

DESCRIPCIÓN**"Un método para obtener una señal cerebral de espectroscopía de infrarrojo cercano"**

5

Campo técnico de la invención

La invención se refiere a un método para obtener una señal cerebral de espectroscopia de infrarrojo cercano en un sujeto utilizando una estimulación cerebral cíclica en una frecuencia de tarea determinada, donde la señal cerebral es limpia, sin presentar componentes que interfieran de otras partes del cuerpo, por lo que la señal cerebral corresponde principalmente a la actividad cerebral.

10

Antecedentes de la invención

Basándose en el principio de acoplamiento neurovascular, la espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS) tiene como objetivo detectar los cambios hemodinámicos provocados por el consumo neuronal de oxígeno. NIRS es una tecnología de imágenes ópticas no invasiva y se ha utilizado ampliamente para medir la actividad cerebral, principalmente cortical, a través de cambios de concentración relativa en la hemoglobina oxigenada (HbO) y desoxigenada (HbR) (para revisiones véase: Obrig & Villringer, 2003; Pinti *et al.*, 2018).

15

20

Un desafío importante en la investigación de fNIRS es desentrañar de manera confiable la respuesta hemodinámica debida al acoplamiento neurovascular de otros componentes de interferencia (Tachtsidis & Scholkmann, 2016). Los cambios de fNIRS causados por la actividad cerebral son naturalmente de baja amplitud y desafortunadamente también se superponen con otras fluctuaciones que no se originan en la corteza cerebral, principalmente: (i) actividad hemodinámica sistémica detectable tanto en regiones cerebrales como extracerebrales (Bauernfeind, Wriessnegger, Daly, & Müller-Putz, 2014; Minati, Kress, Visani, Medford, & Critchley, 2011; Tachtsidis *et al.*, 2009), (ii) cambios locales en el flujo sanguíneo en las capas de tejido superficial de la cabeza (Kirilina *et al.*, 2012), y (iii) ruido instrumental y otros artefactos. Los dos primeros, lejos de ser simplemente generados espontáneamente, también pueden ser provocados por tareas cognitivas, emocionales o físicas. Si la modulación de estos

25

30

componentes de la señal no corticales relacionados con tareas imita la dinámica de la activación cerebral de interés, podrían convertirse en una fuente importante de interferencia y ruido (Nambu *et al.*, 2017; Näsi *et al.*, 2013; Zimeo Morais *et al.*, 2017). Tanto es así que Takahashi *et al.* (2011) demostraron que los cambios en el flujo sanguíneo cutáneo (SBF) relacionados con la tarea podrían explicar más del 90 % de la señal de NIRS en un experimento de fluidez verbal, mientras Minati *et al.* (2011) demostraron además el fuerte efecto de interferencia de las fluctuaciones de la presión arterial (ABP).

Para inferir mejor la presencia de una respuesta funcional, los protocolos experimentales intentan aumentar el poder estadístico repitiendo los estímulos un número suficiente de veces, intercalados con condiciones de contraste en las que se espera una respuesta diferente (o ninguna). Para este fin, los experimentos mediante fNIRS a menudo utilizaban diseños bloqueados o relacionados con eventos, dependiendo de si se quiere analizar respuestas sostenidas o transitorias, respectivamente (Pinti *et al.*, 2018). Los diseños de eventos utilizan estímulos de corta duración, normalmente aleatorios en orden y separados por un intervalo entre estímulo constante o fluctuante. Los diseños de bloques intentan mantener el compromiso mental presentando estímulos dentro de una condición durante un intervalo de tiempo suficientemente largo, seguido de una condición diferente o un intervalo entre estímulos en reposo (Amaro & Barker, 2006). Para investigar la interacción entre respuestas "sostenidas" y "transitorias", también se pueden utilizar diseños mixtos (Petersen & Dubis, 2012).

Dependiendo de la estrategia de presentación de estímulos, se han desarrollado diferentes métodos de análisis para hacer inferencias sobre la respuesta hemodinámica funcional y aislarla de interferencias que confunden (para una revisión, véase Sungho Tak & Ye, 2014). Aunque las estrategias de promediación clásicas proporcionan resultados sólidos, las pruebas estadísticas habituales basadas en promedios, tales como la prueba t o ANOVA, no permiten estimar la forma o el curso temporal de las señales de fNIRS, por lo que han sido progresivamente sustituidos por métodos más potentes. Estos incluyen el marco del modelo lineal general (GLM) (K. Friston, Ashburner, Kiebel, & Nichols, 2007; Schroeter, Bücheler, *et al.*, 2004), enfoques

basados en datos como análisis de componentes principales (PCA) y análisis de componentes independientes (ICA) (Kohn *et al.*, 2007; Yiheng Zhang, Brooks, Franceschini, & Boas, 2005) y modelado dinámico del espacio de estados (Diamond *et al.*, 2006; Kolehmainen, Prince, Arridge, & Kaipio, 2003). GLM es uno de los marcos estadísticos más adoptados para cuantificar cómo de bien las señales de fNIRS medidas se ajustan a un modelo hemodinámico que refleja la respuesta neuronal esperada. Explota la buena resolución temporal de fNIRS y permite incluir diferentes covariables dentro del modelo de regresión (por ejemplo, señales fisiológicas). En su forma más básica, el modelo se obtiene mediante la convolución de una función de respuesta hemodinámica (HRF) con una función de estímulos que codifica el curso temporal hipotético de la respuesta neuronal (Koh *et al.*, 2007; Sungho Tak & Ye, 2014). Por lo tanto, GLM es un enfoque basado en hipótesis que requiere la combinación de una HRF específica (a menudo tomada de estudios de fMRI) y otros regresores molestos para construir el modelo lineal, lo que puede no ser obvio según el tipo de tarea, la región del cerebro y la idiosincrasia del participante. Es más, GLM exige especial precaución cuando se aplica a señales de fNIRS debido a algunos problemas estadísticos (Huppert, 2016; Huppert, Diamond, Franceschini, & Boas, 2009; Koh *et al.*, 2007). En cambio, los métodos PCA e ICA solo se basan en supuestos estadísticos generales como ortogonalidad e independencia, respectivamente. Aunque es útil para separar los componentes mixtos que forman las señales de fNIRS, requieren procesamiento adicional para dilucidar cuáles de ellos están relacionados con la tarea y cuáles no, particularmente difícil cuando las respuestas extracerebrales y cerebrales están correlacionadas (Zhou, Sobczak, McKay, & Litovsky, 2020). Los modelos de espacio de estados, basados principalmente en el filtro de Kalman, permiten construir modelos hemodinámicos complejos para describir las características variables en el tiempo de las señales de fNIRS y estimar la HRF. Aunque el análisis dinámico parece proporcionar mejores estimaciones de la HRF y tener mejor en cuenta las señales no estacionarias, todavía requiere mejoras en las especificaciones del modelo y en los estimadores del espacio de estados.

Independientemente de las fortalezas y debilidades de cada método experimental, todos se benefician de la inclusión de registros de corta distancia para obtener una referencia de la contribución de las capas superficiales a las señales de

fNIRS (para revisiones, véase: Fantini, Frederick, & Sassaroli, 2018; Tachtsidis & Scholkmann, 2016; Sungho Tak & Ye, 2014). Las mediciones a múltiples distancias se consideran particularmente efectivas para aislar la respuesta cerebral real. No obstante, quedan algunas preguntas abiertas con respecto a, por ejemplo, el intervalo ideal para las distancias fuente-detector, el número óptimo de canales cortos y su disposición en relación con los canales largos. Idealmente, y dado que existe una evidencia creciente de la naturaleza heterogénea de la hemodinámica de superficie (Wyser *et al.*, 2020), cada canal largo debe emparejarse con al menos un canal corto cercano. Desafortunadamente, actualmente, no es posible dicha configuración espacial precisa de las mediciones emparejadas con los dispositivos de NIRS más utilizados en la actualidad.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para obtener una señal cerebral de espectroscopia de infrarrojo cercano en un sujeto que solo tiene acceso a canales largos y cortos.

Descripción de la invención

La presente invención describe un método para obtener una señal cerebral de espectroscopia de infrarrojo cercano en un sujeto. En esencia, el método comprende los pasos de colocar un emisor de infrarrojo cercano y respectivos detectores de infrarrojo cercano proximal y distal sobre la piel de la cabeza del sujeto; durante una etapa de registro de base con el sujeto en estado de reposo, registrar mediante un ordenador las señales de infrarrojo cercano recibidas desde el emisor de infrarrojo cercano en los detectores de infrarrojo cercano proximal y distal, comprendiendo las señales registradas una señal profunda de base recibida por el detector de infrarrojo cercano distal y una señal superficial de base recibida por el detector de infrarrojo cercano proximal; calcular por el ordenador un factor de escala entre la amplitud de la señal profunda de base y la señal superficial de base en una frecuencia de tarea dada; sometiendo al sujeto a una estimulación cerebral cíclica en la frecuencia de tarea durante una etapa de registro de estimulación, registrar por ordenador señales de infrarrojo cercano recibidas del emisor de infrarrojo cercano en los detectores proximal y distal, comprendiendo las señales registradas una señal profunda recibida por el detector de infrarrojo cercano distal y una señal superficial recibida por el detector de

infrarrojo cercano proximal. A continuación, el ordenador obtiene la señal cerebral en la frecuencia de tarea durante la estimulación al aplicar el factor de escala a la señal superficial; y calcular la señal cerebral en la frecuencia de tarea como la diferencia entre la señal profunda y la señal superficial escalada, en la frecuencia de tarea. Los pasos del método pueden realizarse mediante un ordenador o un aparato de procesamiento de datos programado en consecuencia. El ordenador puede ser un ordenador único que comprende software convenientemente programado para realizar los pasos del método. También, se podrían utilizar dispositivos integrados o sistemas informáticos distribuidos, u otros dispositivos informáticos conocidos para llevar a cabo el método, como saben los expertos en la materia.

Ventajosamente, la realización de una estimulación cerebral cíclica en una frecuencia de tarea determinada, tal como una tarea cognitiva cíclica, induciría fluctuaciones hemodinámicas periódicas medibles en registros de fNIRS, por lo tanto, se puede generar un estado oscilatorio adecuado para un análisis eficaz en el dominio de la frecuencia. Para este fin, una tarea de aritmética mental dentro de un diseño de bloques cíclico se puede emplear en una frecuencia específica, mientras realiza registros a varias distancias sobre la frente.

Anteriormente, las fluctuaciones de la superficie solo se consideraron factores molestos de confusión que deben eliminarse, pero en la presente invención las fluctuaciones se consideran portadoras de información valiosa, información que podría resultar esencial no sólo para obtener una mejor comprensión de los datos del fNIRS sino también, y quizás tan importante, para evaluar con mayor precisión la dinámica completa del vínculo neurovisceral, entonces la señal cerebral se puede calcular a partir de la señal profunda y la señal superficial durante la estimulación cerebral cíclica en la frecuencia de tarea dada.

El mecanismo de excitación relacionado con la tarea requiere una estrecha interacción entre la función cognitiva y el control autónomo (Forte, De Pascalis, *et al.*, 2019; Forte, Favieri, *et al.*, 2019; Nicolini *et al.*, 2014; Thayer & Lane, 2009; Wang *et al.*, 2016). Por tanto, el control autónomo parece estar asociado a los niveles de actividad en las regiones ejecutivas del cerebro, lo que permite una respuesta adaptativa a las

demandas ambientales. Al contrario, las disfunciones autónomas pueden estar relacionadas con el deterioro de ciertas funciones cognitivas, específicamente de funciones ejecutivas (Forte, De Pascalis, *et al.*, 2019; Forte, Favieri, *et al.*, 2019). Esta estrecha coordinación de las respuestas extracerebrales y cerebrales con la frecuencia de tarea puede tener un gran valor funcional. El correcto acoplamiento entre los recursos fisiológicos puede ser signo de una adecuada función cognitiva y/o cardiovascular y, su perturbación, un posible marcador temprano de deterioro cognitivo y/o enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la señal cerebral en la frecuencia de tarea, y su relación con las respuestas extracerebrales, puede ser útil para el diagnóstico y evaluación de demencias como la enfermedad de Alzheimer; trastornos del neurodesarrollo como el autismo o el TDAH, y disfunciones autónomas, entre otras entidades clínicas que implican cambios funcionales cerebrales.

De acuerdo con una realización de la invención, la estimulación cerebral es una actividad mental o cognitiva, tal como una tarea de aritmética mental, entonces la señal cerebral de espectroscopia de infrarrojo cercano corresponde a la respuesta cerebral provocada por la actividad mental o cognitiva.

De acuerdo con otra realización de la invención, la estimulación cerebral puede ser una actividad visual, auditiva, olfativa, gustativa, somatosensorial o motora, entonces la señal cerebral de espectroscopía de infrarrojo cercano corresponde a las respuestas cerebrales provocadas por la estimulación cerebral correspondiente.

De acuerdo con una realización de la invención, el paso de obtener la señal cerebral en la frecuencia de tarea durante la estimulación comprende obtener por el ordenador la fase, es decir, el ángulo de fase y la amplitud de la señal cerebral. Ya que se espera que la señal cerebral tenga una frecuencia igual a la frecuencia de tarea, los componentes necesarios para la obtención de la señal cerebral son su amplitud y fase, puesto que la frecuencia ya es conocida. Por lo tanto, la diferencia entre la señal profunda y la señal superficial escalada, filtrada a la frecuencia de tarea, proporcionaría la fase, es decir, el ángulo de fase y la amplitud de la señal cerebral.

De acuerdo con una realización de la invención, el paso de obtener por el

ordenador la fase y amplitud de la señal cerebral durante la estimulación comprende: determinar por el ordenador un fasor de señal profunda correspondiente a la señal profunda durante la estimulación en la frecuencia de tarea, que tiene: fase: la diferencia de fase entre la señal profunda y la señal superficial en la frecuencia de tarea, y amplitud:

5 la amplitud de la señal superficial en la frecuencia de tarea; determinar por el ordenador un fasor de señal superficial correspondiente a la señal superficial durante la estimulación a la frecuencia de tarea, que tiene una fase de referencia (por ejemplo 0°) y una amplitud de la señal superficial en la frecuencia de tarea, multiplicado por el factor de escala; determinar por ordenador un fasor de señal cerebral restando el fasor de

10 señal superficial al fasor de señal profunda, es decir, calcular su diferencia; y calcular por ordenador la fase y amplitud de la señal cerebral estimada en la frecuencia de tarea. Ventajosamente, dado que se encuentra que los componentes significativos de la frecuencia de la señal superficial y la señal profunda están en una frecuencia igual a la frecuencia de tarea, la señal cerebral se puede obtener combinando adecuadamente

15 fasores en la frecuencia de tarea derivada de la señal superficial y la señal profunda.

De acuerdo con una realización de la invención, la diferencia de fase entre la señal profunda y la señal superficial en la frecuencia de tarea se obtiene al calcular por el ordenador una función de transferencia empírica en el dominio de la frecuencia entre

20 la señal profunda y la señal superficial y calculando por ordenador el argumento de la función de transferencia en la frecuencia de tarea, por lo tanto, se puede utilizar una función de transferencia empírica para estimar por ordenador la fase de la señal cerebral, correspondiente a la actividad cerebral funcional, obteniendo la coordinación temporal entre las respuestas extracerebrales y cerebrales.

25 De acuerdo con una realización de la invención, el paso de calcular por el ordenador un factor de escala entre la amplitud de la señal basal profunda y la señal basal superficial en la frecuencia de tarea comprende calcular por el ordenador una aproximación de una función de transferencia basal compleja dependiente de la

30 frecuencia entre la señal basal profunda y la señal superficial basal y determinar por el ordenador el factor de escala como la ganancia de la función de transferencia basal en la frecuencia de tarea, por lo tanto, el ordenador también puede utilizar una función de transferencia empírica para estimar la ganancia de la actividad cerebral funcional, que

se puede aplicar para obtener la señal cerebral. Por lo tanto, el ordenador puede obtener tanto la ganancia o amplitud como la fase de la señal cerebral utilizando una función de transferencia aplicada a la señal profunda y superficial.

5 De acuerdo con una realización de la invención, la frecuencia de tarea es una frecuencia entre 0,015 Hz y 0,07 Hz, por lo que oscilaciones naturales del cuerpo, tales como las oscilaciones causadas por los latidos del corazón, la respiración o las ondas de presión arterial de Mayer no afectan a la señal cerebral. Preferentemente, la frecuencia de tarea es una frecuencia entre 0,025 Hz y 0,05 Hz, de modo que la
10 frecuencia de tarea esté lo suficientemente alejada de las oscilaciones naturales conocidas del cuerpo. Más preferentemente, la frecuencia de tarea es una frecuencia de 0,033 Hz, de modo que el período correspondiente sea de 15 segundos, que se puede medir fácilmente para calcular la duración de cada período durante la estimulación cerebral cíclica.

15 De acuerdo con una realización de la invención, al tener una pluralidad de grupos de emisores de infrarrojo cercano y respectivos detectores de infrarrojo cercano proximal y distal, agrupados por regiones de interés, el método comprende además determinar por el ordenador el promedio de la señal superficial y la señal profunda
20 obtenidas para cada grupo, entonces, las señales se promedian, reduciendo la relación señal-ruido para cada región de interés.

De acuerdo con una realización de la invención, el paso de registro durante una estimulación comprende semiperíodos alternos de estimulación en el sujeto de una
25 tarea mental cíclica; y semiperíodos de reposo de base, de modo que la frecuencia de tarea se mantenga durante la fase de registro, permitiendo promover los componentes de la señal profunda y la señal superficial en la frecuencia de tarea. Por lo tanto, también se espera que los semiperíodos de estimulación y los semiperíodos de descanso de base tengan la misma duración.

30 También se divulga un sistema para obtener una señal cerebral de espectroscopía de infrarrojo cercano en un sujeto, el sistema comprende un dispositivo que comprende un emisor de infrarrojo cercano y respectivos detectores de infrarrojo

cercano proximal y distal, adaptado para colocar el emisor de infrarrojo cercano y los respectivos detectores de infrarrojo cercano proximal y distal sobre la piel de la cabeza del sujeto; y un ordenador que comprende medios para llevar a cabo los pasos de:

5 durante una etapa de registro de base con el sujeto en estado de reposo, registrar señales de infrarrojo cercano recibidas desde el emisor de infrarrojo cercano en los detectores de infrarrojo cercano proximal y distal, las señales registradas comprenden una señal profunda de base recibida por el detector distal, y una señal superficial de base recibida por el detector proximal; calcular un factor de escala entre la amplitud de la señal profunda de base y la señal superficial de base en una frecuencia de tarea

10 determinada; sometiendo al sujeto a una estimulación cerebral cíclica en la frecuencia de tarea durante una etapa de registro de estimulación, registrar señales de infrarrojo cercano recibidas del emisor de infrarrojo cercano en los detectores proximal y distal, comprendiendo las señales registradas: una señal superficial recibida por el detector proximal y una señal profunda recibida por el detector distal; obtener la señal cerebral en la frecuencia de tarea durante la estimulación aplicando el factor de escala a la señal superficial; y calcular la señal cerebral en la frecuencia de tarea como la diferencia entre la señal profunda y la señal superficial escalada, en la frecuencia de tarea. El ordenador puede calcular la diferencia entre la señal profunda y la señal superficial escalada, en la frecuencia de tarea, como la diferencia de fasores de la señal profunda y la señal

15 superficial escalada en la frecuencia de tarea, por lo que el ordenador puede calcular la fase y la amplitud de la señal cerebral de forma no invasiva.

Breve descripción de los dibujos

Como complemento a la descripción proporcionada en el presente documento y con el fin de hacer que las características de la invención sean más fácilmente comprensibles, esta especificación va acompañada de un conjunto de dibujos, que a

25 modo de ilustración y no limitación, representan lo siguiente:

La figura 1 presenta un ejemplo de estimulación cerebral para una frecuencia de tarea dada;

La figura 2 presenta un ejemplo de la colocación de un emisor y respectivos detectores proximal y distal sobre la piel de la cabeza de un sujeto;

La figura 3 presenta un esquema de los canales superficiales y profundos entre el emisor y los detectores de la figura 2;

La figura 4 presenta un registro de señales filtradas de los canales superficiales y profundos en la frecuencia de tarea dada durante la fase de registro de base y estimulación de la estimulación cerebral de la figura 1

5 La figura 5a presenta la ganancia de una función de transferencia entre las señales filtradas de los canales superficiales y profundos durante la etapa de registro de referencia de la figura 4;

La figura 5b presenta la fase de una función de transferencia entre las señales filtradas de los canales superficiales y profundos durante la etapa de registro de la estimulación de la figura 4;

10 La figura 6a presenta los períodos promediados de la señal superficial y la señal profunda de la figura 4 durante la etapa de registro de la estimulación;

La figura 6b presenta la señal superficial escalada y la señal profunda de la figura 6a;

15 La figura 6c presenta la señal cerebral obtenida como la diferencia entre la señal superficial escalada y la señal profunda de la figura 6b;

La figura 7 presenta la obtención de la señal cerebral como la diferencia entre la señal superficial escalada y la señal profunda usando fasores;

La figura 8 presenta otro ejemplo de la colocación de emisores y respectivos detectores proximal y distal sobre la piel de la cabeza de un sujeto;

20 La figura 9 presenta un esquema de los canales superficiales y profundos entre los emisores y detectores de la figura 8.

Descripción detallada de una realización de la invención

25 La figura 1 presenta un ejemplo de una estimulación cerebral cíclica en una frecuencia de tarea dada f_t que se puede usar para obtener la señal cerebral SCS de espectroscopía de infrarrojo cercano fNIRS en un sujeto 1 usando el método de la presente invención a través de un sistema 100 que comprende un dispositivo 10 y un ordenador 20 adaptado para realizar los pasos del método.

30

La estimulación cerebral es una actividad mental o cognitiva, entonces la señal cerebral correspondiente obtenida S_{CS} estará relacionada con esta actividad mental o cognitiva. La figura 1 presenta una estimulación cerebral cíclica en una frecuencia de

tarea dada f_t que se basa en un protocolo de bloques diseñado como un patrón cíclico de esfuerzo mental, alternando semiperíodos $Tt/2$ de cálculo mental, con semiperíodos $Tt/2$ de pausa, de la misma duración, es decir, repeticiones regulares de activación-reposo. La idea detrás de esto es inducir cambios hemodinámicos periódicos en forma de ciclos de algún tipo de respuesta al sujeto 1 seguidos de un retorno a los niveles basales. De esta forma, dicho patrón oscilatorio puede analizarse mediante métodos espectrales convencionales. Esta estimulación cerebral cíclica también se puede programar en un ordenador.

10 Como se ilustra en la figura 1, la estimulación cerebral cíclica se organiza en tres registros consecutivos e ininterrumpidos: (i) 300 segundos de valor de referencia en condición de reposo, como etapa de registro de referencia t_1 (ii) 300 segundos de tarea aritmética mental, como etapa de registro de la estimulación t_2 y (iii) 300 segundos de recuperación en estado relajado. En este caso, la etapa de registro de la estimulación t_2

15 consiste en 10 pruebas consecutivas de 30 segundos, con un período Tt de 30 segundos. Cada prueba comenzó con un semiperíodo $Tt/2$ de 15 segundos de cálculo mental, seguido de un semiperíodo $Tt/2$ de pausa de relajación de 15 segundos. Para realizar el cálculo mental, se pidió a los participantes que restaran iterativamente un número pequeño (entre 5 y 9) a un número de tres dígitos (entre 100 y 199), tan rápido

20 como fuera posible. Ambos números, elegidos al azar en cada prueba, se presentaban en un monitor de 21,5", 80 cm lejos de los ojos de los participantes. Posteriormente, la pausa comenzaba presentando la pregunta "¿Resultado?" durante 5 segundos, lo que incitaba a los participantes a informar verbalmente del resultado final de sus cálculos mentales (para permitir calificar la actuación y garantizar que los participantes estuvieran

25 prestando atención), seguido de una imagen suave durante la cual se pedía a los participantes que se relajaran. Dos segundos antes de presentar los operandos de resta, se mostró una cruz de fijación en medio de la pantalla del ordenador para anunciar el inicio del cálculo mental. Además, durante la etapa de registro de la estimulación t_2 se enfatizaba constantemente la importancia de hacer un esfuerzo mental, y no la cantidad

30 o precisión de las operaciones realizadas.

En este caso, el período de 30 segundos de las pruebas de aritmética mental corresponde a una frecuencia de tarea f_t de 0,033 Hz. Esta frecuencia se eligió para que

no se superpusiera con fluctuaciones espontáneas bien conocidas, tales como la ABP (0,08 - 0,12 Hz) o la actividad endotelial muy lenta (0,01 - 0,02 Hz). Asimismo, la duración de 15 segundos del esfuerzo mental se adapta a la de una respuesta hemodinámica típica, mientras que la siguiente pausa de 15 segundos permite volver a los niveles de referencia, siendo un intervalo óptimo entre eventos para minimizar las superposiciones entre respuestas hemodinámicas consecutivas. Sin embargo, también se prevé otra frecuencia de tareas f_t , por ejemplo, frecuencias entre 0,015 Hz y 0,07 Hz, y preferentemente también podrían usarse frecuencias entre 0,025 Hz y 0,05 Hz.

En este caso la estimulación cerebral cíclica es una tarea de cálculo mental, es decir, una actividad mental o cognitiva, entonces la señal cerebral S_{CS} a obtenerse será una respuesta del sujeto 1 a dicha actividad mental o cognitiva. Sin embargo, en otras realizaciones, se prevé que la estimulación cerebral podría ser una actividad visual, auditiva, olfativa, gustativa, somatosensorial o motora, o incluso otras actividades dependiendo de la señal cerebral S_{CS} a obtener como respuesta del sujeto 1.

Como se muestra en la figura 2, para obtener una señal cerebral de espectroscopía de infrarrojo cercano (fNIRS) S_{CS} en un sujeto 1 se colocan un emisor de infrarrojo cercano 2 y dos detectores 3, respectivamente un detector proximal 3a y un detector distal 3b, montados en un dispositivo 10 del sistema 100, sobre la piel de la cabeza del sujeto 1, normalmente en la región frontopolar. Esto permitirá la obtención de la señal cerebral de espectroscopía de infrarrojo cercano (fNIRS) S_{CS} en el sujeto 1 durante la estimulación cerebral cíclica en la frecuencia de tarea dada f_t .

El detector proximal 3a está colocado más cerca del emisor 2 que el detector distal 3b, por ejemplo, el detector proximal 3a se coloca a 14 mm del emisor 2 y el detector distal 3b se coloca a 32 mm del emisor 2. Naturalmente, también son posibles otras disposiciones de diversos emisores 2 y detectores 3 en el dispositivo 10 y pueden usarse para obtener la señal cerebral de espectroscopia de infrarrojo cercano S_{CS} en el sujeto 1 de forma similar a la que se explica a continuación en el presente documento.

La longitud de onda del emisor 2 y los detectores 3 se adaptará para detectar las diferencias provocadas por la estimulación cerebral. Por ejemplo, una longitud de onda

del infrarrojo cercano de 740 y 850 nm sería adecuada para detectar cambios relativos en la concentración de oxihemoglobina (HbO) y desoxihemoglobina (HbR), en consecuencia, la señal cerebral obtenida sería proporcional a la adsorción de las longitudes de onda emitidas y recibidas.

5

La figura 3, muestra una representación del canal superficial SS establecido entre el emisor 2 y el detector proximal 3a y el canal profundo DS establecido entre el emisor 2 y el detector distal 3b. El emisor 2 puede ser un diodo emisor de luz que emite la longitud de onda de interés, en este caso, una longitud de onda de 850 nm, y los detectores 3 pueden ser fotodiodos o fototransistores, también conocidos como optodos, adaptados para recibir la longitud de onda de interés y generar una señal eléctrica correspondiente, que será transmitida, por ejemplo, de forma inalámbrica, y procesada por un ordenador 20 del sistema 100.

10

15

Las figuras 4 a 7 están relacionadas con un método para obtener una señal cerebral S_{CS} por un ordenador 20 basándose en los cambios detectados en la oxihemoglobina (HbO), pero podrían usarse otras señales cerebrales basadas en cambios detectados en otros componentes en otras longitudes de onda, tales como la desoxihemoglobina (HbR) o incluso la hemoglobina total (HbT) o el punto isosbético a 804-805 nm, donde la adsorción causada por HbO y HbR es la misma. Por lo tanto, se pueden emitir o recibir otras longitudes de onda según sea necesario, dependiendo de la variación del componente a detectar para obtener la señal cerebral correspondiente.

20

25

La figura 4 muestra un ejemplo de un registro de señales del canal superficial SS y del canal profundo DS durante la etapa de registro de referencia t_1 con el sujeto en estado de reposo y la etapa de registro de la estimulación t_2 , que se registran por el ordenador 20. Como se explicó anteriormente, la etapa de registro de la estimulación t_2 comprende semiperíodos alternos $T_i/2$ de estimulación en el sujeto 1 de la tarea mental, y semiperíodos $T_r/2$ de referencia en reposo, donde el sujeto 1 se recupera de la tarea mental, los semiperíodos $T_i/2$ de estimulación y los semiperíodos $T_r/2$ de reposo de referencia tienen la misma duración. Ventajosamente, combinando los semiperíodos $T_i/2$ de estimulación y los semiperíodos $T_r/2$ de reposo de referencia induce una estimulación cerebral cíclica en la frecuencia de tarea dada f_t .

30

Las señales presentadas en la figura 4 han sido adaptadas y filtradas por el ordenador 20 alrededor de la frecuencia de tarea f_t , por lo que se obtienen los componentes de las señales en la misma frecuencia de tarea. En este caso, los datos
 5 ópticos sin procesar de cada detector 3 se convirtieron en densidad óptica y , a continuación, en cambios de concentración relativa de oxihemoglobina (HbO) y desoxihemoglobina (HbR) mediante la ley de Beer-Lambert modificada, en este caso sólo se presenta la concentración relativa de oxihemoglobina (HbO) con fines
 10 ilustrativos. Los datos fueron filtrados digitalmente en banda por el ordenador 20 alrededor de la frecuencia de tarea f_t , en este caso utilizando un filtro de fase cero con un ancho de filtro de 0,015 Hz, se podrían utilizar otros filtros y anchos de filtro para obtener las señales alrededor de la frecuencia de tarea f_t sin introducir un retraso, ni compensar dicho retraso.

15 Como puede observarse en la figura 4, durante la etapa de registro de base t_1 con el sujeto en estado de reposo, el ordenador 20 registró la señales de infrarrojo cercano recibidas desde el emisor 2 de infrarrojo cercano en los detectores 3 de infrarrojo cercano proximal y distal en la frecuencia de tarea f_t , las señales registradas comprendían una señal profunda de referencia B_{DS} recibida por el detector de infrarrojo
 20 cercano distal y una señal superficial de referencia B_{SS} recibida por el detector de infrarrojo cercano proximal.

Durante la etapa de registro de la estimulación t_2 , sometiendo al sujeto a una estimulación cerebral cíclica en la frecuencia de tarea f_t de acuerdo con el patrón de la
 25 figura 1, la señales de infrarrojo cercano recibidas desde el emisor 2 de infrarrojo cercano en los detectores 3 de infrarrojo cercano proximal y distal en la frecuencia de tarea f_t fueron registradas por el ordenador 20, comprendiendo las señales registradas una señal superficial S_{SS} recibida por el detector proximal 3a, y una señal profunda S_{DS} recibida por el detector distal 3b.

30 Dado que las señales fNIRS están dominadas por una hemodinámica confusa que no se origina en la corteza cerebral por la actividad funcional, sino con origen en cambios del flujo sanguíneo en los tejidos superficiales y por cambios en la fisiología

sistémica que están presentes tanto en las capas superficiales como en el propio tejido cerebral, incluso en diferentes escalas de tiempo. Para abordar este asunto, una estrategia eficaz es el uso de mediciones de múltiples distancias. Los componentes superficiales se eliminan de las señales profundas asumiendo que los registros de separación corta son sensibles sólo a los cambios extracerebrales, mientras que los registros de separación larga son sensibles tanto a la actividad extracerebral como a la cerebral.

Por lo tanto, en la frecuencia de tarea f_t la eliminación de los componentes superficiales presentes en la señal superficial S_{SS} desde la señal profunda S_{DS} para obtener la señal cerebral S_{CS} podría expresarse mediante la siguiente combinación lineal:

$$S_{CS} = S_{DS} - (KS_{SS})$$

Dado que estas señales en la frecuencia de tarea f_t se consideran sinusoides, sólo diferirían su amplitud y fase.

El factor de escala K puede ser calculado por el ordenador como la relación de amplitudes entre la señal profunda de base B_{DS} y la señal superficial de base B_{SS} en la frecuencia de tarea f_t . Se conocen muchos otros métodos para calcular por ordenador este factor de escala K como la relación de amplitudes de la señal profunda de base B_{DS} y la señal superficial de base B_{SS} , tal como detectar la relación promedio pico a pico entre la señal profunda de base B_{DS} y la señal superficial de base B_{SS} , o la relación entre las medidas cuadráticas medias de la señal profunda de base B_{DS} y la señal superficial de base B_{SS} .

También, el ordenador podría utilizar una estrategia de función de transferencia para calcular el factor de escala K , ya que los modelos de función de transferencia se han convertido en un enfoque popular para investigar la dinámica de la autorregulación cerebrovascular (Claassen et al., 2015; Van Beek, Claassen, Rikkert, & Jansen, 2008), y también se han utilizado para eliminar el ruido fisiológico sistémico de las señales de fNIRS (Bauernfeind, Böck, Wriessnegger, & Müller-Putz, 2013; Florian &

Pfurtscheller, 1997). Suponiendo que la señal superficial S_{SS} tiene energía en el intervalo de frecuencia de interés, alrededor de la frecuencia de tarea f_t , y contiene oscilaciones casi periódicas, la función de transferencia $H(f)$ se puede aproximar a partir de los datos experimentales de fNIRS como (Zhang et al., 1998):

5

$$H(f) = \frac{CPSD_{ssds}(f)}{PSD_{ss}(f)}$$

Para el par de series de tiempo, la señal superficial S_{SS} y señal profunda S_{DS} son, respectivamente, las señales de entrada y salida utilizadas para obtener una
10 aproximación de la función de transferencia en la frecuencia de tarea f_t . A partir del resultado de valores complejos, obtuvimos la magnitud (ganancia), correspondiente al factor de escala K que representa el cambio relativo en μM entre entrada y salida, y la fase que lleva a su acoplamiento temporal (diferencia de fase o desfase). Para informar de la ganancia, los datos fueron convertidos por el ordenador 20 en valores
15 porcentuales, que serán el factor de escala K . A continuación, el factor de escala K puede considerarse el valor de ganancia de la función de transferencia basal bTF en f_t durante la "base", es decir, durante la etapa de registro de base t_1 , que representa la fracción de la magnitud de la señal superficial S_{SS} presente en la señal profunda S_{DS} cuando no contribuye un componente de señal cerebral S_{CS} significativo.

20

Por lo tanto, durante el paso del cálculo del factor de escala K entre la amplitud de la señal profunda basal B_{DS} y la señal superficial basal B_{SS} en la frecuencia de tarea f_t , se puede calcular por el ordenador 20 una aproximación de una función de transferencia basal compleja dependiente de la frecuencia bTF entre la señal profunda
25 basal B_{DS} y la señal superficial basal B_{SS} para determinar el factor de escala K como la ganancia de la función de transferencia basal bTF en la frecuencia de tarea f_t , como se muestra en la figura 5a.

La diferencia de fase entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} en la
30 frecuencia de tarea f_t se puede obtener determinando por el ordenador 20 el retraso entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} filtrada a la frecuencia de tarea f_t como lo sabe el experto en la materia. Sin embargo, esta diferencia de fase también se

puede obtener calculando una función de transferencia empírica TF en el dominio de la frecuencia entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} durante la etapa de registro de la estimulación t_2 y calculando mediante el ordenador 20 el argumento de la función de transferencia TF en la frecuencia de tarea f_t , que se ilustra en la figura 5b. Por lo tanto, se obtienen el factor de escala K y la diferencia de fase que se utilizarán para calcular la señal cerebral S_{CS} .

La figura 6a muestra un período promedio de los períodos de la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} , mientras que la figura 6b muestra las señales de la figura 6a donde el ordenador 20 ha aplicado el factor de escala K a la señal superficial S_{SS} , reduciendo así su amplitud.

A continuación, dada la combinación lineal entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} para obtener la señal cerebral S_{CS} previamente explicada, la señal cerebral S_{CS} en la frecuencia de tarea f_t se puede calcular por el ordenador 20 como la diferencia, en fase y amplitud, entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial escalada KS_{SS} , en la frecuencia de tarea f_t , obteniendo así la señal cerebral S_{CS} representada en la figura 6c.

Ventajosamente, dado que la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} son señales sinusoidales con frecuencia la frecuencia de tarea f_t , la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} se pueden expresar como respectivos vectores fasoriales correspondientes a un fasor de señal profunda X_{DS} y fasor de señal superficial X_{SS} , teniendo las amplitudes y fases de sus correspondientes señales sinusoidales, por lo que la combinación lineal anteriormente indicada también se puede expresar como una combinación lineal de fasores como se indica a continuación:

$$S_{CS} = S_{DS} - (KS_{SS})$$

$$A_{CS} \cos(2\pi f_t t + \phi_{CS}) = A_{DS} \cos(2\pi f_t t + \phi_{DS}) - KA_{SS} \cos(2\pi f_t t + \phi_{SS})$$

$$A_{CS} e^{j\phi_{CS}} = A_{DS} e^{j\phi_{DS}} - KA_{SS} e^{j\phi_{SS}}$$

$$X_{CS} = X_{SD} - KX_{SS}$$

Se espera que para que una de las fases entre la fase de la señal superficial ϕ_{SS} y la fase de la señal profunda ϕ_{DS} sea una fase de referencia, normalmente una fase de referencia de 0 grados. En este caso, la fase de referencia de 0 grados se asigna a la fase de la señal superficial ϕ_{SS} .

De esta forma, la diferencia, en fase y amplitud, entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial escalada KS_{SS} se puede calcular directamente por el ordenador como una resta fasorial del fasor de señal profunda X_{DS} menos el fasor de señal superficial X_{SS} como se representa gráficamente en la figura 7, para obtener un fasor de señal cerebral X_{CS} con una amplitud y fase correspondientes a la amplitud y fase de la señal cerebral S_{CS} en la frecuencia de tarea f_t .

Por lo tanto, el paso de obtención de la fase y amplitud de la señal cerebral S_{CS} durante la estimulación comprende determinar por el ordenador un fasor de señal profunda X_{DS} correspondiente a la señal profunda S_{DS} durante la estimulación a la frecuencia de tarea f_t , que tiene como fase la diferencia de fase entre la señal profunda S_{DS} y la señal superficial S_{SS} en la frecuencia de tarea f_t , y amplitud la amplitud de la señal profunda S_{DS} en la frecuencia de tarea f_t ; y determinar un fasor de señal superficial X_{SS} correspondiente a la señal superficial S_{SS} durante la estimulación a la frecuencia de tarea f_t , que tiene una fase de referencia de 0 grados, y como amplitud la amplitud de la señal superficial S_{SS} en la frecuencia de tarea f_t , multiplicado por el factor de escala K . Naturalmente, alternativamente, la fase de referencia de 0 grados podría ser la fase del fasor de señal profunda X_{DS} , o la fase de referencia podría ser cualquier fase conocida, ya que sólo la diferencia de fase es relevante.

A continuación, la fase y amplitud de la señal cerebral estimada S_{CS} en la frecuencia de tarea f_t se puede calcular por el ordenador determinando un fasor de señal cerebral X_{CS} restando directamente el fasor de señal superficial X_{SS} desde el fasor de señal profunda X_{DS} , como se representa gráficamente en la figura 7.

Aunque anteriormente sólo se utilizaba un emisor 2 y un grupo de detector

proximal 3a y un detector distal 3b, también podrían usarse otros dispositivos de NIRS multicanal, inalámbricos, de onda continua 10, tal como Brainspy28, de Newmanbrain, S.L., que emplea cuatro emisores 2 y diez detectores 3 formando una rejilla rectangular de 80x20 mm. En este caso, cada emisor 2 albergaba dos diodos emisores de luz (LED) con longitudes de onda de 740 nm y 850 nm. A través de un ciclo de conmutación precisa, el dispositivo 10 combina pares de optodos a diferentes distancias de separación, proporcionando 16 canales cortos o canales superficiales SS y 12 canales largos o canales profundos DS que corresponden a una distancia fuente-detector de 14 y 32 mm respectivamente, como se muestra en las figuras 8 y con más detalle en la figura 9. Es más, también se espera que el dispositivo 10 pueda medir y corregir la contribución de la luz ambiental, y también pueda incorporar un acelerómetro de 3 ejes para tener en cuenta el movimiento de la cabeza. Los datos se pueden transmitir de forma inalámbrica (por ejemplo, a través de Bluetooth) a una frecuencia de muestreo de 10 Hz al ordenador 20, que ejecutaría los pasos de procesamiento de los datos para obtener la señal cerebral fNIRS de espectroscopía de infrarrojo cercano S_{CS} .

Como se muestra en la figura 8, la sonda NIRS se puede aplicar en la frente, centrarse en AFpz de acuerdo con el sistema internacional 10-5, cubriendo principalmente el área frontopolar de la corteza prefrontal (PFC). Se espera que los optodos entren en contacto con la piel a través de una lente convexa intermedia que presiona la piel cuando la sonda se sostiene firmemente, para reducir el flujo sanguíneo cutáneo y, por lo tanto, su interferencia hemodinámica.

Ventajosamente, al tener una pluralidad de grupos de emisores de infrarrojo cercano y respectivos detectores de infrarrojo cercano proximal y distal agrupados por regiones de interés, se puede promediar la señal superficial y la señal profunda obtenidas para cada región, por lo que se mejora la relación señal-ruido para cada región de interés, y se puede obtener una mejor señal cerebral S_{CS} por cada región de interés.