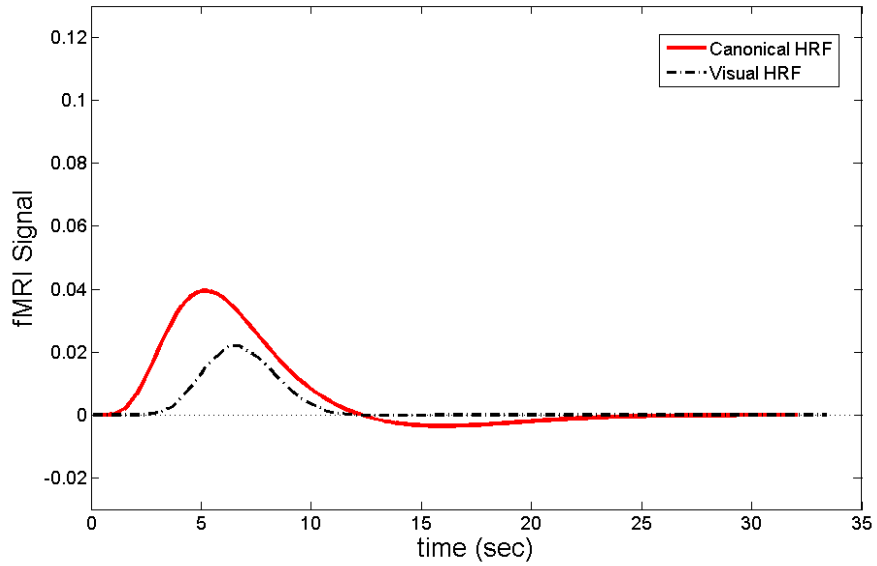
VOLUNTARIO 6

HRFs of Volunteer 6



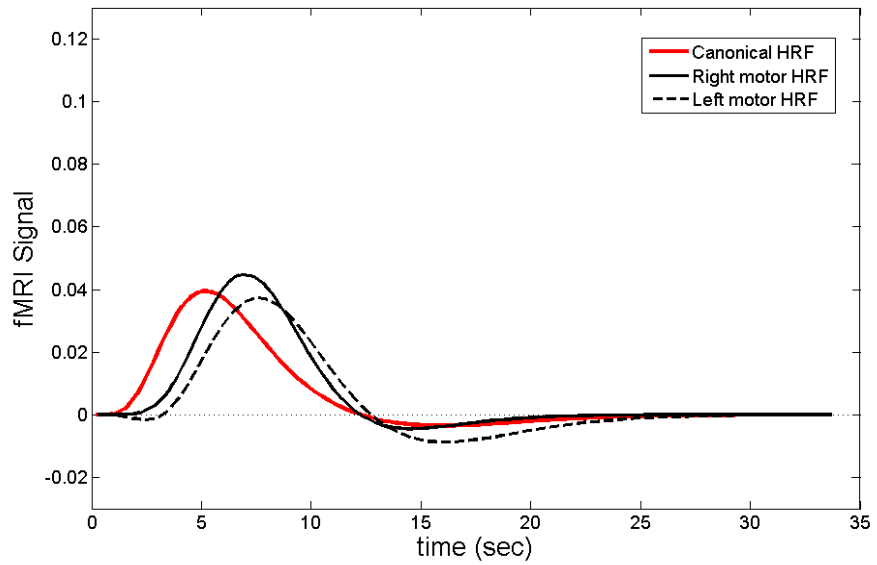
VOLUNTARIO 7

HRF of Volunteer 7



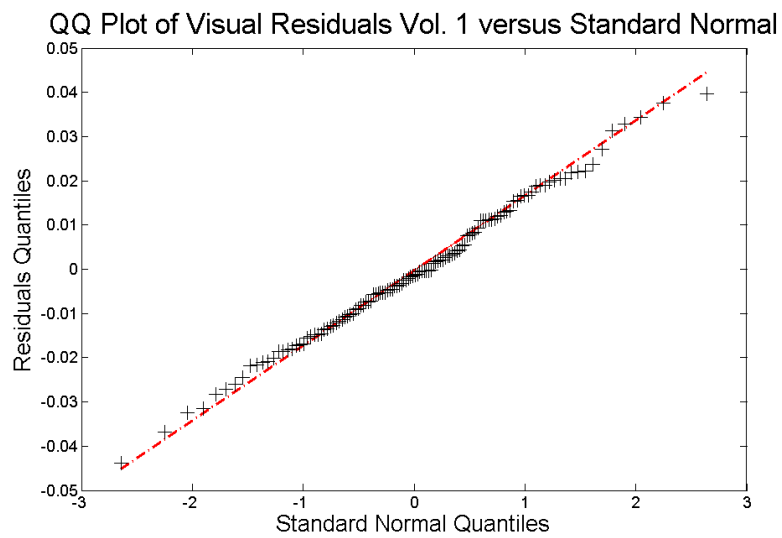
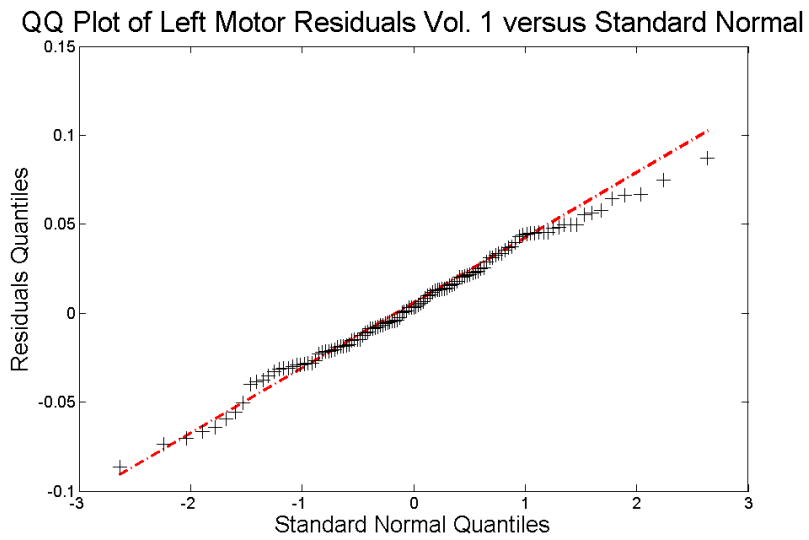
VOLUNTARIO 9

HRFs of Volunteer 9



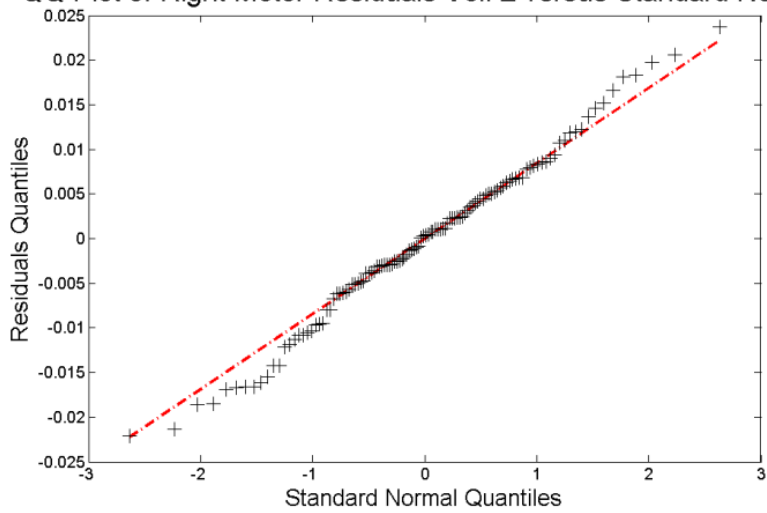
Anexo 6: Resultados de *Q-Q plot* para análisis de residuos por voluntario

VOLUNTARIO 1

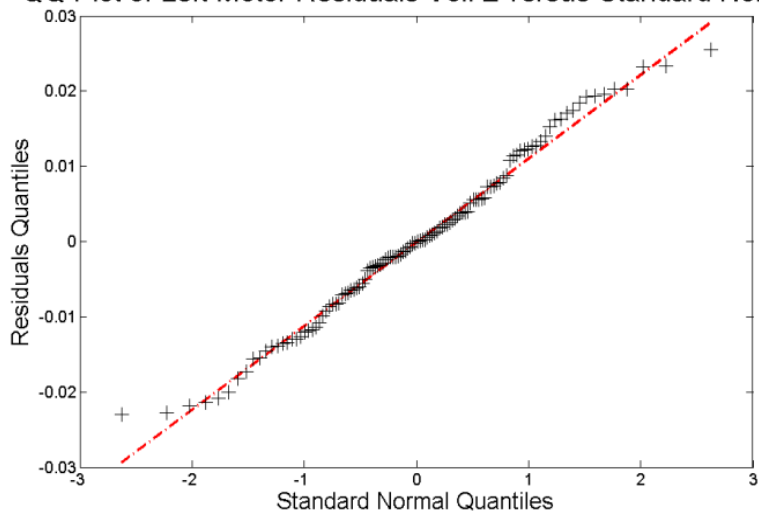


VOLUNTARIO 2

QQ Plot of Right Motor Residuals Vol. 2 versus Standard Normal

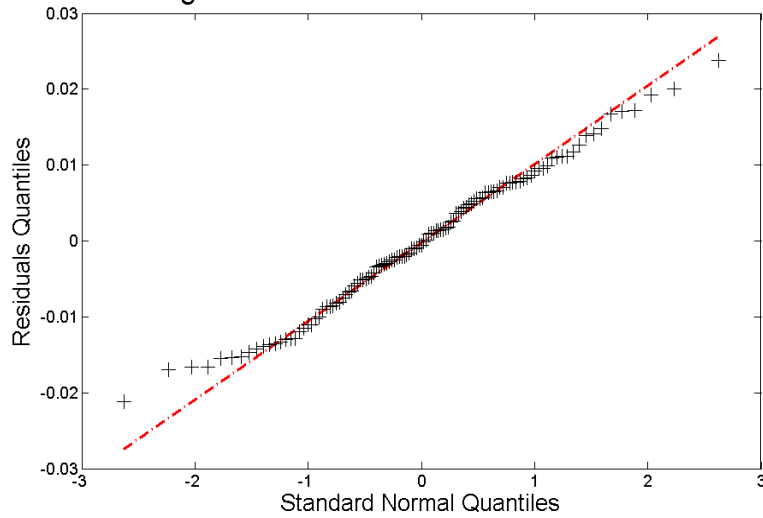


QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 2 versus Standard Normal

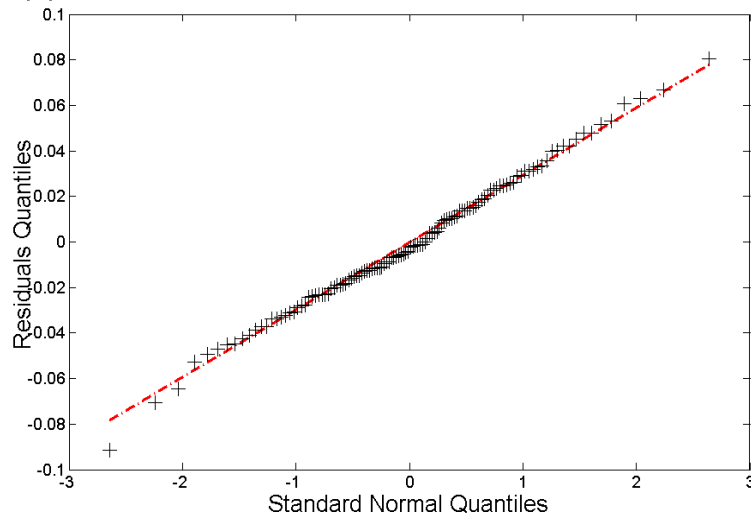


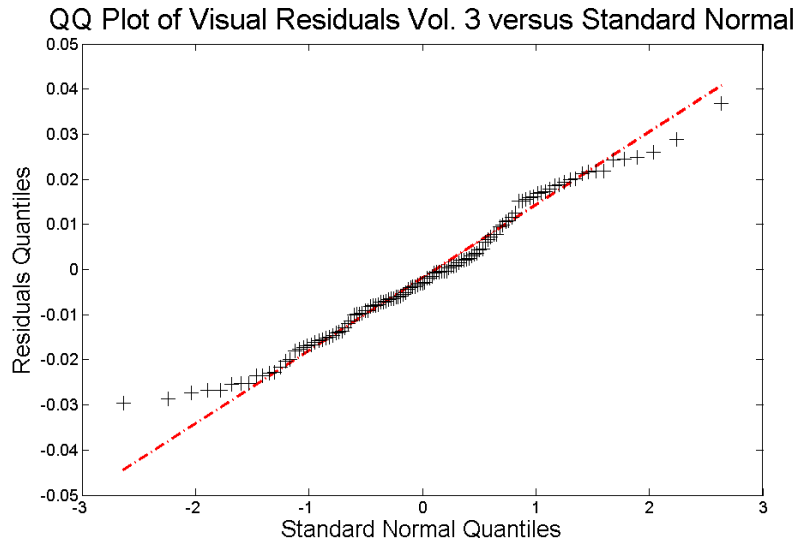
VOLUNTARIO 3

QQ Plot of Right Motor Residuals Vol. 3 versus Standard Normal

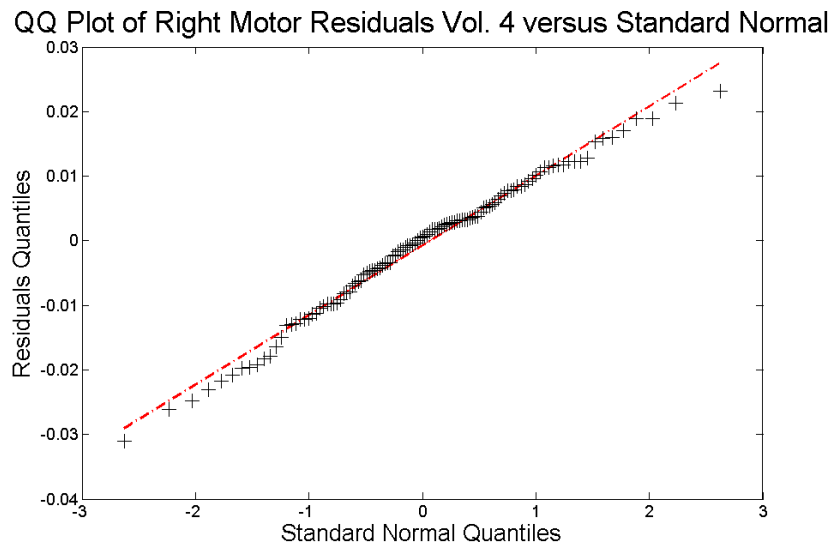


QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 3 versus Standard Normal

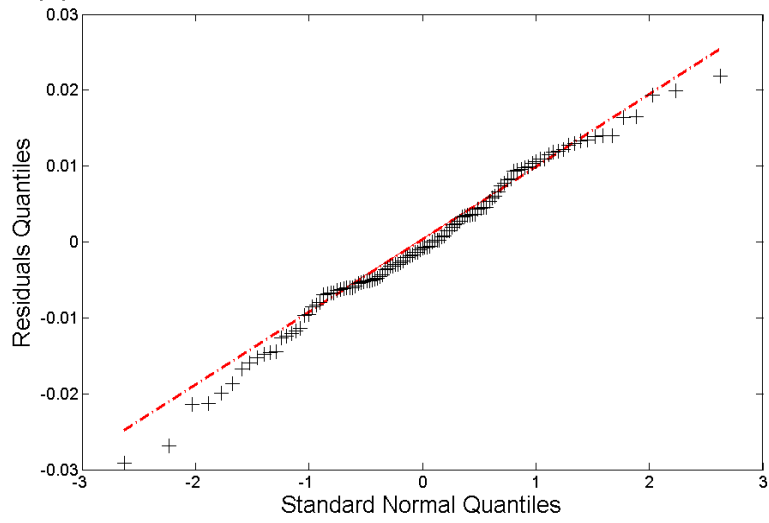




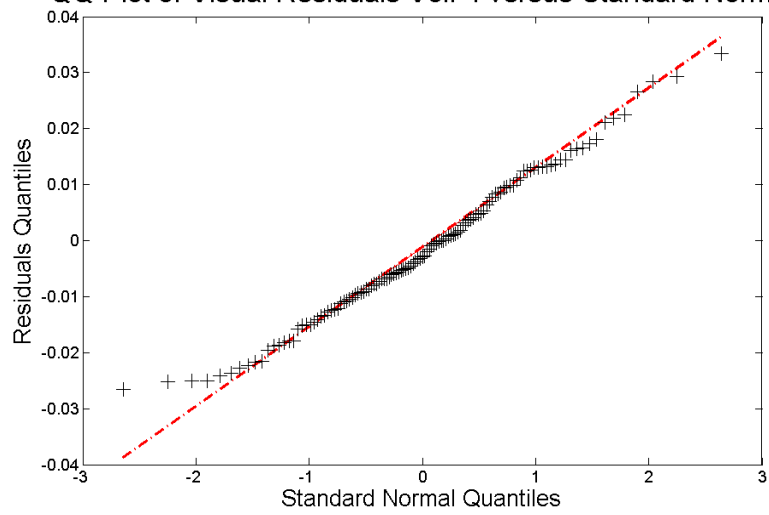
VOLUNTARIO 4



QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 4 versus Standard Normal

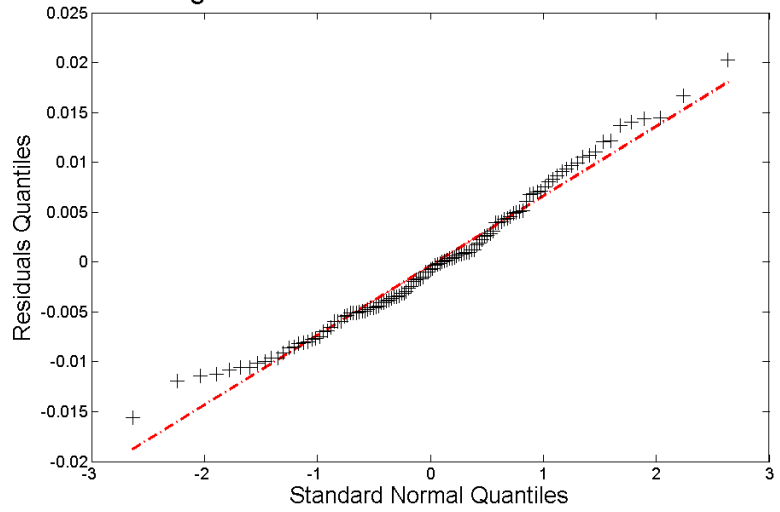


QQ Plot of Visual Residuals Vol. 4 versus Standard Normal

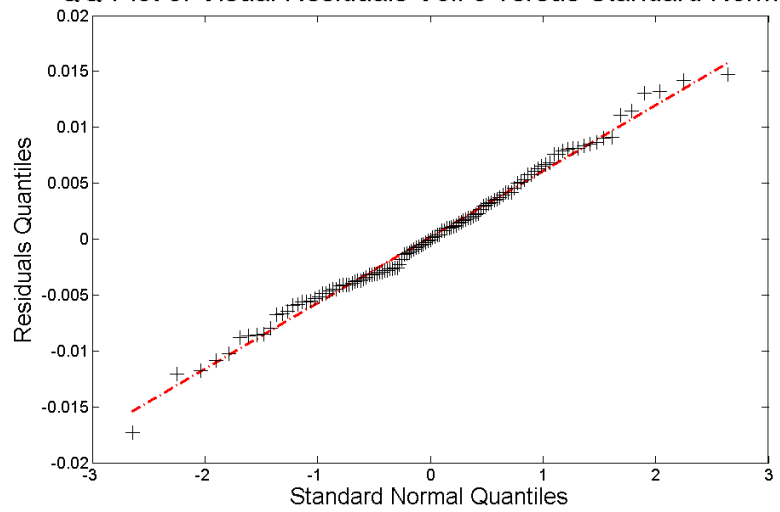


VOLUNTARIO 5

QQ Plot of Right Motor Residuals Vol. 5 versus Standard Normal

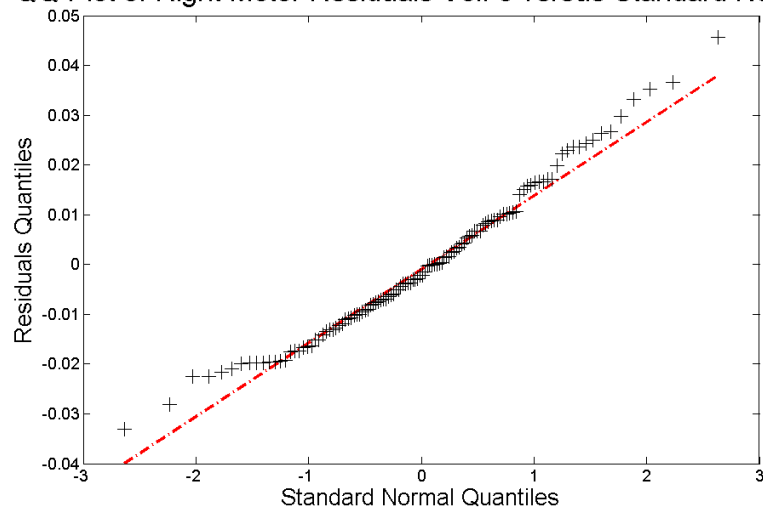


QQ Plot of Visual Residuals Vol. 5 versus Standard Normal

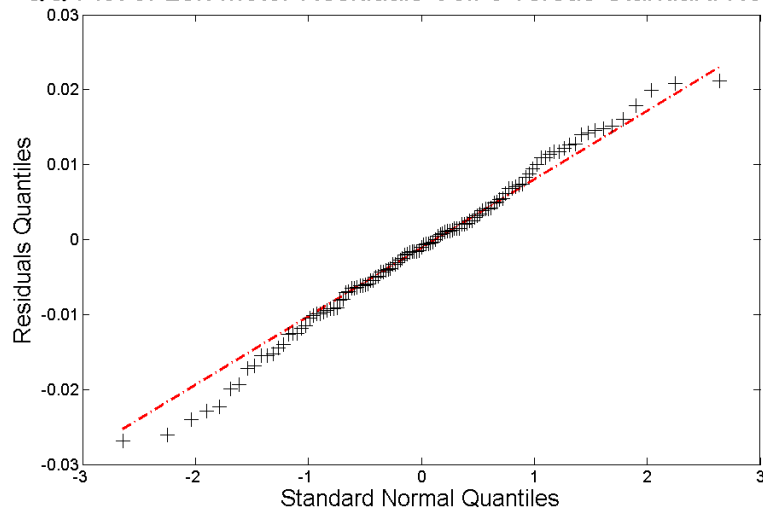


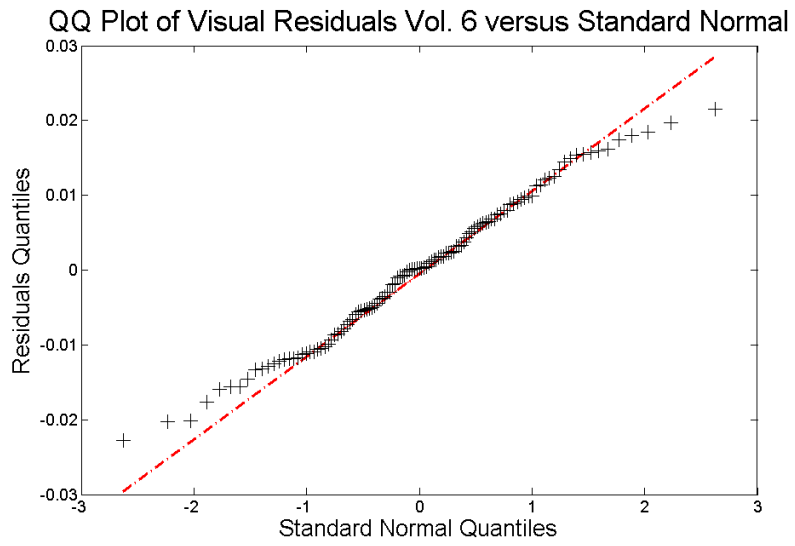
VOLUNTARIO 6

QQ Plot of Right Motor Residuals Vol. 6 versus Standard Normal

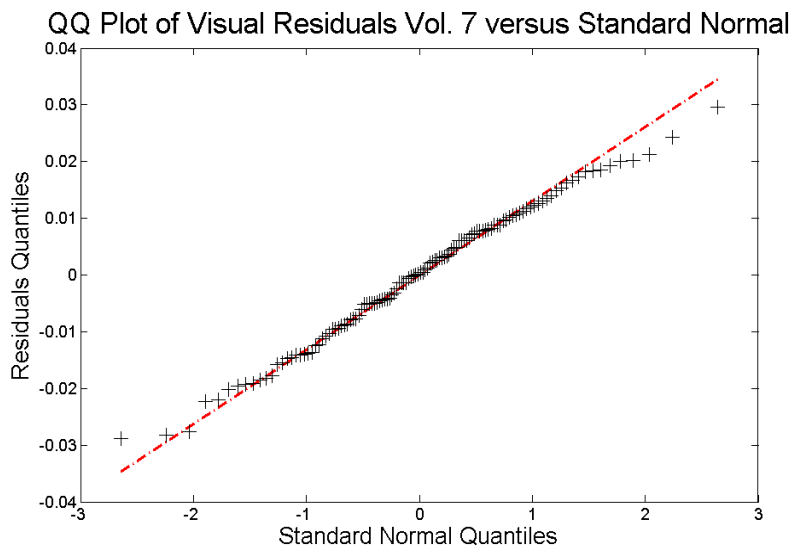


QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 6 versus Standard Normal



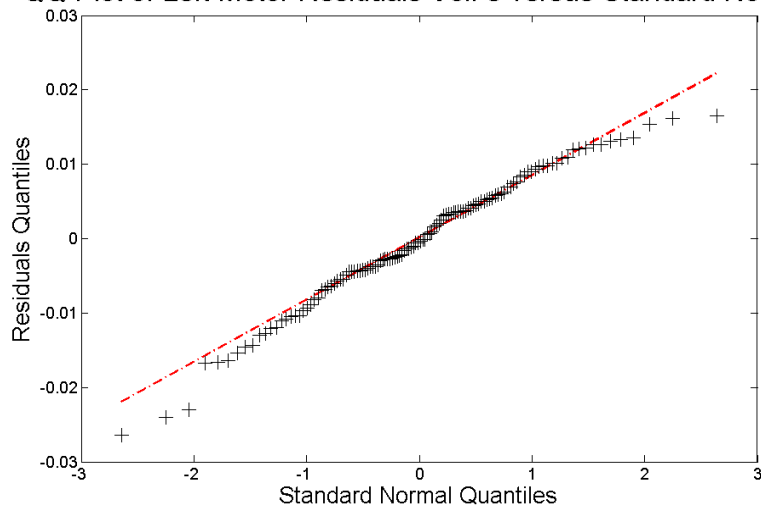


VOLUNTARIO 7



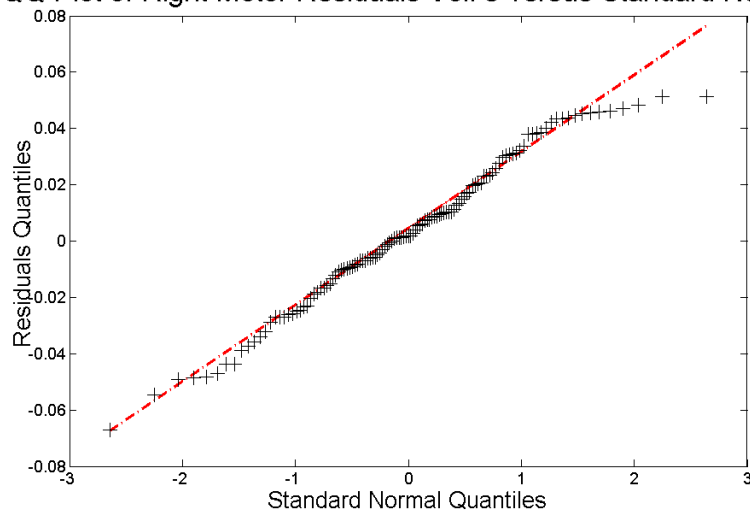
VOLUNTARIO 8

QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 8 versus Standard Normal

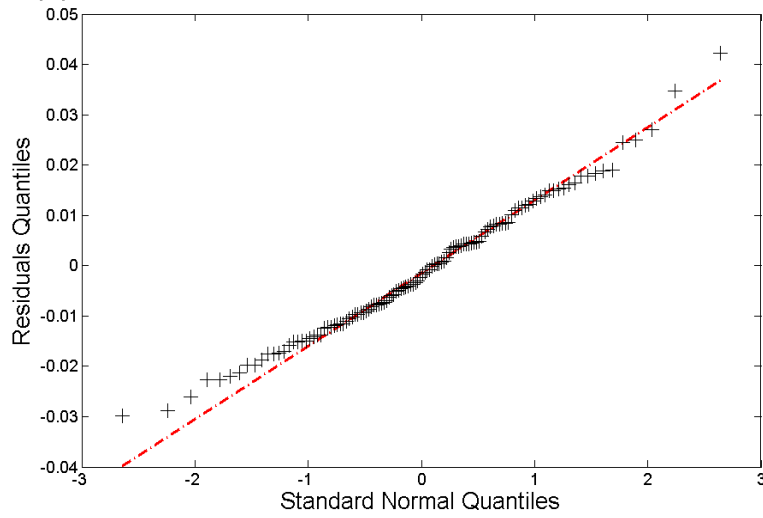


VOLUNTARIO 9

QQ Plot of Right Motor Residuals Vol. 9 versus Standard Normal

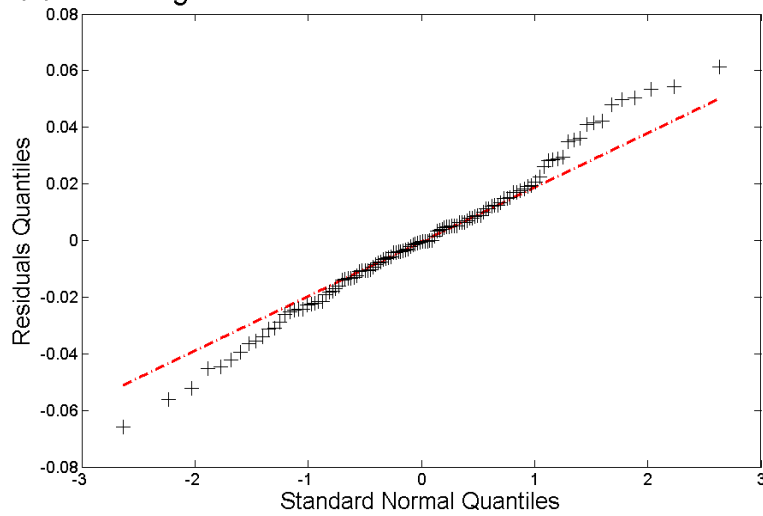


QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 9 versus Standard Normal

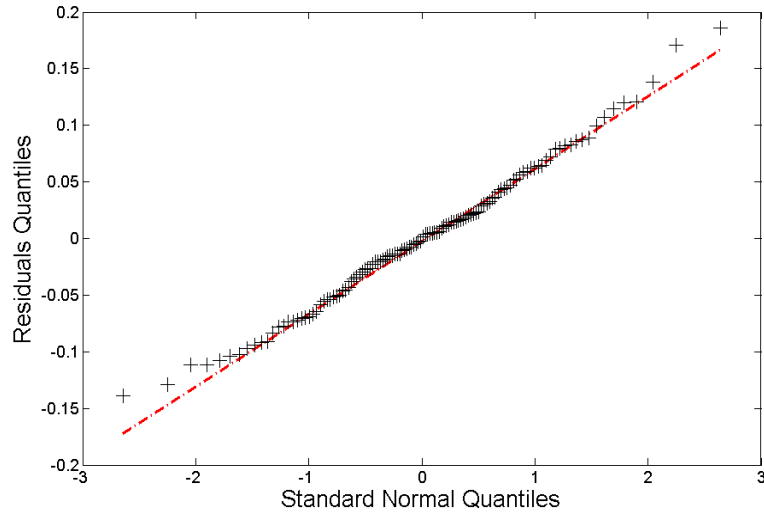


VOLUNTARIO 10

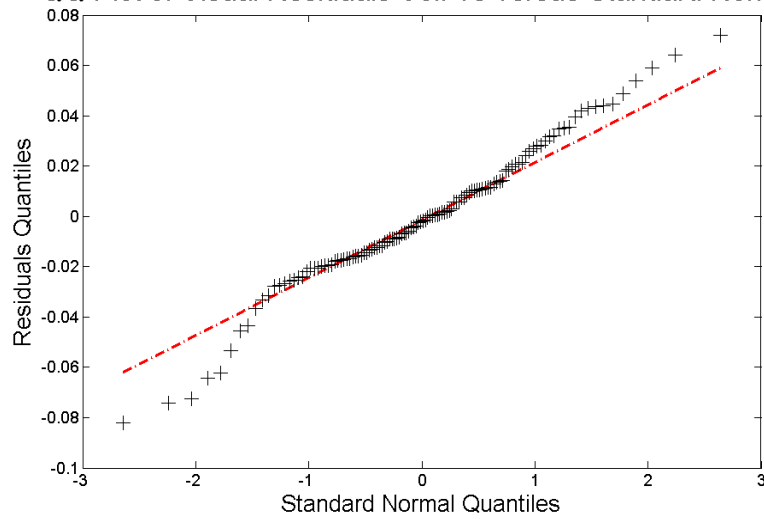
QQ Plot of Right Motor Residuals Vol. 10 versus Standard Normal



QQ Plot of Left Motor Residuals Vol. 10 versus Standard Normal



QQ Plot of Visual Residuals Vol. 10 versus Standard Normal

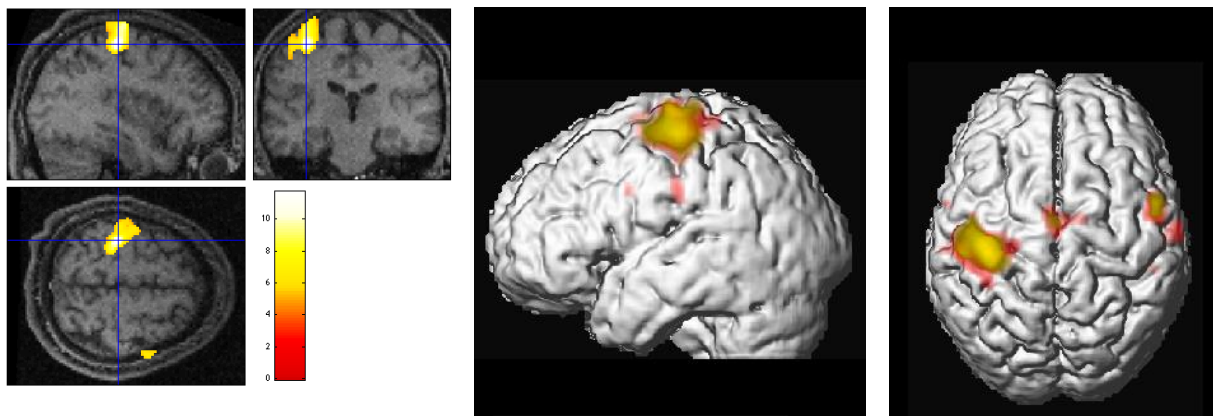


Anexo 7: Mapas de activación y volumen 3D de cada voluntario por tarea

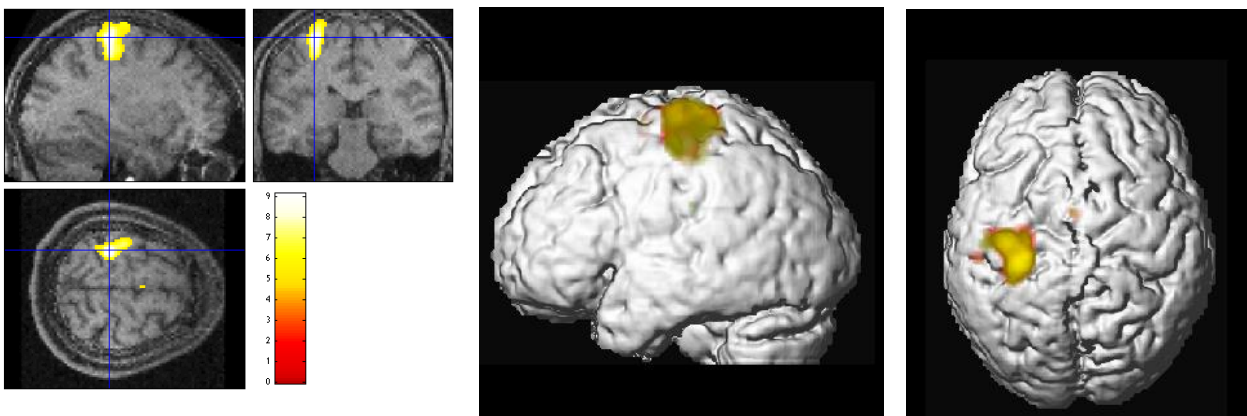
Se muestran los mapas de tres planos con las activaciones obtenidas utilizando HRF individual en GLM y el volumen 3D con las activaciones obtenidas con el uso de HRF canónica (rojo) y HRF individual (verde) superpuestas, de cada voluntario clasificados por tarea.

A. TAREA MOTOR DERECHA

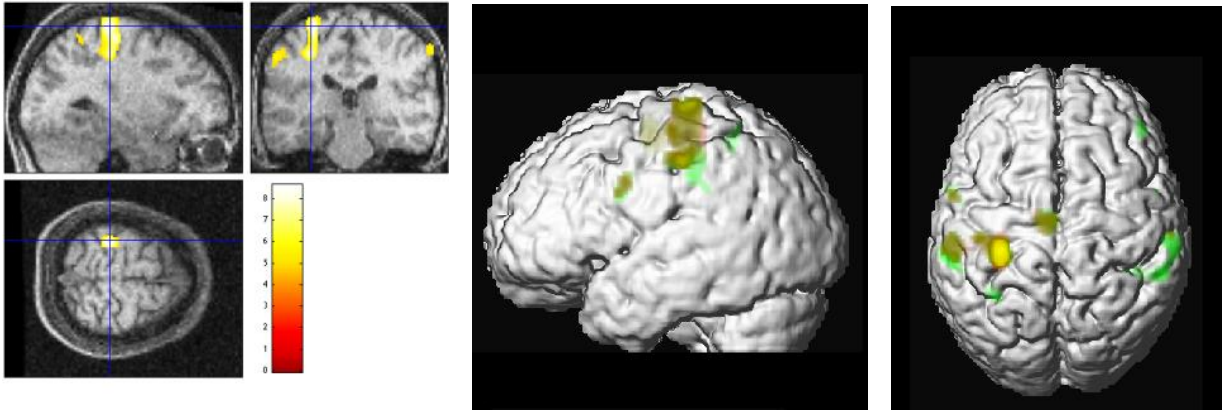
VOLUNTARIO 2



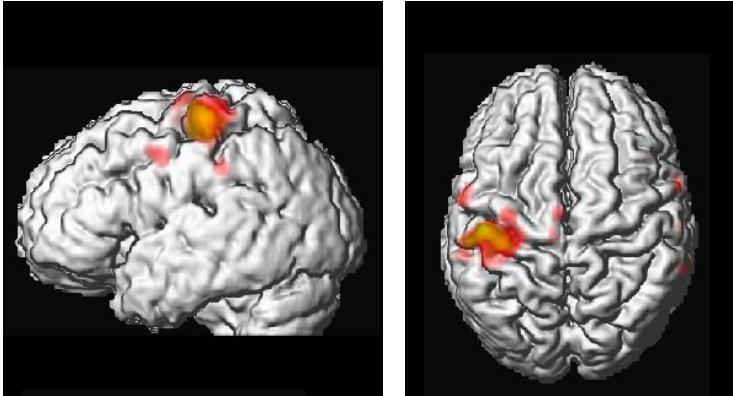
VOLUNTARIO 3



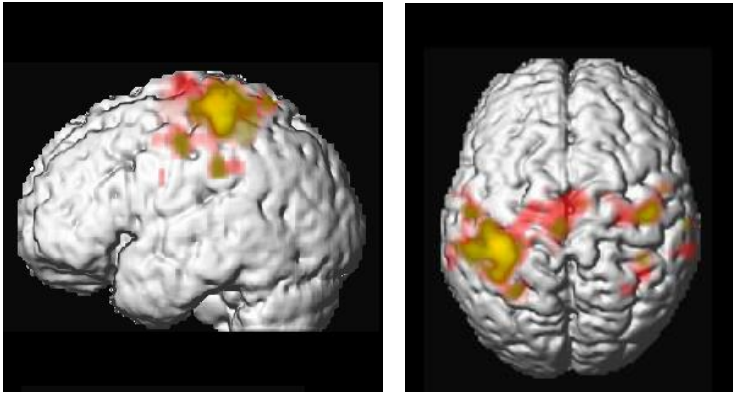
VOLUNTARIO 4



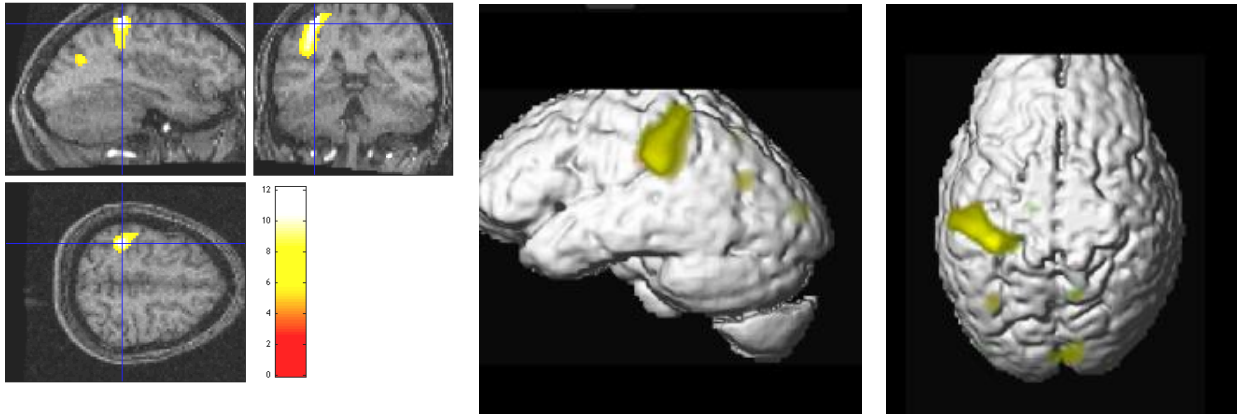
VOLUNTARIO 5



VOLUNTARIO 8

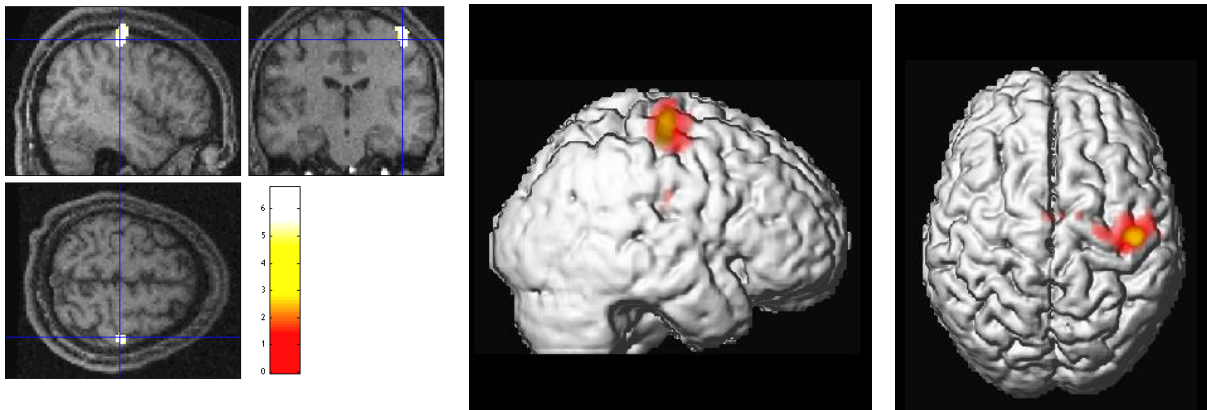


VOLUNTARIO 9

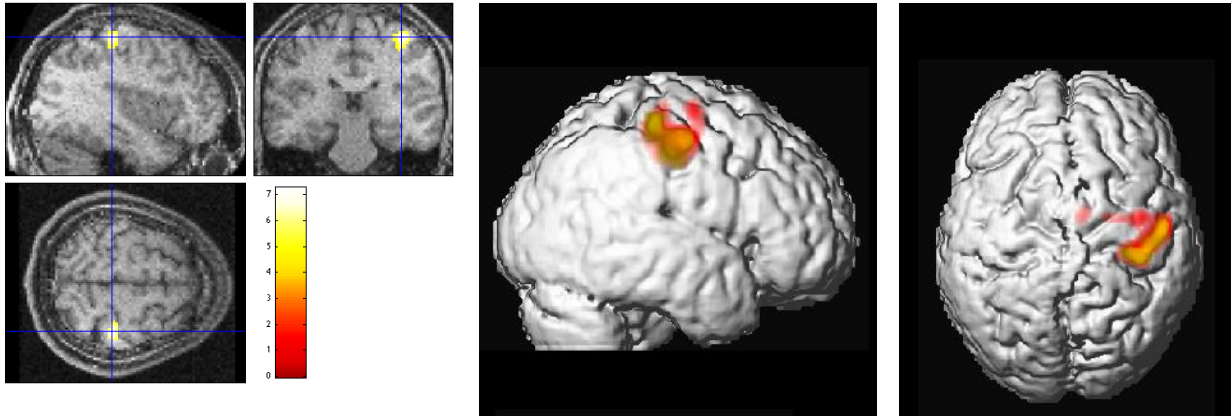


B. TAREA MOTOR IZQUIERDA

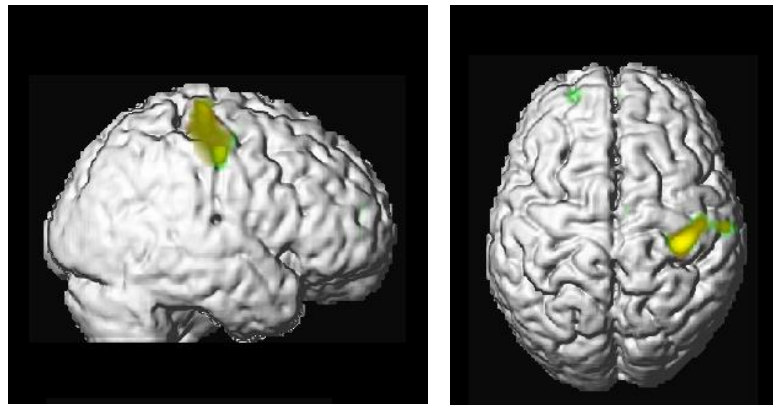
VOLUNTARIO 2



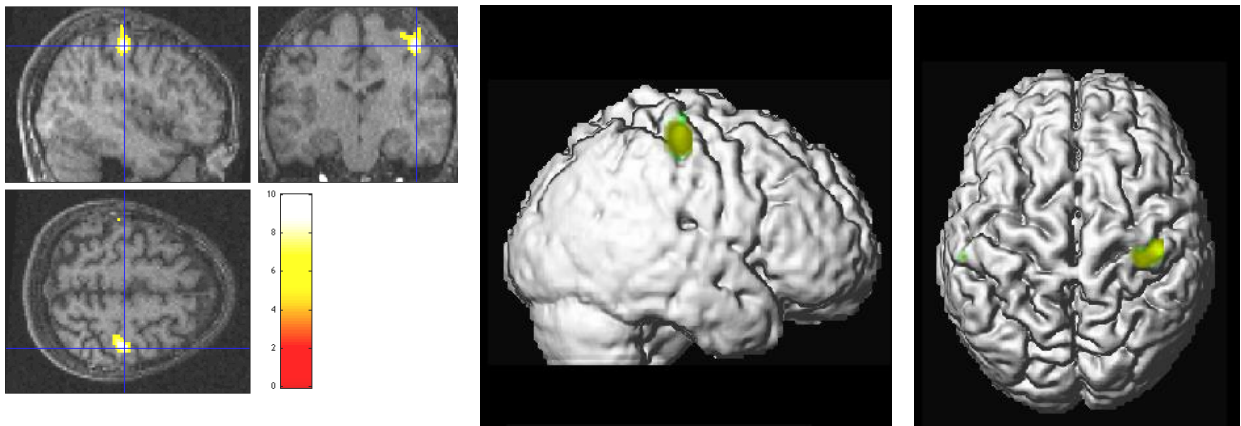
VOLUNTARIO 3



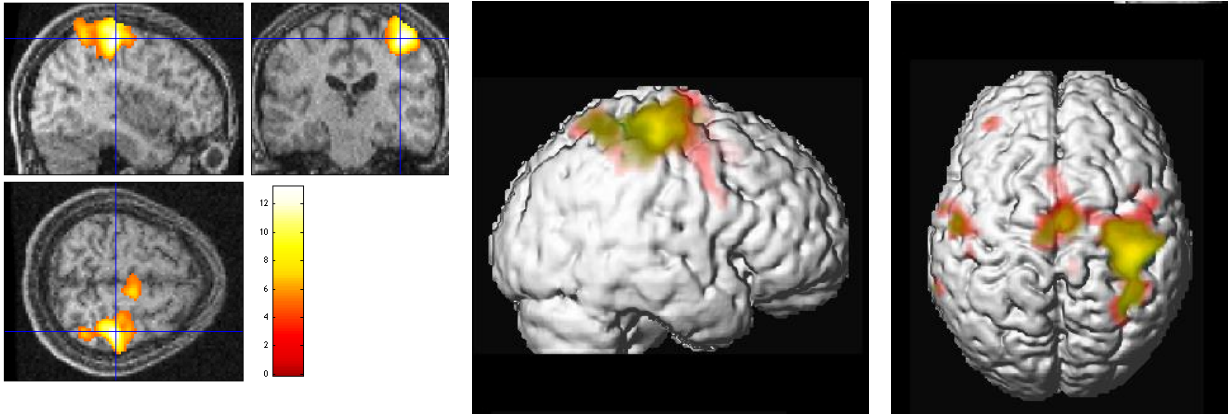
VOLUNTARIO 4



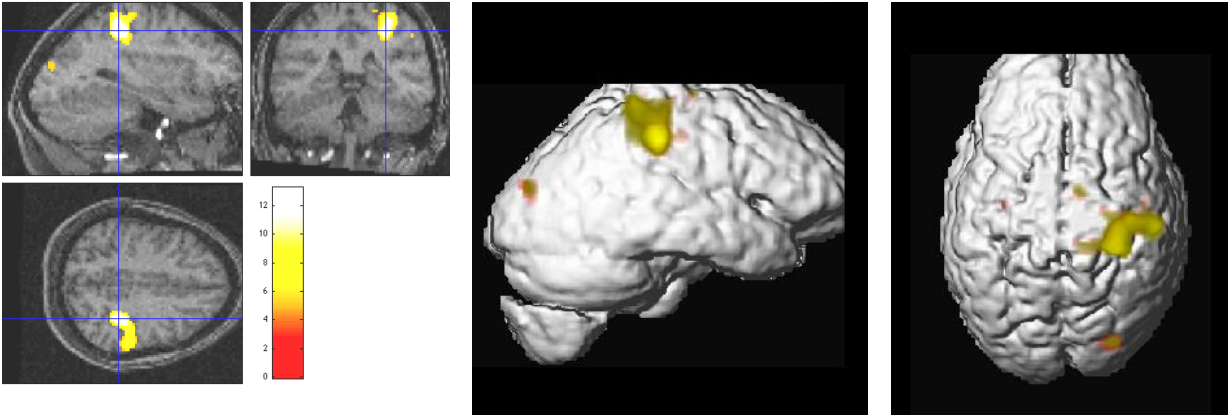
VOLUNTARIO 6



VOLUNTARIO 8

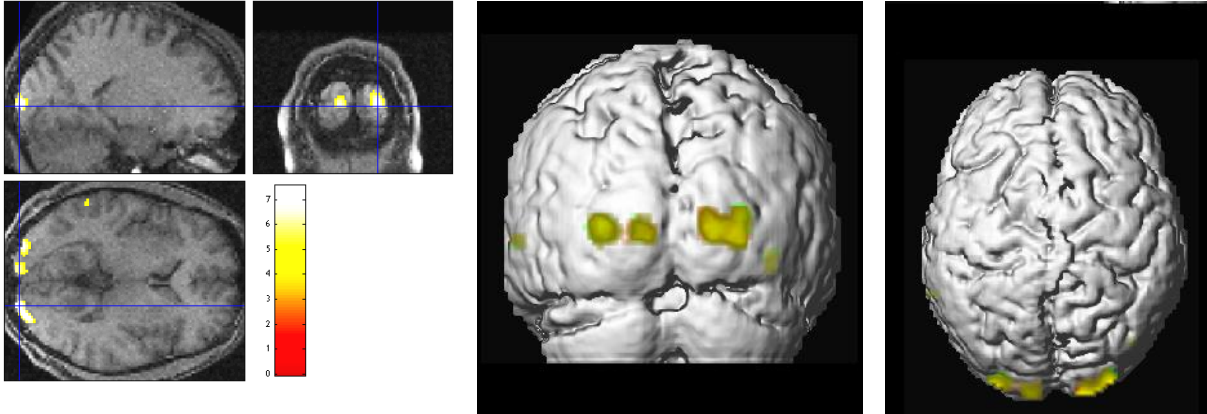


VOLUNTARIO 9

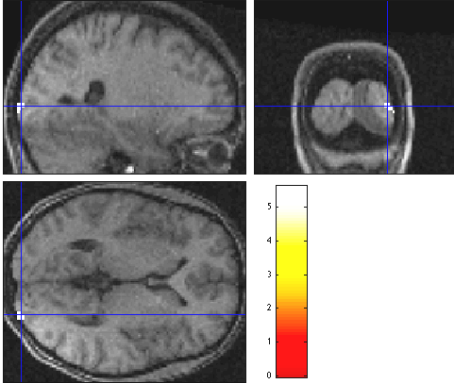


C. TAREA VISUAL

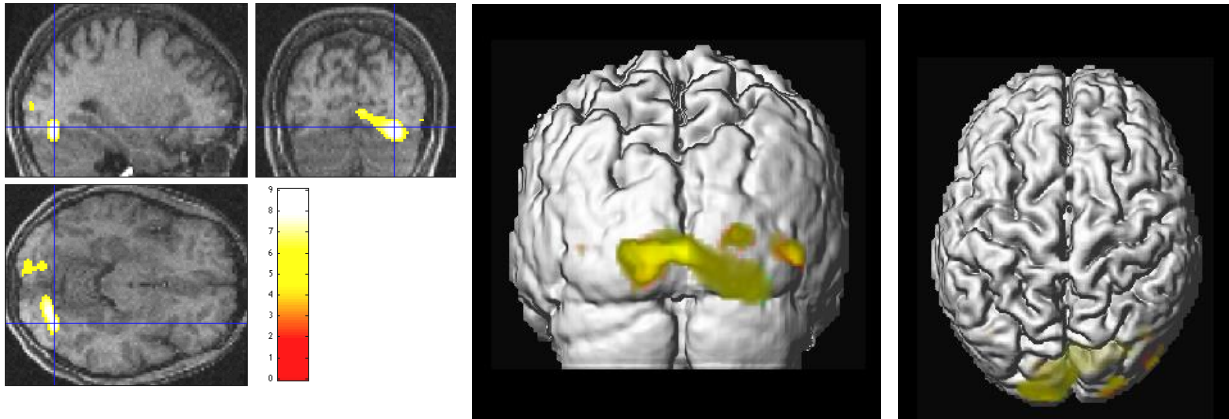
VOLUNTARIO 3



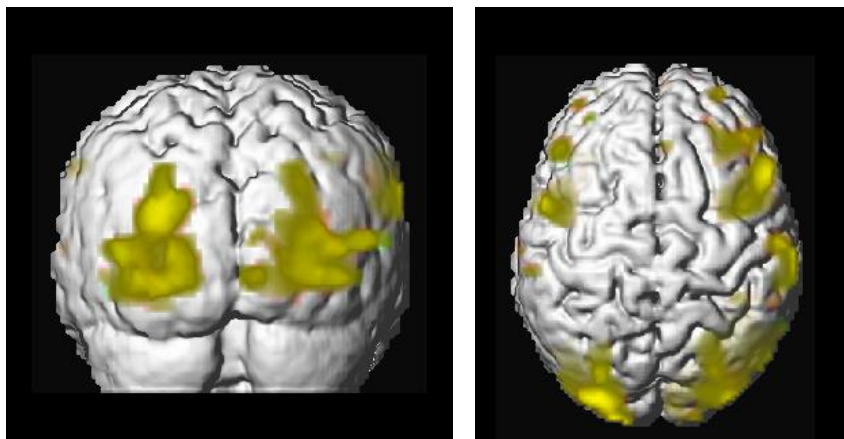
VOLUNTARIO 4: (resultado fallido al utilizar HRF canónica)



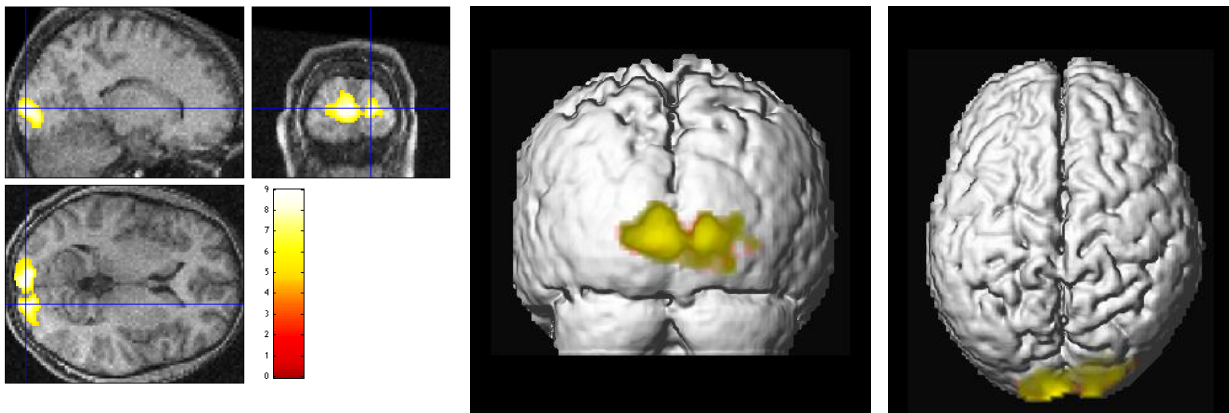
VOLUNTARIO 6



VOLUNTARIO 7



VOLUNTARIO 10



**Anexo 8: *Abstract* enviado a postulación congreso ISMRM
2014**

(resultados preliminares de tarea visual)

