



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis de actividad cerebral con
resonancia magnética en
niños con ceguera congénita

Tesis presentada al

Colegio de física

como requisito para la obtención del grado de

Licenciado en Física Aplicada

presentada por

Montserrat Nevai Coyotl Ojeda

asesorada por

Dr. Benito De Celis Alonso

Dr. Mario Iván Martínez Hernández

Puebla, Pue.

Noviembre 2019

Análisis de actividad cerebral con resonancia magnética en niños con ceguera congénita

tesis

Montserrat Nevai Coyotl Ojeda Dr. Benito De Celis Alonso

Dr. Mario Iván Martínez Hernández



Facultad de Ciencias
Físico Matemáticas

Título: Análisis de actividad cerebral con resonancia magnética en niños con ceguera congénita
Estudiante: MONTSERRAT NEVAI COYOTL OJEDA

COMITÉ

Dr. Javier M. Hernández López.
Presidente

Dr. Jorge Velázquez Castro
Secretario

Mtra. Margarita Amaro Aranda
Vocal

Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández
suplente

Dr. Benito De Celis Alonso
Dr. Mario Iván Martínez Hernández
Asesor

A mis padres, gracias por tanto.

Agradecimientos

Agradezco a la FCFM-BUAP, por los años de enseñanza y cobijo, por el apoyo brindado en diversos proyectos y por guiarme en mis primeros pasos en la física. A todo su personal docente, técnico y administrativo, así como a sus investigadores por su enseñanza y facilidades otorgadas. En especial al Dr. Javier Hernández López, Dr. Jorge Velázquez Castro, Mtra. Margarita Amaro Aranda, Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández, quienes conformaron al jurado de esta tesis; por su interés y valiosa retroalimentación.

La culminación de esta extraordinaria etapa en mi vida no habría sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia, por ello quiero agradecer a mis padres por apoyarme cuando decidí estudiar física; por su esfuerzo en mi educación, años de orientación y animo a perseguir mis metas. A mis hermanos por todo su cariño y consejo, especialmente a Leslie, por mantenerme con los pies en la tierra en múltiples ocasiones. A la familia Martínez Castro, que en los últimos años se ha convertido en un soporte a mi vida. A Johan, por su paciencia y cariño a lo largo de este proyecto.

A todos mis amigos y colegas con quienes compartí innumerables experiencias e hicieron de la facultad mi segundo hogar y a quienes siempre tendré en mi memoria.

Finalmente agradezco al Dr. Mario Iván Martínez Hernández y al Dr. Benito De Celis Alonso; por su paciencia, motivación, apoyo y atinada dirección en el desarrollo de este trabajo, así como sus enseñanzas y consejos que me han ayudado a crecer personal y profesionalmente.

Estas líneas no existirían sin cada uno de ustedes, por ello, muchas gracias.

Índice general

Resumen	XII
Introducción	XIV
1. Marco teórico	1
1.1. Anatomía y fisiología general del cerebro.	1
1.1.1. Células del SNC	1
1.1.2. Estructura y fisiología del SNC	2
1.1.3. Visión	7
1.1.4. Ceguera Congénita	9
1.1.5. Audición	11
1.1.6. Estimulación musical	15
1.2. Resonancia magnética	16
1.2.1. Fundamentos de la resonancia magnética	16
1.2.1.1 Pulsos de Radiofrecuencia	20
1.2.1.2 Relajación T_1 y T_2	21
1.2.1.3 Imagen Ponderada en T_1 , T_2 y T_2^*	26
1.2.2. Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMF)	28
1.2.2.1 Dependencia del nivel de oxigenación sanguínea .. .	29
1.2.2.2 IRMF aplicada a ceguera y audición	32

1.3.	SPM (Statistical Parametric Mapping)	33
1.3.1.	Pre – procesado de la imagen	35
1.3.2.	Funciones del análisis estadístico	38
1.4.	CONN (caja de herramientas de conectividad funcional)	39
2.	Metodología	41
2.1.	Protocolo del experimento	41
2.2.	Secuencia de IRM	42
2.3.	Hardware de IRM	42
2.4.	Software de análisis	43
2.5.	Procesamiento de imágenes y análisis estadístico	43
2.5.1.	Pre - procesado de imagen	44
2.5.2.	Análisis estadístico IRMF	50
2.5.3.	Análisis de conectividad	54
3.	Resultados	56
3.1.	Estudio de activaciones BOLD	56
3.2.	Estudio de Conectividad cerebral	60
4.	Discusión y conclusiones	64
4.1.	Estudio de activaciones BOLD	64
4.2.	Estudio de conectividad cerebral	65
5.	Bibliografía	66

Resumen

Se sabe que la primera infancia es un periodo en el que los fenómenos de plasticidad cerebral están al máximo. La música es un estímulo conocido por modular estos mecanismos. Por otro lado, también se sabe que las alteraciones tales como la ceguera afectan la plasticidad cortical. En la presente tesis, se aborda el procesamiento de los estímulos tonales y atonales en un grupo de niños ciegos y uno de control. Nuestro objetivo fue encontrar las diferencias fisiológicas entre los dos grupos al procesar esta información.

Introducción

Desde la introducción de la imagen por Resonancia Magnética (RM) a la práctica médica alrededor de 1979, se ha convertido en una herramienta diagnóstica y de investigación muy valiosa. Entre sus grandes ventajas se encuentra: su excelente definición anatómica, la capacidad de efectuar cortes en múltiples planos, el excelente contraste de los tejidos blandos, y el hecho de que no usa radiación ionizante ni requiere algún otro medio de contraste.

Para poder comprender mejor la técnica de Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMF) se deben tener en claro algunos conceptos básicos de Resonancia Magnética Convencional, ya que la IRMF es un procedimiento relativamente nuevo que utiliza imágenes de resonancia Magnética para medir los pequeños y rápidos cambios hemodinámicos que ocurren en una parte activa del cerebro.

La IRMF constituye una herramienta sumamente importante tanto en el ámbito clínico-neuropsicológico como en el de las neurociencias cognitivas. En el campo clínico, esta técnica se utiliza principalmente para la localización de regiones funcionales, tales como las correspondientes a procesos motores o del lenguaje, aunque otras aplicaciones se encuentran actualmente en desarrollo. Su uso en la investigación ha permitido corroborar, extender y rechazar modelos teóricos acerca del funcionamiento del cerebro. El rápido desarrollo de esta técnica tanto en la labor clínica como en la investigativa genera la necesidad de conocer sus ventajas, alcances y limitaciones reales a fin de alcanzar conclusiones apropiadas y objetivas. Para esto, es de vital importancia comprender cómo se generan las imágenes y cuál es el tratamiento que requieren, a modo de evitar algunos de los errores comunes en cuanto a su uso e interpretación.

Por otro lado, se sabe que los cambios en la plasticidad cerebral se encuentran en un punto máximo durante la etapa infantil. Las alteraciones neurológicas como la ceguera afectan esta plasticidad cerebral. La música es un estímulo conocido por relacionarse con varias funciones cerebrales, por ende, es una herramienta ideal para estudiar el funcionamiento del cerebro.

El siguiente trabajo de tesis se basa en el análisis de imágenes de resonancia magnética funcional de niños con ceguera congénita. A cada voluntario situado en un escáner de RM se le aplican una serie de estímulos, los cuales son música tonal y atonal separados por instantes de reposo. Durante el estudio se tomaron imágenes funcionales e imágenes anatómicas. Todas ellas fueron luego analizadas con SPM12 y CONN para encontrar las zonas cerebrales activadas por cada estímulo y las distintas conexiones entre las regiones encontradas. Finalmente se realizó una comparación entre los resultados dependiendo de si el voluntario era ciego o con normo-visión. El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias en el reclutamiento cerebral y la conectividad al interpretar música tonal y atonal en poblaciones pediátricas con visión normal y ceguera congénita. Con este fin, se realizó un experimento BOLD-IRMF para cuantificar las áreas BOLD activadas y las correlaciones ROI to ROI. (siento ROI las regiones de interés, por las siglas en inglés de “Regions of Interest”)

Este trabajo se encuentra dividido de la siguiente manera. En el capítulo uno se desarrollan los antecedentes de la IRMF, el funcionamiento del software utilizado, así como de la anatomía y fisiología del cerebro necesaria para nuestro estudio. En el capítulo dos describiremos los procesos llevados a cabo durante el estudio de IRMF para la obtención de las activaciones y conexiones cerebrales de los voluntarios. Posteriormente en el capítulo tres mostramos los resultados obtenidos de los procesos realizados para IRMF y para conectividad. Finalmente, en el capítulo cuatro discutiremos los resultados y presentaremos las conclusiones.

Capítulo 1

Marco teórico

1.1 Anatomía y fisiología general del cerebro

A fin de entender cómo funciona la resonancia magnética funcional (IRMF) es importante tener algunos conocimientos sobre el funcionamiento y la anatomía general del cerebro.

El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo (comúnmente llamado cerebro) es el órgano que controla todos los procesos que regulan el cuerpo tales como el pensamiento, memoria, las emociones, el tacto, la capacidad para el movimiento, la vista, la respiración, la temperatura, el apetito etc.

El encéfalo de un adulto pesa en promedio unos 1.3 kg, es decir, alrededor del dos al cinco por ciento del peso corporal total. Al momento de nacer, este órgano ya se encuentra altamente desarrollado, y tiene alrededor de un cuarto del peso que alcanzará en la edad adulta [1]. Crece de una manera muy rápida hasta los 9 años de edad, llegando a su máximo desarrollo alrededor de los 18 años [2].

1.1.1 Células del SNC

A principios del siglo XX Ramon y Cajal demostró que el sistema nervioso central está formado por neuronas, estas son células independientes especializadas en la recepción de estímulos y conducción de impulsos nerviosos [3].

En otras palabras, la neurona es una célula elemental de procesamiento y transmisión de la información del sistema nervioso y esto a través de señales eléctricas

o químicas que se traducen en forma de potenciales de acción. Las neuronas se interconectan formando redes de comunicación que transmiten señales por zonas definidas del sistema. Esta interacción forma redes de neuronas que dan como resultado todas las funciones complejas del sistema nervioso, es decir, no son el resultado de las características específicas de cada neurona individual [3].

Sin embargo, las neuronas no son las únicas células dentro del sistema nervioso central. Rudolf Virchow en 1858 denominó a la sustancia donde se alojaban las neuronas como “neuroglia”. Mas tarde Pío de Río Hortega (1882-1945) descubrió que existían tres diferentes tipos de células gliales en el SNC, estas son células acompañantes del sistema nervioso que desempeñan una función de soporte a las neuronas. Las protegen, aíslan y alimentan con el fin de que no mueran y eliminan a las que mueren. Intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información controlando el microambiente celular. Regulando por ejemplo la composición del ambiente, los niveles de neurotransmisores, el suministro de glucosa y oxígeno, así como otros factores de sostén para las neuronas. Estas células gliales encontradas fueron llamadas: microglía, oligodendrocitos y astrocitos, estos últimos descritos por su maestro Ramon y Cajal en 1913. Esta clasificación se mantiene prácticamente intacta hasta hoy [4]. Cabe mencionar que la relación glía/neurona en el cerebro varía dependiendo la especie. Para un humano es de aproximadamente 10:1 y constituye aproximadamente el 50% del volumen total del cerebro humano [3].

1.1.2 Estructura y fisiología del SNC

La neurociencia pretende establecer una correlación entre función y estructura a distintos niveles, con el fin de construir una cartografía cerebral que incluye sistemas como redes corticales y sus conexiones. Esto es un tanto complicado debido a que resulta difícil definir qué es una función debido a los diferentes conceptos que tienen los clínicos, psicólogos y fisiólogos sobre un mismo comportamiento. Incluso si se fracciona la función, es muy probable encontrar muchos comportamientos complejos y se vuelve menos probable poder localizar a la función en concreto [3].

El encéfalo se puede dividir en tres partes fundamentales: cerebro, tronco cerebral y cerebelo.

El cerebro propiamente dicho se divide en dos hemisferios, el derecho y el izquierdo, estos hemisferios cerebrales están recubiertos por una capa de tejido llamada corteza cerebral. Es en la corteza donde se pueden ubicar las funciones mentales superiores que definen al hombre [6, 7].

Cada hemisferio se divide en 4 lóbulos (frontal, parietal, temporal, occipital) que se encargan de dirigir diferentes procesos o actividades. (Fig. 1)

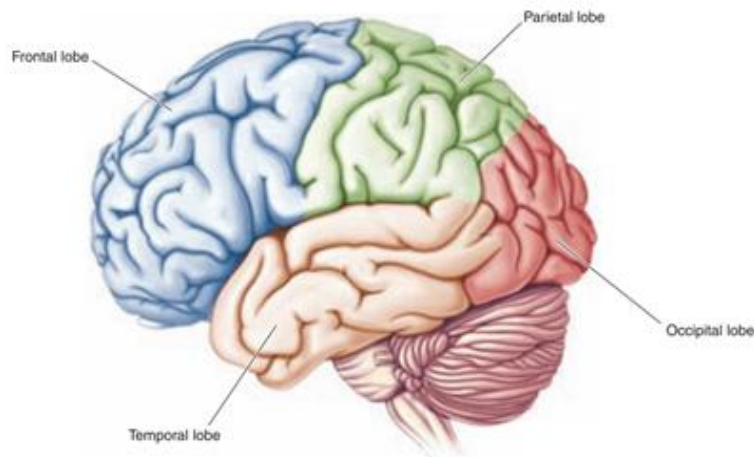


Figura 1 Representación de los cuatro lóbulos del cerebro humano. [9]

Es importante señalar que estas áreas no cumplen solo con una función en específico, sino que se solapan e interactúan en conjunto [3]. A continuación, se describen sus principales funciones pese a no ser las únicas.

- **Lóbulos Frontales:** se encuentran relacionados al hecho de razonar, modular emociones, hacer planes o anticipar el futuro. También se han asociado aspectos sobre la personalidad y el juicio moral. Además, contienen una región que se encarga del control del movimiento voluntario de los músculos. Por otro lado, el lóbulo frontal izquierdo es portador de una región en su parte inferior (área de Broca) que está encargada de convertir los pensamientos en palabras, es decir, interviene de una manera importante en el lenguaje [3, 6, 12]
- **Lóbulos Parietales:** En esta región finalizan las vías de sensibilidad consciente. Es decir, estos lóbulos se encargan de recibir la información de las sensaciones del gusto, tacto, presión, temperatura, dolor, así como de la percepción

espacial. Además, se encargan de relacionar la información visual y auditiva con la memoria para darle un significado [3, 2, 6].

- **Lóbulos Temporales:** En este punto se recibe y procesa la información auditiva, además de conectar estos estímulos con estímulos visuales. También la región lateral y superior de este lóbulo (área de Wernicke), se encarga de la comprensión del lenguaje hablado [6, 3].
- **Lóbulos occipitales:** Se encargan de recibir y procesar la información visual. Su función principal es descodificar las señales visuales para analizar la forma, color y movimiento de todas las cosas que vemos e identificar los objetos a través de la asociación de imágenes visuales recordadas [6, 3].

Por otro lado, en la región media del cerebro se encuentra el llamado sistema límbico (Fig. 2). Este se sitúa inmediatamente debajo de la corteza cerebral y está compuesto por partes de centros importantes tales como el tálamo, el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo, el cuerpo caloso, el septum y el mesencéfalo. Esta región constituye una unidad funcional del SNC [3].

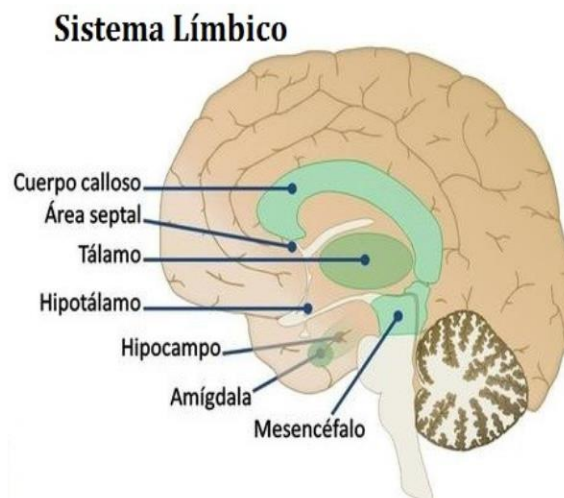


Figura 2 Sistema Límbico [9].

El sistema límbico mantiene estrechas conexiones con la corteza cerebral, y se le considera como el elemento encefálico que participa en la regulación de las conductas que están relacionadas a la autoconservación (alimentación, agresión, sexualidad), reacciones emocionales, aprendizaje y memoria. Es aquí donde se procesan las penas,

angustias o alegrías intensas. Al estar conectado a la corteza cerebral permite tener un control sobre estas emociones [3, 6].

Cada parte del sistema límbico está relacionada a una función en específico. A continuación, mencionaremos las más importantes y describiremos su función más relevante:

- Amígdala: es un punto fundamental para la supervivencia, ya que es un centro de identificación para el peligro. Cumple con una importante función en la mediación y control de las actividades afectivas tales como la amistad y el amor y en la expresión de los estados de ánimo como miedo, ira o agresión [6].
- Hipocampo: Se encuentra particularmente relacionado a la memoria, específicamente hablando, con la formación de la memoria a largo plazo [3].
- Tálamo: Es un centro de conexión entre estructuras del sistema límbico. Se encuentra organizado en diferentes núcleos con diferentes funciones. Los sentidos tales como el gusto, la visión, el tacto y el oído pasan por los núcleos del tálamo para después proyectarlo a su área correspondiente de la corteza. La única información sensorial que no hace relevo en el tálamo es la olfativa, que pasa directamente del bulbo olfatorio a la corteza cerebral. Además de la información ascendentes, también se ocupa de la descendente, es decir, la información que manda la corteza a las diferentes áreas [8].
- Hipotálamo: Es el encargado de producir y regular el comportamiento básico vital como es comer, beber y la conducta sexual. También mantiene las constantes fisiológicas del individuo, como la temperatura, el tono cardiovascular, composición de la sangre, etc. [6].
- Septum: esta región ha sido relacionada con diferentes tipos de sensaciones placenteras, en especial las que se encuentran relacionadas con experiencias sexuales [6].
- Mesencéfalo: consta de dos partes, estas son el tectum y el tegmentum. El tectum tiene una función visual y una auditiva. Están implicados en reflejos visuales y a estímulos en movimientos. El tegmentum Incluye núcleos que controlan los movimientos oculares. contiene el extremo rostral de la formación reticular [8, 13].

Como ya mencionamos el tallo cerebral es otra parte importante del SNC. Este se encuentra en la base del encéfalo y está constituido por el mesencéfalo, el bulbo raquídeo y la protuberancia anular. A continuación, daremos la descripción general funcional de los dos últimos:

- **Bulbo raquídeo:** Sirve como vía de pasos para conectar a la medula espinal con la protuberancia anular y luego esta con todas las diferentes partes de los centros superiores del encéfalo. En esta zona también podemos encontrar cuerpos celulares de neuronas que son denominados “*centros de control*” como, por ejemplo, cardiaco, respiratorio, vasomotor y un gran número de funciones relacionadas con la nutrición [2].
- **Protuberancia anular:** en esta zona se encuentra una porción de formación reticular, incluyendo algunos núcleos, que se encuentran relacionados con el sueño y el estado de vigilancia. Tiene un segmento superior que se encuentra relacionado con la audición, el equilibrio y el gusto. Así como un segmento inferior que posee control sobre la masticación, prehensión, mordida etc. También posee la sensibilidad de la cabeza, los ojos, los oídos y la nariz. [8].

El neuroanatomista alemán Korbinian Brodmann (1909) definió las áreas cerebrales basándose en las diferencias en cuanto a la disposición, tipo y densidad de las células, con esto definió un sistema de 52 áreas en la corteza cerebral, el cual es utilizado en la actualidad con algunas modificaciones. Por ello, muchas áreas del cerebro relacionadas a alguna tarea en específico son referidas por su número, utilizando esta clasificación [28].

Finalmente hablaremos un poco del cerebelo ya que este representa una estructura muy importante del SNC. El cerebelo se encuentra altamente relacionado a la coordinación de los movimientos, equilibrio, tono muscular y a la postura y control voluntario del cuerpo. Es vital para el control de actividades musculares rápidas, como es el caso de correr, escribir en computadora, tocar algún instrumento o inclusive hablar. Es por ello que la pérdida de esta zona del encéfalo puede alterar el dominio de todas estas actividades, todo esto sin provocar una parálisis de los músculos ya que lo que hace es establecer ajustes correctores de las actividades motoras desencadenadas por otras partes del encéfalo [8].

1.1.3 Visión

Como seres vivos nos es necesario interactuar con nuestro entorno, esta interacción se produce a través del movimiento. Para que este movimiento sea efectivo se requiere información del exterior. Los sistemas sensoriales nos permiten obtener esta información para así poder interactuar de una manera efectiva.

La visión es un sentido de gran importancia ya que nos da la posibilidad de detectar formas, colores y movimiento. Esto constituye un factor importante a la hora de adquirir conocimientos y relacionarse con el entorno.

Existen conexiones nerviosas dedicadas a transmitir información al cerebro que proviene de la retina más que de cualquier otro órgano sensorial. Además, muchos procesos mentales, entre ellos la memoria, se cimientan en la información visual [3].

El órgano encargado de la visión es el ojo y está especializado en convertir la luz en señales eléctricas que el cerebro puede interpretar en imágenes.

En la parte frontal del globo ocular se encuentran la córnea y el cristalino. Estos se encargan de focalizar la luz reflejada en los objetos hacia la retina que se encuentra en la parte posterior del ojo. El cristalino tiene la característica de cambiar su forma para permitirnos ver objetos cercanos o lejanos a nosotros.

La retina contiene células nerviosas y fotorreceptores. Estos últimos son neuronas especializadas para responder ante estímulos luminosos y se dividen en conos y bastones. Los conos responden a la visión con luminosidad razonable y nos permiten percibir el color, mientras que los bastones corresponden a condiciones de luminosidad baja, gracias a que son unas 100 veces más sensibles a la luz nos permiten ver en la oscuridad, pero no son sensibles al color.

Para ambos fotorreceptores, la luz es la que desencadena todas las reacciones químicas que activan los neurotransmisores para generar señales nerviosas. Estas señales eléctricas internas pueden ser entendidas y transmitidas por células del sistema nervioso, primeramente, a través de las capas de la retina y después por los nervios ópticos hacia zonas del cerebro [3] (Fig. 3).

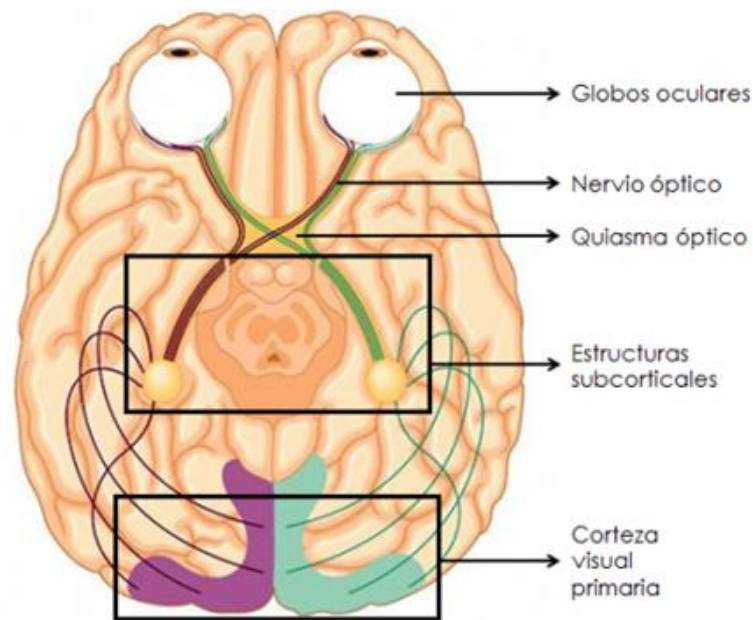


Figura 3 Anatomía de las vías ópticas

Los nervios ópticos dirigen la señal hasta el centro del cerebro, a una zona llamada quiasma óptico, luego es llevada a una parte del tálamo. En esta zona es controlada la información sensorial que llegará a la corteza del cerebro. Finalmente, la información llega a la corteza occipital, localizada en la parte posterior del cerebro.

En la corteza cerebral existen más de 30 divisiones relacionadas con la visión y sus funciones son diferentes. Desde la corteza visual primaria (V1) que es la primera zona por la que entra la información, hasta otras partes más alejadas, es posible encontrar neuronas que responden a las distintas características de la imagen, ya sea forma, color, movimiento, etc.

Cada zona del cerebro puede detectar características específicas de una imagen. Por ejemplo, el área V5 se caracteriza porque sus células son selectivas a la dirección del movimiento. El área V4 está relacionada a la percepción del color. El área inferotemporal o IT, se encarga del reconocimiento de los objetos, así como de la memoria visual (Fig. 4).

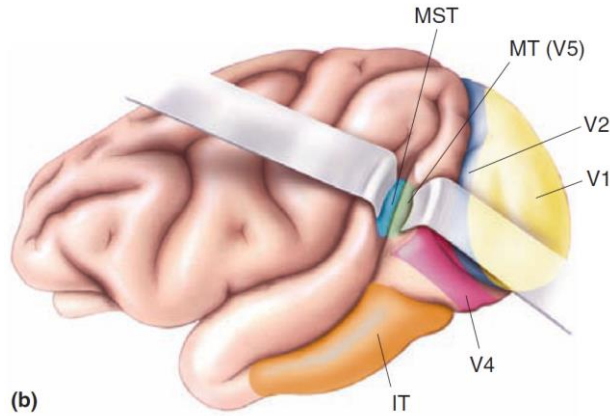


Figura 4 corteza visual y su distribución [9].

Basado en esta descripción del sistema visual se puede apreciar que existen muchas áreas del cerebro dedicadas a la visión. Esto lleva a pensar ¿Qué ocurre con la ceguera congénita? Ese es el tema de la siguiente sección.

1.1.4 Ceguera congénita

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la función visual se divide en cuatro niveles: visión normal, discapacidad visual moderada, discapacidad visual grave y ceguera. Cuando la función visual es completamente nula se refiere a ceguera total, y cuando es discapacidad visual moderada o grave, se habla en conjunto, de baja visión. Se considera ceguera cuando la agudeza visual de ambos ojos, una vez corregidos, es igual o inferior a 0.5 (en una escala de 0-1) o el campo visual es inferior a 20 grados [14].

La agudeza visual es la capacidad del ojo para percibir y diferenciar los detalles de los objetos, midiéndose éstos por el ángulo bajo el cual son vistos. Se diferencian dos tipos de agudeza visual, de lejos y de cerca o visión próxima.

El campo visual es la porción del espacio que el ojo puede percibir en un momento sin efectuar movimientos. La imagen de la retina está invertida horizontal y verticalmente, por lo que el campo visual superior se corresponde con el inferior de la retina y viceversa.

La ceguera congénita implica que todas las regiones del cerebro destinadas para procesar la información visual no son utilizadas para este fin, ya que las señales de la visión nunca son recibidas por el cerebro [11].

▪ **Ceguera y plasticidad cerebral**

La plasticidad cerebral comprende la posibilidad que tiene el cerebro de hacer cambios funcionales para minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas sea cual fuere la causa de su origen [15, 16]. El cerebro puede hacer cambios entre las conexiones de las neuronas, así como modificar las rutas donde estas se conectan. Además de que se pueden crear nuevas rutas y conexiones de las mismas por medio del aprendizaje, estimulación sensorial, ejercicio, experiencia, entre otras actividades. Por lo tanto, se puede modificar la organización cerebral desde pequeñas cantidades hasta grandes cambios [17].

La capacidad del cerebro para adaptarse a la nueva condición y para compensar sus efectos es mucho mayor en los primeros años de vida [16]. Se ha demostrado que el cerebro de los ciegos tiene menos volumen en las partes relacionadas a la visión (área occipital). Sin embargo, otras áreas del cerebro presentan un volumen mayor debido a la compensación de la pérdida de visión lo cual sugiere que son mejoradas las capacidades de otro tipo de sentidos [17].

Cuando el sentido de la vista falla en la infancia, se produce una reorganización neuroplástica en la que participan los genes de la memoria y el aprendizaje y que reajusta las conexiones entre regiones del cerebro multisensoriales, según una investigación internacional llevada a cabo por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y la Universidad de Harvard [10].

En otras palabras, el lóbulo occipital, que como se vio es la parte del cerebro dedicada a la visión, puede alterar su función para dedicarse al procesamiento táctil o auditivo si no le llegan estímulos visuales [10].

Tal es el caso de un estudio realizado por el instituto tecnológico de Massachussets. En el cual probaron que el área visual V5 de los sujetos que padecían ceguera congénita respondía a sonidos en movimiento (por ejemplo, pasos acercándose). No así en participantes videntes ni en personas que quedaron ciegas años después de nacer [17].

1.1.5 Audición

La audición es uno de los sistemas sensoriales más importantes que nos ayudan en la adquisición y expresión del lenguaje. Este sistema es una base para la comunicación verbal, que es una forma muy común para las interacciones sociales. El ser humano es capaz de escuchar y producir una amplia gama de sonidos incluso más allá del lenguaje hablado, tan es así que, por ejemplo, los músicos juegan con todas esas emociones y sensaciones que puede producir el sonido.

El sistema auditivo es capaz de percibir ondas comprendidas entre los 20 y 20 000 Hz. Esta frecuencia es la que el oído diferencia como la *altura* del sonido, ya sea grave o agudo. A menor frecuencia mayor gravedad del sonido [9].

El rango de la *intensidad* del sonido que puede captar el oído humano va desde el umbral de percepción hasta los 120-130 dB. Sin embargo, una constante exposición a intensidades altas de sonido (100-120 dB) puede causar daños a la cóclea y estos pueden ser irreversibles [20].

El proceso en el que se transforman las señales sonoras en percepciones es muy complejo por ello es que en este apartado describiremos a grandes rasgos las partes que componen este sistema y su funcionamiento y nos concentraremos en el sistema auditivo central (SAC).

Desde un punto de vista funcional, podemos dividir el proceso auditivo en tres etapas. Estas se llevan a cabo en diversos lugares del SN:

- Captación de la señal sonora
- Transformación de la señal recibida en impulsos nerviosos
- Transmisión de los impulsos nerviosos en cerebro

Las dos primeras etapas corresponden a los mecanismos periféricos del Sistema auditivo, mientras que la tercera se lleva a cabo en el cerebro.

El sonido es captado por el oído externo formado por la oreja, o *pinna*, y el conducto auditivo. Una vez el sonido atraviesa este conducto, hace vibrar a la membrana timpánica (tímpano) y los huesecillos u osículos se encargan de transmitir

los movimientos del tímpano para mover a una segunda membrana llamada *ventana oval*. Todo esto constituye al oído medio. Los huesecillos se localizan en una cámara de aire y son llamados: martillo, yunque y estribo. Este último es el que conecta con la ventana oval (Fig. 5).

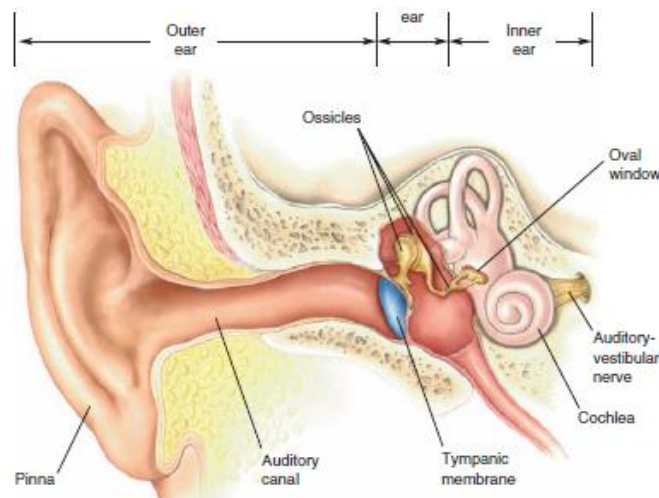


Figura 5 Representación del oído externo, medio e interno. [9]

La transducción, que es la conversión de la energía mecánica en energía eléctrica, ocurre en el oído interno formado por la cóclea y el laberinto.

La cóclea es una estructura en forma de concha de caracol llena de líquido denominado *linfático*. La dividen longitudinalmente dos membranas, la primera es la llamada *membrana basilar* en la cual se asientan los filamentos terminales del nervio auditivo. La segunda es la llamada *membrana de Reissner*. Ambas membranas dividen el volumen en tres canales paralelos que contienen líquido linfático de distintos tipos.

La cavidad media de la cóclea contiene la endolinfa, que es un líquido viscoso que tiene como finalidad proteger a los filamentos terminales. Al conjunto formado por la membrana basilar y los terminales nerviosos se le denomina *órgano de Corti* el cual cumple con la función de convertir las vibraciones mecánicas en corrientes nerviosas. [20] Los otros dos canales se encuentran interconectados y están llenos de perilinfa.

El órgano Corti está formado por células ciliadas, los pilares de Corti y diversas células de sostén. Los receptores auditivos son las células ciliadas y hacen sinapsis con

las fibras nerviosas auditivas creando de esta forma un potencial de acción que se conduce al cerebro gracias a una gran cantidad de sinapsis realizadas en el camino.

la coclea se encuentra organizada tonotópicamente , es decir, cada una de las células ciliadas responde mejor a una determinada frecuencia en particular. La zona más interna responde a las frecuencias bajas, mientras que las frecuencias altas son mayormente detectadas por el oído medio y las zonas externas de la coclea [9] (Fig. 6).

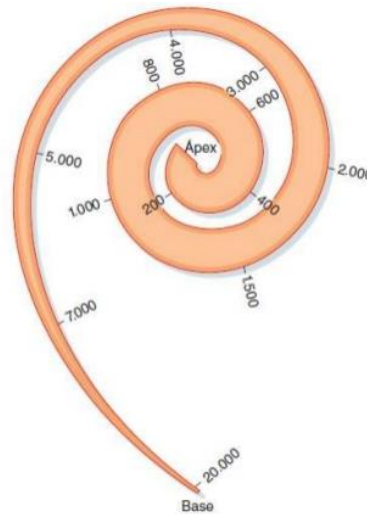


Figura 6 Representación de la organización tonotópica de la cóclea (en Hz) [9].

Se dice que la vía auditiva es mucho más compleja que la vía visual ya que se producen una mayor cantidad de sinapsis en núcleos intermedios entre el órgano sensorial y la corteza encargada del procesamiento de la información [9].

El lóbulo temporal es el encargado del procesamiento e interpretación de las señales auditivas. Es ahí donde se pueden obtener las características del tipo de sonido en cuestión, ya sea altura, intensidad duración o timbre [21].

La corteza auditiva se puede clasificar en primaria y secundaria (Fig. 7).

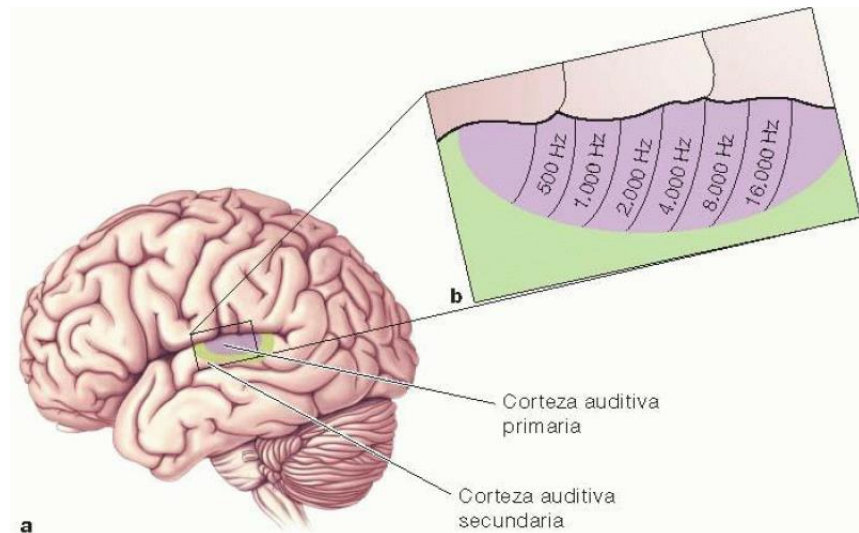


Figura 7 a) corteza auditiva primaria y secundaria. b) organización tonotópica de la corteza auditiva primaria. [9]

La corteza auditiva primaria (CAP) se encuentra localizada en el lóbulo temporal, muchos trabajos confirman que se encuentra específicamente en el giro transversal de Heschl anterior y posterior del lóbulo temporal y corresponde al área 41 de Brodmann, contiene neuronas que poseen una alta respuesta a la frecuencia de los estímulos y como veíamos en la cóclea, la CAP también tiene una organización tonotópica, es decir, algunas de sus neuronas responden mejor a altas o a bajas frecuencias del sonido [9, 22]

La corteza auditiva secundaria (CAS) está catalogada en las áreas 42, 22 y de Brodmann que rodean al área 41. El área 42 cumple con funciones de atención auditiva y permite pasar de una simple discriminación de sonidos a la percepción e identificación de palabras mientras que el área 22, que en ocasiones también recibe el nombre de corteza auditiva de asociación, es donde se produce el reconocimiento de lo que se oye, ya que se les da a los sonidos un significado lingüístico. Es por ello que una lesión en el área 22 produce la incompreensión y perdida del significado del lenguaje [22].

1.1.6 Estimulación musical

En la naturaleza existe una gran cantidad de fenómenos vibratorios que pueden ser percibidos por nuestros oídos como sonidos. El sonido y la música tienen características similares, sin embargo, no son lo mismo. Al estar relacionados muchas veces ocurre la equivocación de tratarlos como iguales, pero al ser diferentes, también poseen cualidades diferentes.

El sonido es una onda que se propaga a través del aire u algún otro medio elástico y es producida por un cuerpo en vibración. Como se mencionó en la sección anterior, las cualidades del sonido son: altura, intensidad, duración y timbre. Cuando se refiere a la música, además de esas cualidades del sonido, se debe añadir, ritmo, melodía, armonía, textura, forma, movimiento y matices de expresión [21].

Por otro lado, el ruido tiene un carácter más complejo que el sonido. La vibración sonora es periódica, regular y rápida, mientras que en el ruido ocurre lo contrario, esta periodicidad tiende a desaparecer y las vibraciones son irregulares y lentas [23].

Por todas estas diferencias entre sonido, música y ruido, es que el cerebro procesa de diferente manera cada estímulo.

Son varias las estructuras cerebrales que se encuentran involucradas en el procesamiento musical, entre las cuales se destacan las siguientes [21]:

- Corteza prefrontal rostro medial: se encarga de recordar y procesar tonos. También es responsable del aprendizaje de las estructuras musicales
- Lóbulo temporal derecho: aquí ocurre el procesamiento básico del sonido. Se separa la armonía musical de los otros estímulos auditivos
- Sistema límbico: es el responsable de percibir las emociones. Este sistema mantiene la comunicación con el lóbulo temporal y es por ello que la música tiene un impacto en los sentimientos.

1.2 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es una técnica avanzada de diagnóstico por imagen que se especializa en proveer excelente caracterización y diferenciación de tejidos blandos de múltiples áreas del cuerpo. Es por ello que en los últimos años se ha convertido en una herramienta muy valiosa para la investigación y diagnóstico de enfermedades neurológicas. Un sistema de RM está compuesto por un imán superconductor, un conjunto de tres bobinas de gradiente de campo magnético, un transmisor y receptor de radiofrecuencia y un potente ordenador para obtener las imágenes. En términos generales esta técnica se basa en el uso de campos magnéticos de una alta intensidad y ondas de radiofrecuencia en forma de pulsos, ocupando fenómenos cuánticos de resonancia magnética. [24][25]

1.2.1 Fundamentos físicos de la Resonancia Magnética

La IRM obtiene imágenes del cuerpo humano haciendo “resonar” los protones de agua que componen las células. Es sabido que la materia está conformada por átomos. Estos átomos poseen un núcleo donde se encuentran protones y neutrones, y una corteza en la que se disponen los electrones. La Imagen de Resonancia Magnética se basa en el hecho de que los núcleos con un momento angular intrínseco pueden interactuar con un campo magnético. Esto se debe a que una carga eléctrica en movimiento, ya sea positiva o negativa, produce un campo magnético y actúa como una pequeña barra magnética con polos positivo y negativo. Cuanto más rápido se mueve o mayor es la carga, mayor es el campo magnético que produce.

La propiedad física de las partículas llamada espín suele asociarse con un número y se denota habitualmente por la letra S . [26, 27]

La imagen por resonancia magnética se basa en el uso del átomo de hidrógeno H, el cual es el principal componente del agua, de los azúcares y de los aceites presentes en los materiales y tejidos. EL átomo de Hidrogeno es un sistema formado por un

protón y un electrón. El núcleo del hidrogeno está asociado a un número cuántico de espín que corresponde a [27].:

$$S = \frac{1}{2} \quad (1)$$

El espín es el responsable de la interacción de las partículas cuánticas con campos magnéticos ya que se les puede asociar un momento angular P . Si el valor de S fuera igual a cero no existiría ninguna interacción. Cuando I no es nulo, el núcleo tiene un momento angular de espín P y un momento magnético asociado μ , que depende de la dirección del espín y están asociados linealmente con la relación giro magnética γ , que es una constante característica diferente para cada núcleo, de la siguiente manera [29]:

$$\mu = \gamma P \quad (2)$$

El valor de la constante giromagnética para el protón de hidrogeno es de

$$\gamma = 42.6\text{MHz/Tesla} \quad (3)$$

En los experimentos de RM modernos lo que se hace es manipular el momento magnético como se explicara más adelante.

Algunas de las propiedades básicas de un protón incluyen: masa, una carga eléctrica positiva y giro. Si bien, un protón no tiene una carga eléctrica muy grande, gira muy rápido y, por lo tanto, produce un campo magnético pequeño pero notable. Generalmente los protones apuntan en direcciones aleatorias (Fig. 8) por lo que se cancelan unos a otros y el tejido no posee un magnetismo neto [25].

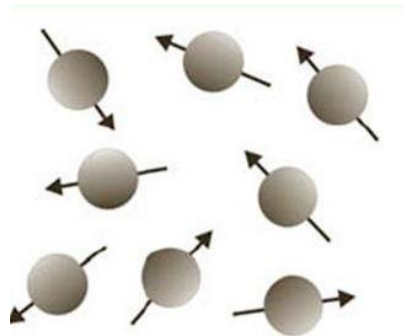


Figura 8 Representación de protones apuntando a direcciones aleatorias

Al aplicar un campo magnético externo muy potente, los núcleos comienzan a realizar un movimiento de precesión alrededor de un eje formando un cono y girando a la vez sobre si mismos (Fig. 9).

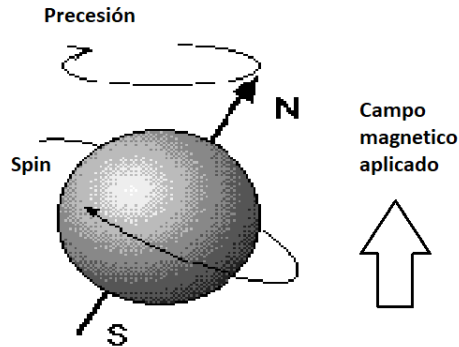


Figura 9 Movimiento de precesión de los núcleos al estar bajo la influencia de un campo magnético

De esta forma, un núcleo tiende a alinearse con (en paralelo) o contra (antiparalelo) el campo externo (fig. 10).

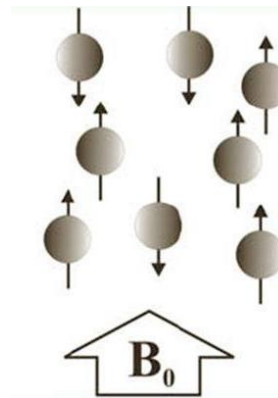


Figura 10 Representación de protones alineados a un campo magnético

Generalmente se encuentran más núcleos en orientación paralela al campo magnético debido a que residen en un menor nivel de energía. Esta diferencia entre las posiciones paralela y antiparalela de los núcleos da como resultado una magnetización \vec{M} neta del tejido, que es la fuente de señal para la RM [27, 29]. Esto es:

$$\vec{M} = \sum \vec{\mu} \quad (4)$$

La esencia de esta interacción, fue descrita por Larmor, quien formuló la relación lineal entre la densidad de flujo magnético estático (campo magnético) B_0 experimentado por un núcleo y la frecuencia angular de rotación resultante ω_0 del espín nuclear:

$$\omega_L = \gamma B_0 \quad (5)$$

Esta ecuación describe la frecuencia a la cual los núcleos precesan y es conocida como la ecuación de Larmor. A la frecuencia angular ω_L se le conoce como la frecuencia de Larmor, mientras que B_0 es la intensidad del campo magnético (en Teslas). Este campo magnético hace que los protones precesen a una frecuencia proporcional a la fuerza del campo magnético, es decir, hay una frecuencia de "resonancia". Cuando más grande sea este campo magnético externo, mayor será la frecuencia de precesión que podrá calcularse [30].

El átomo de hidrógeno tiene dos movimientos en un scanner: el movimiento de espín alrededor de sí mismo y el movimiento de precesión alrededor del campo.

Los equipos de RM ocupan un imán superconductor que tiene típicamente una fuerza de 1-3 Tesla, esto es aproximadamente 60 000 veces mayor que el campo magnético de la Tierra [30].

El propósito de utilizar un campo magnético muy grande es la obtención de un momento magnético M neto a partir del exceso de protones que se orientan paralelamente al eje de ese campo magnético. Debido a que esta magnetización se encuentra en la dirección del campo magnético, se le denomina magnetización longitudinal [25].

1.2.1.1 Pulsos de radiofrecuencia

La magnetización longitudinal es usada para obtener señales de resonancia magnética; sin embargo, no aporta información sobre el contraste magnético de los tejidos, por lo que se hace necesario el uso de pulsos cortos de ondas electromagnéticas, que se denominan pulsos de radiofrecuencia (RF), su propósito es perturbar ese exceso de protones que se encuentran en un menor nivel de energía y que conforman la magnetización longitudinal cambiando así la dirección del momento magnético neto [25].

Los equipos de RM aplican pulsos de RF por medio de antenas de radio adaptadas. No cualquier pulso se puede usar para perturbar el vector de magnetización longitudinal, solamente un pulso de radiofrecuencia con la misma frecuencia de precesión calculada por la ecuación de Larmor puede hacerlo absorber la energía, es decir, entrar en resonancia e interactuar [29].

Cuando se aplica un pulso de radiofrecuencia a los protones, se pueden provocar dos efectos. El primero es disminuir la magnetización longitudinal, ya que proporciona energía a los protones causando que algunos de ellos se dispongan en la posición antiparalela; el segundo efecto hace que los protones entren en sincronía y comiencen a tener precesión en fase, lo que genera que los protones se sumen ahora en dirección transversal al campo magnético, estableciendo una nueva magnetización transversal como se ejemplifica en la figura 11 [25]:

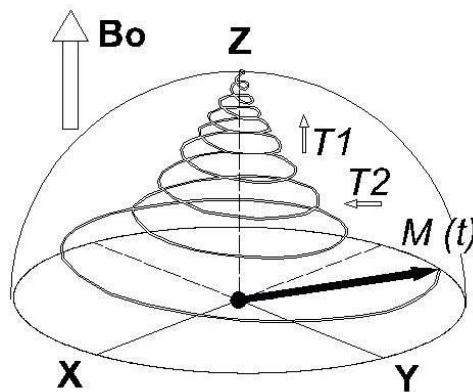


Figura 11 Movimiento de precesión de \vec{M} [31]

La energía de estos pulsos es 10^{12} veces menor que la de los rayos X y es por ello que esta técnica se considera segura y no-ionizante.

Es posible generar varios pulsos de radiofrecuencia denominados según el ángulo que originan; sin embargo, los pulsos más usados en la generación de secuencias de resonancia magnética son de 90 y de 180 grados. Un pulso de radiofrecuencia que inclina la magnetización generando un nuevo vector de magnetización transversal que se ubica a 90 grados con respecto al vector de magnetización longitudinal inicial, se denomina “pulso de 90 grados” [27, 25].

En resumen, lo que hace un pulso de radiofrecuencia es provocar que disminuya la magnetización longitudinal y se establezca una nueva magnetización transversal, que puede ser medida y que aporta la información sobre el contraste magnético de los tejidos.

Cuando el pulso de RF es retirado, el sistema antes perturbado regresa a su estado de reposo inicial y la antena de radio mide la energía emitida como una corriente eléctrica denominada señal de RM o eco. La liberación de energía es constante para cada tipo de tejido con lo que se puede diferenciar la composición de los tejidos sometidos. Este proceso de liberación energética se denomina “relajación” [25].

Se le conoce como tiempo de eco (TE) al intervalo de tiempo transcurrido entre la aplicación del pulso de RF y la captación de la señal de RM o eco [29].

1.2.1.2 Relajación T₁ y T₂

Los fenómenos de relajación más utilizados son el T₁, conocido también como spin-red y el T₂ también llamado spin-spin.

Luego de un pulso de 90° los protones comienzan a perder energía, esta energía es pasada o emitida al tejido circundante. Esto provoca que el vector de magnetización longitudinal vuelva a crecer progresivamente y se dirige a su posición inicial en la dirección de campo magnético (Fig. 12). Este fenómeno es conocido como relajación en T₁. La magnetización longitudinal recuperada se representa por M_z [27].

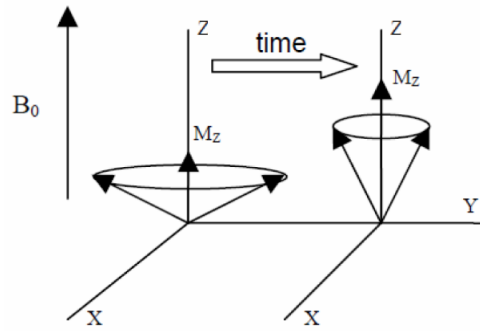


Figura 12 el vector de magnetización longitudinal crece progresivamente hacia su posición inicial.

A un tiempo $t=T_1$, se ha recuperado 63.2% de la magnetización neta M_0 . La magnetización longitudinal recuperada M_z , está dada por la siguiente ecuación [29]:

$$M_z = M_0 \left(1 - (1 - \cos \alpha) e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (6)$$

M_z tiene forma de una función exponencial creciente como se ha ejemplificado en la figura 13. Esto es característico de cada tejido [29, 30].

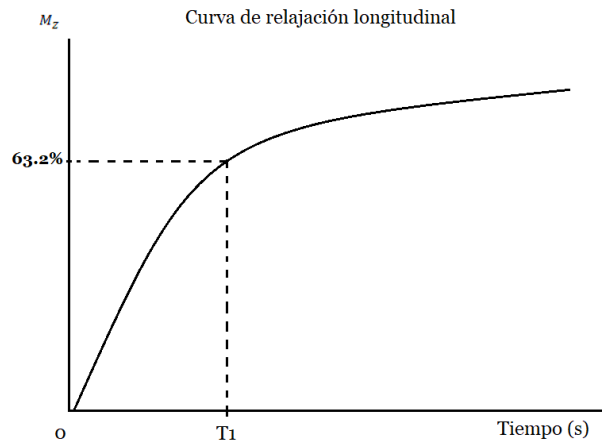


Figura 13 curva de recuperación para T_1 correspondiente al 63.2% de valor total de la señal.

Por consiguiente, el estudio de la relajación longitudinal nos da información de la rapidez con la cual se alcanza de nuevo el estado inicial. Vemos que cuanto menor es el valor de esta más rápidamente se alcanza el estado de equilibrio, es decir, la relajación es más rápida y por consiguiente un T_1 corto corresponde a una liberación rápida de energía [29].

En un mundo ideal, el campo es el mismo en todo el tejido. Sin embargo, no siempre es así debido a que muchos espines están influenciados por sus vecinos, por lo tanto, en general $B_0 = B_0 \pm \Delta B$. Esto ocasiona que unos espines precesen más o menos rápido que otros. Debido a esta pérdida de fase de los espines, la magnetización transversal disminuye hasta desaparecer, fenómeno conocido como relajación en T_2 fig 14. Este efecto es representado por M_{xy} [27, 30].



Figura 14 Perdida de fase de los protones en su movimiento de precesión

Para un tiempo $t = T_2$, la amplitud de la señal de la magnetización transversal ha decrecido a un 36.8% de su valor original, es decir, pierde el 63.2%. M_{xy} viene dada por la ecuación [30]:

$$M_{xy} = M_0 e^{\frac{-t}{T_2}}$$

M_{xy} tiene forma de una función exponencial decreciente como se ha ejemplificado en la figura 15. Esto es característico de cada tejido.

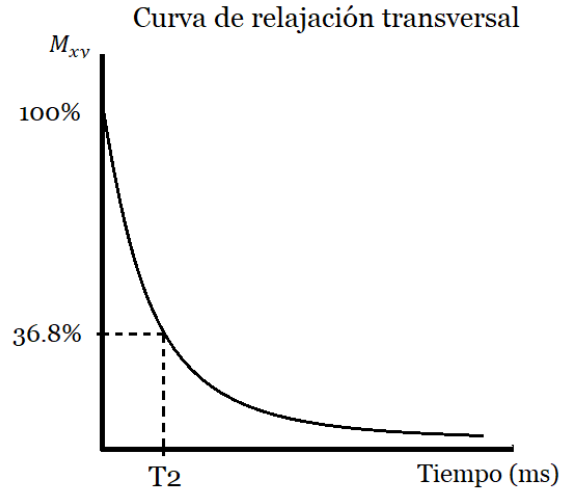


Figura 15 Curva de decaimiento para T_2

La relajación espín- espín tiene otros factores que pueden afectarla y no solo los átomos vecinos de agua. Es de notar que las pequeñas inhomogeneidades en el campo magnético local pueden afectarla. Las diferencias en las propiedades magnéticas en una región dada debido a límites entre tejidos, implantes metálicos etc., harán que los espines roten con diferentes frecuencias de Larmor, que como vimos, esta frecuencia es proporcional al campo magnético externo. El resultado es que se acelere la pérdida de fase entre los espines y, por lo tanto, reduzca el tiempo de relajación transversal. Estas inhomogeneidades se agrupan en el término $T_2^{(inhom)}$. [25] El efecto combinado de la interacción entre espines y la inhomogeneidad magnética local en la relajación transversal está dado por una constante de tiempo T_2^* . Y su expresión está dada como:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{(inhom)}}$$

Este factor es esencial para la adquisición de imágenes de resonancia magnética funcional.

Los tiempos de relajación son propiedades de los tejidos que no se pueden modificar y que proporcionan información acerca del tejido en cuestión. Por tanto, al variar los parámetros de las secuencias de pulsos de RF, se puede observar mejor alguno de los dos tiempos de relajación con el fin de modificar el contraste entre los tejidos [30].

La señal obtenida suele ser débil debido a que se obtiene del pequeño exceso de protones que en un inicio se encontraban alineados paralelamente al campo magnético, por ello es necesario repetir las mediciones varias veces para así obtener datos realmente significativos que lleven a reconstruir una imagen con valor clínico. Debido a eso es necesario utilizar varios pulsos de RF en distintos ángulos.

Ya que pueden utilizarse distintos tipos de pulsos, ya sea de 90° o 180° generalmente, y que el tiempo de eco (TE) puede ser diferente, el resultado es la posibilidad de generar diferentes tipos de secuencias de pulsos. El tiempo que transcurre entre una y otra secuencia de pulsos se denomina tiempo de repetición (TR) fig 16. Esto es importante ya que es lo que permite ver diferentes propiedades en el núcleo de hidrogeno, y aprovechar estas propiedades para obtener imágenes con características diferentes con un alto valor clínico [25].

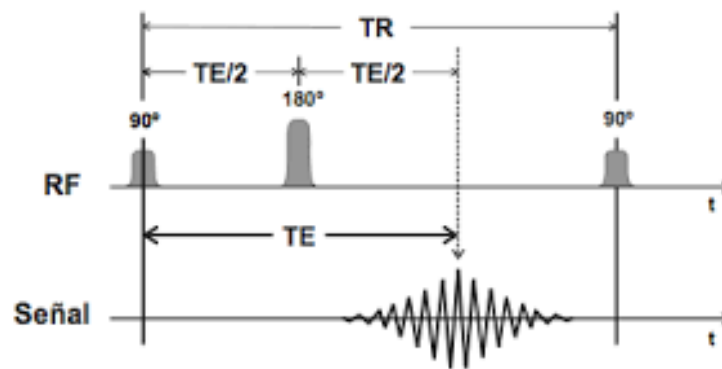


Figura 16 ilustración de una secuencia de pulsos [29]

1.2.1.3 Imagen ponderada en T1, T2 y T2*

A través de la alteración de la secuencia de pulsos de RF se pueden evaluar diferentes propiedades de los protones. A estas propiedades se les denomina ponderación de la imagen. De acuerdo a los parámetros utilizados se pueden obtener, entre otras, imágenes ponderadas en T1, T2 y T2*. Por tanto, la elección de una u otra secuencia de pulsos determinará la clase de señal que se obtenga de un tejido [25, 29].

Las imágenes ponderadas en T1 se obtienen utilizando TR y TE cortos. Al utilizar tiempos de eco cortos la información se adquiere antes de la relajación transversal; es por esto que las diferencias en el componente de la magnetización longitudinal entre los tejidos aparecen como las diferencias en la intensidad de señal [25]. Se puede establecer a modo orientativo la siguiente escala de grises para una imagen estándar potenciada en T1 (Fig. 17):

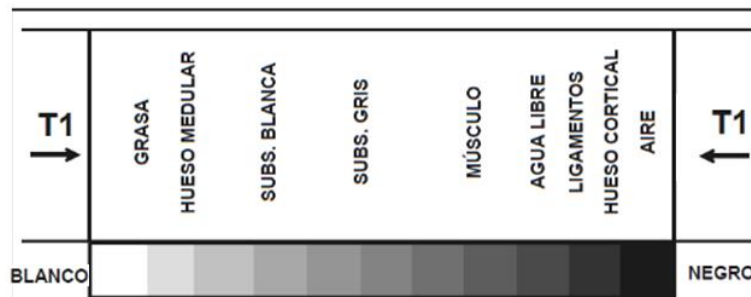


Figura 17 tono de grises para una imagen estándar ponderada en T1 [29]

Es decir, los tejidos con tiempos de relajación muy cortos, como la grasa, aparecen con alta intensidad de señal con respecto a aquellos con tiempos de relajación más prolongados, como el agua, el líquido cefalorraquídeo o la sustancia gris, que es una estructura rica en agua, estos presentan una baja intensidad de señal. De la misma forma la sustancia blanca del cerebro por ser rica en grasa se presenta con mayor señal (Fig. 18).

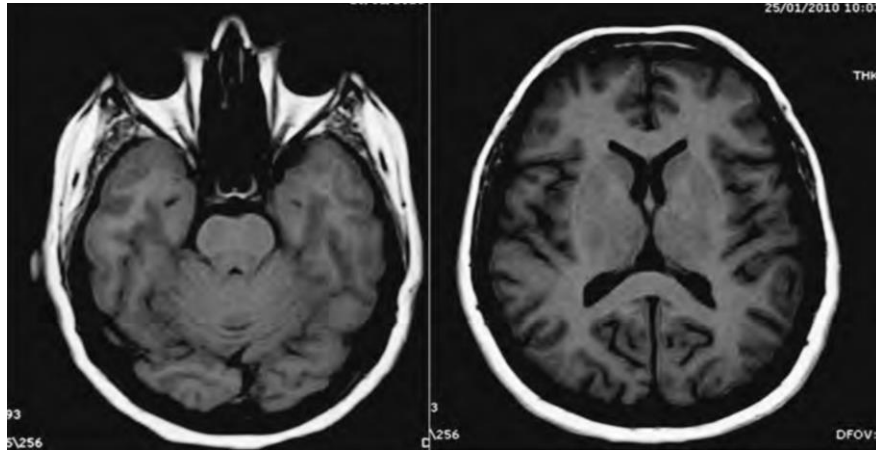


Figura 18 imagen ponderada en T1. Se utilizan TR y TE cortos. Podemos observar que estructuras con tiempos de relajación muy cortos, como la grasa, aparecen con mayor intensidad con respecto a las que presentan un mayor tiempo de relajación, como el agua. [25]

Por otro lado, las imágenes ponderadas en T2, al contrario de las ponderadas en T1, se obtienen utilizando TR y TE largos. utilizando un tiempo de repetición largo, los tiempos de relajación longitudinal entre las diferentes estructuras serán aproximadamente iguales. Usando tiempos de eco largos, las diferencias en el tiempo de relajación transversal entre los tejidos aparecen como las diferencias en el contraste en las imágenes. De esta forma se elimina el efecto T1. Así podemos ver la grasa como una señal de baja intensidad y, el líquido, como una señal de alta intensidad, esto es útil en la identificación de lesiones patológicas ya que suelen caracterizarse por un aumento en el contenido de agua [25, 30].

De la misma forma que en T1, se puede establecer a modo orientativo la escala de grises para una imagen estándar potenciada en T2 (Fig. 19):

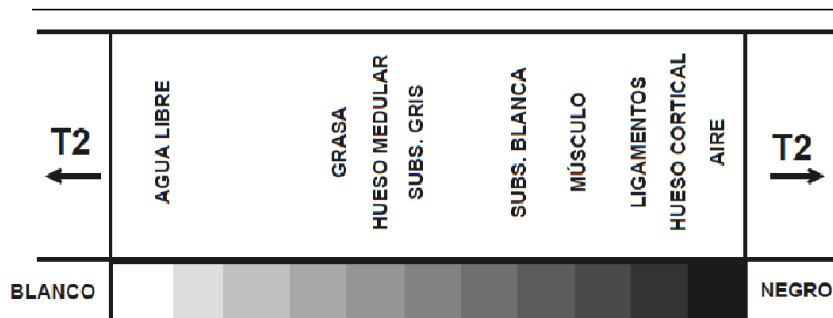


Figura 19 tono de grises para una imagen estándar ponderada en T2 [29].

Se puede ver que se produce una inversión en la intensidad de señal de la sustancia blanca y de la sustancia gris con respecto a la imagen ponderada en T1. A modo de ilustración se presenta la figura 20 en la que se puede observar la alta intensidad del líquido cefalorraquídeo y la inversión antes mencionada.

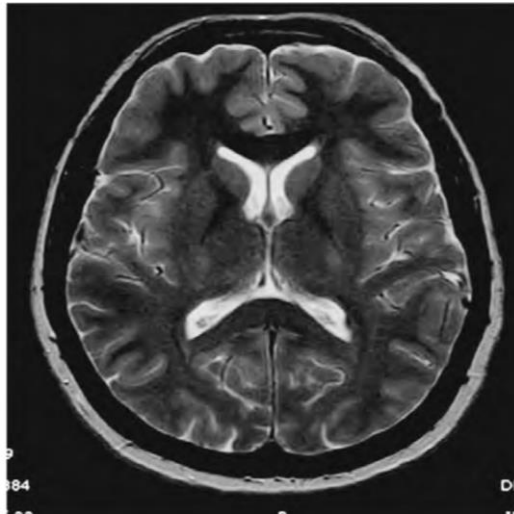


Figura 20 imagen potenciada en T2. Se observan estructuras líquidas con alta intensidad, así como la inversión de intensidad de la sustancia gris y blanca en comparación con la imagen ponderada en T1 [25].

Si la imagen que obtenemos no está corregida de las heterogeneidades del campo magnético externo ni de los efectos de las variaciones de susceptibilidad fijas, obtendremos una imagen potenciada en T2* siempre que los líquidos aparezcan hiperintensos [25].

1.2.2 Imagen por resonancia magnética funcional (IRMF)

La imagen por resonancia magnética funcional (IRMF) es una técnica especializada de IRM que tiene una posición privilegiada dentro de las técnicas de diagnóstico en neuroimagen ya que permite determinar áreas del cerebro que están involucradas en procesos cognitivos complejos, por ejemplo, la memoria o procesos afectivos. De la misma forma localiza áreas relacionadas a funciones cerebrales generales tales como el habla, la audición, y la motricidad. En otras palabras, la IRMF potencia aún más a la IRM ya que combina en un solo examen anatomía de alta resolución y función cerebral [32].

Una de las grandes ventajas de la RMF es que no requiere de ningún contraste, esto debido a que utiliza las propiedades magnéticas de la hemoglobina como contraste endógeno. Gracias a esto, un examen de RMF puede repetirse en una misma sesión las veces que sea necesario. Otra gran ventaja es su disponibilidad, ya que los estudios de RMF pueden realizarse en resonadores de 1.5 T equipados con gradientes potentes con una capacidad de cambio rápido para así poder implementar las secuencias deseadas (mayores de 30 mT/M) [32].

Las imágenes de RMF se basan en la premisa de que cuando se produce cualquier proceso mental las neuronas que se encuentran involucradas requieren de una cantidad mayor de energía. Esta energía es obtenida mayoritariamente a través del oxígeno que llega a ellas por medio de la sangre. La hemoglobina, que se encuentra en los glóbulos rojos, es la encargada de transportar el oxígeno desde los pulmones hasta el cerebro. La demanda energética de las neuronas incrementa la demanda local de oxígeno, causando así un incremento gradual de sangre oxigenada (oxihemoglobina) que llega hacia esa región, lo que resulta en una disminución de la concentración de sangre sin oxígeno (desoxihemoglobina) en la microvasculatura que rodea la región activa [27, 30].

1.2.2.1 Dependencia del nivel de oxigenación sanguínea

Una sustancia o material dentro de un campo eléctrico puede reaccionar de formas diferentes ante dicho campo:

- Diamagnético: repele en campo externo. Por ejemplo, Cu, Ag, Au, grafito, agua y la mayoría de compuestos orgánicos)
- Paramagnético: tienen un comportamiento magnético muy débil. Por ejemplo, Mn, Al.
- Ferromagnético: contiene una magnetización muy alta. Ejemplo: Fe, Co, Ni, Gd y aleaciones de estos elementos.

La IRMF aprovecha el fenómeno conocido como contraste BOLD (del inglés Blood Oxygenation-Level Dependent, o en español, dependiente del nivel de oxígeno en la sangre), el cual se deriva de que las propiedades magnéticas de la molécula de hemoglobina dependen de su unión con el oxígeno [27, 30].

Específicamente hablando, la oxihemoglobina es ligeramente diamagnética, es decir, presenta una débil repulsión ante un campo magnético, mientras que la desoxihemoglobina actúa como un contraste endógeno (natural) con la capacidad de alterar al campo magnético debido a que es una sustancia paramagnética, es decir, posee una susceptibilidad magnética positiva y por ello es atraída hacia un campo magnético. Por lo tanto, si tomamos la señal (proporcional al tiempo de relajación T_2^*) en una misma región bajo condiciones diferentes, una en reposo y otra mientras esa región se encuentra activa, encontraremos distintos valores. Esta diferencia puede tomarse como un índice indirecto del grado de actividad neuronal en esa área y es la señal del contraste BOLD. Este es el método más utilizado para la adquisición de imágenes de RMF, aunque no es el único [32].

El cambio en la señal del contraste BOLD que está asociado a un proceso neuronal se conoce como respuesta hemodinámica. Debido a la lentitud de la respuesta, que obedece a las leyes de la física de fluidos, esta etapa solo es visible entre uno y cinco segundos luego de iniciarse la activación neuronal, posteriormente se mantiene incrementando durante tres o cuatro segundos hasta alcanzar su máximo, para luego caer por debajo de la línea de base antes de regresar al estado de pre estímulo (Fig. 21) [27].

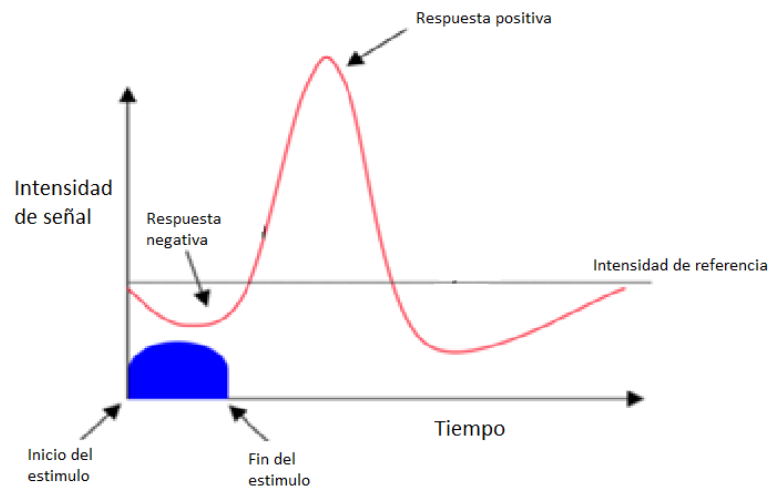


Figura 21 Respuesta hemodinámica. Ilustración de una respuesta hemodinámica promedio generada por un estímulo breve.

Se puede ver que en los primeros segundos en los que se produce el estímulo las neuronas asociadas a él son activadas y usan toda la oxihemoglobina que se encuentra en la zona. Debido a esto se observa que la señal BOLD disminuye por el exceso de desoxihemoglobina paramagnética. Esto es debido a que se destruye la homogeneidad del campo magnético en esa zona resultando en que los protones del tejido cercano sean sometidos a diferentes intensidades de campo magnético por lo que desarrollan diferentes velocidades de precesión. Esta heterogeneidad en las velocidades de precesión de los protones lleva al escáner de IRMF a medir una menor señal ponderada en T_2^* . Luego de unos segundos el flujo y volumen de oxihemoglobina aumenta en la región produciendo así un aumento de la señal de contraste BOLD. Una vez que el estímulo ha terminado, se reduce el volumen y flujo de sangre oxigenada y se vuelve a la situación inicial luego de pasar por un periodo en donde la concentración de sangre oxigenada es aún menor que el del equilibrio.

Los métodos de RMF basados en el efecto de la señal de contraste BOLD son ampliamente conocidos y utilizados como herramienta para el mapeo cerebral, cuando se quiere conocer la respuesta a una tarea en particular. Sin embargo, aún está bajo investigación el tener una interpretación cuantitativa de la magnitud de la señal BOLD, como una cantidad de cambio proporcional a la activación neuronal. Esto se debe a que la señal BOLD responde a cambios en el flujo sanguíneo cerebral, el volumen de sangre cerebral y la tasa de oxígeno consumido en el metabolismo cerebral y no la actividad cerebral por sí misma [33].

1.2.2.2 IRMF aplicada a ceguera y audición

En los últimos años se han aplicado varias modalidades de neuroimagen para estudiar la integración musical en el cerebro. Los más comunes han sido los estudios de IRMF utilizando su contraste dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) [34], tomografía por emisión de positrones (PET) [35], magnetoencefalografía [36] y electrofisiología [37]. Estos estudios se han centrado en describir las áreas que fueron activadas por un estímulo dado en un determinado momento. Estos trabajos han demostrado que, además de las áreas que se sabe que se activan durante la audición (tálamo, corteza auditiva primaria y área de Wernicke en el lóbulo temporal), la música puede activar otras regiones como el putamen, la corteza dorsal premotora, la corteza motora primaria, y la corteza motora complementaria [38, 39, 40].

Los estudios BOLD relacionados con la tarea auditiva mostraron cómo la corteza prefrontal, frontal y parietal también se activaron durante la percepción del ritmo. Otros autores [41] han observado activaciones en estas mismas regiones, por parte de músicos al realizar tareas de discriminación. Estos mismos autores describieron una respuesta en la parte anterolateral derecha de la circunvolución de Heschl, que es una región cortical dedicada al procesamiento auditivo durante el análisis del tono.

En el pasado se han encontrado diferencias fisiológicas entre individuos ciegos y controles con visión normal. Actualmente se ha mostrado que las regiones visuales en ocasiones han sido utilizadas por voluntarios ciegos para procesar unas señales auditivas [42].

En un estudio de morfometría basado en vóxel, [43] se demostró el reclutamiento de áreas occipitales al procesar tareas cognitivas táctiles, auditivas y complejas. [44] no mostraron activación en regiones visuales MT / MST para movimiento, pero sí para cambios de tono. Los autores abogaron por la existencia de una función multimodal en estas regiones, que solo apareció cuando nunca se habían utilizado para procesar imágenes.

Por el lado de la conectividad se ha encontrado una disminución de su eficiencia para los grupos ciegos versus los de control en un estudio de imágenes de tensor de

difusión. Las áreas más afectadas fueron la circunvolución occipital medial y superior, así como el cuneus [45].

Se han encontrado diferencias en la interpretación musical entre individuos ciegos y de control. Muchas de estas diferencias se deben a la plasticidad. [46] mostraron que los voluntarios ciegos tenían una mejor capacidad espacial auditiva que los individuos con ceguera parcial. Se descubrió que la retroalimentación del motor de audio reemplaza la visión, para calibrar el espacio auditivo en personas ciegas. Por lo tanto, los mecanismos de plasticidad compensatoria se mejoraron mediante un mayor procesamiento de la información propioceptiva y vestibular con la entrada espacial auditiva [47].

Es sabido que las personas ciegas se desempeñan mucho mejor en tareas auditivas que los controles videntes normales [48]. En un estudio [49] mostraron que, durante el procesamiento auditivo del lenguaje, los voluntarios con ceguera congénita se desempeñaron mejor que las personas videntes. Esto indicó que los participantes ciegos hablaron más rápido que los controles, y también sugirió la posibilidad de reorganización cortical.

Aunque la interpretación musical en los ciegos se ha estudiado en el pasado, hasta donde sabemos, falta un estudio más amplio y más detallado que evalúe la conectividad funcional y sus cambios (debido a la plasticidad cortical) usando IRMF.

1.3 SPM (Statistical Parametric Mapping)

La Neuroimagen es un conjunto de técnicas de especialidad médica en Neurología que obtiene y analiza imágenes de órganos y tejidos del sistema nervioso. En su utilidad clínica habitual no requiere de herramientas específicas para el análisis y la cuantificación estadística. Sin embargo, en la actualidad existe un creciente número de aplicaciones, sobre todo en el área de investigación, que emplean complejos diseños experimentales, generalmente usando varios sujetos de prueba. Por ello es que para su análisis se requieren herramientas complejas que permitan obtener resultados estadísticos sobre cerebros de diferentes tamaños, morfología y función.

SPM (en español Mapeo Paramétrico Estadístico) fue desarrollado en el Laboratorio de Imágenes Funcionales en la Universidad College de Londres, por un

equipo dirigido por Karl Friston. Es un programa informático de libre distribución en internet que se ejecuta dentro del entorno de Matlab. SPM12 es su versión actual y es la que ha sido utilizada a lo largo de esta tesis. Este paquete ha sido diseñado para la realización de mapas estadísticos paramétricos utilizados en la búsqueda de efectos de interés encontrados en imágenes funcionales tales como PET (Positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography) y IRMF. Este trabajo es únicamente tratado con IRMF. [54, 55]

Para obtener las imágenes de RMF se realiza una exploración anatómica seguida de una secuencia BOLD-FMRI. Estos datos son adquiridos con una secuencia de eco gradiente ponderada en T_2^* . Durante el estudio son aplicados estímulos con periodos de reposo entre los mismos. Como resultado se obtiene una serie de volúmenes con los que se realiza el análisis del estudio.

SPM acepta archivos con formato DICOM, sin embargo, estos deben ser convertidos a formato NIFTI para que se pueda trabajar sobre ellos. El mismo programa proporciona un conversor para este fin.

A grandes rasgos un análisis de imágenes de RMF mediante SPM12 está estructurado de la siguiente manera: en primer lugar, se debe realizar un tratamiento previo de las imágenes para que sea posible efectuar sobre ellas el estudio estadístico propiamente dicho. Esto es importante ya que sirve para eliminar ruido o corregir errores de muestreo antes de cualquier comparación estadística. El pre-procesamiento de imagen consta de cuatro etapas que son: realineamiento (Realign), corrección de tiempo de corte (Slice Timing), normalización espacial (Normalize) y filtrado espacial (o bien suavizado de la imagen, Smooth). Una vez realizados estos puntos, las imágenes pueden pasar a un estudio estadístico. Los pasos de pre-procesado son descritos a continuación [54, 55].

1.3.1 Pre – procesado de la imagen

>>Realineamiento<<

Este paso de procesado previo sólo se aplica en el caso de que se disponga de varias imágenes de un mismo, sujeto como es en nuestro caso. El realineamiento consiste en estimar la diferencia de posición entre las distintas imágenes, debida a la diferente colocación de la cabeza del sujeto dentro del escáner (fMRI). Para corregirla, se aplican las traslaciones y rotaciones adecuadas sobre los ejes X, Y o Z que compensen esta diferencia, de modo que las imágenes coincidan en el mismo espacio común. Es decir, utiliza una transformación de cuerpo rígido para manipular los escaneos.

Los movimientos en la cabeza de los pacientes en ocasiones pueden estar relacionados con la tarea llevada a cabo en el momento de la adquisición de imagen, especialmente en ensayos que impliquen realizar alguna función por parte del sujeto, por lo que a veces puede ser importante incluir las estimaciones del movimiento como variables en el análisis estadístico. Este no es nuestro caso.

El proceso de realineado corrige las diferencias de posición entre imágenes de un mismo sujeto, sin embargo, no es capaz de colocar en un espacio común imágenes de distintos sujetos. Esta es la finalidad de la normalización espacial.

>>Corrección Slice Timing (tiempo de toma de cada corte) <<

Para realizar un análisis estadístico se asume que todos los cortes de un mismo volumen cerebral han sido adquiridos en el mismo instante inicial. Sin embargo, debido a que el tiempo que lleva escanear un volumen es generalmente del orden de segundos, pueden ocurrir diferencias importantes en función del orden de adquisición de los cortes dentro de un escaneo. Es decir, los cortes que componen todo un volumen cerebral son adquiridos en distintos momentos de un intervalo de tiempo en el que el escáner puede obtener una imagen del cerebro. Este problema es resuelto por SPM al permitir igualar el tiempo de su serie funcional.

Esta rutina "desplaza" la señal a tiempo para proporcionar un vector de salida que represente la misma señal (continua) muestreada comenzando más tarde o más

temprano. Esto se logra mediante un simple cambio de fase de los senos que forman la señal. Recordar que una transformada de Fourier permite una representación de cualquier señal como la combinación lineal de sinusoides de diferentes frecuencias y fases. Efectivamente, se agrega una constante a la fase de cada frecuencia. Esto da como resultado que cada serie de tiempo tenga los valores que se habrían obtenido si el segmento se hubiera adquirido al mismo tiempo que el segmento de referencia.

Si se desea realizar un análisis vóxel a vóxel, los datos de todos los sujetos dentro del estudio deben corresponder con un espacio anatómico estándar. Establecer esta correspondencia se denomina normalización espacial, y permite la comparación entre sujetos pese a su diversa anatomía.

>>**Normalización espacial**<<

En esta etapa se logra gracias a “campos de deformación”, esto consiste en realizar una deformación elástica de las imágenes de modo que concuerden con un patrón anatómico estandarizado, ya sea el machote de AAL o el de las áreas de Brodmann. Para que la deformación espacial sea correcta, todas las imágenes deben ser considerablemente similares al patrón utilizado, tanto morfológicamente como en contraste. De esta forma se tiene delimitada cada región utilizada.

De este modo, se ponen en un espacio común cada una de las regiones cerebrales de cada sujeto. Si esto no ocurriera, es posible que el algoritmo no sea capaz de encontrar una transformación general óptima. La normalización espacial, además de permitir la comparación vóxel a vóxel de las imágenes, también facilita la localización de las áreas funcionales.

Es importante señalar que el programa no realiza una verificación automática de la normalización obtenida. Debido a eso la normalización espacial debe validarse a través de una comparación visual entre las imágenes normalizadas y el patrón estándar utilizado. Las diferencias entre ambas imágenes deben encontrarse en los distintos niveles de intensidad, debidos a las características metabólicas individuales de cada sujeto bajo estudio.

Durante la normalización, se divide el cerebro en distintas regiones anatómicas, aprovechando machotes como el AAL y o las áreas de Broadman. Ya que todos los

cerebros se normalizaron a los machotes, en ellos tengo delimitada cada región para cada individuo. Esta información es clave para obtener las señales temporales de voxeles por región de interés. De la misma forma se encontrarán diferencias debidas al ruido presente en la imagen. La siguiente etapa de filtrado espacial descrita a continuación reducirá el ruido señalado.

>>filtrado espacial (Smoothing)<<

El filtrado espacial, o suavizado de la imagen, es utilizado como un paso final en el preprocesamiento de datos. La finalidad de esto es corregir las pequeñas diferencias funcionales o anatómicas restantes entre los sujetos. Sin embargo, una desventaja es que se pierde resolución al suavizar la imagen. Por lo tanto, la cantidad de suavizado que se debe utilizar está determinada en parte por la pregunta que se desea responder. Por ejemplo, si se está interesado en estructuras muy pequeñas, no es buena idea utilizar un gran suavizado.

El filtrado es un proceso en el cual cada voxel se promedia con una suma ponderada de sus vecinos, produciendo de esta forma un suavizado en las imágenes, todo esto en función de un parámetro denominado FWHM (del inglés Full Width at Half Maximum, o bien, en español Amplitud Total a Mediana Altura). La FWHM tiene unidades espaciales y mide el grado de suavizado, es decir, a mayor FWHM, se tiene mayor suavizado. Como regla general se dice que la FWHM debe ser al menos dos veces mayor que el tamaño del vóxel (Fig. 22).

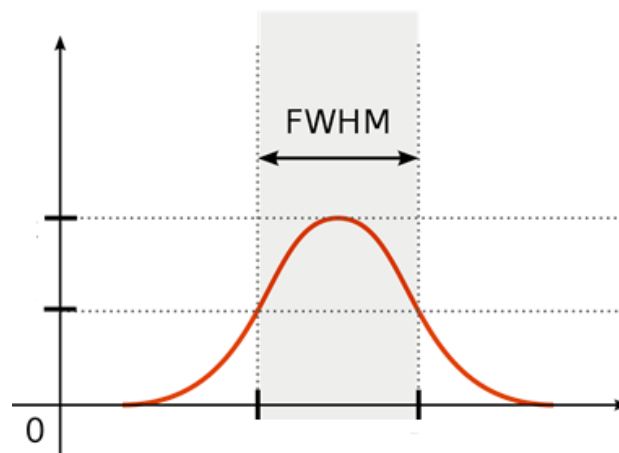


Figura 22 Representación de la FWHM. Como regla general debe ser al menos dos veces más grande que el tamaño del vóxel

El realizar este filtrado espacial provoca también una parametrización de los datos, esto quiere decir que tienen una variancia y promedio similares. Esto lo vuelve un paso fundamental en el análisis ya que SPM requiere datos paramétricos para poder realizar estadística paramétrica [54, 55].

1.3.2 Funciones del análisis estadístico

Una vez realizados todos los pasos de pre-procesado de datos, las imágenes ya están preparadas para ser analizadas estadísticamente. Las etapas de procesado previas al análisis estadístico tan sólo deben efectuarse una vez, después de la cual pueden aplicarse, en principio, todos los diseños de estudios estadísticos que sean necesarios.

El análisis estadístico en SPM se encuentra basado en el Modelo General Lineal. Este modelo es una generalización del modelo de regresión lineal. Los mapas de activación obtenidos se conocen como Mapas Estadísticos Paramétricos (SPMs), los cuales son imágenes o campos con valores que están distribuidos, bajo hipótesis nula, de acuerdo a una función densidad de probabilidad conocida, usualmente la T de Student o distribuciones F de Fisher.

Las funciones de análisis estadístico en SPM12 se utilizan para crear un modelo de la señal BOLD esperada durante un experimento, como se mencionó utiliza un modelo de regresión y de la misma manera estima y prueba este modelo de forma independiente para cada vóxel del cerebro por especificación de contrastes.

El resultado del análisis estadístico asigna un valor a cada vóxel, este valor representa la probabilidad de la ausencia de efectos significativos, es decir, la probabilidad de que se cumpla la hipótesis de que ese vóxel no pertenezca a una región cerebral activada por la tarea que se está realizando. Estos mapas de activación son de vital utilidad en la medicina y en el desarrollo de la investigación en el área neurocientífica.

1.4 CONN (Caja de herramientas de conectividad funcional)

CONN es un software multiplataforma basado en Matlab que ha sido diseñado para el cálculo, visualización y análisis de conectividad funcional en IRMF. Las medidas de conectividad incluyen mapas de conectividad de vóxel a voxel, matrices de conectividad de ROI a ROI, propiedades gráficas de redes de conectividad, modelos de interacción psicofisiológica generalizada, conectividad intrínseca, correlación local, análisis de componentes independientes y análisis de componentes dinámicos. [55, 56]

Para realizar análisis de conectividad con esta caja de herramientas se requiere de datos funcionales, estos pueden ser de diseños en estado de reposo o de alguna tarea, también son necesarios datos estructurales. Se requiere de al menos un volumen anatómico para cada sujeto.

El proceso de esta caja de herramientas se divide en los siguientes cuatro pasos secuenciales:

- **Configuración:** en este punto se define la información básica del experimento, ubicación de datos, regiones de interés, así como covariables de primer y segundo nivel. Opcionalmente se pueden realizar los pasos de preprocesamiento anatómico y funcional si es necesario. Estos son los pasos de preprocesamiento realizados en el apartado de SPM12.
- **Eliminación de ruido:** se puede definir, explorar y eliminar posibles confusiones en la señal BOLD, pueden ser incluidas fuentes de movimiento, fisiológicas y otras fuentes de ruido.
- **Análisis:** aquí se realiza el análisis de primer nivel. Se definen las regiones de interés y se explora la conectividad funcional de diferentes fuentes por separado para cada sujeto. De igual manera define el análisis a realizar, ya sea vóxel a vóxel, análisis dinámicos, etc.
- **Resultados:** finalmente se realiza un análisis de segundo nivel. Se debe definir los análisis grupales y realizar inferencias a nivel de población a partir de las medidas de conectividad resultantes de cada análisis de primer nivel.

Cada uno de los pasos descritos se puede definir de forma interactiva utilizando la interfaz de CONN. Cuando es utilizada la interfaz, todos los análisis se pueden realizar localmente en una sola computadora, o se pueden distribuir entre varias computadoras. Para nuestro análisis solo fue necesario utilizar una computadora [56].

Capítulo 2

Metodología

2.1 Protocolo del experimento

Todos los datos fueron obtenidos, con el permiso para realizar el estudio, del comité ético del Hospital Infantil de México, Federico Gómez (HIMFG).

Se estudió a un total de veinte voluntarios, con edades entre los 5-6 años. Todos los participantes fueron informados y capacitados acerca del estudio a realizar y de los estímulos a esperar durante la prueba. Esto con la finalidad de que los tutores pudieran dar su consentimiento ante tal investigación.

Todos los niños eran diestros y ninguno presentaba indicadores de algún trastorno neurológico previo a este estudio. Ningún voluntario sabía braille ni había sido entrenado en ningún tipo de disciplina artística.

Se obtuvieron dos grupos representativos, el primero englobó a niños con ceguera congénita con un total de 7 voluntarios, mientras que el segundo representó al grupo de control, es decir, niños sanos, con un total de 13 voluntarios. Los médicos que participaron durante todo el proceso estaban capacitados para realizar este tipo de estudios.

Para obtener los datos del experimento, cada niño con los auriculares puestos, se colocó dentro de un escáner de RM. Los auriculares fueron utilizados para que el sujeto pudiera recibir instrucciones, así como recibir estímulos musicales. Con la finalidad de disminuir los movimientos de la cabeza se agregaron cojines entre la misma y la bobina. El estudio consistió en estimularlos auditivamente con dos tipos de música con periodos de silencio intermedios

Luego de una preparación estándar de RM, se realizó una exploración anatómica seguida de una secuencia BOLD-FMRI. La duración de la primera secuencia fue de 3 minutos mientras que la segunda tardó 12 minutos y 54 segundos. Luego de esto la participación de los sujetos de prueba finalizó.

Durante el estudio fueron aplicados dos estímulos musicales. El primero constituía en música tonal mientras que el segundo era música atonal, ambos se aplicaron aleatoriamente con periodos de silencio entre los mismos. Los estímulos musicales duraron 12 segundos cada uno, mientras que los periodos de silencio fueron de 15 segundos, permitiendo así que la señal BOLD alcanzara los valores de referencia (estado en reposo).

2.2 Secuencia de IRM

Se realizaron dos secuencias de IRM. La información anatómica fue obtenida con una secuencia de eco gradiente ponderada en T₁. Con tiempo de repetición TR = 307.81 ms, tiempo de eco TE = 2.48 ms, ángulo de giro = 80°. Con una matriz de 640 x 640, resolución en el plano de 0.36 x 0.36 mm², 4 mm de grosor de corte y número de adquisiciones = 4. Esta secuencia comprende 35 cortes axiales, sin espacios, que cubrieron la totalidad del cerebro incluido el cerebelo. Esto proporcionó un campo de visión de 23 x 23 x 14 cm².

Luego de la imagen anatómica se realizó una secuencia de FMRI – BOLD. Estos datos fueron adquiridos con una secuencia de eco gradiente ponderada en T₂^{*}. Para este caso los parámetros utilizados fueron TR = 3000 ms, TE = 35 ms, ángulo de giro = 80°. Con una matriz de 64 x 64, resolución en el plano de 3.6 x 3.6 mm², 4 mm de grosor de corte y número de adquisiciones = 1. Se cubrió el mismo campo de visión que para el caso anatómico. Se adquirieron un total de 255 volúmenes cerebrales que comprenden 35 cortes axiales por cada volumen.

2.3 Hardware de IRM

Las imágenes cerebrales fueron realizadas con un escáner Philips-Intera Achieva 1.5 T (Philips, Inc., Ansterdam, Países Bajos). Se utilizó una antena de cabezal Philips SENSE con tecnología multicanal (8 canales). Las bobinas de gradiente fueron NOVA

(Copley 271 Dual, la velocidad de subida de 80 mT/m/ms, pico de amplitud de 120 mT/m).

2.4 Software de análisis

El procesamiento de los volúmenes de imágenes funcionales, se realizó con la herramienta estadística SPM12 (Statistical Parametric Mapping, software del Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, Gran Bretaña; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) bajo el programa Matlab 2015a (MathWorks, Natick, MA). Para el estudio de conectividad, fue utilizada la caja de herramientas de conectividad CONN bajo el mismo programa SPM12 y Matlab 2015a (MathWorks, Natick, MA).

2.5 Procesamiento de imágenes y análisis estadístico

Una vez obtenida la información de los escaneos de cada sujeto se prosiguió al procesamiento de las imágenes. Este punto comprendió varias etapas. Primero se realizó un pre - procesado de las imágenes para eliminar cualquier artefacto y adaptar espacial y temporalmente todas las imágenes. Luego de esto, se prosiguió al análisis estadístico propiamente dicho.

Para la parte de contraste BOLD se realizó un análisis de primer nivel que consistió en un estudio de la variación temporal de la señal BOLD de cada voxel, esto dependiendo de si correspondió o no a un periodo de estímulo o descanso. Luego se realizó un estudio de segundo nivel, que es el punto en el que se crean los contrastes de sanos vs. ciegos.

Todo análisis y pre - procesado ha sido utilizando SPM12. Finalmente, para el análisis de conectividad fue utilizado el programa CONN. Este software permite comparaciones ROI to ROI del atlas AAL.

2.5.1 Pre - procesado de imagen

El propósito principal del pre – procesado de la imagen es eliminar diferentes tipos de artefactos y prepararlas para un análisis estadístico. No puede ser realizado ningún análisis sin tratar antes a las imágenes, es por ello que este punto es fundamental en el procesamiento de datos.

En un inicio se corre el programa SPM desde la plataforma de Matlab y se elige el tipo de modo a utilizar. Para nuestro caso ha sido la modalidad FMRI [fig. 23]

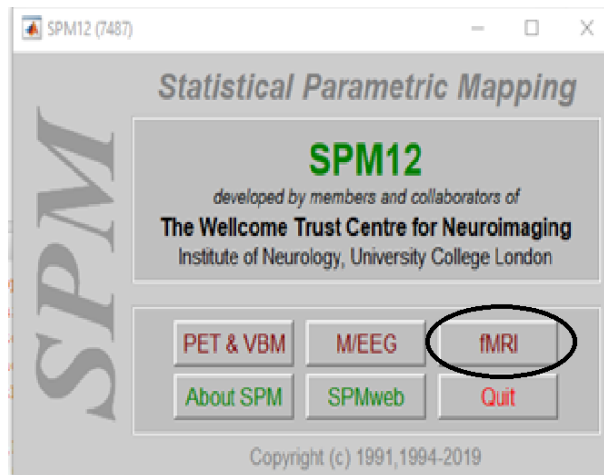


Figura 23 Presentación inicial de SPM

Originalmente se tenía el conjunto de imágenes en formato DICOM por lo tanto, se importan a SPM para convertirlas al formato Niftii.

Se selecciona la opción “DICOM import” [fig. 24], en donde se cargaran las 8925 imágenes en formato DICOM y se obtendrán 255 imágenes con extensión .nii que corresponden a los 255 volúmenes.

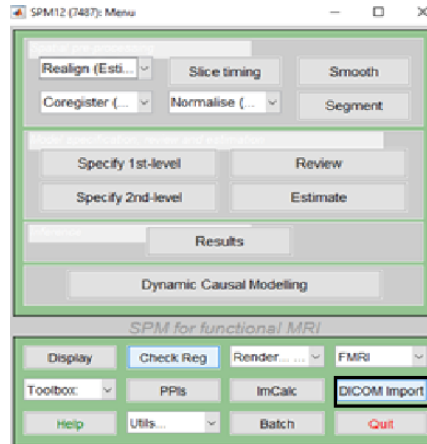


Figura 24. se importan los archivos DICOM para convertirlos al formato compatible con SPM

El pre procesamiento de datos consta de los siguientes puntos:

- Realineado
- Corrección de tiempo
- Normalización espacial
- Smoothing (Suavizado o difuminación de datos)

• Realineado

Se realiza el realineado para corregir movimientos inconscientes de la cabeza que puedan presentar una posición distinta para cada volumen. Para ello se utiliza la opción “Realign (Est & Res)” [Fig. 25].

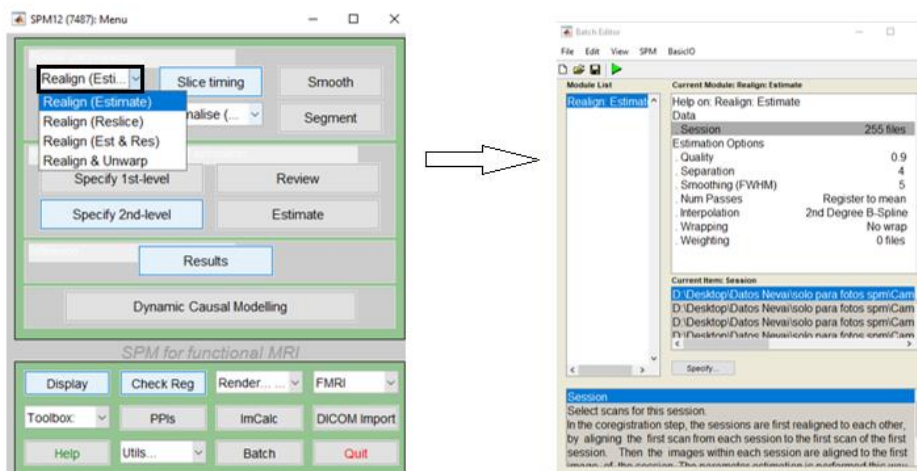


Figura 25 Primer paso para el pre-procesado de imagen

Esta opción nos abre una ventana en la cual seleccionamos las imágenes a realinear. Esto es para cada uno de los voluntarios.

De este paso se obtienen dos graficas de los volúmenes realineados y corregidos con el identificativo ro00001.nii. la primera corresponde a las correcciones en la traslación de cada imagen mientras que la segunda corresponde a la rotación de las mismas [fig. 26].

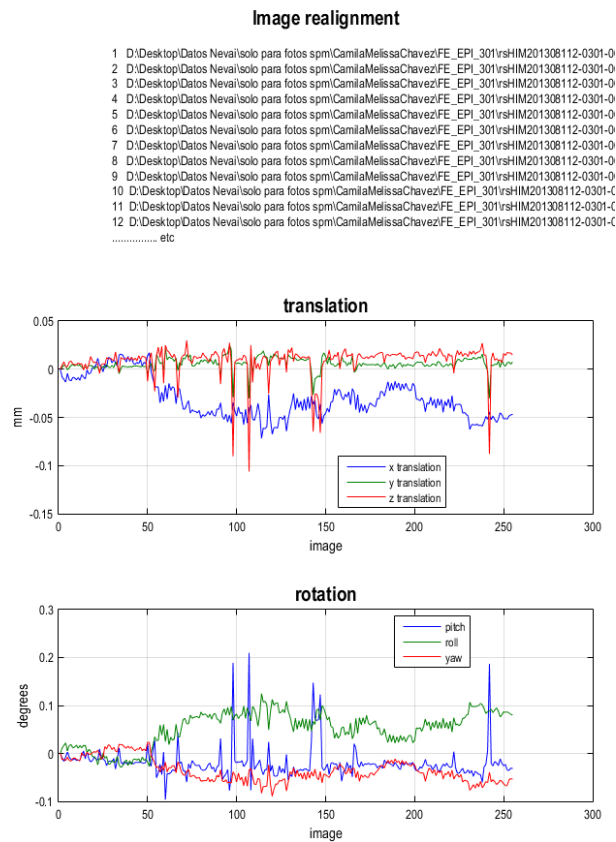


Figura 26 se muestra un ejemplo de realineamiento en cuanto a traslación y rotación de imagen

- **Corrección de tiempo (Slice Timing)**

Para este paso seleccionamos la opción “Slice Timing” en la ventana del editor. Esto nos abre una nueva ventana en la cual se deben ingresar algunos parámetros utilizados. [fig. 27]

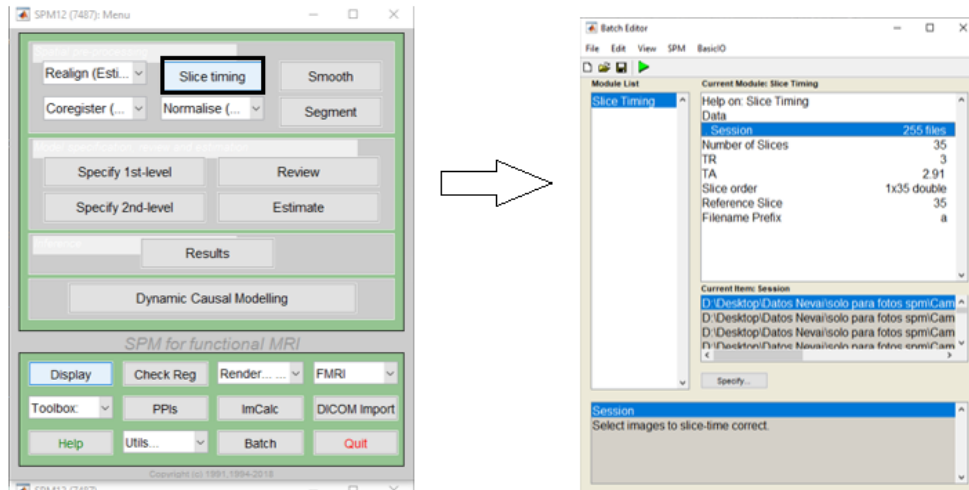


Figura 27 Segundo paso en el pre-procesado de imagen. En la ventana de editor que abre "Slice timing" se deben llenar los parámetros de RM usados en el estudio.

El primer campo a llenar es "Data", en el cual se introduce el lote de imágenes que obtuvimos en la realineación. El "número de cortes" es 35, este es el total de cortes que cubren el volumen de todo el cerebro. El tercer campo pedirá el "TR", es decir, la duración de adquisición de cada uno de los análisis funcionales, en nuestro caso es 3, este valor se introduce en segundos. En el siguiente campo (TA) se debe ingresar el tiempo entre la adquisición del primer corte y el último corte. Esto generalmente viene dado por: $TR - (TR / \text{Número de rebanadas})$, en nuestro caso esto es 2.91. Para "Slice order" se le solicita que ingrese el orden de corte de sus exploraciones. Se debe estar absolutamente seguro de cuál fue este orden al verificar la configuración durante el escaneo. Para nuestro estudio la adquisición de los cortes se realizó de forma ascendente, es decir, [1:35]. Finalmente, se ingresa el corte de referencia. Este es el corte al que los otros se corrigen. La mayoría de las personas optarán por el corte que se adquirió a mitad del escaneo. De esta forma minimiza las correcciones de tiempo que se realizan a sus datos.

Opcionalmente, se puede alterar el prefijo que se añade a los nombres de los archivos después de la corrección de tiempo modificando el "Filename Prefix". Se decidió no modificar, por lo tanto, el prefijo es "a".

- **Normalización espacial**

En este caso se ha utilizado la opción “Normalise (Est & Wri)” que se encuentra en el menú principal. Nuevamente esto nos abre el editor en el cual debemos, ir a “subject”, luego introducir la “image to align” que es por lo general, la imagen de mayor calidad. Para nuestro caso se ha utilizado la primera imagen de cada paciente. En “images to write” se emplea el lote de imágenes generadas por el paso anterior, es decir, por la “corrección de tiempo”, que son las imágenes que deben volver a empalmarse luego de la transformación. Esto creará nuevas imágenes de mapa de bits con una "w" (u otro prefijo opcional seleccionado en las opciones de escritura) antes del nombre de archivo original (fig. 28). Todos los demás datos se dejaron con los valores predeterminados .

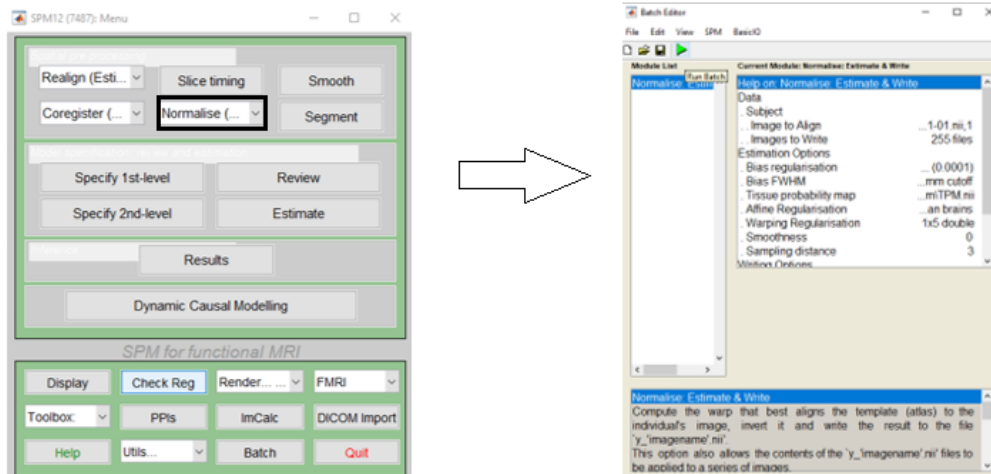


Figura 28 Proceso de normalización espacial.

- **Smoothing (suavizado o difuminación de datos)**

Para concluir el pre-procesado de datos se realiza el suavizado de los contornos de las imágenes obtenidas de la normalización.

Para esto se aplica la opción “Smooth” que se encuentra en el menú principal. De la misma manera que en los casos anteriores en el editor se añade el paquete de imágenes a difuminar, que son las obtenidas en el paso anterior. En este punto, el único campo que se ha modificado es el FWHM y este valor fue de 10.8 x 10.8 x 12.3 para nosotros. Este valor corresponde a 3 veces el tamaño del voxel obtenido en el

experimento de fMRI. La toma de este valor tres veces mayor al voxel es la práctica generalizada en el campo. Por tanto, se podría trabajar con otro, pero se eligió trabajar con el valor estándar. [fig 29]

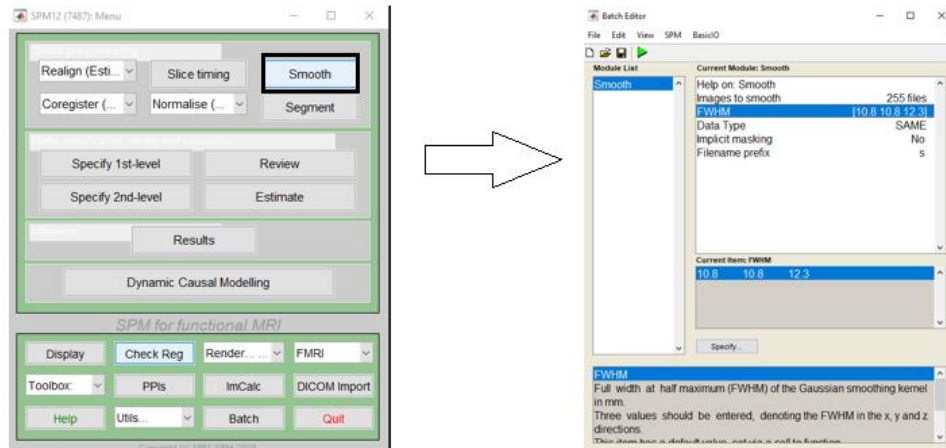


Figura 29 Smoothing. Difuminación de datos que permite disminuir errores agregados.

De esta forma se obtienen 250 volúmenes llamados swars00001.nii. Todos estos volúmenes están en condiciones de ser analizados estadísticamente ya que los datos han sido adecuados a un modelo teórico usado por SPM12 para este fin. La figura 30 muestra un ejemplo de volumen antes y después de ser pre-procesado.

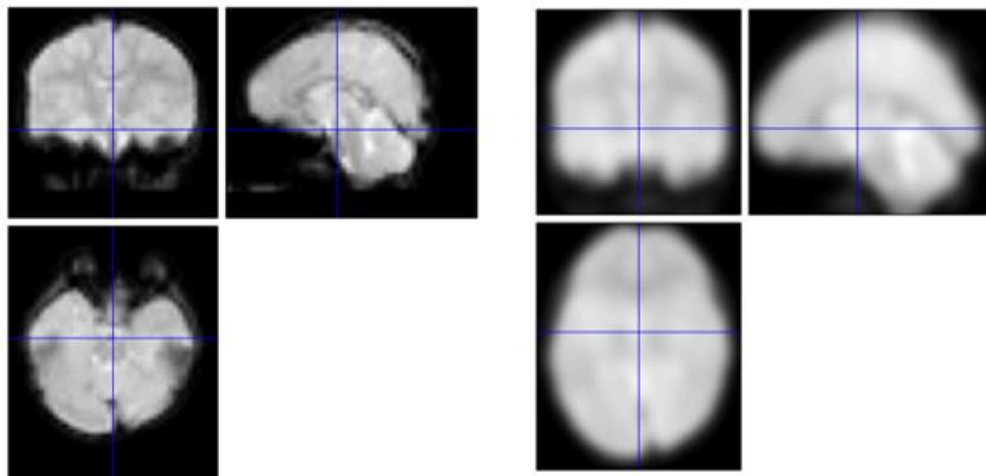


Figura 30 modelo de muestra del pre-procesado de imagen. Del lado izquierdo se puede ver la imagen antes del pre-procesado mientras que el lado derecho muestra el final de éste.

2.5.2 Análisis estadístico IRMF

Luego de la etapa de pre-procesado de imagen se puede realizar el análisis estadístico propiamente dicho para así determinar las áreas activadas por los estímulos aplicados a cada voluntario.

Para realizar un análisis estadístico en SPM12 es necesario especificar el modelo a utilizar. Este modelo indica en qué momento se produjeron los estímulos y en qué momento hubo silencio, así como los parámetros utilizados en el estudio.

Para realizar el análisis de primer nivel seleccionamos la opción *Specify 1 st-level* en el menú principal de SPM. Nuevamente abre una nueva ventana en la cual se debe añadir a todos los participantes, tanto el grupo de control como el de ciegos. Se añade como una “sesión” a cada uno. Se deben especificar los estímulos para cada voluntario, así como el vector de inicios para cada estímulo, su duración y las unidades para el diseño del modelo. En este caso se usaron segundos. Finalmente se especificó el directorio de salida. Para esto se creó una nueva carpeta con la cual se pudieron mantener los datos de análisis separados. [Fig. 31]

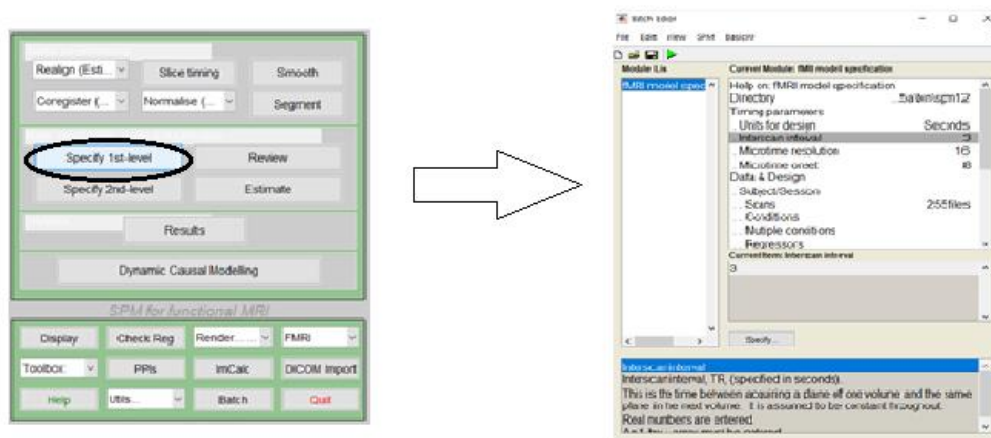


Figura 31 Especificación de modelo de análisis estadístico. Se deben especificar los estímulos y reposos para cada participante.

De esta forma se ha especificado el modelo de primer nivel. Luego de ejecutar el modelo, se obtiene un archivo llamado "SPM. mat" en el directorio que se especificó para guardar el análisis.

Se obtuvo también una pantalla como la de la figura 10. Lo que se observa es la llamada matriz de diseño. Las columnas de una matriz de diseño representan regresores y las filas representan exploraciones. Los valores están representados por niveles de gris, mientras más brillante sea el nivel de gris, mayor será el valor. Debajo, se encuentra una lista de las elecciones que se hicieron durante la especificación del modelo. (Fig. 32)

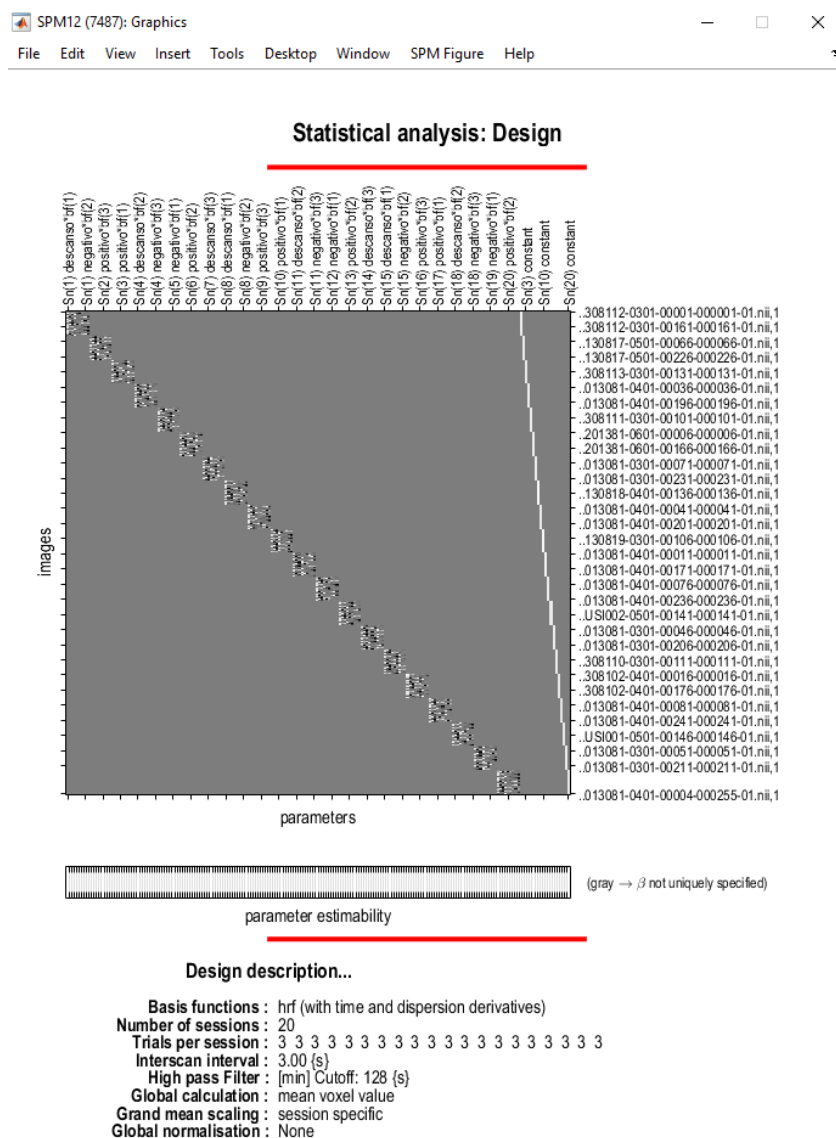


Figura 32 matriz de diseño. Se especifica el diseño del modelo de primer nivel.

Para poder obtener los resultados se selecciona en el menú principal la opción “Resultados”. Esto abre una nueva pantalla en donde se deben definir los contrastes. Fig. 33

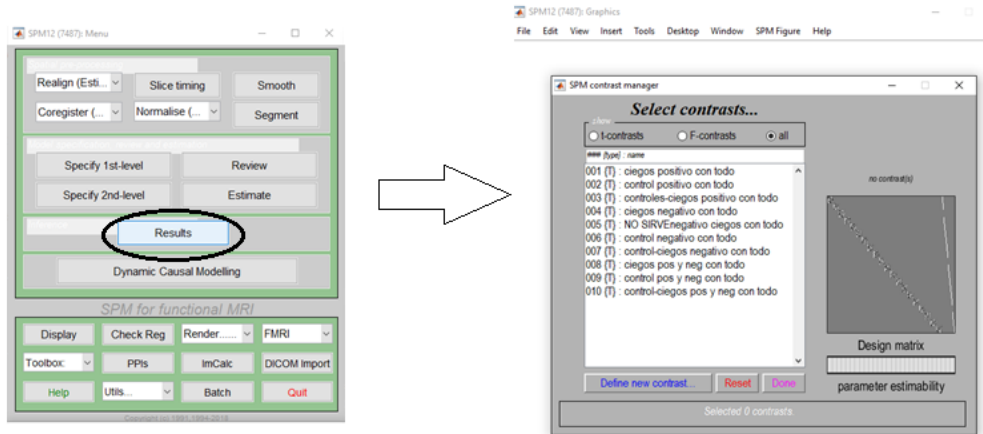


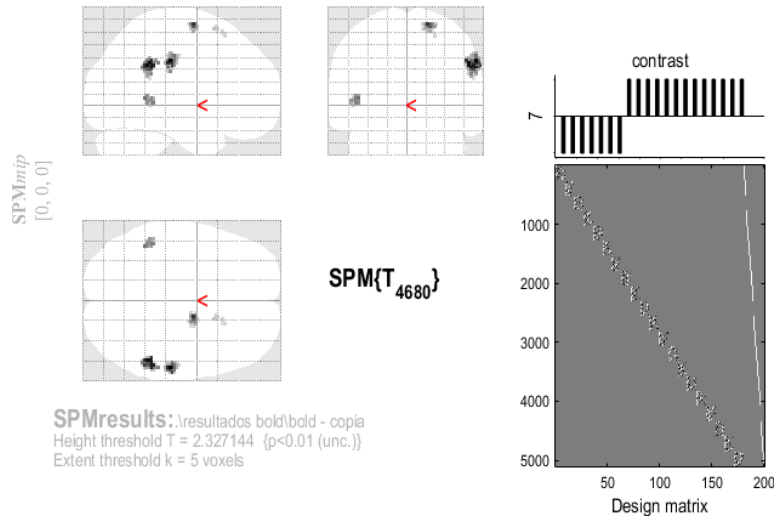
Figura 33 Results. Paso para obtención de resultados, lanza una ventana en la que se deben especificar los contrastes.

El análisis realizado entrega valores de t. estos valores representan la activación registrada en cada voxel.

Se debe especificar un umbral de significancia para poder estimar si la activación entregada es producida por un estímulo o si se trata de simple ruido u otros factores. Entonces se selecciona el límite de corrección estadística (valor de p) que en este caso fue de 0.01 y con número de voxels mínimo requeridos de 5. Esto último especifica el tamaño mínimo de un grupo de voxels para ser tomado en cuenta.

Finalmente se pueden observar los resultados de una manera interactiva. La imagen muestra el contraste t-student para sujetos sanos vs ciegos con música atonal como estímulo. Las zonas marcadas en el cerebro son las regiones activadas que exceden el umbral establecido. (Fig. 34)

control-ciegos negativo con todo



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _{...})	p _{uncorr}			
1.000	6	1.000	0.917	73	0.219	1.000	0.993	3.05	3.05	0.001	58	-26	36
		1.000	0.917	92	0.170	1.000	0.993	2.59	2.59	0.005	58	-26	26
		1.000	0.917	37	0.381	1.000	0.993	2.98	2.98	0.001	52	-46	32
		1.000	0.917	31	0.424	1.000	0.993	2.63	2.63	0.004	58	-36	34
		1.000	0.917	5	0.776	1.000	0.993	2.61	2.61	0.004	54	-42	24
		1.000	0.917	5	0.776	1.000	0.993	2.87	2.87	0.002	16	-6	66
		1.000	0.917	5	0.776	1.000	0.993	2.68	2.68	0.004	-44	-48	4
		1.000	0.917	5	0.776	1.000	0.993	2.63	2.63	0.004	-46	-40	0
		1.000	0.917	5	0.776	1.000	0.993	2.42	2.42	0.008	18	12	62
		1.000	0.917	5	0.776	1.000	0.993	2.38	2.38	0.009	22	22	56

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.33, p = 0.010 (1.000)
 Extent threshold: k = 5 voxels, p = 0.776 (1.000)
 Expected voxels per cluster, <k> = 51.903
 Expected number of clusters, <c> = 35.60
 FWEp: 4.674, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 4680.0]
 FWHM = 11.5 11.5 10.9 mm mm mm; 5.7 5.7 5.5 (voxels)
 Volume: 1530152 = 191269 voxels = 997.0 resels
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 179.05 voxels)

Figura 34 Resultados. Se pueden ver las zonas activas que sobrepasan el umbral establecido. La tabla inferior especifica las zonas y da detalles de su ubicación

La tabla mostrada debajo del cerebro da detalles de las zonas activadas mientras que en la parte inferior aparecen algunos de los valores establecidos que fueron utilizados para la obtención de los resultados.

2.5.3 Análisis de conectividad

El análisis de conectividad cerebral fue realizado con el software CONN (functional connectivity toolbox). CONN es un software multiplataforma de código abierto basado en MATLAB/SPM para el computo, visualización y análisis de conectividad funcional de imágenes de resonancia magnética. Se utiliza para analizar datos de estado de reposo, así como diseños relacionados con tareas.

La primera parte del análisis comprende el pre - procesamiento de datos en SPM12 descrito en el apartado 2.5.1 aplicado a los datos estructurales de cada sujeto. En este análisis han sido utilizados datos estructurales y funcionales.

Una vez ingresada la información básica del proyecto, es decir, el número de sujetos, numero de sesiones, TR, y el tipo de adquisición, se cargaron las imágenes pre-procesadas en SPM12. Estas fueron las imágenes anatómicas y las funcionales. (Fig. 35)

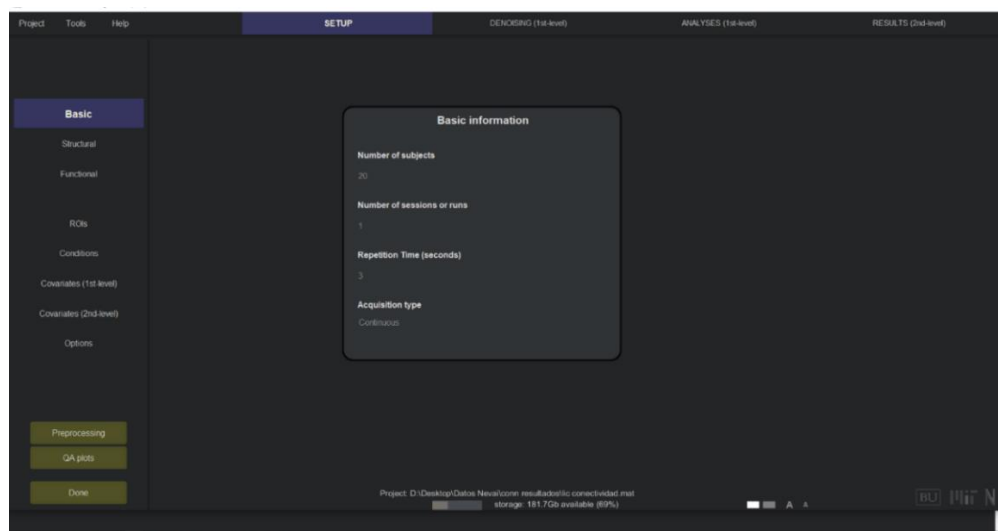


Figura 35 CONN – SETUP. Se debe agregar la información básica del proyecto y establecer las condiciones de estudio.

Seguido de esto se establecieron las condiciones del estudio, es decir, los tiempos en los que se realizaron estímulos y los tiempos de reposo.

En nuestro caso como medida de conectividad utilizamos la correlación ROI to ROI sobre los datos. (Fig 36)

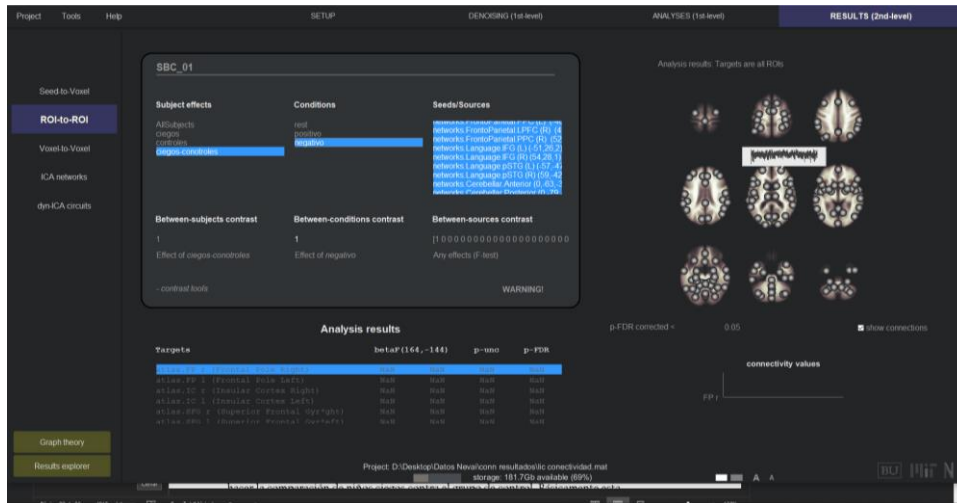


Figura 36 correlación ROI to ROI

Se seleccionó en que estímulo se estaba trabajando y se ingresó a la opción “Results explorer” Esto manda a una nueva ventana en la que se debe ingresar un límite en la corrección estadística (valor de p). Para nuestro caso este valor fue de 0.05 (Fig. 37).

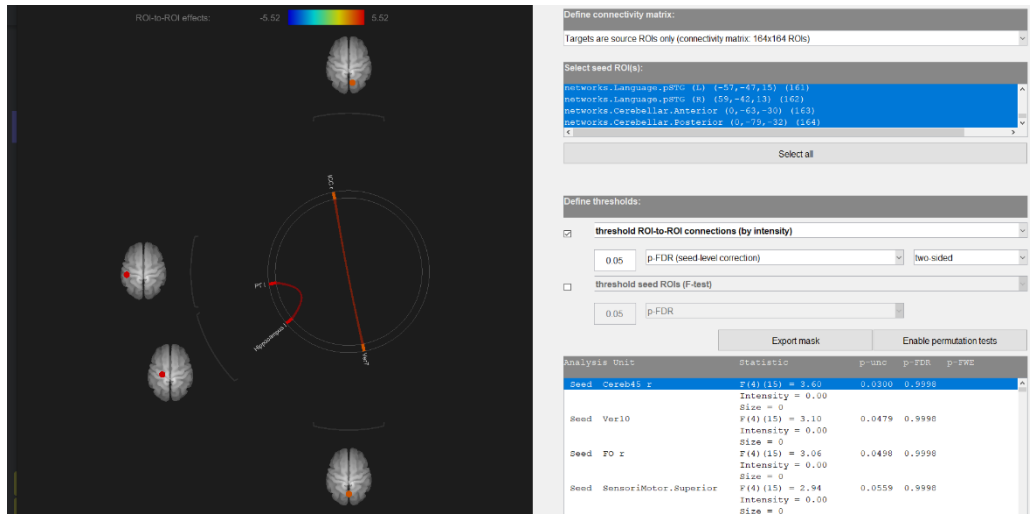


Figura 37 selección del estímulo. muestra resultados

Control > ciegos para estimulo atonal

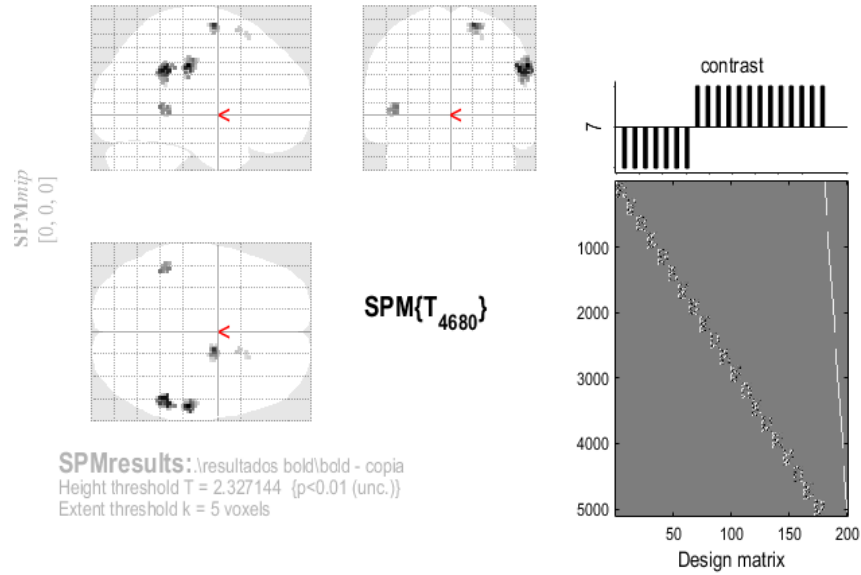


Figura 39 sanos vs ciegos. Zonas activas con mayor intensidad para el grupo de control al escuchar musica atonal

Para el caso de ciegos vs control, se obtuvieron los siguientes mapas frente a los mismos estímulos tonales y atonales. (fig. 40 y 41)

Ciegos > control para estimulo tonal

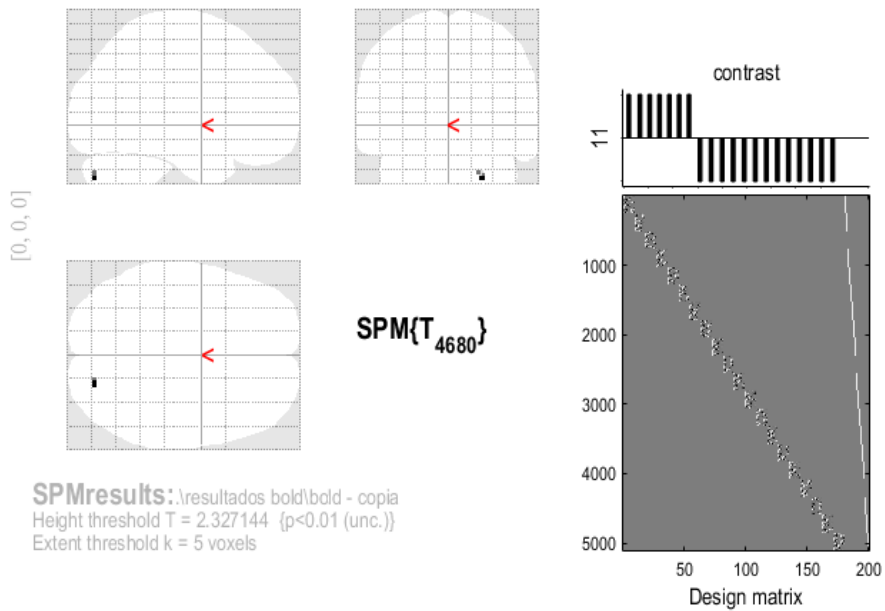


Figura 40 ciegos vs sanos. zonas activas con mayor intensidad para el grupo de ciegos al escuchar música tonal

Ciegos > control para estímulo atonal

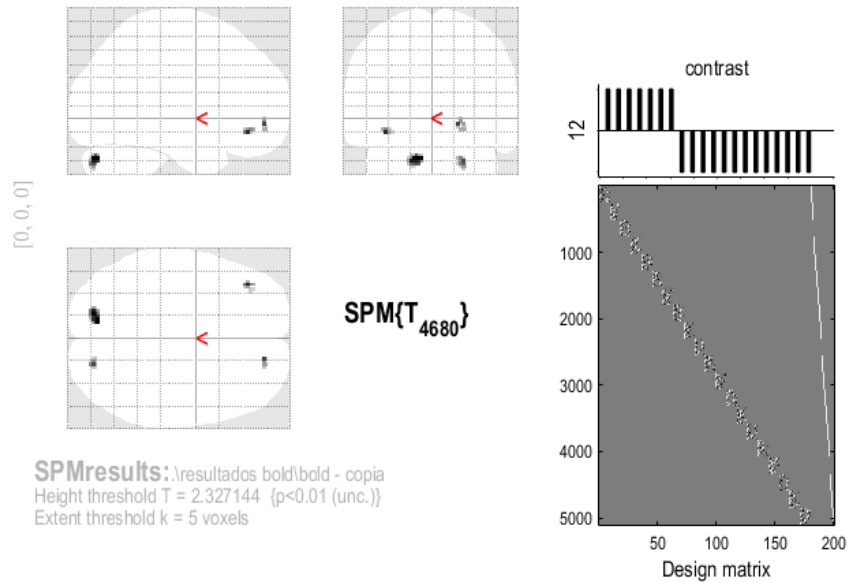


Figura 41 Ciegos vs sanos. zonas activas con mayor intensidad para el grupo de ciegos al escuchar música atonal

A continuación, enlistamos las zonas activas visualizadas en las figuras 38 y 39.

Se pueden observar en la Tabla 1 las zonas activas para cada estímulo cuando se compara a niños del grupo de control contra niños ciegos. Básicamente esta comparación es una sustracción. Las regiones activadas corresponden al atlas AAL (*anatomical automatic labeling*)

Tabla 1 Tabla comparativa de intensidad de activación neuronal entre niños sanos contra voluntarios ciegos

Estímulo	Región	Posición (mm)	núm. de Voxéls activados
Música Tonal Controles - Ciegos	Giro frontal Superior derecho.	16 -6 66	207
	Giro supramarginal derecho.	58 -42 30	82
	Tálamo izquierdo	-16 -18 6	26
		52 4 -12	25

	Giro temporal superior derecho	-22 -10 66	5
	Giro precentral izquierdo	36 4 52	8
	Giro pre-central derecho		
Música Atonal Controles - Ciegos	Giro supramarginal derecho.	58 -26 36	73
	Giro angular derecho.	52 -46 32	92
	Giro frontal Superior derecho.	16 -6 66	47

En la Tabla 2 se enlistan las zonas activas para cada estímulo cuando se compara a niños ciegos contra niños control. Las regiones activadas corresponden al atlas AAL (*anatomical automatic labeling*)

Tabla 2 Tabla comparativa de intensidad de activación neuronal entre niños ciegos vs voluntarios control

Estimulo	Región	Posición (mm)	Núm. de Voxéls activados
Música Tonal. Ciegos - Controles	Cerebelo derecho Crus II	22 -82 -40	6
Música Atonal. Ciegos - Controles.	Cerebelo izquierdo Crus II	-12 -78 -32	53
	Giro frontal inferior, parte orbital	-38 38 -12	14
	Giro frontal medio, parte orbital	18 50 -6	11
	Cerebelo derecho Crus II	22 -82 -34	19

3.2 Estudio de conectividad cerebral

En las figuras se presentan las correlaciones entre las distintas áreas del cerebro encontradas con un valor de significancia estadística de $p < 0.05$. Estas imágenes representan el estado con el estímulo de música tonal fig. 42 y el estado con el estímulo atonal fig. 43 del grupo de ciegos vs sanos

Las líneas azules corresponden a las conexiones que eran más fuertes para los sujetos con normo-visión. Mientras que las naranjas corresponden a las conexiones más fuertes para los niños con ceguera.

Ciegos > control para estímulo tonal

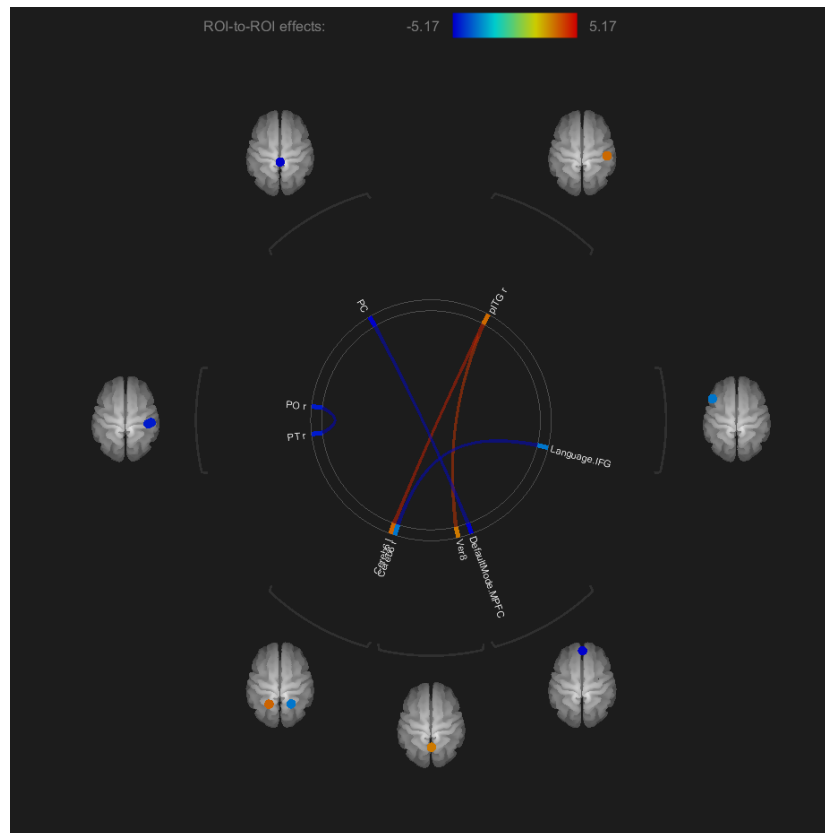


Figura 42 conectividad con estímulo tonal. comparación entre ciegos vs sanos

Ciegos > control para estímulo atonal

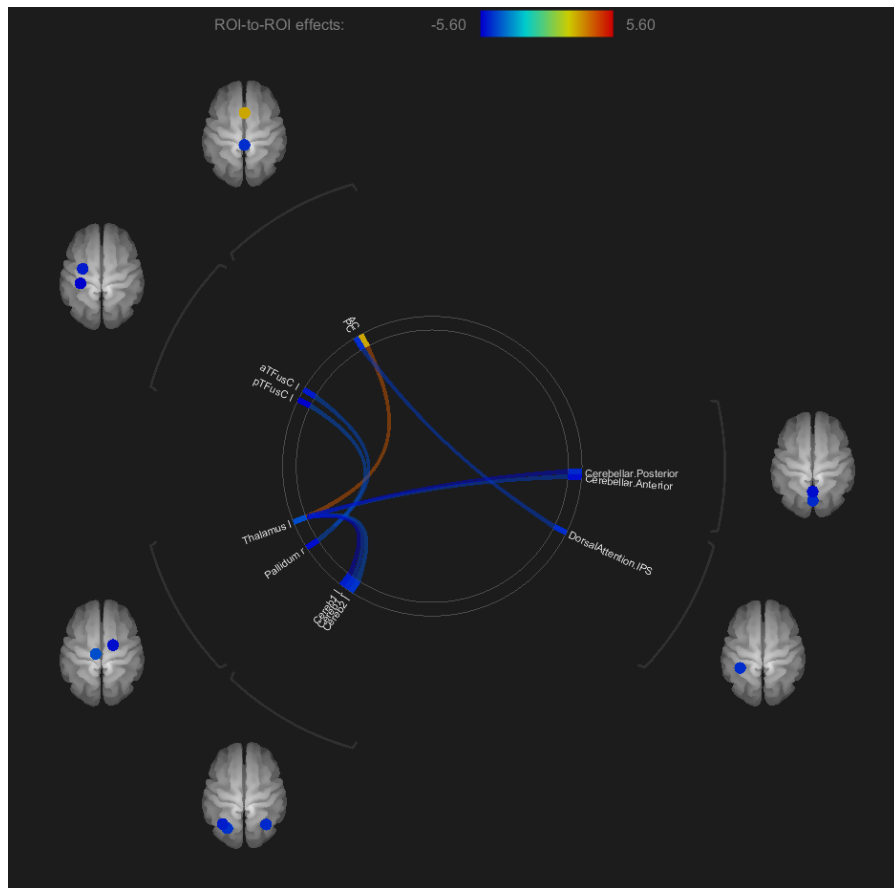


Figura 43 conectividad con estímulo atonal. comparación entre ciegos vs sanos

A continuación, se enlistan las conexiones más fuertes encontradas entre las regiones para el grupo con normo-visión con estímulo tonal de la figura 42:

Conexiones para el grupo con normo-visión (estímulo tonal)

Región A	Región B
Giro Frontal inferior izquierdo	cerebelo 6 derecho
Polo Occipital derecho	plano temporal derecho
División posterior del giro cingulado	corteza prefrontal medial

Las regiones fueron añadidas a "Región A y B" aleatoriamente, con la finalidad de enlistarlas.

De la fig. 42 también se obtienen las conexiones más fuertes para el grupo de ciegos:

Conexiones para el grupo de ciegos (estímulo tonal)

Región A	Región B
Giro temporal inferior, división posterior derecha	Cerebelo 6 izquierdo vermis 8

Las regiones fueron añadidas a "Región A y B" aleatoriamente, con la finalidad de enlistarlas.

A continuación, se enlistan las conexiones más fuertes encontradas entre las regiones para el grupo con normo-visión con estímulo atonal de la figura 43.

Conexiones para el grupo con normo-visión (estímulo atonal)

Región A	Región B
Núcleo lenticular, pálido derecho	Corteza fusiforme temporal, división anterior izquierda Corteza fusiforme temporal, división posterior izquierda
Tálamo izquierdo	Cerebelo cruz I izquierdo Cerebelo cruz I derecho Cerebelo cruz II izquierdo Lóbulo posterior del cerebelo Lóbulo anterior del cerebelo
División posterior del giro cingulado	Surco intraparietal izquierdo

De la fig. 43 también se obtienen las conexiones más fuertes para el grupo de ciegos:

Conexiones para el grupo de ciegos (estímulo atonal)

Región A	Región B
Tálamo izquierdo	División anterior del giro cingulado

Capítulo 4

Discusión y conclusiones

4.1. Estudio de activaciones BOLD

Durante muchos años se creyó que el cerebelo solo estaba relacionado al control del movimiento, sin embargo, actualmente la participación del cerebelo en tareas cognitivas se encuentra muy bien respaldada [52]. En 2005 una revisión de artículos en los que se realizaron estimulaciones auditivas demostró que el cerebelo se activó el 73.3 % de las veces [53]. Esta actividad neuronal era independiente del tipo de estímulo auditivo (tono y ritmo). Nuestros resultados reflejan que el grupo de ciegos tuvo una mayor actividad neuronal en esta zona que los controles, siendo el estímulo atonal el que produce mayor actividad en este grupo.

Es sabido que el lóbulo temporal es el centro del procesamiento de la audición en humanos sanos, por ello no es raro ver que para el grupo de control exista actividad neuronal en la zona. Por las zonas activadas en este grupo con el estímulo tonal, podemos decir que mostró la manera “estándar” del procesamiento musical (lóbulo frontal, temporal y tálamo activos) [21]

En 2013 se realizó un estudio donde se tocó música relajante y caótica para voluntarios controles y voluntarios diagnosticados con trastorno depresivo mayor [50]. Sus resultados muestran que el grupo de control mostró grandes activaciones en los lóbulos frontales y temporales para la música caótica, pero no se observó activación en los lóbulos frontales para la música relajante. Los autores argumentaron que, para la música caótica, existe una incorporación neuronal más abundante para dar significado al sonido que se percibe. La música atonal, en nuestro caso, es el estímulo más complicado, para el grupo de control el estímulo tonal tiene una mayor activación en el lóbulo frontal (207 vs 47 voxels). Se podría argumentar que la actividad neuronal adicional encontrada para el estímulo tonal podría corresponder a asociaciones emocionales con el estímulo o al pensamiento del control de los movimientos al ejecutar un instrumento ya que se ha comprobado que el lóbulo frontal también está

involucrado en la planificación del movimiento [51]. No así para el grupo de ciegos, en los que puede verse la activación del lóbulo frontal para el estímulo atonal y no para el estímulo tonal.

4.2. Estudio de conectividad cerebral

Al ver las figuras 42 y 43 es de resaltarse la gran conectividad visible para el cerebelo en tres de los cuatro casos, ya que solo para el caso del grupo de ciegos, no se muestra una conectividad del cerebelo con el estímulo atonal. Sin embargo, para el estímulo tonal, podemos ver dos conexiones entre el giro temporal inferior y el cerebelo lo cual muestra su participación en el procesamiento del sonido para este grupo.

Para el caso del grupo de control existe una gran conectividad (cinco conexiones) entre el cerebelo y el tálamo izquierdo. Esto con el estímulo atonal. El tálamo es un centro de conexiones que recibe información y luego la pasa a su área correspondiente de la corteza. Nuevamente para este caso, el cerebelo está involucrado en el procesamiento del sonido.

Se puede ver una deficiencia en la conectividad del grupo de ciegos vs control, ya que, de las cinco conexiones para el estímulo tonal, solo dos pertenecen al grupo de ciegos. Así como que, de las nueve conexiones para el estímulo atonal, solo una pertenece a este grupo.

Tal como se indicó en la introducción: “El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias en el reclutamiento cerebral y la conectividad al interpretar música tonal y atonal en poblaciones pediátricas con visión normal y ceguera. Con este fin, se realizó un experimento BOLD - IRMF para cuantificar las áreas BOLD activadas y las correlaciones de ROI a ROI entre ellas.”. Este objetivo se completó al 100%.

Bibliografía

- [1] John Oates Annette Karmiloff-Smith Mark H. Johnson. (2012). *El cerebro en desarrollo*. Milton Keynes, Reino Unido: por Cambrian Printers, Aberystwyth.
- [2] Sabrina Silva, Griselda Fabro. (2013). *Disculpe... ¿cómo dice? el abc del sistema nervioso*. Córdoba – Argentina: Pandora's Box.
- [3] Mara dierssen. (2007). *viaje al universo neuronal*. España: fundación española para la ciencia y la tecnología (FECYT)
- [4] Miras P. Teresa. (2017). *Las células gliales: su importancia en el funcionamiento, desarrollo y reparación del sistema nervioso*. Madrid, España: real academia nacional de farmacia.
- [5] Escobar A. (2004). *Glías y tumores. Los nuevos conceptos sobre las funciones de la neuroglia astrocitaria y los mecanismos de su transformación en gliomas*. revista mexicana de neurociencias, 5 (6), 571-578.
- [6] Ponce M. Tomas. (2012). *Fundamentos Psicopedagógicos*. Estado de México: Red Tercer milenio.
- [7] Gutiérrez S., Ortiz L., S., Follioux. (2007). *Funciones mentales: neurobiología*. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.
- [8] Angel Chu Lee, Mg.Sc.. (2015). *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso*. ecuador: utmach.
- [9] Bear, Mark F.. (2006). *Neuroscience: exploring the brain*. USA. Lippincott Williams & Wilkins.
- [10] Severo Ochoa. (2017). *Así se reorganiza el cerebro de niños con ceguera*. Universidad Complutense de Madrid: Unidad de Cultura Científica y de Divulgación.
- [11] Checa B Javier, P. D. Veiga. (2003). *PSICOLOGÍA Y CEGUERA. Manual para la intervención psicológica en el ajuste a la discapacidad visual*. España: ONCE

- [12] Orozco C. Gabriela, Ostrosky Shejet. (2012). *Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas en Transexuales*. Acta de Investigación Psicológica, 2, 592 - 604.
- [13] Aguilar-Morales, J.E. (2011). *La estructura del sistema nervioso*. México: Oaxaqueña de Psicología A.C.
- [14] OMS. 2014. *Ceguera y Discapacidad Visual Organización Mundial de la Salud*. Nota descriptiva N° 282.
- [15] Pascual I. (1996). *plasticidad cerebral*. revista de neurología, 24, 1361-1366.
- [16] Aguilar F. (2002). *plasticidad cerebral*. Rev. Med. IMSS 2003, 41 (1), 55-64.
- [17] Nicole Ruales. (2011). *Implemento de la Estimulación Sensorial Táctil en Personas con Ceguera Congénita Temprana*. Revista de Difusión Neuropsicológica, 2011, 9
- [18] Marina Bedny,. (2010). *Sensitive Period for a Multimodal Response in Human Visual Motion Area MT/MST*. Current Biology, 20, 1900-1906.
- [19] M. Merino. (2013). *La percepción acústica: Física de la audición*. Revista de Ciencias, 2, 19-26.
- [20] Daniel P. Cardinali. (1992). *Manual de Neurofisiología*. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos.
- [21] Herdoíza J. Paúl, MoreiraV. (2016). *El Cerebro y la Música*. Rev. Ecuat. Neurol., Vol. 25, 50-55.
- [22] E. Gil Carcedo, C. Ortega. (2002). *¿Porque oímos los sonidos? Fisiología de la audición*. seminario médico, 54, 73-88.
- [23] Edgar Willems. (2001). *Oído musical*. Barcelona: Paidós Ibérica.
- [24] Raudales D. Raquel. (2014). *Imágenes Diagnósticas: conceptos y generalidades*. Rev. Fac. Cienc. Méd., enero-junio, 35-49.
- [25] Rivera M. D., Puentes S., Caballero L. (2011). *Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación*. Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 52 (3):, 292-306.
- [26] Federación de enseñanza de CC. OO. de Andalucía. (2011). *Temas para la educación*. Rev. digital para profesionales de la enseñanza, 17, 1-19.

- [27] Jorge L., David Martínez (2012). *Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas*. Neuropsicología Latinoamericana, 4, 36-50.
- [28] Gonzalo R., Cordovez O. (2008). *Obtención de coordenadas Talairach a partir de mapas corticales de área visual con Resonancia Magnética Funcional*. Revista Chilena de Radiología, 14, 57-61.
- [29] Jaume Gili. (2000). *Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen*. Barcelona: B-5124-02.
- [30] Nadine Barrie Smith, Andrew Webb. (2011). *Introduction to Medical Imaging Physics, Engineering and Clinical Applications*. USA: Cambridge University Press.
- [31] Kastler, B. Vettet, D. and Gangi, A. 1997. *Principios de RMN: manual de autoaprendizaje*. Masson, Barcelona, España. 176 p
- [32] Delgado, Jorge & Rascovsky. (2008). *Introducción práctica a la resonancia magnética funcional cerebral (RMF)*. Revista Colombiana de Radiología, 19, 2300.
- [33] Caicedo O., Aldana C. (2010). *Resonancia Magnética Funcional: evolución y avances en clínica*. con-ciencias. 91-106.
- [34] Ducreux D., Marsot-Dupuch K., Lasjaunias P., Oppenheim C. y Fredy D .. 2003. *Imágenes mentales auditivas líricas y musicales en resonancia magnética funcional*. J. Neuroradiol. 30: 18-24.
- [35] Zatorre RJ, Evans AC y Meyer E. 1994. *Mecanismos neurales que subyacen en la percepción melódica y la memoria para el tono*. J. Neurosci. 14: 1908-1919.
- [36] Tervaniemi M., Kujala A., Alho K., Virtanen J., Ilmoniemi RJ y Naatanen R. 1999. *Especialización funcional de la corteza auditiva humana en el procesamiento de sonidos fonéticos y musicales: un estudio magnetoencefalográfico (MEG)*. NeuroImage 9: 330-336.
- [37] Itoh K., Suwazono S., Arao H., Miyazaki K. y Nakada T. 2005. *Correlatos electrofisiológicos del tono absoluto y el tono relativo*. Cereb. Corteza 15: 760-769.
- [38] Grahn JA y Brett M. 2007. *Percepción del ritmo y el latido en áreas motoras del cerebro*. J. Cogn. Neurosci. 19: 893-906.

- [39] Bengtsson SL, Ullen F., Ehrsson HH. 2009. *Escuchar los ritmos activa las cortezas motora y premotora*. *Corteza* 45: 62–71.
- [40] Grahn JA 2009. *El papel de los ganglios basales en la percepción del latido: neuroimagen e investigaciones neuropsicológicas*. *Ana. NY Acad. Sci.* 1169: 35–45
- [41] Peretz I. y Zatorre RJ. 2007. *La neurociencia cognitiva de la música*. Oxford Univ. Prensa, Oxford
- [42] Klinge C., Eippert F., Roder B. y Buchel C. 2010. *Las conexiones corticocorticales median las respuestas primarias de la corteza visual a la estimulación auditiva en los ciegos*. *J. Neurosci.* 30: 12798–12805.
- [43] Noppeney U., Friston KJ, Ashburner J., Frackowiak R. y Price CJ. 2005. *La privación visual temprana induce plasticidad estructural en la materia gris y blanca*. *Curr. Biol.* 15: R488 – R490.
- [44] Bedny M., Konkle T., Pelphrey K., Saxe R. y Pascual - Leone A. 2010. *Período sensible para una respuesta multimodal en el área de movimiento visual humano MT/ MST*. *Curr. Biol.* 20: 1900-1906.
- [45] Shu N., Liu Y., Li J., Li Y., Yu C. y Jiang T. 2009. *Red anatómica alterada en ceguera temprana revelada por la tractografía de tensor de difusión*. *PLoS One* 4: e7228.
- [46] Yabe T. y Kaga K. 2005. *Prueba de lateralización del sonido en adolescentes ciegos*. *NeuroReport* 16: 939–942.
- [47] Lewald J. 2002. *Efectos opuestos de la posición de la cabeza en la localización del sonido en sujetos humanos ciegos y videntes*. *EUR. J. Neurosci.* 15: 1219–1224.
- [48] Hugdahl K., Ekb M., Takiob F., Rinteeb T., Tuomainenb J., Haaralab C., et al. 2004. *Las personas ciegas muestran una mayor sensibilidad perceptiva y atencional para la identificación de los sonidos del habla*. *Cogn. Brain Res.* 19: 4.
- [49] Roder B., Rosler F. y Neville HJ. 2000. *Potencial relacionado con eventos durante el procesamiento del lenguaje auditivo en personas con ceguera y visión congénita*. *Neuropsychologia* 38: 1482-1502.
- [50] Flores O., Cervantes J. (2013). *Procesamiento de la música en el primer episodio de trastorno depresivo mayor sin tratamiento*. *salud mental*, 36, 449-457.

- [51] Flores J. C. (2008). *Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana*. Neuropsicología, Neurosiquiatría y Neurociencias, 8, 47-58.
- [52] Stoodley CJ, Valera EM y Schmahmann JD. 2012. *Topografía funcional del cerebelo para tareas motoras y cognitivas: un estudio fMRI*. NeuroImage 59: 1560-1570.
- [53] Petacchi A., Laird AR, Fox PT y Bower JM. 2005. *Cerebelo y función auditiva: un metanálisis ALE de estudios de neuroimagen funcional*. *Tararear. Cerebro Mapp.* 25: 118-128.
- [54] Ashburner John & colegas. (2015). *SPM12 Manual*. Institute of Neurology, UCL Sitio web: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [55] The FIL Methods Group. (2014). *SPM12 Release Notes.*, de Institute of Neurology, UCL Sitio web: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [55] Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. (2012). *Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks*. *Brain Connectivity*. doi:10.1089/brain.2012.0073
- [56] Whitfield S., Gabrieli A. (2017). *CONN Functional Connectivity SPM Toolbox 2017*. Gabrieli Lab. McGovern Institute for Brain Research Massachusetts Institute of Technology Sitio web: <http://www.nitrc.org/projects/conn>

