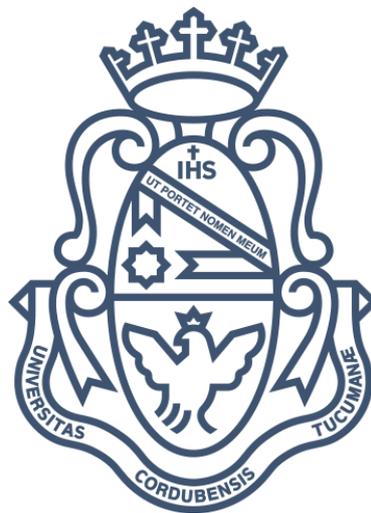


Universidad Nacional de Córdoba - Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y
Naturales

Ingeniería Biomédica

Proyecto Integrador

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional



Alumnos:

Alcaide, Santiago Agustín.
Matrícula: 36.886.054.

Romano, Alvaro Agustín.
Matrícula: 36.366.455.

Director:

Barttfeld, Pablo.

Co-directora:

Maldonado, Ana Carolina.



Ingeniería
Biomédica



Córdoba, noviembre de 2018.

Agradecimientos

Esta sección va dedicada a aquellas personas que a lo largo de la carrera nos brindaron su apoyo y aliento para alcanzar nuestros objetivos:

A nuestros padres y familiares, por su infaltable apoyo,

A nuestros directores del proyecto integrador, Barttfeld Pablo y Maldonado Ana Carolina, porque gracias a ellos pudimos adentrarnos en el ámbito de la ciencia e investigación,

Al Instituto de Investigaciones Psicológicas por brindarnos un espacio de trabajo interdisciplinario en el cual desarrollar el presente proyecto,

A nuestros amigos,

¡Gracias a todos!

Resumen

Uno de los grandes desafíos de la neurociencia moderna sigue siendo el entender cómo reacciona el cerebro humano cuando una persona duerme y despierta. Es decir, cuando cambia de un estado de sueño a otro de vigilia, en los cuales se produce una pérdida y recuperación del estado consciente.

A partir de datos de resonancia magnética funcional adquiridos por el Laboratorio Kamitani¹, nos proponemos caracterizar el proceso normal de retoma de consciencia al despertar. Nos enfocamos en tres líneas generales de investigación. Primero, en un sentido espacial, poder entender qué áreas del cerebro humano son aquellas que se activan cuando el sujeto comienza a despertarse hasta que adquiere consciencia y comprobar la conectividad existente entre distintas regiones del mismo cuando la persona se despierta; luego en un sentido espacio-temporal, cuáles de estas se activan antes que otras.

Para ello programamos un paquete de funciones adaptado al set de datos específico que incluye etapas de preprocesamiento (slice timing, realineado, registración, normalización, segmentación, suavizado y otras) y de análisis.

Para los análisis con foco en el aspecto espacial (mapas de activación y análisis de semilla), al realizar el contraste entre condiciones disímiles como “estar dormido” y “estar despierto”, encontramos que las personas despiertas tienen mayor conectividad funcional que aquellos que están dormidos, con actividad en áreas clave para el funcionamiento cerebral como lo son el tálamo, ganglios basales y giro frontal inferior. A su vez, ciertas redes funcionales cambian marcadamente entre estas condiciones, como las redes dorsales y ventrales de atención, y redes ejecutivas. Los sujetos dormidos muestran más actividad en áreas posteriores del cerebro como la corteza visual y el cíneo. En el caso de la corteza auditiva, en sujetos despiertos ésta se conecta con zonas frontales y talámicas, mientras que en sujetos dormidos con zonas posteriores y visuales.

Al contrastar entre “despertarse desde sueño profundo” y “despertarse desde sueño ligero” se comparan condiciones similares de modo que permite obtener resultados en zonas puntuales del cerebro, como activación de la corteza frontal derecha y prefrontal ventral en cercanías de la ínsula para el primer caso, lo cual sugiere que dichas áreas cumplen un rol específico en el proceso de despertar propiamente dicho. Por otra parte, los sujetos que se

¹ Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y., & Kamitani, Y. “*Neural Decoding of Visual Imagery During Sleep*”. *Science*, **340**, 6132. 2013. 639–642.

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional

despiertan de sueño leve o ligero tienen mayor actividad en corteza temporoparietal.

Para el estudio espacio-temporal a partir de los mapas de retraso, se logró identificar una forma característica de la señal del tálamo al despertar -que con variantes se replica en otras estructuras para todos los sujetos-, y se informan dos procesos neuronales independientes que explican la mayor parte de la varianza de las señales.

Es nuestro deseo que la caracterización del proceso de retoma de consciencia normal sea útil para el desarrollo futuro de herramientas de diagnóstico para la práctica clínica y medicina traslacional en el campo de los trastornos de consciencia.

Palabras clave: fMRI, procesamiento de imágenes, sueño, vigilia, activación neuronal, conectividad funcional, análisis de semilla, mapas de retrasos, trastornos de consciencia, medicina traslacional.

Información de contacto:

ALCAIDE, Santiago Agustín – santiago.asa@gmail.com

ROMANO, Alvaro Agustín – bioing.aromano@gmail.com

Abstract

One of the biggest challenges in modern neuroscience is to understand how human brain reacts when a person is sleeping and then wakes up. i.e., when there is a condition change from considering the subject is slept to being on a vigil state, thus there is a loss and recovery of awareness.

As starting point, with the fMRI dataset acquired by the Kamitani Lab¹ we were able to characterize the normal process on which one recovers consciousness when waking up. Three study lines were set for this investigation. First, in a spatial way, trying to understand which areas are those activated when the subject starts the process of waking up until awareness is recovered, and to prove the existing connectivity between different regions of the brain when this event occurs. Lastly, in a temporal-spatial way, we try to figure out and understand which areas are activated before others.

For this purpose, we programmed a group of functions adapted to this specific dataset that includes stages of pre-processing (slice timing, realign, registration, normalization, segmentation, smoothing, among others) and analysis.

For those analysis where the spatial aspect was of particular interest (activation maps and seed-based analysis), when contrasting dissimilar conditions such as “being asleep” and “being awake”, awakened people reported to have higher functional connectivity compared to those sleeping, with activation in areas related to the brain’s functioning, for instance, thalamus, basal ganglia, and inferior frontal gyrus. Correspondingly, certain functional networks change markedly in-between these conditions, for example, dorsal and ventral attention, and executive system networks. Sleeping subjects showed more activity on posterior areas of the brain such as visual cortex and cuneus. When subjects are awake, auditory cortex are connected to frontal and thalamic regions, and to visual and posterior regions when they are sleeping.

When doing a contrast between “awaking from NREM 2” and “awaking from NREM 1” phases, these comparisons occur between very similar conditions, thus we can use these similarities to our advantage in obtaining results from precise areas of the brain. e.g., more significant activations on the right frontal cortex and ventral prefrontal cortex in proximity to the insula for the first case (awaking from NREM 2), and on the temporal parietal cortex for the second one (awaking from NREM 1).

Later, for the temporal-spatial analysis, we used lag maps to identify a characteristic form of the thalamus signal when waking up, which, with slight variants, is replicated in other brain structures for all the subjects. Also, two

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional

independent neuronal processes were found that explain the biggest portion of the signal variance.

It is our desire that this characterization of the recovery of normal consciousness would be practical for the future development of diagnosis tools for translational medicine on conscience disorders.

Key words: *fMRI, imaging processing, sleep, vigil, neuronal activations, functional connectivity, seed-based analysis, lag maps, consciousness disorders, translational medicine.*

Contact information:

ALCAIDE, Santiago Agustín – santiago.asa@gmail.com

ROMANO, Alvaro Agustín – bioing.aromano@gmail.com

Contenido

Agradecimientos	1
Resumen.....	2
Abstract	4
Contenido.....	7
Índice de figuras	9
Abreviaciones Técnicas	11
Introducción	13
Objetivos	15
Objetivos Generales	15
Objetivos Específicos.....	15
Capítulo 1: Principios físicos, matemáticos y fisiológicos de la Imagen por Resonancia Magnética.....	16
Ventajas y desventajas del empleo de RMN:.....	17
Momento magnético de un protón	17
Relajación	20
Relajación T_2^*	23
fMRI y la señal BOLD	24
FRH canónica	26
Capítulo 2: Base de Datos	27
Sujetos.....	27
Experimento Kamitani.....	27
RMN - Parámetros de adquisición.	28
Electroencefalografía	29
Preprocesamiento previo de RMN.....	29
Formato HDF5	29
Formato de imagen NIfTI	29
Capítulo 3: Preprocesamiento.....	30
Sincronización temporal de cortes (Slice-Timing).....	30
Registro (Registration)	32
Realineamiento (Realign)	32
Corregistro (Coregister).....	36
Normalización y segmentación unificadas.....	38

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional

Espacio normal	42
Suavizado (Smooth).....	43
Filtrado	44
Eliminación de componentes	44
Implementación	44
Capítulo 4: Modelo General Lineal – Mapas de Activación	46
Modelo General Lineal	46
Estimación de parámetros	49
Inferencia - Test t	50
Implementación	53
Resultados	54
Contraste 1	55
Contraste 2	56
Discusión	57
Capítulo 5: Conectividad y Análisis de Semilla	59
Conectividad.....	59
Implementación	60
Resultados y discusión	61
Análisis de semilla (Seed-based Analysis)	64
Implementación	64
Resultados	65
Tramo “Despierto”	65
Tramo “Dormido”	66
Discusión	67
Capítulo 6: Mapas de Retraso	68
Hilos - Lag threads	70
Implementación	71
Discusión General y Conclusiones	77
Bibliografía	80
ANEXOS	83
ANEXO 1 – Consenso para formación de redes a partir de regiones de interés.....	84
ANEXO 2 – Scripts en MatLab®	90

Índice de figuras

Figura 1.1: Representación del sistema de direcciones dentro de un resonador	19
Figura 1.2: Tiempos de Relajación Longitudinal.....	22
Figura 1.3: Tiempos de Relajación Transversal	23
Figura 1.4: Cambios fisiológicos que ocurren frente a una activación neuronal	25
Figura 1.5: Señal BOLD	26
Figura 3.1: Representación de la etapa de slice timing	31
Figura 3.2: Esquema de registro intramodal.....	33
Figura 3.3: Direcciones X, Y y Z, rotaciones roll, pitch y yaw	34
Figura 3.4: Histogramas de imágenes estructurales e imágenes funcionales	37
Figura 3.5: Modelo de dos distribuciones gaussianas.....	39
Figura 3.6: Mapas de probabilidad de tejidos.....	40
Figura 3.7: Esquema de campo de deformación bidimensional.....	41
Figura 3.8: Izquierda, representación de las etapas de slice timing, realineamiento y registración. Derecha, incluye normalización	43
Figura 3.9: Izquierda, representación de las etapas de slice timing, realineamiento, registración y normalización. Derecha, incluye suavizado	43
Figura 4.1: Construcción de un predictor para eventos instantáneos.....	48
Figura 4.2: Analogía geométrica que explica las variables del modelo	50
Figura 4.3: Contraste 1, Mapa de Activación 1	55
Figura 4.4: Contraste 1, Mapa de Activación 2	55
Figura 4.5: Contraste 1, Mapa de Activación 3	56
Figura 4.6: Contraste 2, Mapa de Activación 1	56
Figura 4.7: Contraste 2, Mapa de Activación 2	57
Figura 4.8: Contraste 2, Mapa de Activación 3	57
Figura 5.1: A) Matrices de conectividad según ROIs de tramos Dormido y Despierto, B) Matrices de conectividad según redes funcionales.....	61
Figura 5.2: Diagramas de barras de conectividad media interred.....	62
Figura 5.3: Diagramas de barras de conectividad media intrared	62

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional

Figura 5.4: Diagramas de barras de tasa de conectividad	63
Figura 5.5: Tramo despierto, Análisis de semilla en corteza auditiva 1	65
Figura 5.6: Tramo despierto, Análisis de semilla en corteza auditiva 2	66
Figura 5.7: Tramo dormido, Análisis de semilla en corteza auditiva 1	66
Figura 5.8: Tramo dormido, Análisis de semilla en corteza auditiva 2	67
Figura 6.1: Esquema de interpolación cuadrática.....	69
Figura 6.2: Representación señal BOLD en tálamo. Arriba, señal en 4 momentos claves; Abajo, señal media a lo largo del tiempo del tálamo	72
Figura 6.3: Autovalores normalizados, tramo Pico	74
Figura 6.4: Autovalores normalizados, tramo Onda	74
Figura 6.5: Estructura de retrasos, tramo Pico	75
Figura 6.6: Estructura de retrasos, tramo Onda	76
Figura 7.1: Izquierda, modelo de percepción inconsciente. Derecha, modelo de percepción consciente	78

Abreviaciones Técnicas

- **B₀** - Campo Magnético externo, paralelo al eje Z.
- **B₁** - Campo Magnético, perpendicular al campo B₀ (eje Z).
- **BOLD** - “Blood Oxygen Level Dependent signal”, o Señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre.
- **dHb** - Deoxihemoglobina o Hemoglobina Deoxigenada.
- **EC** - Estado Confusional.
- **EEG** - Electroencefalografía.
- **EMC** - Estado de Mínima Consciencia.
- **EMG** - Electromiografía.
- **EOG** - Electrooculografía.
- **EV** - Estado Vegetativo.
- **fMRI** - “Functional Magnetic Resonance Imaging”, o Imagen por Resonancia Magnética Funcional.
- **FOV** - “Field of View”, o Campo de Visión del resonador.
- **FWHM** - “Full Width at Half Max”, o Anchura del filtro a media altura.
- **GLM** - “General Linear Model”, o Modelo General Lineal.
- **HbO₂** - Oxihemoglobina o Hemoglobina Oxigenada.
- **HRF** - “Hemodynamic Response Function”, o Función de Respuesta Hemodinámica Canónica.
- **ICM** - “Iterated Conditional Modes”, o Iteraciones Condicionales.
- **MoG** - “Mixture of Gaussians”, o Mezcla de Gaussianas.
- **NREM 1** - Fase 1 de sueño No REM (Movimientos rápidos de los ojos).
- **NREM 2** - Fase 2 de sueño No REM (Movimientos rápidos de los ojos).
- **PCA** - “Principal Component Analysis”, o Análisis de Componentes Principales.
- **RMN** - Resonancia Magnética Nuclear.
- **ROI** - “Region of Interest”, o Región de Interés.
- **SNR** - “Signal-Noise Ratio”, o Relación Señal-Ruido.
- **SPM** - “Statistical Parametric Mapping”; toolbox de MatLab®.
- **T₁** - Tiempo de Relajación Longitudinal, paralela al campo Z.
- **T₂** - Tiempo de Relajación Transversal, perpendicular al campo Z.
- **TC** - Trastornos de Consciencia.
- **TD** - “Time Delay”, o retraso temporal.

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional

- **TE** - Parámetro "Tiempo de Eco".
- **TPJ** - "Temporoparietal Junction", o Unión temporoparietal.
- **TR** - Parámetro "Tiempo de Repetición".

Introducción

Cada día de manera inevitable cambiamos entre estados de consciencia, de despiertos a dormidos y vice versa. Esta transición involucra grandes cambios fisiológicos -cierre o apertura de ojos, ritmo respiratorio, tono muscular, y nuestra capacidad de responder a estímulos ambientales. Aún hoy la función del sueño es desconocida, si bien se lo relaciona a la consolidación de la memoria y limpieza cerebral.

Mientras que la transición de despierto a dormido ha sido extensivamente estudiada y es un proceso lento -quedarse dormido ocurre en el rango de segundos a minutos- que está bastante caracterizado², el proceso de retoma de consciencia al despertarse permanece muy poco explorado, en gran parte debido a la dificultad experimental que implica. A diferencia de quedarse dormido, despertar parece subjetivamente ocurrir de manera súbita, especialmente cuando uno se despierta debido a un evento externo.

¿Por qué quisiéramos conocer el proceso de despertar, más allá de una motivación teórica sobre la naturaleza de la consciencia humana? Uno de los mayores desafíos de la neurociencia cognitiva actual es el de convertirse en una herramienta relevante en el diagnóstico de síndromes y condiciones neuropsiquiátricas, especialmente aquellas en que el diagnóstico tradicional presenta una alta tasa de error, como la detección del estado de consciencia. “Estado de consciencia” se refiere a la capacidad del individuo de sostener el curso de la consciencia (awareness), de permanecer en un estado de vigilia. En situaciones normales el estado de consciencia de un individuo se relaciona directamente con su estado de vigilancia. Sin embargo, los avances en medicina han producido un creciente número de pacientes que sobrevive a traumatismos craneales severos o accidentes cerebrovasculares. Parte de estos pacientes retoman la consciencia después de un breve periodo en coma, pero otra parte de estos permanece en ciertas condiciones conocidas bajo la denominación de Trastornos de Consciencia (TC). Los TC existen en un continuo comportamental, y se han definido las subcategorías Estado Vegetativo (EV), Estado de Mínima Consciencia (EMC) y Estado Confusional (EC), en el que el paciente restablece la comunicación voluntaria. Tanto en EV como EMC el paciente parece estar despierto, pero mientras que en EV el paciente no responde a intentos de comunicación, en EMC existen fluctuaciones de la conducta, con ventanas temporales en que el paciente manifiesta capacidad de respuesta³. Las principales teorías de consciencia enfatizan el rol de las conexiones dinámicas

2 C. Bareham, T. Bekinschtein et al, “*Losing the left side of the world: Rightward shift in human spatial attention with sleep onset*”, Scientific Reports, **4**, 5092. 2014.

3 Schiff, “*Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis*”. Trends in Neurosciences, **33**, 1. 2010. 1–9.

Correlato neural del despertar: un estudio de resonancia magnética funcional

de largo alcance entre regiones cerebrales distantes, claves para sustentar estados de consciencia⁴. Nuestro enfoque y principal hipótesis de trabajo es que dichos marcadores neurales de consciencia son críticos para el procesamiento consciente de la información, por lo que su detección -por medio de neuroimágenes- en individuos con estado de consciencia en duda puede ser una herramienta invaluable al momento de efectuar un diagnóstico. Los rasgos claves utilizados para clasificar se convertirían en un biomarcador, o característica inequívoca del trastorno.

La búsqueda de biomarcadores se justifica porque el diagnóstico neuropsiquiátrico es altamente variable, y un mal diagnóstico puede tener consecuencias importantes, como un inadecuado manejo del dolor y del tratamiento a seguir, errores en la prognosis e incluso decisiones sobre la vida del paciente.

Se estudiarán los correlatos neurales de resonancia magnética funcional del proceso de despertar usando herramientas clásicas de investigación en neuroimágenes (mapas de activación cerebral, conectividad cerebral entre áreas distantes) así como métodos novedosos de análisis que se encuentran en etapa experimental (estimación de desfases entre regiones corticales).

⁴ Vanhaudenhuyse, “*Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self*”. 2011.

Objetivos

Objetivos Generales

El objetivo general de este proyecto propone estudiar las zonas cerebrales y la dinámica implicada en la recuperación de consciencia en condiciones no patológicas (sueño normal).

Objetivos Específicos

- Aprender a preprocesar datos de resonancia magnética funcional y programar un paquete de funciones adaptado al set de datos específico.
- Diseñar y programar la estrategia de análisis de datos de resonancia magnética funcional, a la vista de los objetivos del presente proyecto.
- Obtener correlatos neurales del proceso de despertar, a fin de entender qué zona dispara la consciencia al despertar.
- Estimar las redes funcionales que caracterizan la condición de sueño y vigilia.
- Estimar las relaciones temporales entre áreas cerebrales para comprender la dinámica cerebral al despertar.

Capítulo 1: Principios físicos, matemáticos y fisiológicos de la Imagen por Resonancia Magnética

El principio de resonancia magnética se utiliza desde hace más de tres décadas para la producción de imágenes de alta calidad diagnóstica y científica. Es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear (RMN) para producir imágenes que permiten estudiar la estructura y composición interna del cuerpo humano.

En presencia de un campo magnético B_0 que se desarrolla en dirección z, el vector de momento magnético de cada átomo de hidrógeno se alinea de manera paralela (misma dirección y sentido que el campo B_0), o antiparalela al eje z (misma dirección, pero sentido opuesto a B_0), de ellos el que implique menor energía. La energía de la radiofrecuencia de un nuevo campo magnético B_1 hace que esos vectores cambien su dirección a lo largo de las direcciones x e y, transversales a z pudiendo este desplazamiento ser, por ejemplo, de 90° . Este vector magnético una vez inclinado, describe un movimiento denominado precesión con una frecuencia determinada y su paso alternado delante de una bobina induce una corriente eléctrica que, posteriormente, servirá para formar la imagen. Una imagen de resonancia es la representación espacial de la distribución de magnetizaciones, de cada voxel.

Los tres pilares necesarios para formar una imagen de resonancia magnética son:⁵

- **Núcleos de hidrógeno de los diferentes tejidos y el carácter magnético de los núcleos de las moléculas.** El cuerpo humano está formado por un 70% de agua, por lo que la imagen por resonancia magnética se basa en las propiedades magnéticas del núcleo de hidrógeno (posee un único protón).
- **Campo magnético intenso y homogéneo.** Los núcleos de hidrógeno serán alineados en la dirección del campo aplicado, ya sea en el mismo sentido o en sentido opuesto, dependiendo del nivel de energía que presenten.
- **Antenas emisoras de radiofrecuencia para excitar a los protones de los átomos de hidrógeno.** Se emite un segundo campo magnético a una determinada frecuencia de excitación denominada frecuencia de resonancia o frecuencia de Larmor. Esta produce que aquellos protones que se encontraban en estado paralelo cambien a un estado antiparalelo de mayor energía. Cuando esta estimulación cese, los átomos de hidrógeno

5 A. Sarkal, "Understanding the Basic Principles of Nuclear Magnetic Resonance Imaging". 2010.

volverán a su estado inicial de baja energía emitiendo la energía sobrante, la cual será captada por las bobinas del resonador, procesada y presentada para así formar las imágenes de resonancia sobre la estructura de la materia en la cual están embebidos los protones.

Ventajas y desventajas del empleo de RMN:

La RMN es un método tomográfico con numerosos aspectos positivos. Permite obtener planos tomográficos (cortes o lonchas de estructuras) en cualquier dirección del espacio. La capacidad para distinguir estructuras que tienen diferente composición (diferenciación o resolución de contraste) es superior a la de cualquier otro método de imagen. Además, variando los diferentes parámetros de adquisición se puede manejar el contraste, de tal manera que un tejido puede verse claro, oscuro, o en toda la gama intermedia de grises. Incluso se puede anular su señal. Además de esta información morfológica, la RMN también puede aportar información funcional, esta característica es utilizada en el presente proyecto integrador. Al no utilizar radiaciones ionizantes, el método es en principio inocuo y se considera no invasivo. La resolución cada vez es mayor, con matrices de adquisición de hasta 1024 x 1024 píxeles, con un tamaño de píxel menor a 1 mm.

En contrapartida, el principal problema de la resonancia magnética es todavía el elevado precio de los equipos, lo que impide una utilización más amplia de esta técnica. Otros inconvenientes dependen del propio equipo, como por ejemplo la claustrofobia que padecen un pequeño porcentaje de pacientes o las dimensiones corporales que pueden exceder la luz del escáner en algunos casos. Este efecto cada vez es menos frecuente debido a la menor longitud y mayor diámetro del túnel del imán en los nuevos diseños. El largo tiempo de adquisición es un inconveniente en equipos que no disponen de secuencias ultrarrápidas (alta resolución temporal y máxima relación señal/ruido). En este momento normalmente los pacientes deben estar entre unos 10 y 30 minutos para hacer el estudio de resonancia.

Momento magnético de un protón

Este concepto es la base para la adecuada comprensión de la técnica de Imagen por Resonancia Magnética.

Todos los átomos tienen un núcleo compuesto por protones (carga eléctrica positiva) y neutrones (sin carga eléctrica). Girando alrededor del núcleo existen electrones corticales (con carga eléctrica negativa). Sin embargo, el hidrógeno es el único elemento que no tiene neutrones en su núcleo. Este tiene únicamente una partícula, un protón y un solo electrón cortical.

Todos los núcleos que tienen un número impar de protones, neutrones o ambos, poseen un movimiento alrededor de su eje denominado espín. El hidrógeno cumple esta condición.

Además, toda carga eléctrica que gire sobre sí misma se comporta como un imán o dipolo magnético. Así, todos los protones del organismo actúan como pequeños imanes. Por ello también reciben la denominación de dipolos nucleares.

El vector denominado momento magnético define la dirección y la fuerza de este imán. Uno de los motivos por los que se utiliza el hidrógeno para la RMN es que su momento magnético es mayor que el de cualquier otro elemento que se pueda utilizar para resonancia magnética (debido a la magnitud de su momento magnético, y a la gran abundancia de átomos de hidrógeno presentes en el organismo).

El momento magnético de una partícula que gira en una circunferencia es⁶

$$\mu = I * A = I * \pi * r^2 = \frac{Q * v * r}{2}$$

Ahora bien, el momento magnético y el angular están relacionados de la forma:

$$\mu = \frac{Q}{2m} * L = \gamma * L$$

La constante γ se denomina, en general, razón giromagnética.

Frente a la aplicación de un campo magnético, la ecuación de movimiento de una partícula con momento magnético en presencia de un campo magnético es:

$$\frac{d\mu}{dt} = \gamma * (\mu \times B)$$

La solución de esta ecuación es un movimiento de precesión. Si ahora se plantean direcciones x, y, y z dispuestas como:

⁶ <http://bohr.inf.um.es/miembros/moo/p-rmn.pdf>

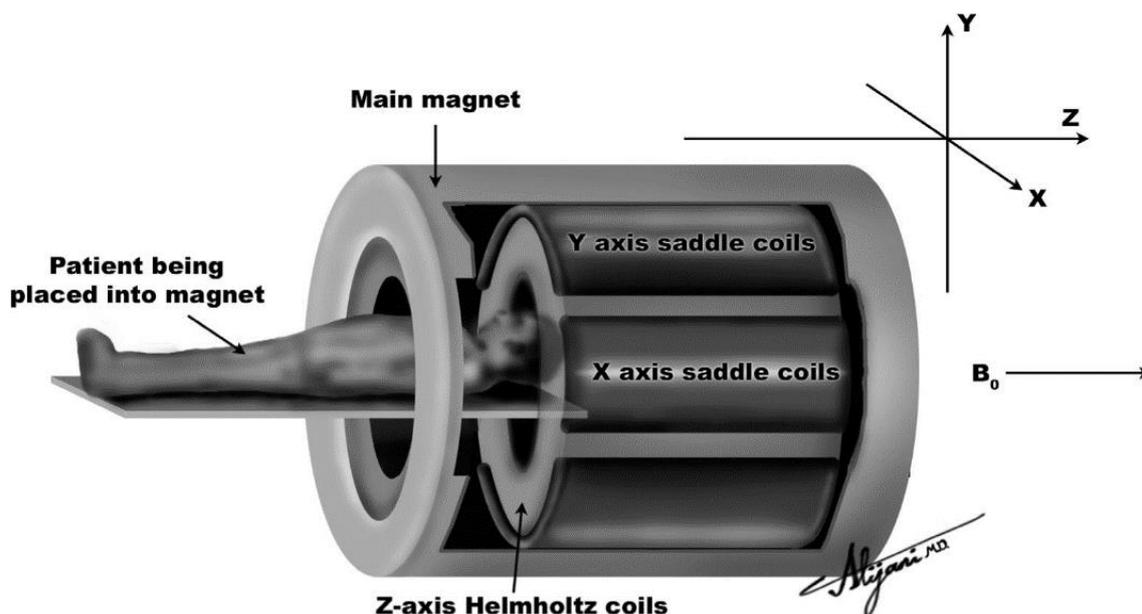


Figura 1.1: Representación del sistema de direcciones dentro de un resonador.⁷

Entonces, si el campo señala en la dirección z se tiene:

$$\mu_x = \mu_0 * \cos(-\omega_0 t)$$

$$\mu_y = \mu_0 * \text{sen}(-\omega_0 t)$$

$$\mu_z = \text{constante}$$

Donde $\omega_0 = \gamma * B$ se denomina frecuencia angular de precesión de Larmor.

Cabe mencionar que las ecuaciones de Bloch describen la interacción del MM de los materiales (un campo magnético oscilante) en presencia de un campo magnético externo constante. Es decir, cómo evoluciona el momento magnético de una sustancia frente a un campo magnético variable. Estas ecuaciones se deducen a partir de que la interacción entre los núcleos conduce a una relajación del vector de momento magnético, lo que se puede describir mediante dos constantes de decaimiento exponencial: la constante de decaimiento longitudinal y la transversal de la magnetización⁸. Dichas ecuaciones indican cómo relaja la magnetización en presencia de un campo:

⁷ Figura 1.1 extraída del sitio web: <https://radiologykey.com/magnetic-resonance/>

⁸ Bloch, "Nuclear Induction". Stanford University. 1946.

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} + \gamma * M_y * B_z$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} + \gamma * (M_z * B_x - M_x * B_z)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} - \gamma * M_y * B_x$$

Se asume que existe campo magnético en las direcciones z y x. La solución cuando sólo hay componente B_z , y que para $t = 0$ vale $M = (M_0, 0, 0)$ es:

$$M_x = M_0 * e^{-\frac{t}{T_2}} * \cos(-\omega_0 t)$$

$$M_y = M_0 * e^{-\frac{t}{T_2}} * \text{sen}(-\omega_0 t)$$

$$M_z = M_0 * (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

En un campo magnético estático pero intenso (producido por un gran imán), la mayoría de estos protones del hidrógeno en reposo (equilibrio) precesarán ligeramente alrededor de la dirección del campo magnético, con una fase aleatoria, pero todos con igual velocidad angular (ya que tienen la misma frecuencia, frecuencia de Larmor)⁹.

Relajación

Como se ha mencionado anteriormente, los protones de hidrógeno se encuentran girando sobre un eje, y si no hay presencia de un campo magnético externo B_0 , los vectores de los espines van a estar apuntando hacia cualquier dirección. Esto significa que, si se suman los momentos magnéticos de todos los protones, el promedio o la suma vectorial de los mismos será 0, ya que, si bien algunos apuntan en una dirección, hay otros que apuntan en dirección opuesta.

Esto cambia cuando se aplica un campo magnético externo. Como ya se dijo, los protones se van a alinear siguiendo el sentido de menor energía y su dirección será la de dicho campo externo. La componente perpendicular seguirá siendo un valor al azar; el momento magnético transversal, perpendicular al

⁹ J. Larmor, "On the Theory of the Magnetic Influence on Spectra; and on the Radiation from moving Ions". Phil Mag, **44**, 271. 1897. 503-512.

momento magnético seguirá siendo 0, porque los protones (por conservación del momento angular) no se orientan perfectamente paralelos al campo, sino que se aproximan a este estado paralelo girando sobre un eje en lo que se denomina momento de precesión. En cada momento van a estar modificando su dirección, por lo que tendrán una componente paralela al campo magnético o antiparalela al mismo, y una componente transversal que será aleatoria. Entonces por cada protón que apunte en una dirección habrá otro apuntando de manera opuesta, y esta se anulará, quedando así solo una componente macroscópica igual a la dirección del campo magnético.

Una vez que los protones están alineados al campo magnético estático B_0 , se aplica un campo magnético B_1 perpendicular a B_0 . Este nuevo campo producirá una interacción con los protones transitoriamente otorgándoles energía, éstos átomos la absorberán y posteriormente la devolverán al medio. Este campo B_1 , cuya intensidad es de 1.10^4 veces más pequeño que B_0 , quitará a los protones de esta posición paralela al campo en la que se encontraban transitoriamente, ubicándolos ahora en una posición perpendicular al campo magnético externo. Frente a esta interacción magnética los protones, por principio de conservación del momento magnético angular, caerán precesando alrededor del campo magnético original. Una analogía para explicar este fenómeno sería que los protones precesarán como si fuese la caída de un trompo. Cuando se extinga por completo el campo B_1 , los vectores de los espines volverán precesando a su posición original. Este fenómeno es lo que se conoce comúnmente como Relajación Longitudinal o “Tiempo de relajación T_1 ”. Esta depende de:

- **Campo magnético externo** (constante, homogéneo). Al ser constante, es igual para todos los protones, posiciones del cerebro, etc., entonces disminuye la importancia de este factor, pero en caso de existir inhomogeneidades en el campo, esto deja de ser cierto. De allí la necesidad de contar con campo magnético constante y homogéneo.
- **Característica de la partícula.** En medicina nuclear, este aspecto da la información de la materia requerida. En RMN no representa una dificultad ya que solamente se miden átomos de hidrógeno, entonces todos los núcleos son idénticos.
- **Entorno.** El medio magnético en el que se encuentre el protón influye sobre la velocidad en la que la energía se entrega al medio ya que el campo que actúa sobre cada protón no es sólo B_0 , sino que el resultante entre este y todos los demás campos presentes debidos a cada partícula cercana. En el cerebro se consideran tres tipos de entorno electromagnético: materia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo. En caso de encontrar un cuarto tipo de entorno, implica que hay algo fuera de lo normal (coágulo, tumor, calcificaciones, etc.). Entonces, si los protones que se encuentren en la materia blanca tienen un tiempo de relajación más corto que el resto, podrán volver a su posición original mucho más rápidamente que aquellos que se encuentran, por ejemplo, en el líquido cefalorraquídeo.

En la **Figura 1.2** se pueden observar ejemplos de los tiempos de relajación longitudinal (o T_1) para distintos tipos de tejidos. En el eje de las ordenadas se presenta el porcentaje de retorno a la posición original, y en el eje de las abscisas se presenta el tiempo en segundos.

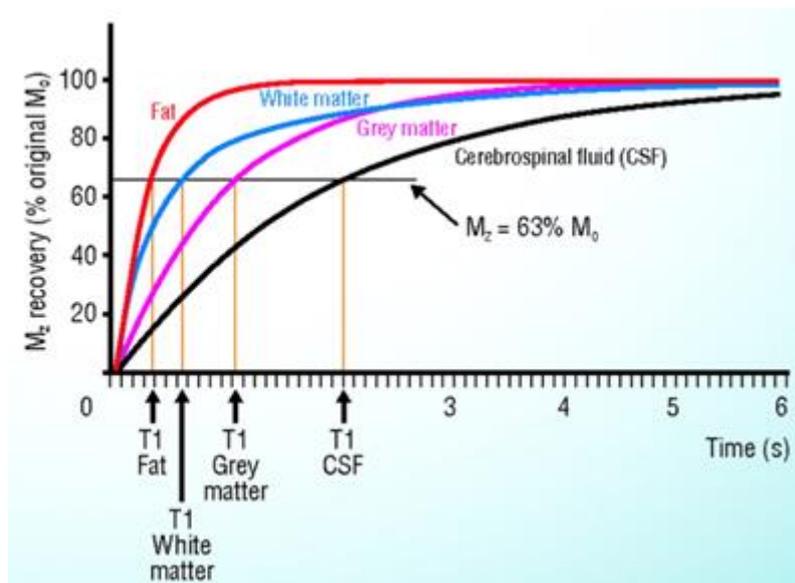


Figura 1.2: Tiempos de Relajación Longitudinal o " T_1 ".¹⁰

Entonces, para poder diferenciar los tejidos entre sí, se mide para un cierto tiempo determinado en qué posición se encuentran los vectores magnéticos. Dependiendo de esta posición se puede saber de qué tejido se trata, ya que transcurrido cierto tiempo, algunos vectores seguirán excitados por el campo B_1 , otros ya estarán casi en su posición original mientras que otro grupo seguirá precesando.

Al mismo tiempo, los protones de hidrógeno que se encuentran en el cuerpo generan pequeñas inhomogeneidades en el campo magnético B_0 , y frente a una interrupción en el campo magnético B_1 , los protones empiezan a interactuar entre ellos y a modificar lentamente su fase. Este desfase comienza a transmitirse de protón a protón. En algún momento, esa fase se perderá, momento en el cual el vector resultante de todos los momentos será nulo (coherencia perdida totalmente). Esto se conoce como relajación transversal o " T_2 ". Así se mide desde un punto de vista transversal la pérdida de fase, que depende del medio en el que están inmersos los protones.

¹⁰ **Figura 1.2** extraída del sitio web: <http://www.mriquestions.com/what-is-t1.html>

Como se explicó para la **Figura 1.2**, en la **Figura 1.3** a continuación se observan las mismas referencias, pero para la relajación transversal o T_2 .

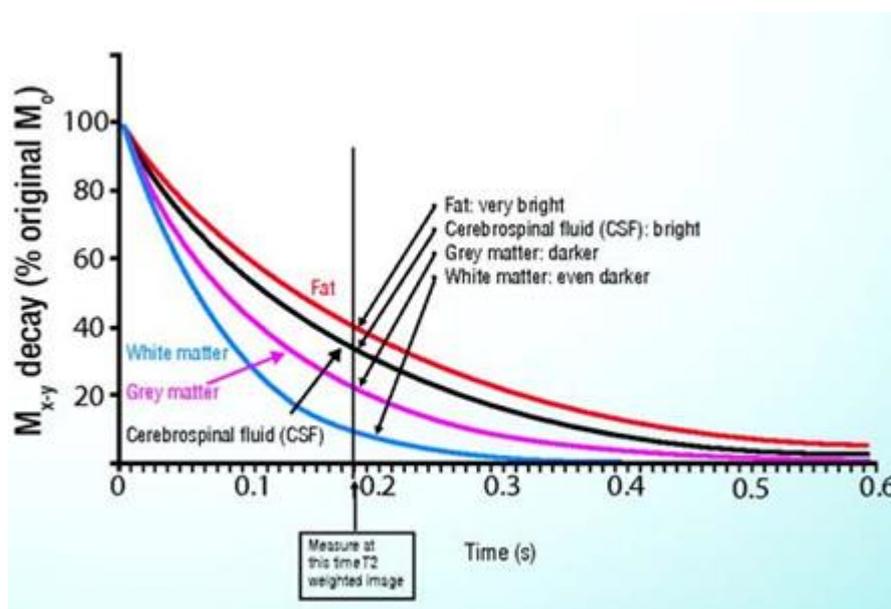


Figura 1.3: Tiempos de Relajación Transversal o " T_2 ".¹¹

Ambos procesos se dan en simultáneo: T_1 o vuelta a su ubicación inicial, y T_2 o pérdida de coherencia de fase.

Relajación T_2^*

Esta relajación es fundamental para el estudio de resonancia magnética funcional. Se parte del supuesto de que el campo magnético B_0 es homogéneo y constante. Frente a la interacción de los protones esto se modifica, por lo cual puede sacarse provecho de este artefacto para analizar la funcionalidad de los tejidos.

La relajación T_2^* está dada por una componente de la relajación transversal y otra debido a la interacción espín-red, la cual tiene que ver con las inhomogeneidades de B_0 .

El tiempo de relajación transversal T_2^* va a ser menor de lo que se esperaría de T_2 , y más rápido cuanto más inhomogéneo sea el campo B_0 . Estas

¹¹ **Figura 1.3** extraída del sitio web: <http://www.mriquestions.com/what-is-t2.html>

inhomogeneidades se dan por el propio tejido y por las inhomogeneidades generadas por la presencia de oxihemoglobina o deoxihemoglobina¹².

Las moléculas de hemoglobina, con un fuerte componente de hierro, muestran un comportamiento diferente frente a campos magnéticos externos según estén asociadas o no a moléculas de oxígeno. En el primer caso, la oxihemoglobina se configura estructuralmente como una molécula diamagnética; en el segundo, deoxihemoglobina, como paramagnética. Por lo tanto, pueden ser aprovechados como un agente de contraste natural. Esta deoxihemoglobina interactúa con B_0 , y genera inhomogeneidades de dicho campo, lo cual genera variaciones en el T_2^* cuando circula sangre que está o no oxigenada. Se medirán así cambios del tipo de hemoglobina, y no valores absolutos de la misma.

fMRI y la señal BOLD

Entre las variantes que pueden configurarse como secuencias de adquisición de la RMN, existen algunas que pretenden explorar la función de un tejido más que su estructura. Este tipo de resonancia se conoce con el nombre de Resonancia Magnética Funcional, o “fMRI”. En el sistema nervioso, es común trabajar con una secuencia conocida como “BOLD” (Blood Oxygen Level Dependent), que pretende identificar actividad fisiológica nerviosa a partir del flujo de sangre oxigenada.

Cuando las neuronas disparan potenciales de acción, elevando su actividad fisiológica, se desencadena un proceso conocido como “respuesta hemodinámica” en la que otras células como los astrocitos funcionan como mediadores para un aumento en el flujo de sangre oxigenada hacia las regiones de actividad nerviosa. Así se eleva la proporción de hemoglobina asociada a oxígeno por sobre la misma molécula desoxigenada.

Ciertos factores indican la existencia de un mecanismo automático en el cual la oferta de sangre en cualquier parte del tejido cerebral varía en concordancia con los cambios en la actividad química que subyace a las activaciones funcionales de esa región¹³.

Entonces, frente a un incremento en la actividad neuronal de una región, incrementa así también la demanda de energía por parte de las células tisulares de este, de modo que aumenta el flujo sanguíneo con sangre oxigenada en dirección al área de interés. Esto provocará la disminución de la concentración de deoxihemoglobina (dHb) presente en la sangre (la deoxihemoglobina

12 L. Pauling, C. Coryell, “*The Magnetic Properties and Structure of Hemo, Oxy and Carbonmonoxyhemoglobin*”. PNAS, **22**. 1936. 210-216.

13 C. S. Roy, C. S. Sherrington, “*On the Regulation of the Blood-Supply of the Brain*”. J. Physiol. 1890.

interfiere de manera destructiva respecto de la señal), disminuyendo las inhomogeneidades del campo magnético, para así aumentar la señal BOLD o señal dependiente de oxígeno. Esto se aprovecha para generar una imagen ya que en presencia de HbO₂ la señal es mayor.

Se contabiliza el porcentaje de cambio en la señal BOLD para transformarse en una imagen que se interpreta directamente con el aumento de actividad neuronal y, de acuerdo al diseño del experimento y las regiones anatómicas involucradas, se asocia a diversos procesos cognitivos.

La **Figura 1.4** presenta a grandes rasgos los cambios que ocurren cuando existe una activación neuronal.



Figura 1.4: Cambios fisiológicos que ocurren frente a una activación neuronal.

FRH canónica

La Función de Respuesta Hemodinámica (también conocida como HRF o “Hemodynamic Response Function”)¹⁴, se admite en su forma más genérica - denominada comúnmente como canónica- como se observa en la **Figura 1.5** donde, como se mencionó anteriormente en (Roy, Sherrington, 1890)¹³, se produce un pedido de envío de mayor flujo sanguíneo para poder abastecer al área de activación neuronal. Por propiedades de fluidos, el líquido comienza a circular en dirección al área deseada, y por ello trabajar con procesos sanguíneos no produce cambios inmediatos, es así que posterior a la actividad neuronal (momento donde se considera al tiempo $t = 0$) se tiene un retraso en la aplicación de la función HRF ya que es el tiempo que demora en llegar el nuevo flujo sanguíneo al lugar de la activación. El decremento o “dipping” inicial (posterior a este retraso) se debe al consumo local de oxígeno propio del tejido en el momento de la activación. Así entonces se logra un incremento en el nivel de oxígeno en la sangre, por lo cual aumenta la señal BOLD (por disminución de la dHb). Luego llega a un valor máximo de flujo sanguíneo, el cual se mantiene durante un breve periodo de tiempo igual a la duración de la activación, y posteriormente comienza a disminuir, llegando a una instancia que se conoce como “undershoot” el cual está dado por fenómenos propiamente vasculares. Todo este proceso demora aproximadamente entre 20 y 30 segundos.

Si bien es característica la forma y sus parámetros en general, varía entre sujetos y también de acuerdo a la región anatómica de la que se trate. En la figura a continuación se muestra un modelado de la señal BOLD descrita con anterioridad.

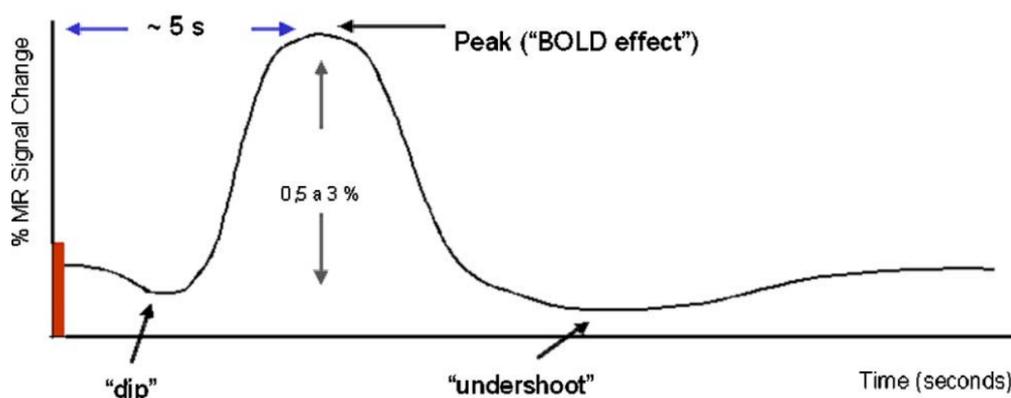


Figura 1.5: Señal BOLD (Señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre).¹⁵

14 Marcus E. Raichle, “The Brain’s Dark Energy”. Science, **314**. 2006. 1249-1250.

15 **Figura 1.5** obtenida de: E. Amaro, G. Barker, “Study design in fMRI: Basic principles”. Elsevier. 2005.

Capítulo 2: Base de Datos

Los datos utilizados fueron provistos por el Laboratorio Kamitani de la Universidad de Kyoto, Japón.

Sujetos

El experimento recogió datos sobre tres sujetos masculinos japoneses. Se describen como sanos, de entre 27 y 39 años y con agudeza visual normal y que superaron los siguientes criterios excluyentes:

- Tener hábitos de sueño y estilos de vida regulares.
- No tener antecedentes clínicos referidos a enfermedades físicas o psiquiátricas.
- No estar bajo tratamiento médico.
- No parecer tener trastornos de sueño no diagnosticados.
- No tener hábitos de ingerir bebidas alcohólicas antes de dormir.
- No ser fumadores.

Experimento Kamitani¹⁶

Se instruyó a los sujetos a mantener sus hábitos de sueño normales desde tres días antes de cada experimento, y a evitar el consumo excesivo de alcohol, el ejercicio físico inusual y las siestas el día antes a cada experimento. No hubo privación crónica de sueño.

Además, antes de comenzar el experimento principal se realizaron dos simulaciones a servir como adaptación para los sujetos. Se imitó la configuración auténtica pero no se tomaron imágenes de RMN: se utilizó una carcasa de resonador y se simuló el sonido correspondiente a las secuencias de adquisición.

Los experimentos se trataron de sucesiones de pequeñas siestas voluntarias en las que se realizaron adquisiciones de fMRI y mediciones de polisomnografía en simultáneo (EEG, EOG, EMG). Se instruyó a los sujetos para que durmieran en cuanto pudieran, y evitaran forzar el sueño. El experimento realizado en el Laboratorio Kamitani requería un informe verbal de las percepciones visuales subjetivas durante el sueño -datos que para nuestro trabajo no son de relevancia- y para obtenerlos, se despertó a los sujetos repetidas veces hasta obtener la cantidad de muestras objetivo.

¹⁶ <http://kamitani-lab.ist.i.kyoto-u.ac.jp/>

Una vez iniciada la adquisición de imágenes, se permitió a los sujetos dormirse. Se monitorearon lecturas de EEG en tiempo real y se despertó a los sujetos llamándolos por su nombre cuando se identificó un segmento con supresión de ondas alfa y presencia de ondas theta, indicadores de sueño NREM fase 1. Además, se tuvieron en cuenta situaciones particulares como apariciones demasiado veloces de dichos indicadores, o de indicadores de sueño NREM fase 2. Las adquisiciones no fueron interrumpidas durante los ciclos de sueño-vigilia, y se dio la posibilidad de interrumpir las sesiones a los voluntarios cuando no quisieran continuar.

RMN - Parámetros de adquisición.

Los datos utilizados fueron adquiridos con un equipo de 3 Tesla ubicado en el ATR Brain Activity Imaging Center.

Las imágenes funcionales fueron adquiridas con los siguientes parámetros:

- Secuencia: gradient-EPI T2*.
- TR: 3000 ms.
- TE: 30 ms.
- FOV: 192 x 192 mm.
- Voxel size: 3 x 3 x 3 mm.
- Slice gap: 0.
- Number of slices: 50.
- Image size: 64 x 64 vóxeles.

Las imágenes estructurales fueron adquiridas con los siguientes parámetros:

- Secuencia: T1 MP-RAGE (Magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo)
- TR: 2250 ms.
- TE: 3.06 ms.
- TI: 900 ms.
- FOV: 256 x 256 mm.
- Voxel size: 1 x 1 x 1 mm.
- Number of slices: 256.
- Image size: 192 x 256 vóxeles.

Electroencefalografía

Los datos correspondientes a EEG no fueron utilizados de manera directa. Se tomó en cuenta en su lugar una clasificación previa provista también por el Laboratorio Kamitani, en la que cada scan del fMRI fue etiquetado en etapas de sueño según el criterio de referencia. Los datos de EEG crudos no fueron proporcionados.

Preprocesamiento previo de RMN

Los datos utilizados¹⁷, fueron provistos luego de un preprocesamiento inicial: los scans de los primeros 9s de cada adquisición funcional fueron descartados para evitar períodos correspondientes a la estabilización del escáner. A continuación, se corrigió el movimiento utilizando el software “SPM5”, se corrigió respecto a las imágenes anatómicas y se interpolaron con un tamaño de voxel de 3 x 3 x 3 mm. Se removió la tendencia lineal (linear detrend) y se normalizó la amplitud de voxel en torno al despertar, tomando como referencia la amplitud media durante el período de entre 60 y 90 segundos previos a cada uno de los momentos de despertar.

Formato HDF5

Los datos fueron provistos en formato HDF (Hierarchical Data Format, extensión “.h5”). Se trata de un formato de almacenamiento genérico de datos científicos desarrollado por el National Center for Supercomputing Applications (NCSA, Universidad de Illinois). Incluye campos de datos agrupados en grupos definidos por los usuarios, y en este caso permiten empaquetar datos de observaciones directas de diferentes tipos junto a información asociada que los describe o complementa.

Formato de imagen NIfTI

NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), se trata de un formato de uso estándar para neuroimágenes desarrollado por el National Institute of Health (NIH, Estados Unidos). Permite la adopción de referencias unificadas para la presentación de imágenes, que pueden ser provistas de dos maneras diferentes: o bien como un par de archivos conteniendo uno de ellos la imagen (extensión “.img”), y el otro metadatos, (extensión “.hdr”), o bien como un único archivo con la misma información (extensión “.nii”).

¹⁷ Material suplementario provisto por los autores:

<http://science.sciencemag.org/content/sci/suppl/2013/04/03/science.1234330.DC1/Horikawa.SM.pdf>

Capítulo 3: Preprocesamiento

Previo a la utilización del set de datos para cualquier tipo de análisis, es necesario realizar una etapa de preprocesamiento que está destinada tanto a optimizar los cálculos como a maximizar la precisión y la posibilidad de generalización de los resultados obtenidos. Se requiere trabajar sobre tres aspectos generales que se detallan a continuación.

En primer lugar, la información proveniente de diferentes cortes anatómicos no es adquirida en el mismo instante de tiempo, sino que existen diferencias de acuerdo a las características del equipo de RMN y a las secuencias de adquisición. Se necesita unificar los marcos de referencia temporales.

Además, también es preciso un trabajo previo para poder contar con un marco espacial de referencia común que permita trabajar con información adquirida en un entorno real de mucha variabilidad, principalmente causada por movimientos. Los sujetos mueven su cuerpo durante una adquisición (más aun tratándose de personas durmiendo y hablando), se ubican en posiciones relativas diferentes entre una sesión de resonancia y otra, y poseen diferencias anatómicas de importancia. Esto se aborda con técnicas de registro.

Finalmente, junto con componentes útiles de la señal se registra también señal de ruido y componentes fisiológicos y anatómicos que no son de interés para el análisis e incluso lo obstaculizan. Para su tratamiento se aplican técnicas de filtrado de señal convencionales junto al modelado matemático descrito en este y el siguiente Capítulo 4: Modelo General Lineal – Mapas de Activación.

Como se menciona en el Capítulo 2: Base de Datos, las dimensiones de las imágenes de resonancia magnética funcional utilizadas en el presente estudio son de 64 (filas) x 64 (columnas) x 50 (cortes) vóxeles. En una etapa posterior de segmentación y normalización estas dimensiones serán modificadas para llevar los datos a un espacio normal.

Sincronización temporal de cortes (Slice-Timing)

Al adquirir una señal de fMRI, los diferentes cortes del volumen son sensados en instantes de tiempo diferentes. Por ejemplo, si el parámetro Tiempo de Repetición (TR) de la secuencia de adquisición es de 3 segundos el primer corte anatómico será adquirido tres segundos antes que el último corte en una misma adquisición. Es decir, que, si se señala un volumen como adquirido en el scan “*n*”, debe interpretarse que en la señal cruda eso representa un intervalo temporal más que un instante de tiempo.

Se debe reconstruir cada corte tomando para la señal de cada voxel el mismo instante de referencia. Esto se logra en el paquete SPM aprovechando la propiedad de traslación en el tiempo de la representación de la señal en Serie de Fourier. Luego de la aplicación de la rutina, se considera a las imágenes en una misma referencia temporal. Esta traslación está dada por:

$$\mathcal{F}[x(t \pm t_0)] = X(j\omega) * e^{\pm j\omega t_0} \quad 18$$

A continuación, la **Figura 3.1** muestra cómo se aplica el corrimiento temporal de Fourier a la serie de datos con la que se trabaja, visualizando la etapa de slice timing para cinco cortes distintos a lo largo de seis adquisiciones en el tiempo:

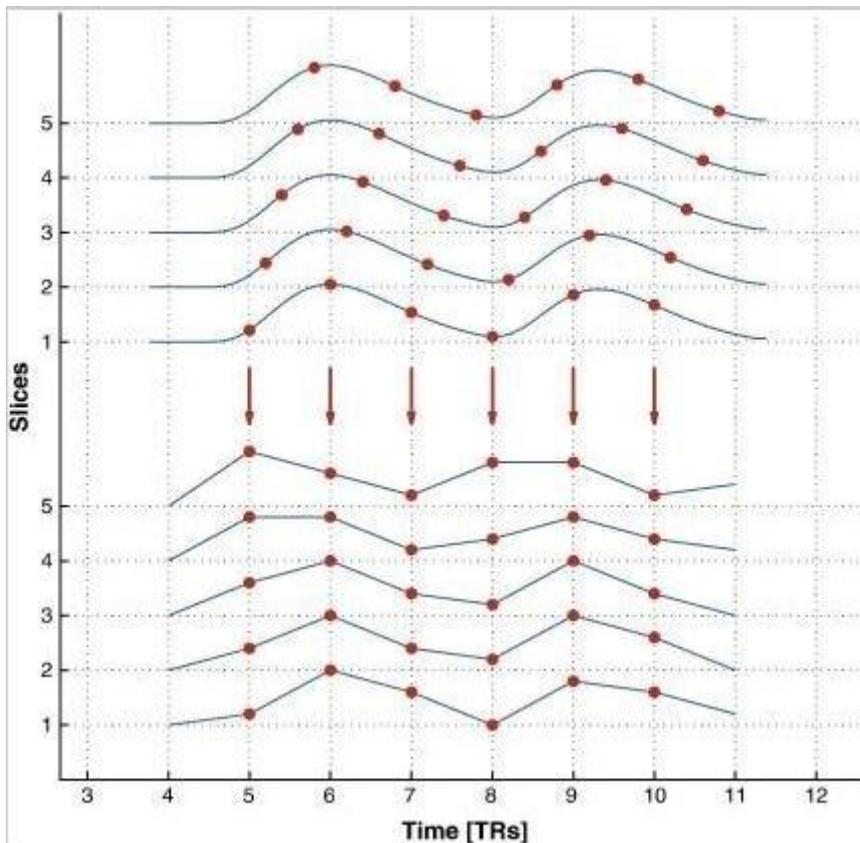


Figura 3.1: Etapa de slice timing. Se observa la modificación de los datos para llevarlos todos a la misma referencia temporal. Eje de ordenadas muestra distintos cortes consecutivos -slices- de una misma adquisición; eje de abscisas tiempo en TR o scans (distintas adquisiciones).¹⁹

18 Víctor Hugo Sauchelli, “Teoría de Señales y Sistemas Lineales”, Ed. Científica Universitaria. Serie Ingeniería. 2004.

19 **Figura 3.1** obtenida de: Mehran Sahandi Far, “Functional Magnetic Resonance Image Based Brain Activity Classification”, Eastern Mediterranean University, Chipre. 2013.

Registro (Registration)

Se engloba bajo la denominación de Registration (Registro), a los distintos tipos de procesamiento fundamentados en el mapeo de vóxeles entre dos espacios diferentes. Al finalizar esta etapa un mismo voxel -es decir, el correspondiente a las mismas coordenadas espaciales- de cualquiera de las imágenes y en cualquiera de los instantes contendrá información sobre la señal proveniente de un único punto anatómico que podrá ser real o ubicarse en un espacio abstracto generalizado (ver Normalización y segmentación unificadas).

En un conjunto de imágenes de fMRI se tienen diferencias debidas a tres fuentes principales que se deben tratar, que se desarrollan junto a los métodos para abordarlas. Los elementos constitutivos de los procedimientos son en general:

- Imágenes, una de ellas de referencia que define el espacio al cual se deben mapear los vóxeles de origen de las imágenes que se desea transformar.
- Parámetros de transformación, que definen una relación entre los vóxeles de origen y los vóxeles objetivo.
- Función objetivo, que constituye el criterio para afirmar que se ha alcanzado una condición satisfactoria.
- Algoritmo de optimización, que según la función objetivo se utiliza para modificar los parámetros de manera que ella sea maximizada o minimizada.

Realineamiento (Realign)

Se trata de un procedimiento intramodal, es decir, para adquisiciones de la misma modalidad de generación de imagen. Por ejemplo, fMRI. El objetivo es alinear respecto al mismo marco referencial imágenes tomadas bajo la misma técnica.

Durante la adquisición de una misma serie temporal, los sujetos desarrollan movimientos tanto involuntarios (durante el sueño, por ejemplo) como voluntarios (al hablar, por ejemplo). Más aún en los casos en los que el experimento mismo requiere de ellos. Entre adquisiciones (sesiones), por otro lado, los sujetos se posicionan de maneras diferentes que nunca coinciden; las diferencias exceden la resolución espacial y son de gran impacto. Naturalmente, un determinado voxel de la imagen final contendrá, en instantes de tiempo diferentes, información sobre la señal de dos puntos diferentes del volumen anatómico pues este ha tenido un desplazamiento relativo durante el intervalo de tiempo transcurrido y el sistema de adquisición y procesamiento sólo identifica posiciones dentro del volumen de escaneo del resonador, sin distinción alguna de su procedencia.

Las imágenes a transformar incluyen las BOLD de todas las sesiones y todos los sujetos. Se elige una imagen de referencia que usualmente es la primera adquisición, o bien la adquisición de posición media en la serie de tiempo. Según la opción elegida, se registra la imagen análoga de cada sesión respecto a la imagen de referencia de la primera sesión, para luego tener internamente en cada sesión una referencia propia.

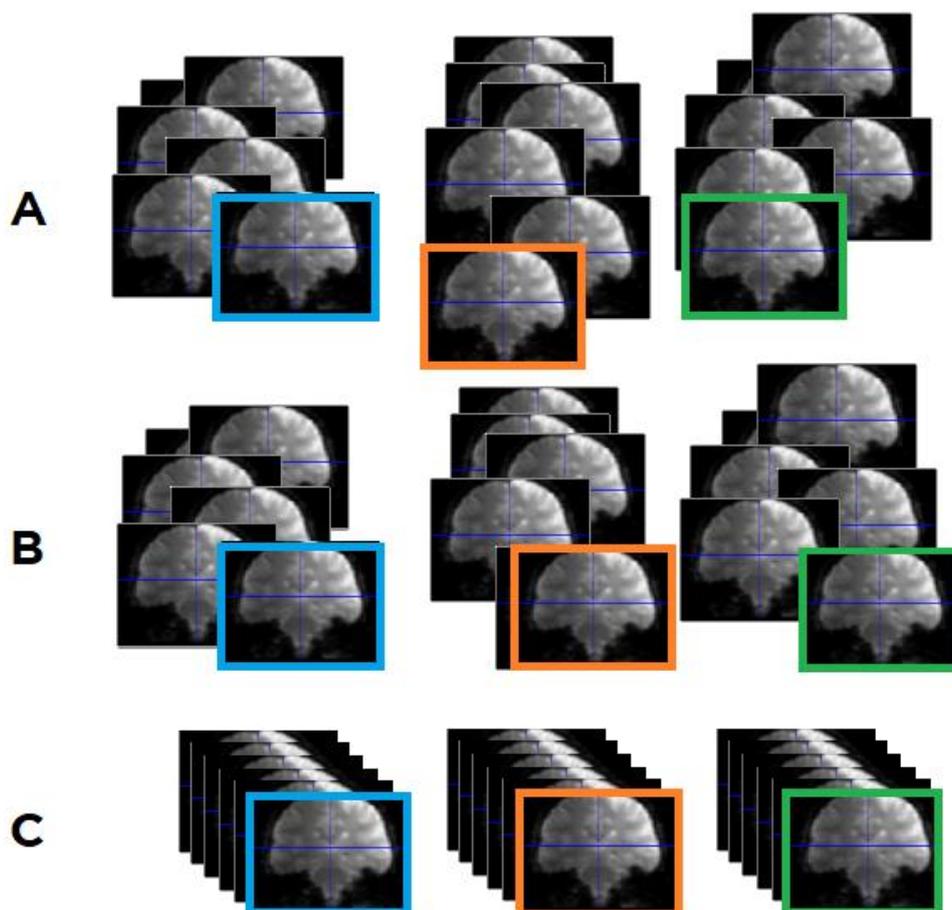


Figura 3.2: Esquema de registro intramodal. **A)** Las sesiones de adquisición no han sido realineadas aún. **B)** Se elige como referencia la primera imagen de la primera sesión (color celeste). Las primeras imágenes de cada una de las otras sesiones (recuadros naranja y verde) se realinean con respecto a la referencia. **C)** Las imágenes de cada sesión se transforman tomando como referencia la primera imagen de cada una de ellas, que a su vez han sido realineadas entre sí en el paso previo.

Las imágenes se deforman según transformaciones de cuerpo rígido (rotaciones y traslaciones) operadas conforme a un total de seis parámetros: tres de traslación a lo largo de tres direcciones ortogonales -x, y, z- y tres parámetros de rotación en torno a las mismas (*roll*, *pitch*, *yaw*, respectivamente) como podemos observar en la siguiente imagen;

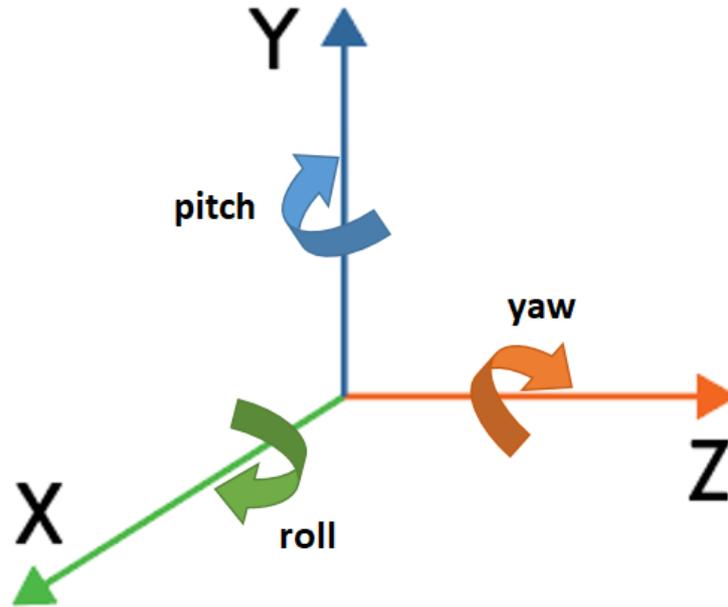


Figura 3.3: Direcciones X, Y y Z utilizados como ejes de referencia, con sus movimientos de rotación roll, pitch y yaw, respectivamente.

Existen muchas formas para realizar esta deformación en término de 6 parámetros “q” de la transformación, una de ellas es la siguiente:²⁰

$M = T * R$, donde:

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & q_1 \\ 0 & 1 & 0 & q_2 \\ 0 & 0 & 1 & q_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$R = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(q_4) & \sin(q_4) & 0 \\ 0 & -\sin(q_4) & \cos(q_4) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(q_5) & 0 & \sin(q_5) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(q_5) & 0 & \cos(q_5) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(q_6) & \sin(q_6) & 0 & 0 \\ -\sin(q_6) & \cos(q_6) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

El cálculo de la matriz M se realiza de manera directa insertando los parámetros q en su ubicación correspondiente de la matriz y realizando el producto matricial $T*R$ para combinar transformaciones.

Para la imagen a transformar se define una función de intensidad que depende de la posición de cada voxel y que será modificada según un método iterativo. La función objetivo a minimizar es el error cuadrático medio

²⁰ J. Ashburner, K. Friston, “Human Brain Function”. University College London. 77-79.

contabilizado según la diferencia entre las intensidades de la imagen a transformar y la imagen de referencia para un mismo voxel. Se optimiza según el método de Gauss-Newton²¹.

Sea y_i la intensidad en el voxel i de la imagen de referencia, y x_{ij} la intensidad del mismo voxel en la imagen objetivo para la iteración j ; ε el término de error. Se busca minimizar la siguiente identidad:

$$y_i - x_{ij} = \varepsilon$$

Se desarrolla en serie de Taylor el valor que tomará x_{ij} en la siguiente iteración según varíen los parámetros de la transformación. Por ejemplo, para dos parámetros q_0 y q_1 , la ecuación:

$$x_{ij+1} = x_{ij} + \frac{\partial x_{ij}}{\partial q_0} \Delta q_0 + \frac{\partial x_{ij}}{\partial q_1} \Delta q_1$$

Corresponde a la serie de primer orden. Entonces si el nuevo valor de x_i debe igualar al de y_i , la primera diferencia toma la forma:

$$y - x_{ij} = \frac{\partial x_{ij}}{\partial q_0} \Delta q_0 + \frac{\partial x_{ij}}{\partial q_1} \Delta q_1$$

A partir de una formulación matricial para todos los vóxeles, y para “ k ” parámetros, se obtienen las ecuaciones normales para mínimos cuadrados.

$$[D] = [Z_j][\Delta Q] + [E]$$

Donde:

$[D]$ = Diferencias de intensidad $y_i - x_{ik}$ para cada voxel i .

$[Z_j]$ = Derivadas parciales para cada voxel x_i respecto a cada parámetro q_k , valuado en la iteración j .

$[\Delta Q]$ = Cambios en los parámetros.

$[E]$ = Error.

21 Steven Chapra, “Métodos Numéricos para Ingenieros”. 495.

Las ecuaciones normales se formulan como:

$$\left([Z_j]^T [Z_j]\right) [\Delta Q] = [Z_j]^T [D]$$

En las que la solución para $[\Delta Q]$ arrojarán los incrementos para los parámetros de manera tal que el error sea mínimo.

Corregistro (Coregister)

En este caso se busca incorporar al registro imágenes adquiridas en modalidades diferentes; particularmente en el presente desarrollo, se trata de corregistrar imágenes funcionales *-fMRI-* con imágenes anatómicas *-T₁-*. Las imágenes funcionales no contienen información estructural, de esta manera se puede obtener una correspondencia anatómica de los datos acerca del flujo de oxígeno dado por la activación neuronal de ciertas regiones.

La metodología se centra en alinear un único scan estructural por sujeto con respecto a la imagen funcional media del total de adquisiciones de la serie de tiempo para ese mismo sujeto. En el procedimiento se aplica el concepto de Información Mutua, que mide la dependencia estadística entre dos variables aleatorias; se cuantifica la información acerca de una de las variables que puede obtenerse a partir de la otra.

En modalidades diferentes, un voxel perteneciente a un mismo tejido puede tener un valor de señal diferente. Sin embargo, en una misma modalidad, dos vóxeles pertenecientes a un mismo tejido o que describen un comportamiento similar según la magnitud que se esté midiendo, tendrán un valor de señal similar. Se supone que, si bien las imágenes son diferentes e incluso los contrastes en una de ellas pueden no ser significativos en la otra, existe cierta coherencia entre las mediciones.

Cualitativamente, se observa en un histograma conjunto que dos imágenes corregistradas muestran menor dispersión; dibujan figuras características en forma de picos afilados.

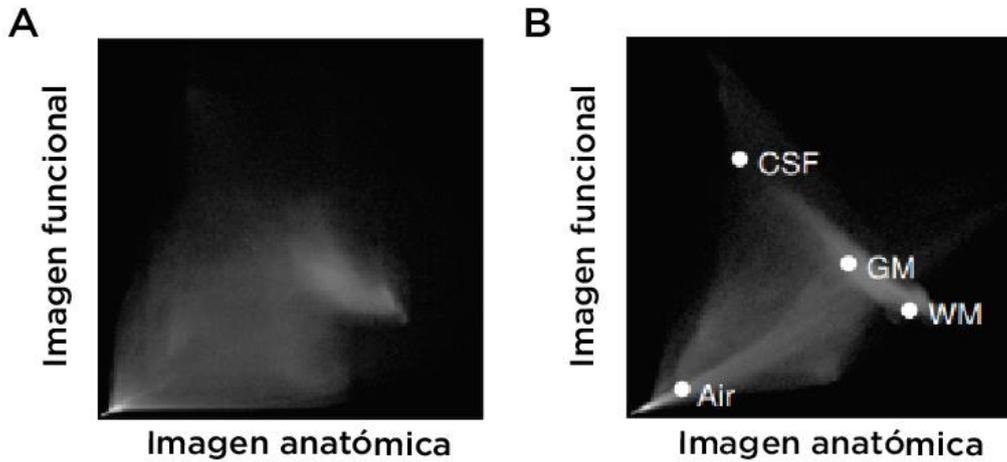


Figura 3.4: Histogramas conjuntos de imágenes estructurales e imágenes funcionales, **A)** antes y **B)** después de maximizar la función de Información Mutua. Se identifican patrones característicos de estructuras: CSF, líquido cefalorraquídeo; GM, materia gris; WM, materia blanca. ²²

La Información mutua “*I*” para dos variables aleatorias *X* e *Y* se define como:

$$I(X; Y) = \sum_{y \in Y} \sum_{x \in X} p(x, y) \log \left(\frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \right)$$

Donde *p(x)* y *p(y)* son las distribuciones de probabilidad marginal y *p(x,y)* es la distribución de probabilidad conjunta.

A continuación, una de las dos imágenes es deformada según una transformación afín para una serie de parámetros α de traslación, rotación, cizalla y escalamiento, que serán modificados hasta conseguir maximizar *I* (*X*,*Y*):

$$\hat{\alpha} = \operatorname{argmax} I(\alpha)$$

Los parámetros se actualizan según el método de Powell; es decir, dado un set de parámetros se busca el máximo de la función para una dirección a la vez. Así, se reduce la multidimensionalidad para tratarse de una serie de problemas de optimización unidireccional. Los mismos se desarrollan con el algoritmo de optimización de Brent.

Además, los valores que maximizan la función objetivo pueden mapear vóxeles de la imagen de referencia a coordenadas espaciales de la imagen transformada que no corresponden con los centros de los vóxeles de la misma. Se requiere por tanto interpolar los valores de intensidad y actualizar la

²² **Figura 3.4** obtenida de: Introduction to fMRI Methods, University of Cambridge. March/April 2010.

http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/Introduction_to_fMRI_2010

distribución de intensidades en el histograma. Para ello se utiliza un método mixto de interpolación trilineal y otro denominado “nearest neighbor” o vecino más próximo.²³

Anatómicamente es más preciso para reconocer sitios de activación T_1 , y además una normalización más precisa se alcanza computándola a partir de una imagen estructural. Luego, si están corregistradas, se aplica a las funcionales el mismo warp.

Normalización y segmentación unificadas

La normalización tiene como principal objeto mapear las imágenes adquiridas a partir de diferentes sujetos a un espacio común para abstraer los resultados de las particularidades anatómicas individuales y así posibilitar su generalización. La metodología actual estándar realiza este proceso de manera unificado con un procedimiento de segmentación de tejidos pues de esta manera se obtienen algunas ventajas.

Dentro del margen de la regularidad de la anatomía y la fisiología humana, los individuos presentan características particulares que hacen a cada cerebro uno distinto a los demás. A fines comparativos, la definición de un espacio normal representa un compromiso entre la especificidad espacial real y el contraste intersujeto: los resultados en él no representan un lugar físico real sino más bien regiones neuronales que existen en cada persona con particularidades diferentes.

El algoritmo presentado por Ashburner y Friston (2005)²⁴ y posteriormente implementado en SPM12 tiene fundamento en un modelo mixto que se presenta a continuación.

En su versión más simple, se pretende modelar una distribución de probabilidad de k Gaussianas múltiples (MoG - Mixture of Gaussians), cada una caracterizada por parámetros μ_k y σ_k . Se ajusta un modelo que incorpora a priori tres gaussianas para sustancia gris, dos para sustancia blanca y dos para líquido cefalorraquídeo. Además, cada una de ellas está ponderada por un parámetro γ_k que es positivo y cuya suma total es igual a la unidad.

23 Frederik Maes, “Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information”. IEEE Transactions on Medical Imaging, **16**, 2. 1997. 190.

24 J. Ashburner, K. Friston, “*Unified segmentation*”. NeuroImage, **26**, 3. 2005. 839–851.

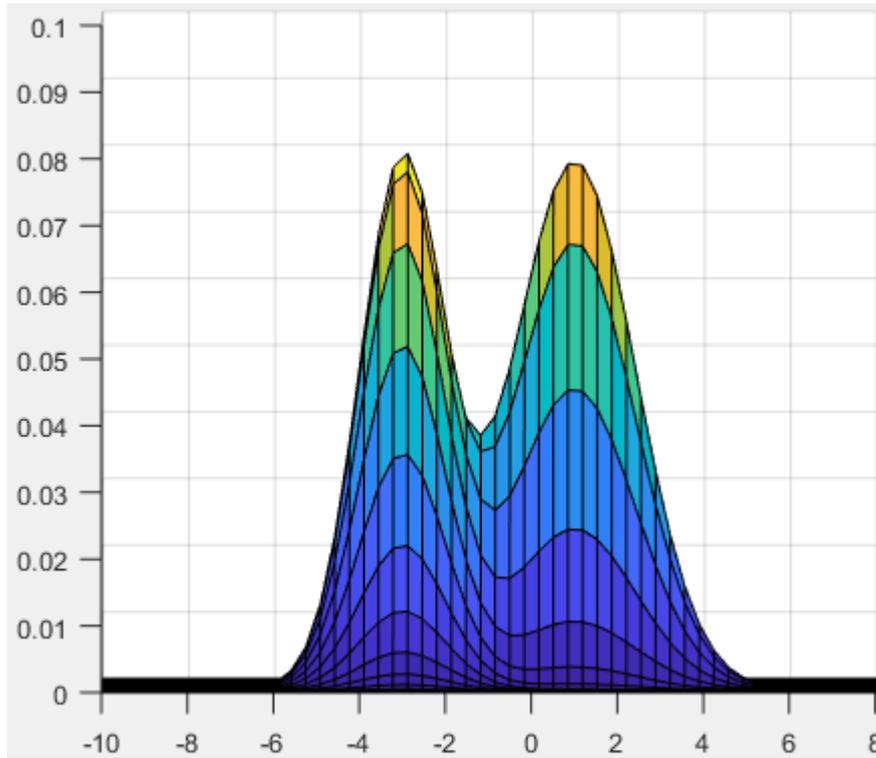


Figura 3.5: Modelo mixto de dos distribuciones gaussianas. A la izquierda $\mu = -3$ y $\sigma = 1$; a la derecha, $\mu = 1$ y $\sigma = 2$.

La distribución de probabilidad para todos los vóxeles con sus valores de intensidad es igual a:

$$P(y | \mu, \sigma, \gamma) = \prod_{i=1}^I P(y_i | \mu, \sigma, \gamma)$$

$$= \prod_{i=1}^I \left(\sum_{k=1}^K \frac{\gamma_k}{(2\pi\sigma_k^2)^{\frac{1}{2}}} \exp\left(-\frac{(y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2}\right) \right)$$

Asumiendo que todos los elementos son independientes²⁴, y que se maximiza cuando la siguiente, definida como función de costo, se minimiza.

$$\varepsilon = -\log P(y | \mu, \sigma, \gamma)$$

$$= -\sum_{i=1}^I \log \left(\sum_{k=1}^K \frac{\gamma_k}{(2\pi\sigma_k^2)^{\frac{1}{2}}} \exp\left(-\frac{(y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2}\right) \right)$$

A esa base se incorpora una serie de parámetros. En primer lugar, se ajusta el modelo para compensar un artefacto propio de las imágenes de

resonancia que varía de forma suave a lo largo de todo el espacio de la imagen y que modula su intensidad. Se ajusta la media y el desvío de cada gaussiana para ser afectada por un campo $p_i(\beta)$ en el voxel i según una serie de parámetros β . La media de cada componente del modelo se define como $\mu_k/p_i(\beta)$ y la varianza como $(\sigma_k/p_i(\beta))^2$, para cada voxel i . Se modifica la función de coste para incorporarlas, de la siguiente manera:

$$\varepsilon = - \sum_{i=1}^I \log \left(\rho_i(\beta) \sum_{k=1}^K \frac{\gamma_k}{(2\pi\sigma_k^2)^{\frac{1}{2}}} \exp \left(- \frac{(\rho_i(\beta)y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2} \right) \right)$$

A continuación, se incorpora la información de mapas de tejidos elaborados previamente a partir del registro de cientos de sujetos y la identificación de materia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo, provistos por el ICBM (Tissue Probabilistic Atlas, 452 sujetos - International Consortium for Brain Mapping) de la UCLA (Universidad de California en Los Ángeles). Se proveen en forma de mapas de probabilidades que describen la probabilidad de un voxel de pertenecer a alguna de las clases mencionadas, independientemente de su intensidad. Se incorporan modificando la ponderación γ_k de la gaussiana k , para tener en cuenta las probabilidades para cada tejido cuantificadas en parámetros b_{ik} para cada voxel i . La probabilidad del voxel i de pertenecer a la gaussiana clase k es:

$$P(c_i = k|\gamma) = \frac{\gamma_k b_{ik}}{\sum_{j=1}^K \gamma_j b_{ij}}$$

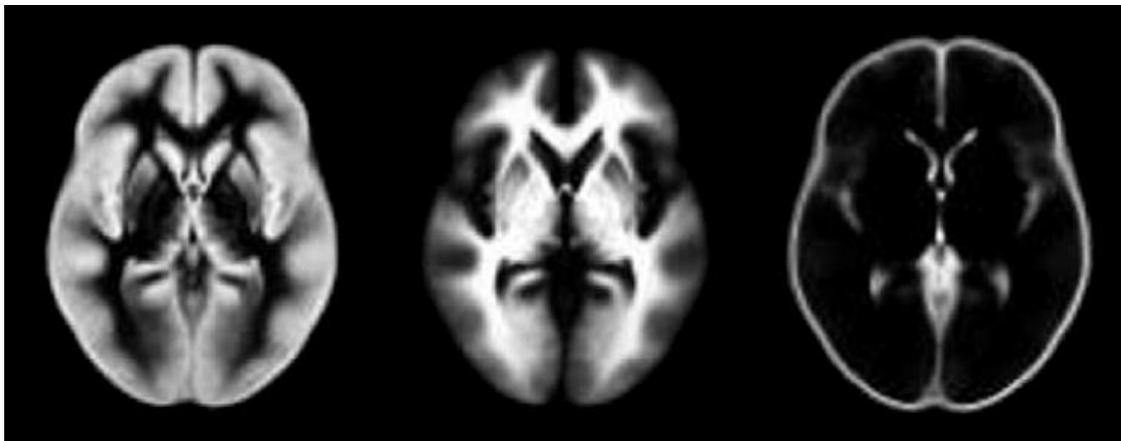


Figura 3.6: Mapas de probabilidad de tejidos para materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo, de izquierda a derecha respectivamente, a partir de los parámetros b_{ik} .²⁴

Finalmente se modifica el modelo incorporando una serie de parámetros α que rigen deformaciones no lineales sobre los mapas de probabilidad de tejidos, unificando de esta manera un modelo generativo con una metodología de registro entre espacios.

$$P(c_i = k | \gamma, \alpha) = \frac{\gamma_k b_{ik}(\alpha)}{\sum_{j=1}^K \gamma_j b_{ij}(\alpha)}$$

La función objetivo es entonces:

$$\varepsilon = - \sum_{i=1}^I \log \left(\frac{\rho_i(\beta)}{\sum_{k=1}^K \gamma_k b_{ik}(\alpha)} \sum_{k=1}^K \frac{\gamma_k b_{ik}(\alpha)}{(2\pi\sigma_k^2)^{\frac{1}{2}}} \exp \left(- \frac{(\rho_i(\beta)y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2} \right) \right)$$

Las deformaciones son expresadas en términos de una combinación lineal de alrededor de mil bases de transformada de coseno discreta.²⁵ Es decir, una suma ponderada de funciones coseno que tienen cada una, una frecuencia diferente a las demás, la cual aumenta de manera regular.

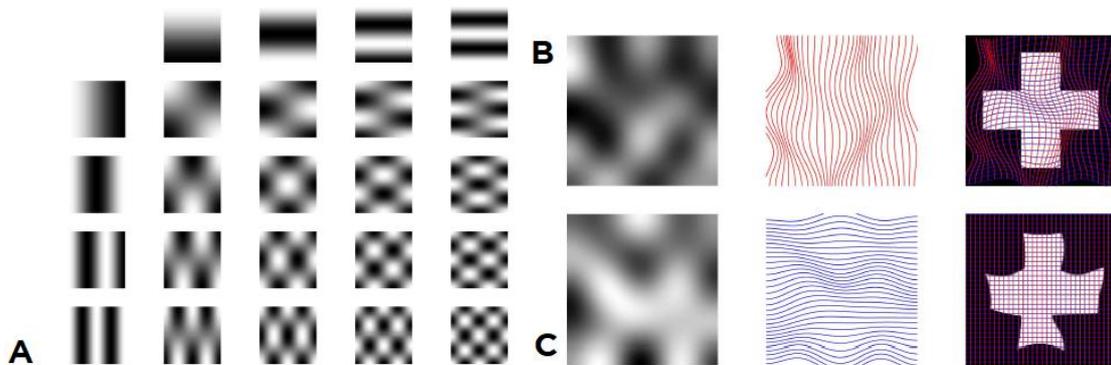


Figura 3.7: Esquema de campo de deformación bidimensional. **A)** Bases de funciones coseno para algunas frecuencias bajas. Los campos de deformación se definen como la combinación de dos campos escalares, en direcciones horizontal y vertical. **B)** En la primera columna, combinación lineal de cosenos en la que zonas oscuras indican un desplazamiento hacia la izquierda y zonas claras hacia la derecha. En la segunda, una representación simplificada. La tercera columna muestra la superposición del campo con una imagen, y su deformación se aplica remuestreando la misma. **C)** De manera análoga a B), pero para deformaciones verticales. En la primera columna, zonas oscuras indican deformaciones hacia abajo y zonas claras hacia arriba.²⁶

25 J. Ashburner, K. Friston, "Voxel-Based Morphometry - The Methods". NeuroImage, **11**. 1999. 805–821.

26 **Figura 3.7** obtenida de: J. Ashburner, K. Friston, "Human Brain Function". University College London.

El anterior es en esencia el modelo definitivo.

La optimización de la función objetivo se aborda con un enfoque ICM (*Iterated Conditional Modes*, o Iteraciones Condicionales), en el cual los parámetros se optimizan en grupos. A partir de valores iniciales, se realizan iteraciones en las que se actualiza el valor de algunos parámetros mientras los demás conservan su último valor óptimo. Para cada tipo de parámetros, los métodos son diferentes. A modo de recuento, son: μ_k , σ_k e γ_k para cada Gaussiana, β para la estimación de los campos de modulación de la intensidad por ruido, y α para las deformaciones de los mapas de probabilidad.

Durante este procedimiento, los mapas de probabilidad del espacio normal son deformados hasta su registro óptimo con respecto a cada imagen que se desea normalizar. El proceso de normalización es en realidad la transformación inversa para deformar cada imagen y mapearla con respecto al espacio normal.²⁷

Espacio normal

El espacio MNI/ICBM es el estándar adoptado en la bibliografía. Se trata de un cerebro “regular” mapeado por el Montreal Neurological Institute a partir de una serie numerosa de adquisiciones de RMN y realizado sobre el anterior estándar, el atlas Talairach Tournoux, como referencia. Además, estandariza el sistema de coordenadas y la referencia de las áreas anatómicas normales, es decir, se trata de un mapeo voxel-mundo, en el que se le otorga a cada posición de un volumen expresada en coordenadas virtuales (posición en la fila i , columna j , corte z en vóxeles) una referencia a un volumen físico (posición en los ejes x , y , z en milímetros). Este espacio tiene una dimensión de 53 x 63 vóxeles x 52 cortes, por lo que toda imagen llevada a ésta sufrirá cambios de dimensiones.

A continuación, la **Figura 3.8** presenta una comparación entre dos estados de la imagen, previo y posterior al proceso de normalización.

27 J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, “A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development”. *NeuroImage*, 2, 2. 1995. 89–101.

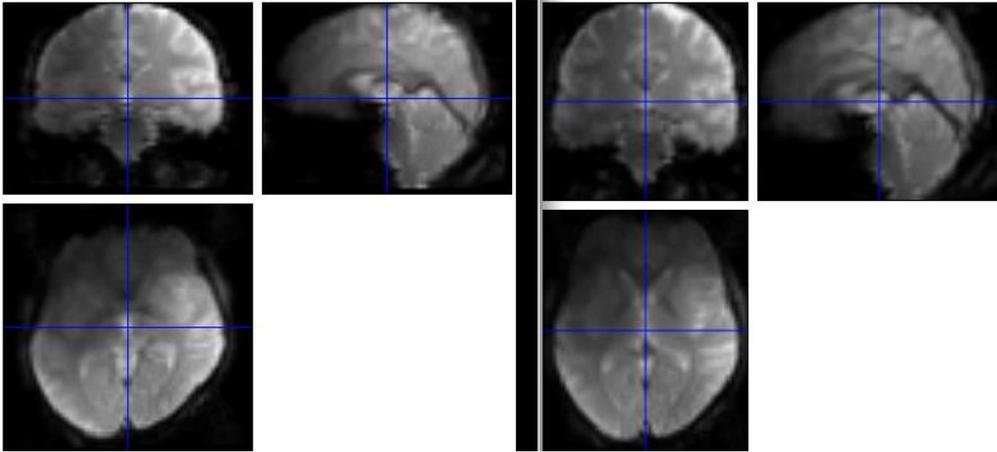


Figura 3.8: *Izquierda:* Imagen con etapas de slice timing, realineamiento y registraci3n aplicadas. *Derecha:* Misma imagen, posterior al proceso de segmentaci3n y normalizaci3n. N3tese el cambio de las dimensiones de la imagen como tambi3n de los vol3menes cerebrales; previo a esta etapa dichos vol3menes cuentan con dimensiones de 64 x 64 x 50 v3xeles, posterior a la misma tendr3n dimensiones de 53 x 63 x 52 v3xeles.

Suavizado (Smooth)

El suavizado se aplica a la salida de los procedimientos anteriores, y se realiza aplicando un filtro Gaussiano 3D para el cual se define como par3metro la anchura a media altura (FWHM - *Full Width at Half Max*). Es un est3ndar en la etapa de preprocesamiento, y representa un compromiso entre la p3rdida de resoluci3n espacial y la mejora de la relaci3n se3al ruido (SNR). Se aplica un suavizado de 3 mm, pudiendo visualizar el efecto de esta etapa en la **Figura 3.9** a continuaci3n.

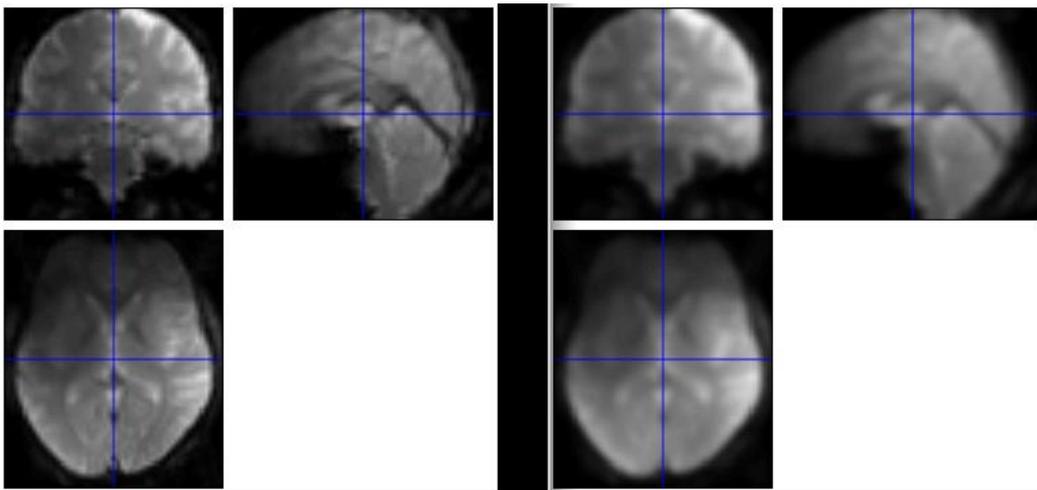


Figura 3.9: *Izquierda:* Imagen con etapas de slice timing, realineamiento, registraci3n, segmentaci3n y normalizaci3n aplicadas. *Derecha:* Misma imagen, posterior al proceso de suavizado.

Filtrado

Es convencional aplicar un filtro temporal pasa banda o al menos pasa bajo, que elimine componentes temporales de la señal que no son de significación en el análisis o constituyen esencialmente ruido. Lo usual es filtrar para el paso de frecuencias entre **0.01 y 0.1 Hz**. Este filtrado se queda con los componentes más lentos de la señal BOLD, por lo que sólo se realiza para los análisis de conectividad, que no se basan en activaciones o respuestas rápidas a estímulos.

Eliminación de componentes

Para la aplicación de algunas metodologías, puede ser de interés eliminar componentes de la señal provenientes de fuentes cuyo comportamiento es irrelevante en un sentido funcional. Por ejemplo, la señal que proviene de los ventrículos cerebrales llenos de líquido cefalorraquídeo no tiene ningún sentido funcional cuando se piensa en términos de BOLD. En el presente trabajo se ha realizado de dos maneras para fines diferentes.

Por un lado, en el análisis realizado en el Capítulo 4: Modelo General Lineal – Mapas de Activación se incorpora entre los regresores la señal obtenida de las regiones espaciales que se quiere ignorar, y de esta manera la estimación de sus parámetros de ponderación β modelarán exactamente esa componente de la señal total. Por lo tanto, los parámetros β correspondientes a vectores regresores de interés experimental no contendrán información al respecto.

Como segunda opción, y con el objetivo ya de limpiar los datos mismos, existen paquetes de software entre los que se ha optado por el toolbox REST.

Implementación

La información almacenada en los archivos de origen (HDF5) incluye varios grupos. En el primero se encuentran los datos referidos a las series temporales de fMRI, volúmenes cerebrales de 64 x 64 x 50 vóxeles (es decir, cada volumen cerebral está formado por 50 cortes o slices de 64 x 64 vóxeles cada uno, haciendo un total de 204.800 vóxeles). Las tres dimensiones refieren a ejes ortogonales x , y , z . Los demás grupos consisten en datos complementarios referidos todos a la misma serie de tiempo de cada adquisición; es decir, cada uno de los scans de fMRI posee observaciones rotuladas referidas a ese instante de tiempo, siendo estas:

- **Sleep stage:** en cada adquisición, se señala si el sujeto está dormido ($Sleep = 0$, “*Sleep*”) o despierto ($Sleep = 1$, “*Awake*”).
- **Visual dream report:** presencia o ausencia de reporte visual. Luego de un período de sueño, la tarea incluye que los sujetos indiquen si recuerdan o no las imágenes que se presentaron durante el mismo y se informa en esta categoría.
- **Sleep length:** se indica si un período de sueño fue de duración mayor o menor a dos minutos.
- **EEG Sleep score:** se informa el nivel de profundidad de sueño clasificado según el registro de EEG asociado a cada serie de RMN. Se rotulan etapas 0 (*sujeto despierto*), 1 (*sueño leve*), 2 (*sueño profundo*) y no informada de sueño.
- **Presence of object:** se indican las imágenes que el sujeto identificó en su reporte visual. Se restringen a una serie de elementos semánticos jerárquicos tomados de la base de datos WordNet®.²⁸

Las imágenes fueron convertidas a formato NIfTI (extensión “.*nii*”) y la información de los grupos “Sleep stage” y “EEG Sleep Score” fue almacenada en arreglos de tipo *double*. Las etapas de preprocesamiento descritas fueron ejecutadas prescindiendo de la interfaz gráfica de SPM, recurriendo a las funciones del paquete. Todas las tareas fueron ejecutadas en MatLab® a partir de scripts de desarrollo propio.

²⁸ George Miller, “*WordNet: An electronic lexical database*”. MIT press, Cambridge. 1998.

Capítulo 4: Modelo General Lineal – Mapas de Activación

Cuando observamos una cara conocida en la calle, cuando leemos un libro o soñamos, ¿qué regiones de nuestro cerebro trabajan? La respuesta es imposible de contestar por estar formulada de manera poco conveniente. El cerebro está en actividad constante y la señal BOLD se cuantifica en una escala relativa adimensional; si intentásemos contestar la pregunta probablemente la respuesta sería que el sistema nervioso entero está activo. Lo que resulta más informativo, en cambio, es comparar situaciones diferentes y preguntarnos qué regiones del cerebro muestran más actividad nerviosa en uno u otro caso. Lo que nos ofrece conocimiento es saber, en el marco de configuraciones experimentales diferentes, cuáles son las áreas que muestran actividad distinta. Lo interesante es el contraste entre situaciones diferentes, a fin de identificar la zona cerebral que se activa específicamente ante un determinado evento.

En esta sección se describen los fundamentos para la confección de mapas de activación que describan en qué regiones del cerebro es más intensa la señal -y por lo tanto la actividad neuronal- entre dos condiciones experimentales que se comparan. Para ello se desarrolla un modelo lineal de las series de tiempo de la señal BOLD y sobre él se realizan estimaciones estadísticas.

Modelo General Lineal

En primer lugar, se genera un modelo aproximado que ajuste a los datos reales de la serie temporal de una señal, cuyos parámetros serán la entrada al análisis estadístico para formular conclusiones significativas. Se realiza en dos etapas, un *primer nivel* en el que se trabaja con los datos de un único sujeto o una única sesión de adquisiciones, y un *segundo nivel* en el que se trabaja con la muestra total de sujetos o series temporales.

El método estándar adoptado por el software de mayor distribución “SPM”, consiste en un enfoque univariado masivo; el modelo -y sus parámetros- son únicos para la serie temporal de un voxel individual e independiente de los demás. El modelo del volumen cerebral total se obtiene de la simple superposición de cada uno de los modelos individuales de todos los vóxeles.

Se formula un *Modelo General Lineal* (GLM) de la siguiente manera. Sean $j = 1, \dots, J$ las adquisiciones correspondientes a la señal BOLD obtenida a la salida del equipo de fMRI para un voxel, e y_j el valor de intensidad de ese voxel para el scan j . Se aproxima ese valor con una combinación lineal de $i = 1, \dots, I$

variables predictoras x_{ji} según un conjunto de parámetros β y un término de error ε_j .

$$y_j = x_{j1}\beta_1 + x_{j2}\beta_2 + x_{j3}\beta_3 + \dots + x_{ji}\beta_i + \varepsilon_j$$

Los errores se consideran variables aleatorias normales independientes e idénticamente distribuidas, con media cero y varianza σ^2 .

$$\varepsilon_j \sim N(0, \sigma^2)$$

Una distribución normal es aquella cuya función de densidad de probabilidad corresponde a:

$$\phi_{\mu, \sigma^2}(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right), \quad \text{con } x \in \mathbb{R}$$

Para las x_{ji} , puede formularse el siguiente conjunto de ecuaciones simultáneas;

$$\begin{aligned} Y_1 &= x_{11}\beta_1 + x_{12}\beta_2 + x_{13}\beta_3 + \dots + x_{1i}\beta_i + \varepsilon_1 \\ Y_2 &= x_{21}\beta_1 + x_{22}\beta_2 + x_{23}\beta_3 + \dots + x_{2i}\beta_i + \varepsilon_2 \\ &\vdots \\ Y_j &= x_{j1}\beta_1 + x_{j2}\beta_2 + x_{j3}\beta_3 + \dots + x_{ji}\beta_i + \varepsilon_j \end{aligned}$$

Que se expresa en forma matricial como:

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_j \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & \dots & x_{1i} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} & \dots & x_{2i} \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ x_{j1} & x_{j2} & x_{j3} & \dots & x_{ji} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_i \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_j \end{bmatrix}$$

Y que se sintetiza en notación matricial como: $Y = X\beta + \varepsilon$.

La matriz X se conoce como *matriz de diseño*, ya que expresa el conocimiento sobre el fenómeno en cuestión junto a las condiciones del experimento, y se construye explícitamente a partir de ellos. Los parámetros β no tienen un valor a priori y son una incógnita a determinar de manera tal que el ajuste del modelo a la señal real sea óptimo según algún criterio definido. Cumpliendo el criterio, cada uno de ellos expresa la ponderación en la combinación lineal de la totalidad de la serie de tiempo de la variable predictora

correspondiente a la hora de representar las observaciones; es decir, su magnitud representa la contribución de cada señal artificial del modelo a la señal real que se pretende modelar, para el voxel en cuestión. De esta manera, la matriz de diseño toma forma a partir de las señales que se suponen presentes en el fenómeno, y cuyas contribuciones se quieren individualizar dentro del modelo. Los efectos que no se modelen, serán representados de forma implícita en la totalidad de las variables predictoras y el término de error. La constitución de la matriz de diseño es parte esencial de una buena configuración experimental y es una buena práctica planificar esta última teniendo en cuenta el modelo matemático con el que se quisiera trabajar a posteriori.

Ante la presentación de un estímulo, se espera una respuesta neuronal/vascular acoplada que incremente la intensidad de la señal en las poblaciones neuronales involucradas en la totalidad de su procesamiento. Los primeros elementos, entonces, para la construcción de variables predictoras relacionadas a estímulos son los momentos de inicio (*onset*) de un estímulo y su duración. En el caso de duración virtualmente instantánea, se representa una señal impulso que ocupa en el tiempo la medida mínima posible: 3 segundos en unidades de adquisiciones o *scans* para el TR utilizado en este trabajo, y 0 segundos para el procesamiento según SPM; puede tratarse de llamados verbales, luces que se encienden brevemente, imágenes que se muestran durante poco tiempo, etc. Para duraciones extendidas se representa una función escalón que ocupa los instantes correspondientes a las observaciones que se realizaron bajo la persistencia del estímulo.

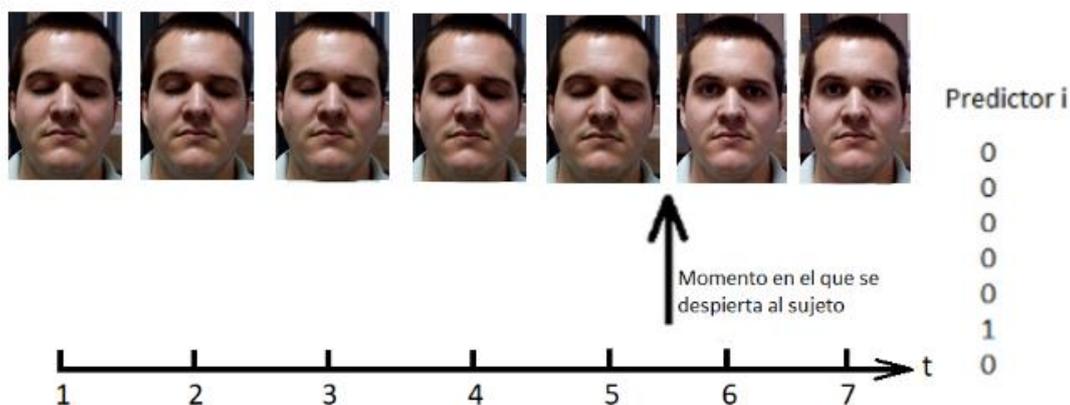


Figura 4.1: Ejemplo de construcción de un predictor para un evento instantáneo.

La aproximación se mejora si se convoluciona el predictor con la respuesta hemodinámica canónica (*HRF*).

Otras variables predictoras pueden incorporarse al modelo, como por ejemplo la señal media, o la correspondiente a líquido cefalorraquídeo, con la intención de que sus parámetros β correspondientes recojan su impacto en la

señal total expresado en su magnitud. Así, los parámetros β asociados a efectos de interés incluirán una cantidad menor de efectos ajenos en el valor final que adquieran.

Estimación de parámetros

Una vez definido el modelo, la siguiente tarea es encontrar valores para los coeficientes β . Normalmente i , la cantidad de parámetros y regresores, es menor que la cantidad de observaciones. El sistema resulta, por lo tanto, sobredeterminado y existen infinitas soluciones que satisfacen las ecuaciones. Entonces se trata de encontrar un conjunto de parámetros que garanticen el mejor ajuste a los datos; esto se realiza en SPM con el método de Mínimos Cuadrados Ordinarios. Los parámetros β encontrados se señalan con $\hat{\beta}$ por ser no valores únicos sino estimaciones de los valores óptimos según el caso.

Un determinado conjunto de estimaciones para valores de β dados por $\hat{\beta} = [\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_i]^T$ conduce a valores ajustados $\hat{Y} = [Y_1, Y_2, \dots, Y_j]^T = X\hat{\beta}$, con errores residuales $\varepsilon = [\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_j]^T = Y - \hat{Y} = Y - X\hat{\beta}$.

La suma cuadrada de residuos es:

$$S = \sum_{j=1}^J \varepsilon_j^2 = \varepsilon^T \varepsilon = \sum_{j=1}^J (Y_j - x_{j1}\hat{\beta}_1 - \dots - x_{ji}\hat{\beta}_i)^2$$

Esta es la función que deben minimizar los parámetros β que mejor ajustan el modelo a los datos.

Ahora bien, si:

$$S = \|Y - X\hat{\beta}\|^2 = (Y - X\hat{\beta})^T - (Y - X\hat{\beta}) = \beta^T X^T X \beta - 2\beta^T X^T Y + Y^T Y$$

Entonces:

$$\frac{\partial S}{\partial \beta} = 0 = 2(X^T X)\beta - X^T Y$$

Así se obtienen las ecuaciones normales $X^T Y = (X^T X)\hat{\beta}$, y los parámetros que las satisfacen se obtienen como: $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$.

No siempre es posible encontrar el factor que requiere una inversión matricial pues puede no existir. Esto sucede particularmente cuando X tiene columnas linealmente dependientes. En SPM, se evitan problemas asociados utilizando la técnica de pseudoinversa de Moore-Penrose, incorporada en MatLab®.

Geoméricamente en \mathbb{R}^3 , se puede pensar en la siguiente analogía: aproximar una observación y_1 con una combinación lineal de dos predictores x_1 y x_2 equivale algebraicamente a minimizar la distancia entre la observación y_1 y un subespacio generado por x_1 y x_2 , los cuales se corresponden con los dos vectores columna de la matriz de diseño.

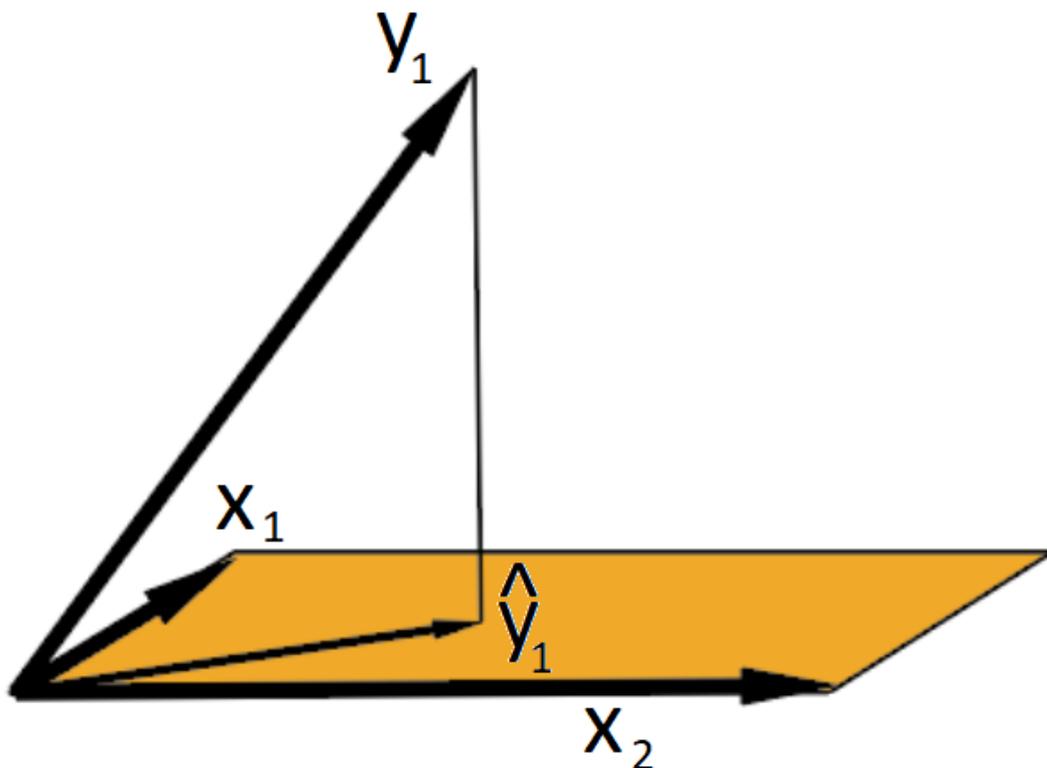


Figura 4.2: Analogía geométrica que explica las variables del modelo.

Inferencia - Test t

Como la magnitud de un parámetro β_i se corresponde con la intensidad de su variable predictora correspondiente a la hora de componer la señal total de un voxel k , si ese predictor se trata de una respuesta hemodinámica canónica que se inicia y dura tanto como un determinado estímulo físico que tiene lugar durante el experimento, a través de la inspección se puede obtener una serie de conclusiones. Como ejemplo, si los parámetros β_i para dos vóxeles k y l , asociados a un predictor que modela un estímulo son diferentes, puede concluirse que las regiones neuronales mapeadas en el espacio normal por esos

vóxeles **tienen actividad fisiológica diferente ante un mismo suceso**; una de ellas “responde” más a un estímulo que la otra. Por otro lado, si el mismo parámetro β_i , para un voxel k , tiene magnitudes diferentes en dos sesiones de fMRI en las que las condiciones experimentales han cambiado (por ejemplo, se ha agregado una tarea), es evidente que **hay una sensibilidad para tal cambio en la actividad neuronal de la región** representada por ese voxel. O, si dos parámetros β_i y β_n para un mismo voxel k tienen diferente magnitud, se supone que la población neuronal k demuestra mayor actividad en respuesta a uno u otro estímulo (o circunstancia) representado por β_i y β_n .

El insumo principal para la herramienta de esta sección son los parámetros β , y el método consiste esencialmente en las comparaciones que puedan hacerse entre ellos y entre variantes de las circunstancias de adquisición. Las comparaciones se realizan a través de herramientas estadísticas para probar cuantitativamente su significación. Particularmente, una prueba t ofrece una posibilidad para trabajar con muestras no muy numerosas de poblaciones que se supone siguen una distribución normal. Se cuantifica un valor t que, según una distribución de T-Student³⁰ permite construir intervalos de confianza para realizar afirmaciones, por ejemplo que dos medias son iguales, a través de una prueba de hipótesis

En SPM, se compara a través de pruebas de hipótesis a partir de combinaciones lineales de los parámetros β según coeficientes de un vector columna “ c ” especificado por el usuario, y se denominan **contrastés**.

Por ejemplo, supóngase que se quieren comparar las medias de dos grupos, en un modelo cuya matriz de diseño tiene únicamente dos columnas que indican con 1 y 0 la pertenencia a uno u otro grupo, y parámetros $\beta^T = [\mu_1 \mu_2]$ como las medias de los grupos. Al tomar la hipótesis nula $\mu_1 = \mu_2$, es decir, las medias de los grupos son iguales, se evalúa como $c^T \beta = 0$, donde c^T es $[1 -1]$.

Se demuestra que los parámetros estimados tienen distribución normal $\hat{\beta} \sim N(\beta, \sigma^2 (X^T X)^{-1})$ con σ^2 varianza residual, que puede ser estimada.²⁹

Para un vector columna c , con L pesos, construido para realizar una combinación lineal de parámetros β , $c^T \hat{\beta} \sim N(c^T \beta, \sigma^2 c^T (X^T X)^{-1} c)$, donde nuevamente σ^2 es la Varianza residual, y puede ser estimada.

Entonces se puede calcular un estadístico t :

29 J. Ashburner, K. Friston, “*Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*”. Academic Press, University College London. 2007. 540, equation 8.10.

$$\frac{c^T \hat{\beta} - c^T \beta}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \sim t_{J-1}$$

Y la hipótesis $H = c^T \beta = d$; siendo “ d ” cualquier número real, se evalúa calculando:

$$T = \frac{c^T \hat{\beta} - d}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}}$$

Volviendo al ejemplo anterior, si se suponía $c^T \beta = 0$, entonces el estadístico se calcula como:

$$T = \frac{c^T \hat{\beta} - d}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} = \frac{c^T \hat{\beta}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}}$$

Cuyo denominador es el valor ya expresado $\mu_1 - \mu_2$. Para calcular el denominador, se recuerda que la primera columna de la matriz de diseño contiene n_1 valores iguales a “1” y n_2 valores iguales a “0”; la segunda columna tiene valores 1 y 0 cuyo orden se encuentra invertido respecto a los de la primera columna. Esto significa que, donde en la primera columna haya un valor igual a “1”, en la segunda columna habrá uno igual a “0” y viceversa. A su vez, n_1 y n_2 denotan la cantidad de observaciones correspondientes a los grupos 1 y 2. Así dan cuenta de la pertenencia a cada uno de ellos.

Por lo tanto:

$$(X^T X) = \begin{pmatrix} n_1 & 0 \\ 0 & n_2 \end{pmatrix}, \quad (X^T X)^{-1} = \begin{pmatrix} 1/n_1 & 0 \\ 0 & 1/n_2 \end{pmatrix}$$

y:

$$c^T (X^T X)^{-1} c = 1/n_1 + 1/n_2$$

Siendo entonces el estadístico:

$$T = \frac{\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2}{\sqrt{\hat{\sigma}^2(1/n_1 + 1/n_2)}}$$

que servirá para obtener un valor p que según un nivel de significación alfa determinado servirá como criterio para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

De esta forma se prueban, estadísticamente, en qué regiones y en qué circunstancias es significativamente mayor la respuesta a un determinado estímulo. Para finalizar la descripción del enfoque, se recuerda que el desarrollo expuesto para un único voxel se replica para todos los del volumen cerebral para así construir conclusiones en base a regiones, más que en cuanto a vóxeles individuales.

Los resultados se informan reconstruyendo sobre un volumen cerebral el valor T correspondiente a cada uno de los vóxeles.

Implementación

Para el análisis de **Primer nivel**, se construyó una matriz de diseño X con 12 predictores. De ellos, 8 fueron construidos a partir del modelado de fenómenos que no son de interés directo. Estos son:

- **Movimientos:** seis predictores, tres de traslación (en ejes x , y , z) y tres de rotación (roll, pitch, yaw).
- **Predictor de señal media:** con valor igual a 1 durante toda la serie.
- **Líquido cefalorraquídeo:** si bien su adición a la matriz de diseño no es algo convencional, fue agregada luego de comprobar su utilidad y necesidad para la obtención de una señal más limpia. Se definieron regiones esféricas centradas en los ventrículos laterales utilizando el toolbox de MatLab® “MarsBaR” y se capturaron los valores de su señal de fMRI, para constituir con ella el predictor. Así, los parámetros β correspondientes a esta columna tendrán un peso correspondiente a la presencia de esta señal en la señal total, y se evitará su inclusión implícita en los parámetros asociados a las demás columnas de X .

Los 4 restantes fueron elaborados a partir de la información provista en los archivos HDF5:

- **Predictor Sueño:** Bloques que indican el inicio y la duración de cada período de sueño. Se construyen a partir de la convolución de funciones escalón con la función hrf canónica.

- **Predictor Despierto:** Bloques contruidos de manera similar, pero para momentos en los que el sujeto se encontraba despierto.
- **Predictor Despertar 1:** Eventos de duración unitaria (como aproximación a una duración infinitesimal) que se modelan como la convolución entre funciones impulso y funciones hrf canónicas. Los impulsos tienen lugar en los instantes en los que el sujeto se despierta, y el último nivel de profundidad de sueño registrado según la clasificación de EEG es NREM 1.
- **Predictor Despertar 2:** Similar al caso anterior, pero como modelo de eventos de despertar para los que el sueño es del tipo NREM 2 según el registro de EEG.

A lo largo del trabajo fueron evaluados numerosos contrastes de manera exploratoria. Los de mayor interés y facilidad de interpretación son los calculados a partir de:

- **Contraste 1:** Estado de sujeto dormido versus estado de sujeto despierto.
- **Contraste 2:** Evento de despertar desde profundidad de sueño NREM 1 versus evento de despertar desde sueño NREM 2. En este caso, se incluyeron dos predictores más que corresponden a la derivada temporal de cada uno de los predictores y que se contabilizaron con los mismos coeficientes en la combinación lineal de contraste.

Para el análisis de **Segundo nivel** se realizó un test-t para evaluar la significación estadística de los contrastes individuales. En él, los resultados del *primer nivel* expresados a través de los valores de los parámetros β constituyen los valores de entrada para una prueba de hipótesis con condición nula $H_0 = \mu_i - \mu_j = 0$. Es decir, se comprueba si los pesos β de un predictor presenta diferencias estadísticamente significativas en dos condiciones experimentales diferentes, para cada voxel del volumen. Los resultados serán validados o no en función de la totalidad de la muestra.

Resultados

En los siguientes resultados, se muestran los valores t obtenidos mapeados para cada voxel de los volúmenes cerebrales. Los valores que se exhiben se corresponden todos con **valores p inferiores** en todos los casos a un valor umbral de **0.001**.

Contraste 1

En sujeto dormido (*valores positivos*) activación en **corteza visual**. En sujeto despierto (*valores negativos*), activación en **tálamo, ganglios basales y corteza auditiva**. Lateralidad: leve énfasis derecho.

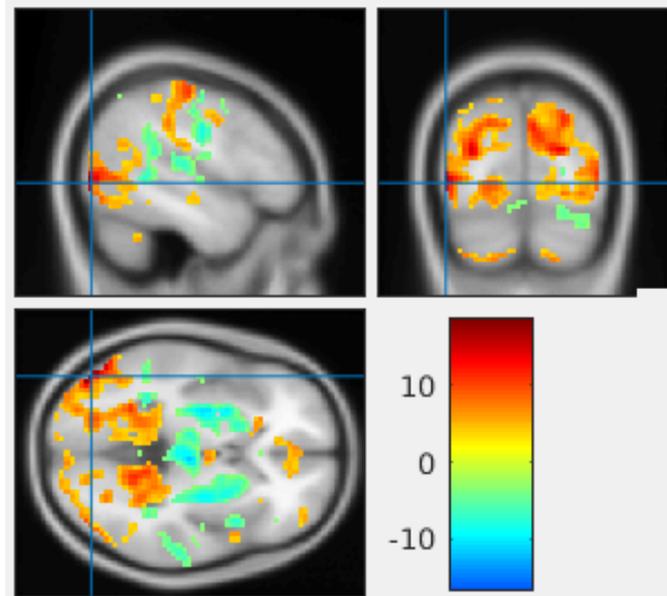


Figura 4.3: Contraste 1 – Se señala el máximo global ubicado en giro occipital inferior, área de Brodmann 18. Coordenadas MNI: $x = -48$; $y = -79$; $z = -1$.

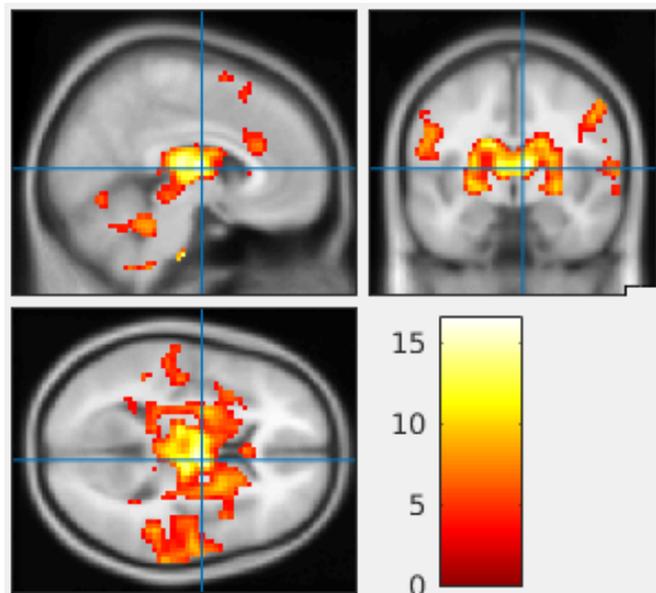


Figura 4.4: Contraste 1 – Al visualizar solamente el valor absoluto de los valores negativos, se señala el mínimo global, ubicado en el núcleo ventral anterior del tálamo derecho. Coordenadas MNI: $x = 6$; $y = -7$; $z = 8$.

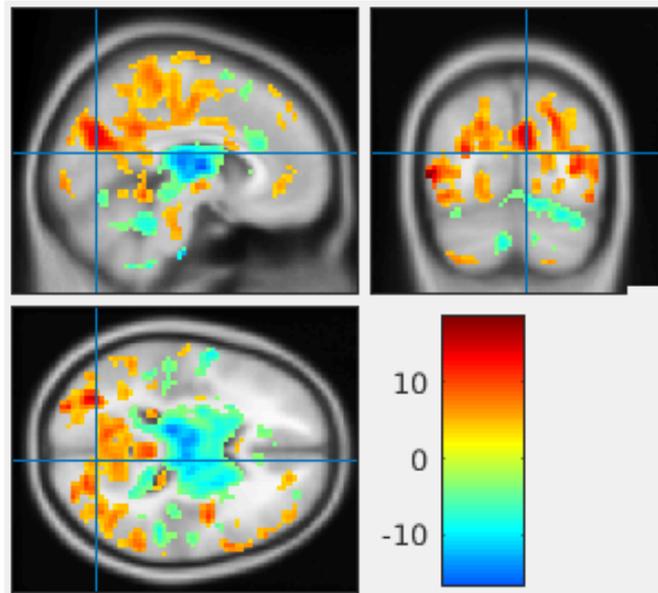


Figura 4.5: Contraste 1 – Se señala otra zona de activación ubicada en cúneo y surco calcarino (área de Brodmann 18). Coordenadas MNI: $x = 7$; $y = -73$; $z = 16$.

Contraste 2

Como características del mismo podemos mencionar un mínimo global muy aislado; máximo global claramente marcado; lateralidad: leve énfasis derecho.

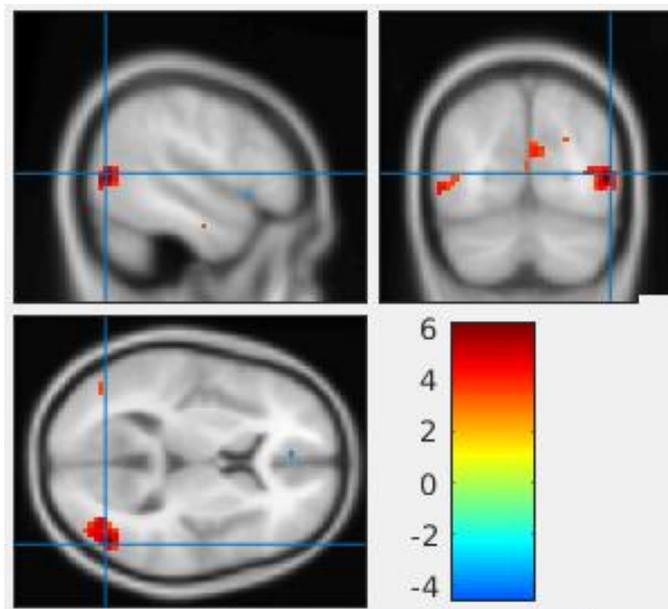


Figura 4.6: Contraste 2 - Se observa activación bilateral con un máximo global en la corteza de la Unión Temporoparietal derecha (TPJ). Coordenadas MNI: $x = 51$; $y = -70$; $z = 8$.

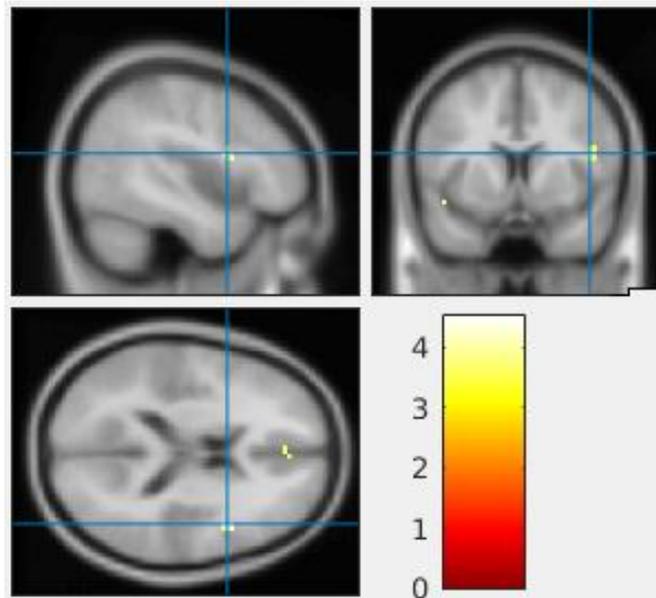


Figura 4.7: Contraste 2 - Se señala el mínimo global (valor absoluto) ubicado en cercanías a la ínsula, área 13 de Brodmann. Coordenadas MNI: $x = 45$; $y = 8$; $z = 17$.

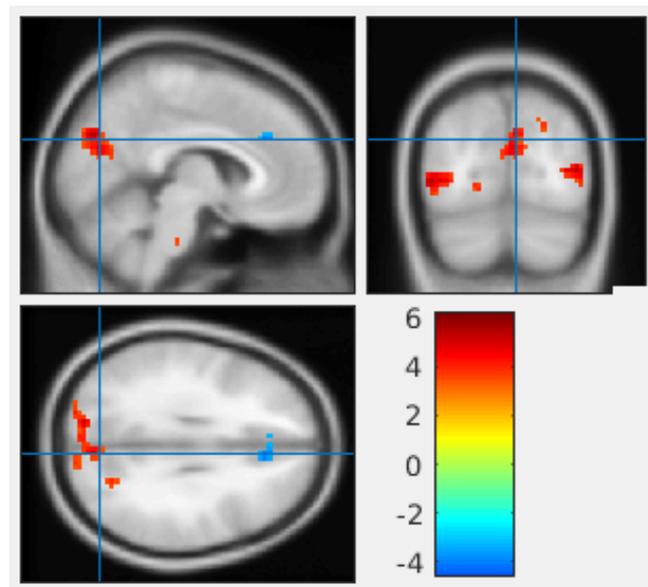


Figura 4.8: Contraste 2 - Se señala activación de gran magnitud ubicada en corteza visual de asociación y TPJ, próximo al área 18 de Brodmann. Coordenadas MNI: $x = 6$; $y = -75$; $z = 28$.

Discusión

Cuando la técnica de fMRI se volvió masiva y se comenzó a recartografiar el cerebro (partiendo de lo que se sabía en base a lesiones cerebrales de ciertos individuos y de trastornos del comportamiento), los contrastes interesantes eran entre condiciones marcadamente diferentes. Por ejemplo “ver” versus “oír” (que produce una gran respuesta en la corteza visual) o “mover la mano derecha” versus “mover la mano izquierda” (que activa la corteza motora izquierda, contralateral al movimiento). Hoy este tipo de actividad se conoce perfectamente

y replica a diario en estudios clínicos. Los contrastes que resultan interesantes en la actualidad son más sutiles, intentan buscar diferencias entre condiciones casi iguales con algún matiz, que asocie activación cerebral en alguna zona puntual con alguna tarea cognitiva compleja. Nuestro estudio, sin embargo, se asemeja más al primer tipo de contraste, ya que nos adentramos en territorio prácticamente desconocido, el proceso de despertar. Por esto, esperábamos que nuestros contrastes, entre condiciones disímiles como “estar dormido” versus “estar despierto” resulte en una amplia red de activaciones. Ese fue el caso, encontramos que las personas despiertas tienen mayor actividad en áreas clave para el funcionamiento cerebral como el tálamo, ganglios basales y giro frontal inferior. Los sujetos dormidos muestran más actividad en áreas posteriores del cerebro como la corteza visual y cúneo.

Nuestro **contraste 2** -*despertarse desde sueño ligero versus despertarse desde sueño profundo*- compara condiciones suficientemente similares como para producir resultados en zonas puntuales del cerebro. Resulta muy interesante la obtención, al despertarse desde sueño profundo, de la corteza frontal derecha y la corteza prefrontal ventral, en cercanías de la ínsula. Esto sugiere que dichas áreas cumplen un rol específico en el proceso de despertar propiamente dicho. Por otra parte, los sujetos que se despiertan de sueño leve tienen mayor actividad en corteza temporoparietal. A diferencia del contraste inverso, esta área encontrada resulta novedosa e interesante en el contexto de despertar, por lo que requiere más estudio.

Vemos activaciones bastante distribuidas en el cerebro, producto de contrastes entre condiciones disímiles.

Capítulo 5: Conectividad y Análisis de Semilla

Conectividad

La conectividad entre regiones neuronales puede interpretarse en un sentido estructural -vínculos físicos entre neuronas, a través de axones y sinapsis- o en uno funcional -interacción entre regiones del cerebro que pueden o no tener vínculo físico directo, pero que demuestran involucrarse simultáneamente en una tarea-. La primera suele estimarse a través de imágenes adquiridas con una secuencia particular (*Diffusion Weighted Image, DWI*) de RMN. La segunda, de diversas maneras, a partir de fMRI (BOLD). La pregunta es, en este caso, ¿qué regiones neuronales muestran actividad sincrónica? Este tipo de análisis complementa los análisis clásicos basados en activaciones y contrastes, que vimos en el capítulo anterior.

Para un par de series temporales X e Y , correspondientes a vóxeles diferentes del mismo volumen, se calcula el coeficiente de correlación de Pearson;

$$rho(X, Y) = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\left(\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \sum_{j=1}^n (Y_j - \bar{Y})^2\right)^{\frac{1}{2}}} \quad 30$$

Esta medida suele elegirse por la facilidad de su cálculo, que no requiere series temporales largas -esencial en fMRI, con su tasa de muestreo del orden de segundos-, y permite responder varias preguntas interesantes: ¿están dos zonas cerebrales realmente conectadas? si lo están, ¿cuál es el sentido de la información? ¿qué zona influye a la otra? Este sirve como medida cuantitativa de actividad conjunta de las señales y es uno de los métodos estándar en la bibliografía. Las limitaciones del análisis tienen que ver con las de la cuenta misma; no es una medida de causalidad ni de direccionalidad alguna en la relación que se infiere, sino que está más cerca de una medida de simultaneidad. La correlación permite, sin embargo, particionar el cerebro en redes funcionales, definidas como zonas con actividad temporal similar, y de esta manera conocer la organización general cerebral.

Se realiza para todos los vóxeles o regiones que se desee y se representan los resultados en matrices en las que el lugar a_{ij} es el coeficiente de correlación para las series temporales de los vóxeles i y j . Debido a la complejidad que se alcanza, se facilita su interpretación posterior definiendo

30 Douglas C. Montgomery, George C. Runger, “*Probabilidad y Estadística aplicadas a la Ingeniería*”, Editorial McGraw Hill. Segunda edición.

regiones de interés (*ROI – Region of Interest*) que suelen responder a criterios anatómicos (zonas físicas del cerebro) o funcionales (redes entre zonas cuya interacción se conoce) previo al cómputo de conectividad. La señal en cada región toma un valor determinado, como el promedio entre la señal de todos los vóxeles, resultando en un proceso de submuestreo.

Implementación

A partir de la literatura utilizada, se consideraron 264 ROIs formadas por alrededor de 10 voxels cada una, que definen 14 redes siguiendo un criterio funcional y no esencialmente anatómico. Es decir, no necesariamente las regiones serán contiguas, sino que participan de manera conjunta en funciones bien definidas. Además, una región en particular pertenece a una única red funcional.

Se adjunta como Anexo 1 el consenso a partir del cual se han definido estas redes y regiones.

El método se aplicó para la serie de tiempo de 14 redes funcionales definidas como: ^{31 32}

1. Uncertain.
2. Sensory somatomotor hand.
3. Sensory/somatomotor Mouth.
4. Cíngulo-opercular Task Control.
5. Auditory.
6. Default Network.
7. Memory retrieval.
8. Ventral attention.
9. Visual.
10. Fronto-parietal Task Control.
11. Salience.
12. Subcortical.
13. Cerebellar.
14. Dorsal attention.

31 Thomas Yeo, Fenna Krienen et al., “*The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity*”. *J Neurophysiol*, **106**. 2011. 1125–1165.

32 J. Power, A. Cohen, S. Nelson, “*Functional Network Organization of the Human Brain*”. *Neuron*, **72**. 2011. 665-678.

Para cada sesión de adquisiciones, se truncaron las series correspondientes a todos los bloques categorizados como sujeto dormido y sujeto despierto. Luego se calculó el coeficiente de correlación entre cada par de vóxeles para cada caso por separado, resultando en una matriz de conectividad para la condición de “sujeto dormido” y una para la condición de “sujeto despierto”, para cada uno de los bloques presentes de esa sesión. A continuación, se promediaron las matrices homólogas, para tener una única estructura de conectividad promedio de cada clase para cada sesión (50 en total). Finalmente, se promediaron las matrices de todas ellas, para contar con un par final promedio para la totalidad de los datos. A continuación, se presentan dichas matrices en la **Figura 5.1**;

Resultados y discusión

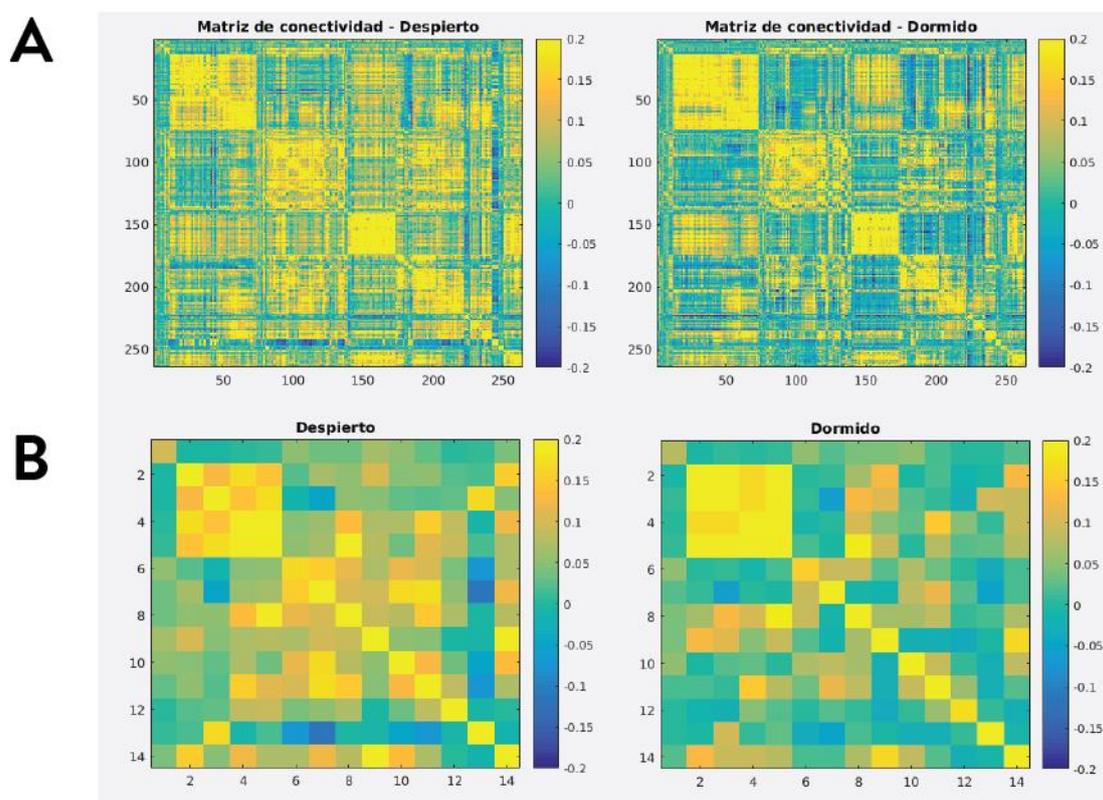


Figura 5.1: Matrices de conectividad para tramos “Dormido” y “Despierto”. El elemento a_{ij} de la matriz representa el valor de conectividad (Pearson) entre las señales correspondientes a las regiones i y j . El ordenamiento de las regiones en la matriz está dado por el consenso utilizado, donde se presentan de manera contigua las regiones pertenecientes a una misma red. **A)** para las 264 ROIs, y **B)** para los agrupamientos de las regiones en 14 redes funcionales.

De las imágenes anteriores surge que por lo general hay mayor correlación entre las redes cuando el sujeto se encuentra despierto (valores más positivos), mientras que, por ejemplo, en la red 13 (Cerebelar), presenta mayor correlación con la mayoría de las demás áreas cuando el sujeto se encuentra

dormido sin perder por completo, sin embargo, cierta coherencia u ordenamiento incluso durante el sueño.

El valor de la correlación entre las redes neuronales 2, 3, 4 y 5 (redes sensorial y somatomotoras, control de tareas cíngulo opercular y auditivas) es también mayor cuando el sujeto está dormido.

En la **Figura 5.2** se presenta un diagrama de barras sobre los valores de conectividad media interred de las distintas áreas, comparando su valor para los estados “dormido” y “despierto”. En la **Figura 5.3**, valores de conectividad media intrared, y en la **Figura 5.4**, un diagrama de la tasa de conectividad entre ellas.

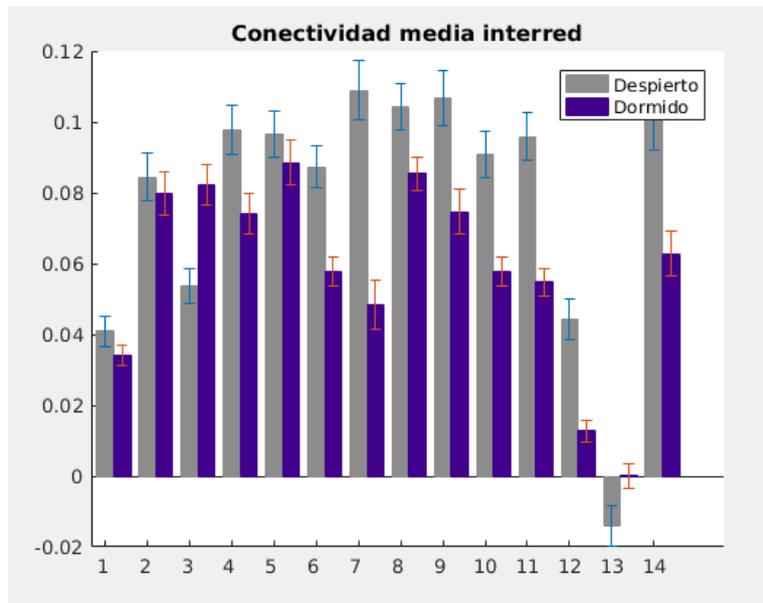


Figura 5.2: Diagramas de barras de conectividad media interred, según estados “despierto” y “dormido”.

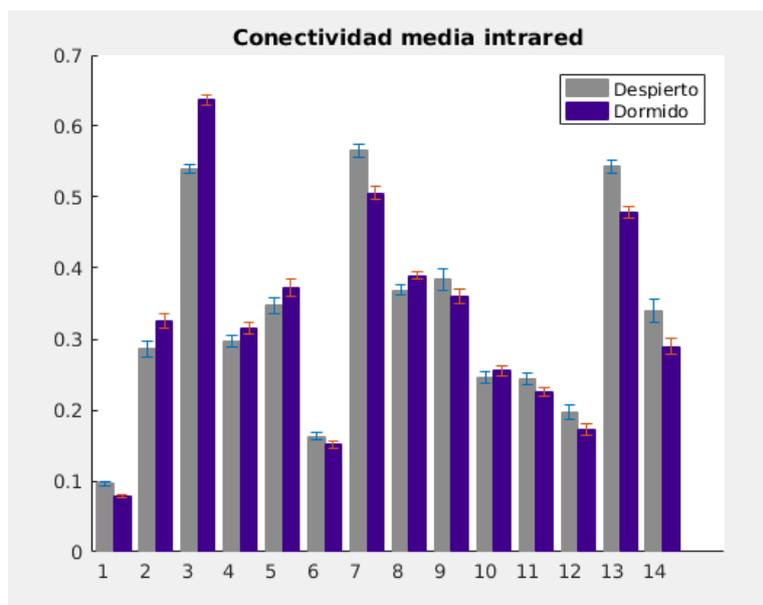


Figura 5.3: Diagramas de barras de conectividad media intrared, ellas según estados “despierto” y “dormido”.

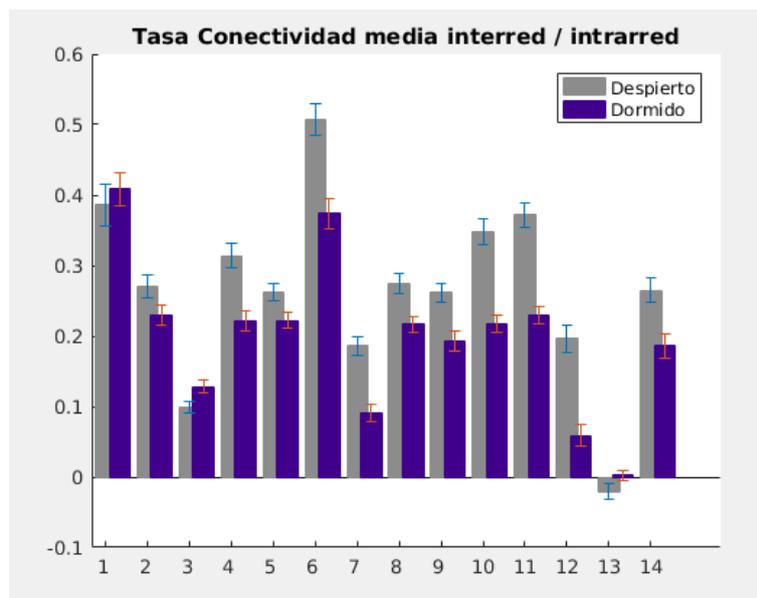


Figura 5.4: Diagramas de barras de la tasa de conectividad entre los estados “despierto” y “dormido”.

Al observar el diagrama de conectividad interred (**Figura 5.2**), en la mayoría de las redes neuronales se observa tendencia hacia una mayor conectividad entre redes cuando el sujeto se encuentra despierto (en especial las redes frontoparietales y de atención), con excepción de la red sensorial somatomotora (3), la cual tiene mayor correlación con otras redes cuando se duerme. Cabe aclarar que, para las redes sensorial somatomotora (2) y auditiva (5), las diferencias pueden ser atribuidas a la misma varianza de la distribución de los valores y no necesariamente a una diferencia propia de los valores de conectividad.

Si analizamos el diagrama de conectividad intrared (**Figura 5.3**), podemos observar que esta no presenta tanta variación relativa si se comparan las diferencias con los valores absolutos de las correlaciones, y también que existe mayor correlación cuando el sujeto está despierto en las redes sensorial somatomotoras (2 y 3), control de tareas cíngulo-opercular (4), auditiva (5), atención ventral (8) y control de tareas frontoparietal (10), mientras que en las redes por defecto (6), recuperación de la memoria (7), cerebelar (13) y atención dorsal (14), la correlación es mayor cuando el sujeto se encuentra durmiendo.

Esto es concordante con la idea de que durante la etapa consciente las distintas redes cerebrales se integran para un funcionamiento óptimo cerebral, lo cual también se nota en la tasa conectividad interred / intrared (**Figura 5.4**), cuando el sujeto está despierto sus redes se interconectan mucho más unas con otras (con respecto a su conectividad basal intrared) que cuando están dormidos.

Análisis de semilla (Seed-based Analysis)

El análisis de semilla es centralmente una herramienta para explorar resultados referidos al cómputo del mismo coeficiente que cuantifica la conectividad, correlación de Pearson, pero con énfasis en áreas predefinidas. Muchas veces no estamos interesados en las correlaciones que tienen todos los vóxeles del cerebro, sino que nos interesa alguna región en particular que presuponemos clave para la tarea o condición en estudio. Por ejemplo, si estudiamos la reacción cerebral al miedo, nos interesará conocer cómo la amígdala, región clave en el procesamiento emocional, responde ante estímulos que generen miedo. A partir de la selección de una ROI -por ejemplo, tálamo- que llamaremos semilla, se calcula la correlación entre su señal y las correspondientes a los vóxeles de todo el volumen cerebral en lugar de calcular la correlación entre todos los pares posibles de señales, como se hace en el caso anterior de análisis de conectividad estándar.

El valor radica en que, debido a esta simplificación, se pueden mapear los valores sobre un volumen cerebral, agregando una herramienta de visualización que entrega la información de inmediato.

Implementación

Se calcularon los valores de conectividad entre una semilla y cada voxel del volumen cerebral, para cada uno de los bloques "dormido" de una sesión. Luego, se promediaron los valores correspondientes a todos los bloques teniendo así un valor único de conectividad semilla-voxel para cada uno de los vóxeles del volumen, para cada sesión. Agrupados en un vector columna, se tienen 50 vectores de conectividad "dormido", uno por sesión. La misma operación se realizó para el estado "despierto", resultando en 50 vectores de conectividad "despierto". Los únicos vóxeles que se agrupan como una ROI son los que corresponden a la semilla utilizada. El resto de los vóxeles conserva su individualidad, sin ser agrupado en regiones.

Se definieron para ello cuatro regiones semilla como referencia:

- Ínsula / corteza frontal derecha.
- Protuberancia anular.
- Tálamo.
- Corteza auditiva.

Las primeras tres fueron elegidas por su importancia reportada en el fenómeno del despertar en el Capítulo 4: Modelo General Lineal – Mapas de Activación, y la corteza auditiva por tratarse de un estímulo auditivo el que despertó a los sujetos en el experimento.

Para cada una de las semillas por separado, de manera independiente y desvinculadas entre ellas, se realizó un *Test-t* *pareado* con los datos correspondientes a las 50 sesiones, en el que la condición variante fue el estado de sueño o vigilia de cada sesión.

En el caso de la semilla tálamo, por ejemplo, se cuenta con 50 conjuntos de valores de conectividad para el tálamo y cada uno de los vóxeles del volumen cerebral en el caso despierto, y otros 50 en el caso dormido. La pregunta que se aborda con este análisis es la siguiente. La conectividad entre un voxel k, y la semilla, tálamo, ¿cambia al despertarse o dormirse?

En este ejemplo, se tienen 50 valores de conectividad tálamo-voxel k en estado dormido y otros tantos en estado despierto. Un test t pareado se realiza para el voxel k comparando las muestras correspondientes a los dos estados. Esto permitirá valorar si las diferencias encontradas son significativas o son casuales. En el caso del tálamo, se completa el análisis cubriendo la totalidad del volumen.

A los valores t calculados, les corresponden valores p que se dispusieron sobre la posición que le corresponde a cada voxel del volumen cerebral reconstruyendo un mapa. El mapa de valores p permitió valorar en qué vóxeles los valores de correlación con la semilla presentan diferencias estadísticamente significativas entre las dos condiciones probadas para cada caso, dormido y despierto.

Resultados

Tramo “Despierto”

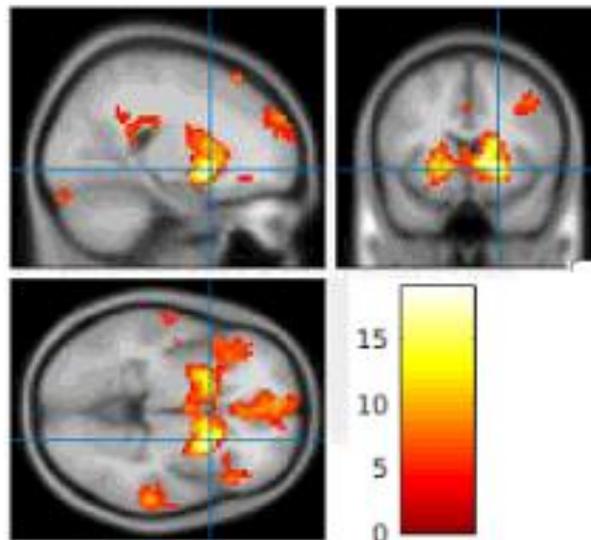


Figura 5.5: Ubicación de la Semilla: Corteza auditiva. Se observa un valor de conectividad alto para núcleo caudado (ganglios basales), bilateral y también tálamo. Valor $p < 0.00001$. Coordenadas MNI: $x = 21$; $y = 11$; $z = -4$.

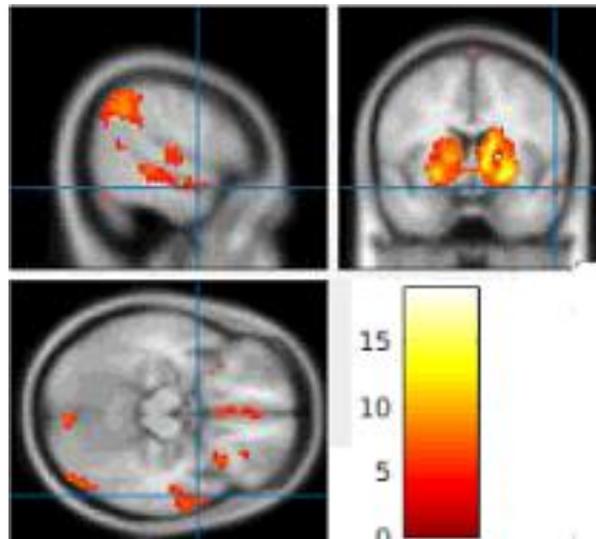


Figura 5.6: Ubicación de la Semilla: Corteza auditiva. Se observa un valor de conectividad alto para Frontal Inferior/Ínsula, lado derecho también regiones frontales”. Valor $p < 0.00001$. Coordenadas MNI: $x = 45$; $y = 29$; $z = -10$.

Tramo “Dormido”

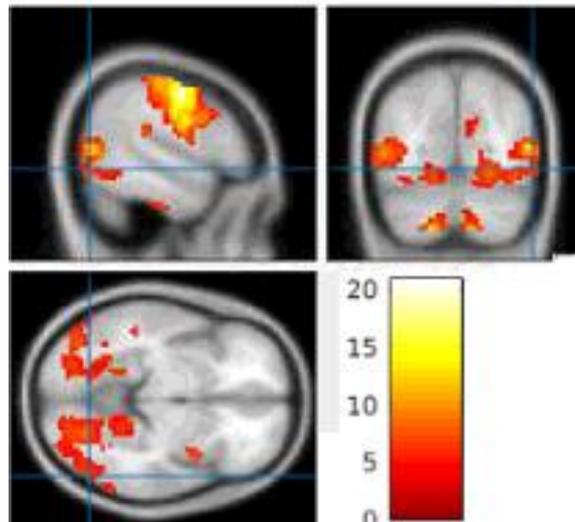


Figura 5.7: Ubicación de la Semilla: Corteza auditiva. Se observa alta conectividad con corteza occipital visual. Valor $p < 0.00001$. Coordenadas MNI: $x = 54$; $y = -70$; $z = -7$.

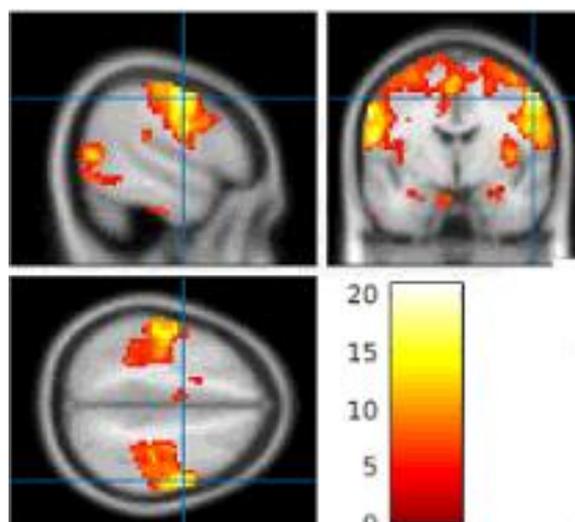


Figura 5.8: Ubicación de la Semilla: Corteza auditiva. Se observa muy alta conectividad con corteza motora. Valor $p < 0.00001$. Coordenadas MNI: $x = 54$; $y = -4$; $z = 47$.

Discusión

El énfasis en este capítulo fue puesto en el aprendizaje de técnicas de análisis que complementen los análisis basados en activaciones, que residen en una porción independiente de la señal BOLD (las ondas más lentas, que resultan del filtrado de la señal). El volumen de análisis y comparaciones posibles es altísimo, por lo que en este trabajo nos limitamos a comentar a trazos gruesos un panorama general de ambos análisis de conectividad.

La primera observación a hacer es que, en promedio, la condición “despierto” exhibe mayor conectividad funcional que la condición “dormido”, en consonancia con lo reportado en la literatura. En particular, ciertas redes funcionales cambian marcadamente entre condiciones, como las redes dorsales y ventrales de atención, y redes ejecutivas.

El análisis de semilla muestra resultados consistentes con los del capítulo precedente. Reportamos por simplicidad sólo los resultados usando como semilla la corteza auditiva. Vemos que en sujetos despiertos la corteza auditiva se conecta con zonas frontales/talámicas, y con zonas posteriores/visuales en sujetos dormidos, en consistencia con lo encontrado en el capítulo anterior.

Capítulo 6: Mapas de Retraso

Los análisis anteriores examinan características de activación espacial, es decir sobre la topología cerebral. Se asume en estos, de manera implícita, que la actividad es exactamente sincrónica, o que las eventuales asincronías quedan enmascaradas por la baja resolución temporal de la resonancia magnética funcional. Para complementarlos se desarrolla recientemente^{33,34} una herramienta que permite incorporar la dimensión temporal a una escala de tiempo mucho menor que la tasa de muestreo: se trata de identificar secuencias de actividad que puedan producirse en el cerebro ante un estímulo determinado, cuantificando una medida de “retraso” de la actividad de una región con respecto a otra. Esta medida de retraso para nuestros objetivos es ideal, ya que nos permitirá conocer la dinámica entre zonas cerebrales asociadas al momento de despertar.

A continuación, describimos brevemente el análisis y presentamos los principales resultados que obtuvimos con él.

Para dos series temporales x_i y x_j , correspondientes a dos voxels, i y j , se calcula la covarianza para todos los posibles desplazamientos de una de ellas sobre la otra. Es decir,

$$C_{x_i x_j}(\tau) = \frac{1}{T} \sum x_i(t + \tau) x_j(t)$$

Se define el *lag* (retraso) entre las señales como el valor de τ para el cual $C_{x_1 x_2}(\tau)$ es máximo. A continuación, para ganar resolución por encima de la discretización de la adquisición de las imágenes (una cada tres segundos), se realiza una interpolación polinomial cuadrática a partir de los datos $\tau-1$, τ y $\tau+1$; $C_{x_i x_j}(\tau - 1)$; $C_{x_i x_j}(\tau)$; $C_{x_i x_j}(\tau + 1)$. Así se identifica el valor para el cual la covarianza entre las señales es máxima, $\tau_{\text{máx}}$, ya sin restricción de que la medida de tiempo sea discreta.

33 Mitra, A., Snyder, A. Z., Hacker, C. D., & Raichle, M. E., “Lag structure in resting-state fMRI”. *Journal of Neurophysiology*, **111**, 11. 2014. 2374–2391.

34 Mitra, A., Snyder, A. Z., Blazey, T., & Raichle, M. E., “Lag threads organize the brain’s intrinsic activity”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 17. 2015. E2235–E2244.

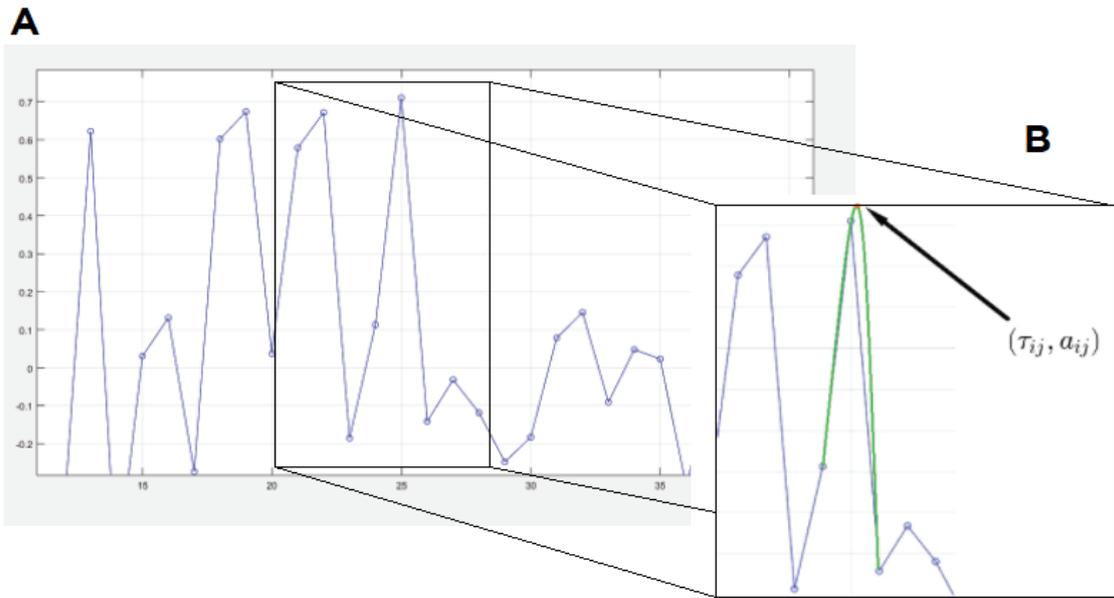


Figura 6.1: **A)** Valores de covarianza en el eje vertical, y desfase entre señales en el eje horizontal, para dos señales x_i y x_j . **B)** En el recuadro ampliado, en verde se esquematiza la interpolación con un polinomio de segundo grado para definir el nuevo retraso máximo $\tau_{m\acute{a}x}$ con valor de covarianza a_{ij} .

Esta primera etapa se completa calculando el lag entre cada par de señales correspondientes a todos los vóxeles de un volumen cerebral, para una serie de adquisiciones de fMRI correspondientes al período experimental de interés. Se genera un ordenamiento en forma matricial que se indica como matriz *TD* (*Time Delay*) que tiene elementos $a_{ij} = \tau_{ijm\acute{a}x}$ y que por lo tanto es antisimétrica y tiene en su diagonal valores iguales a cero.

$$TD = \begin{bmatrix} \tau_{1,1} & \cdots & \tau_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ -\tau_{1,n} & \cdots & \tau_{n,n} \end{bmatrix}$$

Hasta aquí, puede utilizarse esta información para los primeros resultados. Correspondiendo cada fila y cada columna de la matriz a un voxel de la imagen, si se toma la media en cualquiera de las dos direcciones, se obtiene un vector que expresará en el lugar i el retraso medio de esa señal temporal con respecto a todos los demás vóxeles. Es útil trabajar con ROIs en lugar de vóxeles a fines de facilitar la interpretación. Puede construirse de esta forma un **mapa de retrasos medios** que permite a través de una inspección directa valorar posibles orígenes y propagación de las señales neuronales generalizadas.

$$T_p = (1/n) \left[\sum_{j=1}^n \tau_{1,j} \cdots \sum_{j=1}^n \tau_{n,j} \right]$$

Hilos - Lag threads

El mapa de retrasos medios nos permite conocer la dinámica temporal entre zonas cerebrales, es decir, qué zonas cerebrales anteceden a otras. Sin embargo, este mapa de retrasos es el promedio de muchos procesos en principio independientes que tienen lugar en un momento dado en el cerebro. El enfoque se complementa con una descomposición de la estructura de señales desfasadas en elementos espacio temporales de propagación de la actividad neuronal, realizado a partir de un análisis de componentes principales (PCA), a través del cálculo de valores y vectores propios, que se desarrolla a continuación.

En este caso el interrogante que se busca responder es, ¿existen secuencias de actividad independientes entre ellas (que llamaremos **hilos** o **lag threads**)? Es decir, se indaga acerca de la estructura de retrasos alcanzada; ¿es posible que sea el resultado de una composición de procesos fisiológicos diferentes? O en todo caso, ¿es posible describirla como tal?

Las respuestas se buscan a partir del cálculo de valores y vectores propios de la matriz de covarianza asociada a la matriz TD . En primer lugar, se le sustrae a cada columna de la matriz de retrasos, la media de cada una de ellas. Luego, se obtiene la matriz de covarianza como:

$$\left(\frac{1}{m}\right)[TD_z]^T [TD_z] = C$$

Donde TD_z es la matriz de retrasos de media $\mu_j = 0$ para cada columna j , y m la cantidad de filas de la misma. Se buscan los valores propios (diagonal de la matriz diagonalizada D) y las matrices de vectores propios asociados a ellos (V), de manera tal que diagonalicen la matriz C .

$$CV = VD; \therefore C = VDV^T$$

Cada una de las columnas de V , vectores propios de C , constituye la base de un subespacio propio asociado a un valor propio diferente. Entre todos, forman un conjunto que es por lo tanto linealmente independiente (y más aún ortogonal) y que constituye a su vez una base del espacio al que pertenece C . Así, se expresa a la matriz de covarianza en función de componentes independientes, que en analogía geométrica definen direcciones ortogonales una a la otra.

Puede conocerse la contribución a la señal total (la proporción de varianza explicada) que caracteriza una columna i de V , el i -ésimo vector propio, a través de los valores propios de V de la siguiente manera:

$$\frac{\lambda_i}{\sum \lambda_i}$$

Donde λ_i es el i -ésimo valor propio, que corresponde a ese vector, y la sumatoria es para todos los vectores propios.

Se define como L a la proyección de la matriz TD_z , escalada según un factor, sobre la matriz de vectores propios:

$$L = \left(1/\sqrt{m}\right) [TD_z]V$$

Cada fila i de TD_z contiene en la columna j el retraso del voxel i con respecto al voxel j . Es decir, la estructura de retrasos de todo el volumen con respecto a la señal del voxel i como referencia central. Entonces el producto interno entre esa fila y cada columna de V , constituye la proyección de la estructura de retrasos respecto a la señal del voxel i sobre los vectores propios de la base del espacio.

Cada una de las columnas de L , de esta manera, representa la componente de TD_z a lo largo de la dirección determinada por un vector propio. Así, se descompone la estructura de retrasos total en componentes espacio temporales independientes que se denominan hilos. Cada uno de ellos puede ser graficado para su visualización sobre un volumen cerebral para una apreciación directa.

Esta metodología ha sido descrita para experimentos desarrollados bajo el paradigma de resting-state fMRI, estados de sueño o vigilia aislados.³³ Su aplicación en el contexto de este trabajo es novedosa.

Implementación

En una primera instancia, se buscó restringir la serie temporal a una ventana que contenga a los fenómenos de interés asociados con el despertar de los sujetos. Así se descartó información lejana a los eventos de despertar, y se trabajó con las porciones recortadas de las series temporales. De esta manera, la muestra total de eventos de despertar es mucho mayor que la cantidad de sujetos, pues cada una de las sesiones incluye numerosos ciclos de sueño-vigilia. Para definir esos intervalos individuales de interés, se utilizó como referencia la señal media del tálamo, promediada primero para todos los eventos de despertar al interior de cada sesión (cincuenta series resultantes) y luego para todas las sesiones (una única serie resultante). Dicha ventana temporal en un inicio fue amplia al ser exploratoria y luego se definieron nuevos intervalos más restrictivos una vez conocida la forma de la señal. El tálamo demostró un pico positivo abrupto de gran magnitud seguido de una onda suave y claramente distinguible. Se replica en cada una de las adquisiciones con variantes individuales menores, por lo que los eventos resultaron de obvio interés.

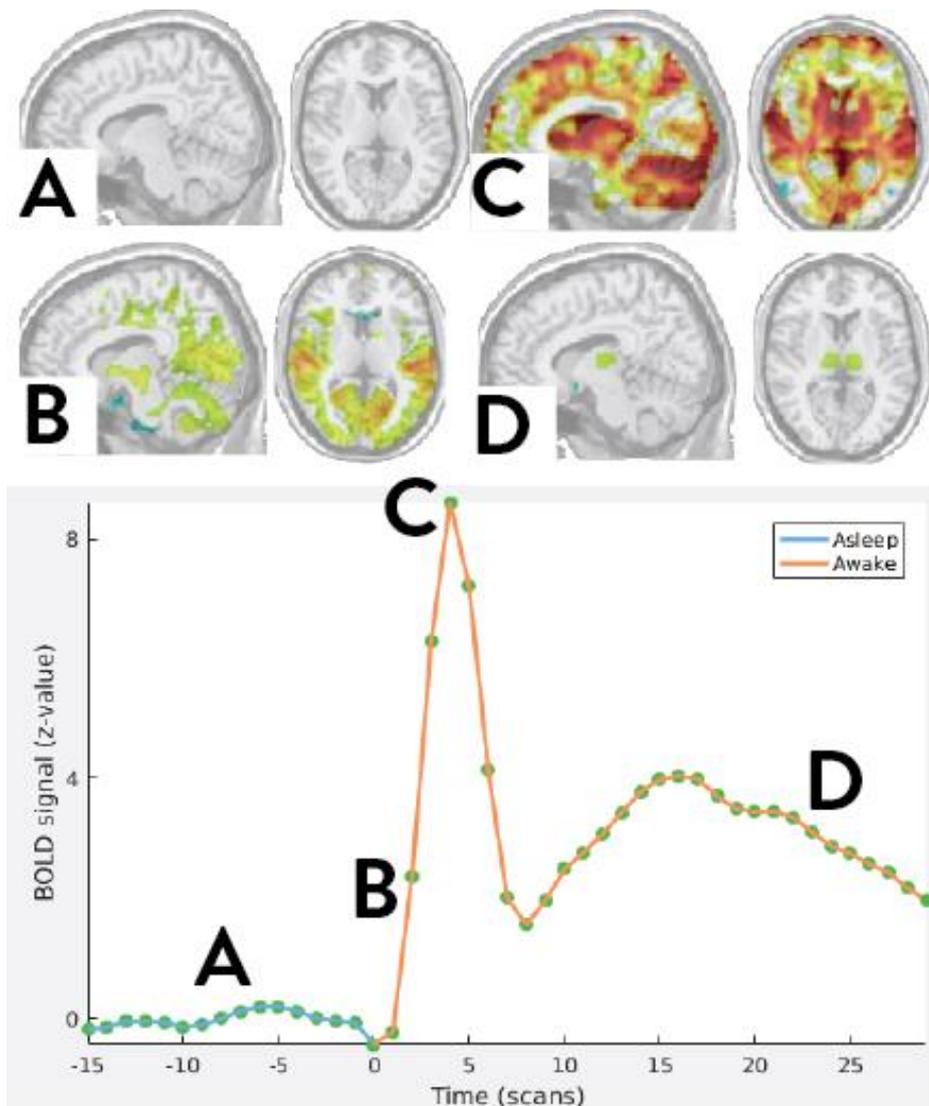


Figura 6.2: Serie temporal de señal BOLD en el tálamo que muestra “explosión” de actividad al despertar. El sujeto se despierta en el momento tiempo = 0 scans. Las imágenes **A)**, **B)**, **C)** y **D)** muestran activación de distintas áreas para los mismos momentos que se detallan en el gráfico de activación talámica.³⁵

Se definieron dos períodos separados a analizar de manera paralela según el método de retrasos:

- **Intervalo “Pico”:** Definido a partir de cada inicio de bloque “despierto” y hasta el 10° scan posterior (scans 0 a 10, duración 11 scans).
- **Intervalo “Onda”:** definido a partir del 11° scan luego de cada inicio de bloque “despierto” y hasta el 25° (scans 11 a 25, duración 15 scans).

Las imágenes originales, de dimensión 53 x 63 x 52, incluyen regiones cuya señal constituye ruido. Por ejemplo, el fondo de la imagen o los huesos del cráneo. Además, representan un total de 173.628 vóxeles y por lo tanto una

³⁵ Se brinda como material complementario un video que presenta la activación talámica a lo largo del tiempo, representado en la **Figura 6.2:** https://bit.ly/despertar_2018

cantidad de datos elevada (50 sesiones con numerosos intervalos de Pico y Onda cada una, para cada uno de los vóxeles). Para precisar el análisis y acortar los tiempos de cómputo a la vez, se realizó un proceso de submuestreo de los datos. Se coregistraron los volúmenes originales, cuyo tamaño de voxel es de 3 milímetros, a un espacio con tamaño de voxel de 5 mm. Luego se utilizó una máscara del cerebro para generar así volúmenes finales de 41.184 vóxeles (33 x 39 x 32), de los cuales 17.786 constituyen vóxeles correspondientes al cerebro y no a fondo de la imagen. Sobre esos 17.786 realizamos los análisis aquí descritos.

Para cada una de las 50 sesiones, se promediaron los eventos de Pico por un lado y Onda por otro, a fin de obtener un Pico promedio y una Onda promedio, para cada voxel por sesión. Para cada uno de los 50 pares de eventos por separado, se calcularon las matrices TD de todo el cerebro (matrices de 17.786 x 17.786) a partir de scripts propios desarrollados en C++ y compilados para que sean compatibles con la interfaz de MatLab®. De esta manera, los tiempos de cómputo se redujeron considerablemente optimizando el procedimiento. Finalmente, se calculó un único par de matrices TD (una para el Pico y otra para la Onda) a partir del promedio de las 50 matrices, y se restó a cada columna su valor medio para obtener TD_z , la misma matriz con columnas de media cero.

A continuación, se calcularon las matrices de covarianza correspondientes y sus valores y vectores propios. Todos los valores propios distintos de cero indican que su vector propio asociado constituye un hilo o proceso cerebral independiente que tiene lugar en ese momento. En los análisis reportados en la literatura varios hilos simultáneos son encontrados, dado que se analizan datos con el voluntario en reposo, sin tarea alguna. En nuestro caso, por tener un evento preciso y muy claro -el despertar- esperábamos que hubiese un hilo dominante, siendo los demás prácticamente inexistentes. Por esto se retuvo en cada caso el vector propio correspondiente al valor propio más grande, para luego proyectar las matrices TD_z sobre él (producto interno matricial) obteniendo de esta manera los hilos principales L . Para el caso Pico, el vector propio seleccionado explica el 61,20% de la varianza; para el caso onda, el 48,55%, siendo mucho mayor que el segundo, mostrando que efectivamente hay un hilo dominante en el proceso de despertar. Además, el criterio para definir el sentido del autovector a lo largo de la dirección que define, fue que la proyección de la media de las columnas de TD_z sobre el mismo fuera un escalar de signo positivo.



Figura 6.3: Autovalores de mayor peso normalizados según el mayor valor y ordenados en sentido creciente - Tramo "Pico". Se observa con claridad la diferencia entre el mayor autovalor y el resto.

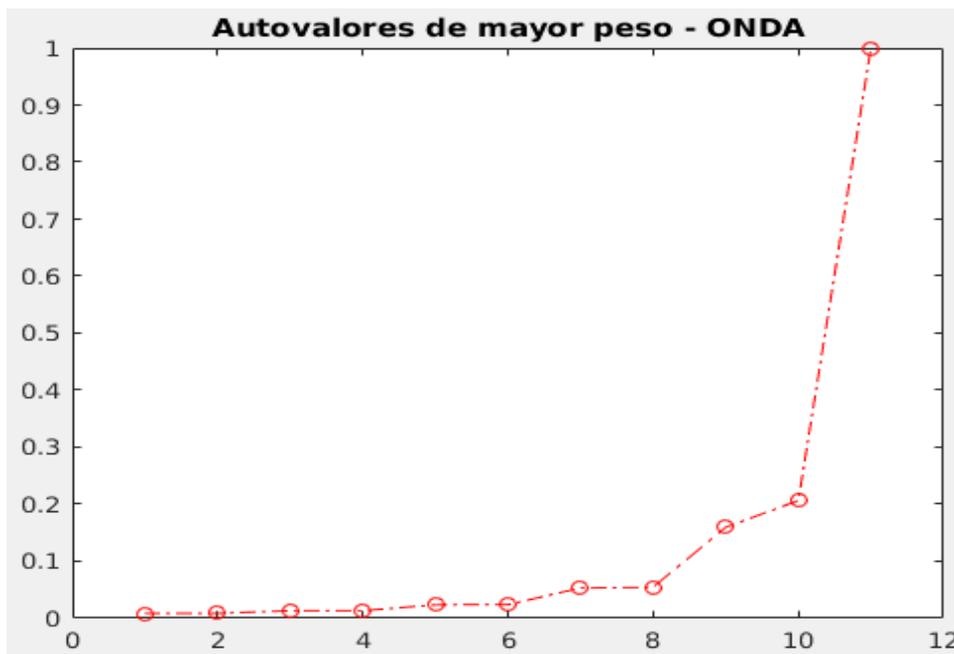


Figura 6.4: Autovalores de mayor peso normalizados según el mayor valor y ordenados de manera creciente - Tramo "Onda". Al igual que en la **Figura 6.3** se observa la gran diferencia entre el mayor autovalor y los demás.

Los elementos de cada hilo conservan su correspondencia espacial con las regiones cerebrales a las que refieren. Para observar gráficamente la estructura de retrasos mapeados en cada caso, se recuperó cada hilo sobre un volumen cerebral para observar gráficamente la estructura de retrasos para cada caso. Esto se visualiza en las **Figura 6.4** y **Figura 6.5** a continuación.

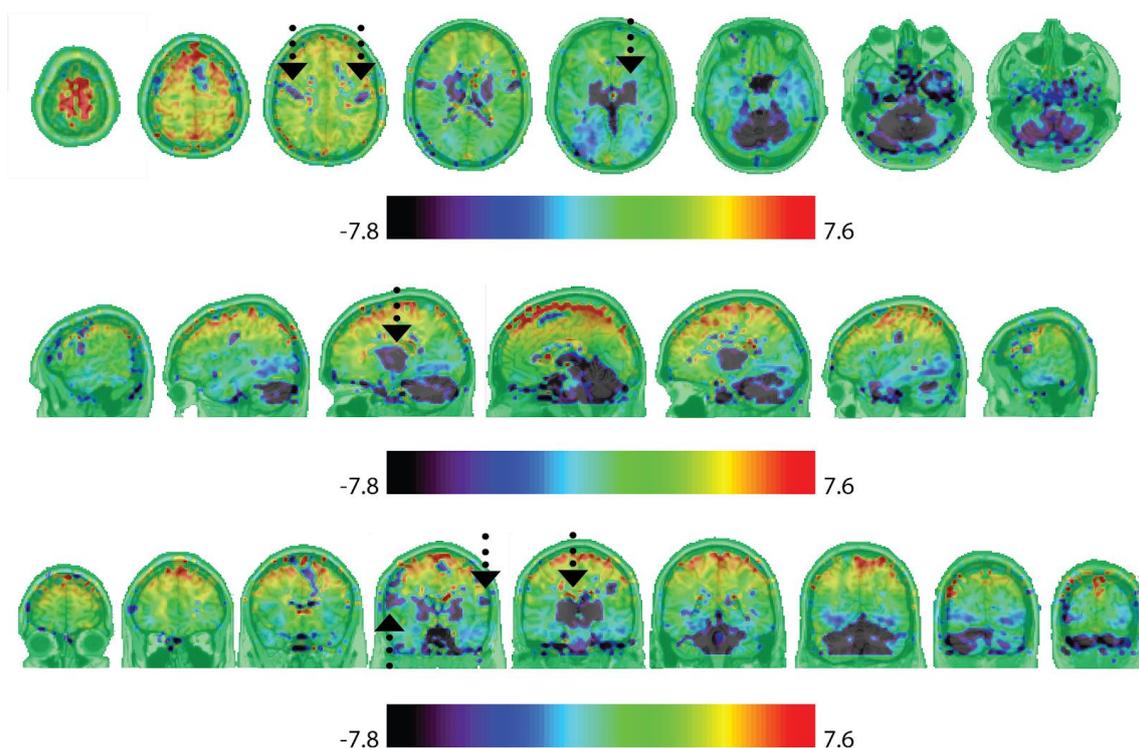


Figura 6.5: Estructura de retrasos del tramo "Pico" para el hilo principal $\mu \pm 3\sigma$ (en segundos). Las flechas indican algunos sitios de interés a modo de ejemplo como corteza auditiva, tálamo, cerebelo.

En la estructura de retrasos del tramo Pico observamos que las zonas que anteceden a todo el cerebro son: **corteza auditivas y sensoriales, tálamo, cerebelo, y cortezas frontales bilaterales**. Esto se relaciona muy bien con lo que sabemos del diseño experimental y los análisis previos: los voluntarios se despiertan mediante sonidos y la activación talámica y frontal es también observada en el análisis de activaciones. La presencia del cerebelo en este análisis es novedosa, ya que no habíamos observado una actividad mayor en él. Las cortezas cerebrales se activan a continuación, varios segundos después.

Lo más interesante de la estructura de retrasos del tramo Onda es que el tálamo viene **después** de las cortezas. Esto sugiere que el tálamo, que tiene un rol inicial al momento de despertar, recibe una oleada de información de regreso desde las cortezas, en consonancia con los modelos propuestos para la percepción visual consciente.

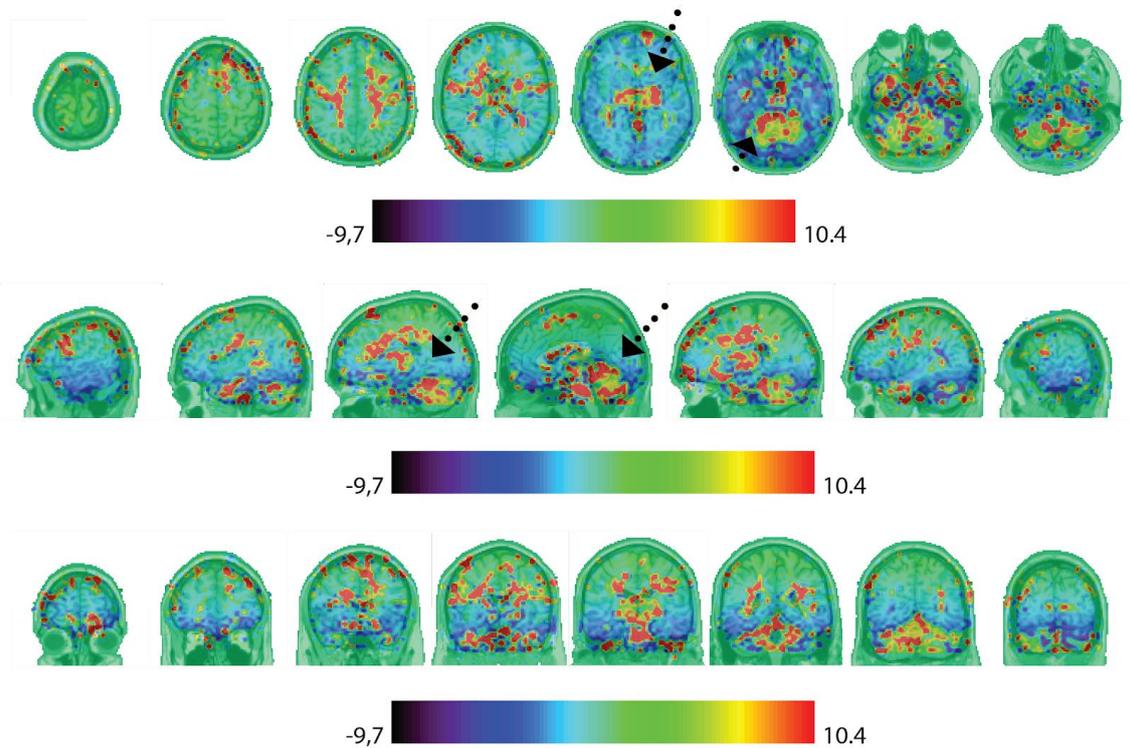


Figura 6.6: Estructura de retrasos del tramo “Onda” para el hilo principal $\mu \pm 3\sigma$ (en segundos). Las flechas indican tálamo y ganglios de la base.

El análisis anterior se realiza para todos los vóxeles del volumen, sin distinción inicial de pertenencia a población neuronal alguna. De manera paralela, se efectúa el mismo análisis para regiones cerebrales identificadas y aisladas a priori, según las mismas 14 redes funcionales definidas por 264 ROI descritas en el Capítulo 5: Conectividad y Análisis de Semilla

A partir de ellos se calcularon nuevas matrices TD , de tamaño 264×264 vóxeles, con el número de ROIs consideradas. Este análisis nos permite estimar el retraso ya no entre zonas, sino entre redes funcionales, para observar la secuencia temporal que ocurre al despertar.

Todas las tareas fueron ejecutadas a partir de scripts de desarrollo propio.

Discusión General y Conclusiones

En el presente trabajo nos propusimos describir el proceso de despertar usando un set de datos muy particular, adquirido para otros fines, que permanecía inexplorado en este sentido. Con muy pocas referencias de trabajos previos³⁶, nuestra aproximación fue exploratoria. Para esto, tuvimos que aprender una diversidad de enfoques analíticos de resonancia magnética funcional. En general, los distintos análisis de fMRI no son llevados a cabo sobre el mismo set de datos, ni los realizan las mismas personas. Cada tipo de análisis tiene su campo de estudio, su “comunidad científica” y sus métodos y prácticas aceptadas. Los análisis de activación basados en contrastes, utilizando SPM, son realizados principalmente por investigadores que ponen un fuerte acento en el estudio de paradigmas psicológicos, siempre combinando la señal de fMRI con tareas cognitivas de percepción, atención y otras. En contrapartida, los estudios basados en el análisis de series temporales de fMRI son realizados por investigadores de perfil más cuantitativo (ingenieros, físicos), que estudian las propiedades de la señal del cerebro “en reposo”. Nosotros combinamos ambos enfoques a fin de, por un lado, aprender diversas técnicas y por el otro caracterizar mejor este set de datos complejo -que presenta características de “reposo” y “tarea”.

Combinando los distintos resultados que obtuvimos podemos elaborar un esquema, si bien preliminar, de cómo retomamos la consciencia a partir del sueño. Lo primero a observar es que, aunque el estado de sueño presenta menor correlación entre zonas que el estado despierto, la desorganización no es total, ya que la estructura en redes funcionales se preserva. Disminuye el nivel medio de correlaciones especialmente en las redes atencionales y ejecutivas (dorsal y ventral de atención y frontoparietal principalmente). Al momento de despertar la red funcional auditiva se activa fuertemente, activando a continuación una red de regiones que se denomina “*alert executive attention network*”, con nodos claves en el tálamo, corteza frontal inferior derecha e ínsula. Es notable la lateralización derecha de dicha red, que se observa en los resultados del Capítulo 4: Modelo General Lineal – Mapas de Activación **no ha sido previamente reportada**: según nuestros resultados el hemisferio derecho juega un rol preponderante en el proceso de despertar, principalmente la **corteza inferior derecha y la unión temporoparietal**, ambas usualmente relacionadas al mantenimiento de la atención en el tiempo.

Luego de este primer evento de activación general ocurre una segunda ola de actividad, que se evidencia tanto en el análisis de retrasos temporales

36 Troels W. Kjaer, Ian Law, Gordon Wiltschiotz, “Regional cerebral blood flow during light sleep - a H215 O-PET study”. Sleep Res, **11**. 2002. 201–207.

como en la señal cruda BOLD talámica: las cortezas frontales retroalimentan al tálamo y a las cortezas sensoriales. Esta imagen³⁷ evoca fuertemente uno de los modelos de percepción consciente más aceptado conocido como “*Global Neuronal Workspace Theory*”. Según este modelo, un estímulo para ser percibido conscientemente necesita primero ser propagado desde áreas sensoriales hacia áreas corticales en etapas más altas de la jerarquía cerebral. Si es suficientemente fuerte, accede a la consciencia causando una “ignición global” (**Figura 7.1**), una metáfora que refleja el mantenimiento activo de la información y su propagación a todo el cerebro involucrando cortezas frontales y parietales principalmente (lado derecho de la **Figura 7.1**). Si el estímulo es percibido, pero no de manera consciente, se propaga hacia cortezas superiores pero no provoca dicha ignición, por lo que las cortezas tempranas no reciben la retroalimentación (**Figura 7.1 izquierda**).

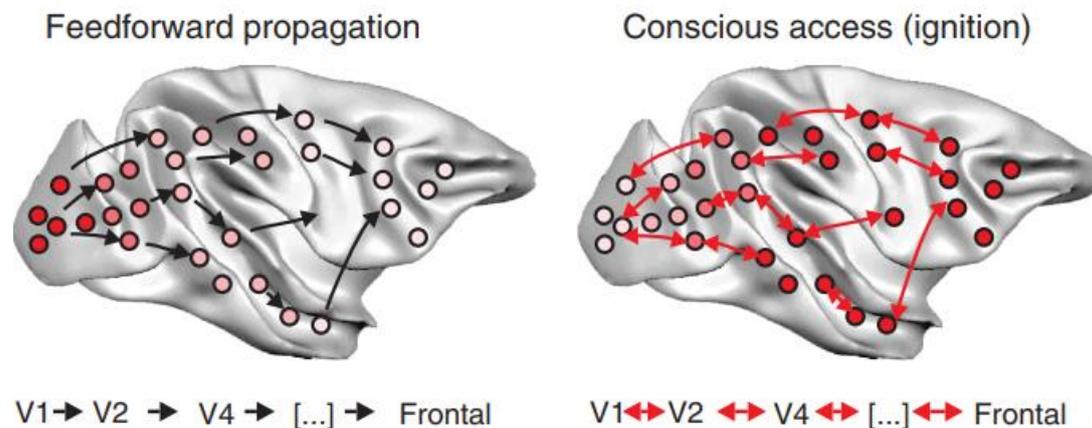


Figura 7.1: Modelo de percepción inconsciente (izquierda) y percepción consciente (derecha). Para entrar en la consciencia un estímulo debe provocar una “ignición”.³⁷

Completando la analogía con nuestros resultados, aún dormido el cerebro escucha sonidos que no llegan a despertar al voluntario. Despertar constituye una “explosión de actividad” cerebral que bien podría relacionarse con la ignición propuesta en el modelo de percepción consciente.

Finalmente, las funciones y scripts de desarrollo propio serán publicadas de manera abierta en la plataforma GitHub como parte de una contribución al **Instituto de Investigaciones Psicológicas (IIPsi, CONICET - UNC)** y al **Laboratorio de Ciencias Cognitivas de Córdoba**³⁸ en el que se desarrolló íntegramente el presente trabajo y en el que se tuvo la oportunidad de interactuar con investigadores de diversas disciplinas que se desempeñan en dicho centro

³⁷ Bram van Vugt, Bruno Dagnino et al., “*The threshold for conscious report: Signal loss and response bias in visual and frontal cortex*”, *Science*, **360**. 2018. 537–542.

³⁸ Página web del Laboratorio de Ciencias Cognitivas de Córdoba: <https://cognitivas.github.io/>

en una experiencia permanente de colaboración interdisciplinaria. A partir del material esperamos elaborar un reporte científico y profundizar la caracterización del despertar “normal”. A su vez esperamos contribuir al IIPsi en el cuerpo de conocimientos básicos y herramientas prácticas que podrán servir para futuros trabajos de investigación que allí se desarrollen, utilizando nuestro desarrollo como suite de análisis de neuroimágenes como nuevo insumo.

Luego de este primer análisis exploratorio, a partir de los resultados obtenidos en el futuro se propone evaluar nuevos contrastes, como el que ocurre entre sonidos que no logran despertar al sujeto y sonidos que sí, y complementar el análisis con los datos de electroencefalograma cuando sean provistos. A su vez, a partir de los hilos independientes identificados, con la información resultante de los otros análisis, se propone la confección de un circuito de despertar estándar si es que tal cosa fuera posible de determinar. Finalmente, las potencialidades de los cálculos y procedimientos matemáticos desarrollados y ordenados hacen interesante su organización como toolbox de análisis de imágenes de resonancia junto al montaje de una interfaz gráfica para el usuario no familiarizado con la programación.

Bibliografía

1. Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y., & Kamitani, Y. “*Neural Decoding of Visual Imagery During Sleep*”. *Science*, **340**, 6132. 2013. 639–642.
2. C. Bareham, T. Bekinschtein et al, “*Losing the left side of the world: Rightward shift in human spatial attention with sleep onset*”, *Scientific Reports*, **4**, 5092. 2014.
3. Schiff, “*Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis*”. *Trends in Neurosciences*, **33**, 1. 2010. 1–9.
4. Vanhaudenhuyse, “*Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self*”. 2011.
5. A. Sarkal, “*Understanding the Basic Principles of Nuclear Magnetic Resonance Imaging*”. 2010.
6. <http://bohr.inf.um.es/miembros/moo/p-rmn.pdf>
7. <https://radiologykey.com/magnetic-resonance/>
8. Bloch, “*Nuclear Induction*”. Stanford University. 1946.
9. J. Larmor, “*On the Theory of the Magnetic Influence on Spectra; and on the Radiation from moving Ions*”. *Phil Mag*, **44**, 271. 1897. 503-512.
10. <http://www.mriquestions.com/what-is-t1.html>
11. <http://www.mriquestions.com/what-is-t2.html>
12. L. Pauling, C. Coryell, “*The Magnetic Properties and Structure of Hemo, Oxy and Carbonmonoxyhemoglobin*”. *PNAS*, **22**. 1936. 210-216.
13. C. S. Roy, C. S. Sherrington, “*On the Regulation of the Blood-Supply of the Brain*”. *J. Physiol*. 1890.
14. Marcus E. Raichle, “*The Brain’s Dark Energy*”. *Science*, **314**. 2006. 1249-1250.
15. E. Amaro, G. Barker, “*Study design in fMRI: Basic principles*”. Elsevier. 2005.
16. <http://kamitani-lab.ist.i.kyoto-u.ac.jp/>
17. Supplementary Materials for Neural Decoding of Visual Imagery During Sleep. T. Horikawa, M. Tamaki, Y. Miyawaki, Y. Kamitani*. <http://science.sciencemag.org/content/sci/suppl/2013/04/03/science.1234330.DC1/Horikawa.SM.pdf>
18. Víctor Hugo Sauchelli, “*Teoría de Señales y Sistemas Lineales*”, Ed. Científica Universitaria. Serie Ingeniería. 2004.
19. Mehran Sahandi Far, “*Functional Magnetic Resonance Image Based Brain Activity Classification*”, Eastern Mediterranean University, Chipre. 2013.
20. J. Ashburner, K. Friston, “*Human Brain Function*”. University College London. 77-79.

21. Steven Chapra, “*Métodos Numéricos para Ingenieros*”. 495.
22. Introduction to fMRI Methods, University of Cambridge. March/April 2010.
[http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/Introduction to fMRI 2010](http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/Introduction%20to%20fMRI%202010)
23. Frederik Maes, “*Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information*”. IEEE Transactions on Medical Imaging, **16**, 2. 1997. 190.
24. J. Ashburner, K. Friston, “*Unified segmentation*”. NeuroImage, **26**, 3. 2005. 839–851.
25. J. Ashburner, K. Friston, “*Voxel-Based Morphometry - The Methods*”. NeuroImage, **11**. 1999. 805–821.
26. J. Ashburner, K. Friston, “*Human Brain Function*”. University College London.
27. J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, “*A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development*”. NeuroImage, **2**, 2. 1995. 89–101.
28. George Miller, “*WordNet: An electronic lexical database*”. MIT press, Cambridge. 1998.
29. J. Ashburner, K. Friston, “*Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*”. Academic Press, University College London. 2007. 540, equation 8.10.
30. Douglas C. Montgomery, George C. Runger, “*Probabilidad y Estadística aplicadas a la Ingeniería*”, Editorial McGraw Hill. Segunda edición.
31. Thomas Yeo, Fenna Krienen et al., “*The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity*”. J Neurophysiol, **106**. 2011. 1125–1165.
32. J. Power, A. Cohen, S. Nelson, “*Functional Network Organization of the Human Brain*”. Neuron, **72**. 2011. 665-678.
33. Mitra, A., Snyder, A. Z., Hacker, C. D., & Raichle, M. E., “*Lag structure in resting-state fMRI*”. Journal of Neurophysiology, **111**, 11. 2014. 2374–2391.
34. Mitra, A., Snyder, A. Z., Blazey, T., & Raichle, M. E., “*Lag threads organize the brain’s intrinsic activity*”. Proceedings of the National Academy of Sciences, **112**, 17. 2015. E2235–E2244.
35. https://bit.ly/despertar_2018
36. Troels W. Kjaer, Ian Law, Gordon Wiltschiotz, “*Regional cerebral blood flow during light sleep - a H₂¹⁵ O-PET study*”. Sleep Res, **11**. 2002. 201–207.
37. Bram van Vugt, Bruno Dagnino et al., “*The threshold for conscious report: Signal loss and response bias in visual and frontal cortex*”, Science, **360**. 2018. 537–542.
38. <https://cognitivas.github.io/>

39. Frederik Maes, “*Medical Image Registration Using Mutual Information*”. Proceedings of the IEEE, **91**, 10. 2003. 1699–1722.
40. Sadaghiani, S., & D’Esposito, M. “*Functional Characterization of the Cingulo-Opercular Network in the Maintenance of Tonic Alertness*”, Cerebral Cortex, **25**, 9. 2014. 2763–2773.
41. <http://www.cochlea.eu/en/auditory-brain>
42. Buckner, R. L.; Andrews-Hanna, J. R.; Schacter, D. L. “*The Brain’s Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease*”. Annals of the New York Academy of Sciences, **1124**, 1. 2008. 1–38.
43. Westphal AJ1, Wang S2, Rissman J, “*Episodic Memory Retrieval Benefits from a Less Modular Brain Network Organization*”, J Neuroscience, **37**, 13. 2017. 3523-3531.
44. Heine, L., Soddu, A., Gómez, F., Vanhaudenhuyse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., Demertzi, A. “*Resting State Networks and Consciousness*”, Frontiers in Psychology, **3**. 2012.
45. Simone Vossel, Joy J. Geng , Gereon R. Fink, “*Dorsal and Ventral Attention Systems, Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles*”, Neuroscientist, **20**, 2. 2014. 150–159.
46. Theodore P. Zanto, Adam Gazzaley, “*Fronto-parietal network: flexible hub of cognitive control*”, Trends in cognitive science, **17**, 12. 2013.
47. Rosanova, M., Fecchio, M., Casarotto, S., Sarasso, S., Casali, A. G., Pigorini, A., Massimini, M., “*Sleep-like cortical OFF-periods disrupt causality and complexity in the brain of unresponsive wakefulness syndrome patients*”, Nature Communications, **9**, 1. 2018.

ANEXOS

ANEXO 1 – Consenso para formación de redes a partir de regiones de interés.

ROI	Coordenadas MNI			Red sugerida
	X	Y	Z	
1	-25	-98	-12	Uncertain
2	27	-97	-13	Uncertain
3	24	32	-18	Uncertain
4	-56	-45	-24	Uncertain
5	8	41	-24	Uncertain
6	-21	-22	-20	Uncertain
7	17	-28	-17	Uncertain
8	-37	-29	-26	Uncertain
9	65	-24	-19	Uncertain
10	52	-34	-27	Uncertain
11	55	-31	-17	Uncertain
12	34	38	-12	Uncertain
13	-7	-52	61	Sensory/somatomotor Hand
14	-14	-18	40	Sensory/somatomotor Hand
15	0	-15	47	Sensory/somatomotor Hand
16	10	-2	45	Sensory/somatomotor Hand
17	-7	-21	65	Sensory/somatomotor Hand
18	-7	-33	72	Sensory/somatomotor Hand
19	13	-33	75	Sensory/somatomotor Hand
20	-54	-23	43	Sensory/somatomotor Hand
21	29	-17	71	Sensory/somatomotor Hand
22	10	-46	73	Sensory/somatomotor Hand
23	-23	-30	72	Sensory/somatomotor Hand
24	-40	-19	54	Sensory/somatomotor Hand
25	29	-39	59	Sensory/somatomotor Hand
26	50	-20	42	Sensory/somatomotor Hand
27	-38	-27	69	Sensory/somatomotor Hand
28	20	-29	60	Sensory/somatomotor Hand
29	44	-8	57	Sensory/somatomotor Hand
30	-29	-43	61	Sensory/somatomotor Hand
31	10	-17	74	Sensory/somatomotor Hand
32	22	-42	69	Sensory/somatomotor Hand
33	-45	-32	47	Sensory/somatomotor Hand
34	-21	-31	61	Sensory/somatomotor Hand
35	-13	-17	75	Sensory/somatomotor Hand
36	42	-20	55	Sensory/somatomotor Hand
37	-38	-15	69	Sensory/somatomotor Hand
38	-16	-46	73	Sensory/somatomotor Hand
39	2	-28	60	Sensory/somatomotor Hand
40	3	-17	58	Sensory/somatomotor Hand

41	38	-17	45	Sensory/somatomotor Hand
42	-49	-11	35	Sensory/somatomotor Mouth
43	36	-9	14	Sensory/somatomotor Mouth
44	51	-6	32	Sensory/somatomotor Mouth
45	-53	-10	24	Sensory/somatomotor Mouth
46	66	-8	25	Sensory/somatomotor Mouth
47	-3	2	53	Cingulo-opercular Task Control
48	54	-28	34	Cingulo-opercular Task Control
49	19	-8	64	Cingulo-opercular Task Control
50	-16	-5	71	Cingulo-opercular Task Control
51	-10	-2	42	Cingulo-opercular Task Control
52	37	1	-4	Cingulo-opercular Task Control
53	13	-1	70	Cingulo-opercular Task Control
54	7	8	51	Cingulo-opercular Task Control
55	-45	0	9	Cingulo-opercular Task Control
56	49	8	-1	Cingulo-opercular Task Control
57	-34	3	4	Cingulo-opercular Task Control
58	-51	8	-2	Cingulo-opercular Task Control
59	-5	18	34	Cingulo-opercular Task Control
60	36	10	1	Cingulo-opercular Task Control
61	32	-26	13	Auditory
62	65	-33	20	Auditory
63	58	-16	7	Auditory
64	-38	-33	17	Auditory
65	-60	-25	14	Auditory
66	-49	-26	5	Auditory
67	43	-23	20	Auditory
68	-50	-34	26	Auditory
69	-53	-22	23	Auditory
70	-55	-9	12	Auditory
71	56	-5	13	Auditory
72	59	-17	29	Auditory
73	-30	-27	12	Auditory
74	-41	-75	26	Default mode
75	6	67	-4	Default mode
76	8	48	-15	Default mode
77	-13	-40	1	Default mode
78	-18	63	-9	Default mode
79	-46	-61	21	Default mode
80	43	-72	28	Default mode
81	-44	12	-34	Default mode
82	46	16	-30	Default mode
83	-68	-23	-16	Default mode
84	-58	-26	-15	Uncertain
85	27	16	-17	Uncertain

86	-44	-65	35	Default mode
87	-39	-75	44	Default mode
88	-7	-55	27	Default mode
89	6	-59	35	Default mode
90	-11	-56	16	Default mode
91	-3	-49	13	Default mode
92	8	-48	31	Default mode
93	15	-63	26	Default mode
94	-2	-37	44	Default mode
95	11	-54	17	Default mode
96	52	-59	36	Default mode
97	23	33	48	Default mode
98	-10	39	52	Default mode
99	-16	29	53	Default mode
100	-35	20	51	Default mode
101	22	39	39	Default mode
102	13	55	38	Default mode
103	-10	55	39	Default mode
104	-20	45	39	Default mode
105	6	54	16	Default mode
106	6	64	22	Default mode
107	-7	51	-1	Default mode
108	9	54	3	Default mode
109	-3	44	-9	Default mode
110	8	42	-5	Default mode
111	-11	45	8	Default mode
112	-2	38	36	Default mode
113	-3	42	16	Default mode
114	-20	64	19	Default mode
115	-8	48	23	Default mode
116	65	-12	-19	Default mode
117	-56	-13	-10	Default mode
118	-58	-30	-4	Default mode
119	65	-31	-9	Default mode
120	-68	-41	-5	Default mode
121	13	30	59	Default mode
122	12	36	20	Default mode
123	52	-2	-16	Default mode
124	-26	-40	-8	Default mode
125	27	-37	-13	Default mode
126	-34	-38	-16	Default mode
127	28	-77	-32	Default mode
128	52	7	-30	Default mode
129	-53	3	-27	Default mode
130	47	-50	29	Default mode

131	-49	-42	1	Default mode
132	-31	19	-19	Uncertain
133	-2	-35	31	Memory retrieval?
134	-7	-71	42	Memory retrieval?
135	11	-66	42	Memory retrieval?
136	4	-48	51	Memory retrieval?
137	-46	31	-13	Default mode
138	-10	11	67	Ventral attention
139	49	35	-12	Default mode
140	8	-91	-7	Uncertain
141	17	-91	-14	Uncertain
142	-12	-95	-13	Uncertain
143	18	-47	-10	Visual
144	40	-72	14	Visual
145	8	-72	11	Visual
146	-8	-81	7	Visual
147	-28	-79	19	Visual
148	20	-66	2	Visual
149	-24	-91	19	Visual
150	27	-59	-9	Visual
151	-15	-72	-8	Visual
152	-18	-68	5	Visual
153	43	-78	-12	Visual
154	-47	-76	-10	Visual
155	-14	-91	31	Visual
156	15	-87	37	Visual
157	29	-77	25	Visual
158	20	-86	-2	Visual
159	15	-77	31	Visual
160	-16	-52	-1	Visual
161	42	-66	-8	Visual
162	24	-87	24	Visual
163	6	-72	24	Visual
164	-42	-74	0	Visual
165	26	-79	-16	Visual
166	-16	-77	34	Visual
167	-3	-81	21	Visual
168	-40	-88	-6	Visual
169	37	-84	13	Visual
170	6	-81	6	Visual
171	-26	-90	3	Visual
172	-33	-79	-13	Visual
173	37	-81	1	Visual
174	-44	2	46	Fronto-parietal Task Control
175	48	25	27	Fronto-parietal Task Control

176	-47	11	23	Fronto-parietal Task Control
177	-53	-49	43	Fronto-parietal Task Control
178	-23	11	64	Fronto-parietal Task Control
179	58	-53	-14	Fronto-parietal Task Control
180	24	45	-15	Fronto-parietal Task Control
181	34	54	-13	Fronto-parietal Task Control
182	-21	41	-20	Uncertain
183	-18	-76	-24	Uncertain
184	17	-80	-34	Uncertain
185	35	-67	-34	Uncertain
186	47	10	33	Fronto-parietal Task Control
187	-41	6	33	Fronto-parietal Task Control
188	-42	38	21	Fronto-parietal Task Control
189	38	43	15	Fronto-parietal Task Control
190	49	-42	45	Fronto-parietal Task Control
191	-28	-58	48	Fronto-parietal Task Control
192	44	-53	47	Fronto-parietal Task Control
193	32	14	56	Fronto-parietal Task Control
194	37	-65	40	Fronto-parietal Task Control
195	-42	-55	45	Fronto-parietal Task Control
196	40	18	40	Fronto-parietal Task Control
197	-34	55	4	Fronto-parietal Task Control
198	-42	45	-2	Fronto-parietal Task Control
199	33	-53	44	Fronto-parietal Task Control
200	43	49	-2	Fronto-parietal Task Control
201	-42	25	30	Fronto-parietal Task Control
202	-3	26	44	Fronto-parietal Task Control
203	11	-39	50	Saliency
204	55	-45	37	Saliency
205	42	0	47	Saliency
206	31	33	26	Saliency
207	48	22	10	Saliency
208	-35	20	0	Saliency
209	36	22	3	Saliency
210	37	32	-2	Saliency
211	34	16	-8	Saliency
212	-11	26	25	Saliency
213	-1	15	44	Saliency
214	-28	52	21	Saliency
215	0	30	27	Saliency
216	5	23	37	Saliency
217	10	22	27	Saliency
218	31	56	14	Saliency
219	26	50	27	Saliency
220	-39	51	17	Saliency

221	2	-24	30	Memory retrieval?
222	6	-24	0	Subcortical
223	-2	-13	12	Subcortical
224	-10	-18	7	Subcortical
225	12	-17	8	Subcortical
226	-5	-28	-4	Subcortical
227	-22	7	-5	Subcortical
228	-15	4	8	Subcortical
229	31	-14	2	Subcortical
230	23	10	1	Subcortical
231	29	1	4	Subcortical
232	-31	-11	0	Subcortical
233	15	5	7	Subcortical
234	9	-4	6	Subcortical
235	54	-43	22	Ventral attention
236	-56	-50	10	Ventral attention
237	-55	-40	14	Ventral attention
238	52	-33	8	Ventral attention
239	51	-29	-4	Ventral attention
240	56	-46	11	Ventral attention
241	53	33	1	Ventral attention
242	-49	25	-1	Ventral attention
243	-16	-65	-20	Cerebellar
244	-32	-55	-25	Cerebellar
245	22	-58	-23	Cerebellar
246	1	-62	-18	Cerebellar
247	33	-12	-34	Uncertain
248	-31	-10	-36	Uncertain
249	49	-3	-38	Uncertain
250	-50	-7	-39	Uncertain
251	10	-62	61	Dorsal attention
252	-52	-63	5	Dorsal attention
253	-47	-51	-21	Uncertain
254	46	-47	-17	Uncertain
255	47	-30	49	Sensory/somatomotor Hand
256	22	-65	48	Dorsal attention
257	46	-59	4	Dorsal attention
258	25	-58	60	Dorsal attention
259	-33	-46	47	Dorsal attention
260	-27	-71	37	Dorsal attention
261	-32	-1	54	Dorsal attention
262	-42	-60	-9	Dorsal attention
263	-17	-59	64	Dorsal attention
264	29	-5	54	Dorsal attention

ANEXO 2 – Scripts en MatLab® - Diseño del modelo experimental y adquisición de los parámetros.

Se presentan a continuación a modo de ejemplo cuatro de los scripts utilizados para realizar el presente trabajo. La totalidad de los mismos será provista en el sitio web del Grupo de Ciencias Cognitivas de Córdoba en su plataforma de GitHub en: <https://cognitivas.github.io/>

```
function read_onsetsGLM()
%=====
% read_onsets.m - reads h5 files and saves useful events' info
% Extracts onset and duration of events of interest. Those are:
%
% sleepOnset: sleep blocks onset
% awakeOnset: awake blocks onset
% sleepLenght: sleep blocks duration
% awakeLenght: awake blocks duration
% awakeFrom1: subject awakens from type-1 sleep
% awakeFrom2: subject awakens from type-2 sleep
%
% Syntax: just read_onsets
%
% Other m-files required: none
% Subfunctions: none
% MAT-files required: none
%
% Authors: Alvaro Romano and Santiago Alcaide
% Laboratorio de Ciencias Cognitivas, Cordoba Argentina
% email: bioing.aromano@gmail.com; santiago_asa@gmail.com
% Website: cognitivas.github.io
% Nov 2018; Last revision: 08-Nov-2018
%=====

MAIN_DIRECTORY = '/home/pablo/disco/proyectos/2018-sleep-kamitani-
SantiAlvaro';

nSubjects = 3;

for iSub = 1:nSubjects

    fprintf('Read data for Subject %d\n',iSub);
    switch iSub
        case 1
            maxSess=26;
        case 2
            maxSess=14;
        case 3
            maxSess=15;
        otherwise
            error('incorrect subject number');
    end

    for iSess = 1:maxSess
        fprintf('Analyzing session (%d/%d)\n',iSess,maxSess);

        file = fullfile(MAIN_DIRECTORY,'data/OriginalSleeph5',...
```

```

['SleepDataSubject', num2str(iSub), 'Session', num2str(iSess), '.h5'];

    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).EEGstage =
h5read(file, '/group6/data');
    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleep      =
h5read(file, '/group2/data');

    ndata = numel(dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleep); %total
amount of files
    iSleep          = 2; %sleepOnset index
    iAwake          = 1; %awakeOnset index
    iAwakeFrom1    = 1; %awakeFrom1 Onset indexdata
    iAwakeFrom2    = 1; %awakeFrom2 Onset index

    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepOnset(1,1) = 1;
    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeOnset(1,1) = 0;
    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepLenght(1,1) = 0;
    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeLenght(1,1) = 0;

    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom1(1,1) = 0;
    dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom2(1,1) = 0;

    for jScan =1:ndata-1 %j: scan index

        %Sleep reference: sleep = 0 ; awake = 1

        deriv = dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleep(jScan) ...
            - dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleep(jScan+1);

        switch deriv
            case 1 %Awake to sleep transition

dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepOnset(iSleep,1) = jScan + 1;

dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeLenght(iAwake-1,1) = ...
            jScan-
dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeOnset(iAwake-1,1);

            iSleep = iSleep+1;

            case -1 %Sleep to awake transition

dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeOnset(iAwake,1) = jScan+1;

dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepLenght(iSleep-1,1) = ...
            (jScan+1)-
dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepOnset(iSleep-1,1);
            iAwake = iAwake+1;

            if
dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).EEGstage(jScan)==1

dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom1(iAwakeFrom1,1) = jScan;
            iAwakeFrom1 = iAwakeFrom1+1;
            else if

dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom2(iAwakeFrom2,1) = jScan;

```

```

        iAwakeFrom2 = iAwakeFrom2+1;
    end
end

    if jScan == ndata-1 %check for session's last scan. Switch
        %condition's computation of next scan results in error
        dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeLenght(iAwake-
1,1) = ...
            jScan + 1 -
dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeOnset(iAwake-1,1);

        end

    end
end
end

cd(fullfile(MAIN_DIRECTORY,'data'))
save dataOnsetsGLM dataOnsets
end

```

Preprocesamiento

```

function preprocessing()
%=====
% Preprocessing for spm12
% Authors: Alvaro Romano and Santiago Alcaide
% Laboratorio de Ciencias Cognitivas, Cordoba Argentina
% email: bioing.aromano@gmail.com; santiago_asa@gmail.com
% Website: cognitivas.github.io
% Nov 2018; Last revision: 08-Nov-2018
%=====

try spm quit; end
display 'start'

%=====
%
% LOCATE THE DATA TO BE USED
%=====
spm_path = '/home/pablo/disco/utiles/toolboxes/spm12';

addpath(spm_path)
MAIN_DIRECTORY = '/home/pablo/disco/proyectos/2018-sleep-kamitani-
SantiAlvaro';
datadir = '/Analyze_data';
cd (fullfile(MAIN_DIRECTORY,'data', datadir));

regexp_func = '^*\..nii';%'.nii'; % regular expression to recognize
functional sessions
regexp_anat = '.img'; % regular expression to recognize T1
anatdir = sprintf('%s/%s/',MAIN_DIRECTORY, 'data/TlandSpaceDefine');
% path of anatomical image within subject directory

%=====
%
% PREPROCESSING PARAMETERS

```

```

%=====
smoothing_kernel      = [5 5 5];
TR                    = 3.0;
nsllices              = 50;
TA                    = TR * (1-1/nsllices);
nSubj                 = 3;                               %Number of subjects
slice_timing          = cell(nSubj, 1);
refslice              = 1;
slice_order           = 1:nsllices;
voxel_size            = [3 3 3];

matfile = cell(nSubj, 1);                               %Full path of saved job
job      = cell(nSubj, 1);                               %Job that is saved

%=====
%                               INITIALIZE SPM
%=====

spm('defaults', 'FMRI');
spm_jobman('initcfg');

%=====
%                               GET DATA FILES
%=====

for iSub = 1:nSubj
    fprintf('\n');
    fprintf('Read data for Subject %d\n',iSub);

    % subject directory
    subjdir = sprintf('%s/%s/%s/subject%01.0f/', MAIN_DIRECTORY,
'data',datadir, iSub);

    switch iSub
        case 1
            maxSess = 26;
        case 2
            maxSess = 14;
        case 3
            maxSess = 15;
    end

    % T1 file
    exp_anat=sprintf('%01.0d%s',iSub,regexp_anat);
    anatfile = spm_select('FPLlist', anatdir, exp_anat);
    if isequal(anatfile, '')
        error('No anat file found for subj %d with prefix %s in
%s',...
            iSub, regexp_anat, adir)
    end

    % functional files
    nrun = 0;
    min = 0;
    funcfiles = cell(1,1);

    for iSess=1:maxSess
        fprintf('Sleep data loading (%d/%d)\n',iSess,maxSess)

```

```

min = min+nrun;
fdir = sprintf('%s%s%01.0f%s%02.0f/', ...
    subjdir, 'SleepDataSubject', iSub, 'Session', iSess);
ffiles = spm_select('List', fdir, regexp_func);
nrun = size(ffiles,1);

if nrun == 0
    error('No functional file found for subj %d with prefix %s
in %s',...
        iSub, regexp_func, fdir)
end

cfiles = cellstr(ffiles);

for i = 1:nrun
    funcfiles{i+min,1} = spm_select('ExtFPList', fdir, ['^',
cfiles{i}], Inf);
end

end

clear matlabbatch

%=====
%                               PREPROCESS_JOB
%=====

    display 'Creating preprocessing job'

% Realign
% =====

    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.data = {funcfiles};
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.quality =
0.9;
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.sep = 4;
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.fwhm = 5;
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.rtm = 1;
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.interp = 2;
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.wrap = [0 0
0];
    matlabbatch{1}.spm.spatial.realign.estimate.eoptions.weight = '';

    matlabbatch{2}.spm.spatial.realign.write.data(1) =
cfg_dep('Realign: Estimate: Realigned Images (Sess 1)',
substruct('.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val',
'{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}), substruct('.', 'sess', '()', {1},
'.'. 'cfiles'));
    matlabbatch{2}.spm.spatial.realign.write.roptions.which = [2 1];
    matlabbatch{2}.spm.spatial.realign.write.roptions.interp = 4;
    matlabbatch{2}.spm.spatial.realign.write.roptions.wrap = [0 0 0];
    matlabbatch{2}.spm.spatial.realign.write.roptions.mask = 1;
    matlabbatch{2}.spm.spatial.realign.write.roptions.prefix = 'r';

%Coregister
% =====

```

```

    display 'Coregister'
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.ref(1) =
cfg_dep('Realign: Reslice: Mean Image', substruct('.', 'val', '{}', {2},
.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}),
substruct('.', 'rmean'));
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.source =
{sprintf('%sT1_Subject%01.0f.img,1', anatdir, iSub)};
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.other = {''};
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.eoptions.cost_fun =
'nmi';
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.eoptions.sep = [4 2];
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.eoptions.tol = [0.02
0.02 0.02 0.001 0.001 0.001 0.01 0.01 0.01 0.001 0.001 0.001];
    matlabbatch{3}.spm.spatial.coreg.estimate.eoptions.fwhm = [7 7];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.channel.vols =
{sprintf('%s/T1_Subject%01.0f.img,1', anatdir, iSub)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.channel.biasreg = 0.001;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.channel.biasfwhm = 60;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.channel.write = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(1).tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii,1', spm_path)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(1).ngaus = 1;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(1).native = [1 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(1).warped = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(2).tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii,2', spm_path)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(2).ngaus = 1;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(2).native = [1 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(2).warped = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(3).tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii,3', spm_path)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(3).ngaus = 2;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(3).native = [1 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(3).warped = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(4).tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii,4', spm_path)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(4).ngaus = 3;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(4).native = [1 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(4).warped = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(5).tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii,5', spm_path)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(5).ngaus = 4;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(5).native = [1 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(5).warped = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(6).tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii,6', spm_path)};
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(6).ngaus = 2;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(6).native = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.tissue(6).warped = [0 0];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.mrf = 1;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.cleanup = 1;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.reg = [0 0.001 0.5 0.05
0.2];
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.affreg = 'mni';
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.fwhm = 0;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.samp = 3;
    matlabbatch{4}.spm.spatial.preproc.warp.write = [0 0];

% Normalise
% =====
    display 'Spatial normalise'

```

```

    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.subj.vol(1) =
cfg_dep('Segment: c1 Images', substruct('.', 'val', '{}', {4},
    '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}), substruct('.', 'tiss',
    '()', {1}, '.', 'c', '()', {':'}));
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.subj.resample(1) =
cfg_dep('Realign: Reslice: Resliced Images', substruct('.', 'val',
    '{}', {2}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val',
    '{}', {1}), substruct('.', 'rfiles'));
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.biasreg =
0.0001;
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.biasfwhm =
60;
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.tpm =
{sprintf('%s/tpm/TPM.nii', spm_path)};
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.affreg =
'mni';
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.reg = [0
0.001 0.5 0.05 0.2];
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.fwhm = 0;
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.eoptions.samp = 3;
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.bb = [-78 -
112 -70
    78 76 85];
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.vox =
voxel_size;
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.interp = 4;
    matlabbatch{5}.spm.spatial.normalise.estwrite.woptions.prefix =
'w';

% Smooth
% =====
    display 'Spatial smooth'
    matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.data(1) = cfg_dep('Normalise:
Estimate & Write: Normalised Images (Subj 1)', substruct('.', 'val',
    '{}', {5}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val',
    '{}', {1}), substruct('()', {1}, '.', 'files'));
    matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.fwhm = smoothing_kernel;
    matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
    matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.im = 0;
    matlabbatch{6}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

    sprintf('%s/%s/', MAIN_DIRECTORY, 'data/TlandSpaceDefine');

    matfile =
sprintf('%s/%s/preprocess_subj%02.0f.mat', MAIN_DIRECTORY, 'scripts/prep
rocessing/preprocessing_batches', iSub);
    save(matfile, 'matlabbatch');
    jobs{iSub} = matfile;

end

spm_jobman('run', jobs);

```

GLM – Primer nivel

```
function first_level()
%=====
% First level analysis using spm12
% Takes in preprocessed functional files saved after running
preprocessing.m
% and events of interest onsets saved after running read_onsetsGLM.m
%
% Syntax: just first_level
%
% Other m-files required: spm12
% Subfunctions: none
% MAT-files required: dataOnsetsGLM.mat. movements+SCF signal for each
% subject
%
% Authors: Alvaro Romano and Santiago Alcaide
% Laboratorio de Ciencias Cognitivas, Cordoba Argentina
% email: bioing.aromano@gmail.com; santiago_asa@gmail.com
% Website: cognitivas.github.io
% Nov 2018; Last revision: 12-Nov-2018
%=====

try spm quit; end
display 'start'

%=====
%
% define paths and variables
%=====
spm_path = '/home/pablo/disco/utiles/toolboxes/spm12';

MAIN_DIRECTORY = '/home/pablo/disco/proyectos/2018-sleep-
kamitani-SantiAlvaro';
dataDirectory = fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'data/Analyze_data');
resultsDirectory =
fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'results/GLM/first_level');
batchDirectory =
fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'scripts/glm_model/first_level_batches');
nSubjects = 3;
j = 0; % indexes number of useful sessions
regexp_func = '^swr.*\.nii';

load(fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'data/dataOnsetsGLM.mat')); %Onsets file,
new variable 'dataOnsets'
addpath(batchDirectory)

%=====
%
% INITIALIZE SPM
%=====
addpath(spm_path)
spm('defaults', 'FMRI');
spm_jobman('initcfg');

for iSub = 1:nSubjects
    fprintf('Read data for Subject %d\n', iSub);

    switch iSub
        case 1
            maxSess = 26;
        case 2
```

```

        maxSess = 14;
    case 3
        maxSess = 15;
    otherwise
        error('incorrect subject number');
end

subject_directory = sprintf('%s/%s%01.0f/',
dataDirectory, 'subject', iSub);

nrun = 0;

for iSess = 1:maxSess
    fprintf('Sleep data loading (%d/%d)\n', iSess, maxSess)

    funcfiles = cell(1,1);

    files_directory = sprintf('%s/%s%01.0f%s%02.0f/',
subject_directory, 'SleepDataSubject', iSub, 'Session', iSess);

    ffiles = spm_select('List', files_directory, regexp_func);
    nrun = size(ffiles,1);
    cfiles = cellstr(ffiles);

    for i = 1:nrun
        funcfiles{i,1} = spm_select('ExtFPList', files_directory,
['^', cfiles{i}], Inf);
    end

%=====
%                               FIRST_LEVEL_JOB
%=====
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.dir =
{fullfile(resultsDirectory, ['firstlevel_subject_' num2str(iSub),
'_session_', sprintf('%02.0f', iSess)])};
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.timing.units = 'scans';
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.timing.RT = 3;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.timing.fmri_t = 50;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.timing.fmri_t0 = 1;

    %checks for empty event onset. continue if not empty
    AwakeFrom1 = dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom1(1);
    AwakeFrom2 = dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom2(1);

    if ((AwakeFrom1 ~= 0) && (AwakeFrom2 ~= 0))
        j = j + 1; % increments 'subject' counter

        matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).scans =
funcfiles;

% conditions
% =====
% condition 1
        matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(1).name
= 'awakefrom1';
        matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(1).onset
= dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom1;

```

```

matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(1).duration =
zeros(numel(dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom1),1);
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(1).tmod
= 0;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(1).pmod
= struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(1).orth
= 1;

% condition 2
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(2).name
= 'awakefrom2';
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(2).onset
= dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom2;

matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(2).duration =
zeros(numel(dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeFrom2),1);
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(2).tmod
= 0;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(2).pmod
= struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(2).orth
= 1;

% condition 3
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(3).name
= 'Sleep';
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(3).onset
= dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepOnset;

matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(3).duration =
dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).sleepLenght;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(3).tmod
= 0;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(3).pmod
= struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(3).orth
= 1;

% condition 4
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).name
= 'Awake';
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).onset
= dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeOnset;

matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).duration =
dataOnsets.sub(iSub).sess(iSess).awakeLenght;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).tmod
= 0;
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).pmod
= struct('name', {}, 'param', {}, 'poly', {});
    matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).cond(4).orth
= 1;

% global parameters
% =====

    covariateFileName =
['covariates_file_movement_CSF_SleepDataSubject', num2str(iSub), 'Sessio
n', sprintf('%02d', iSess), '.txt'];

```

```

matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).multi
= {''};
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).regress
= struct('name', {}, 'val', {});
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).multi_reg
= {fullfile(subject_directory, ['SleepDataSubject', num2str(iSub),
'Session', sprintf('%02.0f', iSess)], covariateFileName)};
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.sess(1).hpf
= 128;

matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.fact
= struct('name', {}, 'levels', {});
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.bases.hrf.derivs
= [1 0];
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.volt
= 1;
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.global
= 'None';
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.mthresh
= 0.8;
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.mask
= {''};
matlabbatch{1}.spm.stats.fmri_spec.cvi
= 'AR(1)';

% estimate and contrasts
% =====
matlabbatch{2}.spm.stats.fmri_est.spmmat(1)
= cfg_dep('fMRI model specification: SPM.mat File',
substruct('.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val',
'{}', {1}), substruct('.', 'spmmat'));
matlabbatch{2}.spm.stats.fmri_est.write_residuals
= 0;
matlabbatch{2}.spm.stats.fmri_est.method.Classical
= 1;

matlabbatch{3}.spm.stats.con.spmmat(1)
= cfg_dep('Model estimation: SPM.mat File', substruct('.', 'val',
'{}', {2}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}),
substruct('.', 'spmmat'));

% contrast 1
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.name
= 'awakefrom1 vs awakefrom2, no derivatives';
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.weights
= [1 0 -1 0 0 0 0];
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 2
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{2}.tcon.name
= 'awakefrom1 vs awakefrom2 with derivatives';
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{2}.tcon.weights
= [1 1 -1 -1 0 0 0];
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{2}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 3
matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{3}.tcon.name
= 'sleep vs awake, no derivatives';

```

```

= [0 0 0 0 1 0 -1 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{3}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 4
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{4}.tcon.name
= 'sleep vs awake with derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{4}.tcon.weights
= [0 0 0 0 1 1 -1 -1];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{4}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 5
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{5}.tcon.name
= 'only awake1 no derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{5}.tcon.weights
= [1 0 0 0 0 0 0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{5}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 6
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{6}.tcon.name
= 'only awake1 with derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{6}.tcon.weights
= [1 1 0 0 0 0 0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{6}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 7
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{7}.tcon.name
= 'only awake2 no derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{7}.tcon.weights
= [0 0 1 0 0 0 0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{7}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 8
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{8}.tcon.name
= 'only awake2 with derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{8}.tcon.weights
= [0 0 1 1 0 0 0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{8}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 9
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{9}.tcon.name
= 'only sleep no derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{9}.tcon.weights
= [0 0 0 0 1 0 0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{9}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 10
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{10}.tcon.name
= 'only sleep with derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{10}.tcon.weights
= [0 0 0 0 1 1 0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{10}.tcon.ssessrep
= 'sess';

```

```

% contrast 11
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{11}.tcon.name
= 'only awake, no derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{11}.tcon.weights
= [0 0  0 0  0 0  1 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{11}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 12
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{12}.tcon.name
= 'only awake with derivative';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{12}.tcon.weights
= [0 0  0 0  0 0  1 1];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{12}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 13
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{13}.tcon.name
= 'awakefrom1 vs sleep, no derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{13}.tcon.weights
= [1 0  0 0  -1 0  0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{13}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 14
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{14}.tcon.name
= 'awakefrom1 vs sleep with derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{14}.tcon.weights
= [1 1  0 0  -1 -1  0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{14}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 15
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{15}.tcon.name
= 'awakefrom2 vs sleep, no derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{15}.tcon.weights
= [0 0  1 0  -1 0  0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{15}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 16
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{16}.tcon.name
= 'awakefrom2 vs sleep with derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{16}.tcon.weights
= [0 0  1 1  -1 -1  0 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{16}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 17
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{17}.tcon.name
= 'awakefrom1 vs awake, no derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{17}.tcon.weights
= [1 0  0 0  0 0  -1 0];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{17}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 18
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{18}.tcon.name
= 'awakefrom1 vs awake with derivatives';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{18}.tcon.weights
= [1 1  0 0  0 0  -1 -1];

```

```

        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{5}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 19
        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{19}.tcon.name
= 'awakefrom2 vs awake, no derivatives';
        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{19}.tcon.weights
= [0 0 1 0 0 0 -1 0];
        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{19}.tcon.ssessrep
= 'sess';

% contrast 20
        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{20}.tcon.name
= 'awakefrom2 vs awake with derivatives';
        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{20}.tcon.weights
= [0 0 1 1 0 0 -1 -1];
        matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{20}.tcon.ssessrep
= 'sess';

        matlabbatch{3}.spm.stats.con.delete

= 0;

        matfile = sprintf('firstlevel_subj%01.0f_sess%02.0f.mat',
iSub, iSess);
        save(fullfile(batchDirectory,matfile),'matlabbatch');
        job      = matfile;

        spm_jobman('run', job);
    end
end
end
end

```

GLM – Segundo nivel

```

function second_level_T()
=====
% second level analysis.

% Syntax: just second_level_T
%
% Other m-files required: spm12
% Subfunctions: none
% files required: first level for every session
%
% Authors: Alvaro Romano and Santiago Alcaide
% Laboratorio de Ciencias Cognitivas, Cordoba Argentina
% email: bioing.aromano@gmail.com; santiago_asa@gmail.com
% Website: cognitivas.github.io
% Nov 2018; Last revision: 13-Nov-2018
=====

```

```

clc,
spm_path          = '/home/pablo/disco/utiles/toolboxes/spm12';

MAIN_DIRECTORY   = '/home/pablo/disco/proyectos/2018-sleep-
kamitani-SantiAlvaro';
dataDirectory    =
fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'results/GLM/first_level');
resultsDirectory =
fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'results/GLM/second_level');
batchDirectory   =
fullfile(MAIN_DIRECTORY, 'scripts/glm_model/second_level_batches');

nSubj            = 3;
nContrasts       = 20;
confiles         = cell(1,1);

addpath(batchDirectory)
contrastsNames = {...
    'awakefrom1_vs_awakefrom2_no_derivatives',...
    'awakefrom1_vs_awakefrom2_with_derivatives',...
    'sleep_vs_awake_no_derivatives',...
    'sleep_vs_awake_with_derivatives',...
    'only_awake1_no_derivative',...
    'only_awake1_with_derivative',...
    'only_awake2_no_derivative',...
    'only_awake2_with_derivative',...
    'only_sleep_no_derivative',...
    'only_sleep_with_derivative',...
    'only_awake_no_derivative',...
    'only_awake_with_derivative',...
    'awakefrom1_vs_sleep_no_derivatives',...
    'awakefrom1_vs_sleep_with_derivatives',...
    'awakefrom2_vs_sleep_no_derivatives',...
    'awakefrom2_vs_sleep_with_derivatives',...
    'awakefrom1_vs_awake_no_derivatives',...
    'awakefrom1_vs_awake_with_derivatives',...
    'awakefrom2_vs_awake_no_derivatives',...
    'awakefrom2_vs_awake_with_derivatives'};

addpath(spm_path)
spm('defaults', 'FMRI');
spm_jobman('initcfg');

for iContrast = 1:nContrasts;
    j = 0;

    for iSub = 1:nSubj
        switch iSub
            case 1
                maxSess = 26;
            case 2
                maxSess = 14;
            case 3
                maxSess = 15;
            otherwise
                error('incorrect subject number');
        end

        for iSess = 1:maxSess
            sessionDirectory = sprintf('%s/%s%01.0f%s%02.0f',
dataDirectory, 'firstlevel_subject_', iSub, '_session_', iSess);

```

```

        if exist(sessionDirectory,'dir')
            j                = j + 1;
            regexp_con      = sprintf('%s%02.0f%s', 'con_00',
iContrast, '.nii');
            cfiles          = spm_select('FPList',
sessionDirectory, regexp_con);
            confiles {j,1} = cfiles;
            cvar(j,1)      = iSub;
        end
    end
end

    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.dir
= {fullfile(resultsDirectory, [ sprintf('contrast_%02.0f',iContrast)
, '_ ', contrastsNames{iContrast}])};
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.des.tl.scans
= confiles;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.cov.c
= cvar;

    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.cov.cname
= 'subject';
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.cov.iCFI
= 1;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.cov.iCC
= 5;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.multi_cov
= struct('files', {}, 'iCFI', {}, 'iCC', {});
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.masking.tm.tm_none
= 1;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.masking.im
= 1;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.masking.em
= {' '};
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.globalc.g_omit
= 1;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.globalm.gmsca.gmsca_no
= 1;
    matlabbatch{1}.spm.stats.factorial_design.globalm.glonorm
= 1;

    % estimate and contrast
    matlabbatch{2}.spm.stats.fmri_est.spmmat(1)
= cfg_dep('fMRI model specification: SPM.mat File',
substruct('.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val',
'{}', {1}), substruct('.', 'spmmat'));
    matlabbatch{2}.spm.stats.fmri_est.write_residuals
= 0;
    matlabbatch{2}.spm.stats.fmri_est.method.Classical
= 1;

    %contrast
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.spmmat(1)
= cfg_dep('Model estimation: SPM.mat File', substruct('.', 'val',
'{}', {2}, '.', 'val', '{}', {1}, '.', 'val', '{}', {1}),
substruct('.', 'spmmat'));
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.name
= contrastsNames{iContrast};

```

```
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.weights
= [1];
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.consess{1}.tcon.ssessrep
= 'sess';
    matlabbatch{3}.spm.stats.con.delete = 0;

    matfile          = ['contrast_',
sprintf('%02.0f', iContrast), '_', contrastsNames{iContrast}, '.mat'];
    save(fullfile(batchDirectory, matfile), 'matlabbatch');
    jobs{iContrast} = matfile;
end
spm_jobman('run', jobs);
```