Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Física

Modelos biofísicos de la actividad cerebral global incorporando variaciones regionales del acoplamiento cerebro-vascular

Tesis de Licenciatura en Ciencias Físicas
Lautaro Mundel
Director: Enzo Tagliazucchi
Codirector: Yonatan Sanz Perl
Buenos Aires, Octubre 2025.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia, que me bancó durante todos estos años. Sin su ayuda esto hubiese sido, como mínimo, insoportablemente más difícil.

A mi vieja, que me crió con el amor más grande que una persona puede recibir, y a quien en buena parte le debo el ser quien soy.

A mis hermanos, con los que criarnos juntos fue la mayor de mis alegrías, y de quienes no puedo sentir más que orgullo al verlos crecer; desde la nobleza de Santi, hasta la astucia de Juli.

A mis abuelos, que me cuidaron de chico y fueron siempre ejemplo de cómo vivir. Anhelo algún día ser la mitad de lo gracioso que fue mi abuelo, la mitad de lo inteligente que fue mi abuela, y la mitad de lo buenos que fueron ambos.

A Marce, cuya reciente incorporación a la familia no trajo más que felicidad y alegría.

A May, el amor más lindo que elegí, con quien nos acompañamos todos estos años durante nuestro paso por la educación pública. Fue una alegría transitar juntos todo este camino lleno de cambios, incertidumbre, aprendizaje, crecimiento y, por sobre todo, amor.

A Ceci, quien estuvo siempre presente: desde el momento en que me ayudó a inscribirme al CBC, hasta las veces que me hizo un espacio en su casa para estudiar los últimos finales de la carrera.

Agradezco a mis amigos, quienes me tuvieron una paciencia infinita durante todos estos años de estudio, a quienes quiero muchísimo y agradezco (otro mucho) tener cerca.

A Florti y Dante, que siempre hacen un lugarcito en su casa para organizar algo y que podamos vernos.

A Eze, a quien siempre es una alegría ver y redescubrir cómo seguimos siendo igual de tontos que cuando estábamos en la secundaria.

A Flor, la amistad más tierna y amorosa que tengo.

A Zoe, quien sin importar la distancia siempre se siente cerca.

Agradezco a mis amigos de la facu, con quienes transitamos esta etapa increíble.

A Migue, la persona más ácida con la que tuve la suerte de estudiar.

A Javi, de los primeros amigos que hice en la carrera, y con quien compartimos los mejores ~~asados~~ congresos.

A Vincent, que es la definición de tipazo, y a quien quiero mucho.

A Sabri, que me ayudó más veces de las que soy capaz de contar, y que siempre está ahí cuando necesito un consejo.

A Fran, el mejor compañero de laboratorio que alguien puede tener, y mejor persona aún. Habernos cruzado fue de las mayores dichas de la carrera.

Agradezco a la educación pública, a la Universidad de Buenos Aires y, principalmente, a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y al Departamento de Física, que me formaron no solo como científico, sino también como persona. Me dieron la posibilidad de estudiar lo que amo y descubrir mi vocación. Entré casi sin saber qué era la física, qué era hacer ciencia, qué era ser un científico, y me dieron las herramientas para ir respondiendo de a poco todas esas preguntas, de distintas formas y con diferentes perspectivas conforme avanzaba la carrera. A su vez, me permitieron conocer muchas personas, desde compañeros hasta docentes e investigadores a los que hoy admiro.

Por último agradezco a Enzo, que en este año de acompañamiento en la tesis me enseñó muchísimo sobre neuro y, aún más, sobre cómo ser un buen científico. No puedo sentir menos que admiración hacia él, y un agradecimiento gigante por dedicarme hasta el tiempo que no tenía.

Resumen

En esta tesis estudiamos cómo cambios vasculares inducidos por psicodélicos pueden enmascarar o distorsionar cambios en la actividad neuronal al realizar mediciones con resonancia magnética funcional (fMRI).
fMRI es una técnica muy utilizada en estudios en humanos por ser no invasiva y tener muy buena resolución espacial; sin embargo no mide directamente la actividad eléctrica, sino que la infiere a partir de los cambios en la oxigenación sanguínea. Esto conlleva a que las señales que obtenemos con ella (señales BOLD) sean sensibles no solamente a cambios en la actividad neuronal, sino también a variaciones en la vasculatura, un efecto que se sabe es generado por psicodélicos.
Modelamos las señales BOLD como la convolución entre la actividad neuronal y la función de respuesta hemodinámica (HRF), de modo que nuestro primer objetivo es separar estas señales en sus dos componentes, buscando estudiar por separado cómo cambian estas al consumir psicodélicos. Para ello contamos con datos de fMRI en la condición de reposo de dos experimentos; uno donde se administró DMT (N=17) y otro donde se utilizó LSD (N=15). Ambos datasets cuentan con datos de dosis y placebo.
Al estudiar la hemodinamia sobre distintas redes cerebrales (RSN) recuperamos resultados clásicos de la literatura, como que LSD afecta en gran medida las redes visuales, y además encontramos patrones como que estas drogas generan una latencia en la respuesta vascular. Un resultado que genera confianza fue encontrar p-valores significativos al correlacionar el cambio en la latencia vascular (entre dosis y placebo) con la distribución del receptor 5-HT_{2A}, lo que sugiere que los cambios encontrados pueden atribuirse específicamente a la acción de la droga y no a otros factores de variabilidad.
Después de obtener las HRF, a partir de nuestro modelo y aplicando un algoritmo de deconvolución, estimamos las señales de actividad neuronal espontánea. Analizamos cómo cambia la conectividad funcional (FC) de las RSN entre las condiciones experimentales, usando tanto las BOLD originales como las señales deconvolucionadas.
Posteriormente, para una misma condición experimental, comparamos la FC obtenida a partir de las señales BOLD con la calculada de las señales deconvolucionadas. Dado que, bajo una condición fija, la única diferencia entre ambas señales es la presencia de componentes vasculares en la señal BOLD, cualquier discrepancia observada entre sus matrices de FC puede atribuirse

a efectos de origen hemodinámico.

Para los dos datasets vimos que al desacoplar la vasculatura aparecieron nuevas diferencias sobre la FC, lo que es señal de que esta estaba tapando ciertos efectos de origen neuronal generados por las drogas. Al hacer las comparaciones entre tipos de señales encontramos numerosas diferencias significativas, resultado que, una vez más, denota la importancia de considerar la hemodinamia, y cómo esta puede hacer que se subestimen o sobrestimen los efectos neuronales. En resumen, todos nuestros resultados apuntan a lo mismo: no es posible ignorar los cambios vasculares generados por psicodélicos cuando se hacen estudios con fMRI. El hacerlo puede conducir a sesgos donde se pondera incorrectamente el verdadero efecto sobre la actividad neuronal subyacente, oscureciendo algunas señales o amplificando otras, por lo que futuras investigaciones deben tener en cuenta este fenómeno para el diseño de nuevos experimentos de neuroimágenes con psicodélicos.

Índice general

Agradecimientos **1**

Resumen **3**

1. Introducción **6**

2. Metodología **8**
2.1. Aspectos metodológicos y terminología 8
2.1.1. Resonancia magnética funcional (fMRI) 8
2.1.2. Obtención de datos 9
2.1.3. Resting State Networks (RSN) 11
2.2. Propuesta metodológica 11
2.2.1. Modelo BOLD 11
2.2.2. Estimación de la HRF 12
2.2.3. Parámetros hemodinámicos 13
2.2.4. Parámetro espectral fALFF 14
2.2.5. TTP sobre los mapas PET 15
2.2.6. Deconvolución 16
2.2.7. Diferencias en la conectividad funcional 17
2.2.8. Varianza de las señales 18

3. Resultados **19**
3.1. HRF en las redes funcionales 19
3.1.1. Función hemodinámica 19
3.1.2. Parámetros hemodinámicos 21
3.1.3. Parámetro espectral fALFF 23
3.1.4. TTP en los mapas PET 24
3.2. Reconstrucción de la señal BOLD 26
3.3. Diferencias de las matrices de conectividad funcional 26
3.3.1. Señales BOLD 27
3.3.2. Señales deconvolucionadas 27
3.3.3. Significancia estadística de la hemodinamia 28
3.4. Varianza de las señales 30

4. Conclusiones **34**

Referencias **40**

Capítulo 1

Introducción

Los avances en neurociencia básica y clínica durante las últimas décadas han estado marcados en gran medida por el desarrollo de técnicas de neuroimagen no invasivas. La resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) se destaca como una de las herramientas más utilizadas debido a su capacidad para ofrecer una resolución espacial en el orden de los milímetros[1]. Sin embargo, esta técnica presenta una limitación importante: no capta la actividad neuronal de manera directa, sino que se basa en mediciones del consumo energético vinculado a procesos biofísicos subyacentes, como la hiperpolarización neuronal[2, 3].

Como consecuencia, las variaciones en la señal de fMRI deben interpretarse como cambios en el flujo sanguíneo oxigenado a nivel cerebral. Esta relación indirecta implica que, ante un evento neuronal breve, la señal registrada por fMRI aparezca retrasada y menos localizada en el tiempo[4].

Esta dependencia de la vascularización introduce dificultades adicionales en condiciones donde la vasodinámica puede variar sustancialmente. En estos casos, la señal de fMRI puede reflejar simultáneamente cambios en la actividad neuronal subyacente y alteraciones en la vasculatura que suministra sangre oxigenada. Esto resulta especialmente problemático en estudios que involucran drogas serotonérgicas, conocidas por su efecto vasoconstrictor [5, 6].

En los últimos años, los psicodélicos resurgieron como herramientas terapéuticas prometedoras para trastornos psiquiátricos, especialmente en contextos donde los tratamientos convencionales muestran limitaciones. Por ejemplo, en el ensayo clínico realizado por Raison et al. (2023)[7] en pacientes con transtorno de depresión mayor, se vio que una dosis única de psilocibina produjo una mejoría rápida y sostenida en los síntomas depresivos, sin eventos adversos graves. De manera consistente, Carhart-Harris et al. (2021)[8] compararon la terapia con psilocibina frente a escitalopram (un antidepresivo común), y reportaron tasas de respuesta y remisión superiores en el grupo al que se le administró el psicodélico.

Que fMRI sea una técnica no invasiva y con gran precisión espacial es una aspecto clave para

poder estudiar los efectos de drogas serotonérgicas en humanos, pero los problemas que presenta esta herramienta en situaciones donde la vasculatura cambia fuertemente, tal como sucede en el caso de psicodélicos, es un problema que podría conducir a que estudios presenten sesgos donde se subestimen o sobrestimen las respuestas neuronales.

Para caracterizar en mayor medida cómo los cambios vasculares pueden enmascarar o distorsionar cambios en la actividad neuronal, adoptamos un modelo lineal en la respuesta hemodinámica[9]. Este enforque postula que la señal de fMRI corresponde a la convolución entre la actividad neuronal y la función de respuesta hemodinámica (HRF, por sus siglas en inglés), que describe la dinámica vascular asociada[10].

En este trabajo utilizamos datos de fMRI de dos experimentos con drogas serotonérgicas (DMT y LSD), registrados en condiciones de dosis y placebo durante el estado de reposo, con el objetivo de inferir variaciones regionales en la forma de la HRF. Estas estimaciones nos permiten luego aplicar un proceso de deconvolución[10] para recuperar señales asociadas a la actividad neuronal, las cuales utilizamos (junto con las señales medidas) para estudiar cambios en la conectividad funcional[11] entre condiciones experimentales. Este análisis nos permite evaluar en qué medida las alteraciones vasculares inducidas por psicodélicos pueden influir en las inferencias basadas en conectividad funcional y, en última instancia, determinar la importancia de modelar explícitamente la dinámica vascular en estudios farmacológicos.

Capítulo 2

Metodología

2.1. Aspectos metodológicos y terminología

2.1.1. Resonancia magnética funcional (fMRI)

La resonancia magnética funcional (fMRI) es una técnica no invasiva que permite inferir la actividad neuronal de manera indirecta a través de cambios en la oxigenación de la sangre. Debido a su excelente resolución espacial en la escala de pocos milímetros[1] es uno de los métodos de neuroimágenes que más se emplean en humanos. El contraste más utilizado, conocido como *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD), se basa en la diferencia en las propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina. Cuando una región cerebral se activa, aumenta su consumo de oxígeno; sin embargo, la respuesta vascular que sigue a la actividad neuronal sobrecompensa esta demanda, produciendo un incremento local en el flujo y volumen sanguíneo que reduce la concentración de desoxihemoglobina y, en consecuencia, genera un aumento en la señal BOLD registrada por el escáner[12].

A pesar de su uso extendido, la relación entre la señal BOLD y la actividad neuronal no es directa. En un estudio de Logothetis et al. (2001)[3], se realizaron registros intracorticales simultáneos de potenciales locales de campo (LFPs) y respuestas BOLD en la corteza visual de individuos de la especie *Macaca mulatta*. En la Figura 2.1 se comparan ambas señales junto con el estímulo que las genera. Puede observarse que, mientras la respuesta del LFP sigue de manera inmediata el inicio del estímulo, la señal BOLD presenta un retardo de varios segundos.

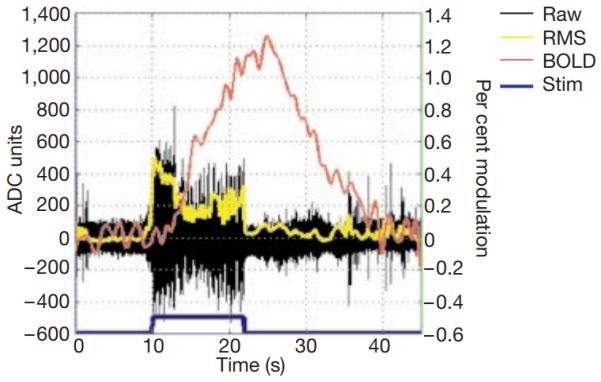


Figura 2.1: Comparación entre la señal BOLD y la actividad neuronal registrada en la corteza visual de monos *Macaca mulatta*, adaptado de Logothetis et al. (2001)[3]. Se muestra la señal BOLD junto con la raíz media cuadrática (RMS) del potencial local de campo (LFP) y el estímulo visual que las genera. Puede observarse el retardo temporal de varios segundos entre la respuesta neuronal y la hemodinámica.

Este desfase es reflejo de que la señal BOLD no depende directamente de la actividad eléctrica, sino de los procesos hemodinámicos asociados a la respuesta vascular que sigue a la activación neuronal.

2.1.2. Obtención de datos

La base de datos de fMRI utilizada consiste de dos experimentos realizados en *Imperial College London*, en los cuales la señal de fMRI fue registrada durante los efectos agudos de dos drogas serotoninérgicas (DMT y LSD), así como durante una condición de control (placebo), siguiendo un diseño experimental doble ciego y randomizado [13, 14]. En ambos casos los datos de fMRI fueron obtenidos durante el estado de reposo con los ojos cerrados. Para ambos experimentos se tuvo un TR (Repetition Time) de 2 s.

En el experimento con DMT [13], participaron veinte voluntarios sanos (N = 20, 35 % mujeres), con experiencia previa en el uso de psicodélicos, sin antecedentes psiquiátricos ni neurológicos y mayores de 18 años al momento de la participación. Todos los procedimientos fueron aprobados por el *National Research Ethics Committee London—Brent* y *Health Research Authority*, y se llevaron a cabo conforme a la Declaración de Helsinki (2000), la *International Committee on HarmonizationGood Clinical Practices* y el *National Health Service ResearchGovernance Framework*.

Cada participante recibió en una de las sesiones una dosis de 20 mg de DMT (en forma de fumarato, disuelto en 10 mL de solución salina estéril), y en otra sesión un placebo de 10 mL de solución salina, siguiendo un diseño doble ciego y contrabalanceado. La administración se realizó por vía intravenosa en un lapso de 30 s, seguida de un enjuague con 10 mL adicionales de solución salina durante 15 s.

Durante el escaneo, se adquirieron datos de fMRI en estado de reposo durante 28 minutos. El DMT o el placebo se administraron al final del minuto 8, continuando la adquisición durante 20 minutos posteriores a la inyección. Los participantes permanecieron recostados dentro del escáner con los ojos cerrados (utilizando una máscara para evitar aperturas accidentales), mientras se registraba simultáneamente la actividad EEG.

En el experimento con LSD [14], participaron veinte voluntarios sanos (N=20, 20 % mujeres), todos con experiencia previa en el uso de psicodélicos, sin antecedentes psiquiátricos ni neurológicos y mayores de 21 años. Los participantes fueron reclutados mediante invitación y brindaron su consentimiento informado por escrito tras una evaluación médica y psiquiátrica completa, que incluyó un electrocardiograma, análisis de sangre y orina (para detectar consumo reciente de drogas o embarazo), además de una entrevista psiquiátrica con declaración completa del historial de uso de sustancias.

El estudio fue aprobado por el *National Research Ethics Service (NRES) Committee London – West London* y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2000), las normas de *Good Clinical Practice del International Committee on Harmonization* y el *Research Governance Framework del National Health Service* (NHS). El patrocinio estuvo a cargo del *Imperial College London* y la investigación se realizó bajo licencia del *Home Office* para el trabajo con sustancias de *Schedule* 1.

Cada participante asistió a dos sesiones de escaneo en días diferentes (condiciones LSD y placebo), separadas por al menos dos semanas, siguiendo un diseño cruzado (within-subjects) y balanceado en orden. En cada sesión se registró la actividad cerebral mediante fMRI durante un estado de reposo con los ojos cerrados, tras un período de aclimatación de 60 minutos en un escáner simulado. La dosis administrada fue de 75 μg de LSD disueltos en 10 mL de solución salina, o bien un placebo de 10 mL de solución salina, inyectados por vía intravenosa en un lapso de 2 minutos.

Durante el escaneo, los participantes permanecieron con los ojos cerrados y relajados, reportando posteriormente la intensidad de los efectos subjetivos mediante escalas visuales análogas (VAS). Todos los sujetos informaron la aparición de alucinaciones visuales con los ojos cerrados y marcadas alteraciones en la conciencia bajo los efectos de LSD.

Los datasets incluyen las señales BOLD de 90 regiones de interés (ROI) distribuidas en todo el cerebro, excluyendo el cerebelo, según el altas AAL (Automated Anatomical Labeling)[15]. Luego del preprocesamiento y la limpieza de datos, se conservaron los registros de 17 sujetos del experimento con DMT (N = 17) y 15 sujetos del experimento con LSD (N = 15). Para cada participante en cada experimento se dispone de dos condiciones: dosis y placebo. La longitud de las series temporales varía según el experimento y la condición: 217 puntos para LSD, 803 puntos para DMT en la condición de placebo y 747 puntos para DMT en la condición de dosis.

Los detalles del preprocesado de los datos de fMRI pueden consultarse en las publicaciones originales[13, 14].

2.1.3. Resting State Networks (RSN)

Las ROI pueden ser agrupadas en RSN (resting state networks), redes que presentan actividad conjunta en la condición de reposo[16]. Vamos a agrupar nuestras 90 ROI en las redes definidas según Figura 2.2.

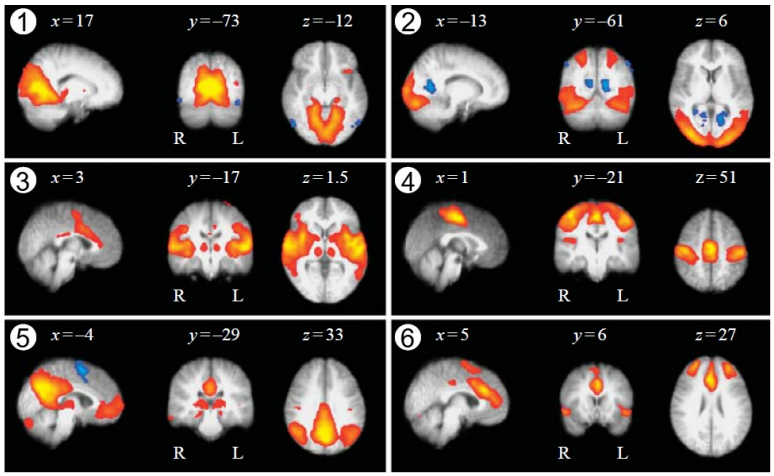


Figura 2.2: Figura adaptada de Beckmann et al., 2005[16]. RSN en las que vamos a agrupar nuestras 90 ROI. Las redes corresponden a: (1) `Regiones mediales de la corteza visual`, (2) `Regiones laterales de la corteza visual`, (3) `Corteza auditiva y regiones asociadas`, (4) `Sistema sensorimotor`, (5) `Red de estado de reposo`, (6) `Red de control ejecutivo`.

Todos los análisis realizados en este trabajo fueron hechos sobre estas redes.

2.2. Propuesta metodológica

2.2.1. Modelo BOLD

Para descomponer las señales medidas en sus componentes hemodinámicas y neuronales utilizamos el modelo de BOLD en condición de reposo presentado en [9, 10], donde se propone que la señal BOLD ($y(t)$) se describe como la convolución entre la HRF (Hemodynamic Response Function, una función que captura exclusivamente la dinámica vascular) ($h(t)$) y la actividad neuronal espontánea ($s(t)$), junto con un término de ruido ($\varepsilon(t)$) que se asume descorrelacionado de $s(t)$.

$$y(t) = \sum_{i=1}^{M} h(i) \cdot s(t-i) + \varepsilon(t). \tag{2.1}$$

Teniendo las señales BOLD $y(t)$ como dato, se aplicó un procedimiento análogo al detallado por Wu et al.(2021)[9] para estimar $h(t)$ y $s(t)$.

2.2.2. Estimación de la HRF

Para obtener las HRF se utilizaron las funciones del toolbox rsHRF[10]. A continuación se va a explicar el procedimiento seguido para hacer las estimaciones.

Se empiezo construyendo un estimador de $s(t)$, $\hat{s}(t)$, sumando funciones delta centradas en el inicio de cada evento BOLD espontáneo. Se asume que $s(t) \approx \hat{s}(t-\tau)$, siendo τ una desviación temporal.

Dado que el pico de la señal BOLD tiene un desfase temporal respecto al pico de la actividad neuronal[3], es razonable asumir que las fluctuaciones de mayor amplitud en la señal BOLD se originan a partir de eventos neuronales espontáneos. Para modelar este comportamiento se introduce un parámetro de desfase k, que representa al mejor estimador del retraso hemodinámico τ.

Es posible entonces obtener $\hat{h}$ y $\hat{k}$ resolviendo el siguiente problema de optimización por mínimos cuadrados:

$$\begin{aligned} \hat{h}, \hat{k} &= \arg\min_{h,k} \left\| y(t) - \sum_{i=1}^{M} h(i) \cdot \hat{s}(t-i) \right\| \\ \hat{s}(t-k) &= \begin{cases} 1, & t \in ST \\ 0, & t \notin ST \end{cases}, 0 < k < PT, \end{aligned} \tag{2.2}$$

donde $||\cdot||$ es la norma L_2, PT es el peri-event time, que corresponde a la duración de la respuesta hemodinámica, parámetro que en nuestro caso tomamos como $PT = 24\ s$, y ST es el conjunto de tiempos de eventos BOLD, definidos como aquellos en los que la señal BOLD excede un dado umbral λ. ST puede obtenerse según la siguiente regla:

$$ST\{i\} = t_i,\ y(t_i) \geq \lambda\ \&\ y(t_i) \geq y(t_i \pm j). \tag{2.3}$$

El valor con el que se define λ es importante: un valor muy chico hará que el ruido empiece a filtrarse como eventos BOLD, mientras que uno muy grande va a hacer que ignoremos eventos. En este trabajo seteamos $\lambda = 1$, de acuerdo con el valor sugerido en el paper de rsHRF[10].

De este modo, el conjunto $\widehat{ST} = ST - \hat{k} = \{t_i - \hat{k}\}$ representa los instantes más probables de inicio de los eventos neuronales espontáneos, mientras que el parámetro j define el ancho de ventana utilizado para identificar cada máximo local en la señal BOLD.

Después de estimar para cada sujeto las HRF correspondientes a las 90 ROI minimizando las

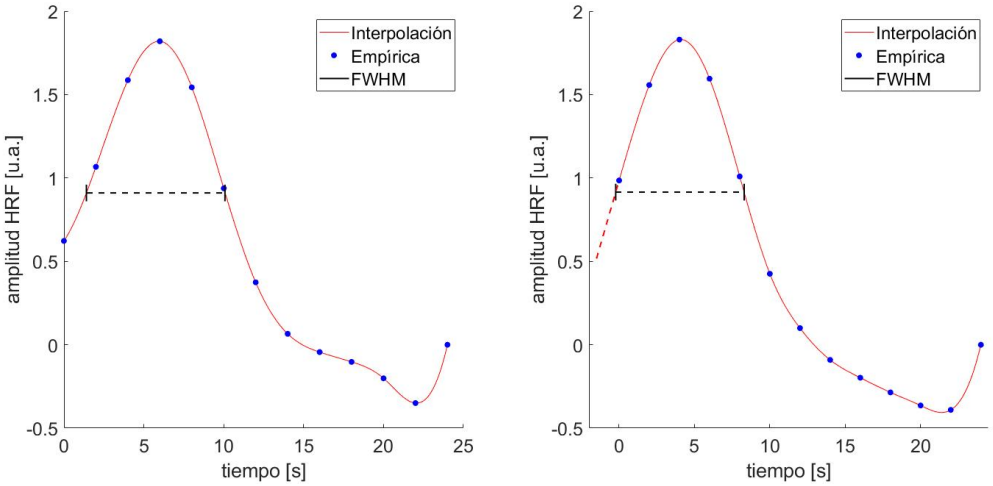
expresiones de Ecuación 2.2, agrupamos estas funciones promediándolas dentro de cada RSN. Luego comparamos las HRF promediadas entre las condiciones de dosis y placebo aplicando un test t punto a punto sobre sujetos, con el fin de identificar en qué momentos de la respuesta hemodinámica se observan diferencias significativas entre las condiciones experimentales.

2.2.3. Parámetros hemodinámicos

Definimos tres parámetros con los que caracterizar las HRF: RH (Response Height), TTP (Time To Peak), y FWHM (Full Width at Half Maximum).

Debido a la baja definición temporal de la estimación de las HRF, tuvimos que hacer una interpolación por splines cúbicos para evitar que los parámetros estén binarizados.

Usando las series temporales de la interpolación, es sencillo obtener RH y TTP, pero estimar FWHM en ciertos casos tiene un problema: dependiendo de la forma de la HRF puede suceder que no haya suficientes puntos con los que calcular el ancho a mitad de la campana, tal como se ejemplifica en Figura 2.3.



(a) (b)

Figura 2.3: Interpolación de las HRF de DMT del sujeto 1 en la condición de placebo para las ROIs 3 (a) y 5 (b). Estas HRF corresponden a los dos casos que nos encontramos al querer estimar el FWHM, uno donde es posible hacerlo a partir de la interpolación (2.3a), y otro donde es necesario extender la HRF para que termine de definirse la campana (2.3b).

En casos como el mostrado en Figura 2.3b, resolvimos el problema extendiendo el borde izquierdo de la HRF con una recta cuya pendiente se definió a partir de la línea que une los dos primeros puntos obtenidos tras la interpolación.

Si bien esta aproximación es relativamente simple y puede introducir cierto error, en la práctica la corrección requerida suele ser pequeña, ya que en la mayoría de los casos faltan pocos puntos

(tal como puede verse en Figura 2.3b) para completar la mitad ascendente de la campana de la HRF.

Finalmente para ambas drogas aplicamos un test t que compara los valores de cada parámetro entre las condiciones experimentales (dosis vs. placebo), buscando identificar redes funcionales donde la droga alterara significativamente la actividad medida a través de estas métricas.

2.2.4. Parámetro espectral fALFF

En estudios de fMRI en reposo, una forma común de cuantificar la actividad neuronal espontánea es mediante el *Amplitude of Low Frequency Fluctuations* (ALFF), que mide la amplitud promedio de las fluctuaciones BOLD en la banda de bajas frecuencias, típicamente asociadas a procesos neurales lentos (0.01–0.08 Hz). Se define como

$$ALFF = \sqrt{\overline{P(f)}}_{[0.01\,\text{Hz},\,0.08\,\text{Hz}]}, \tag{2.4}$$

donde $P(f) = \frac{|FFT|^2}{N}$ es la densidad espectral de potencia, normalizada.

Zou et al. (2008)[17] propusieron una versión normalizada de esta medida, denominada fALFF (por *fractional ALFF*), que representa la fracción de la potencia en bajas frecuencias respecto del total del espectro:

$$fALFF = \frac{ALFF_{[0.01\,\text{Hz},\,0.08\,\text{Hz}]}}{ALFF_{[0.01\,\text{Hz},\,0.25\,\text{Hz}]}}. \tag{2.5}$$

Esta normalización reduce la influencia del ruido fisiológico y mejora la especificidad para detectar actividad neuronal espontánea. Además, Bailes et al. (2023)[18] mostraron que fALFF contiene información vinculada a la hemodinamia cerebral, en particular sobre las propiedades temporales de la respuesta hemodinámica.

En nuestro caso, debido al TR de 2 segundos de las señales BOLD, el cálculo de fALFF se realizó empleando el rango de 0.01 Hz–0.20 Hz en el denominador:

$$fALFF = \frac{ALFF_{[0.01\,\text{Hz},\,0.08\,\text{Hz}]}}{ALFF_{[0.01\,\text{Hz},\,0.20\,\text{Hz}]}}.$$

Dado que su definición difiere sustancialmente de los demás parámetros considerados en este trabajo, analizaremos cómo se relaciona con ellos para explorar qué información aporta la componente espectral de las señales. Para eso calculamos la correlación de Spearman entre fALFF y los tres parámetros de la HRF (RH, TTP y FWHM). Para obtener un p-valor que nos permitiera evaluar la hipótesis nula de no correlación, aplicamos la transformación de

Fisher (*arctanh*) a cada coeficiente de correlación y luego aplicamos un test t sobre los valores transformados.

2.2.5. TTP sobre los mapas PET

Los mapas PET (por *Positron Emission Tomography*) permiten estimar la distribución de distintos tipos de receptores y transportadores de neurotransmisores en el cerebro humano. Para obtenerlos se administra un trazador radiactivo que se une selectivamente a una determinada clase de receptor, y la señal emitida permite cuantificar su densidad *in vivo* en diferentes regiones cerebrales.

El atlas desarrollado por Hansen et al. (2022)[19] reúne datos de estudios PET realizados en más de 1200 individuos sanos para construir mapas cerebrales de receptores y transportadores de neurotransmisores. Incluye diecinueve tipos de receptores pertenecientes a nueve sistemas neurotransmisores distintos, entre ellos serotonina, dopamina, GABA, glutamato y acetilcolina. Los valores de densidad fueron promediados entre participantes y parcelados en 100 regiones, generando un conjunto de mapas que describen la distribución espacial relativa de cada receptor.

En este trabajo utilizamos específicamente el mapa del receptor 5-HT_{2A} de serotonina (Figura 2.4), originalmente obtenido por Beliveau et al., el cual forma parte de este atlas[19]. Elegimos 5-HT_{2A} por ser el receptor principal al que se unen los psicodélicos clásicos como LSD y DMT, y existe gran evidencia de que la interacción de estas sustancias con él, es fundamental para generar sus efectos subjetivos y fisiológicos característicos[20].

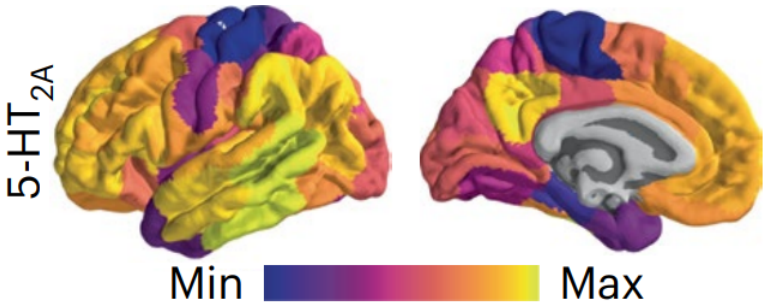


Figura 2.4: Figura adaptada de Hansen et al. (2022)[19]. Densidad del receptor 5-HT_{2A} de serotonina.

Buscamos determinar en qué medida las diferencias hemodinámicas que observamos entre condiciones pueden atribuirse específicamente a la acción de la droga, y no a otros factores de variabilidad. Para eso analizamos cómo los cambios en TTP se relacionan con la distribución espacial de los receptores 5-HT_{2A}, esperando encontrar un incremento en las alteraciones hemodinámicas donde mayor es la densidad del receptor.

Para eso, sobre cada ROI realizamos un test t sobre los sujetos de cada dataset, comparando los valores de TTP entre las condiciones de dosis y placebo. Luego, representamos el valor del

estadístico t sobre el mapa PET, y calculamos la correlación entre ambas distribuciones.

Con el objetivo de evaluar si la correlación observada podría explicarse por azar, generamos datos simulados bajo la hipótesis nula de ausencia de relación entre ambas variables. Permutamos aleatoriamente el mapa PET 100000 veces y calculamos la correlación empírica en cada caso, obteniendo así una distribución nula contra la cual estimamos un p-value.

Este procedimiento nos permite determinar si la asociación entre la latencia vascular y la densidad de receptores 5-HT_{2A} es mayor a la esperada al azar.

2.2.6. Deconvolución

Usando como kernel la estimación obtenida de la función hemodinámica $h(t)$ (según lo descripto en la Subsección 2.2.2), se estimó la actividad neuronal espontánea $s(t)$. Para eso seguimos el procedimiento del toolbox rsHRF[10], donde se implementa una versión iterativa de la deconvolución de Wiener.

La deconvolución de Wiener [21] establece que, dada una señal del tipo mostrado en la Ecuación 2.1, donde se conoce $y(t)$, es posible estimar la señal original mediante un filtro definido en el dominio de las frecuencias como

$$G(f) = \frac{H^*(f)\, S(f)}{|H(f)|^2\, S(f) + N(f)}, \tag{2.6}$$

donde los operadores * y $\mathcal{F}$ denotan el conjugado complejo y la transformada de Fourier, respectivamente.

Denotamos $Y(f)$ y $H(f)$ como las transformadas de Fourier de $y(t)$ y $h(t)$ (esto es, $\{Y(f), H(f)\} = \mathcal{F}\{y(t), h(t)\}$).

Adicionalmente definimos $\{X(f), V(f)\} = \mathcal{F}\{s(t), \varepsilon(t)\}$, que nos permitirán calcular $S(f)$ y $N(f)$, que corresponden a las densidades espectrales de potencia media de las señales $s(t)$ y $\varepsilon(t)$, es decir, $S(f) = E|X(f)|^2$ y $N(f) = E|V(f)|^2$.

Dado que $N(f)$ es típicamente desconocido, se estimó siguiendo el procedimiento propuesto por Neelamani et al. (2004)[22], a partir de los coeficientes wavelet de la escala más fina de la señal $y(t)$.

Así, la señal estimada $\tilde{s}(t)$ se obtiene mediante

$$\tilde{s}(t) = \mathcal{F}^{-1}\{G(f)\, Y(f)\}, \tag{2.7}$$

la cual constituye la mejor estimación de $s(t)$, en el sentido de minimizar el error cuadrático medio $|s(t) - \tilde{s}(t)|^2$.

Siguiendo el algoritmo propuesto en Wu et al. (2021)[10], se implementó una versión iterativa del filtro de Wiener, que actualiza en cada paso la estimación espectral $S(f)$. Un pseudocódigo del procedimiento se muestra a continuación:

$S_0(f) = E|Y(f)|^2$

`for i = 1 to max_iter`

$G_i(f) = H^*(f)\, S_{i-1}(f)\, [H^2(f)\, S_{i-1}(f) + N(f)]^{-1}$

$X_i(f) = G_i(f)\, Y(f)$

$S_i(f) = E|X_i(f)|^2 + S_{i-1}(f)\, N(f)\, [H^2(f)\, S_{i-1}(f) + N(f)]^{-1}$

$\texttt{diff} = \dfrac{||(S_i(f) - S_{i-1}(f))||}{||S_{i-1}(f)|| + \texttt{eps}}$

`if diff` $<$ `tol then break`

`end for`

$s(t) = \mathcal{F}^{-1}\{G_i(f)\, Y(f)\}.$

2.2.7. Diferencias en la conectividad funcional

La conectividad funcional (FC) busca describir cómo interactúan diferentes regiones del cerebro, midiendo qué tan parecidas son sus variaciones de actividad a lo largo del tiempo. En estudios de fMRI en reposo, esto se obtiene calculando la correlación entre las series temporales BOLD de las distintas regiones de interés. De este modo, la matriz FC refleja el grado de comunicación funcional que existe entre áreas cerebrales que pueden estar anatómicamente separadas[11].

Uno de los principales objetivos de este trabajo es analizar cómo las condiciones experimentales afectan a la conectividad funcional, y usarla para evaluar en qué medida las variaciones en la respuesta vascular pueden enmascarar cambios en la actividad neuronal.

Para eso, sobre cada dataset realizamos el siguiente procedimiento:

1. Calculamos la matriz FC para cada sujeto en ambas condiciones experimentales (dosis y placebo).
2. Restamos las matrices FC de cada sujeto (dosis menos placebo) para obtener una medida individual del cambio en conectividad.
3. Finalmente, realizamos un test t sobre cada elemento de la matriz, con el fin de identificar las conexiones que presentan diferencias estadísticamente significativas entre condiciones.

Aplicamos este mismo procedimiento tanto a las señales BOLD como a las señales deconvolucionadas, lo que nos permite comparar en qué redes cerebrales la conectividad funcional presenta

diferencias estadísticamente significativas entre condiciones en cada tipo de señal.

Una vez hecho esto, el siguiente paso consiste en identificar cuáles de las diferencias vistas pueden atribuirse a la vasculatura cerebral. Para eso, aplicamos nuevamente el mismo procedimiento, pero esta vez comparando las señales BOLD y deconvolucionadas en lugar de las condiciones de dosis y placebo.

Al fijar la condición experimental y calcular la diferencia entre las matrices FC obtenidas a partir de las señales BOLD y las deconvolucionadas, dado que la señal BOLD contiene información tanto de la actividad neuronal como de los efectos hemodinámicos, mientras que la señal deconvolucionada busca representar solamente la componente neuronal, las diferencias significativas entre ambas pueden atribuirse a variaciones de origen vascular.

2.2.8. Varianza de las señales

El trabajo de Tagliazucchi et al. (2014)[23] muestra diferencias en la varianza de las señales BOLD inducidas por psilocibina. Este hallazgo sugiere que la variabilidad temporal de la señal BOLD podría reflejar cambios relevantes en la dinámica cerebral bajo efectos de drogas psicodélicas.

Motivados por este resultado, investigamos si la diferencia en la variabilidad de las señales también está presente en nuestros datos y, dado que vimos que la deconvolución modifica la amplitud de las señales, buscamos si dicha diferencia en la varianza se mantiene luego de aplicar el proceso de deconvolución.

Para esto, seguimos una estrategia análoga a la utilizada para analizar las diferencias en conectividad funcional (Subsección 2.2.7).

Primero, para cada tipo de señal (BOLD y deconvolucionada), comparamos la varianza entre condiciones (dosis vs. placebo) mediante boxplots e hicimos un tests t sobre los valores obtenidos para cada sujeto. Luego, con el objetivo de evaluar el rol de la vasculatura, fijamos una condición experimental y comparamos la varianza entre señales BOLD y deconvolucionadas, nuevamente utilizando el argumento de que, dado que la señal deconvolucionada busca aislar la componente neuronal, cualquier diferencia entre ambas puede interpretarse como reflejo de efectos hemodinámicos.

Capítulo 3

Resultados

3.1. HRF en las redes funcionales

3.1.1. Función hemodinámica

En Figura 3.1 se muestran las HRF estimadas para ambas drogas y condiciones experimentales en cada RSN, de acuerdo con el procedimiento detallado en la Subsección 2.2.2.

Las barras de error en cada punto de la HRF indican el error estándar de la media calculado entre sujetos (N = 17 para DMT y N = 15 para LSD). Se señala con un asterisco (*) los puntos donde se encontraron diferencias significativas entre las dos condiciones al realizar un test t.

Si bien no siempre se observan diferencias significativas entre las curvas (como en `Red de estado de reposo` en DMT, o `Corteza auditiva y regiones asociadas` y `Red de control ejecutivo` en LSD), cuando estas aparecen suelen concentrarse en los momentos de inicio o final de la respuesta hemodinámica, es decir, cuando las HRF comienzan a aumentar o regresan a su nivel basal (por ejemplo, `Regiones mediales de la corteza visual`, `Red de control ejecutivo` en DMT, o `Regiones laterales de la corteza visual`, `Sistema sensorimotor` en LSD).

Relacionado con esto, incluso cuando las diferencias entre condiciones no resultan estadísticamente significativas, se observa de forma consistente que la función hemodinámica correspondiente a la condición de dosis presenta un ascenso y un descenso más lentos que la de placebo. Esta diferencia hace que aparezca una latencia entre cada HRF, que varía según la red funcional.

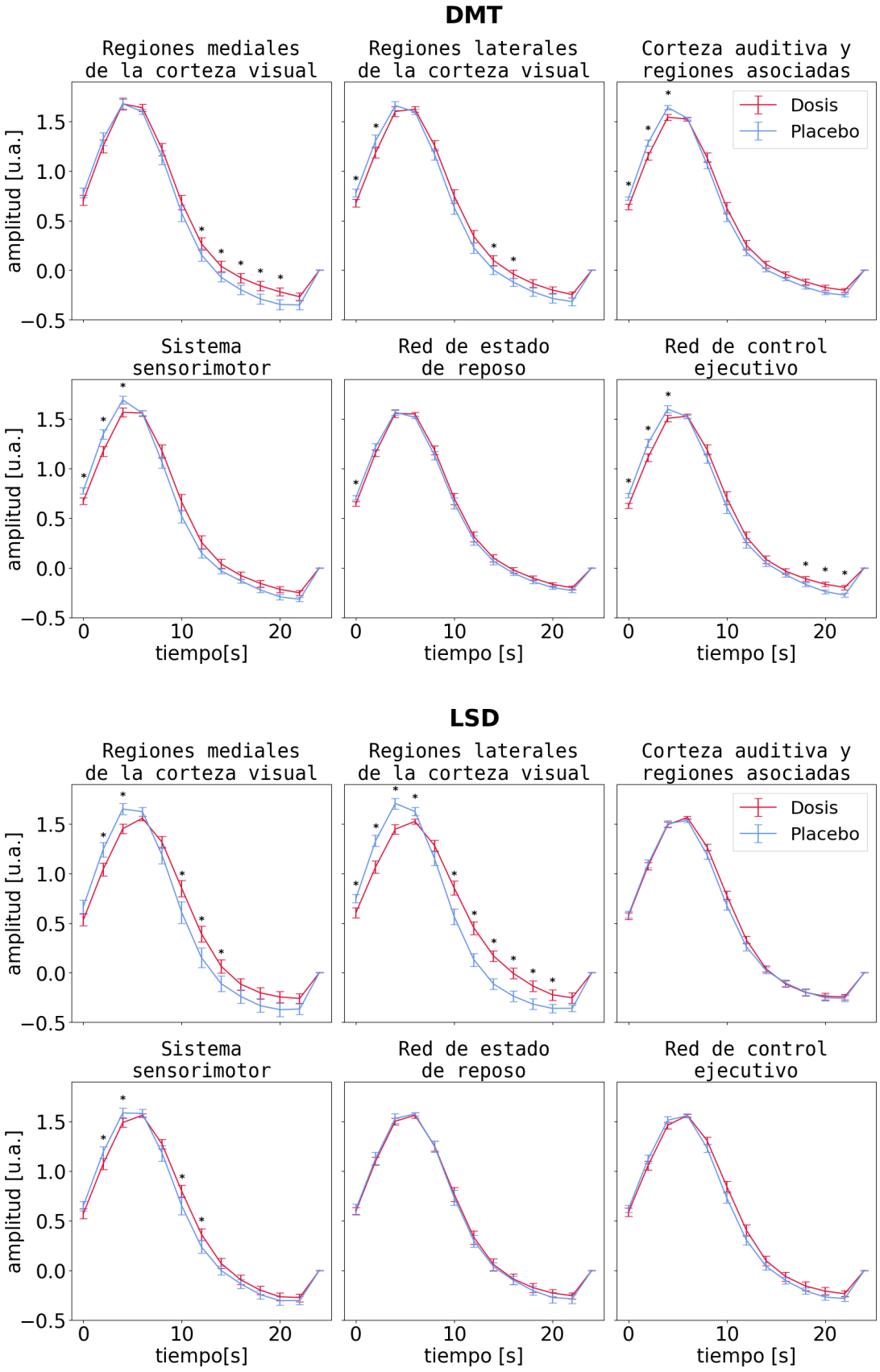


Figura 3.1: HRF estimadas para cada RSN según se explicó en Subsección 2.2.2 para los datos de DMT (N=17) y LSD (N=15). Las barras de error corresponden al error estándar entre sujetos. Con un asterisco (*) se señalan los puntos donde se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las condiciones de dosis/placebo.

3.1.2. Parámetros hemodinámicos

Una vez estimadas las HRF en cada ROI para cada sujeto, calculamos los tres parámetros hemodinámicos definidos en la Subsección 2.2.3 (RH, TTP y FWHM), y promediamos sus valores dentro de cada red funcional. Las Figura 3.2 y Figura 3.3 muestran, mediante boxplots, la distribución sobre sujetos de estos parámetros, en las dos condiciones experimentales (dosis y placebo) para cada RSN.

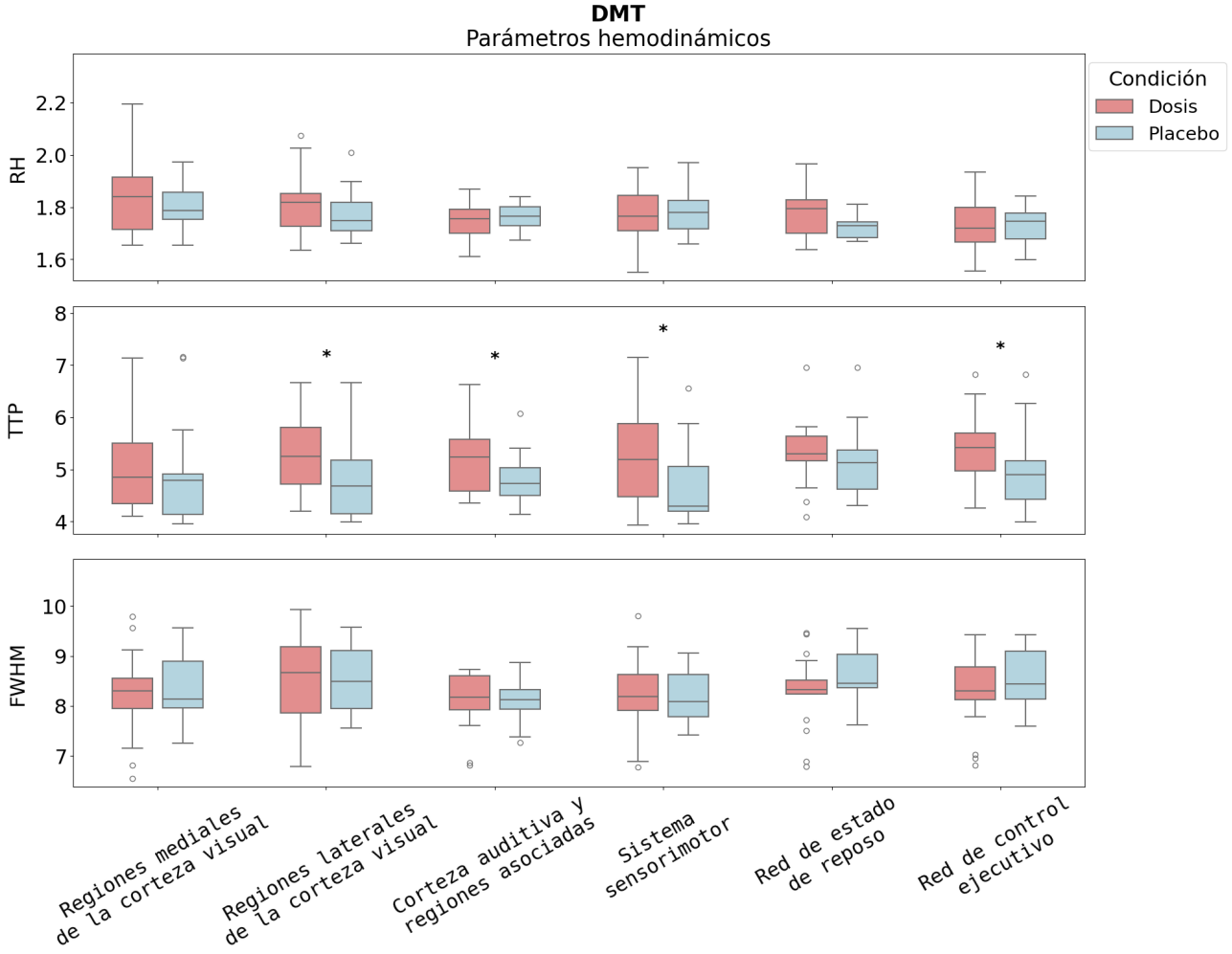


Figura 3.2: Boxplots de los parámetros hemodinámicos para los datos de DMT (N=17) en cada RSN bajo las condiciones de dosis y placebo. Se marcan con un asterisco (*) las redes con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) y con dos asteriscos (**) aquellas con $p < 0.01$.

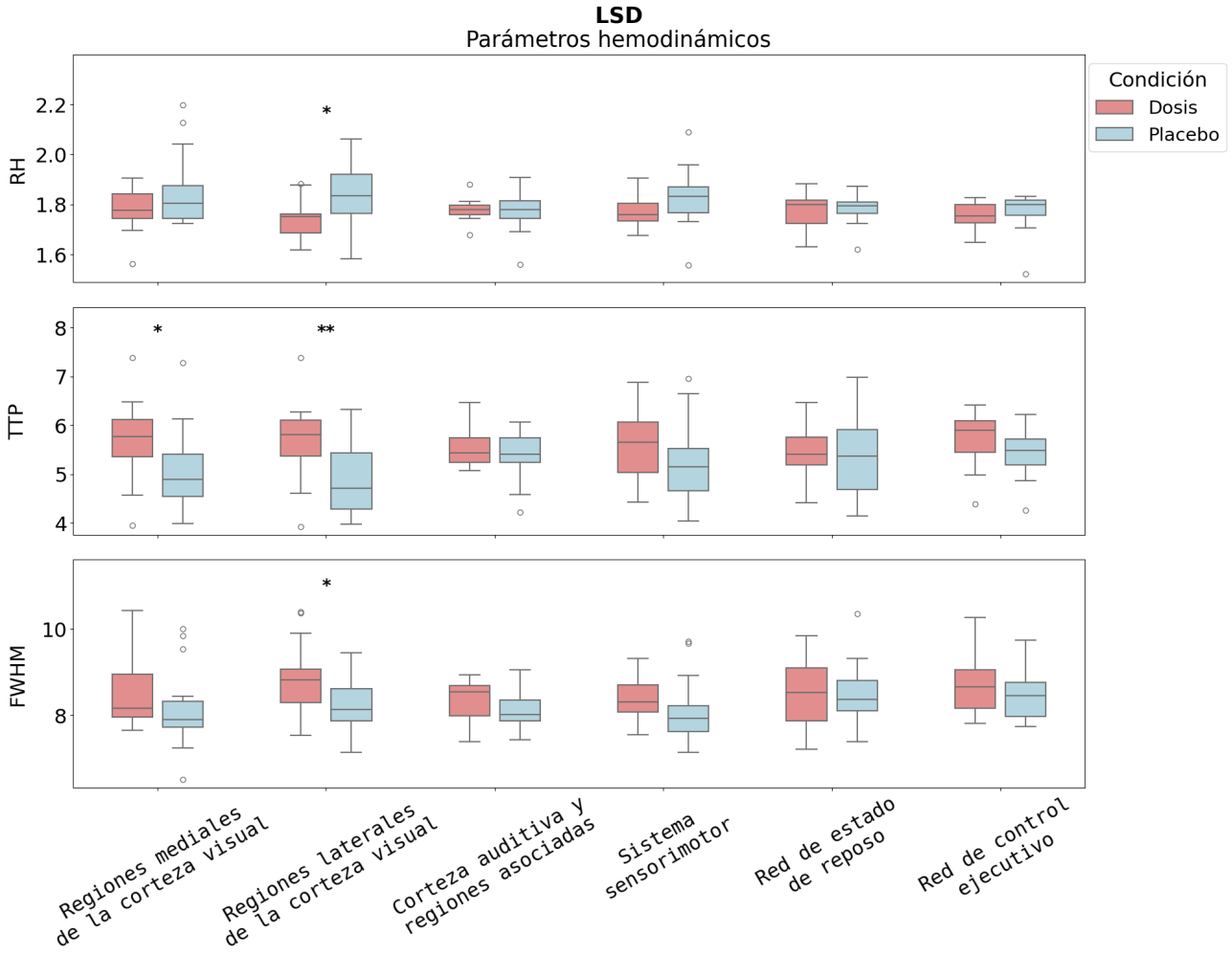


Figura 3.3: Boxplots de los parámetros hemodinámicos para los datos de LSD (N=15) en cada RSN bajo las condiciones de dosis y placebo. Se marcan con un asterisco (*) las redes con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) y con dos asteriscos (**) aquellas con $p < 0.01$.

En Figura 3.2 observamos que, para los datos de DMT, las únicas diferencias significativas entre condiciones aparecieron en el parámetro TTP en `Regiones laterales de la corteza visual`, `Corteza auditiva y regiones asociadas`, `Sistema sensorimotor` y `Red de control ejecutivo`. En las otras redes, si bien no se rechaza la hipótesis nula, puede verse que la mediana de la condición de dosis resultó siempre mayor que la de placebo, de forma consistente con las redes antes mencionadas. Para los otros parámetros no se detectaron diferencias significativas en ninguna red.

Para los datos de LSD (Figura 3.3), el patrón de resultados es más acotado. En este caso, las diferencias significativas en TTP aparecen únicamente en `Regiones mediales de la corteza visual` y `Regiones laterales de la corteza visual`. Al igual que para DMT, la mediana en condición de dosis es siempre mayor que en placebo. Además, para `Regiones laterales de la corteza visual` se observaron diferencias entre condiciones en los otros dos parámetros

hemodinámicos, un resultado consistente con lo mostrado en Figura 3.1, donde las HRF de los datos de LSD evidenciaron múltiples diferencias entre condiciones experimentales en esa misma red.

3.1.3. Parámetro espectral fALFF

En Figura 3.4 y Figura 3.5 puede verse la correlación entre fALFF y cada uno de los parámetros hemodinámicos sobre ambas condiciones. Arriba de cada boxplot señalamos con asteriscos (*) la significancia de la correlación obtenida, según lo explicado en Subsección 2.2.4.

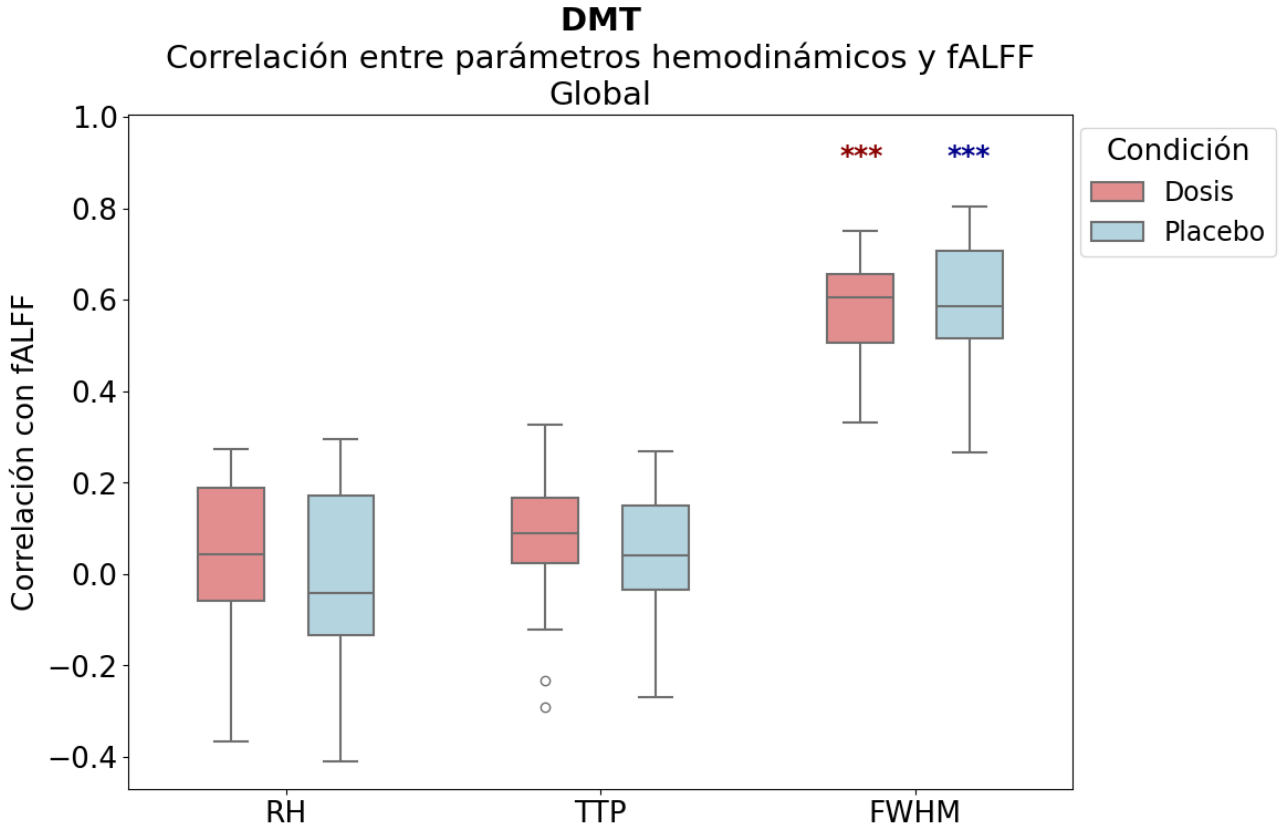


Figura 3.4: Boxplots de los parámetros hemodinámicos para los datos de DMT (N=17) en las condiciones de dosis y placebo. Se marcan con un asterisco (*) los boxplots correspondientes a parámetros y condiciones con correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) con fALFF; con dos asteriscos (**) aquellos con $p < 0.01$, y con tres (***) aquellos con $p < 0.001$.

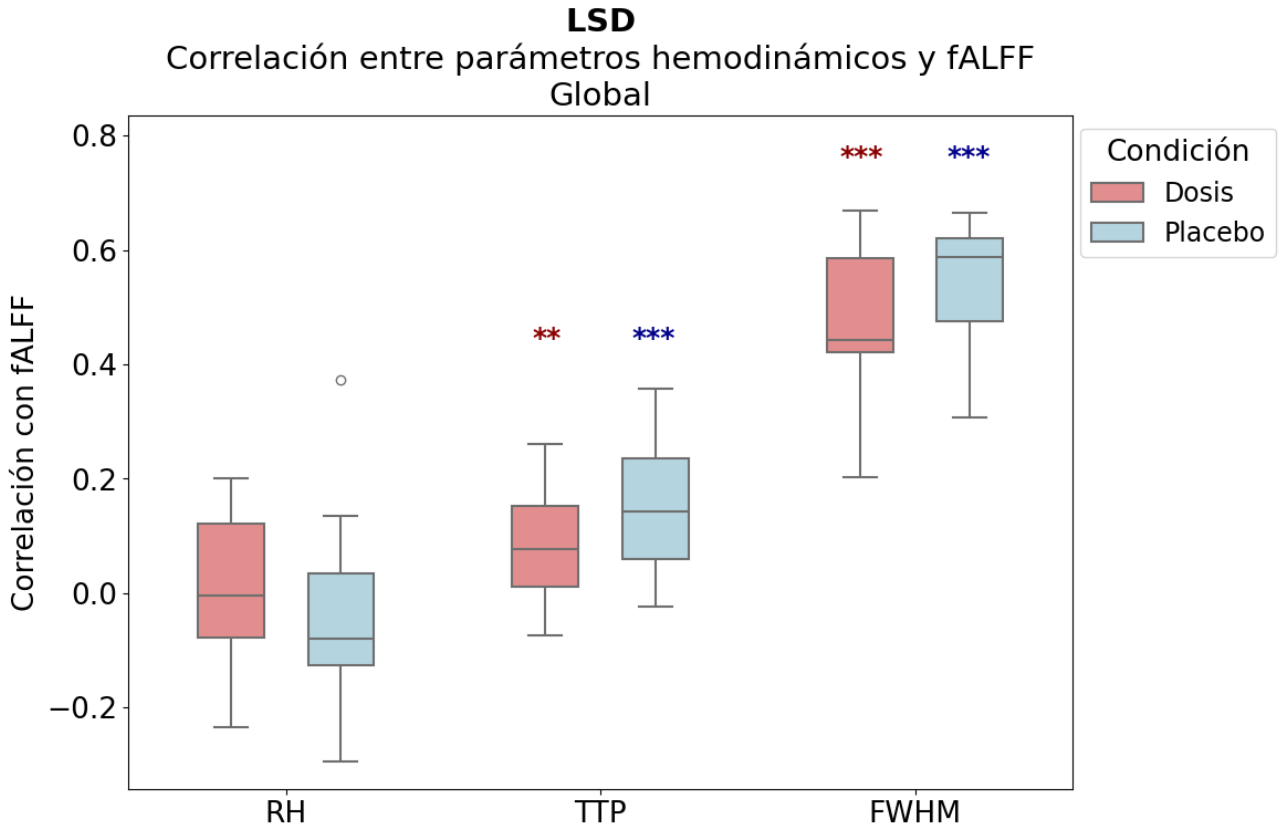


Figura 3.5: Boxplots de los parámetros hemodinámicos para los datos de LSD (N=15) en las condiciones de dosis y placebo. Se marcan con un asterisco (*) los boxplots correspondientes a parámetros y condiciones con correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) con fALFF; con dos asteriscos (**) aquellas con $p < 0.01$, y con tres (***) aquellas con $p < 0.001$.

Tanto en los datos de DMT como en los de LSD se observaron correlaciones significativas entre fALFF y FWHM. Además, en el caso de LSD, también encontramos correlaciones para TTP. En general, parece que estas relaciones entre los parámetros hemodinámicos y fALFF son independientes de la condición experimental, ya que siempre que se detectó una correlación en una condición, también se observó en la otra.

3.1.4. TTP en los mapas PET

En Figura 3.6 se muestra la distribución del estadístico t, calculado entre las condiciones experimentales sobre el parámetro TTP (según el procedimiento detallado en Subsección 2.2.5), en función de la densidad del receptor 5-HT_{2A} en el mapa PET de Beliveau para DMT y LSD. Para cada droga calculamos la correlación de Pearson entre ambas variables y calculamos su p-valor asociado.

Además, en dicha figura puede verse también las distribuciones simuladas para ambas drogas (N=100000) de la hipótesis nula de ausencia de correlación entre variables, junto con el p-valor asociado a la correlación empírica. Estas distribuciones permiten evaluar si la correlación

obtenida podría explicarse por azar, sin importar el patrón espacial del mapa PET.

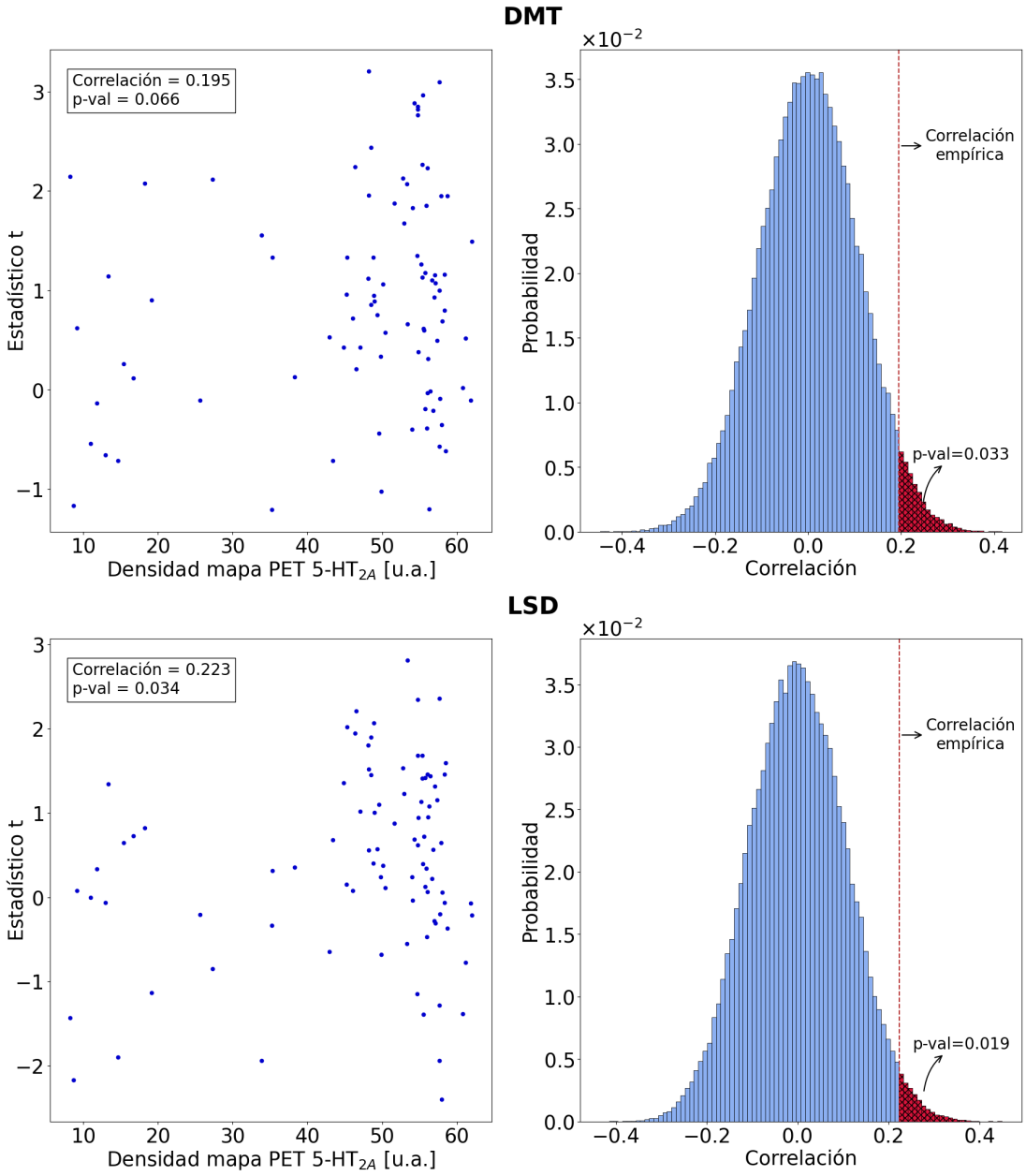
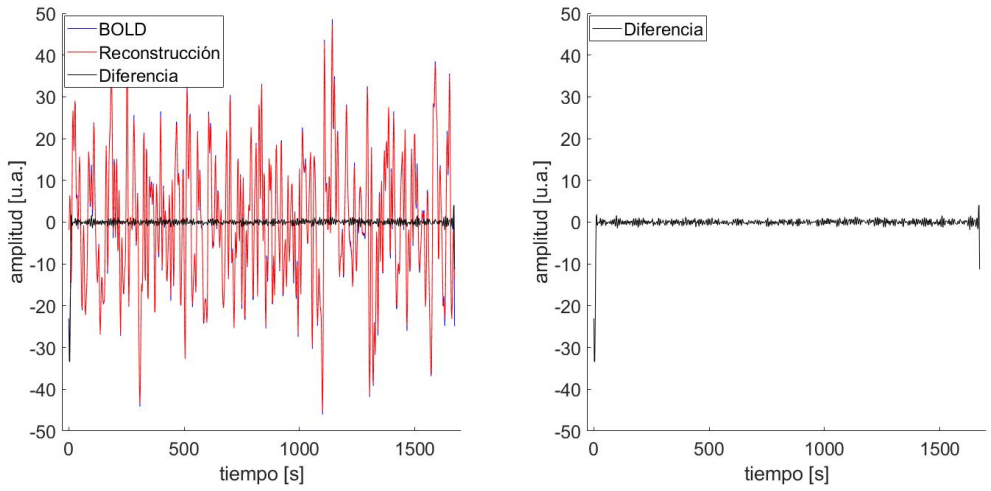


Figura 3.6: Para cada dataset (DMT, N=17 y LSD, N=15) se muestra la distribución del estadístico t de TTP en función de la densidad del receptor 5-HT$_{2A}$ en el mapa PET de Beliveau y la simulación de la distribución de la hipótesis nula de ausencia de correlación entre variables. Para este caso se señala el p-valor asociado a la correlación empírica.

En el caso de DMT la correlación entre el estadístico t y la densidad del receptor 5-HT$_{2A}$ no alcanzó significancia estadística ($p = 0.066$). Por el contrario, tanto para LSD como para los análisis basados en las distribuciones simuladas (en ambas drogas), las correlaciones observadas fueron significativamente mayores que las esperadas bajo la hipótesis nula ($p < 0.05$).

3.2. Reconstrucción de la señal BOLD

Una vez obtenidas todas las señales deconvolucionadas, procedimos a reconvolucionarlas con las HRF estimadas para recuperar una aproximación de la señal BOLD original, y así evaluar la calidad del proceso de deconvolución. A modo de ejemplo, en la Figura 3.7 se muestra la reconstrucción correspondiente al sujeto 1 del dataset de DMT, en condición de placebo y para la ROI 38. Esta elección no fue aleatoria: se trata de un caso representativo de los problemas típicos encontrados durante la reconstrucción.



(a) (b)

Figura 3.7: Comparación (a) y diferencia (b) entre la señal BOLD empírica y su reconstrucción, para ROI 38 del sujeto 1 de los datos de DMT en la condición de placebo.

En Figura 3.7 puede observarse que los mayores errores aparecen en los extremos temporales de la señal, donde las discrepancias entre la BOLD original y la reconstruida pueden alcanzar magnitudes comparables a la propia señal. Por otro lado, en la región central las diferencias son en general muy pequeñas.

Dado que estos errores en los bordes se deben al proceso de convolución y no a características reales de las señales, optamos por recortar los primeros y los últimos 15 puntos de todas las series temporales (tanto BOLD como deconvolucionadas) para que no introduzcan artefactos indeseados. Por lo tanto, todos los análisis presentados en este trabajo se realizaron exclusivamente sobre el tramo de las señales donde la reconstrucción no presenta errores de magnitud comparable a la señal original.

3.3. Diferencias de las matrices de conectividad funcional

En esta sección presentamos los resultados del análisis de las diferencias en las matrices de conectividad funcional (FC); comparando las distintas condiciones experimentales y tipos de

señal según el procedimiento detallado en Subsección 2.2.7. Nuestro objetivo es identificar en qué conexiones y redes cerebrales se observan cambios significativos y cómo estos dependen de la naturaleza del tipo de señal considerada.

3.3.1. Señales BOLD

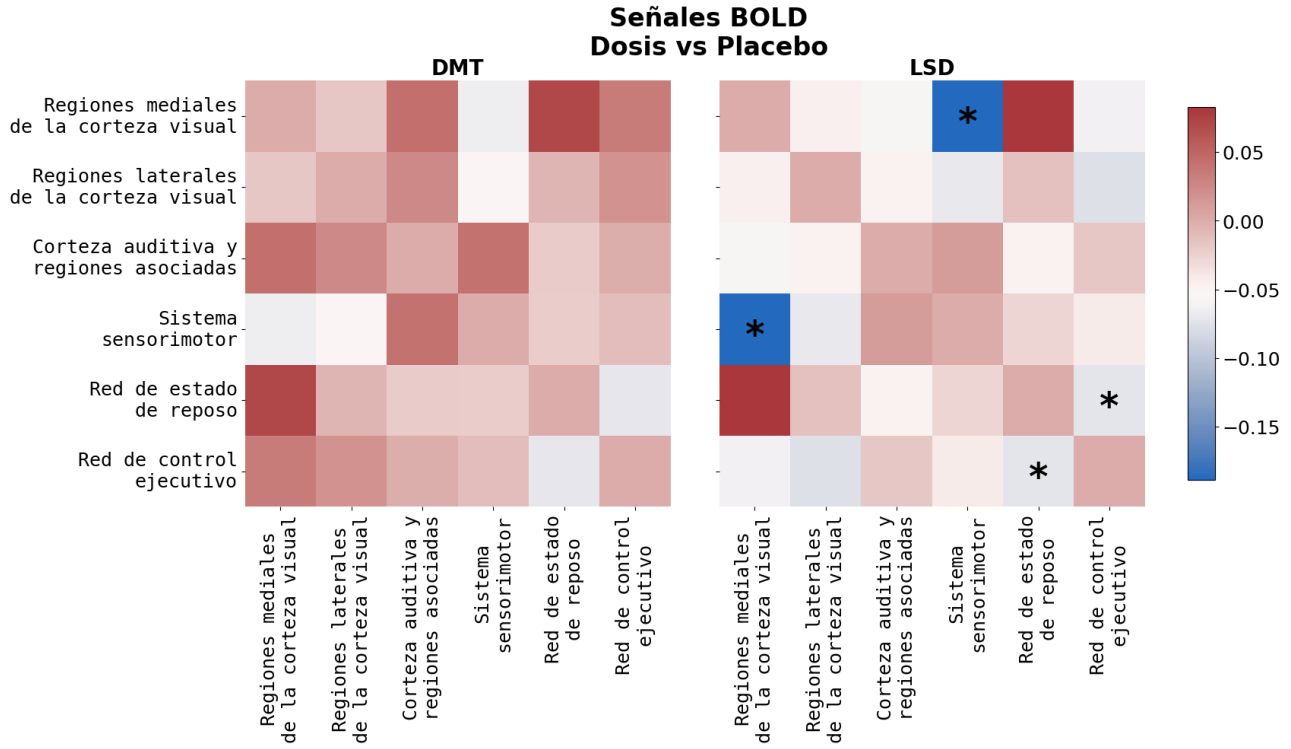


Figura 3.8: Promedio sobre sujetos de la diferencia entre las matrices de conectividad funcional (FC) de las señales BOLD entre las condiciones de dosis y placebo. Corresponde a N=17 para DMT y N=15 para LSD. Las redes con diferencias estadísticamente significativas se indican con un asterisco (*) para $p < 0.05$ y con dos asteriscos (**) para $p < 0.01$.

En Figura 3.8 se observa que, para DMT, ninguna conexión presentó diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones de dosis y placebo. Para LSD se encontraron tan solo para dos pares de redes con diferencias significativas, `Regiones mediales de la corteza visual` con `Sistema sensorimotor`, y `Red de estado de reposo` con `Red de control ejecutivo`.

3.3.2. Señales deconvolucionadas

Repetimos el análisis anterior sobre las señales deconvolucionadas (Figura 3.9).

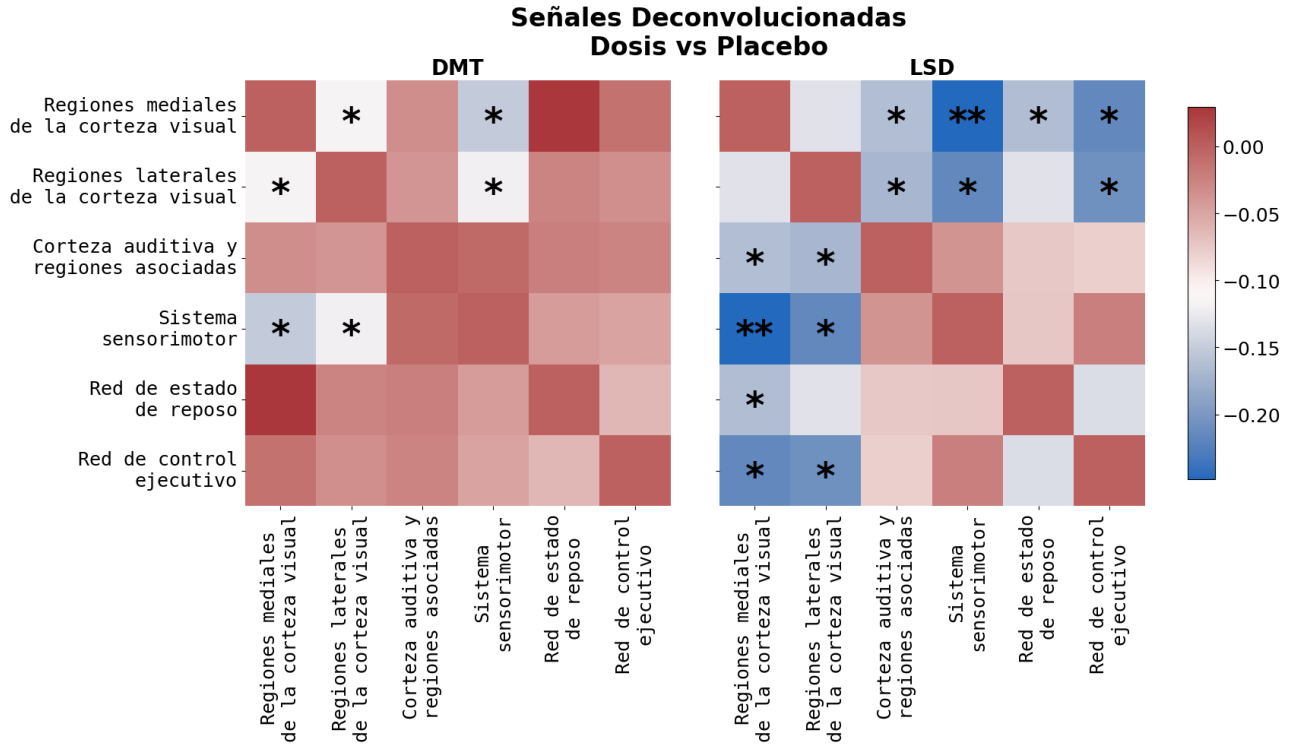


Figura 3.9: Promedio sobre sujetos de la diferencia entre las matrices de conectividad funcional (FC) de las señales seconvolucionadas entre las condiciones de dosis y placebo. Corresponde a N=17 para DMT y N=15 para LSD. Las redes con diferencias estadísticamente significativas se indican con un asterisco (*) para $p < 0.05$ y con dos asteriscos (**) para $p < 0.01$.

En Figura 3.9 se ve cómo al desacoplar la componente hemodinámica se incrementan los pares de redes sobre las que vemos diferencias estadísticas, pasando de no tener ninguna para DMT a tres pares, y de dos pares para LSD a siete.

3.3.3. Significancia estadística de la hemodinamia

Repetimos el análisis de diferencias en las matrices de FC (Figura 3.10), pero esta vez manteniendo fija la condición (dosis o placebo) y comparando entre tipos de señal, la FC obtenida a partir de la BOLD menos la FC obtenida a partir de la señal deconvolucionada. Dado que la única diferencia entre ambas señales es la presencia de componentes hemodinámicos en la BOLD, cualquier diferencia significativa que aparezca debe atribuirse a la influencia vascular.

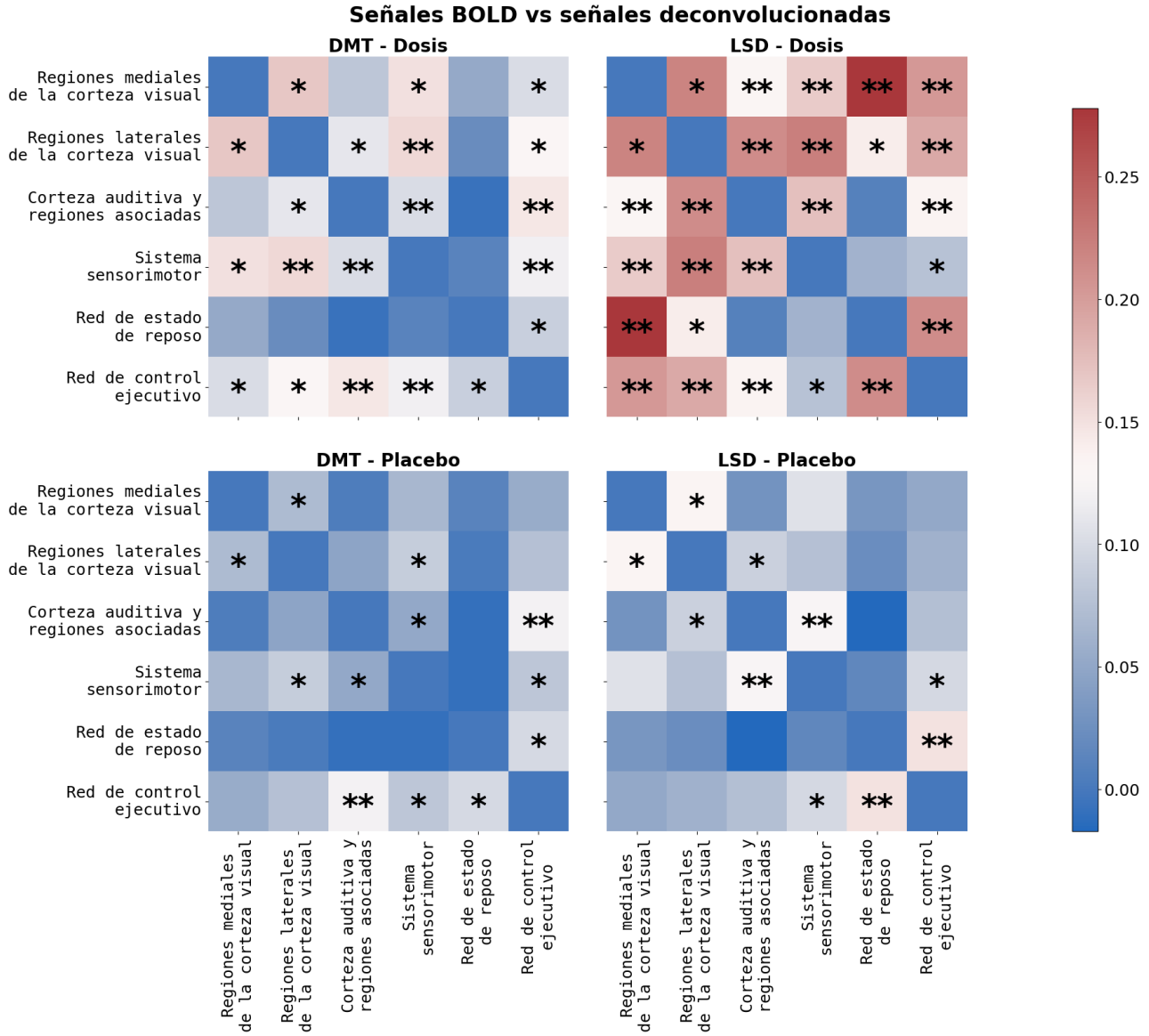


Figura 3.10: Promedio sobre sujetos de la diferencia entre las matrices de conectividad funcional (FC) entre las señales BOLD y las señales deconvolucionadas, fijando la condición experimental (dosis o placebo). Corresponde a N=17 para DMT y N=15 para LSD. Las redes con diferencias estadísticamente significativas se indican con un asterisco (*) para $p < 0.05$ y con dos asteriscos (**) para $p < 0.01$.

En Figura 3.10 se ve que al comparar para una dada condición entre la señal BOLD y la deconvolucionada, aparecen muchas más diferencias singnificativas entre pares de redes que en los casos anteriores, especialmente en la condición de dosis.

Como estas señales solo difieren en que una contiene información vascular mientras que la otra no, este resultado sugiere que hay información importante asociada a la hemodinamia, y que no puede prescindirse de la misma para estudiar el problema. Más aún, nos indica que cambios que veamos en la señal BOLD no pueden simplemente asociarse a cambios en la actividad eléctrica, sino que buena parte de ellos puede tener un origen vascular.

3.4. Varianza de las señales

En Figura 3.11 se compara, para cada dataset, la amplitud de ambas señales (BOLD y deconvolucionadas), calculadas en cada ROI, condición y sujeto. De este modo evaluamos cómo el proceso de deconvolución modifica la amplitud de las señales.

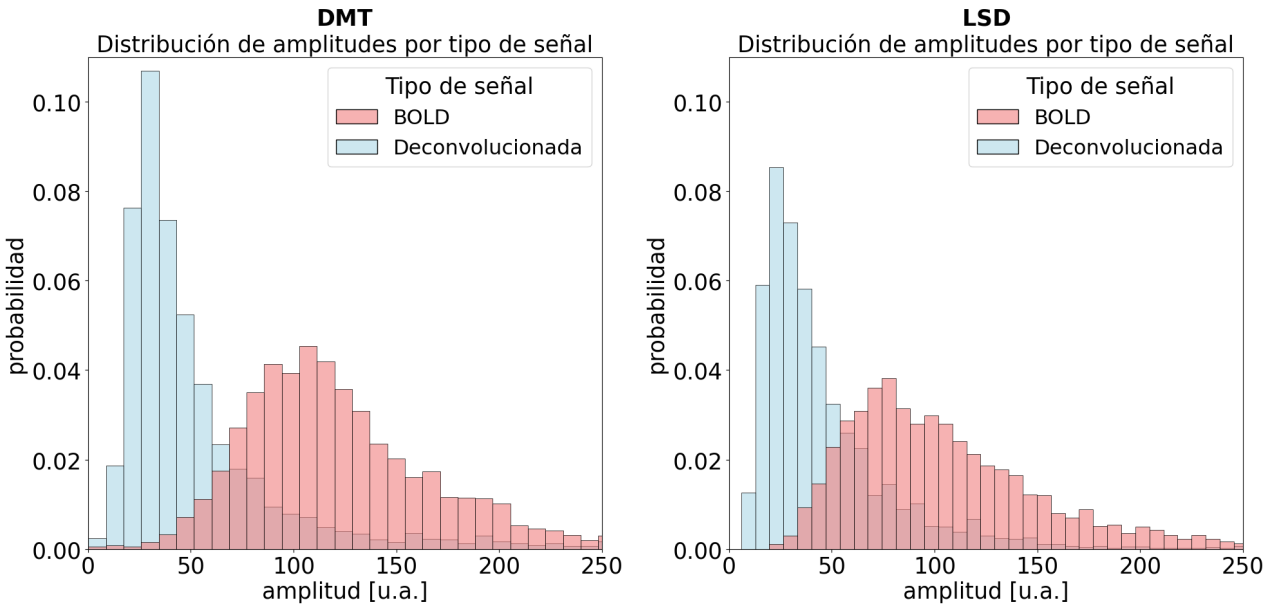


Figura 3.11: Histogramas de la amplitud de las señales BOLD y deconvolucionadas para DMT y LSD. Cada histograma se construyó utilizando las amplitudes de los dos tipos de señales (BOLD y deconvolucionada), los sujetos (17 para DMT y 15 para LSD) y las 90 ROI, dando un total de $N = 2 \times 17 \times 90$ para DMT y $N = 2 \times 15 \times 90$ para LSD.

Viendo Figura 3.11 es fácil convencerse de que la deconvolución modifica la amplitud, haciendo que se obtengan valores más chicos que los de la BOLD original.

Motivados por este resultado, e inspirados por el trabajo de Tagliazucchi et al. (2014)[23] donde muestran cambios en la varianza de las señales BOLD inducidos por psilocibina, estudiamos cómo cambia la varianza de los datos entre tipos de señales y condiciones.

Para esto, seguimos el procedimiento detallado en Subsección 2.2.8. Sobre cada dataset calculamos, para cada sujeto, la varianza promedio sobre todas las ROI en cada tipo de señal. Los valores obtenidos se agrupan en los boxplots mostrados en Figura 3.12 (DMT, N=17) y Figura 3.13 (LSD, N=15).

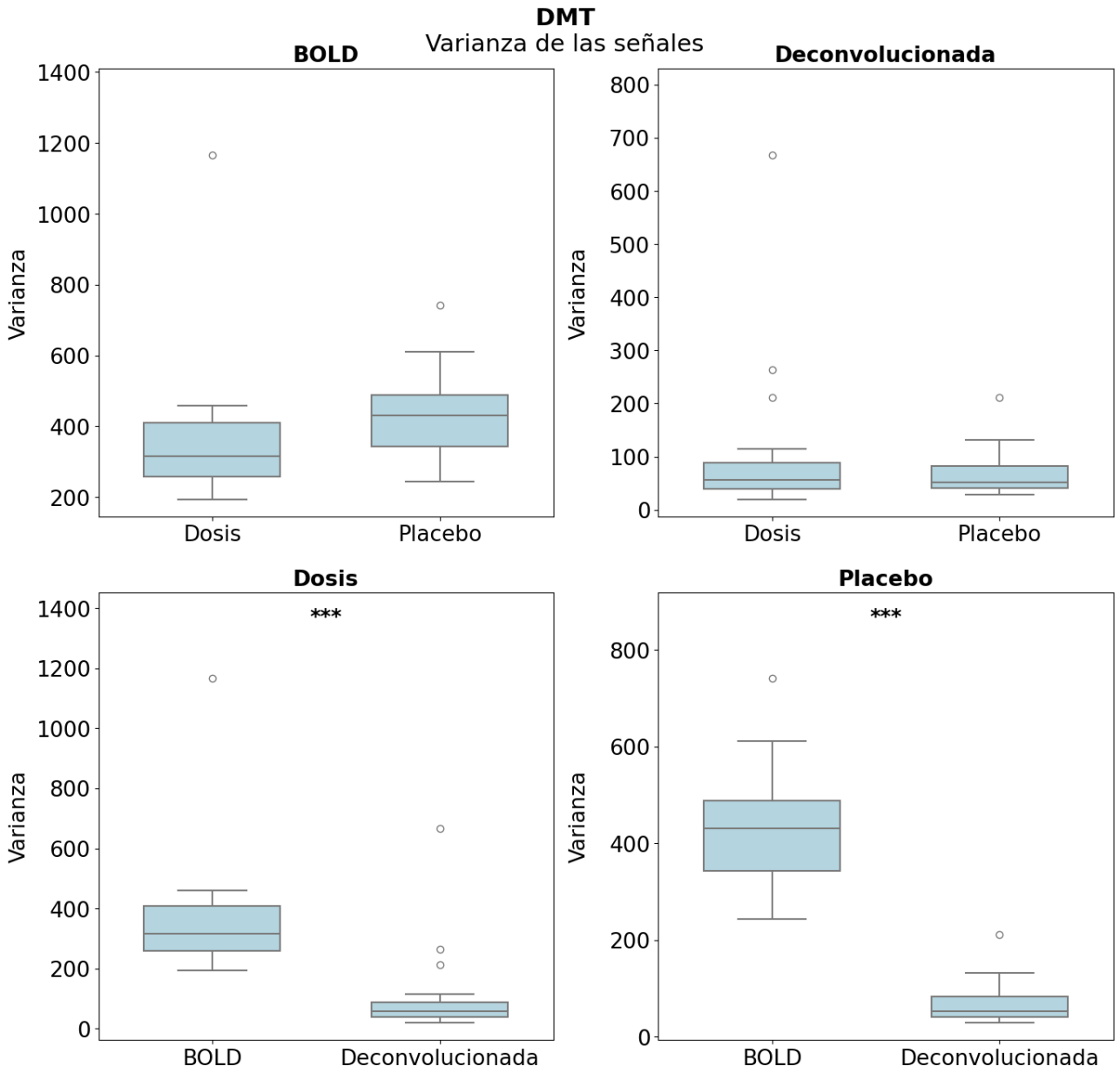


Figura 3.12: Boxplots de la varianza global de las señales para los datos de DMT (N=17). Se compara la varianza entre condiciones (dosis vs. placebo) para cada tipo de señal, y también entre tipos de señal (BOLD vs deconvolucionada) dentro de cada condición. Las diferencias estadísticamente significativas se indican con un asterisco (*) para $p < 0.05$, con dos asteriscos (**) para $p < 0.01$ y con tres (***) para $p < 0.001$.

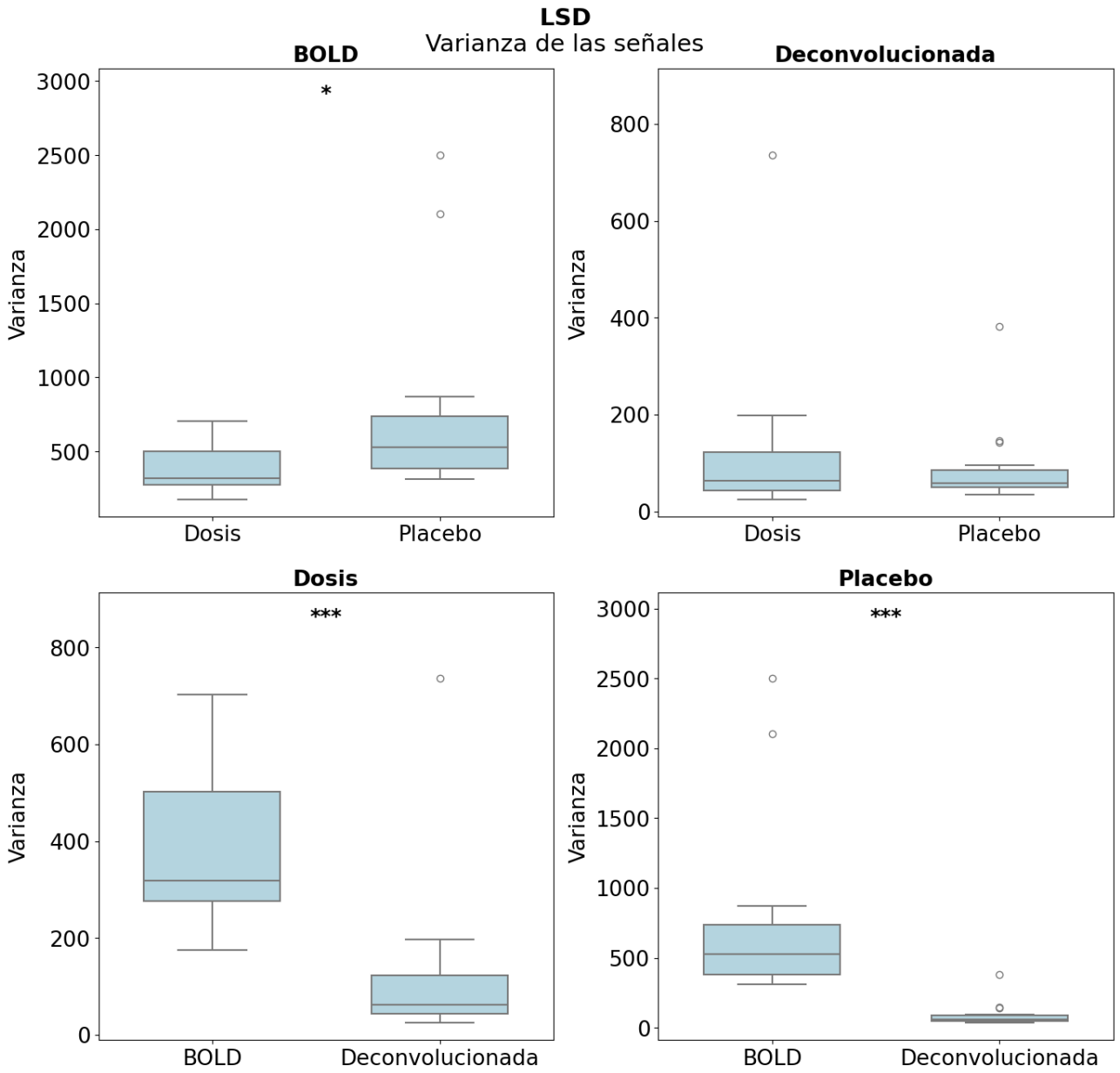


Figura 3.13: Boxplots de la varianza global de las señales para los datos de LSD (N=15). Se compara la varianza entre condiciones (dosis vs. placebo) para cada tipo de señal, y también entre tipos de señal (BOLD vs deconvolucionada) dentro de cada condición. Las diferencias estadísticamente significativas se indican con un asterisco (*) para $p < 0.05$, con dos asteriscos (**) para $p < 0.01$ y con tres (***) para $p < 0.001$.

En todos los casos aparecen diferencias estadísticamente significativas en la varianza cuando se comparan los distintos tipos de señal dentro de una misma condición. Esto indica que una parte sustancial de la varianza presente en las señales BOLD puede atribuirse a la contribución hemodinámica.

Al comparar entre condiciones experimentales manteniendo fijo el tipo de señal, observamos patrones distintos para DMT y LSD. En el caso de DMT, no se encuentran diferencias significativas entre dosis y placebo para las señales BOLD ni para las deconvolucionadas. En cambio,

para LSD sí se observan diferencias entre condiciones cuando se analizan las BOLD, pero estas desaparecen al considerar las señales deconvolucionadas, lo que sugiere que dicho efecto puede tener un origen vascular.

Capítulo 4

Conclusiones

En este trabajo analizamos las señales BOLD de datos de fMRI de dos experimentos con drogas serotonérgicas (DMT y LSD), realizados en *Imperial College London*. Modelamos las señales BOLD como la convolución entre la actividad neuronal y la función de respuesta hemodinámica (HRF), y buscamos aislar estas dos componentes para identificar si cambios entre las condiciones de dosis y placebo que vemos en las señales BOLD y que usualmente se asociarían a cambios en la actividad neuronal, pueden ser explicados por cambios en las componentes vasculares.

Para eso primeramente estimamos las HRF, las agrupamos por RSN y las promediamos sobre sujetos, haciendo un test t punto a punto para comparar entre las condiciones experimentales. Si bien no siempre para todas las redes vimos diferencias claras, un patrón que se observó de forma consistente fue la aparición de una latencia entre las condiciones, estando en todos los casos la señal asociada a la condición de dosis por delante de la de placebo, un resultado que es compatible con los resultados presentados por Zirkel et al.[6].

En el caso de LSD, las diferencias son particularmente notorias en `Regiones mediales de la corteza visual` y `Regiones laterales de la corteza visual`, como se observó en estudios que reportan un aumento en el flujo sanguíneo cerebral y una expansión de la conectividad funcional de la corteza visual primaria bajo los efectos de esta droga (Carhart-Harris et al.(2016)[24] y Roseman et al. (2016)[25]).

De cada HRF tomamos tres parámetros (RH, TTP y FWHM) y evaluamos, para cada RSN, si muestran diferencias significativas entre las condiciones experimentales. En el caso de DMT encontramos diferencias solamente para TTP en `Regiones laterales de la corteza visual`, `Corteza auditiva y regiones asociadas`, `Sistema sensorimotor` y `Red de control ejecutivo`.

Para LSD, el patrón observado previamente en las HRF vuelve a aparecer, las redes visuales muestran alteraciones. En particular, en `Regiones laterales de la corteza visual` encontramos diferencias significativas para los tres parámetros, y en `Regiones mediales de la`

`corteza visual` se observa una diferencia significativa en TTP. Esta coherencia entre los distintos análisis refuerza la idea de que los efectos vasculares del LSD se concentran especialmente en regiones visuales.

Definimos un parámetro adicional, fALFF, obtenido a partir del contenido espectral de la señal BOLD, con el objetivo de analizar su relación con los parámetros hemodinámicos y evaluar si podría aportar información complementaria. Encontramos una correlación significativa entre fALFF y FWHM en ambos datasets, y, en el caso de LSD, también una correlación con TTP. Además, cada vez que observamos una correlación entre fALFF y alguno de los parámetros hemodinámicos, esta se mantuvo igual entre dosis y placebo. Esto sugiere que la relación entre estos parámetros es inherente a cómo están definidos y no un efecto específico de la condición experimental.

TTP mostró ser el parámetro con mayor sensibilidad a las variaciones vasculares, por lo que estudiamos cómo estas diferencias se relacionan con la densidad del receptor 5-HT_{2A}. Sobre cada ROI calculamos el estadístico t pareado entre las condiciones de dosis y placebo para TTP. Estudiando la correlación entre t y la densidad del receptor del mapa PET de Beliveau[19]. El p-valor de la correlación dio significativa solamente para LSD.

Mezclando el mapa PET simulamos la distribución de la hipótesis nula de ausencia de correlación entre las variables, pudiendo calcular un p-valor a partir de la correlación empírica. En este caso encontramos diferencias significativas para ambos datasets, resultado que nos da confianza respecto a la hipótesis de que los cambios hemodinámicos que encontramos están relacionados con el efecto de las drogas, y que no se deben a factores de otra índole.

Construimos las matrices FC para las señales BOLD en las condiciones de dosis y placebo. Para cada sujeto calculamos la matriz de diferencias (dosis menos placebo) y utilizamos esas diferencias para evaluar cómo varía la conectividad funcional en cada tipo de señal.

Sobre los datos de DMT no encontramos ninguna diferencia significativa entre condiciones. En el caso de LSD solo aparecieron diferencias en dos pares de redes: `Regiones mediales de la corteza visual` con `Sistema sensorimotor` y `Red de estado de reposo` con `Red de control ejecutivo`.

Luego de haber estimado las HRF, las usamos para obtener las señales deconvolucionadas y, con ellas, calculamos nuevamente las matrices de diferencias. En este caso vemos aparecer nuevos pares de redes con diferencias significativas. Para DMT pasamos de no observar ninguna diferencia a encontrar tres pares. Para LSD, en cambio, aparecen siete pares: seis nuevos que no se veían en las señales BOLD, y el par `Regiones mediales de la corteza visual-Sistema sensorimotor` que habíamos visto previamente.

Para DMT, de los tres pares que presentan diferencias, dos involucran a `Sistema sensorimotor` y uno a `Regiones laterales de la corteza visual`. En el caso de LSD, todas las diferencias

encontradas involucran a las redes visuales (`Regiones mediales de la corteza visual` o `Regiones laterales de la corteza visual`). Este patrón es consistente con lo observado al analizar los parámetros de las HRF de ambas drogas, donde estas mismas redes mostraron diferencias significativas en al menos uno de los tres parámetros hemodinámicos.

Otro resultado notable es que la diferencia encontrada para LSD en el par `Red de estado de reposo-Red de control ejecutivo` en las señales BOLD, deja de aparecer tras desacoplar la vasculatura. Esto sugiere que dicha diferencia podría deberse principalmente a efectos hemodinámicos, y no a cambios en la actividad neuronal.

Habiendo estudiado las diferencias en la conectividad funcional entre condiciones, buscamos ver si la vasculatura podía enmascarar cambios de origen neuronal o inducir diferencias en las señales BOLD. Para eso, calculamos nuevamente las matrices de diferencias, pero esta vez manteniendo fija la condición experimental (dosis o placebo) y comparando entre el tipo de señal (BOLD y deconvolucionada). Dado que ambas señales difieren únicamente en la presencia de la componente hemodinámica, cualquier diferencia significativa entre ellas puede atribuirse a efectos de origen vascular.

Al realizar esta comparación observamos numerosas diferencias significativas en todos los casos (DMT en dosis y placebo, LSD en dosis y placebo), lo que reafirma la importancia de la vasculatura y señala que su efecto no puede ser despreciado en estudios de fMRI con psicodélicos.

Además, tanto para DMT como para LSD encontramos que los pares de redes que presentan cambios inducidos por la vasculatura cambian entre condiciones. En particular, en la condición de dosis aparecen diferencias significativas que no estaban presentes en la condición de placebo. Esto no sucede en sentido opuesto: todas las diferencias hemodinámicas que aparecieron en la condición de placebo se mantuvieron para dosis.

El hecho de que la distorsión en la HRF atenue las diferencias en FC entre las condiciones podría relacionarse con el efecto anatómicamente heterogéneo de las drogas en la latencia (TTP). Si consideramos señales que se encuentran inicialmente en fase, convolucionarlas con kernels similares pero con distinta latencia resultaría en un desfasaje de las señales. Por lo tanto, la heterogeneidad en la latencia de la HRF podría atenuar la FC estimada a partir de las señales BOLD. Si esto ocurre específicamente en una de las condiciones y no en la otra se podrían enmascarar un posible aumento de FC inducido por la droga.

Por último, analizamos los cambios en la varianza de las señales. En el caso de DMT, no observamos diferencias significativas entre condiciones, ni en la señal BOLD ni en la deconvolucionada. Por otro lado, para LSD sí aparecieron diferencias significativas al comparar dosis y placebo en la señal BOLD, sin embargo, estas diferencias desaparecen al utilizar la señal deconvolucionada. Este resultado sugiere que las variaciones observadas en la varianza bajo LSD podrían deberse principalmente a efectos hemodinámicos, y no a cambios en la actividad neuronal.

En todos los casos aparecen diferencias estadísticamente significativas en la varianza cuando se comparan los distintos tipos de señal dentro de una misma condición. Esto indica que una parte sustancial de la varianza presente en las señales BOLD puede atribuirse a la contribución hemodinámica.

En conclusión, fue posible descomponer las señales BOLD en sus componentes vascular y eléctrica. Al comparar entre las condiciones de dosis y placebo pudimos ver cómo analizar solamente la componente eléctrica aumentó la cantidad de diferencias respecto al análisis sobre la señal completa, lo que sugiere que en este caso la componente vascular estaba enmascarando cambios en la actividad neuronal. Sumado a esto, analizamos por separado cómo la inclusión de la vasculatura induce cambios entre señales pertenecientes a una misma condición, lo que indica que en investigaciones con psicodélicos no es posible obviar la importancia de la hemodinamia cerebral y que es un factor de debe tenerse en cuenta, caso contrario, podría atribuirse efectos neuronales a diferencias generadas por la vasculatura.

Entre las limitaciones del trabajo se encuentran la baja cantidad de sujetos (N=17 para DMT, N=15 para LSD) y que los datos utilizados corresponden a la condición de reposo. Dado que nos interesa estudiar la hemodinamia cerebral, sería interesante realizar el mismo análisis usando datos de experimentos que introduzcan perturbaciones en el tiempo.

Una posible extensión de este trabajo consiste en incorporar modelos computacionales basados en principios biofísicos, como los modelos de dinámica de mesoscala (Dynamic Mean Field, DMF). Estos modelos permiten simular la actividad neuronal regional a partir de ecuaciones que describen poblaciones neuronales acopladas mediante la conectividad estructural derivada de DTI (imágenes por tensor de difusión). Estas simulaciones generan una serie de tiempo en cada región del cerebro, las cuales pueden utilizarse para computar la matriz de conectividad funcional. De esta forma, el objetivo sería encontrar los parámetros del modelo que maximizan la similitud entre las matrices de FC empíricas y simuladas. Dado que estos parámetros tienen una interpretación biofísica, su optimización permite determinar mecanismos neurobiológicos implicados en las distintas condiciones experimentales a partir de los registros indirectos de activación neuronal proporcionados por fMRI.

Referencias

[1] MH Lee, CD Smyser y JS Shimony. «Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications». En: AJNR. American Journal of Neuroradiology 34.10 (2013), págs. 1866-1872. DOI: 10.3174/ajnr.A3263.

[2] Thomas T. Liu. «Neurovascular factors in resting-state functional MRI». En: NeuroImage 80 (2013), págs. 339-348. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.071.

[3] Nikos K. Logothetis et al. «Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal». En: Nature 412.6843 (2001), págs. 150-157. DOI: 10.1038/35084005.

[4] Martin A. Lindquist et al. «Modeling the hemodynamic response function in fMRI: Efficiency, bias and mis-modeling». En: NeuroImage 45.1, Supplement 1 (2009), S187-S198. ISSN: 1053-8119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.065.

[5] Agnieszka Wsół. «Cardiovascular safety of psychedelic medicine: current status and future directions». En: Pharmacological Reports 75.6 (2023), págs. 1362-1380. ISSN: 2299-5684. DOI: 10.1007/s43440-023-00539-4.

[6] Rick T. Zirkel et al. «Psilocybin prolongs the neurovascular coupling response in mouse visual cortex». En: bioRxiv (2025). Preprint. DOI: 10.1101/2025.07.25.666803.

[7] Charles L. Raison, Gerard Sanacora, Jody Woolley et al. «Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial». En: JAMA 330.9 (2023), págs. 843-853. DOI: 10.1001/jama.2023.14530.

[8] Robin Carhart-Harris et al. «Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression». En: New England Journal of Medicine 384.15 (2021), págs. 1402-1411. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994.

[9] Geoffrey M. Boynton, Stephen A. Engel y David J. Heeger. «Linear systems analysis of the fMRI signal». En: NeuroImage 62.2 (2012), págs. 975-984. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.082.

[10] Guo-Rong Wu et al. «rsHRF: A toolbox for resting-state HRF estimation and deconvolution». En: NeuroImage 244 (2021), pág. 118591. ISSN: 1053-8119. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118591.

[11] Martijn P. van den Heuvel e Hilleke E. Hulshoff Pol. «Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity». En:

European Neuropsychopharmacology 20.8 (2010), págs. 519-534. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.

[12] Nikos K. Logothetis. «The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal». En: Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 357.1424 (2002), págs. 1003-1037. DOI: 10.1098/rstb.2002.1114.

[13] Christopher Timmermann et al. «Human brain effects of DMT assessed via EEG-fMRI». En: Proceedings of the National Academy of Sciences 120.13 (2023). DOI: 10.1073/pnas.2218949120.

[14] Enzo Tagliazucchi et al. «Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution». En: Current Biology 26.8 (2016), págs. 1043-1050. DOI: 10.1016/j.cub.2016.02.010.

[15] N. Tzourio-Mazoyer et al. «Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain». En: NeuroImage 15.1 (2002), págs. 273-289. DOI: https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978.

[16] Christian F. Beckmann et al. «Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis». En: Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 360.1457 (2005), págs. 1001-1013. DOI: 10.1098/rstb.2005.1634.

[17] Qi-Hong Zou et al. «An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF». En: Journal of Neuroscience Methods 172.1 (2008), págs. 137-141. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012.

[18] Sydney M. Bailes et al. «Resting-state fMRI signals contain spectral signatures of local hemodynamic response timing». En: eLife 12 (2023), e86453. DOI: 10.7554/eLife.86453.

[19] Jesper Y. Hansen et al. «Mapping neurotransmitter systems to the structural and functional organization of the human neocortex». En: Nature Neuroscience 25 (2022), págs. 1569-1581. DOI: 10.1038/s41593-022-01186-3.

[20] David E. Nichols. «Psychedelics». En: Pharmacological Reviews 68.2 (2016), págs. 264-355. DOI: 10.1124/pr.115.011478.

[21] A.D. Hiller y R.T. Chin. «Iterative Wiener filters for image restoration». En: (1990), 1901-1904 vol.4. DOI: 10.1109/ICASSP.1990.115871.

[22] Ramesh Neelamani, Hyeokho Choi y Richard Baraniuk. «ForWaRD: Fourier–Wavelet Regularized Deconvolution for Ill-Conditioned Systems». En: IEEE Transactions on Signal Processing 52.2 (2004), págs. 418-433. DOI: 10.1109/TSP.2003.821103.

[23] Enzo Tagliazucchi et al. «Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience». En: Human Brain Mapping 35.11 (2014), págs. 5442-5456. DOI: 10.1002/hbm.22562.

[24] R. L. Carhart-Harris et al. «Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging». En: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 113.17 (2016), págs. 4853-4858. DOI: 10.1073/pnas.1518377113.

[25] L. Roseman et al. «LSD alters eyes-closed functional connectivity within the early visual cortex in a retinotopic fashion». En: Human Brain Mapping 37.8 (2016), págs. 3031-3040. DOI: 10.1002/hbm.23224.

Tesis disponible bajo Licencia: Creative Commons,
Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa) 2.5
Argentina
Buenos Aires, 2025