

Reorganización de la actividad cerebral producida por el entrenamiento en sistemas de neurorrehabilitación

DOCUMENTO ESTUDIO

1. Introducción.....	4
2. Neurorehabilitación del miembro superior.....	4
a. Brain Computer Interfaces (Interfaces cerebro-computadora).....	4
i. NeuRow.....	4
Configuración experimental.....	6
Adquisición de EEG.....	6
HMD.....	6
Sistema vibro táctil.....	6
Perfil del paciente.....	6
Protocolo experimental.....	6
Instrumentos de evaluación.....	7
Resultados.....	7
Mejoras clínicas.....	7
Imagen de resonancia magnética funcional.....	7
ii. Butterfly Catcher.....	9
1- Un estudio sobre la potencia y la conectividad de EEG en un sistema de entrenamiento de rehabilitación bimanual de realidad virtual.....	9
Adquisición de datos.....	9
Resultados.....	10
2- Conectividad EEG inter e intra-hemisférica en sujetos sanos y supervivientes de accidentes cerebrovasculares crónicos.....	11
Criterios de inclusión.....	12
Descripción de la población.....	12
Resultados.....	12
3. Neurorehabilitación cognitivo-motora.....	14
a. Reh@Task.....	14
1- Es necesario mostrar miembros virtuales en los sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación? (I - observación) (Estudio de observación con fMRI, N=14).....	15
Métodos.....	16
Resultados.....	17
Conclusiones.....	18
2- Es necesario mostrar miembros virtuales en los sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación? (II – observación y ejecución) (Estudio anterior ampliado, con observación y ejecución de acciones, usando fMRI, y N=25).....	19
b. Tarea seguimiento continuo y eyetracking (continuous tracking task).....	21

1- Correlatos neurales del entrenamiento ocular en el control de objetos virtuales: un estudio de resonancia magnética funcional.....	22
Materiales y métodos	22
Resultados.....	23
2- Correlatos neurofuncionales de la transferencia motora del ojo a la mano.	23
Materiales y métodos	24
Medidas de fMRI	25
Entrenamiento motor	25
Obtención de imágenes de resonancia magnética	26
Análisis de medidas conductuales.....	27
Resultados.....	27
Conclusiones.....	28
3- Transferencia óculo-manual del aprendizaje motor: estudio de conectividad funcional	29
Resultados.....	29
Discusión	32
Conclusiones.....	32

1. Introducción

Este informe es complementario al informe de “Impacto clínico en la recuperación motora y calidad de vida de los pacientes producida por el entrenamiento en sistema de neurorrehabilitación”. El informe referente al impacto presenta la componente más clínica de los estudios realizados, en que se evalúa alteraciones funcionales (motoras y cognitivas) como resultado de la utilización de las herramientas de neurorrehabilitación desarrolladas durante el proyecto. En este informe, referente a la actividad cerebral, se presentan resultados usando medidas de neuroimagen y mapeamiento de la actividad cerebral durante la utilización de dichos sistemas. Igual que en el informe de impacto clínico, las sinergias entre miembros del consorcio (M-ITI y ULL) y la creación de una infraestructura tecnológica común nos ha permitido realizar más estudios y más publicaciones y con mayor impacto de lo inicialmente planeado. Además, algunos de estos trabajos contienen tanto muestras de pacientes de ictus y como muestras de sujetos sanos, permitiendo así un estudio comparativo. Por lo tanto, los estudios más aplicados presentados en este informe usan las mismas herramientas que en los estudios clínicos, mientras que los trabajos de investigación más fundamental usan tareas más estandarizadas que permiten el estudio de los mecanismos subyacentes en los sistemas de neurorrehabilitación.

Los estudios presentados en este informe están basados en los siguientes paradigmas:

- 1- **NeuRow (VR + BCI + fMRI):** Es un entorno inmersivo de realidad virtual que usa el paradigma de imaginación motora para rehabilitación del miembro superior a través del uso de interfaces cerebro-computadora (Brain computer Interfaces, BCIs).
- 2- **Butterfly Catcher (VR + BCI):** Diseñado para la rehabilitación con un paradigma bimanual, fue testado con pacientes y sujetos sanos, y se ha recogido la señal EEG para el análisis de las diferencias en activación comparado con tareas unimanuales y de imaginación motora.
- 3- **Reh@Task (VR + fMRI + Eye tracking):** Un sistema de realidad virtual que integra el entrenamiento cognitivo (memoria y atención) juntamente con el motor (miembro superior). En colaboración M-ITI y ULL, este paradigma se ha integrado con la infraestructura de resonancia magnética funcional existente en Tenerife para estudiar la activación cerebral.
- 4- **Tarea seguimiento continuo (VR + fMRI + Eye tracking):** Entorno virtual compatible con resonancia magnética en el que los sujetos pueden controlar objetos virtuales con sus movimientos oculares utilizando eye tracking, o también con la mano utilizando un joystick.

2. Neurorehabilitación del miembro superior

a. Brain Computer Interfaces (Interfaces cerebro-computadora)

i. NeuRow

Se realizó un estudio de caso con un paciente de ictus que siguió un tratamiento de neurofeedback basado en imaginación motora con el sistema desarrollado en el proyecto, NeuRow, en el que se cuantificaron mejoras

clínicamente relevantes en función motora del miembro superior a través de la escala de evaluación Fugl-Meyer. Este trabajo fue publicado en:

Vourvopoulos, A., Jorge, C., Abreu, R., Figueiredo, P., Fernandes, J.-C., & Bermúdez i Badia, S. (2019). Efficacy and Brain Imaging Correlates of an Immersive Motor Imagery BCI-driven VR System for Upper Limb Motor Rehabilitation: A Clinical Case Report. Front. Hum. Neurosci. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00244>

Diseñado para la rehabilitación a través de imaginación motora y realidad virtual, NeuRow es un entorno virtual multiplataforma desarrollado en la plataforma de desarrollo de juegos Unity (Unity Technologies, San Francisco, California, EE. UU.). NeuRow es un juego BCI controlado al ritmo propio del usuario (o neurojuego). NeuRow no está relacionado con eventos ni está basado en señales, más bien, las acciones de control se activan de forma autónoma. Para aumentar la validez ecológica de la tarea de entrenamiento, las acciones se activan cada vez que el usuario indica moverse, como lo haría en un escenario de la vida real. La tarea en la interfaz cerebro-computadora y realidad virtual (BCI-VR), implica remar en un bote a través de imaginación motora, pensando en derecha o izquierda para dirigir el bote, con el objetivo de recolectar tantas banderas como sea posible en un período de tiempo fijo.

La interfaz del juego incluye indicación de tiempo, puntuación, ayudas de navegación y la representación de dos brazos virtuales de alta definición en una perspectiva en primera persona para controlar los remos del barco. NeuRow se puede personalizar con diferentes configuraciones, dependiendo de la configuración experimental, el paradigma BCI y la plataforma de ejecución. NeuRow tiene dos modos de funcionamiento: (1) entrenamiento de MI y (2) modo online. Durante el entrenamiento, la flecha de navegación y los objetivos se eliminan para enfocar al usuario solo en la tarea multimodal MI BCI-VR. Durante el modo online, el comportamiento de la embarcación se puede cambiar configurando la velocidad de rumbo, la velocidad de giro y el ángulo de corte de 45°. El ángulo de corte es el ángulo permitido en el que el barco puede desviarse con respecto a la bandera objetivo antes de detenerse. Esto sirve como una característica de seguridad adicional para garantizar que el usuario no se desvíe del objetivo, ya que el entorno virtual se genera de forma procedimental (Ilustración 1).

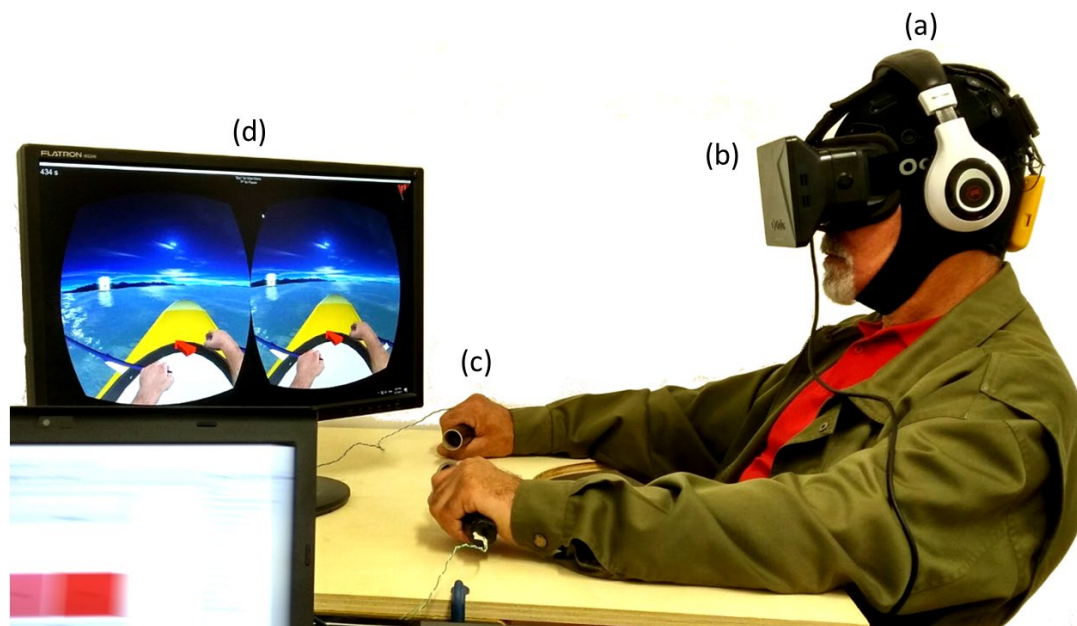


Ilustración 1: Configuración experimental, que incluye: (a) el sistema EEG inalámbrico; (b) Oculus HMD, junto con auriculares que reproducen el sonido ambiental del entorno virtual; (c) los módulos vibrotáctiles soportados por una mesa-

bandeja hecha a medida, similar a las bandejas de silla de ruedas utilizadas como soporte; (d) la retroalimentación visual con el juego NeuRow.

Configuración experimental

Adquisición de EEG

Para la adquisición de datos EEG se ha utilizado el sistema Enobio 8 (Neuroelectrics, Barcelona, España). Enobio, es un sensor EEG inalámbrico portátil con 8 canales EEG y un acelerómetro triaxial, para la grabación y visualización de datos EEG de 24 bits a 500 Hz. La distribución espacial de los electrodos siguió la configuración del sistema 10-20 (Klem et al. 1999) con los siguientes electrodos sobre las áreas somatosensoriales y motoras: Frontal-Central (FC5, FC6), Central (C1, C2, C3, C4) y Central-Parietal (CP5, CP6). El sistema EEG se conectó mediante bluetooth a una computadora de escritorio dedicada, responsable del procesamiento y clasificación de la señal EEG.

HMD

Para entregar la retroalimentación visual al usuario, se utilizó Oculus Rift DK1 HMD (Oculus VR, Irvine, California, EE. UU.). El HMD está hecho de una pantalla LCD de 7 "1280x800 60 Hz (resolución de 640x800 por ojo), una lente acrílica esférica por cada ojo, campo de visión de 110º (FOV), seguimiento interno a través de un giroscopio, acelerómetro y magnetómetro, con una frecuencia de seguimiento de 1000Hz.

Sistema vibro táctil

Para entregar retroalimentación vibrotáctil, se utilizó un módulo personalizado con componentes listos para usar, incluida una placa Arduino Mega 2560 y motores vibratorios. Los motores vibradores (10 mm de diámetro, 2,7 mm de espesor) funcionaron a 11000 RPM a 5 V y se montaron dentro de tubos cilíndricos -utilizando una carcasa impresa en 3D- que actúan como objetos de agarre para inducir la ilusión de movimiento durante la tarea BCI. En nuestra configuración, se utilizaron un par de tubos con 12 cm (4,7 pulgadas) de longitud y 3 cm (1,2 pulgadas) de diámetro.

Perfil del paciente

El participante era un varón de 60 años, en fase crónica de ictus -8 meses post-ictus desde la fecha de la primera valoración-, con hemiplejía izquierda por bloqueo isquémico, pero sin negligencia hemiespacial. Diabético no insulino dependiente (diabetes mellitus tipo 2) y no tenía implantes metálicos (aparte de su prótesis dental removible). Tenía 4 años de escolaridad y su experiencia con las computadoras era muy baja.

Protocolo experimental

El paciente se sometió a una intervención de 3 semanas con NeuRow, en un entorno clínico, lo que resultó en 10 sesiones de BCI con VR. Las escalas clínicas, la evaluación de la capacidad de imaginación motora y los datos funcionales, junto con los estructurales, de la resonancia magnética se recopilaron en tres períodos de tiempo: (1) antes de la intervención: Pre; (2) después de la intervención: Post; y (3) después de un período de un mes: seguimiento. Finalmente, se recopilaron datos electroencefalográficos (EEG) durante todas las sesiones, lo que resultó en más de 20 conjuntos de datos de actividad eléctrica cerebral.

El protocolo experimental fue aprobado por el comité científico del Hospital "Dr. Nelio Mendonça" en Funchal (protocolo n.º 15/2015) en colaboración con el sistema de salud local de la región de Madeira (SESARAM Serviço de Saúde da RAM, E.P.E.). Finalmente, se obtuvo un consentimiento informado del participante al momento del reclutamiento de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964.

Instrumentos de evaluación

Se evaluaron un conjunto de escalas clínicas del paciente en 3 fases. El primero antes de la intervención, sirviendo de línea de base, el segundo después de la finalización de la intervención y finalmente una evaluación de seguimiento un mes después del final de la intervención. Las evaluaciones clínicas incluyeron:

- La **Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)**. MoCA evalúa varios dominios cognitivos (memoria a corto plazo, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, atención, memoria de trabajo, lenguaje, orientación al tiempo-lugar), con un rango de puntuación entre 0 y 30 (se considera que una puntuación mayor de 26 es normal).
- La **escala de Ashworth modificada (MAS)** para medir la espasticidad. El rango de puntuación está entre 0 (sin aumento del tono muscular) y 4 (parte afectada rígida en flexión o extensión).
- La Evaluación **Fugl-Meyer (FMA)** para el desempeño del funcionamiento motor con 66 como la puntuación máxima para el miembro superior.
- La **escala de impacto del accidente cerebrovascular (SIS)**, una escala subjetiva del impacto percibido del accidente cerebrovascular y la recuperación según lo informado por el paciente con una puntuación máxima de 100.
- Además, se utilizó el Cuestionario **Vividness of Movement Imagery (VMIQ2)** con el fin de evaluar la capacidad del participante para realizar movimientos imaginados desde la perspectiva externa (EVI), los movimientos imaginados en perspectiva interna (IVI) y finalmente, las imágenes cinestésicas (KI).

Resultados

Los resultados incluyen el resultado de las escalas clínicas y los datos de resonancia magnética funcional en tres períodos de tiempo (pre; post; seguimiento).

Mejoras clínicas

En cuanto al funcionamiento motor evaluado por la escala FMA, el paciente mostró una mejora de 9 puntos después del final de la intervención, (Pre: 31, Post: 40), seguido de una mejora de 4 puntos (seguimiento: 44) después de un mes. Esta mejora se encuentra dentro de las puntuaciones estimadas de diferencia clínicamente importante (CID), que oscilan entre 4,25 y 7,25 puntos. Con respecto a los niveles de espasticidad, la puntuación MAS mostró un ligero aumento en el tono muscular (Pre: 1+, Post: 2) pero volvió a 1+ como se registró en la evaluación de seguimiento. El paciente mostró un nivel de tono alto, con cierta resistencia en completar las amplitudes de movimiento, sin embargo, el miembro superior afectado pudo moverse de forma pasiva sin dificultades. En el dominio cognitivo, MoCA reveló un pequeño aumento durante la intervención (Pre: 20, Post: 21) pero una disminución de 3 puntos en las evaluaciones de seguimiento.

A través del impacto autoinformado del accidente cerebrovascular según el SIS, el paciente tuvo un gran aumento en la "fuerza" seguido de un pequeño aumento en las "actividades de la vida diaria" y el "dominio físico". Para las secciones evaluadas como "Función de la mano", "Emoción" y "Discapacidad", el paciente refirió una pequeña disminución, permaneciendo estable en el seguimiento. Finalmente, la "Movilidad", "Memoria", "Comunicación" y "Recuperación del accidente cerebrovascular" informadas se mantuvieron estables durante el pre-post y el seguimiento, con la puntuación más alta.

En general, la función motora ha mejorado considerablemente, manteniendo también un alto nivel de seguimiento de la intervención (FMA pre: 31, post: 40, seguimiento: 44). Por el contrario, los cambios de MoCA y MAS son muy pequeños. La mejora de FMA se refleja en la fuerza percibida y la capacidad del dominio físico a través del SIS.

Imagen de resonancia magnética funcional

La cuantificación de la activación cerebral (valores Nvox y Zmax) para las condiciones de imaginación motriz (IM) de golpeteo de dedos (IM-izquierda, MI-Left; IM-derecha, MI-Right) en la Ilustración 2, se presentan los mapas de activación cerebral para estas condiciones, por separado para la mano izquierda y derecha. Solo se muestran los resultados de las imágenes motoras de golpeteo con los dedos porque la condición de imágenes

motoras con NeuRow VR produjo activaciones cerebrales generalizadas, sin especificidad para las áreas motoras. Además, también se verificó un mayor movimiento de la cabeza en ambas situaciones de esta condición, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Encontramos que la intensidad de la activación cerebral durante la IM en relación con la base de referencia (cuantificada por Zmax) aumentó sustancialmente desde el estudio previo a la intervención hasta el estudio posterior a la intervención y se mantuvo en el estudio de seguimiento. Además, también se observó un aumento en el grado de activación cerebral (cuantificado por Nvox) al comparar la pre-intervención con los estudios posteriores a la intervención y de seguimiento. Curiosamente, el hemisferio lesionado (izquierdo) no se reclutó durante las condiciones de IM izquierdo o derecho en el estudio previo a la intervención (Nvox = 0); y esto se revirtió con la intervención (IM-Izquierda: Nvox = 277; IM-Derecha: Nvox = 377) y se mantuvo en el estudio de seguimiento (MI-Izquierda: Nvox = 286; MI-Derecha: Nvox = 526). Estos mapas de activación evidencian el reclutamiento de regiones cerebrales que se sabe que están asociadas con la activación motora y las imágenes (corteza motora primaria y área motora suplementaria), incluidas las del hemisferio lesionado.

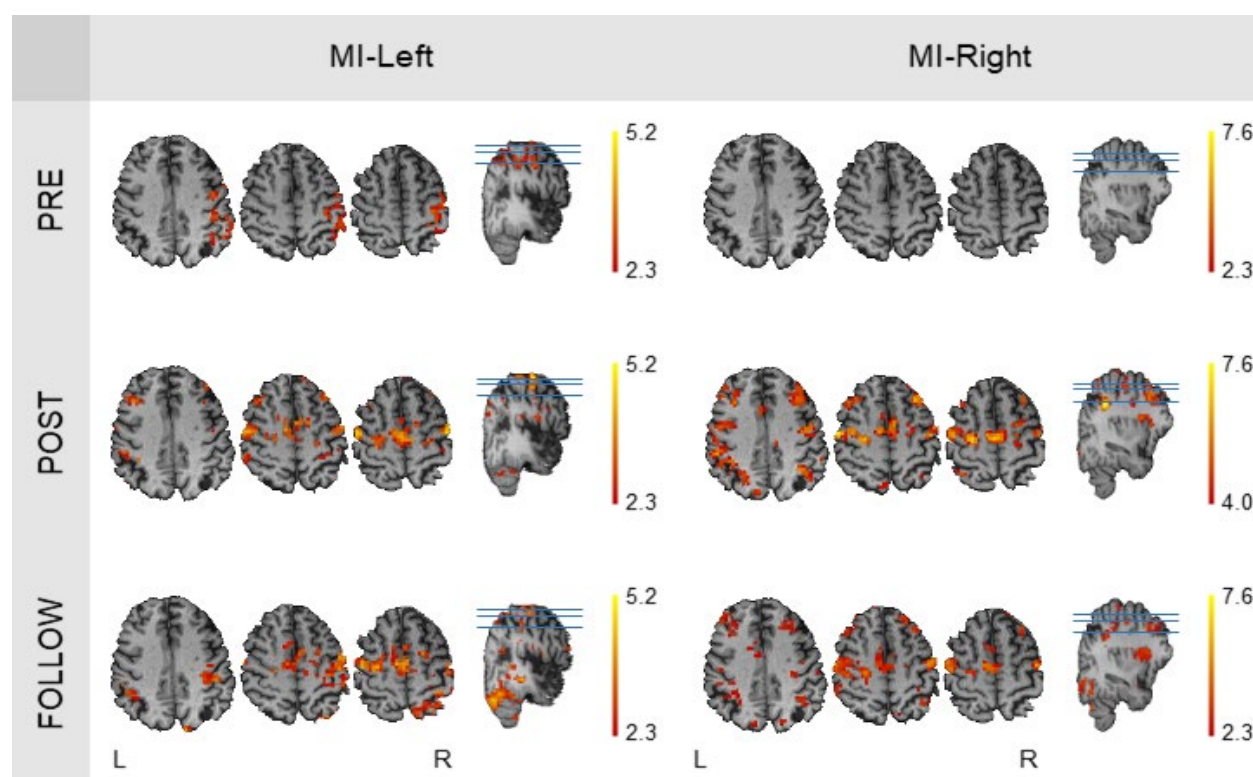


Ilustración 2: Mapas de activación de resonancia magnética funcional de la condición de las imágenes motoras de la mano izquierda y derecha, en las sesiones de grabación de pre-intervención, pos-intervención y seguimiento. Los valores de Nvox y Zmax están asociados con el hemisferio contralateral a la mano. Todos los mapas tienen un umbral en $Z > 2,3$, excepto el de las imágenes motoras de la mano derecha en la pos-intervención ($Z > 4,0$), debido a la Zmax sustancialmente más alta.

ii. Butterfly Catcher

Diseñado para la rehabilitación con un paradigma bimanual, fue testado con pacientes y sujetos sanos, y se ha recogido la señal EEG para el análisis de las diferencias en activación comparado con tareas unimanuales y de imaginación motora. Completamos dos estudios con 10 participantes sanos para estudiar los patrones de activación cortical, en términos de potencia y conectividad funcional, durante la realización de actividades motoras bimanuales en realidad virtual. Los estudios concluyen que este abordaje es factible y puede ser beneficioso como estrategia de rehabilitación motora.

Publicación: Blanco Mora, D. A., Almeida, Y., Jorge, C., & Bermúdez i Badia, S. (2019). *A Study on EEG Power and Connectivity in a Virtual Reality Bimanual Rehabilitation Training System*. In *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics*. Bari, Italy.

El segundo estudio con recurso a electroencefalografía, analizó las diferencias en actividad y conectividad intra e inter hemisférica tanto en pacientes de ictus como en sujetos saludables.

Publicación: Diego Andrés Blanco Mora, Sergi Bermúdez i Badia, Yuri Almeida and Carolina Jorge Vieira. (2019). *Inter- and Intra-Hemispheric EEG Connectivity in Healthy Subjects and Chronic Stroke Survivors*. Presented at the *International Conference on Virtual rehabilitation (ICVR)*, Tel Aviv: IEEE.

1- Un estudio sobre la potencia y la conectividad de EEG en un sistema de entrenamiento de rehabilitación bimanual de realidad virtual

Butterfly Catcher es un juego tipo plataforma infinito (Ilustración 3), en el que el personaje principal, una red caza mariposas, avanza tratando de atrapar mariposas mientras se mueve hacia la derecha o hacia la izquierda y evita los obstáculos representados por las rocas. La velocidad del jugador está modulada por el desempeño de su tarea, aumentando la velocidad si el jugador anota y disminuyendo si el jugador golpea un obstáculo. El juego permite configurar las velocidades mínima y máxima, el tamaño del paso para la variación de la velocidad, la identificación del jugador y el tiempo deseado para jugar. El vínculo entre el juego y una tarea de coordinación bimanual se logró implementando una estructura de control de madera basada en controles deslizantes y controles separados para cada mano.

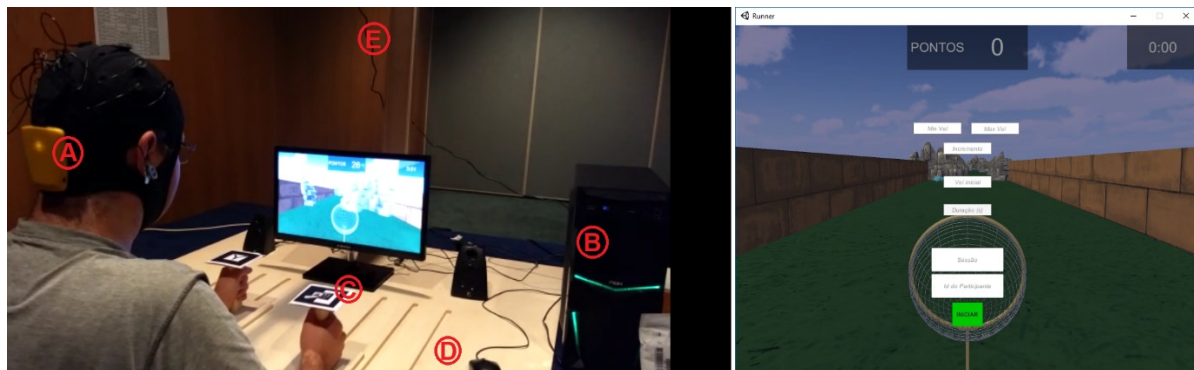


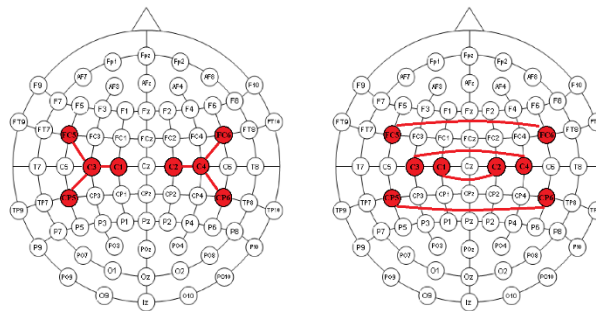
Ilustración 3: Configuración física que incluye A. Sistema de EEG; B. Computadora; C. Etiquetas para rastrear; D. Estructura de la superficie de madera; E. Cámara de seguimiento (no visible en la imagen)

Adquisición de datos

Se reclutó una muestra sana de 16 personas (9 hombres, 7 mujeres, edad de $28,94 \pm 5,12$ años), todos ellos diestros. Para participar en este experimento, los voluntarios no podían tener antecedentes clínicos de afecciones

neurológicas. Los datos electrofisiológicos se registraron con un sistema inalámbrico EEG Enobio 8 a 500Hz (NeuroElectrics, Barcelona, España), colocando los electrodos alrededor del motor primario y cortezas somatosensoriales siguiendo el sistema 10-20, con electrodos FC5, CP5, C3, C1, C2, C4, FC6 y CP6. El EEG se registró durante tres minutos en estado de reposo y durante cinco minutos durante la sesión de juego de realidad virtual.

El conjunto de datos completo para el análisis de EEG está compuesto por tres estados diferentes: estado de reposo, movimientos Left-to-right (L2R) y movimientos Right-to-left (R2L). Se extrajeron dos características (Power Spectral Density (PSD) y Cross Power Spectral Density (CPSD)) en cuatro bandas de frecuencia: Delta (1 - 4 Hz), Theta (4 - 8 Hz), Alpha (8 - 12 Hz) y Beta (12 - 30 Hz) en dos grupos de electrodos para PSD: hemisferios izquierdo y derecho. Se calcularon tres grupos de pares de interconectividad para CPSD Intra-hemisférico Izquierdo, Intra-hemisférico Derecho e Inter-hemisférico. Los grupos de pares de interconectividad se muestran en la Ilustración 4.



El análisis CPSD indicó cambios significativos en la conectividad funcional entre el estado de reposo y los movimientos bimanuales en la banda delta para la conectividad intra-hemisférica en el hemisferio derecho (CPSDREST = $3.74 \pm 3.29 \mu\text{V}^2 / \text{Hz}$, CPSDL2R = $8.97 \pm 3.89 \mu\text{V}^2 / \text{Hz}$ con $p = 0.005$ para Descanso vs L2R y CPSDR2L = $7.35 \pm 3.12 \mu\text{V}^2 / \text{Hz}$ con $p = 0.021$ para Descanso vs R2L), como se muestra en la Fig. 4. Además, se encontraron diferencias significativas para la conectividad inter-hemisférica con CPSDInterh = $10.78 \pm 7.47 \mu\text{V}^2 / \text{Hz}$, CPSDRest = $3.60 \pm 2.35 \mu\text{V}^2 / \text{Hz}$, $p = 0.015$ para Descanso vs L2R.

El uso de la función CPSD logró identificar diferencias en la conectividad funcional entre el estado de reposo y los eventos de movimiento bimanual en la banda de frecuencia Delta. Las gráficas de conectividad (Ilustración 5) están normalizadas a los valores máximo y mínimo, para facilitar la visualización de las diferencias.

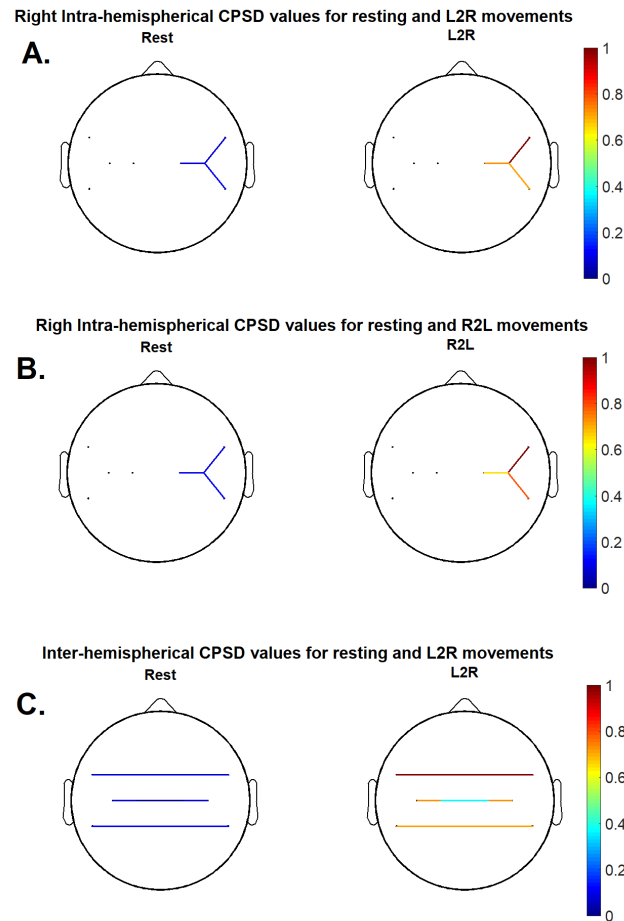


Ilustración 5: Conectividad cuantificada con CPSD en reposo y movimientos bimanuales. A. Descanso intra-hemisférico vs L2R, B. Descanso intra-hemisférico vs R2L, C. Descanso inter-hemisférico vs L2R.

2- Conectividad EEG inter e intra-hemisférica en sujetos sanos y supervivientes de accidentes cerebrovasculares crónicos

Realizamos un estudio con personas sanas y una muestra de accidente cerebrovascular para identificar las características del electroencefalograma relacionadas con la conectividad cerebral durante la ejecución de tareas bimanuales y el estado de reposo tanto para la supervivencia sana como para los accidentes cerebrovasculares.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de nuestra muestra de control se centraron en evitar antecedentes de enfermedades neurológicas, mientras que la muestra de ictus requería:

- Sin negligencia hemiespacial;
- Puntaje de prueba de token superior a 7;
- Accidente cerebrovascular crónico (más de 6 meses después del accidente cerebrovascular);
- Ictus en la región supra-tentorial, incluyendo infartos en la Arteria Cerebral Medial (MCA), otras lesiones en los lóbulos cerebrales e ictus lacunares internos.

Descripción de la población

En este estudio participaron dos muestras de población. Una muestra de sobrevivientes de accidente cerebrovascular de 13 participantes y un grupo de control sano de 16 participantes. Los datos de algunos participantes tuvieron que ser eliminados debido a la alta presencia de ruido en el EEG. Por lo tanto, el análisis aquí presentado se basa en una muestra de 10 sobrevivientes de accidente cerebrovascular (6 hombres, 4 mujeres; edad $61,8 \pm 7,45$ años) y 13 controles (8 hombres, 5 mujeres; edad $29,15 \pm 5,57$ años). Entre los sobrevivientes de accidente cerebrovascular, hay 8 casos isquémicos y 2 hemorrágicos, con 7 personas con accidente cerebrovascular del hemisferio derecho y 3 del hemisferio izquierdo.

Resultados

Como primer enfoque para abordar la conectividad inter e intra-hemisférica en la actividad bimanual propuesta, nos centramos en evaluar características candidatas que pueden describir las diferencias en la conectividad cerebral durante una condición de estado de reposo entre controles sanos y supervivientes de un accidente cerebrovascular. Por lo tanto, evaluamos PSD, CPSD y su uniformidad en las bandas de frecuencia Delta, Theta, Alpha y Beta.

Sólo una característica en la conectividad interhemisférica reveló diferencias significativas entre los grupos sanos y de accidente cerebrovascular, con un valor de $p < 0.05$ para la banda Beta descrita por CPSD en estado de descanso. Los valores de PSD en la banda Beta también se encontraron como marginalmente significativos, siendo posibles biomarcadores alternativos para diferenciar los patrones de actividad cerebral entre los dos grupos. La Ilustración 6 muestra un mapa cerebral PSD normalizado en la banda Beta para los dos grupos, donde se pueden observar dos patrones distintos para los hemisferios izquierdo y derecho. Se pueden ver valores de PSD más altos para los supervivientes de accidentes cerebrovasculares que para los controles.

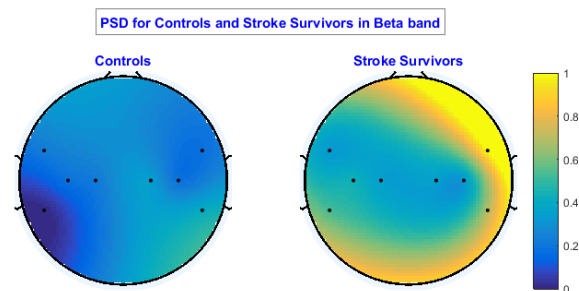


Ilustración 6: Mapa PSD en Banda Beta para Controles Saludables y Supervivientes de Accidentes Cerebrovasculares.

Estos patrones diferentes se pueden confirmar observando los valores de PSD promediados de ambos hemisferios. hemisferio derecho (PSDControl = 0,001086035, PSDStroke = 0,001179793, $p = 0,0608$).

Además de los resultados promedio de PSD en la banda Beta, observamos diferencias entre los dos grupos para la Conectividad Inter-hemisférica e Intra-hemisférica en la banda Beta evaluada por los valores normalizados de CPSD, siendo las diferencias más claras en ambos valores más altos para Inter-hemisferio e Intra-hemisférico izquierdo (Ilustración 7).

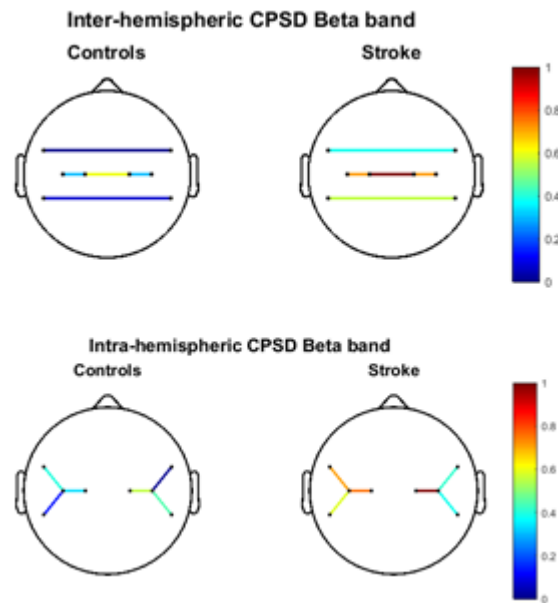


Ilustración 7: CPSD inter-hemisférico e intra-hemisférico en banda Beta para poblaciones de Control y Supervivientes de ictus.

Los valores para la conectividad inter e intra hemisférica en la banda Beta medida por el CPSD se muestran en la Ilustración 8. Nuevamente, y de acuerdo con los datos anteriores, aquí es posible observar valores más altos para los sobrevivientes de accidente cerebrovascular con una desviación estándar más pequeña, mientras que los valores para la población de Control están más dispersos con una media más baja (Control CPSD Inter-hemisférico = 0.3674794, CPSDStroke = 0.4163567, $p = 0.04845$; Control CPSD Intra-hemisférico Izquierdo = 0.3679426, CPSDStroke = 0.4173076, $p = 0.06921$).

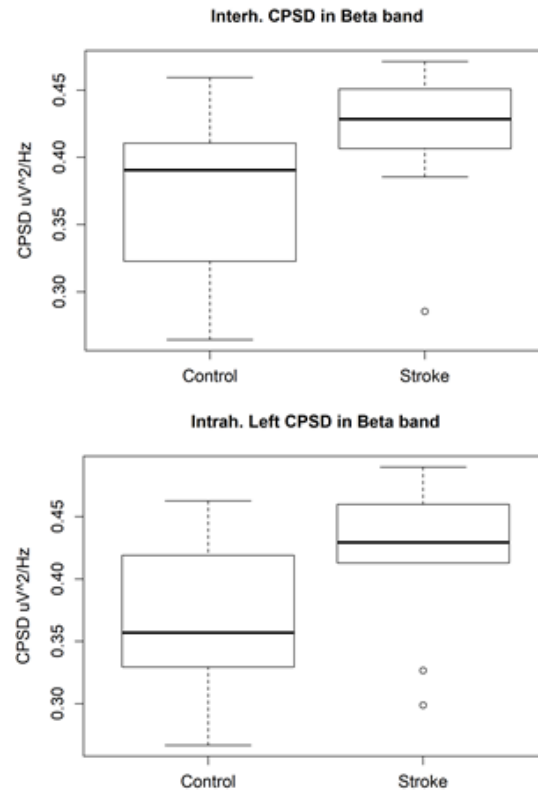


Ilustración 8: Valores de CPSD inter-hemisférico e intra-hemisférico en banda Beta para controles y poblaciones de sobrevivientes de accidente cerebrovascular.

Finalmente, la planitud espectral o índice de tonalidad para CPSD intra-hemisférico en la banda Theta revela nuevamente valores más altos para la población con accidente cerebrovascular que los controles, lo que sugiere un espectro más plano en la banda Theta para pacientes con accidente cerebrovascular. Además de los resultados de la banda Beta, los mapas PSD para las bandas de frecuencia Theta y Alpha se caracterizaron por valores disminuidos en los electrodos C2-C4 para supervivientes de ictus, siendo posible que la relación de deterioro motor pueda distinguirse incluso en estado de reposo.

3. Neurorehabilitación cognitivo-motora

a. Reh@Task

Reh@Task es un sistema de realidad virtual que integra el entrenamiento cognitivo (memoria y atención) juntamente con el motor (miembro superior). Este trabajo combina también la tecnología de *Eye tracking* para el estudio del comportamiento y respuestas óculo-motoras a estímulos visuales. Este sistema fue presentado en las siguientes publicaciones.

Cameirão, M. S., Pereira, F., & i Badia, S. B. (2017, June). Virtual reality with customized positive stimuli in a cognitive-motor rehabilitation task. In Virtual Rehabilitation (ICVR), 2017 International Conference on (pp. 1-7). IEEE.

Faria, A. L., Cameirão, M. S., Couras, J. F., Aguiar, J. R. O., Costa, D., Martins, G., & Bermúdez i Badia, S. (2018). Combined cognitive-motor rehabilitation in virtual reality improves motor outcomes in chronic stroke – a pilot study. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00854>

Además, se han realizado trabajos en la universidad de la Laguna usando esta herramienta conectada a dos interfaces, eye-tracking y joystick. La versión con eye-tracking fue usada en 4 casos clínicos de ictus con secuelas motoras en Tenerife, en un protocolo de un mes de entrenamiento, con altos niveles de aceptación y usabilidad. La versión con joystick está siendo evaluada en un estudio con resonancia magnética funcional, y un trabajo con 14 sujetos fue publicado en la conferencia internacional ICDVRAT en Nottingham, y ganó el Best Short Paper Award.

Modroño, C., Bermúdez i Badia, S., Cameirão, M. S., Pereira, F., Paulino, T., Marcano-Serrano, F., ... González-Mora, J. L. (2018). Is it necessary to show virtual limbs in action observation neurorehabilitation systems? Presented at the 12th International Conference on Disability Virtual Reality and Associated Technologies, Nottingham.

Además, se ha publicado posteriormente en la revista *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*.

Modroño, C., Bermúdez, S., Cameirão, M., Pereira, F., Paulino, T., Marcano, F., ... González-Mora, J. L. (2019). Is it necessary to show virtual limbs in action observation neurorehabilitation systems? *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*, 6, 205566831985914. <https://doi.org/10.1177/2055668319859140>

1- Es necesario mostrar miembros virtuales en los sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación? (I - observación) (Estudio de observación con fMRI, N=14)

Las Neuronas Espejo (*mirror neurons*), originalmente descubiertas mediante el uso de electrodos intracraneales en la corteza premotora y parietal de monos, son unas neuronas que descargan no sólo cuando los individuos realizan una acción en particular (por ejemplo, alcanzar un trozo de comida) sino también cuando observan a otros individuos (e.g. un mono o un experimentador) realizando la misma acción o una similar. Este descubrimiento fue un hito importante en neurociencia, porque mostró que la percepción y la ejecución de la acción estaban intrínsecamente vinculadas desde el nivel neuronal. Investigaciones posteriores en humanos con neuroimagen no invasiva y técnicas neurofisiológicas mostraron evidencia de la existencia de una red cortical frontoparietal con la misma propiedad, que se ha denominado Sistema de Neuronas Espejo o *Mirror Neuron System (MNS)*.

La propiedad esencial de las neuronas espejo (es decir, su activación por acciones ejecutadas y percibidas) tiene una aplicación clínica en el campo de la neurorrehabilitación. Este enfoque se basa en la presentación visual de acciones (por ejemplo, usando técnicas de realidad virtual) para aumentar la actividad en el MNS, ya que esta actividad puede facilitar la reorganización de las regiones motoras del cerebro afectadas por un accidente cerebrovascular. Este tipo de enfoque puede ser útil para rehabilitar pacientes que no pueden realizar algunos movimientos activos como consecuencia de un accidente cerebrovascular.

Los sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación de la acción se centran generalmente en la observación de un miembro que realiza diferentes tipos de acciones; por ejemplo, los pacientes pueden observar objetos virtuales que se aproximan y que son interceptados por brazos virtuales, activando así su MNS. Sin embargo, representar las extremidades en tales sistemas puede no ser necesario para producir actividad de espejo:

en un experimento anterior realizado en la Universidad de La Laguna se había demostrado que se puede producir una actividad extensa del MNS simplemente mediante la observación de una paleta virtual en movimiento.

El objetivo de la investigación aquí descrita fue explorar hasta qué punto la presencia de un miembro virtual es necesaria para producir actividad especular en un sistema de neurorrehabilitación basado en la observación de la acción. Esto se hizo usando una tarea de neurorrehabilitación de observación de acción y comparando condiciones que presentan o no presentan un miembro virtual a voluntarios sanos en un experimento de resonancia magnética funcional (fMRI). Sobre la base de investigaciones previas, se esperaba encontrar actividad espejo en ambas condiciones. En interés de esto recae en que, si las activaciones son similares en ambas condiciones, entonces habría implicaciones importantes para el desarrollo de entornos virtuales: se abriría la posibilidad de utilizar nuevas tareas que no incluyen miembros virtuales, dando más libertad para desarrollar entornos virtuales de neurorrehabilitación.

Métodos

Participaron 14 sujetos sanos (4 mujeres, 10 hombres) y diestros (edad media = 22,8; DE = 1,9). Tenían normal o corregida. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local (Universidad de La Laguna) y se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki.

Los participantes realizaron una tarea de neurorrehabilitación (Reh@Task), desarrollada por en el M-ITI, basada en la observación de acción que se muestra en la figura siguiente. Así, usando técnicas de realidad virtual, se presenta una tarea de cancelación con una imagen como objetivo entre 4 distractores (Ilustración 9). La tarea se resuelve moviendo un cursor virtual y colocándolo sobre el objetivo elemento durante 5 segundos. El sistema está programado para resolver las tareas automáticamente, presentándole al usuario ya sea 1) una mano virtual con un punto rojo debajo de la punta del dedo medio o 2) solo un punto rojo realizando la selección proceso. Una vez finalizada, la tarea reinicia el proceso con un nuevo objetivo y elementos distractores seleccionados al azar.



Ilustración 9: Tarea de neurorrehabilitación basada en la observación de acciones. Los participantes observaron los movimientos de una extremidad virtual con un punto rojo debajo la punta del dedo medio (condición mano, que se muestra

aquí), o movimientos equivalentes del punto rojo solo (condición punto, no mostrada aquí). En ambos casos, el punto rojo se mueve para llegar a la figura indicada en la esquina superior izquierda de la pantalla.

La prueba de resonancia magnética funcional incluyó tres condiciones: *punto*, *mano* y *fijación*. La condición de *punto* consistió en 6 bloques (58 s) de 11 ensayos cada uno, donde el participante observó los movimientos del punto. La condición de la *mano* era similar, pero en este caso apareció una extremidad virtual por encima del punto (como se observa en la imagen anterior). Los bloques de *punto* y *mano* se presentaron al azar y fueron precedidos por una tarea de *fijación* en la que el jugador miraba una cruz gris en medio de una pantalla negra (línea base). Se mantuvo la misma secuencia aleatoria de bloques para todos los participantes. Se instruyó a los participantes a centrarse en los movimientos del punto y la mano durante las condiciones correspondientes. Antes de la tarea de observación, los participantes jugaron una versión controlada a mano de la misma tarea durante 6 minutos para vincular esas acciones a su repertorio motor (mediante el uso de un joystick). Los estímulos visuales se administraron a través de gafas presentadoras de estímulos compatibles con MRI (Visuastim, Resonance Technology, Northridge, CA).

Las imágenes funcionales orientadas axialmente se obtuvieron en un escáner de MRI 3T Signa HD (GE Healthcare, Milwaukee, WI) usando una secuencia EPI gradiente eco y una bobina de cabeza de 8 canales (TR = 2000 mseg, TE = 21,6 mseg, FA = 75°, tamaño de matriz = 64 x 64 píxeles, 36 cortes, 4 x 4 mm en resolución de plano, espaciado = 4 mm, ST = 3,3 mm, adquisición intercalada). Los cortes se alinearon con la línea de la comisura anterior - comisura posterior y cubrieron todo el cerebro. También se obtuvieron imágenes anatómicas de alta resolución orientadas sagitalmente, como referencia anatómica. Se obtuvo una secuencia de pulsos rápida 3D SPGR (TR = 8,84 mseg, TE = 1,75 mseg, FA = 10°, tamaño de matriz = 256 x 256 píxeles, 1 x 1 mm en resolución de plano, espaciado = 1 mm, ST = 1 mm).

Los datos se preprocesaron y analizaron utilizando el software SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Las imágenes fueron realineadas espacialmente, normalizadas y suavizadas utilizando procedimientos estándar SPM12. Las tres condiciones se modelaron en la matriz de diseño de cada participante. Para cada sujeto se generaron mapas de activación aplicando estadísticos t para los contrastes *punto* > *fijación*, *mano* > *fijación*, *mano* > *punto* y *punto* > *mano*. Las imágenes generadas en estos contrastes de primer nivel se utilizaron en un análisis de grupo de efectos aleatorios. Los mapas estadísticos se establecieron con un umbral de $p < 0.05$ a nivel de vóxel, con corrección para comparaciones múltiples FDR y un tamaño de agrupación mínimo de 25 vóxeles.

Resultados

La siguiente imagen muestra las regiones del cerebro que fueron activadas por la tarea de neurorrehabilitación basada en la observación de la acción. La tarea se asoció con un aumento de la actividad en regiones frontoparietales bilaterales del MNS (lóbulo parietal, corteza premotora, parte caudal de la circunvolución frontal inferior) no solo cuando la mano virtual se estaba moviendo, sino también cuando la mano virtual estaba ausente y solo se movía el punto. Otras regiones visuomotoras situadas fuera del MNS, como el lóbulo occipital y el cerebelo, también se activaron bilateralmente en ambas condiciones. Y lo que es más interesante, no se encontraron diferencias significativas en la actividad cerebral entre y las condiciones de la mano y el punto (contrastos *mano* > *punto* y *punto* > *mano*).

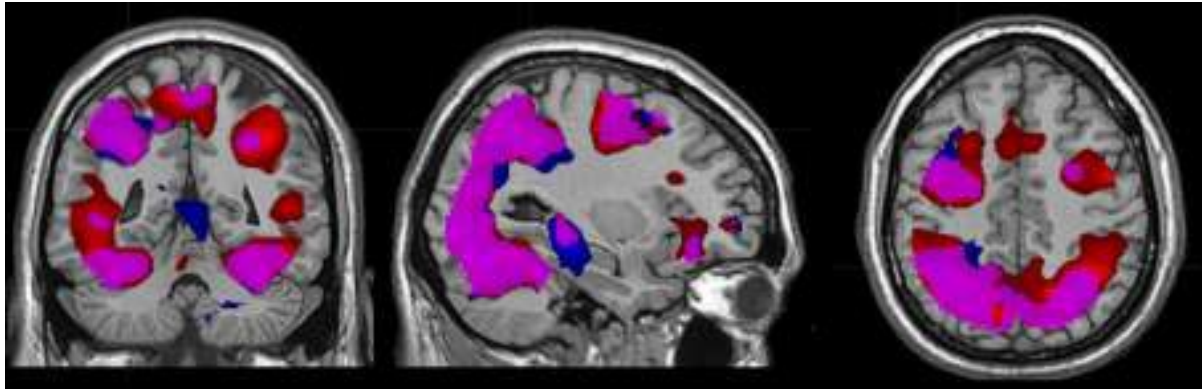


Ilustración 10: Mapas de activación

La tarea de neurorrehabilitación basada en la observación de acción se asoció con un aumento de actividad en el Sistema de Neuronas Espejo no sólo cuando la mano virtual se estaba moviendo, sino también cuando la virtual la mano estaba ausente y solo el punto se movía (Ilustración 10). Las regiones coloreadas en azul se activaron solo en condición manual (contraste *mano* > *fijación*); regiones coloreadas en rojo se activaron solo en la condición de *punto* (contraste *punto* > *fijación*); las regiones coloreadas en violeta representan regiones activadas en ambas condiciones (en ambos contrastes). Los contrastes *mano* > *punto* y *punto* > *mano* no mostraron resultados significativos. Análisis de grupo, $N = 14$, $p < 0.05$ (corrección FDR para comparaciones múltiples).

Conclusiones

Como esperábamos, las dos condiciones principales (*mano* / *punto*) de la tarea de observación de la acción activaron el Sistema de Neuronas Espejo (MNS) de los participantes. En la condición *mano*, los participantes estaban observando los movimientos de un brazo virtual, por lo que encontrar actividad en el Sistema de Neuronas Espejo es consistente con investigaciones previas sobre sistemas de rehabilitación de observación de acción que han presentado extremidades virtuales en sus tareas. Con respecto a la condición *punto*, también encontramos actividad en el MNS, aunque los participantes solo observaban ahí los movimientos de un punto. Esto también es consistente con investigaciones anteriores que muestran que la actividad MNS se puede producir simplemente mediante la observación de una herramienta virtual moviéndose.

Más interesante aún es que se compararon directamente dos condiciones que solo diferían en la presencia o ausencia de una extremidad virtual, y no se encontraron diferencias significativas en la actividad asociada del MNS. De esta forma, la actividad que se encontró durante la condición *mano* no parece estar tan directamente relacionado con la observación de la extremidad, sino más bien con la observación de acciones que habían sido previamente vinculadas al repertorio motor del observador durante el período de práctica.

Estos resultados pueden resultar de gran interés para investigadores y desarrolladores de sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación de acciones, ya que podrían usarse para hacer que los sistemas sean más atractivos para los pacientes (por ejemplo, combinando diferentes tipos de tareas, que incluyan o no miembros virtuales). De este modo, se puede ayudar al paciente a adherirse a estas terapias.

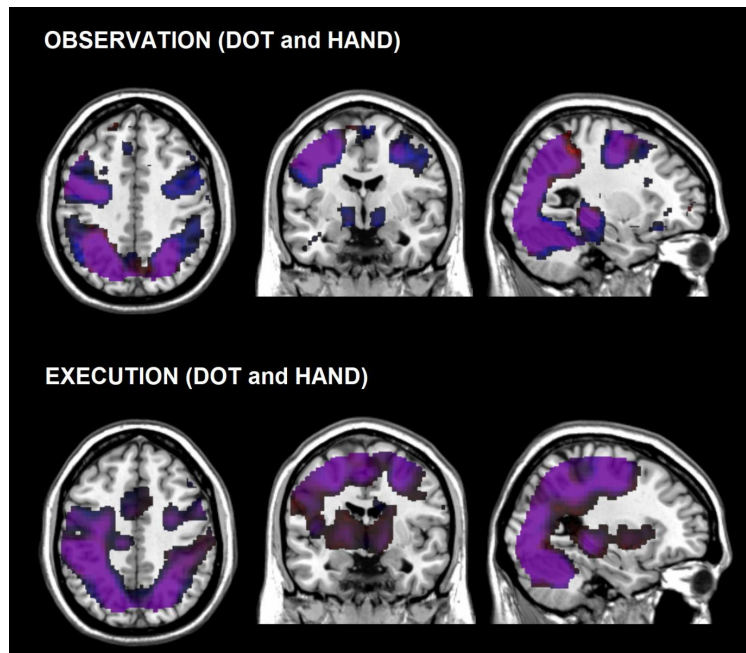
2- Es necesario mostrar miembros virtuales en los sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación? (II – observación y ejecución) (Estudio anterior ampliado, con observación y ejecución de acciones, usando fMRI, y N=25)

El trabajo explicado en el apartado anterior se ha ampliado, aumentando la muestra y analizando condiciones de ejecución en las que los participantes estaban controlando (y no solo observando) elementos virtuales (también punto o mano) mientras se medía su actividad cerebral mediante fMRI.

Añadir el análisis de condiciones de ejecución resulta interesante porque durante la terapia de observación de la acción, normalmente se pide a los pacientes que *observen* diferentes acciones motoras, por ejemplo, movimientos de alcance del brazo o tareas motoras relacionadas con objetos. Pero también se puede pedir a los pacientes *que practiquen las mismas acciones* en el caso de que les sea posible (la capacidad para ejecutar tales acciones depende de las regiones cerebrales afectadas y de la etapa de recuperación). Varias revisiones cuantitativas recientes de ensayos controlados aleatorios han demostrado que la terapia de observación de acción puede ser beneficiosa para mejorar la función motora de las extremidades superiores en personas con accidente cerebrovascular, y muchas veces estos ensayos incluyen condiciones de ejecución.

El experimento constaba de dos partes diferentes, cada una correspondía a una secuencia de fMRI. Durante una parte (ejecución), los participantes tuvieron que resolver la tarea de cancelación utilizando su mano derecha y un joystick para controlar el cursor virtual. Durante la otra parte (observación), el sistema resolvió automáticamente la tarea de cancelación mientras los participantes permanecían inmóviles observando las acciones mostradas. Ambas tareas estaban divididas en condiciones de *punto*, *mano* y *fijación*, como se indicó en el apartado anterior. Las imágenes se adquirieron con los parámetros indicados anteriormente y se analizaron de una manera similar utilizando el software SPM.

Los resultados obtenidos son consistentes con los del experimento de observación explicado anteriormente. Es decir, de nuevo, la actividad cortical asociada a la tarea es similar cuando el miembro virtual está presente o cuando únicamente es el punto el que realiza las acciones. Y esto sucede no sólo en las condiciones de observación, sino que también pasa en las de ejecución, como se muestra en la imagen siguiente:



*Ilustración 11: Las comparaciones entre las condiciones de punto y mano revelaron activaciones similares tanto en las tareas de ejecución como en las de observación ($p < 0,05$ FDR corregido a nivel de vóxel). **Arriba:** la tarea de observación se asoció con activaciones en el Sistema de neuronas espejo (y otras regiones visuomotoras) no solo cuando la mano virtual se estaba moviendo, sino también cuando la mano virtual estaba ausente y solo el punto se movía. Se activaron vóxeles azules en la condición de observación de la mano (contraste observación de mano > fijación); los vóxeles rojos se activaron en la condición de observación del punto (contraste observación de punto > fijación); los vóxeles violetas (la mayoría) se activaron en ambas condiciones (se observa que se encontraron regiones de activación similares para ambos contrastes). Los contrastes observación de mano > observación de punto y observación de punto > observación de mano no mostraron resultados significativos, lo que también indica la similitud de la actividad cerebral asociada a ambas condiciones. **Abajo:** La tarea de ejecución también se asoció con activaciones (en el Sistema de Neuronas Espejo y otras regiones visuomotoras, vóxeles violetas) que eran similares cuando la mano virtual estaba presente (contraste ejecución con mano > fijación; vóxeles azules) o ausente (ejecución con punto > fijación; vóxeles rojos). Los contrastes ejecución con mano > ejecución con punto y ejecución con punto > ejecución con mano no mostraron resultados significativos, lo que también indica la similitud de la actividad cerebral asociada a ambas condiciones.*

Para resumir los resultados, se puede decir que: (1) la tarea de neurorrehabilitación (tanto en la versión ejecutada como en la observada) se asoció a extensas activaciones en el Sistema de Neuronas Espejo, y (2) la presencia del miembro virtual no fue relevante para obtener tales activaciones (Ilustración 11).

Estos resultados tienen interesantes implicaciones para los sistemas de neurorrehabilitación basada en la observación. En esos sistemas, el paciente observa acciones motoras, seguidas o no por la ejecución de las mismas acciones (dependiendo de las capacidades motoras del paciente). De hecho, en la mayoría de los ensayos clínicos que se han realizado sobre este tema, la observación de la acción fue seguida de la ejecución de la acción, aumentando la complejidad de la tarea a lo largo del curso de formación, o cuando el participante pudo realizarla. Nuestros resultados indican que para los dos componentes de los tratamientos de neurorrehabilitación basada en la observación (es decir, observación de la acción y ejecución de la acción), las activaciones deseadas en la corteza motora que constituyen la base fisiológica de la terapia se pueden obtener sin tener que recurrir a la presencia de una extremidad virtual.

Al reducir la necesidad de mostrar una extremidad virtual, nuestros resultados abren la posibilidad de utilizar diferentes tareas nuevas, que dan más libertad para desarrollar los sistemas de rehabilitación. Por ejemplo, en algún momento el diseñador del sistema podría encontrar interesante agregar una tarea en particular en la que la presencia

de una extremidad virtual no es necesaria o no tiene sentido. Además, la diversificación de las tareas (incluyendo o no en ellas un miembro virtual) también podría ser útil para hacer el sistema más atractivo para los pacientes.

Se abre también la posibilidad de usar como tareas de neurorrehabilitación basada en la observación otros sistemas virtuales que no fueron creados específicamente con fines terapéuticos; es decir, videojuegos recreativos comerciales (por ejemplo, desarrollos para Nintendo Wi, Microsoft Xbox o Sony PlayStation). En muchos casos, estos videojuegos no incluyen un miembro efector visible, pero nuestros resultados señalan que la observación (combinada con la ejecución cuando sea posible) de las acciones realizadas allí podría ser útil para activar los sistemas motores cerebrales de los pacientes (nótese que la observación de los videojuegos puede ser muy motivadora para los pacientes: a un gran número de personas les gusta ver a otros jugar, por ejemplo, mediante transmisiones en vivo por Internet en servicios como Twitch).

NOTA: Se está terminando un manuscrito a partir de este trabajo que será remitido próximamente a una de las principales revistas de las áreas relacionadas.

b. Tarea seguimiento continuo y eyetracking (continuous tracking task)

A lo largo del proyecto hemos desarrollado y puesto a punto un entorno experimental que permite realizar estudios sobre la reorganización de la función cerebral asociada a la neurorrehabilitación basada en el control de objetos virtuales con los ojos. Partiendo de nuestra experiencia anterior, durante el proyecto *se ha desarrollado un entorno virtual compatible con resonancia magnética en el que los sujetos pueden controlar objetos virtuales con sus movimientos oculares utilizando eye tracking, o también con la mano utilizando un joystick*. De este modo, se pueden hacer y se han hecho estudios de la actividad motora relacionada con el control ocular o manual de los objetos, de aprendizaje en una de las dos modalidades de control o de transferencia del aprendizaje motor de un efector a otro (ojo/mano), dentro y fuera del entorno de resonancia magnética.

Para nuestros estudios, y tras diferentes revisiones de la literatura y pruebas en resonancia magnética, nos hemos decantado a utilizar tareas de seguimiento que básicamente consisten en una señal de entrada continua (el objetivo) que el sujeto debe tratar de hacer coincidir lo más cerca posible con su respuesta de salida controlando la posición de un sensor. Este tipo de tarea se considera una poderosa herramienta para estudiar el sistema sensorial-motor humano, y se han aplicado en diferentes experimentos de neuroimagen. Conductualmente, un aumento de la precisión en la tarea de seguimiento reflejaría mejoras en el control motor generalizado, y resultan adecuadas para estudiar el aprendizaje motor o la transferencia del aprendizaje entre efectores (en nuestro caso ojo y mano). En la siguiente imagen se muestra un ejemplo de uso (Ilustración 12).

Este trabajo se ha presentado en el 17th National Congress of the Spanish Society of Neuroscience:

J. Gebert, C. Modroño, E. Hernández Martín, J. Plata-Bello, J. M. Pérez-González, L. García-Alonso, F. Marcano and J.L. González-Mora (2017). Neural effects of training the eye to control virtual objects: a fMRI pilot study. 17th National Congress of the Spanish Society of Neuroscience, 2017.

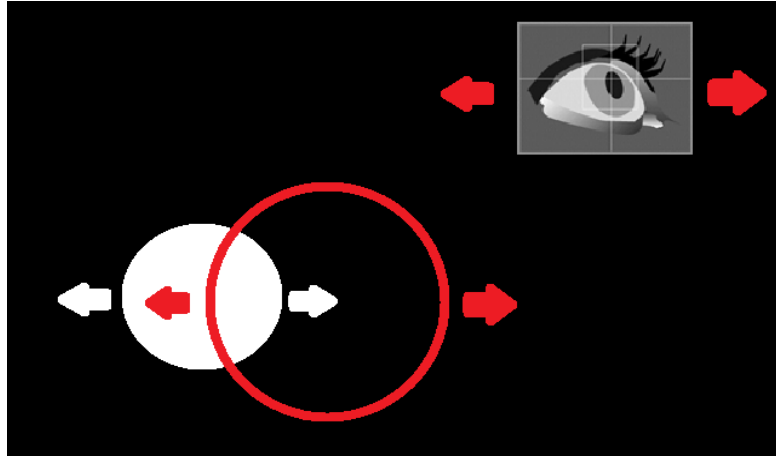


Ilustración 12: En el entorno virtual, un participante controla con sus ojos (utilizando un sistema de eye tracking) la circunferencia roja, para perseguir al objetivo (un círculo blanco que se movía con un grado de libertad: izquierda / derecha). Mientras, se registran medidas para determinar la precisión en la tarea.

1- Correlatos neurales del entrenamiento ocular en el control de objetos virtuales: un estudio de resonancia magnética funcional

En un estudio anterior de resonancia magnética funcional, hemos demostrado que el control activo de elementos virtuales con el ojo aumenta la actividad neural en las regiones cerebrales sensitivomotoras (modroño et al., 2015). Este hecho tiene una aplicación potencial en el campo de la neurorrehabilitación, como una nueva aproximación para generar activación del sistema sensoriomotor y apoyar la recuperación de las funciones motoras. Debido a que los efectos del entrenamiento intensivo no fueron estudiados en el trabajo mencionado, hemos realizado un estudio que investiga cambios en la actividad cerebral relacionados con la práctica en el control ocular de objetos virtuales.

Materiales y métodos

Una voluntaria sana (19 años) fue entrenada en el control de un objeto virtual con la mirada mediante el uso de un sistema de seguimiento ocular. La tarea consistió en el seguimiento continuo de un objetivo que se movía en una forma de onda seno-coseno. La tarea se realizó, en este orden, y siempre en modalidad ocular durante una sesión inicial de fMRI (línea base), durante una segunda sesión de fMRI antes del entrenamiento (sesión de control), durante dos semanas de práctica y durante una prueba de retención final en una tercera sesión de fMRI. Los datos se registraron en un escáner de resonancia magnética de 3 Teslas y se analizaron utilizando el software de neuroimagen SPM.

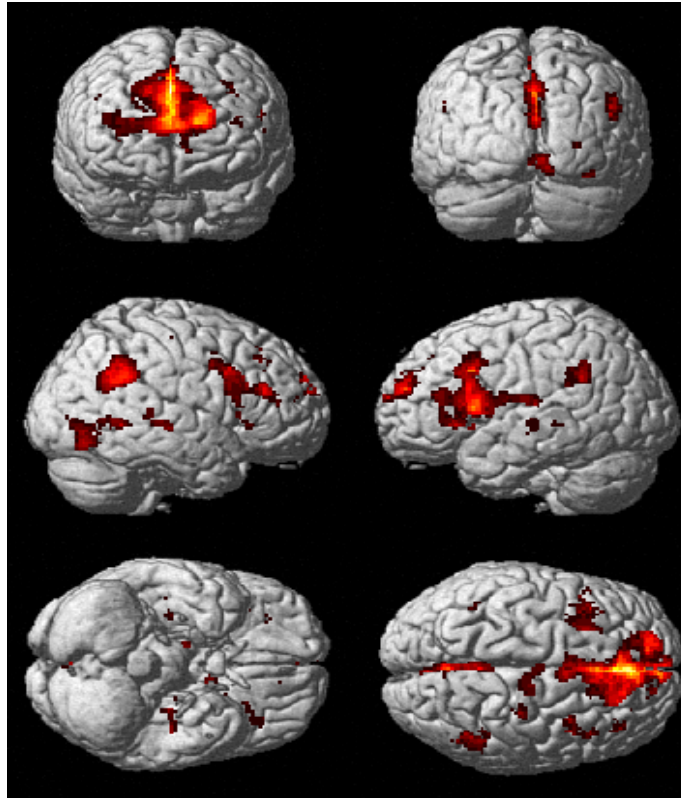


Ilustración 13: Incrementos de la actividad cerebral después de dos semanas de entrenamiento ($p < 0.05$, FDR).

Resultados

Después del período de entrenamiento, se observaron aumentos de actividad en varias regiones motoras, incluida el área motora suplementaria y la corteza premotora. Estos cambios no se observaron en la sesión de control de resonancia magnética funcional antes de la práctica.

El entrenamiento en el control ocular de objetos virtuales puede inducir cambios neuronales en las regiones motoras, lo que resulta interesante para el campo de la neurorrehabilitación para estimular redes neuronales dañadas

2- Correlatos neurofuncionales de la transferencia motora del ojo a la mano.

El término aprendizaje motor se refiere al aumento en la precisión de movimientos con práctica. Este proceso es muy dependiente de la plasticidad neuronal y se puede dividir en una etapa temprana con mejoras rápidas que ocurren dentro de una sola sesión de entrenamiento, y una etapa tardía con mejoras más lentas que ocurren a lo largo del curso de múltiples sesiones de entrenamiento.

Un resultado importante del aprendizaje motor es la transferencia motora, un concepto que se refiere a la aplicación de una habilidad aprendida en un nuevo contexto. Esta capacidad de generalizar habilidades a nuevas condiciones y tareas puede ser muy útil en la vida diaria para optimizar el tiempo y esfuerzo durante el proceso de aprendizaje, y ha captado el interés de investigadores del aprendizaje motor durante muchos años.

Un importante tipo de transferencia motora ocurre cuando una tarea se realiza con un nuevo efector, diferente al utilizado en el periodo de entrenamiento. Investigaciones anteriores han informado la transferencia de habilidades motoras entre efectores como manos, miembros inferiores, dedos, tobillos o codos.

Sin embargo, hasta el momento no se había estudiado la transferencia del aprendizaje motor entre el ojo y la mano, ni sus correlatos neuronales. Estudiar esta transferencia y sus correlatos neurofuncionales resulta esencial para poder desarrollar una nueva aproximación a la rehabilitación basada en el control de objetos con los ojos, ya que los pacientes, tras el ACV tendrán que entrenar en la modalidad de control ocular para finalmente transferir estas habilidades adquiridas a los miembros afectados, y además la actividad cerebral subyacente generada por este aprendizaje y transferencia es potencialmente beneficiosa para la recuperación.

Por este motivo, en este trabajo se ha investigado la transferencia del aprendizaje motor del ojo a la mano y sus correlatos neurales mediante resonancia magnética funcional (fMRI) y una tarea sensoriomotora consistente en el seguimiento continuo de un objetivo virtual.

Materiales y métodos

Se utilizaron dos grupos de participantes (experimental y control) reclutados entre estudiantes universitarios que participaron voluntariamente en el experimento. El grupo experimental estaba formado por 16 participantes (13 mujeres y 3 hombres) entre 18 y 31 años (media = 21,27; SD = 3,56).

El grupo control estaba igualado al experimental, teniendo 16 participantes (13 mujeres y 3 hombres) entre 18 y 30 años (media = 21,77; SD = 2,84). No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los grupos ($t(30) = -0.44$, $p = 0.660$). Todos los participantes eran diestros y neurológicamente sanos. Tenían una visión normal o corregida a la normal. Dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local (Universidad de La Laguna: número de registro: CEIBA 2015-0178) y fue realizado en acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Tarea: Los participantes intervinieron en el seguimiento continuo de un objetivo que se movía horizontalmente en una forma de onda tipo seno-coseno (Fig.3). Un aumento de la precisión en la tarea de seguimiento reflejaría mejoras en el control motorizado generalizado. El objetivo aparecía en una pantalla negra representado mediante un círculo gris, y el participante tuvo que rastrearlo con un círculo rojo (cursor). Las trayectorias de estos dos objetos virtuales no dejaron rastro. Se desarrolló un software personalizado con Visual C # y DirectX para implementar la tarea. El patrón seno-coseno se construyó utilizando la siguiente ecuación con la siguiente forma general (Wulf & Schmidt, 1997), donde los coeficientes fueron seleccionados al azar desde 5.0 a -5.0:

$$F(x) = b_0 + a_1 \sin(x) + b_1 \cos(x) + a_2 \sin(2x) + b_2 \cos(2x) + \dots + a_6 \sin(6x) + b_6 \cos(6x).$$

El primer día de la exploración, todos los participantes realizaron la tarea de seguimiento continuo dentro del escáner de resonancia magnética (evaluación previa al entrenamiento) usando su mano derecha y un joystick. Después de lo cual, únicamente el grupo experimental practicó una versión de la tarea controlada por los ojos durante cinco días hábiles consecutivos fuera del escáner de resonancia magnética utilizando un sistema de seguimiento ocular. Una semana después de la primera sesión de escaneo, todos los participantes fueron escaneados nuevamente (evaluación posterior al entrenamiento), repitiendo la tarea de evaluación manual previa al entrenamiento, como indica la siguiente figura (Ilustración 14).

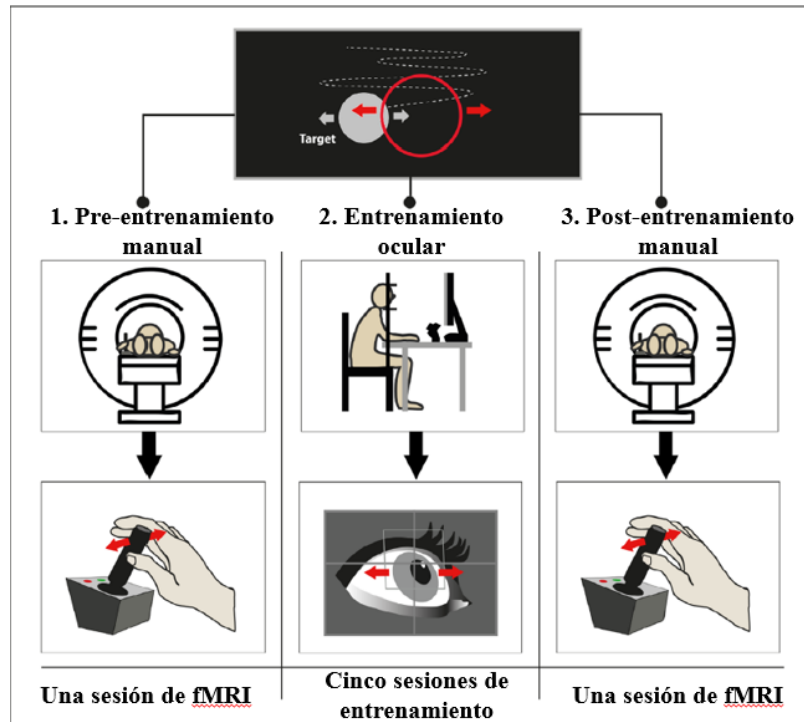


Ilustración 14: Diseño experimental. Los participantes controlaron el círculo rojo para rastrear el círculo gris (objetivo) que se movía horizontalmente en una forma de onda seno - coseno (parte superior de la figura). Las flechas grises / rojas y las curvas de puntos

Medidas de fMRI

Los participantes recibieron instrucciones de perseguir el objetivo en movimiento con la mayor precisión posible y de centrar su mirada en la cruz gris durante los bloques de fijación, sin mover la mano. Se pidió a los participantes que movieran la cabeza y el tronco lo menos posible durante el experimento. Después de lo cual tuvieron una sesión de práctica de 5 minutos dentro del escáner de resonancia magnética para familiarizarse con la tarea motora. Los participantes realizaron la tarea por utilizando un joystick compatible con MRI (Resonance Technology, Inc., Northridge, California). La sesión de fMRI consistió en 10 bloques de seguimiento de 20 s, separados por bloques de fijación de 20 s. El primer y último bloque de la sesión fueron bloques de fijación. La tarea de seguimiento de fMRI fue la misma para la evaluación previa al entrenamiento y evaluación posterior a la capacitación, y todos los participantes utilizaron los mismos conjuntos de coeficientes (generados aleatoriamente). Se generaron diez conjuntos diferentes de coeficientes para la tarea de seguimiento de fMRI (uno por bloque de seguimiento). Se administraron estímulos visuales a través de gafas compatibles con IRM (Visuastim, Resonance Technology, Inc.). Las gafas tenían una resolución de 800×600 píxeles, profundidad de color de 32 bits y una frecuencia de actualización de 60 Hz. El ángulo de visión correspondió a 30×22.5 . Los registros se guardaron para su posterior análisis. Los registros de un participante del grupo experimental se perdieron debido a problemas técnicos. Como medida comportamental suplementaria, los movimientos oculares se registraron usando un sistema de seguimiento ocular compatible con MRI (MReyetracking, Resonance Technology Company, Northridge, CA), que rastreó el punto de mira del participante con una resolución temporal de 30 Hz.

Entrenamiento motor

Después del primer escáner de MRI, los participantes que pertenecían al grupo experimental fueron realizaron cinco sesiones de entrenamiento en un laboratorio conductual silencioso. Durante los días de práctica, los participantes se sentaron enfrente de un monitor (U2410 2400, Dell Technologies, Round Rock, TX) y utilizaron

la mirada para realizar la tarea de seguimiento. Esto fue hecho mediante el uso de un sistema de seguimiento ocular (Eye Tribe Tracker, The Eye Tribe ApS, Copenhagen, Dinamarca) que rastrea el punto de mira del participante (es decir, dónde está mirando) en tiempo real (frecuencia de muestreo: 30 Hz; precisión: 0.5 (promedio); resolución espacial: 0.1 [RMS]; operando rango: 45–75 cm). Este sistema incluye un kit de desarrollador de software (SDK) que permitió que nuestra tarea desarrollada a medida interactuara perfectamente con el rastreador ocular. Usando este SDK, las coordenadas horizontales del punto de mirada sin procesar se transformaron linealmente en posiciones del círculo de seguimiento, lo que permitió al participante controlarlo en tiempo real. Los registros se guardaron para su posterior análisis.

El sistema de seguimiento ocular se calibró siguiendo las instrucciones del manual del usuario para cada participante y sesión de entrenamiento, y la posición de la cabeza se fijó con un soporte para la frente, a una distancia de 65 cm de la pantalla. La luz y la temperatura del laboratorio y la posición de los participantes fueron similares durante todo el experimento. Todos los participantes realizaron el entrenamiento de la misma manera.

Los participantes realizaron seis sesiones de entrenamiento por día (con un breve período de descanso entre sesiones donde se les permitió moverse para favorecer su comodidad). Cada entrenamiento consistió en 10 bloques de seguimiento de 30 s; los bloques de seguimiento estaban separados por una pantalla de fijación de 7.5 s. Esto hace un total de 300 bloques de entrenamiento por participante (5 días / participante \times 6 sesiones / día \times 10 bloques / sesión), y el tiempo total de entrenamiento fue de 2.5 horas. Durante el período de entrenamiento, un conjunto diferente de coeficientes se generó aleatoriamente para cada bloque para cada sesión, día y participante.

Obtención de imágenes de resonancia magnética

Las imágenes funcionales orientadas axialmente se obtuvieron mediante un escáner 3T Signa HD MR (GE Healthcare, Waukesha, WI) utilizando una imagen de eco planar, secuencia de eco degradado, y una bobina principal de ocho canales (TR = 2000 ms, TE = 22 ms, ángulo de giro = 75, tamaño de la matriz = 64×64 píxeles, 36 cortes, 4×4 mm en resolución plana, espaciado entre cortes = 4 mm, grosor de corte = 3.3 mm, adquisición intercalada). Los cortes se alinearon con la línea la comisura anterior y la comisura posterior y cubrieron todo el cerebro. El escaneo funcional fue precedido por 18 s de escaneo simulado para asegurar el estado estacionario de magnetización del tejido. Se adquirieron un total de 210 volúmenes durante cada una de las dos secuencias funcionales (evaluación previa al entrenamiento / evaluación posterior al entrenamiento) realizadas para cada participante. También se obtuvieron imágenes anatómicas de alta resolución orientadas sagitalmente como referencia anatómica. Así, se usó una secuencia de pulso graduada rápida en 3D (TR = 8.8 ms, TE = 1.7 ms, ángulo de giro = 10, tamaño de matriz = 256×256 píxeles, 1×1 mm en resolución plana, espacio entre cortes = 1 mm más 0 mm de espacio entre cortes, espesor del corte = 1 mm).

Las imágenes de fMRI fueron procesadas usando métodos estándar con el software SPM.

Se utilizó un diseño de bloques en el contexto de un modelo lineal general, para el análisis de sujetos individuales (primer nivel), para buscar diferencias en actividad cerebral durante los períodos de seguimiento y los períodos de fijación. La matriz de diseño incluyó dos sesiones de fMRI (pre-test, post-test) con dos condiciones cada una (seguimiento y fijación). Por tanto, se incluyeron cuatro condiciones en la matriz de diseño: *seguimiento pre*, *fijación-pre*, *seguimiento-post* y *fijación-post*.

Se generaron mapas de activación para cada sujeto aplicando t estadísticas. Dos contrastes de interés se calcularon en el primer nivel: *seguimiento-pre* > *fijación-pre* y *seguimiento-post* > *fijación-post*.

Las imágenes de contraste de primer nivel se utilizaron luego en un análisis de grupo (segundo nivel) mediante ANOVA de medidas repetidas. El análisis se realizó utilizando un diseño factorial 2x2 (grupo: experimental, control) \times (día: evaluación de la mano pre entrenamiento, evaluación de la mano post entrenamiento) diseño factorial completo. Luego se aplicaron contrastes t direccionales para probar (a) la interacción entre grupo y día y (b) los efectos simples del día en cada grupo.

Análisis de medidas conductuales

El rendimiento motor se evaluó utilizando el error absoluto medio (MAE). Esta medida indica la distancia promedio entre el objetivo y el círculo de seguimiento siendo la medida de precisión general más utilizada en las tareas de seguimiento. Partiendo de los registros manuales y del ojo, se calculó el error absoluto medio de seguimiento para la evaluación previa al entrenamiento y la evaluación posterior al entrenamiento de cada participante, y también para cada día de práctica en los sujetos del grupo experimental. Los cambios en la precisión relacionados con las sesiones de práctica se analizaron mediante el análisis de varianza de dos maneras diferentes: intragrupo para la tarea controlada por el ojo (grupo experimental) y entre grupos para la tarea controlada por la mano.

Resultados

El entrenamiento ocular en la tarea produjo un mejor rendimiento no sólo en la misma modalidad de control ocular (aprendizaje motor) sino también en la modalidad de control manual (transferencia motora), tal y como muestran las imágenes siguientes (Ilustración 15).

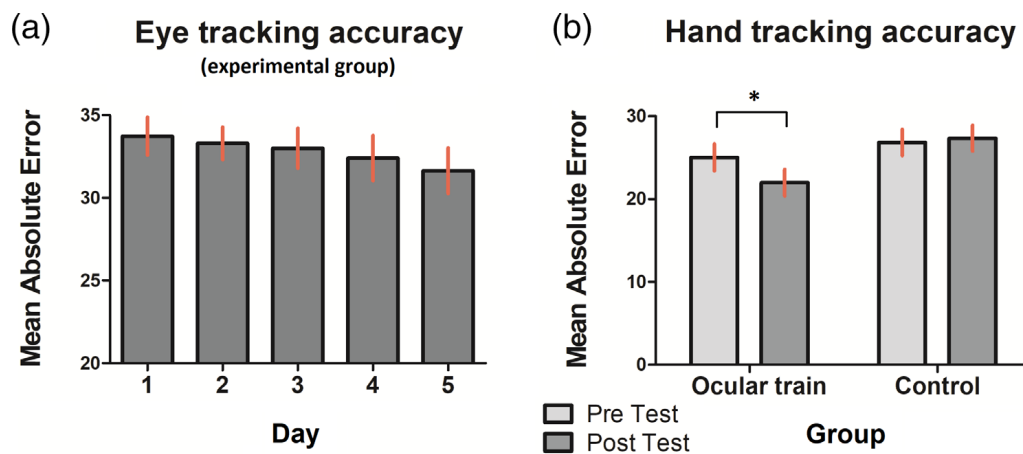


Ilustración 15: Resultados conductuales. (a) Grupo experimental (entrenamiento ocular). Las puntuaciones de precisión en la modalidad de control ocular mostraron un mejor rendimiento según avanzan las sesiones de entrenamiento ($p < .05$). (b) Las puntuaciones de precisión

Los resultados neuronales mostraron que la transferencia motora de ojo a mano que se observó en el grupo entrenado, estaba asociada a incrementos de actividad en la corteza motora, los ganglios basales y el cerebelo, lo que es consistente con investigaciones previas centradas en otros efectores. En la siguiente imagen se pueden observar estas activaciones.

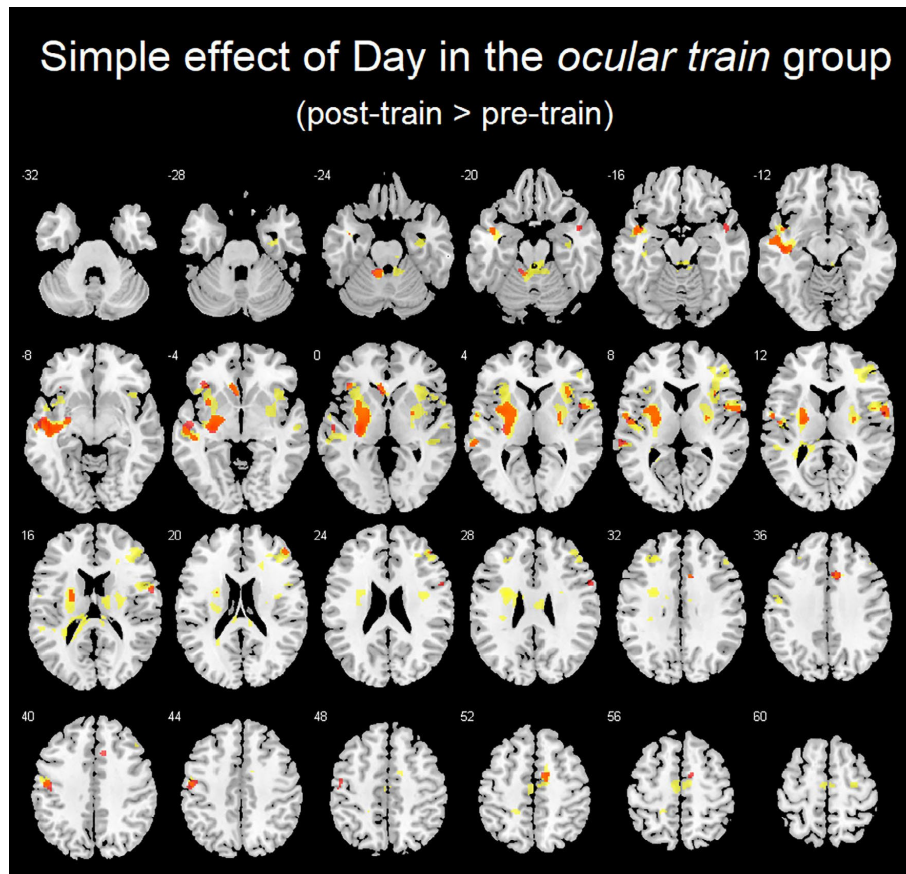


Ilustración 16: Activaciones neuronales asociadas a la transferencia oculomanual del aprendizaje motor. Vóxeles en naranja: regiones que se activaron tras el entrenamiento en el grupo experimental (pero no en el grupo de control); muchas de las activaciones se encuentran en regiones motoras (por ejemplo, giro precentral, ganglios basales y cerebelo). [Nota: los vóxeles en amarillo son las regiones en las que se encontró una interacción grupo \times día significativas, $p < .05$ corrección FDR en el nivel de vóxel].

Conclusiones

Este trabajo muestra que hay habilidades motoras oculares adquiridas (específicamente, el control ocular de objetos virtuales) que se puede transferir a la mano después algunas sesiones de entrenamiento ocular. Además, esta transferencia entre efectores se ve acompañada de aumentos de la actividad neural en regiones motoras corticales y subcorticales. En el contexto de la literatura previa sobre aprendizaje motor y transferencia motora, particularmente, estudios de neuroimagen que muestran que regiones similares contribuyen a la transferencia motora entre miembros, los resultados indican que la corteza motora, los ganglios basales y el cerebelo apoyan la transferencia motora entre el ojo y la mano. Estos resultados pueden ser de interés en neurorrehabilitación para activar los sistemas motores y ayudar en la recuperación de funciones motoras en pacientes con accidente cerebrovascular o en trastornos del movimiento.

Este trabajo de investigación ha sido recientemente publicado en la revista Human Brain Mapping, que ocupa el segundo lugar en cuanto a factor de impacto en la categoría de neuroimagen:

Modroño C, Socas R, Hernández-Martín E, et al. Neurofunctional correlates of eye to hand motor transfer. Human Brain Mapping. 2020;41(10):2656-2668.

<https://doi.org/10.1002/hbm.24969>

3- Transferencia óculo-manual del aprendizaje motor: estudio de conectividad funcional

Partiendo de los datos recogidos en el experimento explicado anteriormente, se ha realizado un estudio de conectividad funcional. El concepto de conectividad funcional se refiere a la dependencia temporal de los patrones de activación neuronal de regiones cerebrales que se encuentran separadas anatómicamente. Este método de estudio mide el nivel de coactivación de series temporales entre distintas regiones cerebrales utilizando imágenes de fMRI obtenidas en estado de reposo o, como en nuestro caso durante la ejecución de una tarea, reflejando la comunicación regional.

La transferencia motora es la aplicación de una habilidad motora aprendida en un nuevo contexto. Algunos trabajos han estudiado las bases neuronales de este tipo de transferencia, pero no se han centrado en la conectividad funcional subyacente. El objetivo fue estudiar la conectividad funcional subyacente a la transferencia motora ojo-mano. Participaron 32 voluntarios sanos divididos en un grupo experimental y control. En un escáner de MRI realizaron una tarea de seguimiento donde perseguían un círculo moviendo un joystick con la mano derecha antes y después de cinco días de entrenamiento en la misma tarea, pero controlada con movimientos oculares. Las imágenes obtenidas se analizaron utilizando el software CONN de conectividad funcional.

Resultados

Tras el entrenamiento ocular observamos mejoras en la ejecución manual de la tarea (transferencia motora). Independientemente del entrenamiento, durante la tarea manual se observan correlaciones entre ROIs (regiones de interés) en áreas motoras (corteza motora primaria, somatosensorial, cerebelo y putamen) y numerosos vóxeles del cerebro. También se observan conexiones entre la corteza motora primaria y otras ROIs corticales (corteza somatosensorial) y subcorticales (cerebelo y putamen). Además, se observan variaciones de conectividad funcional en áreas motoras y somatosensoriales asociadas al entrenamiento ocular. En las siguientes imágenes se muestran estos resultados (Ilustración 17).

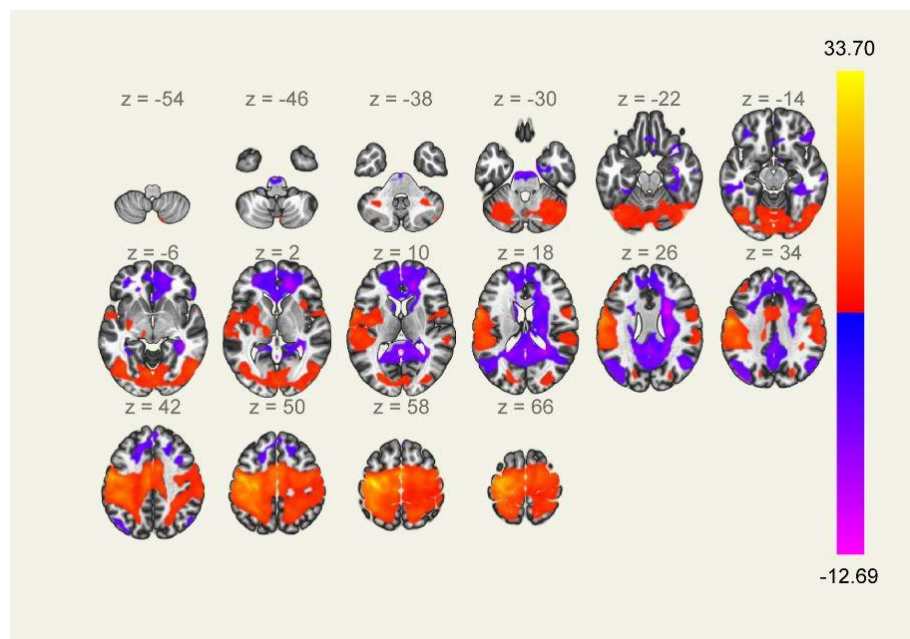


Ilustración 17: Resultados de conectividad funcional “seed-to-voxel” tomando como semilla la corteza motora primaria (M1, área 4 de Brodmann) del hemisferio izquierdo mientras que la inferior. Se puede observar correlaciones positivas de dicha semilla con los ganglios basales, el área suplementaria motora, la corteza premotora, la corteza somatosensorial, el cerebelo y su región contralateral correspondiente.

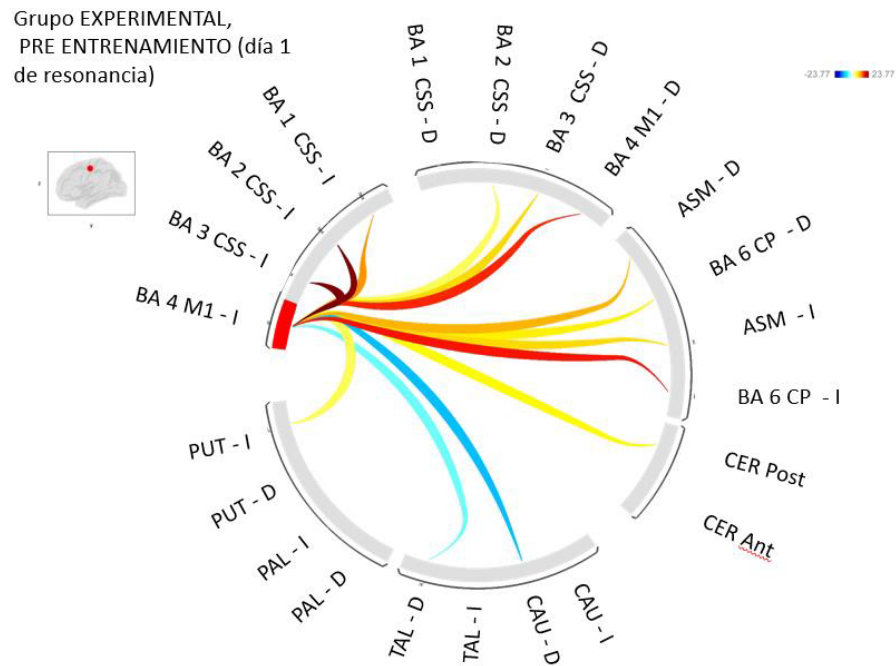


Ilustración 18: Resultados de conectividad funcional “ROI-to-ROI” (región a región). Conectoma del área motora primaria de la mano izquierda. Grupo experimental, pre entrenamiento (día 1 de resonancia). Se observan correlaciones positivas (en rojo) del área motora primaria del hemisferio izquierdo con el área somatosensorial primaria ipsilateral y contralateral.

También se puede ver correlaciones positivas con otras regiones motoras corticales como el área suplementaria motora izquierda y derecha, la corteza premotora bilateralmente, el cerebelo posterior y el putamen izquierdo. También, se puede apreciar correlaciones negativas (en azul) con el caudado y el tálamo derecho.

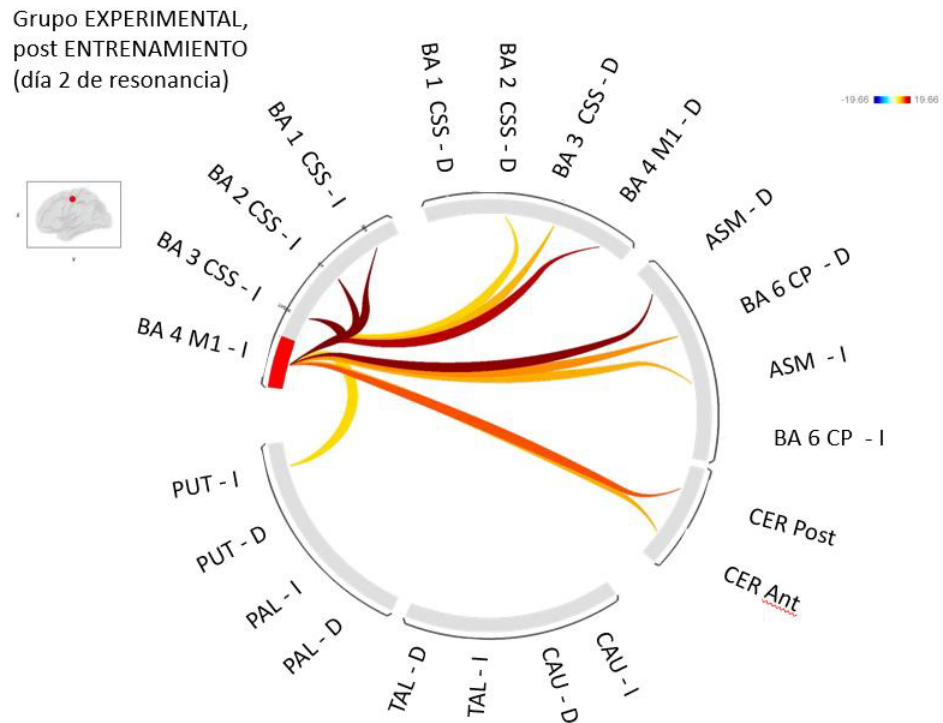


Ilustración 19: Resultados de conectividad funcional “ROI-to-ROI” (región a región). Conectoma del área motora primaria de la mano izquierda. Grupo experimental post entrenamiento (día 2 de resonancia). Se observa las correlaciones positivas (en rojo) del área motora primaria del hemisferio izquierdo con el área somatosensorial primaria ipsilateral y contralateral (menos el área de Brodmann 1 contralateral). También se puede ver correlaciones positivas (en rojo) con otras regiones motoras corticales como el área suplementaria motora izquierda y derecha, la corteza premotora derecha, el cerebelo posterior y cerebelo anterior, y el putamen izquierdo.

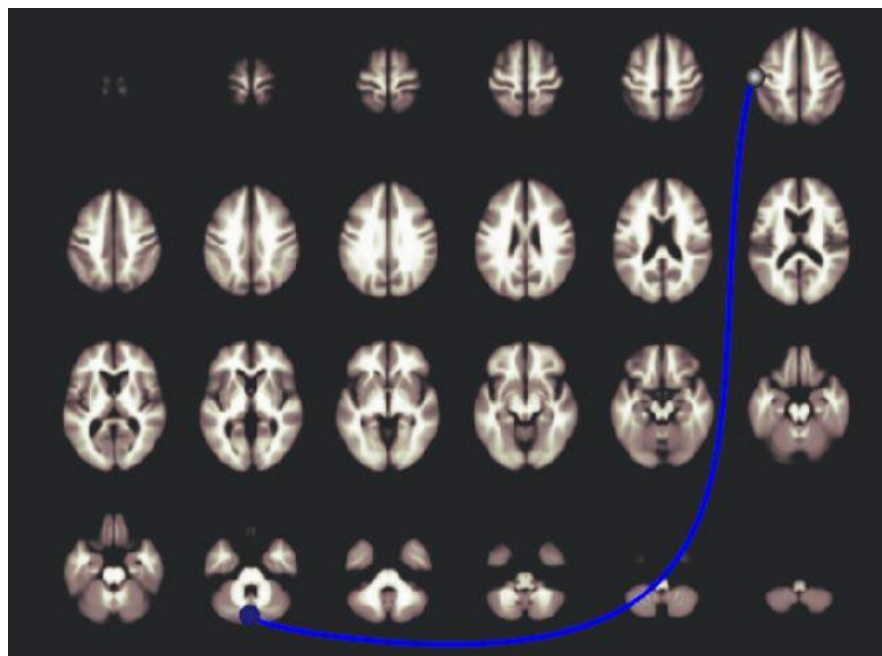


Ilustración 20: Resultados de conectividad funcional “ROI-to-ROI” en donde se muestra (curva azul) la disminución de correlación que existe entre la corteza somatosensorial izquierda y el cerebelo posterior después del entrenamiento

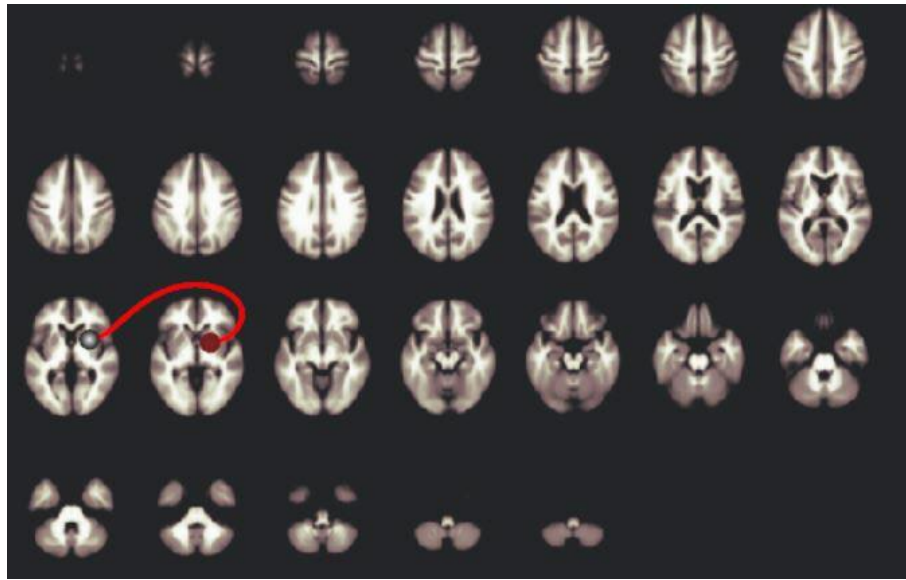


Ilustración 21: Resultados de conectividad funcional “ROI-to-ROI” en donde se muestra (curva roja) el aumento de correlación que existe entre el putamen derecho y el pálido derecho después del entrenamiento.

Discusión

Los resultados han mostrado que durante la ejecución de una tarea motora de seguimiento, la corteza motora primaria, (independientemente del entrenamiento realizado por los participantes del trabajo), esta funcionalmente conectada con otras áreas motoras como la corteza premotora, el área suplementaria motora y la corteza somatosensorial. También se encuentra conectada con áreas subcorticales como son el cerebelo, anterior y posterior, y los ganglios basales en menor medida. Estos resultados son consistentes con la literatura previa de conectividad funcional, describiéndose aquí el caso particular de una tarea visuomotora muy utilizada en investigación, lo que resulta de interés para investigadores del área de la neurociencia de los sistemas motores.

Además, se ha comprobado que la transferencia motora del ojo a la mano se relaciona con cambios en las conexiones funcionales entre regiones motoras corticales y subcorticales. En concreto una disminución de la correlación positiva entre el cerebelo posterior y la corteza somatosensorial izquierda y un aumento de la correlación positiva entre el putamen derecho y el pálido derecho. Dichos cambios podrían deberse a variaciones en los procesos de control motor que se han desarrollado durante el entrenamiento en la modalidad de la tarea controlada por los ojos.

Conclusiones

Las tareas de seguimiento manual son sustentadas por conexiones funcionales entre la corteza motora primaria y otras áreas motoras y somatosensoriales. La transferencia motora del ojo a la mano se relaciona con cambios en las conexiones funcionales entre regiones motoras corticales y subcorticales (cerebelo, somatosensorial, ganglios basales).

Este trabajo de investigación ha sido realizado en el contexto de un Trabajo Fin de Máster (TFM):

Transferencia óculo-manual del aprendizaje motor: estudio de conectividad funcional. D. Santiago Córdoba Martín, matriculado en el Máster en Biomedicina, 2019-2020.