

Aspectos teóricos acerca del análisis e interpretación de la imagen hemodinámica cerebral mediante técnicas no invasivas basadas en la teoría de difusión

ESTEFANIA VILLAMIZAR ESPINOZA¹

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de
FISICA

Orientadores: PhD. José Luis González Arango²

PhD. Víctor Saúl Basto González

PROGRAMA DE FISICA
DEPARTAMENTO DE FISICA Y GEOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS BASICAS
UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
Pamplona, Octubre del 2016

¹ estefania.villamizar@unipamplona.edu.co

² jose Luisgonzalesarango@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

Especialmente quiero agradecerle a mi familia, quienes siempre han buscado lo mejor de mí, en cada proyecto que he emprendido por peculiar y loco que parezca respetando siempre mi opinión y mostrando su apoyo. A mi madre especialmente quien me ha fomentado el deseo de ver otros horizontes y ser una guerrera.

A Cheo por aceptar ser mi tutor en este último peldaño, guiarme y acompañarme en todo este proceso. Mil gracias por su tiempo emprendido y por la confianza que me ha dado al abrirme las puertas de su casa, al brindarme su amistad.

Mis más sinceros agradecimientos a la Universidad de Pamplona, lugar académico de mi tierra que me abrió sus puertas llenas de conocimiento para escalar de a poco, semestre a semestre con toda su planta de formadores que con su mano dura y disciplina han puesto en mí una semillita de conocimiento y sabiduría no solo para mi carrera como profesional sino como persona en la vida. Muchas gracias a todos los profesores de Física, quienes de una manera u otra han invertido sus ganas, sus sueños y su toque en cada estudiante, en cada clase.

Gracias a todas las personas que con su manera de ser han puesto su sello en mí, a mis amigos, gracias por darme ánimos cuando ya no quería seguir, por compartir sueños, viajes, vivencias conmigo, por cada enseñanza, por cada cosa aprendida. A mis compañeros por hacer de mis clases más amenas, aunque somos pocos, cada uno aporta algo diferente y único, gracias por enseñarme su forma de ver la ciencia, por aprender conmigo en esta formación.

A todos mil gracias por hacerme la mujer que hoy soy, con mucho honor a todos ustedes les dedico este trabajo.

2016. Estefanía Villamizar Espinoza.

ABSTRACT

This work reviewed analytical and conceptually the behavior of light passing through a scattering medium, in our particular case the brain, in order to determine hemoglobin levels in this organ. Determine these levels with accuracy allows an accurate and effective diagnosis of trauma or brain problems. Analogously to inert materials, by analyzing the light that is scattered from a human tissue we can obtain characteristics of this medium. Blood cells act in tissue as small scatterers. When light passes through this dispersive medium occur two physical phenomena, scattering and absorption, providing us information about the composition and movement of hemoglobin. We study these phenomena mathematically using the diffusion equation whose solutions are obtained from the boundary conditions, air-tissue, in an adjustable model to reality. Also, we reviewed the techniques for analyzing hemoglobin in the brain. These techniques are: near-infrared spectroscopy (NIRS), and diffuse optical spectroscopy (DOS). These techniques allow light impinges deeper into the brain providing information about cerebral blood flow (CBF). We will study the application of these techniques in healthy people and people with vascular brain trauma.

RESUMEN

En este trabajo revisamos analíticamente y conceptualmente el comportamiento de la luz al atravesar un medio dispersivo, en nuestro caso particular el cerebro, con la finalidad de determinar los niveles de hemoglobina en este órgano. Determinar estos niveles con precisión permite hacer un diagnóstico acertado y eficaz de traumas o problemas en el cerebro. De forma análoga a los materiales inertes, al analizar la luz que se dispersa de un tejido humano podemos obtener características de este medio. Las células sanguíneas actúan en el tejido como pequeños dispersores. Cuando la luz atraviesa este medio dispersivo ocurren dos fenómenos físicos, la dispersión y la absorción, proporcionándonos información acerca de la composición y el movimiento de la hemoglobina. Estudiamos estos fenómenos matemáticamente usando la ecuación de difusión cuyas soluciones son obtenidas a partir de las condiciones de frontera, aire-tejido, en un modelo ajustable a la realidad. También, revisamos teóricamente las técnicas para analizar la hemoglobina en el cerebro. Estas técnicas son: la espectroscopia cerca al infrarrojo (NIRS), y la espectroscopia de óptica difusa (DOS). Estas técnicas permiten que la luz incida más profundamente en el cerebro proporcionando información sobre el flujo de sangre cerebral (CBF). Estudiamos la aplicación de estas técnicas en personas con buena salud y personas con traumas cerebros vasculares.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido

CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2	6
2. ÓPTICA DIFUSA.....	6
2.1 PROPIEDADES DE DISPERSIÓN Y ABSORCIÓN.....	7
2.2 ECUACIÓN DE TRANSFERENCIA RADIATIVA (ETR) Y ECUACIÓN DE TRANSPORTE.....	11
2.3 ECUACIÓN DE DIFUSIÓN.....	17
2.4 TÉRMINOS ANEXOS Y CONDICIONES DE LA ECUACIÓN DE DIFUSIÓN	23
2.5 MEDIOS SEMI INFINITOS	29
2.6 APROXIMACIÓN DEL DIFERENCIAL DE LONGITUD DE CAMINO.....	30
2.7 ESPECTROSCOPIA DE CORRELACIÓN DIFUSA.....	32
2.8 RITMO METABÓLICO DE LA EXTRACCIÓN DE OXÍGENO	37
CAPITULO 3	39
3. MONITOREO ÓPTICO DE LA HEMODINÁMICA DEL CEREBRO.....	39
3.1 RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ÓPTICA DIFUSA PARA LA HEMODINÁMICA DIFUSA.....	39
3.2 RESULTADOS TRANSLACIONALES SELECCIONADOS.	52
3.3 HEMODINÁMICA DE UN CEREBRO SALUDABLE	53
3.4 ÓPTICA DIFUSA CONTRA <i>FMRI</i>	57
3.5 MONITOREO DE LA CABECERA LONGITUDINAL.....	60
3.5 CABEZA COMPLETA, TOMOGRAFÍA EN 3D PARA BEBES RECÍEN NACIDOS.....	62
CAPITULO 4	65
4. CONCLUSIONES.....	65
APÉNDICE A	67
Capítulo 5.....	72
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

LISTA DE GRAFICAS

Figura 2. 1 Comportamiento de la luz al incidir sobre el tejido biológico. Tomado de (Perez A. , 2012)..	6
Figura 2.2a Diagrama de dispersión de ganancia o pérdida de energía en la dispersión inelástica. Tomado de (Pavlina, 2006)	8
Figura 2. 4 Representación de la Radiancia	12
Figura 2.5 Dispersión de la radiancia en un volumen ds.	14
Figura 2. 6. Radiancia incidente y radiancia dispersada, \mathbf{s}_0 indica la fuente de luz que en este caso es externa y \mathbf{s}_0 el vector unitario que apunta desde la fuente de fotones hasta el vector \mathbf{r}	16
Figura 2.7 Diagrama de aproximacion por difusion. Tomada de (Perez A. , 2012)	18
Figura 2. 8, ilustración del ángulo polar y azimutal.....	21
Figura 2.9 Esquema de la interface difusiva y no difusiva y la notación usada [Martelli, 2010].....	25
Figura 2. 10 Representación de las condiciones de frontera. Representación gráfica tomada del documento (Perez, 2012).....	25
Figura 2. 11 Extrapolación lineal de la frontera para una fluencia dada en la geometría semi-infinita. La fluencia es extrapolada a $z = -z_b$ con una pendiente en $z=0$ e interface física en $z = -z_b$. Tomado de (Li, 1998).....	28
Figura 2.12 Solución de la ecuación de difusión para un medio turbio semi infinito que se puede solucionar por el principio de imágenes. La frontera física o interface esta en $z=0$. Una imagen negativa de la fuente en $z = -(z_0 + 2z_b)$ y en el punto $z = z_0$ poseen simetría espejo con respecto a la condición de frontera cero extrapolada en $z = -z_b$. Tomado de (Li, 1998).....	29
Figura 2. 13 Una sola dispersión en el experimento con DLS. Tomado de (T. Durduran. 2010)	33
Figura 143.5 Esquema de la posición de una sonda utilizados para hipercapnia (frontal y un estudio sensor motor (lado). Para la parte frontal una sonda de flujometría Doppler LDF se localiza en la mitad de la fuente y el detector y la fibra detector recolecta el flujo sanguíneo. Tomado de (Durduran T. , Diffuse optics for tissue monitoring and tomography, 2010).....	53
Figura 15	59

LISTA DE TABLAS

Tabla 3.2 Comparación de la presión intracraneal ICP para diferentes métodos. Tomado de (Smith, 2008)	40
---	----

LISTA DE SIGLAS

<i>CW</i>	<i>Continuous Wave</i>
<i>DE</i>	<i>Diffusion Equation</i>
<i>FD</i>	<i>Frequency Domain</i>
<i>AFC</i>	<i>activation flux coupled</i>
<i>PMS</i>	<i>Phase Modulation Spectroscopy</i>
<i>NIRS</i>	<i>Near-Infrared Spectroscopy</i>
<i>LDF</i>	<i>Laser Doppler Flowmetry</i>
<i>RTE</i>	<i>Radiative Transfer Equation</i>
<i>DOT</i>	<i>Diffuse Optical Tomography</i>
<i>DOS</i>	<i>Diffuse Optical Spectroscopy</i>
<i>TRS</i>	<i>Time Resolved/Domain Spectroscopy</i>
<i>DPF</i>	<i>Differential Pathlength Approach</i>
<i>SNR</i>	<i>Signal To Noise Ratio</i>
<i>TRS</i>	<i>Time-Resolved Spectroscopy</i>
<i>ASL</i>	<i>Arterial Spin Labeling</i>
<i>BF</i>	<i>Blood Flow</i>
<i>DWS</i>	<i>Diffusing-Wave –Spectroscopy</i>
<i>DCS</i>	<i>Diffuse Correlation Spectroscopy</i>
<i>RBCs</i>	<i>Red Blood Cells</i>
<i>MRI</i>	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>

<i>PET</i>	<i>Positron Emission Tomography</i>
<i>TRS</i>	<i>Time Resolved/Domain Spectroscopy</i>
<i>THC</i>	<i>Total Hemoglobin Concentration</i>
<i>HbO₂</i>	<i>Oxy-Hemoglobin Concentration</i>
<i>Hbr/Hb</i>	<i>De-Oxy Hemoglobin Concentration</i>
<i>pO₂</i>	<i>Oxygen Partial Pressure</i>
<i>CVR</i>	<i>Cerebral vascular resistance</i>
<i>BOLD</i>	<i>Blood Oxigenation Level Dependence</i>
<i>StO₂</i>	<i>Tissue Blood Oxygen Saturation</i>
<i>CPP</i>	<i>Cerebral Perfusion Pressure</i>
<i>MAP</i>	<i>Mean Arterial Pressure</i>
<i>ICP</i>	<i>Intracranial Pressure</i>
<i>CMRO₂</i>	<i>The Cerebral Metabolic Rate Of Oxygen Extraction</i>
<i>CBF</i>	<i>Cerebral Blood Flow</i>

LISTA DE SIMBOLOS

g	factor de anisotropía
θ	Angulo de dispersión
k_1	Coefficiente relacionado con le escala espacial
k_2	Coefficiente relacionado con la absorción
$u(\vec{r}, t)$	Concentración del material que se difunde
∇^2	Laplaciano
$P(\hat{s}, \hat{s}')$	Función de probabilidad de H-G (Henyey-Greenstein)
$P(\theta)$	Función de probabilidad de H-G en términos del ángulo de dispersión
μ_a	Coefficiente de absorción
μ_s	Coefficiente de dispersión
μ_t	Coefficiente de atenuación o transmisión
$L(\vec{r}, \hat{s}, t)$	Radiancia
$dP[W]$	Diferencial de potencia
$d\Omega [srd]$	Ángulo solido
$dA[m^2]$	Diferencial de área
\hat{s}	Vector unitario
\hat{s}'	Vector unitario después de un proceso de dispersión
$\vec{\Phi}(\vec{r}, t)$	Ritmo de fluencia
$\vec{J}(\vec{r}, t)$	Vector de flujo

ds	Diferencial de distancia
θ	Angulo polar
φ	Angulo azimutal
$\vec{J}_n(\vec{r}, t)$	Proyección del vector de flujo
\hat{n}	Vector unitario, apunta hacia adentro del tejido biológico
\vec{E}	Campo eléctrico
\vec{v}	Velocidad de la onda
$\zeta(\vec{r}, t)$	Fuente Puntual De Impulsos.
c_i	Concentración lth de cromoforos
$\langle \Delta r^2(T) \rangle$	Desplazamiento medio de las partículas dispersadas en un tiempo de retraso T
$\overline{g_1}(T)$	Función de auto-correlación normalizada del campo eléctrico
$\overline{g_2}(T)$	Función de auto-correlación normalizada de la intensidad
D	Coefficiente de difusión
(\hat{s}, \hat{n})	Coefficiente de reflexión de Fresnel
z_b	Distancia de extrapolación lineal
ν	Propiedades ópticas del material
$\varepsilon_i(\lambda)$	Coefficiente de Extinción
ρ	Punto del trayecto/Distancia
$G_1(r, \Omega, \tau)$	Función de autocorrección del campo eléctrico no normalizada
$Cf(r, \tau)$	ritmo de fluencia de correlación
α	fracción de los fotones dispersados

GLOSARIO MÉDICO

(tomado de: medical-dictionary.com & diccionario de la real academia)

Accidente cerebrovascular isquémico: se produce cuando el suministro de sangre al cerebro se ve interrumpido, donde un coagulo o masa grasa obstruye el suministro de sangre.

Endocrina: glándula que vierte directamente en la sangre los productos que segrega

Espirar: expulsar aire de los pulmones

Hemorragia subaracnoidea: hemorragia en el espacio subaracnoideo, donde normalmente circula el líquido cefalorraquídeo

Hipercapnia: exceso de dióxido de carbono en la sangre

Isquémica: Estado patológico de un tejido consecuencia de una interrupción de la circulación arterial.

Insonar: exponer a ondas de ultrasonido

Inyección en bolo: inyección de una droga en un solo largo volumen (un bolo)

Microvasculatura: los vasos más finos del cuerpo, como arterias, capilares y venas; aquellos con un diámetro interno de casi 100 micrones.

Optode: sensor óptico que mide ópticamente una sustancia específica

Ortostático: en posición de pie

Oxímetro: aparato médico que mide de manera indirecta la saturación de oxígeno de la sangre de un paciente

Perfundir: forzar sangre u otro líquido de la arteria a un vascular de un tejido

Perfusión: acto de Perfundir

Precesión: moverse alrededor del campo magnético en forma de peonza

Sistólica: la fase de circulación de la sangre donde el corazón bombea a los ventrículos, y ellos se contraen forzosamente mientras la presión contra las paredes de las arterias está en su punto más alto.

Diastólica: presión sanguínea en el instante de máxima relajación cardiaca

“La ciencia es una empresa cooperativa, que se extiende de generación en generación.

Es el paso de la antorcha del maestro, al estudiante, al maestro.

Una comunidad de mentes que se remontan a la antigüedad y se dirige a las estrellas” y siempre a las estrellas.

Neil deGrasse Tyson

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

La humanidad siempre ha necesitado mantener su salud física para cumplir con las funciones que el mundo día a día demanda, es por esto que necesita monitorear, estudiar y diagnosticar el comportamiento y la función de cada miembro del cuerpo para que continúe trabajando de manera correcta. Cuando algo falla o no trabaja como debería internamente, acudimos a un médico, quien no puede dar un diagnóstico de lo que está funcionando mal exactamente solo viéndonos, haciendo necesario estudios que generen información precisa de los componentes del tejido enfermo. Usualmente para obtener este tipo de información, se realiza una biopsia, donde se extrae un fragmento del tejido el cual es debidamente analizado; el problema está en su doloroso procedimiento, que genera una lesión severa en el órgano, y si la extracción de tejido no es realizada en la parte del órgano afectada, el diagnóstico no mostrará anomalías así las tenga.

Es por esto necesario técnicas no invasivas para obtener información de los tejidos y así proporcionar un diagnóstico detallado y preciso. Al estimular con luz un tejido, podemos obtener este tipo de información, pero ¿Cómo puede atravesar la luz un tejido para generar una imagen clave de su funcionamiento? En este trabajo revisaremos analítica y conceptualmente el comportamiento de la luz al atravesar un medio dispersivo como el tejido humano, en nuestro caso particular el cerebro, con la finalidad de determinar los niveles de hemoglobina en este órgano. Determinar estos niveles con precisión permite hacer un diagnóstico acertado y eficaz de traumas o problemas en el cerebro.

El conjunto de datos procedentes de los componentes de los tejidos se compila en una tomografía, la cual utiliza un tipo de onda penetrante para obtener una imagen plana de un tejido. La variedad de ondas, detectores y demás implementos son los

responsables de diversas técnicas conocidas hasta ahora para realizar una tomografía. Sobresalen entre ellas la espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS), o la espectroscopía de óptica difusa (DOS), técnicas en las cuales al incidir un haz de luz de una manera no invasiva en los tejidos, otorgan información acerca del movimiento sus partículas y su composición.

Una contribución importante al estudio fue realizada por Jöbsis a final de los años 70, observando una ventana espectral del infrarrojo cercano (NIR $\sim 650 - 950nm$) donde los fotones atraviesan el cráneo y logran llegar con mayor profundidad al cerebro ya que los coeficientes de absorción del agua y la sangre a esas longitudes de onda son bajos, donde a su vez también hay dispersión.

Para comprender como un haz de luz que penetra un tejido genera información acerca de este (cabe resaltar que los tejidos están hechos de células, cada célula posee organelos, como mitocondrias, lisosomas, ribosomas, entre otros) hacemos incidir un haz de luz a un tejido, que consideramos como un medio no homogéneo, y cierta parte de la luz se refleja de la misma manera que entra, es decir, analizamos su reflexión especular y, la otra parte de luz, se dispersa debido a los organelos con diferente índice de refracción y esta reflexión que denotamos como reflexión difusa.

La reflexión con información acerca de la composición del tejido es la reflexión difusa, en ella, se presentan dos fenómenos: dispersión y absorción. La absorción ocurre cuando longitud de onda del haz incidente coincide con la resonancia del material, este efecto permite la identificación cuantitativa de las moléculas presentes en la muestra (Durduran, 2010). Por otra parte la dispersión otorga información del tamaño micrométrico del tamaño del objeto, es decir, su peso molecular y diámetro (Jacques, 2008); y la dispersión de luz cuasi-elástica (DLS) otorga información del movimiento de las partículas (Tuchin, 2015).

Para asumir que el comportamiento de la luz se aproxima a un proceso difusivo, la cantidad que se difunde, en este caso la energía radiante u óptica, no posee una dirección preferencial para viajar, siguiendo la ecuación de Fick de difusión, la cual se explicará mejor en el capítulo 1. Cuando los fotones provenientes de un haz atraviesan un medio tienen dirección de movimiento, pero al interactuar con el tejido

y dispersarse, pierden su dirección y entonces se vuelven factibles para la difusión (Jacques, 2008).

Las moléculas del tejido que absorben la luz son llamados cromóforos, los más importantes para las longitudes de onda visible son la sangre y la melanina, estas moléculas son las responsables de otorgar color. La melanina, por ejemplo, es la encargada de dar pigmento a la piel y a los ojos. Mediante la estimación de la concentración de los cromóforos es posible determinar la composición del tejido, NIRS/DOS estiman los cromóforos oxi-hemoglobina y desoxi-hemoglobina, los cuales al estar en el transporte de oxígeno de las células sanguíneas dan información suficiente de la concentración de oxígeno en el flujo sanguíneo utilizada permitiendo describir el funcionamiento de un órgano.

Acudiendo a las condiciones de frontera se puede solucionar la ecuación de difusión y aplicarla a diferentes modelos, como la obtención de imágenes de la hemodinámica del cerebro, mediante espectroscopia NIRS/DOS se obtienen imágenes reales, no invasivas que permiten un diagnóstico tanto de bebés recién nacidos como de pacientes con traumas cerebro-vasculares entre otros. Estas técnicas se mostrarán y desglosarán más a detalle en el capítulo 3, el cual presenta las diversas aplicaciones de un fenómeno físico para obtener así un mejor diagnóstico del cerebro.

Esta pequeña introducción nos permite contextualizar y dar las bases del fenómeno difusivo en el tejido ante la necesidad de conocer técnicas de que brinden información del funcionamiento interno del cerebro, determinando los niveles de hemoglobina en este órgano sabiendo que la luz para incidir el tejido debe tener una longitud de onda cerca al infrarrojo para mayor penetración, sin dañarlo, ni alterar su funcionamiento. Sin embargo, la luz al entrar en el tejido se dispersa y se absorbe, generando esto segundo una atenuación de la intensidad saliente. Para explicar más detalladamente como la luz al incidir en un tejido obedece o se aproxima a un proceso difusivo tendremos el capítulo 2, donde se demostrara la ecuación de difusión, su origen, y solución sujeta a las condiciones de frontera ya que para examinar un tejido se debe localizar en superficie la fuente y el detector

Capítulo 1. Introducción

(Li, 1998). Además de explicar cómo se obtiene información del movimiento de los fotones y que ocurre con el oxígeno ya que gracias a él obtenemos el conocimiento del comportamiento cerebral.

La matemática pura es, a su manera, la poesía de las ideas lógicas. ... En este esfuerzo hacia la belleza lógica se descubren fórmulas espirituales necesarias para conseguir una penetración más profunda en las leyes de naturaleza.

Albert Einstein

CAPÍTULO 2

2. ÓPTICA DIFUSA

En este capítulo se analizará matemáticamente el comportamiento de la luz al atravesar un tejido mediante la ecuación de difusión, que se deduce desde ecuación de transporte, comenzaremos nuestro análisis con su desglose, y se resaltarán la importancia de la absorción y dispersión presentadas en este fenómeno. Además, se trabajará en contexto el significado físico de cada una de las partes que la compone y su relación con la óptica difusa. La geometría del tejido más realista es una interface, donde el tejido turbio semi-infinito está en la frontera con el aire, de aquí se derivan las condiciones de frontera necesarias para solucionar el problema de difusión haciendo necesario estudiarlas posteriormente. Y por último para obtener información del movimiento de las partículas veremos más a detalle las funciones temporales de auto correlación.

Un medio difusivo es un medio turbio en donde las soluciones de la ecuación de difusión (DE) dan una descripción en alto grado de precisión de la propagación de la luz. En este medio los fotones se propagan en un régimen difusivo, es decir, el camino seguido por cualquier fotón se asemeja a una pared aleatoria (trayectoria *zic-zac*). Cuando la luz llega al tejido, los fotones que logran atravesarlo tienen dos destinos: ser absorbidos o dispersados, en el segundo caso los fotones se desvían con un ángulo θ respecto a su dirección de incidencia, como se ilustra en la figura (2.1)



Figura 2. 1 Comportamiento de la luz al incidir sobre el tejido biológico. Tomado de (Perez A. , 2012)

Las soluciones analíticas de ED describen el proceso de transporte en muchas geometrías, pero cabe resaltar que son soluciones aproximadas ya que se analiza no solo el comportamiento de un fotón sino de un haz de luz. La teoría de transporte estudia y describe los fenómenos de diferentes tipos de partículas, cuando el proceso de transporte se convierte en difusivo, esta ecuación puede ser simplificada a través de la ecuación de difusión general o mejor llamada ecuación de convección-difusión (ecuación 2.1).

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} - k_1 \nabla^2 u(\vec{r}, t) + k_2 u(\vec{r}, t) = 0 \quad [2.1]$$

Las características k_1 y k_2 son constantes que dependen del proceso analizado, como es un proceso difusivo para este caso el coeficiente k_1 está relacionado con la escala espacio-temporal del fenómeno difusivo y el coeficiente k_2 se relaciona con la probabilidad de que se absorban partículas, $u(\vec{r}, t)$ es la concentración del material que se difunde en una dirección y un tiempo determinado (Martelli, 2010).

Para los procesos de transferencia radioactiva, k_1 estará relacionada con el coeficiente de transporte o coeficiente de difusión de los fotones a través del medio. Mientras que en procesos de transporte de neutrones, k_1 estará relacionada con el coeficiente de transporte de neutrones a través del medio, también pueden encontrarse en la difusión de las moléculas en los gases donde, k_1 estará relacionada con el coeficiente de transporte de las moléculas a través del gas

Una vez conocido el fenómeno general, nos detendremos un poco en las propiedades de dispersión y absorción, claves para obtener la información del tejido.

2.1 PROPIEDADES DE DISPERSIÓN Y ABSORCIÓN

Las soluciones describen como la energía se propaga a través de medios turbios donde la interacción luz-materia se puede moldear con la dispersión y la absorción elástica. Cuando hablamos de dispersión elástica, no hay cambio de energía pues la frecuencia de la onda dispersada e incidente es la misma como la dispersión de

Rayleigh y Mie. Por otro lado, en la dispersión inelástica ocurre un cambio de energía ya que el fotón incidente gana energía (scattering Raman-anti Stokes) o cede energía (scattering Raman-Stokes) al interactuar con el átomo, como podemos observar en la figura (2.2a)

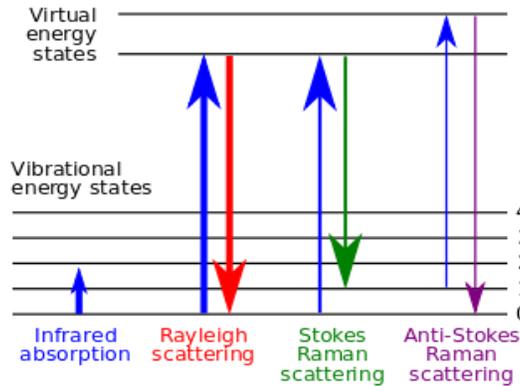


Figura 2.2a Diagrama de dispersión de ganancia o pérdida de energía en la dispersión inelástica. Tomado de (Pavlina, 2006)

La dispersión de Rayleigh es para partículas mucho menores a su longitud de onda ($\leq \lambda/10$). El campo eléctrico oscilatorio de una onda actúa sobre las cargas de las partículas provocando que oscilen todas a la misma frecuencia, haciendo que estas partículas se conviertan en un dipolo cuya radiación visible es la luz dispersada, donde el esparcimiento es isotrópico haciendo que la intensidad esparcida sea la misma hacia cualquier dirección. Mientras que dispersión de Mie es para partículas mucho más grandes que su longitud de onda, al ser de mayor tamaño, la luz incidente no se separa y no todas las longitudes de onda se dispersan de igual manera, haciendo que el esparcimiento de la intensidad sea mayor en sentido de la dirección de la onda incidente (dispersión hacia adelante).

Aunque el tejido puede presentar ambos tipos de dispersión por el tamaño de los organelos celulares, la dispersión por fotones a través de un tejido lo describe un híbrido de estos modelos. Para poder describir la contribución angular de los fotones dispersados se utiliza la función de probabilidad H-G (*Henvey-Greenstein*) $P(\hat{s}, \hat{s}')$ (Perez G. A., 2012). Esta función no es basada en la teoría de dispersión, pero fue usada por Henvey y Greenstein para aproximar la dispersión de Mie (Jacques S. L., 1987).

$$P(\hat{s}, \hat{s}') = \frac{1-g^2}{4\pi(1+g^2-2g\cos(\theta))^{\frac{3}{2}}} \left[\frac{1}{\text{srd}} \right] \quad [2.2]$$

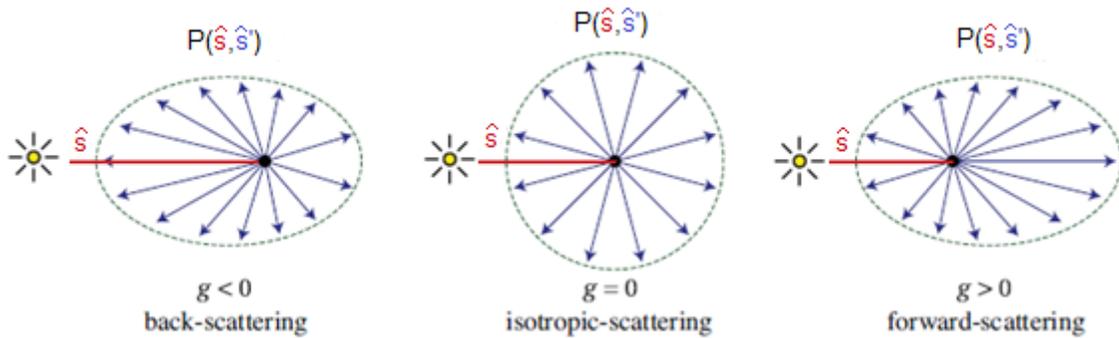


Figura 2.2b La función de probabilidad describe la distribución angular de la luz dispersada. En un caso simple, la luz es dispersada igualmente en todas las direcciones (mitad). Muchos de los materiales naturales sin embargo presentan una dispersión hacia adelante (derecha) o hacia atrás (izquierda). Tomado de (Pauly, 2000)

Esta función H-G expresa la probabilidad por unidad de ángulo sólido que tiene un fotón que viaja en la dirección del vector unitario \hat{s} , de ser desviado en la dirección del vector unitario \hat{s}' después de un evento de dispersión (Perez A. , 2012), como lo ilustra la figura (2.2b) formando un ángulo θ entre ambos vectores, y se conoce como isotrópica cuando tiene la misma probabilidad de dispersarse en cualquier dirección con ángulo θ , al contrario es anisotrópico cuando es más probable que se disperse a cierto ángulo θ con respecto al rayo incidente.

Esta expresión analítica conveniente depende de la probabilidad de que un haz se difunda en cierto medio (Ecuación 2.3) el cual describe cuantitativamente que tan anisotrópico o isotrópico es el comportamiento dispersivo en el tejido biológico, también se puede interpretar como el $\langle \cos(\theta) \rangle$ (ecuación 2.4). Si $g=0$, es isotrópico mientras que es anisotrópico $g= -1$ y 1 ; es importante decir que este dato no es exacto y en el tejido varía entre 0.8 y 0.99 ya que como habíamos dicho anteriormente la dispersión es hacia adelante; si tenemos en cuenta los dispersores isotrópicos, la función solo dependerá del ángulo de dispersión θ de esta manera $P(\hat{s}, \hat{s}') = P(\theta)$.

$$g = \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}')(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega \quad [2.3]$$

$$g = \langle \cos(\theta) \rangle = 2\pi \int_0^{\pi} \cos(\theta) P(\theta) \sin(\theta) d\theta \quad [2.4]$$

Como la probabilidad debe ir desde -1 a 1, es necesario normalizar la probabilidad llevándola a coordenadas polares, la función de dispersión solo depende del ángulo de dispersión (θ) y de las direcciones \hat{s} y \hat{s}' para así obtener la siguiente ecuación:

$$\int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega' = 2\pi \int_0^\pi P(\theta) \sin(\theta) d\theta = 1 \quad [2.6]$$

En particular, se asume que un tejido es un conjunto de partículas posicionadas aleatoriamente, donde no se representa la iluminación de cada partícula individual, en cambio, se considera el comportamiento probabilístico de la luz atravesando el medio. Estas partículas están espaciadas relativamente, lo que implica que el fotón viaja en el medio e interactúa con la partícula, y esta interacción es estadísticamente independiente de los eventos subsecuentes de salida.

2.1.1 PROPIEDADES DE ABSORCIÓN

El proceso de absorción ocurre si la energía de un fotón incidente es suficiente para lograr llevar un electrón de un estado base a un estado de mayor energía dentro del átomo de incidencia, es decir la absorción es un proceso donde el tejido biológico toma energía de una onda electromagnética provocando que esta se atenúe. Por ley de conservación de la energía, cuando el electrón se relaja y vuelve a su estado base o a uno de menor energía, la energía que pierde el electrón se convierte en calor o luminiscencia. Cada molécula tiene un espectro de absorción, este puede cambiar rápidamente, incluso si las variaciones de la longitud de onda son pequeñas debidas a sus líneas características y las bandas de absorción.

La interacción de la absorción la describe el coeficiente de absorción $\mu_a [mm^{-1}] = \rho_a \sigma_a$, descrito como el medio que contiene una muchos cromóforos en una concentración descrita como densidad de volumen ρ_a por el área de sección transversal σ_a . La interacción debido a la dispersión se describe por el coeficiente de dispersión $\mu_s [mm^{-1}] = \rho_s \sigma_s$, el cual describe al medio que contiene muchas partículas dispersoras en una concentración descrita como la densidad de volumen ρ_s por área de sección transversal σ_s por unidad de volumen en el medio. Cuando los fotones llegan a una nueva posición e interactúan con las partículas, una fracción $\frac{\mu_a}{\mu_t}$ del peso es absorbida y el resto del peso restante es dispersado.

Al considerar g en los eventos de dispersión, surge el coeficiente reducido de dispersión $\mu'_s = \mu_s (1 - g)$ que representa el efecto acumulado de muchos eventos de dispersión anisotrópicos.

2.1.2 PROPIEDADES DE DISPERSIÓN EN EL TEJIDO

Este proceso ocurre cuando la frecuencia del haz enviado no es suficientemente alta comparada con las partículas dispersoras del medio, esto ocasiona que no sea capaz de llevar a un nivel energético más alto los átomos presentes en las partículas del medio difuso causando dispersión.

Los efectos de interferencia se ignoran en la dispersión siempre y cuando sea la concentración de las partículas orientadas al azar sea baja, a lo que se conoce como dispersión independiente.

La atenuación lo describe el coeficiente que lleva su mismo nombre o también conocido como coeficiente de transmisión, es causado por la dispersión y absorción (ecuación 2.5)

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \quad [2.5]$$

Ahora continuaremos nuestro análisis de la ecuación de transferencia, ya teniendo bases y sabiendo cómo se comporta la luz al pasar por un medio difusivo

2.2 ECUACIÓN DE TRANSFERENCIA RADIATIVA (ETR) Y ECUACIÓN DE TRANSPORTE

A la hora de tratar problemas de dispersión múltiple presentes en la difusión existen dos teorías que la tratan, la primera está basada en las ecuaciones de Maxwell y la segunda es la teoría de transporte radiativo. La teoría analítica comienza con las ecuaciones de Maxwell pero este modelo aun no produce prácticos modelos para el uso general de los problemas de dispersión múltiple.

La ecuación de transferencia radiativa (ETR) es una teoría que describe el transporte de energía a través de medios dispersivos mediante una formulación matemática rigurosa que envuelven los efectos físicos de la propagación de la luz. Se ha demostrado que RTE se deriva de la teoría electromagnética de la dispersión múltiple en medios aleatorios dispersivos y aunque no representa rigurosamente el modelo real de propagación si ofrece modelos prácticos útiles. La ecuación de difusión y de transferencia radiativa representan los estudios más aproximados para el estudio de la migración de fotones a través de dispersión múltiple, por lo que estudiaremos más a fondo estas teorías

2.2.1 CANTIDADES USADAS PARA DESCRIBIR LA ECUACIÓN DE TRANSFERENCIA RADIATIVA

Radiancia

ETR describe la propagación de la energía, la cual proporciona una información más detallada del fotón moviéndose dentro del medio. Es el diferencial de potencia dP [W] que fluye dentro de un ángulo sólido $d\Omega$ [srd] a través de un diferencial de área dA [m^2] en el punto r propagándose en la dirección del vector unitario \hat{s} . Cuando \hat{s} no es perpendicular a dA , se tiene que utilizar la proyección de dA en el plano perpendicular a \hat{s} , por lo que $dA_0 = dA \cos(\theta)$, donde θ es el ángulo entre la normal de dA y \hat{s} (Perez, 2012) como podemos apreciar en la Figura (2.3)

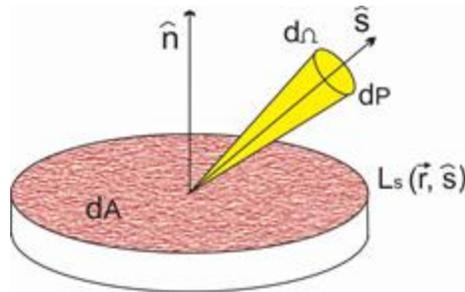


Figura 2. 3 Representación de la Radiancia

Y se obtiene entonces la ecuación de la radiancia:

$$L(\vec{r}, \vec{s}) = \frac{\partial P(\vec{r}, \vec{s}, t)}{\partial A \cos(\theta) d\Omega} \left[\frac{W}{m^2 \text{srd}} \right] \quad [2.7]$$

Ritmo de Fluencia

También conocida como irradiancia o fluencia. Representa la densidad de energía en una posición \vec{r} y se obtiene integrando la radiancia sobre el ángulo sólido completo

$$\Phi(\vec{r}) = \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \vec{s}) d\Omega \left[\frac{W}{m^2} \right] \quad [2.8]$$

Para medir la fluencia se colectan los fotones con la misma eficiencia gracias a un receptor pequeño

Vector de flujo

Representa la dirección de flujo neto de potencia dominante de los fotones y se define como

$$\vec{J}(\vec{r}) = \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} d\Omega \left[\frac{W}{m^2} \right] \quad [2.9]$$

Para aplicar el modelo de difusión es necesario conocer el tipo de fuentes usadas y los tipos de detectores usados para detectar estas fuentes. Los dos detectores utilizados son: el de reflexión geométrica y el de transmisión geométrica; En el de reflexión la luz atraviesa el tejido por una fuente de fibra (usualmente un láser acoplado), seguidamente es detectado a una distancia ρ de otra fibra; el de transmisión detecta la luz mediante una fibra o sensor CCD, dicha fuente de luz se aproxima a ser isotrópica en profundidad l_{tr} (camino libre medio de transporte) dentro del tejido.

Por otra parte se usan tres tipos de fuentes en óptica difusiva: Onda continua CW, Dominio de Frecuencias FD y Tiempo de pulso TRS. Las fuentes CW son las más simples, ya que la intensidad a través del tiempo es constante pero no se puede hallar simultáneamente el coeficiente de absorción y el coeficiente de difusión de una sola medición de señal CW. FD es más compleja, proporciona más información, aquí la intensidad de la fuente de luz es sinusoidal modulada por una onda difusa con frecuencia angular fija, que produce una onda difusa con la misma frecuencia, la amplitud y la fase son medidas y los coeficientes se miden simultáneamente. Para TRS la intensidad modula la luz mediante una transformada de Fourier y contiene la misma información que la intensidad modulada en el rango de frecuencias moduladas de un pulso. El pulso se amplía y se propaga en el medio, la forma del pulso tiene información de los coeficientes de absorción y dispersión. Además utilizando la ganancia de tiempo y el análisis del momento se detectan las contribuciones de los tejidos superficiales

RTE muestra la variación de energía (conservación de la energía) de la luz al pasar por un elemento de volumen en un medio dispersivo. Se obtiene RTE balanceando

varios mecanismos con la radiancia a una longitud de onda dada $L(\vec{r}, \hat{s})$, puede incrementar o decrecer dentro del volumen arbitrario de un medio (Martelli, 2010)

Como es un medio difuso, al entrar un haz de fotones ciertos se dispersan y ciertos se absorben causando un decrecimiento o aumento del cambio de la radiancia. Cuando hay absorción se observan disminuciones en un elemento de volumen a un punto \vec{r} en dirección \hat{s} a un diferencial de distancia ds (ver Figura (2.4)), como se indica en la ecuación:

$$dL(\vec{r}, \hat{s}) = -\mu_t L(\vec{r}, \hat{s}) ds \quad [2.10]$$

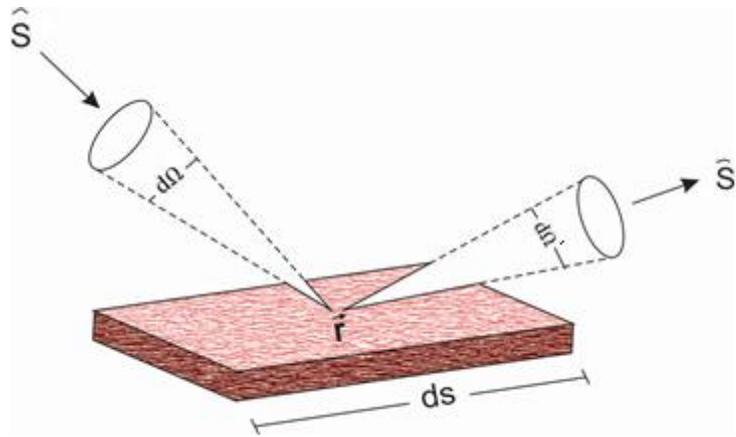


Figura 2.4 Dispersión de la radiancia en un volumen ds .

Ahora, los fotones inciden con una dirección \hat{s} y se dispersan con un ángulo en la dirección \hat{s}' generando así un cambio en la radiancia a un diferencial de distancia ds , pero esta dispersión depende de la probabilidad $P(\hat{s}, \hat{s}')$ anteriormente mencionada. Todos los posibles o probables esparcimientos son abarcados en un ángulo solido $d\Omega'$ como lo ilustra la Figura. 2.5 produciendo así un crecimiento de la radiancia como se indica en la ecuación

$$\partial L(\vec{r}, \hat{s}) = ds \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\Omega' \quad [2.11]$$

Dentro del tejido también se producen fenómenos como la fluorescencia y fosforescencia produciendo luminiscencia pero no los tendremos en cuenta en este

trabajo ya que estos fenómenos pueden incrementar la radiancia $L(\vec{r}, \hat{s})$, solo consideraremos los fotones que provienen de un haz de luz, expresando la fuente como:

$$\partial L(\vec{r}, \hat{s}) = \zeta(\vec{r}, \hat{s}) ds \quad [2.12]$$

El gradiente de radiancia, representa el flujo neto de energía que se propaga a lo largo de \hat{s} y tiene tres formas equivalentes expresadas en la ecuación (2.13)

$$\frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s})}{ds} = \hat{s} \cdot \nabla [L(\vec{r}, \hat{s})] = \nabla \cdot [L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s}] \quad [2.13]$$

Al sumar las aportaciones (2.10, 2.11, 2.12) y dividir por ds se obtiene la ecuación de transporte

$$\frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s})}{ds} = -\mu_t L(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\Omega' + \zeta(\vec{r}, \hat{s}) \quad [2.14]$$

Utilizando el gradiente de radiancia e introduciéndolo en la ecuación de transporte (2.15)

$$\nabla \cdot [L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s}] = \mu_t L(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\Omega' + \zeta(\vec{r}, \hat{s}) \quad [2.15]$$

Reorganizando, obtenemos la ecuación de radiación para estados estacionarios

$$\mu_t L(\vec{r}, \hat{s}) + \nabla \cdot [L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s}] = \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\Omega' + \zeta(\vec{r}, \hat{s})$$

En cualquier parte del tejido biológico hay radiancia, la cual está formada por la radiancia esparcida $L_s(\vec{r}, \hat{s})$ y la radiancia incidente $L_i(\vec{r}, \hat{s})$. La radiancia incidente es la luz que no se dispersó ni se absorbió, mientras que en la radiancia esparcida es aquella que se forma en el medio debido a los fenómenos de dispersión y absorción, como lo ilustra la figura 2.6. La radiancia en cualquier parte del tejido lo expresa la ecuación 2.16.

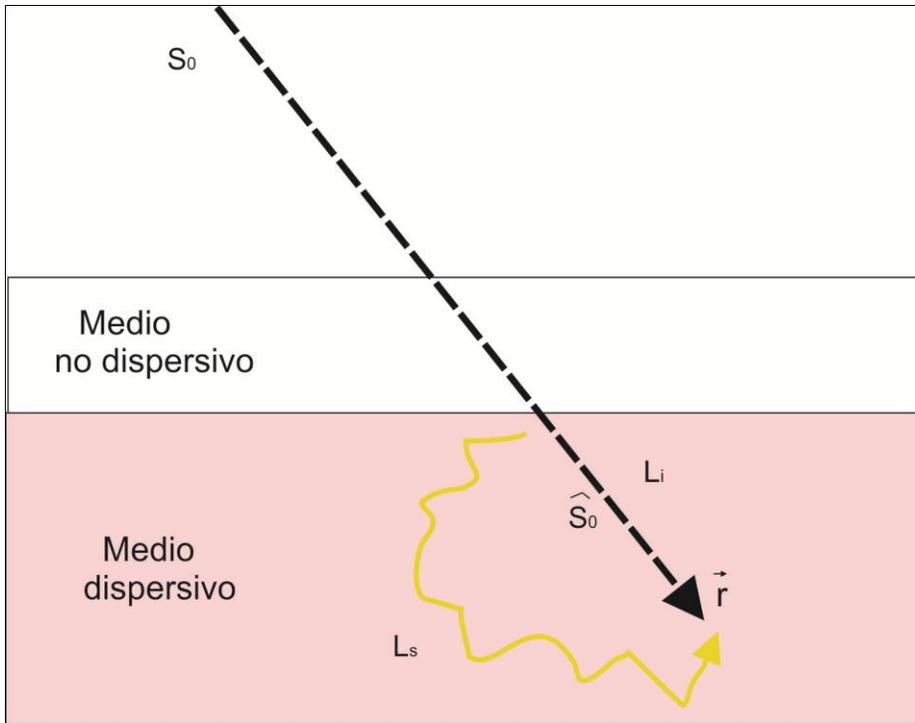


Figura 2. 5. Radiancia incidente y radiancia dispersada, S_0 indica la fuente de luz que en este caso es externa y \hat{S}_0 el vector unitario que apunta desde la fuente de fotones hasta el vector \vec{r} .

$$L(\vec{r}, \hat{s}) = L_i(\vec{r}, \hat{s}) + L_s(\vec{r}, \hat{s}) \quad [2.16]$$

Si se toma en cuenta el número de partículas dispersoras con sección eficaz de esparcimiento σ_s y la probabilidad de que los fotones se redirijan en dirección \hat{s}_0 , en otras palabras $P(\hat{s}, \hat{s}_0)$, la Ec. 2.12 como se muestra en la Ec. 2.17. Donde $\zeta(\vec{r}, \hat{s}_0)$ representa un haz de luz colimado o una fuente puntual isotrópica (Perez, 2012). Expresando así la ecuación de transporte en términos de la radiancia dispersada, obtenemos la Ec. 2.18

$$\zeta(\vec{r}, \hat{s}) = \mu_s P(\hat{s}, \hat{s}_0) \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \quad [2.17]$$

$$\frac{\partial L_s(\vec{r}, \hat{s})}{\partial s} = -\mu_t L_s(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L_s(\vec{r}, \hat{s}') d\Omega' + \mu_s P(\hat{s}, \hat{s}_0) \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \quad [2.18]$$

La ecuación de transporte contiene los diferentes aportes en el comportamiento de la luz en un medio turbio, contiene el número de fotones que entran y salen en un volumen infinitesimal $\frac{\partial L_s(\vec{r}, \hat{s})}{\partial s}$, la atenuación de la radiancia $\mu_t L_s(\vec{r}, \hat{s})$ en la dirección

\hat{s} que causa el fenómeno de dispersión y absorción, el incremento de dispersión de la luz desde otras direcciones $\mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega'$ y la fuente de luz $\mu_s P(\hat{s}, \hat{s}_0) \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0)$.

2.3 ECUACIÓN DE DIFUSIÓN

La RTE es una ecuación integro-diferencial, que puede tener 5 variables independientes o 6 donde se tiene en cuenta el tiempo $(x, y, z, \theta, \phi, t)$, la cual se soluciona por diferentes métodos como armónicos esféricos, solución por medios infinitos, pero por diversos inconvenientes como el costo computacional que estos conllevan se resuelve mediante la aproximación por difusión. Para que exista un proceso de difusión es necesario que el punto de observación sea lejano la fuente de luz para que exista dispersión múltiple.

La aproximación de difusión obtiene una descripción sencilla y precisa de la propagación de la luz en un tejido biológico partiendo de la ecuación de transporte. Esta aproximación consiste en asumir la radiancia dentro del medio difusivo como casi isotrópica (Martelli, 2010). Hablamos de casi isotrópica para dejar cierto grado de anisotropía para tener un gradiente de concentración de fotones y de por ende un flujo neto de energía en la dirección S_f , o en breves palabras haciendo que la intensidad difusa $L_s(\vec{r}, \hat{s})$ se aproxime en dos términos: (isotrópico y linealmente anisotrópicos (ecuación 2.20) y a su vez lo ilustra la Figura (2.7)) los cuales al expandirse en series de armónicos esféricos (ver Martelli, 2010. Apéndice A), dan como resultado la ecuación 2.21 la cual expresa la nueva radiancia de difusión.

Para solo la contribución isotrópica tenemos la ecuación (2.19)

$$L_o(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi} \int_0^{4\pi} L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega \quad [2.19]$$

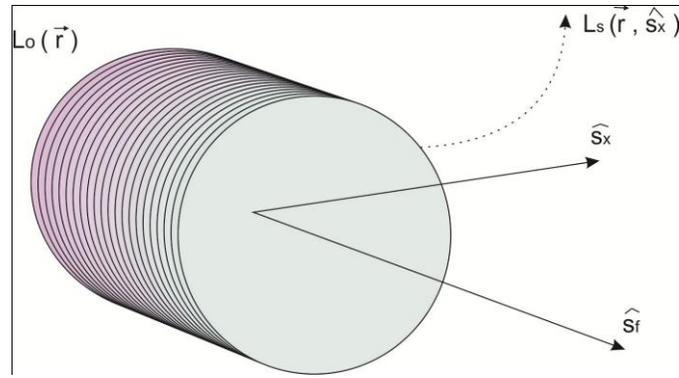


Figura 2.6 Diagrama de aproximación por difusión. Tomada de (Perez A. , 2012)

$$L_s(\vec{r}, \hat{s}) = L_o(\vec{r}) + \frac{3}{4\pi} \vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{s}_x \quad [2.20]$$

$$L_s(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{4\pi} \Phi_s(\vec{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{s}_x \quad [2.21]$$

Para obtener la ecuación de difusión a partir de la ecuación de transporte se realizan 3 procedimientos (Perez, 2012)

1. Se iguala la ecuación de transporte (Ec. 2.14) con la (Ec. 2.18), y se integra con respecto a $d\Omega$ desde 0 a 4π

$$\hat{s} \cdot \nabla [L(\vec{r}, \hat{s})] = -\mu_t L_s(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L_s(\vec{r}, \hat{s}') d\Omega' + \mu_s P(\hat{s}, \hat{s}_0) \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \quad [2.22]$$

Como ∇ solo opera en \vec{r} , el término de la izquierda queda reescrito utilizando el vector de flujo (Ec. 2.8) como:

$$\int_0^{4\pi} \hat{s} \cdot \nabla [L(\vec{r}, \hat{s})] d\Omega = \int_0^{4\pi} \nabla \cdot \hat{s} [L(\vec{r}, \hat{s})] d\Omega = \nabla \cdot \int_0^{4\pi} [L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s}] d\Omega = \nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}) \quad [2.23]$$

Si integramos el primer término de la derecha de la Ec. (2.22) obtenemos la Ecuación 2.24 teniendo en cuenta la definición de ritmo de flujo (Ec. 2.9), de igual manera para la doble integral del segundo término (Ec. 2.25). Seguimos integrando, ahora para el tercer término (Ec. 2.26):

$$\int_0^{4\pi} -\mu_t L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega = -\mu_t \int_0^{4\pi} L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega = -\mu_t \Phi_s(\vec{r}) \quad [2.24]$$

$$\begin{aligned} \mu_s \int_0^{4\pi} \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega d\Omega' &= \mu_s \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') \int_0^{4\pi} (L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega) d\Omega' \\ &= \mu_s \Phi_s \end{aligned} \quad [2.25]$$

$$\int_0^{4\pi} \mu_s P(\hat{s}, \hat{s}_0) \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) d\Omega = \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \quad [2.26]$$

Reescribiendo la Ecuación 2.22 teniendo en cuenta la Ec. 2.23 y el resultado de integrar los 4 términos de la derecha, es decir el resultado de la Ec. 2.24, 2.25 y 2.26, obtenemos la ecuación 2.27

$$\nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}) = -\mu_t \Phi_s(\vec{r}) + \mu_s \Phi_s(\vec{r}) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0)$$

$$\nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}) = -\mu_a \Phi_s(\vec{r}) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \quad [2.27]$$

2. Seguidamente multiplicaremos toda la ecuación 2.22 por el vector unitario \hat{s} y nuevamente integramos respecto a $d\Omega$ con los límites de 0 a 4π para cada termino. El término de la izquierda de la Ec. 2.22 se asume como la Ec.2.28 (Perez G. A., 2012) y corresponde a la ecuación de aproximación de difusión donde D es la constante de difusión (Ec. 2.29) y depende de los coeficientes de dispersión y absorción (Ec. 2.30). La isotropía en el medio depende de que se cumpla la relación $\mu'_s \gg \mu_a$ y de que las distancias de propagación de las partículas de luz en el medio sean grandes.

$$\int_0^{4\pi} \hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} d\Omega = [\mu_a + \mu_s(1 - g)] D \nabla \vec{\Phi}_s(\vec{r}) \quad [2.28]$$

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}; \quad [2.29]$$

$$\mu'_s = \mu_a + \mu_s(1 - g) \quad [2.30]$$

Nuevamente para el primer término de la derecha utilizamos el vector de flujo (Ec.2.9) para obtener la Ec 2.31.

$$\int_0^{4\pi} -\mu_t \hat{s} L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega = -\mu_t \vec{J}(\vec{r}) \quad [2.31]$$

El segundo término de la igualdad de la derecha, se integra utilizando la identidad vectorial $\hat{s} = \hat{s}'(\hat{s} \cdot \hat{s}') + \hat{s}' \times (\hat{s} \times \hat{s}')$

$$\begin{aligned} \mu_s \int_0^{4\pi} \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') \hat{s} L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega d\Omega' \\ = \mu_s \int_0^{4\pi} \left[\int_0^{4\pi} \hat{s}'(\hat{s} \cdot \hat{s}') P(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega + \hat{s}' \times \int_0^{4\pi} \hat{s}' P(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega \right. \\ \left. \times \hat{s}' \right] L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega' \end{aligned} \quad [2.32]$$

Teniendo en cuenta el factor de anisotropía $g = \int_0^{4\pi} P(\hat{s}, \hat{s}') (\hat{s} \cdot \hat{s}') d\Omega$ simplificamos la primera integral interna de la Ec. 2.32.obtenemos la ecuación 2.33

$$\begin{aligned} \mu_s \int_0^{4\pi} \int_0^{4\pi} \hat{s}'(\hat{s} \cdot \hat{s}') P(\hat{s}, \hat{s}') L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega d\Omega' = \mu_s \int_0^{4\pi} \hat{s}' g L_s(\vec{r}, \hat{s}) d\Omega' \\ = \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t) \end{aligned} \quad [2.33]$$

La segunda integral interna de la Ec. 2.32 es igual a cero por la simetría azimutal (ver figura 2.7) que se asume en la dispersión, lo anterior provoca que el vector $\mathbf{v} = \int_0^{4\pi} \hat{s}' P(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega$ esté siempre paralelo a \hat{s}' lo que $\mathbf{v} \times \hat{s}' = 0$ (Perez, 2012)

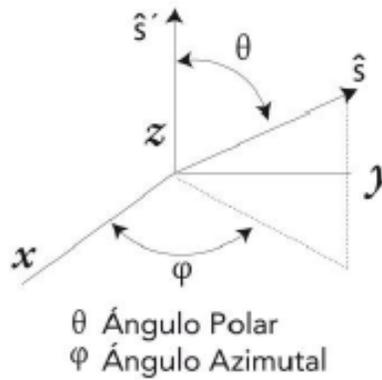


Figura 2. 7, ilustración del ángulo polar y azimutal

En el tercer término se aplica nuevamente las condiciones anteriores

$$\begin{aligned}
 & \int_0^{4\pi} \mu_s P(\hat{s}, \hat{s}_0) \hat{s} \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) d\Omega \\
 &= \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \left[\int_0^{4\pi} \hat{s}_0 (\hat{s} \cdot \hat{s}_0) P(\hat{s}, \hat{s}_0) d\Omega + \hat{s}_0 \times \int_0^{4\pi} \hat{s}_0 P(\hat{s}, \hat{s}_0) d\Omega \right. \\
 & \quad \left. \times \hat{s}_0 \right] = \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) g \hat{s}_0 \quad [2.34]
 \end{aligned}$$

Al unir los términos resultantes y teniendo en cuenta la Ec.2.35 obtenemos la Ecuación 2.36, que es similar a la ley de Fick de la difusión, ecuación en la cual los fotones tienden a migrar hacia regiones del medio donde la densidad de fotones es pequeña

$$\mu_{tr} = \mu_a + \mu_s' \quad [2.35]$$

$$[\mu_a + \mu_s(1 - g)] D \nabla \Phi_s(\vec{r}) = -\mu_{tr} \vec{J}(\vec{r}) + \mu_s g \vec{J}(\vec{r}) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) g \hat{s}_0$$

$$[\mu_a + \mu_s(1 - g)] D \nabla \Phi_s(\vec{r}) = \vec{J}(\vec{r}) (-\mu_{tr} + \mu_s g) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) g \hat{s}_0$$

$$[\mu_a + \mu_s(1 - g)] D \nabla \Phi_s(\vec{r}) = \vec{J}(\vec{r}) (-\mu_a - \mu_s + \mu_s g) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) g \hat{s}_0$$

$$\begin{aligned} \frac{[\mu_a + \mu_s(1 - g)]}{[\mu_a + \mu_s(1 - g)]} D\nabla\Phi_s(\vec{r}) &= -\vec{J}(\vec{r}) \frac{(\mu_a + \mu_s(1 - g))}{[\mu_a + \mu_s(1 - g)]} + \frac{\mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) g \hat{s}_0}{[\mu_a + \mu_s(1 - g)]} \\ D\nabla\Phi_s(\vec{r}) &= -\vec{J}(\vec{r}) + \frac{\mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) g \hat{s}_0}{[\mu_a + \mu_s]} \\ D\nabla\Phi_s(\vec{r}) &= -\vec{J}(\vec{r}) + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0 \\ \vec{J}(\vec{r}) &= -D\nabla\Phi_s(\vec{r}, t) + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0 \end{aligned} \quad [2.36]$$

3. Se sustituye el vector de flujo (Ec. 2.36) en la ecuación 2.27 y surge la ecuación 2.37 , en esta reemplazamos D (constante de difusión) y la igualdad(2.35), obteniendo la ecuación de difusión o también conocida como ley de Fick (2.38)

$$\nabla \cdot \left(-D\nabla\Phi_s(\vec{r}) + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0 \right) = -\mu_a \Phi_s(\vec{r}) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \quad [2.37]$$

$$D\nabla^2\Phi_s(\vec{r}) + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} \nabla \cdot [\zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0] = -\mu_a \Phi_s(\vec{r}) + \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0)$$

$$-\frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \nabla^2\Phi_s(\vec{r}) + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} \nabla \cdot [\zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0] + \mu_a \Phi_s(\vec{r}) - \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) = 0$$

$$\nabla^2\Phi_s(\vec{r}, t) - 3(\mu_t) \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} \nabla \cdot [\zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0] - 3(\mu_t) \mu_a \Phi_s(\vec{r}) + 3(\mu_{tr}) \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) = 0$$

$$\nabla^2\Phi_s(\vec{r}) - 3 \mu_s g \nabla \cdot [\zeta(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0] - 3 \mu_{tr} \mu_a \Phi_s(\vec{r}) + 3 \mu_{tr} \mu_s \zeta(\vec{r}, \hat{s}_0, t) = 0 \quad [2.38]$$

La ley de Fick se puede obtener alternamente haciendo solo la suposición de que el flujo es una función variante lentamente de la posición. Es suficiente considerar la expansión por series de Taylor de la fluencia requiriendo contribuciones despreciables de los términos subsecuentes de las derivadas segundas (Martelli, 2010)

La ecuación de difusión como se mostró proviene de la ecuación de transferencia radiativa, y contiene expresado en cada uno de sus términos los diferentes aportes de los fenómenos que ocurren al incidir un haz de fotones un medio dispersivo como el tejido humano y así describir el comportamiento colectivo de las micro partículas con la luz.

2.4 TÉRMINOS ANEXOS Y CONDICIONES DE LA ECUACIÓN DE DIFUSIÓN

En ecuaciones diferenciales al obtener las condiciones de frontera podemos determinar las constantes y así resolver el problema que nos plantean. El caso de la ecuación de difusión es igual, al ser una ecuación diferencial parcial necesitamos las condiciones de frontera que afectaran el comportamiento de la luz y así realizar un mejor análisis. En esta sección se detallara mejor algunas condiciones y constantes necesarias.

2.4.1 COEFICIENTE DE DIFUSIÓN

Anteriormente se introdujo el coeficiente de difusión que muestra una dependencia de la absorción en concordancia con la Ec. [2.29]. Para calcular el coeficiente de difusión de una manera alterna, se deriva la ecuación de difusión para un medio sin absorción, obteniendo así la ecuación (Ec. 2.39 y Ec 2.40) de difusión independiente de la absorción (Martelli, 2010)

$$\left[\frac{1}{v} \frac{\partial}{\partial t} - D \nabla^2\right] \Phi(\vec{r}, t) = \varsigma_0(\vec{r}, t) \quad [2.39]$$

$$D = \frac{1}{3\mu'_s} \quad [2.40]$$

Lo clave aquí es saber que la DE sin perdida es una ecuación aproximada de balancear para Φ para medios no absorbentes. La siguiente tabla muestra los diferentes parámetros de la ecuación de difusión para el tejido mamario y el cerebro, conocer las propiedades ópticas de cada tejido hace más fácil su análisis.

Tissue Type	Wavelength (nm)	μ_a (cm ⁻¹)	μ'_s (cm ⁻¹)
Breast	753	0.046 ± 0.014	8.9 ± 1.3
Breast (Pre-Menopausal)	806	0.090 ± 0.008	8.2 ± 0.6
Breast (Post Menopausal)	806	0.030 ± 0.008	6.0 ± 0.1
Breast	786	0.041 ± 0.025	8.5 ± 2.1
Breast	830	0.046 ± 0.027	8.3 ± 2.0
Brain (Adult Skull)	800	0.22 ± 0.01	18.5 ± 1.0
Brain (Piglet)	758	0.15 ± 0.01	7.0 ± 0.5
Brain (Grey Matter)	800	0.25 ± 0.01	8.0 ± 1.0
Brain (White Matter)	800	1.00 ± 0.10	40.0 ± 5.0

Tabla 2.1 Propiedades ópticas de algunos tejidos biológicos, referenciadas de experimentos ya hechos a los órganos sensibles del cuerpo humano (cerebro y pecho), descritos en el trabajo (Yu Chen 2003).

2.4.2 CONDICIONES DE FRONTERA

En las aplicaciones de NIRS no invasivas, los detectores y la fuente se deben poner en la superficie. Físicamente, la luz difusa atraviesa un medio dispersivo a través de una interface hasta llegar a un medio no dispersivo donde la luz no tiene retorno o no se refleja. La intensidad difusa del medio entra en cualquier dirección \hat{s} con un ángulo de dispersión θ y se dispersa con este mismo ángulo pero en dirección \hat{s}' (ver Figura. 2.8), de tal manera que la fuente espejo (con respecto a Σ) indica el mismo sentido unitario que \hat{n} , la fuente espejo es solo un eje de referencia que obedece a la ley de Fresnel para describir a (\hat{s}, \hat{n}) el cual se define como el coeficiente de reflexión de Fresnel para la luz no polarizada que surge de un medio difusivo descrito por la Ec. 2.41

$$(\hat{s} \cdot \hat{n}) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[\left(\frac{n_i \cos(\theta) - n_e \cos(\theta_r)}{n_i \cos(\theta) + n_e \cos(\theta_r)} \right)^2 + \left(\frac{n_e \cos(\theta) - n_i \cos(\theta_r)}{n_e \cos(\theta) + n_i \cos(\theta_r)} \right)^2 \right] & 0 < \theta < \theta_c \\ 1 & \theta \geq \theta_c = \arcsen\left(\frac{n_e}{n_i}\right) \end{cases} \quad 2.41$$

En esta ecuación n_i es el índice de refracción del medio externo, n_e es el índice de refracción pero del medio interno, el ángulo de incidencia θ cumple matemáticamente que $\hat{s} \cdot \hat{n} = \cos(\theta)$, el ángulo de refracción $\theta_r = \arcsen\left(\frac{n_i}{n_e}\right)\sin(\theta)$

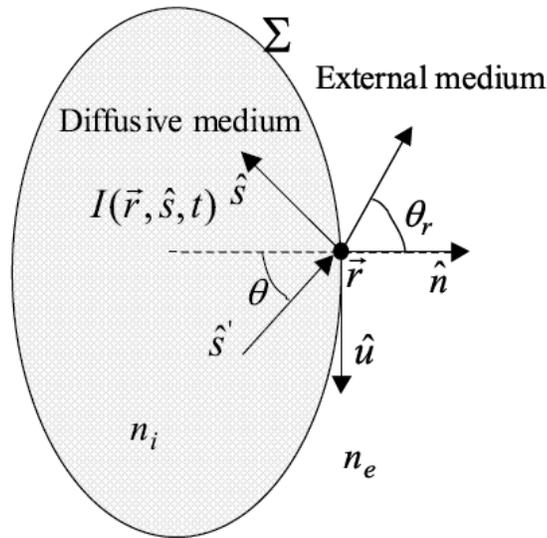


Figura 2.8 Esquema de la interface difusiva y no difusiva y la notación usada [Martelli, 2010]

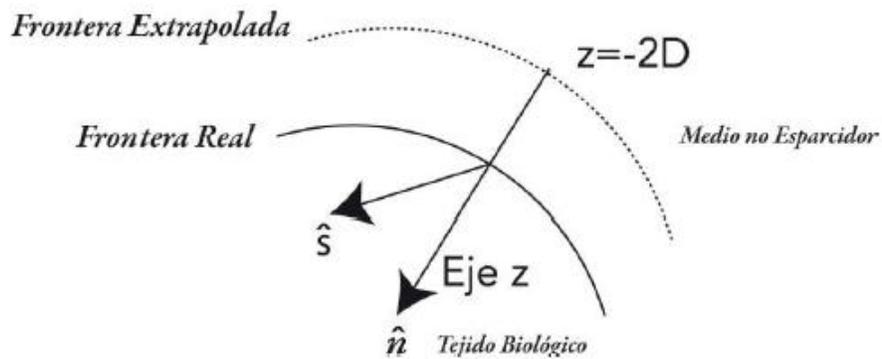


Figura 2. 9 Representación de las condiciones de frontera. Representación gráfica tomada del documento (Perez, 2012)

La Ec. 2.16 muestra la radiancia incidente $L_i(\vec{r}, \hat{s}, t)$ y dispersada $L_s(\vec{r}, \hat{s}, t)$, teniendo en cuenta que al separarlas y asumir que la última aparece únicamente cuando la luz hace contacto con el tejido, debido a que no hay reflexión de Fresnel, la radiancia se evalúa en la frontera cae a cero $L_s(\vec{r}, \hat{s}, t) = 0$ siempre que \hat{s} apunte hacia el tejido biológico, lo que ocasiona que haya transmisión perfecta. A partir de aquí consideramos que dichos medios tienen índice de refracción diferente y que no habrá fotones esparcidos a lo largo de la frontera.

Como la radiancia es cero en la frontera también lo será el vector de flujo (Ec. 2.42) que apunta hacia adentro del tejido, el objetivo es que no existan fotones entrando

al medio difuso. A su vez el vector unitario \hat{n} (apunta hacia adentro del tejido), es perpendicular a la superficie o frontera. $\vec{J}_n(\vec{r})$ Es una proyección del vector de flujo sobre \hat{n} , esta es una condición de contorno para la superficie de un tejido, el haz con fotones que salen de los medios turbios generalmente no vuelven a entrar al tejido, por lo que la radiancia entrante se debe a las reflexiones de Fresnel.

$$\vec{J}_n(\vec{r}) = \int_0^{2\pi} L_s(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} \cdot \hat{n} d\Omega = 0 \quad [2.42]$$

Se introduce la radiancia dispersada (Ec. 2.20) a la ecuación anterior y se obtiene la ecuación 2.43, además en la frontera una interfaz dispersiva/difusiva debe cumplir (Ec. 2.44) siempre y cuando no se desajusten la fluencia y el índice de refracción, por otra parte el vector de flujo debe ser continuo. Al contrario, cuando hay reflexiones de Fresnel, la continuidad del vector de flujo se mantiene pero el vector de flujo se discontinúa

$$\vec{J}_n(\vec{r}) = \int_0^{2\pi} L_o(\vec{r}) \hat{s} \cdot \hat{n} d\Omega + \int_0^{2\pi} \frac{3}{4\pi} [(\vec{J}(\vec{r}) \hat{s})(\hat{s} \cdot \hat{n})] d\Omega = 0 \quad [2.43]$$

$$[\vec{J}_n(\vec{r}) \cdot \hat{n}]|_{\vec{r} \in A} = [(\vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{n})]|_{\vec{r} \in A} \quad [2.44]$$

Se resuelve la Ec. 2.43, tomando que z es paralelo al vector unitario \hat{n} como lo ilustra la Figura (2.9), para esto, la primera parte de la igualdad (utilizando la Ec. 2.21) se reescribe como la Ec. 2.45. Para el vector de flujo se hace un cambio de integral $\vec{J}(\vec{r}) = \vec{J}_u \hat{u} + \vec{J}_n \hat{n}$, donde el vector unitario \hat{u} es tangente a la superficie, con $\hat{u} \cdot \hat{s} = \text{Cos}(\varphi) \text{Sin}(\theta)$, por otra parte tenemos que el ángulo solido $d\Omega = \text{Sen}(\theta) d\theta$ obteniendo la Ec. 2.46 y Ec.2.47

$$\vec{J}_n(\vec{r}) = \int_0^{2\pi} \left[\frac{1}{4\pi} \Phi(\vec{r}) + \frac{3}{4\pi} [(\vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{s})] (\hat{s} \cdot \hat{n}) \right] d\Omega = 0 \quad [2.45]$$

$$\int_0^{2\pi} \frac{1}{4\pi} \Phi(\vec{r}) (\hat{s} \cdot \hat{n}) d\Omega = \frac{1}{4\pi} \Phi(\vec{r}) 2\pi \int_0^{\frac{\pi}{2}} \text{Cos}(\theta) \text{Sen}(\theta) d\theta = \frac{1}{4} \Phi(\vec{r}) \quad [2.46]$$

$$\begin{aligned}
 & \frac{3}{4\pi} \int_0^{2\pi} (\vec{J}_u \hat{u} + \vec{J}_n \hat{n}) [(\hat{s})(\hat{s} \cdot \hat{n})] d\Omega \\
 &= \frac{3}{4\pi} \left\{ \int_0^{2\pi} \vec{J}_u (\hat{u} \cdot \hat{s})(\hat{s} \cdot \hat{n}) d\Omega + \int_0^{2\pi} \vec{J}_n (\hat{s} \cdot \hat{n})^2 d\Omega \right\} \\
 &= \frac{3}{4\pi} \left\{ \vec{J}_u \int_0^{2\pi} d\varphi \int_0^{\frac{\pi}{2}} \text{Cos}(\varphi) \text{Cos}(\theta) \text{Sen}^2(\theta) d\theta \right. \\
 & \quad \left. + \vec{J}_n \int_0^{2\pi} d\varphi \int_0^{\frac{\pi}{2}} \text{Sen}(\theta) \text{Cos}^2(\theta) d\theta \right\} = \frac{3}{4\pi} \vec{J}_n \frac{2\pi}{3}
 \end{aligned} \tag{4.47}$$

Reescribiendo la igualdad 2.45 tenemos

$$\vec{J}_n(\vec{r}) = \frac{1}{4} \Phi_s(\vec{r}) + \frac{1}{2} \vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{n} \tag{2.48}$$

Por condiciones de frontera ya explicamos que la radiancia dispersada solo se genera en el interior del tejido gracias a la radiancia incidente, ocasionando que el vector de flujo que entra en el tejido sea cero justo en la superficie. Esto matemáticamente es ajustar la Ec. 2.48 obteniendo

$$0 = \Phi_s(\vec{r}) + 2\vec{J}(\vec{r}) \cdot \hat{n} \tag{2.49}$$

Al sustituir la Ec. 2.36 en la anterior ecuación asumiendo que el vector \vec{r} está lejos de la fuente y como hemos visto, el vector de flujo está únicamente en dirección del eje z (vector normal al tejido difuso), dando como resultado la condición de frontera, Ec. 2.50

$$0 = \Phi_s(\vec{r}) - 2D \frac{\partial}{\partial z} \Phi_s(\vec{r}) \cdot \hat{n} \tag{2.50}$$

Por lo general existen tres condiciones de frontera que se usan en la teoría de difusión, estas son: primero, la condición de frontera cero, donde la fluencia del fotón se desvanece en la interface entre el medio dispersivo y no dispersivo, es simple pero no es físicamente correcto; segundo, la condición de frontera cero extrapolada, donde la fluencia del fotón se desvanece en un plano hipotético a una distancia z_b fuera de la interface, esta aproximación simple proporciona una descripción más precisa de la difusión del fotón en un medio finito siempre que z_b se seleccione correctamente; tercero, la condición de frontera corriente parcial, en donde la radiancia (Ec. 2.21) se desvanece en la interface es generalmente una condición de frontera de tercera clase, es decir es una mezcla de condición de frontera, también es exacta y difícil de incorporar en la ecuación de difusión (Li, 1998).

2.4.2.1 CONDICIÓN DE FRONTERA CERO EXTRAPOLADA

La ecuación de difusión para condiciones de frontera mezcladas es difícil, ya que involucran un error (*error relativo adecuado* = $[\mu'_{als}(fit) - \mu'_{als}] / \mu'_{als}$ donde $\mu'_{als}(fit)$ es un algoritmo arreglado para los coeficientes de dispersión reducido y absorción y μ'_{als} denota las propiedades ópticas (Hielschet, 1995), en lugar de solucionarla con la condición de frontera (Ec. 2.50), una alternativa es utilizando el principio de fuentes imagen. Como lo ilustra la figura (2.10), la fluencia del fotón es extrapolada en un medio no dispersivo usando una línea recta con la misma pendiente en la interface. Entonces

$$\Phi(z) = \frac{\partial\Phi(r)}{\partial z} \Big|_{z=0} z + \Phi(z=0) \quad [2.50]$$

La fluencia se desvanece en la distancia $z_b = \left[\Phi(r) / \frac{\partial\Phi(r)}{\partial z} \right] \Big|_{z=0} = \frac{2D}{v} = \frac{2}{3\mu'_s}$, esta distancia es conocida como la distancia de extrapolación lineal y proporciona la condición de frontera cero extrapolada

$$\Phi(r, z = -z_b, t) = 0 \quad [2.51]$$

Cabe notar que la condición de frontera es un concepto hipotético donde el desvanecimiento de la fluencia es un arreglo meramente matemático usado para obtener una condición de frontera simple y solucionar la ecuación de difusión para medios con dispersión finita.

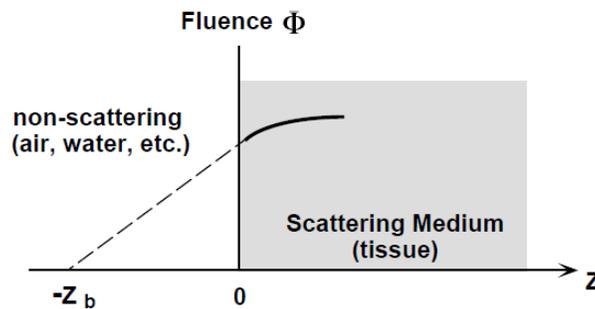


Figura 2. 10 Extrapolación lineal de la frontera para una fluencia dada en la geometría semi-infinita. La fluencia es extrapolada a $z = -z_b$ con una pendiente en $z=0$ e interface física en $z = -z_b$. Tomado de (Li, 1998)

2.5 MEDIOS SEMI INFINITOS

Usando la condición de frontera cero extrapolada y el principio de fuentes de imagen, obtenemos la solución para medios homogéneos semi-infinitos, esta condición es la más acercada a la realidad y no es tan compleja. Como lo muestra la figura (2.11), una fuente imagen negativa es introducida encima de la superficie del medio para cumplir la condición de frontera cero extrapolada en la frontera hipotética. La imagen y la fuente son mutuamente simétricas con respecto a la frontera extrapolada. La solución de la ecuación para un medio semi-infinito es la superposición de la fuente con la imagen en un medio infinito (Li, 1998). Ya que la solución del ritmo de fluencia para medios homogéneos es la convolución de las funciones de Green en términos de las fuentes, donde las funciones de Green están dadas (Durduran T. , Diffuse optics for tissue monitoring and tomography, 2010).



Figura 2.11 Solución de la ecuación de difusión para un medio turbio semi infinito que se puede solucionar por el principio de imágenes. La frontera física o interface esta en $z=0$. Una imagen negativa de la fuente en $z = -(z_0 + 2z_b)$ y en el punto $z = z_0$ poseen simetría espejo con respecto a la condición de frontera cero extrapolada en $z = -z_b$. Tomado de (Li, 1998)

En general no existen fuentes isotrópicas puntuales sin embargo una fuente colimada lanzada en la superficie se considera como tal, a una distancia z_0 dentro del medio, donde $z_0 \approx l^* = 1/\hat{\mu}_s$ (Paterson. (1989) siendo l^* la distancia promedio del fotón que viaja entre eventos de dispersión, o el camino libre medio de dispersión. El tratamiento es válido cuando el detector no esta tan cerca de la fuente, es decir $\rho > 3l^*$ (caso general Estudiado por Faintini *et al*, 1997) la cual es una de las condiciones para que se utilice la aproximación de difusión. Supongamos que un rayo colimado incide sobre un medio turbio en $\rho = 0, z = 0$. La fuente es entonces isotrópica puntual en $(\rho = 0, z_0)$. Para un detector en (ρ, z) la solución de la ecuación de difusión para un medio semi infinito es:

$$\Phi_{semi}(\rho, z) = \frac{\nu M_0}{4\pi D} \left[\frac{\exp(ikr_1)}{r_1} - \frac{\exp(ikr_2)}{r_2} \right] \quad [2.53]$$

$$[2.54]$$

$$r_1 = [\rho^2 + (z - z_0)^2]^{1/2}$$

$$r_2 = [\rho^2 + (z + z_0 + 2z_b)^2]^{1/2} \quad [2.55]$$

Donde la imagen está a $(\rho = 0, -z_0 - 2z_b)$ y z_b es la distancia frontera extrapolada de la superficie física del medio. r_1 Y r_2 son respectivamente las distancias de la fuente al detector y la distancia de la imagen al detector.

2.6 APROXIMACIÓN DEL DIFERENCIAL DE LONGITUD DE CAMINO

Existen muchas situaciones en las que es necesario saber la variación de una cantidad en el tiempo, por ejemplo la concentración del oxígeno para calcular el flujo sanguíneo (Capítulo 3), Para calcularla se necesita medir los cambios en las propiedades ópticas del tejido, $\Delta\mu_a$ y $\Delta\mu_s'$, si son relativamente pequeños en comparación a sus valores base y si están distribuidos homogéneamente en la muestra, entonces utilizando solo la intensidad de la luz podemos implementar la aproximación de diferencial de longitud de camino.

Este método relaciona las variaciones temporales en la densidad óptica OD, para cambiar las concentraciones de los cromóforos (Durduran, 2010). Para calcular estas concentraciones solo se necesita la separación de una fuente- detector

$$OD \equiv -Ln(A(r_d, t) / A(r_s)) \quad [2.56]$$

Donde $A(r, t)$ es la amplitud de ritmo de fluencia

Este método se deriva de truncar la expansión de la serie de Taylor de la densidad óptica para una separación fuente- detector ρ de primer orden en $\Delta\mu_a$ y $\Delta\mu_s'$,

$$OD \approx OD^0 + \frac{\partial OD^0}{\partial \mu_a} \Delta\mu_a + \frac{\partial OD^0}{\partial \mu_s'} \Delta\mu_s'$$

$$OD \approx OD(\mu_a^{(0)}, \mu_s^{(0)}, \rho) + \frac{\partial OD(\mu_a^{(0)}, \mu_s^{(0)}, \rho)}{\partial \mu_a} \Delta\mu_a + \frac{\partial OD(\mu_a^{(0)}, \mu_s^{(0)}, \rho)}{\partial \mu_s'} \Delta\mu_s' \quad [2.57]$$

Con estas aproximaciones, teniendo en cuenta su valor “base” (Ecuación 2.56) $OD^0 \equiv -Ln(A(r_d, t) / A(r_a, t = 0))$, el cambio en la densidad óptica es

$$\Delta OD = \ln\left(\frac{A(r_s, t)}{A(r_s, t = 0)}\right) \approx \frac{\partial OD}{\partial \mu_a} (\Delta \mu_a) + \frac{\partial OD}{\partial \mu_s'} (\Delta \mu_s') \quad [2.58]$$

La absorción depende linealmente de la concentración de cromóforos en el tejido, como ya habíamos mencionado, la dependencia entre la longitud de onda y el coeficiente de absorción es:

$$\mu_a(\lambda) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) c_i \quad [2.59]$$

Donde ε_i es el coeficiente de extinción dependiente de la longitud de onda (usualmente conocido para los cromóforos en los tejidos) y c_i que es la concentración del cromóforo i -ésimo. Si se mide el coeficiente de absorción en muchas longitudes de onda, se genera un sistema de ecuaciones acopladas que se puede saber encontrando la N concentración de los cromóforos.

Sustituyendo la ecuación (2.59), en la ecuación (2.58) se puede relacionar los cambios de la concentración de los tejidos y la dispersión mediante la ecuación de Beer-Lambert modificada

$$\Delta OD(\lambda, t) \approx \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \Delta c_i d_a(\rho, \lambda) + \Delta \mu_s'(\lambda, t) d_s(\rho, \lambda) \quad [2.60]$$

$$\Delta OD(\lambda, t) \sim \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \Delta c_i DPF(\lambda) \rho \quad [2.61]$$

Donde $d_a = \frac{\partial OD}{\partial \mu_a}$, $d_s = \frac{\partial OD}{\partial \mu_s'}$ evaluadas en $t=0$, y son llamadas longitudes de trayecto de absorción y dispersión diferencial respectivamente y para los valores “base” $\mu_a^{(0)}(\lambda) = \mu_a(\lambda, t = 0)$ y $\mu_s'^{(0)}(\lambda) = \mu_s'(\lambda, t = 0)$.

Esta aproximación asume: Primero, que la dispersión no cambia, por lo tanto $\Delta \mu_s' = 0$, y segundo, $d_a(\rho, \lambda) = DPF(\lambda) \rho$ donde DPF es el factor de longitud de trayecto diferencial “normalizado” e independiente de ρ . usualmente obtenido de la literatura (Durduran, 2010).

Así, midiendo ΔOD en múltiples longitudes de onda, se puede invertir la ecuación (2.61), para determinar los cambios en las concentraciones de los cromóforos Δc_i

.De nuevo, si los cambios de los coeficientes de absorción y dispersión son pequeños, la ecuación 2.61 asume que los cambios están homogéneamente distribuidos, si los cambios están localizados, entonces la ley de Beer-Lambert permite estimar la concentración del cambio de cromóforos.

Los parámetros dependen de la separación fuente-detector, de la geometría del tejido y de las propiedades “bases” ópticas. Los parámetros se hallan analíticamente por el método de Monte Carlo, o usando el método de pulso pues estos permiten hallar varios parámetros a la vez, como no ocurre en el caso de CW que encuentra D o μ_s , donde se utiliza solo la intensidad de la luz porque el factor de longitud de trayecto está relacionado con el tiempo de vuelo medio del fotón en el tejido $\langle t \rangle$:

$$d_a = \left[1 + \frac{\mu_a}{\mu_a + \mu'_s} \right] v \langle t \rangle \quad [2.62]$$

$$d_s = \frac{\mu_a v}{\mu_a + \mu'_s} \quad [2.63]$$

Este método, de aproximación de longitud de trayecto es muy utilizado en la comunidad de óptica biomédica ya que realiza una estimación muy buena para la longitud de trayecto actual del tejido

2.7 ESPECTROSCOPIA DE CORRELACIÓN DIFUSA

2.7.1 DISPERSIÓN DE LA LUZ DINÁMICA EN EL LÍMITE DE UNA SOLA DISPERSIÓN

La dispersión de luz dinámica (DLS) o algunas veces llamada dispersión de luz cuasi-elástica (QELS) es un método conocido para medir el movimiento de dispersores tales como partículas en movimiento experimentalmente. En la figura (2.12), se muestra como un rayo ilumina una muestra compuesta de una solución diluida de partículas, diluida en el sentido de que la luz no se dispersa del todo mientras atraviesa la muestra. Cada una de las partículas induce un momento dipolar cuando se les irradia luz, y estos dipolos oscilantes a cambio emiten luz

dispersada en todas las direcciones. El campo eléctrico de la luz dispersada en el detector $\bar{E}(t)$ se construye con la superposición de todas las contribuciones de cada dipolo. Como las partículas están en movimiento, las fases relativas de los dipolos dispersados cambian y el campo de luz fluctúa en el tiempo.

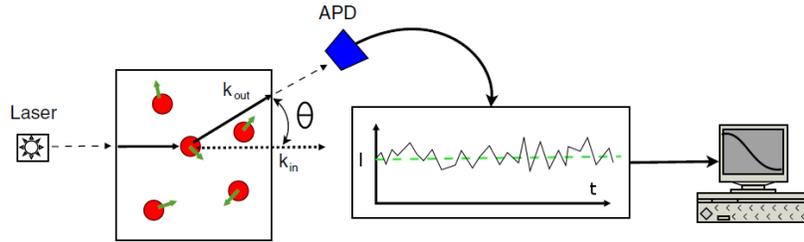


Figura 2. 12 Una sola dispersión en el experimento con DLS. Tomado de (T. Durduran, 2010)

Se puede demostrar que para partículas independientes con dinámica isotrópica, la función de auto correlación temporal del campo eléctrico normalizado (g_1) en el detector es:

$$g_1(\tau) = q \frac{\langle E^*(t) \cdot E(t+\tau) \rangle}{\langle |E(t)|^2 \rangle} = e^{i2\pi f \tau} e^{-q^2 \langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle / 6} \quad [2.64]$$

Aquí f es la frecuencia de la luz incidente, q es el vector de onda que representa la diferencia entre la salida y la entrada del vector de onda del rayo y $\langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle$ es el desplazamiento medio cuadrado de la partícula en un tiempo, donde los $\langle \rangle$ representan el tiempo promedio para experimentos.

Entonces, si se mide las variaciones temporales de la luz dispersada se obtiene información cuantitativa del movimiento de la partícula. Para el caso del movimiento Browniano $\langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle = 6D_b \tau$, donde D_b es el coeficiente de difusión; para el caso del flujo aleatorio $\langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle = \langle V^2 \rangle \tau^2$, con $\langle V^2 \rangle$ siendo el segundo momento de la distribución de velocidad de la partícula.

En experimentos, (g_1) no se grafica, en cambio se computa la función de auto correlación temporal de intensidad normalizada $g_2(\tau) = 1 + \frac{\langle I(t)I(t+\tau) \rangle}{\langle I(t) \rangle^2}$, con la intensidad $I(t) = |E(t)|^2$. La relación Siegert (Lemieux, 1999):

$$g_2(\tau) \equiv 1 + \beta |g_1(\tau)|^2 \quad [2.65]$$

Se utiliza para extraer la función de auto-correlación del campo eléctrico de los datos, donde β es una constante de acumulación óptica en el experimento, cuando se asumen condiciones ideales $\beta = 1$. Esta relación es crucial, ya que relaciona $g_2(\tau)$ con la función de auto-correlación de la intensidad, la cual puede ser expresada en términos de la dispersión

2.7.2. DISPERSIÓN DE LA LUZ DINÁMICA EN EL LÍMITE DE MÚLTIPLE DISPERSIÓN DE LUZ

Existen sistemas que son muy concentrados para aplicar la aproximación de una sola dispersión. Como se ha mencionado, el detector analiza la suma de campos eléctricos, que corresponden a la contribución de múltiples dispersiones, generando que la polarización de la luz se vuelva aleatoria o difusiva a través del medio. Aquí surge la espectroscopia de onda difusa (DWS), ya que la intensidad, es el producto de múltiples dispersiones que son la representación de diferentes caminos que ha atravesado la muestra. Cada término contribuye a una intensidad de dispersión instantánea en cualquier tiempo. Las contribuciones que representen dos caminos de múltiple dispersión se anularán ya que múltiples trayectorias de dispersión representan diferentes fases de la onda dispersada en el detector (Ackerson, 1992). Como las diferentes trayectorias tienen al menos una partícula no común, la cual se mueve independientemente, la diferencia de fase entre dos múltiples campos dispersados es arbitraria. El promedio del producto de este campo arbitrario es cero. Así las únicas contribuciones que se toman son aquellas que representan las mismas partículas en cada trayectoria de múltiple dispersión, entonces las únicas contribuciones importantes serán aquellas que representen el producto de dos campos, cada uno representa la misma trayectoria de múltiple dispersión a través de la muestra. La señal detectada es la integral de estas señales de un solo camino sobre el camino del fotón

2.7.3 DIFUSIÓN DE LAS FUNCIONES DE CORRELACIÓN TEMPORAL

Los argumentos anteriores se pueden aplicar para encontrar una función de auto-correlación del campo eléctrico no normalizada, para partículas difusoras independientes: $G_1(r, \Omega, \tau) = \langle E^*(r, \Omega, \tau).E(r, \Omega, t + \tau) \rangle$, donde como se mencionó antes, $\langle \rangle$ denota el tiempo promedio, $E(r, \Omega, \tau)$ es el campo eléctrico en una

posición r , a un tiempo t propagándose en dirección Ω y τ es el tiempo de correlación. En los resultados de DWS, no se tiene en cuenta la interferencia de los campos eléctricos entre diferentes trayectorias de múltiple dispersión en el promedio (Ackerson, 1992). Al igual ocurre con la derivación de la ecuación de transporte, donde la intensidad es transferida de elemento a elemento basándose en el principio de conservación de la energía. G_1 Es análoga a la radiancia L para reescribir la ecuación de transporte (Ec. 2.18) pero ahora llamada ecuación de correlación de transporte:

$$\nabla \cdot G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau) \hat{s} + \mu_s G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau) = Q(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int G_1(\vec{r}, \hat{s}', \tau) g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau) f(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega' \quad [2.66]$$

Donde g_1 es la función de auto correlación temporal del campo temporal normalizada (Ec. 2.64), $f(\hat{s}, \hat{s}')$ es la sección transversal diferencial normalizada, $Q(\vec{r}, \hat{s})$ es la distribución de la fuente de luz y $\mu_t = \mu_s + \mu_a$. La ecuación (2.66) es una ecuación estado estacionaria independiente del tiempo, esto significa que es aplicable a las fuentes CW y a los sistemas en equilibrio

Dada la Ec (2.66), se implementan una serie de pasos utilizados de forma idéntica para derivar a la ecuación de difusión para el ritmo de fluencia de la ecuación radiativa de transporte. Esto es, usando una aproximación P_1 para G_1 , y así la ecuación de correlación de transporte se reduce a la ecuación de difusión correlación para la correlación del “ritmo de flujo” (ver apéndice A):

$$\left[\nabla \cdot (D(r) \nabla - v \mu_a(r) - \frac{\alpha}{3} v \mu_s \langle \Delta r^2(\tau) \rangle) \right] Cf(r, \tau) = -v Q(r) \quad [2.67]$$

Donde $Cf(r, \tau)$ es el ritmo de fluencia de correlación:

$$Cf(r, \tau) = \int_{4\pi} G_1(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = \langle \vec{E}^*(\vec{r}, t) \cdot \vec{E}^*(\vec{r}, t + \tau) \rangle \quad [2-68]$$

Y $\vec{E}(\vec{r}, t)$ es el campo eléctrico total de la luz en una posición \vec{r} a un tiempo t , y donde $Q(r)$ es un término para la fuente isotrópica:

$$Q(r) = \int_{4\pi} Q(r, \hat{s}) d\hat{s} \quad [2.69]$$

α Representa la fracción de los fotones dispersados de las partículas moviéndose en el medio, $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ como ya se ha mencionado es el desplazamiento medio

cuadrado en un tiempo τ para partículas dispersoras, k_0^2 es el número de onda al cuadrado para una luz CW difusiva en un medio D , además se tienen en cuenta las condiciones de frontera para la difusión de correlación análogamente como se hacía en la ecuación de difusión:

$$Cf(r, \tau) = z_b n \cdot \nabla Cf(r, \tau) \quad [2.70]$$

$$Cf(z = -z_b, \tau) = 0 \quad [2.71]$$

Como la ecuación (2.67) con la condición de frontera tiene la misma forma que la ecuación de difusión para fuentes continuas CW, así que la solución será una ecuación de Green de igual forma (Ecuación 2.53)

$$G_1(\rho, z, t) = \frac{\nu}{4\pi D} \left[\frac{\exp(-K(\tau)r_1)}{r_1} - \frac{\exp(-K(\tau)r_b)}{r_b} \right] \quad [2.72]$$

$K(\tau) = \sqrt{(\mu_a + \alpha\mu_s + k_0^2 \langle (\Delta r^2(\tau)) / 3 \rangle) \nu / D}$ Depende del tiempo de correlación, donde está la información del movimiento, r_1 y r_2 los da las ecuaciones (2.54) y (2.55) respectivamente.

La cantidad medida usualmente no es G_1 , es la función de auto correlación de intensidad $G_2(r, t) = \langle I(r, t) I(r, t + \tau) \rangle$ donde $I(r, t) = |E(r, t)|^2$. Recordando que la relación de Siegert (Ecuación 2.65) puede ser utilizada para relacionar la intensidad con las funciones de auto correlación. Entonces K^2 se determina del decaimiento temporal de G_1 para una separación fuente detector dada y G_1 se deriva de medir experimentalmente G_2 . Esta información junto a las propiedades ópticas permite la determinación de $\alpha \langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle$ (Durduran, 2010)

Para muestras como tejidos, donde hay dispersores moviéndose y otros no, es decir $E(r, t) = E_c(r) + E_i(r, t)$ donde E_c es la contribución de campo independiente del tiempo para fotones con dispersión estática y E_i es el campo con al menos un evento de dispersión dinámica. La relación Siegert es válida si un campo eléctrico es una variable gaussiana en el tiempo y requiere considerar cuidadosamente los términos de interferencia de E_i y E_c , para lo que se han desarrollado unos métodos para resolver este problema, como mover la muestra o el detector para inducir fluctuaciones en E_c , o ya sea seleccionando speckle donde E_c es pequeño.

2.8 RITMO METABÓLICO DE LA EXTRACCIÓN DE OXÍGENO

El ritmo metabólico de extracción de oxígeno, es un parámetro importante para medir la cantidad de oxígeno en la sangre y así poder determinar el flujo sanguíneo cerebral a su vez, ha sido estudiado extensivamente y varios estudios estiman esta cantidad bajo diferentes regímenes.

El ritmo metabólico de extracción de oxígeno ($CMRO_2$) es un parámetro que depende de la fracción de oxígeno extraído, esto quiere decir, la diferencia de saturación de oxígeno entre el fin de la arteria y la vena y el flujo de sangre.

Un simple modelo permite calcular los cambios de ($CMRO_2$) y de su valor relativo ($rCMRO_2$) usando la síntesis de $rCBF$, ΔHb y ΔTHC . Mediante un modelo derivado de la ley de Fick:

$$CMRO_2 = OEF \times CBF \times C_a \quad [2.73]$$

Donde:

OEF Es la fracción de extracción de oxígeno normalizada (diferencia entre la concentración de oxígeno al final en la arteria (C_a) y en la vena de la vasculatura.

En técnicas NIRS/DOS no se toma por separado la saturación de oxígeno de la vena la arteria y los capilares, sino que la toma conjunta, nos referimos a esta como “saturación de oxígeno en la sangre del tejido” (S_tO_2). Existe un modelo que relaciona esta saturación de oxígeno con el porcentaje de sangre en las venas y las arterias:

$$S_tO_2 = k_1 \times S_aO_2 + k_2 \times S_cO_2 + k_3 \times S_vO_2 \quad [2.74]$$

Donde

S_aO_2 Es la saturación de la arteria

S_cO_2 Es la saturación del capilar

S_vO_2 Es la saturación de la vena

k_1, k_2, k_3 Son los respectivos pesos de cada una en un volumen total de sangre ($k_1 + k_2 + k_3 = 1$)

Una simplificación estándar es representar la saturación en la vena y la arteria como:

$$S_c O_2 = k_4 \times S_a O_2 + k_5 \times S_v O_2 \quad [2.75]$$

Con $k_4 + k_5 = 1$

Luego, el sistema se reduce a dos modelos para estimar $rCMRO_2$

$$rCMRO_2 = rOEF \times rCBF \quad [2.76]$$

$$\begin{aligned} &= \left(\frac{S_a O_2 - S_t O_2}{S_a O_{2bl} - S_t O_{2bl}} \right) \left(\frac{\gamma_{bl} S_a O_{2bl}}{\gamma S_a O_2} \right) rCBF \\ &\approx \left(\frac{S_a O_2 - S_t O_2}{S_a O_{2bl} - S_t O_{2bl}} \right) \left(\frac{S_a O_{2bl}}{S_a O_2} \right) rCBF \end{aligned} \quad [2.77]$$

Aquí el subíndice 'bl' indica los valores base del parámetro. Por otra parte γ es el porcentaje de sangre en la vena y si se asume que es constante en el tiempo, esta divide las mediciones de $rOEF$. Entonces, $rCMRO_2$ se puede calcular directamente de las mediciones ópticas de $rOEF$ y $rCBF$.

En conclusión en este capítulo abarcamos el fenómeno difusivo en un lenguaje matemático, comenzamos con las propiedades básicas de los fenómenos de dispersión y absorción, conceptos claves para obtener información acerca de la composición del tejido, consideramos el tejido como un medio homogéneo desde el punto de vista macroscópico. Luego, introducimos conceptos bases como la fluencia, el vector de flujo y la radiancia para así describir la ecuación de transferencia radiativa que desglosa la ecuación de difusión, la cual describe de manera más aproximada el comportamiento de la luz en un medio dispersivo. Se tuvieron en cuenta las condiciones iniciales y de contorno, ya que a partir de estas, como en ecuaciones diferenciales, al dar las condiciones iniciales y de contorno permite obtener su solución para un medio semi-infinito. Por otra parte, no solo se puede obtener información de la composición del tejido, también se puede analizar el movimiento de los fotones mediante la espectroscopia de correlación difusa para monitorear el comportamiento del flujo sanguíneo principalmente en el cerebro. A su vez, explicamos mediante el método diferencial de longitud de camino como conocer la concentración de oxígeno y también gracias al ritmo metabólico de extracción de oxígeno poder tener mejor conocimiento del comportamiento cerebral.

En el siguiente capítulo hablaremos de las técnicas espectroscópicas utilizadas hasta el momento para obtener una imagen de la hemodinámica cerebral, de lo bueno que posee cada una y que tiene aún por mejorar, concluyendo que para un mejor diagnóstico se recomiendan técnicas no invasivas que operen cerca del infrarrojo. Estas técnicas NIR son muy útiles en pacientes con traumas cerebrovasculares, bebés recién nacidos, además de ser implementada en unidades de cuidado.

“la ciencia es bella y es por esa belleza que debemos trabajar en ella, y quizás, algún día, un descubrimiento científico como el radio, pueda llegar a beneficiar a toda la humanidad”

Marie Curie

CAPITULO 3

3. MONITOREO ÓPTICO DE LA HEMODINÁMICA DEL CEREBRO

3.1 RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ÓPTICA DIFUSA PARA LA HEMODINÁMICA DIFUSA

El cerebro es un órgano complejo, el centro de nuestro sistema nervioso encargado de realizar tareas tan sencillas como dormir hasta algunas otras muy complejas como resolver ecuaciones, o hacer varias actividades a la vez. La habilidad de medir la hemodinámica cerebral tiene implicaciones en varios campos como la neurociencia y el modelamiento clínico. Es por ende necesario monitorear, medir y observar su funcionamiento.

Un concepto clave en el flujo de sangre cerebral (CBF), este parámetro, mencionado con anterioridad permite estudiar la hemodinámica cerebral, es decir calcular las variaciones sanguíneas en el cerebro para así poder estudiar y comprender el funcionamiento del cerebro. (ACF) es un fenómeno conocido como el flujo acoplado de activación (AFC), el cual busca acoplar las simulaciones funcionales con CBF, aunque se conoce hace tiempo y se han desarrollado diversos métodos sigue siendo poco entendido. La mayoría de métodos de neutro-imagen relaciona AFC como el indicador de la actividad neuronal, no solo otorga una caracterización más detallada sino que mejora tanto el entendimiento de la fisiología cerebral patológica como la relación entre las cantidades hemodinámicas con la actividad neuronal.

La hemodinámica juega otro rol importante en el cerebro. Que tan bien sea el bienestar cerebral depende de la adecuada y continua entrega de oxígeno y de cómo se limpien los subproductos como el dióxido de carbono. En el proceso, las células saturadas de oxígeno (RBCs) son bombeadas a través de las arterias a vasos más pequeños y dentro de la microvasculatura, la cual perfunde los tejidos. El intercambio de oxígeno ocurre por difusión a nivel microvascular y se limpian los subproductos a través del oxígeno agotado de las RBCs en la vena (Sección 2.5)

Este fenómeno está regulado por una variedad de procesos, incluyendo la autorregulación cerebral, esta tiene varias definiciones y cada una se utiliza dependiendo del acercamiento. Primero, se define como un mecanismo que mantiene constante el flujo de la presión de perfusión cerebral (CPP), la cual es la diferencia entre la presión arterial media (MAP) y la presión intracraneal (ICP). Segundo, se define como el nivel de resistencia individual de los vasos. Tercero, se define como la resistencia cerebro-vascular (CVR)=CPP/CBF (Paulson, 1990). La

completa autorregulación implica que si CBF se mantiene constante entonces CVR aumenta en la misma proporción que CPP lo haga. CVR es muy útil para entender los cambios de flujo más allá de los límites de autorregulación. En presiones bajas CVR presenta un incremento alto pero los vasos colapsan, mientras que si CBF aumenta CVR presenta una falla y ocurre una vasodilatación forzada. Siendo necesario que la autorregulación se mantenga siempre en los límites establecidos

Es muy difícil monitorear la autorregulación cerebral en procedimientos clínicos, por ejemplo para monitorear el ICP. El compartimiento intracraneal consiste en 83 % de cerebro, 11 % de fluido cerebroespinal (CSF) y 6% de sangre. Como el cráneo no se expande, al aumentar uno de estos componentes los otros deben disminuir para mantener el volumen y la presión constante. Al aumentar ICP no hay un buen CBF lo que origina un daño en el cerebro. Para medir ICP se introduce un catéter en el ventrículo lateral mediante un hueco, pero poner el catéter puede ser difícil si hay lesiones craneales, además tiene una probabilidad de 11% de presentar infección (Smith, 2008). Existen varios tipos de catéteres insertados pero ninguno permite calibración de la presión en pruebas *in vivo*, en la siguiente tabla se muestran los catéteres existentes:

Method	Advantages	Disadvantages
Intraventricular catheter	Gold standard Measures global pressure Allows therapeutic drainage of cerebrospinal fluid <i>In vivo</i> calibration possible	Insertion may be difficult Most invasive method Risk of hematoma Risk of ventriculitis
Microtransducer sensor	Robust technology Intraparenchymal/subdural placement Low procedure complication rate Low infection risk	Small zero drift over time No <i>in vivo</i> calibration Measures local pressure
Epidural catheter	Easy to insert No penetration of dura Low infection rate	Limited accuracy Rarely used
Lumbar CSF pressure	Extracranial procedure	Does not reflect ICP Dangerous if ICP elevated

Tabla 3.1 Comparación de la presión intracraneal ICP para diferentes métodos. Tomado de (Smith, 2008)

En procedimientos clínicos no se prefieren los riesgos que estos conllevan por lo que se utiliza en estos casos MAP y las señales neurológicas para medir el ICP.

CBF es muy difícil de monitorear, por lo que se han desarrollado técnicas todas con sus ventajas y desventajas de las mejores técnicas usadas en la clínica en la siguiente lista, hay que tener en cuenta que no se mencionan aquellas que son prometedoras pero aún no han sido utilizadas.

3.1.1 TÉCNICAS SPECKLE LASER UTILIZADAS COMO LA FLUJOMETRÍA DOPPLER LASER (LDF)

Se basa en los mismos principios que Espectroscopia de correlación difusa (DCS), la cual confía en el hecho que la correlación temporal del campo de luz en un medio turbio también obedece a la ecuación de difusión permitiendo mediciones del movimiento de las células (Durduran, 2010). Estas técnicas miden el CBF sin embargo presenta problemas en la detección y restringe el límite en su uso cerca de $\sim 0.5mm$ debajo de la superficie del tejido, por lo tanto se debe remover el cráneo para tener acceso al cerebro, el cual es monitoreado por una cámara CCD y un filtro óptico. Esta técnica aunque en parte es invasiva, no requiere poner electrodos directamente en el cerebro más sin embargo, para realizarse debe contar con el permiso del paciente y el neurocirujano (Prakash, 2009). Ahora existen métodos que permiten una mayor profundidad pero aún no se ha desarrollado alguna útil que sea no invasiva.

Otra variante de este método, (LSF) Flujoimetría Speckle laser. Cuando un área iluminada por luz láser es puesta en una cámara CCD, un patrón granular o Speckle se produce, si las partículas de dispersión están en movimiento, se genera un pixel en la imagen por cada patrón de variación Speckle temporal. La variación temporal y espacial del patrón contiene información acerca del flujo.

En áreas donde incrementa el flujo de sangre, la intensidad de fluctuación del patrón Speckle es más rápida y cuando se muestrea sobre la cámara CCD expuesta al tiempo, el patrón Speckle se torna como un borrón en estas áreas. LSF examina la hemodinámica cerebral en roedores, para determinar los cambios de CBF en la corteza, un diodo laser produce un rayo que es acoplado a una fibra óptica y colimado a un lente, los cuales se conectan a una distancia de 10 cm aproximadamente y dan iluminación para un área de 8 mm en la superficie de la corteza expuesta. La longitud de coherencia del láser es de aproximadamente 1 cm (Dunn, 2001). El área iluminada la proyecta una cámara CCD y se obtiene una imagen Speckle del flujo sanguíneo, controlado por un software que computa la correlación y el contraste speckle que detecta la cámara, el cual está dado por:

$$k = \frac{\sigma_s}{\langle I \rangle} \quad [3.1]$$

Note que σ_s es la derivación estándar espacial de la intensidad I del speckle. Los valores del contraste Speckle varían entre 0 y 1, si es 1 indica que no hay

borrones en el patrón Speckle y por lo tanto no hay movimiento, mientras que si es 0 significa que los dispersores se están moviendo lo suficientemente rápido para promediar todos los Speckle. El contraste Speckle es una función de tiempo T de la cámara y está relacionado con la auto covariancia ($C_i(\tau)$) de las fluctuaciones de intensidad de un solo Speckle (Goodman. 1965)

$$\sigma_s(T) = \frac{1}{T} \int_0^T C_i(\tau) d\tau \quad [3.2]$$

La auto-covariancia está definida como $C_i(\tau) = \langle I \rangle^2 \exp(-2\tau / \tau_c)$, donde $\tau_c = 1 / (ak_0v)$, v es la velocidad media, k_0 es el número de onda de la luz y a es el factor que depende de las propiedades de dispersión del tejido. Esta ecuación establece la relación entre la flujometría laser Doppler y la formación de imagen Speckle, ya que la flujometría Doppler-laser mide la integral del lado derecho donde la técnica Speckle es una medición esencial de la cantidad del lado izquierdo.

Si relacionamos las anteriores ecuaciones obtenemos:

$$k = \frac{\sigma_s}{\langle I \rangle} = \left[\frac{\tau_c}{2T} \{1 - \exp(-2\tau / \tau_c)\} \right]^{1/2} \quad [3.3]$$

Teóricamente, es posible relacionar las correlaciones de tiempo τ_c a las velocidades absolutas de las células sanguíneas, pero en la práctica el número de células que interactúan con la luz y sus orientaciones son desconocidas. Los speckle producidos por los roedores y sus respectivos contrastes speckle computados con la Ec. 3.1 se muestran en la Figura (3.1)

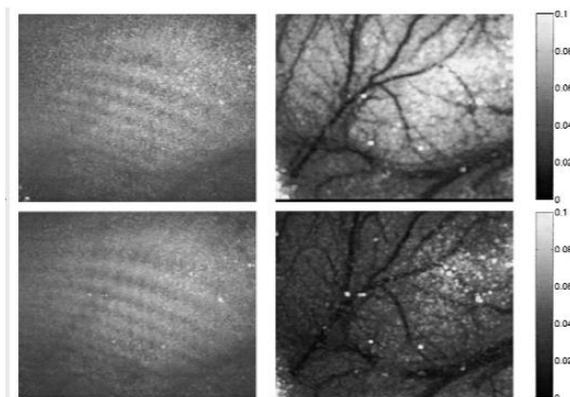


Figura 3.1 Imágenes speckle de un roedor (columna izquierda) y sus imágenes correspondientes (columna derecha) computada utilizando la ecuación (3.1) con un área de 5x5 píxeles. La fila de arriba muestra el flujo de sangre normal y el de abajo corresponde a un incremento. Las áreas oscuras en el contraste speckle de las imágenes inferior derecha indican un incremento del CBF comparado con condiciones normales (imagen superior derecha) Tomado de (Dunn, 2001)

La fila superior bajo condiciones normales y la inferior con CBF alto. Los *speckles* se ven en la columna izquierda y algunos borrones en las áreas más oscuras donde los contrastes *speckle* son bajos implican un incremento del flujo. Esta técnica aún no es comerciable sin embargo su aplicación en humanos es limitada a procedimientos de cirugía de cráneo abierto (Dunn, 2001).

3.1.2 ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL (TDC)

Está basado en el principio del efecto Doppler, según este las ondas de ultrasonido emitidas por la sonda Doppler son transmitidas al cráneo y reflejadas por el movimiento de las RBCs con los vasos intracraneales. La diferencia de frecuencia entre las emitidas y las reflejadas llamada Frecuencia Doppler de cambio y es directamente proporcional al movimiento de la velocidad del flujo sanguíneo (Purkayastha, 2012). La señal Doppler obtenida representa una mezcla de diferentes frecuencias Doppler cambiadas formando un espectro de la distribución de las velocidades llamada “ventana acústica” de las RBCs en el monitor TDC, como se muestra en la Figura (3.2). El dispositivo TDC también obtiene la velocidad sistólica V_s , velocidad diastólica V_d , índice de pulso PI y la velocidad máxima media V_{mean} .

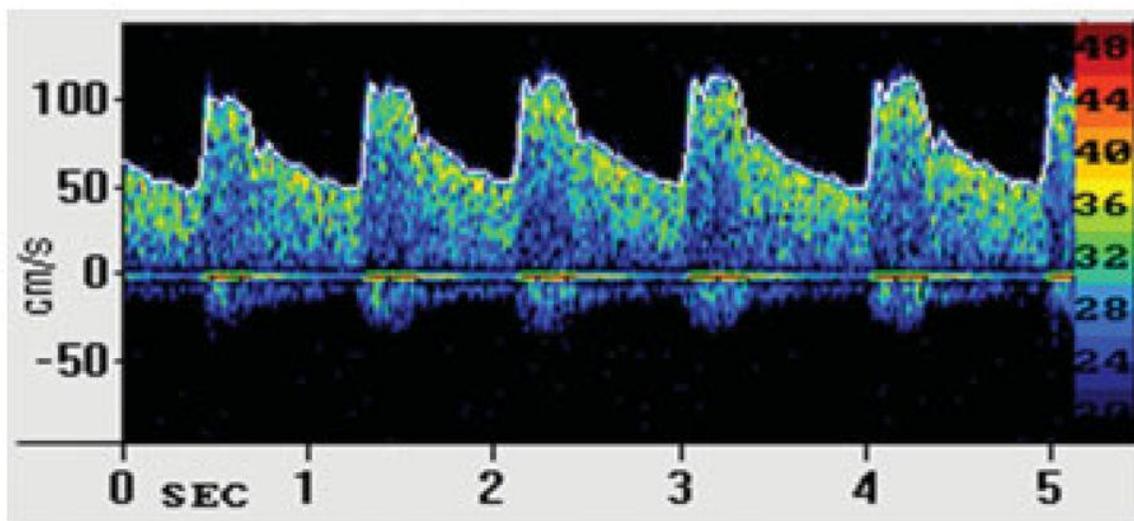


Figura 3.2 Ejemplo de la imagen obtenida de la arteria cerebral media en el espectro de frecuencia Tomado de (Purkayastha, 2012)

La fórmula que relaciona la velocidad con la frecuencia Doppler cambiada es:

$$V_{reflejada} (cm / s) = \frac{(VariacionDoppler) \times V_{propagacion}}{2 \times f_{incidente} \times \cos(\theta)} \quad [3.4]$$

La velocidad de propagación de la onda es una constante según el medio (tejidos 1541m/s), el ángulo (θ) se forma entre la onda emitida y la dirección del vaso, si $\theta = 0$, la onda emitida es paralela a la dirección del flujo, entre mayor sea el ángulo, mayor será coseno de este y por tanto habrá un mayor error en la medición de la velocidad (usualmente θ no sobrepasa los 30°).

Este método tiene varias aplicaciones, entre ellas detectar oclusiones intracraneales observando el flujo en una posición normal y profunda proporcionando la “ventana acústica” no adecuada, por otra parte detecta oclusiones en un accidente cerebrovascular con un 90% de efectividad antes y después de una trombosis, aunque su principal uso es para monitorear CBF. Sin embargo, el análisis TDC necesita un operario que conozca detalladamente el comportamiento cerebrovascular en tres dimensiones y es limitado debido a que proporciona un índice global en lugar de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral local (Purkayastha, 2012).

3.1.3 ARTERIAL-SPIN LABELING MRI (ASL)

Un MRI proporciona un gran campo magnético que alinea paralelamente o anti paralelamente, los spines de los protones del cuerpo necesitando menos energía para alinearlos en paralelo.

Un paciente se somete a un campo magnético para obtener una magnetización neta, a partir del exceso de protones que se orientan paralelamente al eje del campo magnético (Rivera, 2011). La magnetización longitudinal es aquella que está en dirección del campo magnético, sirve para obtener señales de resonancia pero no da información de los tejidos por lo que se utiliza pulsos cortos de radio frecuencias RF, estos pulsos perturban el exceso de protones que están en magnetización longitudinal pero deben estar en la misma frecuencia que precesión para entrar en resonancia.

Un pulso de RF genera que los protones se pongan anti paralelamente y comiencen entrar en sincronismo haciendo que los vectores de cargas de los protones se

sumen en dirección transversal estableciendo una nueva magnetización transversal que se ubica a 90° con respecto al vector longitudinal inicial (aunque pueden usarse 180°).

Para obtener información acerca del tejido, se interrumpe el pulso RF con lo que los protones vuelven a su nivel de energía más bajo liberando energía tomada del pulso de RF, produciendo una corriente eléctrica llamada eco, que es captada para cuantificar los tiempos donde la magnetización transversal desaparece (T_2) y la magnetización longitudinal se restablece al menos en un 63% (T_1). Al intervalo de tiempo entre el pulso RF y la captación del eco se le conoce como tiempo de eco.

Para obtener una imagen de utilidad clínica hay que hacer una secuencia de pulsos. Como se pueden usar varios tipos de pulsos, o diferentes tiempos entre pulsos sucesivos, según su secuencia se obtienen pulsos de señal nula, baja, media o alta (Rivera, 2011)

Existen varios parámetros técnicos usados para modificar el contraste de los tejidos como la secuencia *spin echo* y la secuencia gradiente. La secuencia *spin echo* usa un pulso inicial de 90° luego uno de 180° , luego del doble tiempo entre estos pulsos, se aplica sucesivamente y recibe un eco que formara una onda de radio frecuencia que dará la información del tejido.

Las imágenes potenciadas en T_1 se obtienen de tiempo de ecos cortos. La información se adquiere antes de la relajación transversal en los tejidos las diferencias en el componente longitudinal se muestra como diferencias en la intensidad de señal por lo que se observan mejor aquellos tejidos ricos en agua como el líquido cefalorraquídeo, las imágenes potenciadas en T_1 proporcionan un detalle en anatomía.

Una variación de la secuencia *spin echo* es la secuencia de inversión donde se añade un pulso inicial de 180° , este pulso inicial da un tiempo de inversión (T_1) usado para invertir o anular la señal de algún tejido, si el tiempo de inversión es largo atenúa la señal de estructuras con gran cantidad de agua.

Etiquetado spin arterial (ASL) es una técnica basada en MRI utilizada para obtener un contraste de perfusión para detectar cambios en el flujo sanguíneo, similar al contraste susceptible en la dependencia del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) para detectar la actividad funcional del cerebro. Físicamente, la sangre arterial es magnéticamente “etiquetada” mediante un pulso inverso de RF de 180° , el resultado de este pulso es que las moléculas de agua dentro de la sangre arterial se magnetizan. Esto tiene un ritmo de caída T_1 (Detre, 1999), el cual es lo suficientemente largo para permitir la perfusión de los tejidos donde el intercambio de agua con el tejido invierte los spins alterando toda la magnetización reduciendo la señal MR y durante este tiempo la imagen es tomada

Para calcular CBF el flujo de sangre cerebral, se resuelve la siguiente ecuación, donde sus unidades respectivas son ml/gr/min:

$$CBF = \frac{\Delta M(TI_2)}{2M_{0,sangre} \alpha TI_1 q_p (T_{1,tejido}, T_{1,sangre}, TI_2)} e^{\left(\frac{TI_2}{T_{1,sangre}}\right)} \quad [3.5]$$

Donde

$\Delta M(TI_2)$ Es la diferencia media en la intensidad de señal entre el etiquetado y el control de imágenes,

$2M_{0,sangre}$ Es la magnetización equilibrio de la sangre

TI_1 Es el tiempo de duración del BOLD

TI_2 Es el tiempo de inversión de cada eco

$T_{1,sangre}$ Es el tiempo de relajación longitudinal de sangre

q_p Es el factor de correlación que cuenta la diferencia entre T1 sangre y T1 del tejido cerebral.

Existen muchas variables que se miden directamente como T1 del tejido. Existen otras variables que representan valores estándares de la literatura publicada. Entendiendo la influencia y las variables en la ecuación de CBF se pueden dar mejores interpretaciones (Pollock, 2009)

Un ejemplo de una series de imágenes tomadas por un MRI se ve en la figura (3.3), donde las unidades de CBF son unidades ml/100gr/min. El uso en esta técnica es limitado, ya que necesita usar campos magnéticos fuertes no puede usarse en unidades de cuidado intensivo, además de que su uso es costoso no permite usarse en pacientes claustrofóbicos y algunos niños inquietos.

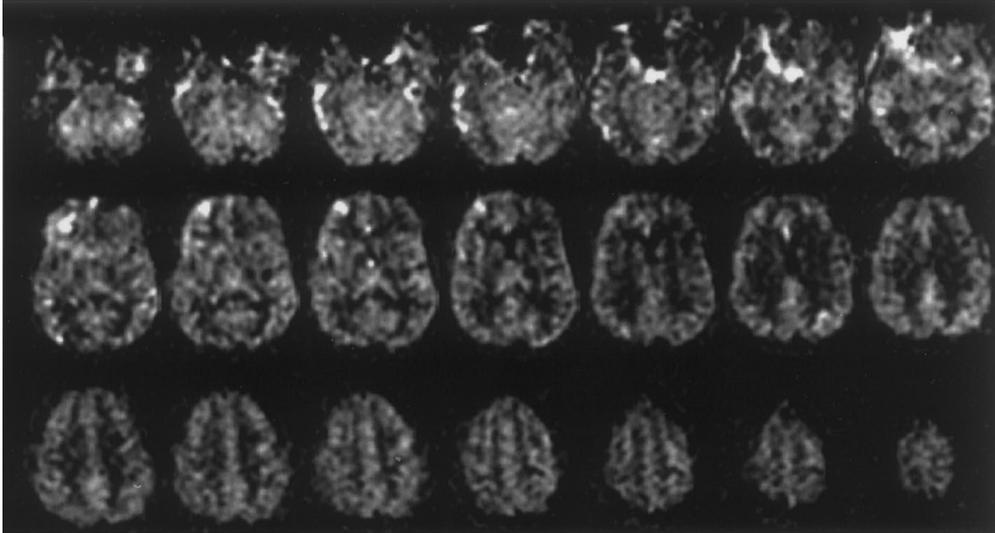


Figura 3.3 Ejemplo de un mapa de un voluntario usando un etiquetado magnético de una imagen eco fracciona con 24 tomas. La escala gris muestra el rango CBF de 0-150ml/100g/min. Tomado de (Detre, 1999)

3.1.4 TOMOGRAFÍA COMPUTADA XENÓN (XENÓN TC)

Un tomografía computarizada o CT se refiere a una imagen computarizada donde se suministra rayos X a un paciente produciendo señales que procesa una máquina para generar imágenes seccionales o “rebanadas” también conocidas como imágenes topográficas (NIBIB, 2013). Una máquina de rayos X usa un tubo de rayos X, pero CT usa una fuente de rayos X motorizada en forma de dona llamada portal. El paciente se introduce al portal mientras los tubos de rayos X rotan alrededor de él y los detectores de los escáneres CT que están localizados en dirección opuesta a los rayos X toman los rayos X salientes transmitiéndolos a un computador. Cada vez que la fuente de rayos x completa una vuelta se construye una rebanada en 2D del órgano estudiado.

Los rayos X proporcionan imágenes de los huesos por ejemplo, las cuales son fáciles de obtener por su estructura, pero para analizar otros tejidos u órganos como el cerebro, es una tarea más complicada ya que detiene los rayos X siendo difícil su visualización. Es por esto que se utilizan agentes de contraste como el gas xenón.

En un experimento realizado a diferentes pacientes, se usaron 50 litros de xenón/oxígeno mezclados conectados a una máscara de aire (Yonas, 1984). Además se conecta un analizador de gas para determinar las concentraciones de

PCO₂. Seguidamente se introducen en el escáner después de 1.3 minutos de la inhalación de xenón se toma la primera serie de imágenes.

Esta modalidad ha ganado importancia para unidades de cuidado intensivo, sin embargo, el uso es limitado para unos pocos puntos de tiempo y es un poco costoso, también el gas xenón se conoce por alterar CBF lo que hace su cuantificación un poco más difícil.

3.1.5 TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DEL POSITRÓN (TEP)

Una TEP crea imágenes mediante trazadores radioactivos que se administran por una inyección intravenosa o por inhalación. Los trazadores se componen de moléculas portadoras que están unidas a un átomo radioactivo llamado isótopo. Esta molécula portadora puede unirse a proteínas o azúcares específicos, dependiendo de qué se quiera mostrar en las imágenes, por ejemplo si buscan por cáncer, utilizan una molécula modificada de glucosa FGD que es absorbida por los tejidos. Cuando los tejidos absorben mucha glucosa puede indicar que es un tumor canceroso. El trazador no hace daño ya que sale rápidamente del cuerpo.

El isótopo produce pequeñas partículas llamadas positrones que interactúan con los electrones del tejido. Estas interacciones dan lugar a una aniquilación de ambas partículas liberando energía ($E=mc^2$) en forma de fotones que se aceleran en direcciones opuestas. Los detectores en el PET miden estos fotones mediante cristales de silicato, los cuales al absorber los fotones producen luz que es convertida a señales eléctricas. Usando esta información se crea una distribución del trazador en el cuerpo

El C¹⁵O₂ dióxido de carbono marcado, tiene una vida muy corta, cuando llega continuamente al cerebro es balanceado por su decaimiento radioactivo (Franckowiak, 1980). La actividad medida en el cerebro en equilibrio es agua marcada, la cual se genera en los capilares de los pulmones y transforma C¹⁵O₂ en H₂¹⁵O el cual es detectado por los escáner TEP. La actividad total medida en el cerebro es la suma del agua ¹⁵O marcada que se produce extrayendo el oxígeno de la sangre arterial del tejido cerebral; el agua ¹⁵O recirculada y el oxígeno molecular marcado ¹⁵O.

Para realizarse una TEP, el sujeto usa una máscara plástica por donde respira C¹⁵O₂, la cabeza se alinea en el tomógrafo para que los detectores tomen la rodaja, usualmente la cabeza se escanea en 4 planos, los cuales usan 2 escáner de emisión y un escáner de transmisión.

Además de medir el flujo sanguíneo, esta modalidad permite un diagnóstico del metabolismo de la glucosa, la cual se relaciona con el consumo de oxígeno (Reivich, 1979). Sin embargo, el uso de materiales radiactivos limita su aplicabilidad en la UCI. Al igual que MRI es muy costoso y no se puede hacer monitoreo por mucho tiempo, además que requiere la inhalación de o inyección de químicos radioactivos.

3.1.6 TOMOGRAFÍA Y ESPECTROSCOPIA DE ÓPTICA DIFUSA (DOT Y DOS)

Claramente, un método claro y más óptimo para el monitoreo de la hemodinámica cerebral aún no se ha desarrollado. Se necesita uno que sea económico, no invasivo, continuo. La tomografía y espectroscopia de óptica difusa (DOT y DOS) ha demostrado que puede medir el volumen de sangre, la oxigenación, y es posible emplearlas para medir el flujo sanguíneo. En los infantes, los daños cerebrales son la tercera causa de muertes y en infantes prematuros solo dos tercios sobreviven. Los daños de tejidos cerebrales se pueden ver por técnicas no invasivas como el ultrasonido, los rayos X, CT o MRI pero solo después de unas pocas semanas (Cope, 1988) es por esto que las técnicas de espectroscopia cerca del infrarrojo permite de una manera segura monitorear los cambios de la sangre y la oxigenación de los tejidos dejándolos intactos.

El desarrollo de la espectroscopia de correlación difusa (DCS) tiene aún más impacto, permite la toma de parámetros hemodinámicos sin pruebas invasivas permitiendo estimar como cambian las concentraciones de oxígeno en el metabolismo.

Las ventajas que ofrece la óptica difusiva para monitorear la hemodinámica cerebral son las siguientes:

1. Es no invasiva por lo tanto el paciente no tiene riesgo alguno (no ionización ni gases inhalados ni drogas inyectadas)
2. La técnica proporciona resultados en tiempo real
3. Permite ver los cambios sobre largos periodos de tiempo, mientras que MIR, TEP o Xenón CT requiere intervalos de tiempo
4. Se puede observar más de localización espacial permitiendo examinar diferentes regiones del cerebro
5. Es una técnica que se puede usar en cama, no se necesita mover a los pacientes
6. Permite usarse en paciente de todas las edades, tanto en bebés prematuros, niños, jóvenes, adultos y ancianos

7. Bajo costo, en comparación de otras técnicas

La óptica difusiva también posee ciertas limitaciones como todas las técnicas: poca penetración después del cráneo, resolución espacial gruesa, proporciona estructura morfológica por lo que es más difícil asignar las propiedades ópticas. Además debe ser contar con un equipo de uso largo, confiable para la clínica.

El progreso de la espectroscopia cerca del infrarrojo (NIRS) radica con que posee la gran ventaja que penetra los tejidos con gran profundidad irradiándolos con un rayo de longitud de onda entre 650 a 950 nm, en esta región de longitud de onda los cromóforos como oxi-hemoglobina (HbO), desoxi-hemoglobina (HbR), citocromos oxidados, agua, lípidos e indocrina verde absorben la luz. En el proceso, no solo se absorbe la luz también se dispersa, factor que tiene que ser considerado en las aproximaciones matemáticas (Ver Capítulo 2).

Al obtener los cambios en las concentraciones de los cromóforos mediante la aproximación por difusión o por el método de camino de longitud diferencial DPF, no se obtienen valores absolutos pero si la atenuación de la intensidad al haber absorción.

La aproximación por difusión tiene soluciones analíticas para las siguientes suposiciones: (1). El tejido es homogéneo, (2) la dispersión es mucho más larga que la absorción y (3) el tejido tiene geometría específica- infinita, semi-infinita, bloque, o dos capas. También, se obtienen los valores adecuados mediante las condiciones de fronteras.

La aproximación por difusión mide los coeficientes de dispersión y absorción en los tejidos y a su vez mide los valores absolutos de las cantidades de los cromóforos se pueden calcular. Generalmente, esto requiere mediciones de la intensidad de luz y el tiempo que le toma a la luz en pasar por el tejido (tiempo de vuelo).

NIRS, utiliza ondas continuas (CW) que pueden medir los cambios en la intensidad de la luz usando un par de detectores fuente, distribuidos en el tejido de interés para obtener una imagen, este método permite obtener valores relativos (excepto los valores absolutos de la saturación del oxígeno en las venas), permite tomar imágenes inalámbricas como se muestra en la Figura 3.4, las cuales monitorean los cambios de oxígeno celular.



Figura 1.4 Instrumento inalámbrico para recolectar imágenes usado en la cabeza de un bebé recién nacido, los cuadrados rojos representan los detectores mientras los círculos rojos representan la localización de las fuentes, cada uno equipado con diodos emisores en dos longitudes de onda (730 y 830 nm). El dispositivo electrónico señalado en verde tiene un dispositivo de transmisión inalámbrica que pesa unos 40gr (Wolf, 2007).

La instrumentación de NIRS busca la solución espacial y temporal mediante métodos como TRS (Espectroscopia resuelta para el tiempo) o PMS (espectroscopia en modulación de fase).

TRS emite un pulso corto en el tejido y mide la función propagación del tiempo de la luz luego que pasa por el tejido. A través del proceso de dispersión, el pulso se amplía y en la absorción la intensidad se reduce. El resultado de esto es un histograma que muestra el número de fotones en el eje y sus intervalos de tiempo en el eje x. El histograma calcula los coeficientes de dispersión y absorción para así determinar los valores absolutos de la concentración de cromóforos. Esta técnica se usa en 3D y en tomografía. Es una técnica excelente que arroja mucha información en poco tiempo pero requiere una instrumentación sofisticada, además que al arrojar tantos fotones posee mucho ruido.

La resolución espacial, es decir, la unidad mínima captada por el sensor que genera mejor detalle en la imagen es de 1cm, y se va degradando conforme aumenta la profundidad. Podría mejorar en el eje de profundidad si las mediciones de transmisión fueran hechas, esta resolución de profundidad limitada genera un error parcial del volumen y previene una mejora de la amplitud para estimar la concentración de la hemoglobina (Boas, 2004).

Por otra parte, PSM es una técnica equivalente a TRS solo que opera en el dominio de Fourier, esto significa que la luz fuente opera en las radiofrecuencias después de pasar por un tejido. La intensidad media DC, la amplitud AC y la fase (contiene información del vuelo) emergen de la onda medida. El resultado es una transformada de Fourier en un punto del tiempo.

Estas consideraciones evolucionan las mediciones de NIRS, porque permite comparar la concentración y la saturación del oxígeno en pacientes sin ninguna intervención, cambiando la manera de monitorear pacientes durante el tratamiento, especialmente en cuidados intensivos (Wolf, 2007).

Gracias al uso de instrumentos de multicanal se mejoran las mediciones para una localización en dos o tres dimensiones, lo cual mejora significativamente las mediciones de la hemodinámica cerebral. Con esto se ha mostrado el pro y contra, de algunas técnicas utilizadas hasta hoy, además se ha mostrado como la óptica difusa brinda un análisis de la hemodinámica cerebral, ahora se verán de las aplicaciones clínicas de la óptica difusa.

3.2 RESULTADOS TRANSLACIONALES SELECCIONADOS.

La óptica difusa ha encontrado muchas aplicaciones en la imagen del cerebro, diferentes grupos creadores de detectores NIRS le apuntan a esta técnica para el completo análisis de la hemodinámica cerebral del hombre. En esta revisión se muestra cómo evoluciona la investigación básica en aplicaciones clínicas teniendo en cuenta el bienestar del paciente y su economía en los tratamientos.

Japón es uno de los países con tres empresas que desarrollan dispositivos para el desarrollo de NIRS, sin embargo, muy pocos instrumentos tiene la aprobación de la administración de drogas y comida americana. Las clínicas compran más oxímetros que generadores de imagen para monitorear el cerebro adulto (Wolf, 2007). Existen diversos tipos de monitores NIRS y sin precios económicos, la diversidad de estos monitores radica en el enfoque su análisis que quiera darle la empresa creadora, el dispositivo puede traer unos sensores más especializados por ejemplo, o diferentes detectores.

Miles de instrumentos comerciales son usados con un alto crecimiento de sus estudios y publicaciones como resultado, el problema es que muchos de estos estudios no se han realizado con la instrumentación del estado del arte y/o algoritmos, a través de los años la ausencia de la metodología óptima ha dejado en debate la utilidad de particularmente NIRS/DOS. Se cree que estas técnicas ofrecen una promesa para la mejora en su tecnología en entender mejor la física de la

propagación del fotón en el tejido y su modelación. Los sistemas comerciales son sin duda, cruciales para la penetración clínica en la tecnología pero necesitan manejarse como herramientas de búsqueda. De instrumentos de imagen fabricados solo dos cuentan con la aprobación americana de administración de comida y drogas para el uso en pacientes.

NIRS/ DOS se han utilizado para monitorear adultos con daño cerebral, hemorragias subranoidales (SAH), accidentes cerebro vascular isquémico y otros desórdenes, gracias a ellos esta técnica tiene un punto a favor, por su gran número de aplicaciones, el problema radica en la factibilidad de sus demostraciones

3.3 HEMODINÁMICA DE UN CEREBRO SALUDABLE

En un experimento, la luz de tres laser de amplitud modulada operaba en tres longitudes de onda (690-830) cerca al infrarrojo (NIR), las cuales optimizan la señal del tejido en un experimento (Durduran T. , 2004) se acoplaron a la superficie del tejido con fibras ópticas. Los fotones se inciden al cerebro, se reflejan y un tubo fotomultiplicador conjunto a unas fibras ópticas los absorbe. El arreglo lo ilustra la figura (3.5)

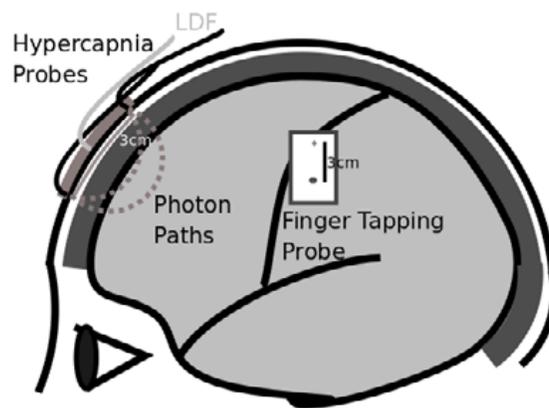


Figura 133.5 Esquema de la posición de una sonda utilizados para hipercapnia (frontal y un estudio sensor motor (lado). Para la parte frontal una sonda de flujometría Doppler LDF se localiza en la mitad de la fuente y el detector y la fibra detector recolecta el flujo sanguíneo. Tomado de (Durduran T. , Diffuse optics for tissue monitoring and tomography, 2010)

Para derivar la información del flujo se utilizan: tres láseres de amplitud modulada de 690, 750 y 850 nm con una frecuencia del dominio de 70 MHz, un tubo fotomultiplicador como detector y su salida es alimentada por radiofrecuencias, una

homodina, y una caja electrónica de demodulación I&Q que calcula la amplitud y fase relativa (Durduran T. , 2010) .

Para calcular la fase y amplitud relativa el demodulador I&Q que trabaja en el rango de frecuencia w y detecta la amplitud A y la fase θ de una señal sinusoidal designada:

$$\begin{aligned} I(t) &= 2A \sin(wt + \theta) \sin(wt) \\ I(t) &= A \cos \theta - A \cos(2w + \theta) \end{aligned} \quad [3.6]$$

Y el otro mezclador produce una salida

$$\begin{aligned} Q(t) &= 2A \sin(wt + \theta) \cos(wt) \\ Q(t) &= A \sin \theta + A \sin(2w + \theta) \end{aligned} \quad [3.7]$$

Donde $A \sin \theta$ y $A \cos \theta$ son las señales que llevan la información de amplitud y fase de la señal deseada, $A \cos(2w + \theta)$ y $A \sin(wt + \theta)$ son las señales en radiofrecuencia (Yang, 1997). Así para calcular la amplitud y la fase:

$$\begin{aligned} \theta &= \tan^{-1} \left(\frac{Q_{dc}}{I_{dc}} \right) \\ A &= (I_{dc}^2 + Q_{dc}^2)^{1/2} \end{aligned} \quad [3.8]$$

Los datos de la oxigenación en la sangre en NIRS/DOS se analizan mediante el factor de diferencia de camino (Sección 2.6). Para DCS, una longitud de coherencia larga, de un láser de onda continua se usa como fuente. Ocho contadores de fotones se ponen en la superficie del tejido, una avalancha de fotodiodos (APDs) y un tablero auto correlador de múltiples canales. DCS analiza el flujo de sangre ajustando los pares de fuente-detector usando la solución semi infinita (Sección 2.5). En la misma prueba se colocan dos fibras ópticas de diferentes dispositivos y los datos se obtienen mediante la reflexión de los fotones en el cerebro. Esta dependencia óptica se usa para determinar la oxihemoglobina y desoxi-hemoglobina en una secuencia entrelazada utilizando *switches* ópticos; las funciones de auto-correlación de la luz reflejada son usadas para derivar la información del flujo.

La figura (3.6) muestra los datos de este experimento de hipercapnia donde se mide el flujo de CBF responsable de incrementar el dióxido de carbono al respirar.

Midiendo el CBF en 5 sujetos en reposo durante periodos de 4 a 6 minutos de incremento del dióxido de carbono cerebral inducido al respirar gas mezclado al 6%. En pacientes saludables la hipercapnia causa un incremento del CBF. Si CBF incrementa considerablemente de $35.4 \pm 9.6\%$ también hay un incremento del (dióxido de carbono espirado) $EtCO_2$ de $14.7 \pm 4.7 \text{ mmHg}$. Esta tasa relativa corresponde a un incremento de $2.4 \pm 0.4\%$ de CBF por mmHg de $EtCO_2$, un número dentro de los valores de la literatura (Durduran T. , 2010). Durante el experimento también se utilizó un láser Doppler en el cuero cabelludo de varios voluntarios para comparar el CBF medido por DCS con el flujo del cuero cabelludo medido con flujometría Doppler laser.

En la figura (3.6) se muestra las mediciones de rCFB (CBF relativo) para el $EtCO_2$ y cabe resaltar que la señal de flujo es menor para LDF que para DCS e invariante con los cambios de $EtCO_2$ (ejes verticales derechos). Estos estudios muestran que la señal DCS no surge de los cambios del flujo sanguíneo en el cuero cabelludo más sin embargo alguna contaminación es inevitable.

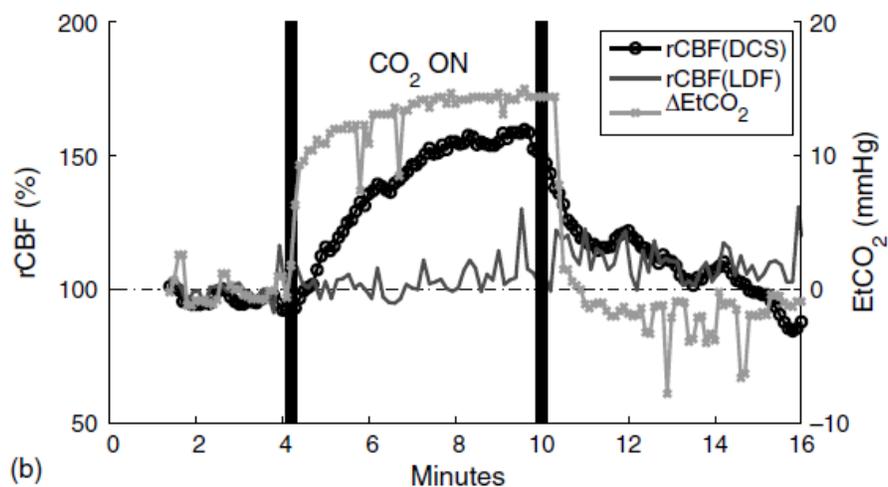


Figura 3.6 Incremento del dióxido de carbono (hipercapnia) resultado del incremento significativo del end-tidal ($EtCO_2$) y el flujo de sangre en el cerebro (rCBF(DCS)). Tomado de (Durduran T. , Diffuse optics for tissue monitoring and tomography, 2010)

Las figuras (3.7) y (3.8) muestran los datos obtenidos en un laboratorio donde al sujeto se le pide que realice un estudio llamado *finger tapping*, en el cual toca con su dedo índice un sensor durante un tiempo determinado para estimular los sensores-motores de la corteza, primero un investigador le puso un sensor-motor de mano en el área cortical contralateral a la mano dominante, el sujeto se coloca en una cama con la cabeza ajustada para estar quieta y ver en el monitor la

presentación de los estímulos (figura 2.4). Además, se le instruye para que toque su dedo índice y medio contra el pulgar a 3Hz, en tiempo con una señal auditoria (Durduran T. , 2004). Un minuto de valores “base” fueron recolectados antes y después de cada estímulo. A un sujeto se le pidió que repitiera el estudio usando su mano contraria para confirmar la naturaleza contralateral de la respuesta óptica, luego se comparó las respuestas de la duración de los estímulos para 1 minuto. Se asume que el tejido arteriovenoso es constante y para pequeñas variaciones de $rCMRO_2$ (en orden de segundos), son proporcionales al producto de $rCBF$ y los cambios relativos de las concentraciones de desoxi- y oxi-hemoglobina. De todos los sujetos y datos se presentan los promedios

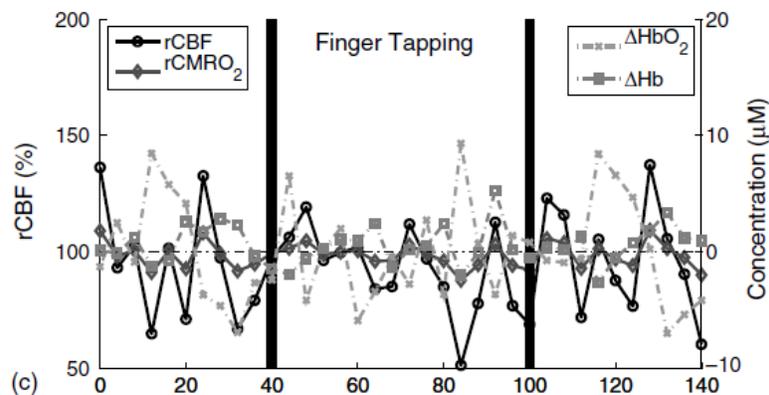


Figura 3.7 hemodinámica de Finger Tapping. Tomado de (T. Durduran. 2010).

Los cambios observados en la concentración de la hemoglobina y el flujo son subestimados por los efectos del volumen parcial. En esencia la DOS prueba largos tejidos sin tener en cuenta de que tipo son (hueso, tejido cerebral). Sin embargo esta espectroscopia posee errores debidos a las heterogeneidades de los tejidos cuando se miden cambios focales, por lo que se han implementado varios métodos para estas discrepancias, por ejemplo, Strangman ha mostrado que la longitud de diferencia de trayectoria o camino utiliza un factor de ~ 20 , el cual varía según el posicionamiento de la prueba, empíricamente el posicionamiento de la prueba a 3mm de la señal externa resulta en una reducción de DPF de 8%.

Aproximando la estructura en capas de la cabeza (cuero cabelludo, cráneo, cerebro) en un modelo de dos capas (Ripoll, 2001), se simula una series de curvas de auto-correlación temporal de luz difusa para la prueba *in vivo*. El espesor de la capa de arriba (cuero cabelludo) fue puesta a 1cm con un flujo menor a 1% de la capa inferior (cerebro). Se varían las propiedades dinámicas de la capa y se computa un estimado para el flujo en la capa inferior con un modelo de medio semi infinito.

La figura muestra un incremento en la hemoglobina un decrecimiento de la desoxi-hemoglobina y un incremento de CBF. Si la prueba se posiciona a $\sim 2cm$ frente a la corteza motor, el efecto de finger tapping o golpeteo de dedo no aparece, demostrando la naturaleza de la respuesta.

La figura (3.8) muestra el resultado de un estudio, note que las cantidades observadas no muestran cambios que estén correlacionados con los estímulos, a pesar de que estos estímulos se presentan en el periodo de tiempo mostrado por las barras verticales

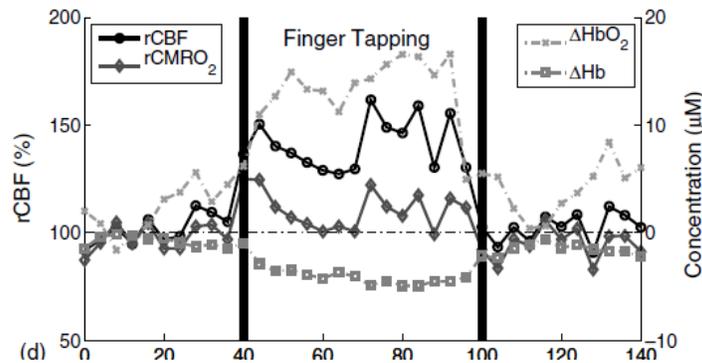


Figura 3.8 La figura muestra la curva correcta de la hemodinámica óptica promedio de todos los sujetos. El cambio de flujo $rCBF 39 \pm 10\%$, coincide con los valores tomados por MRI en un estudio realizado durante la prueba de Finger Tapping (Ye, 1997), para ΔHbO_2 es $12.5 \pm 2.8\%$, $-3.8 \pm 0.8\mu M$ para ΔHb , $8.3 \pm 2.3\mu M$ para ΔTHC y $10.1 \pm 4.4\%$ para $rCMRO_2$. Los cambios promedio de la desoxi- y oxi-hemoglobina total coinciden cuantitativamente con el incremento reportado el BOLD de 2–4% gracias a otro estudio realizado al medir simultáneamente la oxigenación cortical (Kallen, 2002). El incremento de $CMRO_2$ esta en concordancia con el rango de 9-29% de los valores híbridos de MRI. El radio de $rCBF$ a $rCMRO_2$ también concuerda con las mediciones híbridas de MRI Tomado de (T.Durduran. 2010).

3.4 ÓPTICA DIFUSA CONTRA FMRI

Como NIRS/DOS y DCS emplean fibras ópticas para entregar y recibir la luz, se pueden adaptar mediante el uso de imanes MRI usando sondas compatibles de MRI y fibras ópticas largas. Esto permite utilizar MRI como recolector de información espacial para el análisis de los datos ópticos difusos. Boas y sus colaboradores comparan NIRS/DOS con BOLD como ASL-MRI (Durduran T. , 2010). La imagen por resonancia magnética funcional o fMRI es un procedimiento clínico que muestra imágenes de regiones cerebrales mientras estas ejecutan una tarea. Se basa en la técnica BOLD(dependencia del nivel de oxígeno sanguíneo), la cual deriva su contraste de las propiedades paramagnéticas de la desoxi-hemoglobina mientras que NIRS se basa en la absorción óptica intrínseca de la sangre lo que permite medir la oxi-, desoxi- y hemoglobina total simultáneamente, además

proporciona una imagen temporal más completa de la hemodinámica cerebral, pero tiene una sensibilidad baja espacial y es limitada la luz que penetra el tejido en adultos(0.5-2cm).

NIRS por su información complementaria, al utilizarse conjunto a fMRI en métodos como BOLD o ASL (etiquetado spin arterial). Estos métodos permiten calcular directamente $CMRO_2$ al medir independientemente el flujo sanguíneo, volumen y la información de la saturación de la hemoglobina (Hoge, 2005).

La respuesta BOLD se traduce en cambios relativos de los niveles de desoxi hemoglobina (HbR) (Huppert, 2006). Como las señales MRI surgen de la susceptibilidad en los cambios de las cantidades locales de HbR , la cual aumenta cortamente en la relajación T2 de las moléculas de agua las cuales migran a través de estas regiones. Estos cambios en los tiempos de relajación se traducen en cambios en los de intensidad de señal, la cual es la verdadera razón de la respuesta BOLD. Entonces lo que se espera es que haya una correlación temporal y espacial entre los cambios de BOLD y NIRS medidos en la desoxi-hemoglobina total.

Para realizar esta adaptación de NIRS a MRI, unos tubos plásticos flexibles sujetan el final de una fuente al detector de fibra óptica. La sonda consiste en dos filas de cuatro fibras de detectores y una fila de cuatro fuentes posicionadas en un patrón como lo ilustra la Figura (3.9). Además, los detectores están separados de la fuente una distancia de 2.9cm y las fibras se ejecutan gracias a de un imán puesto en el escáner a través de un puerto en el cuarto de control donde están conectados los instrumentos NIRS. El instrumento CW se ejecuta desde el cuarto MR de control. Después de la recolección, demodulación y filtros de paso bajo a un ancho de banda 10 Hz se separa la contribución de la fuente individual.

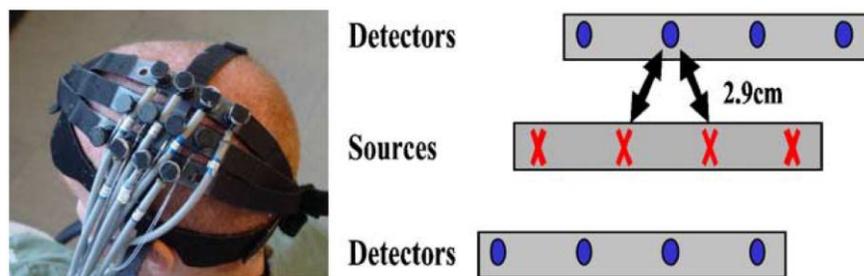


Figura 3.9 sonda diseñada para las mediciones NIRS, donde 8 detectores están posicionados entre 4 fuentes. La separación entre la fuente y el detector es 2.9cm. La sonda es puesta encima de la corteza motora primaria contra lateral como en el caso del escáner MRI. Tomado de (Huppert, 2006)

Para calcular las funciones de respuesta hemodinámicas basadas en BOLD, las imágenes funcionales se corrigen de movimiento y se arreglan con un kernel gaussiano de 6 mm. Las funciones de respuesta se calculan por una desconvolución lineal de mínimos cuadrados (Huppert, 2006). Para cada sujeto se genera un mapa T-estadístico usando efectos mezclados para identificar regiones de respuesta significativa. Cada mapa T-estadístico es limitado y manualmente se seleccionan los pixeles bajo la prueba NIRS basada en marcadores de referencia como se muestra en la figura (3.10)

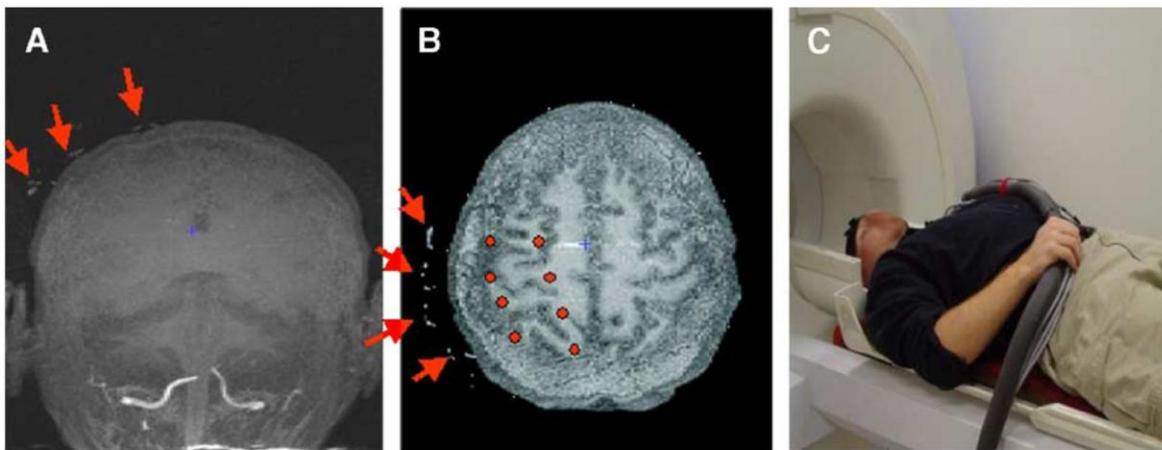


Figura14

Se realizó esta prueba a 5 sujetos que mostraron activación significativa. Se promediaron los resultados como se muestra en la figura (3.11), donde la traza de desoxi hemoglobina se ha invertido para una mejor comparación visual y los datos se normalizaron al cambio máximo. La respuesta de curso de la desoxi-hemoglobina (*HbR*) coincide con el tiempo de curso de BOLD. *HbR* Está retrasada con respecto a la oxi-hemoglobina (*HbO*) y a la hemoglobina total (*HbT*), esto es consistente con la diferencia temporal entre las respuestas de BOLD y ASL. Por otra parte *HbO* y *HbT* están correlacionadas altamente con la respuesta ASL. También presenta picos cerca de $6.3 \pm 0.8s$ y al pasar el tiempo transcurridos 12 segundos se acerca a su valor inicial. En el promedio de respuesta de (*HbO*) y (*HbT*) tiene un pico de 4.6s y 4.5 s respectivamente.

La traza de ALS está muy cerca de *HbT* para los primeros 6 s de respuesta pero después se desvía como el flujo sanguíneo, lejos de sus valores “base”. Los valores de la oxi- y desoxi-hemoglobina también están debajo de sus valores base pero no tanto como las mediciones de flujo.

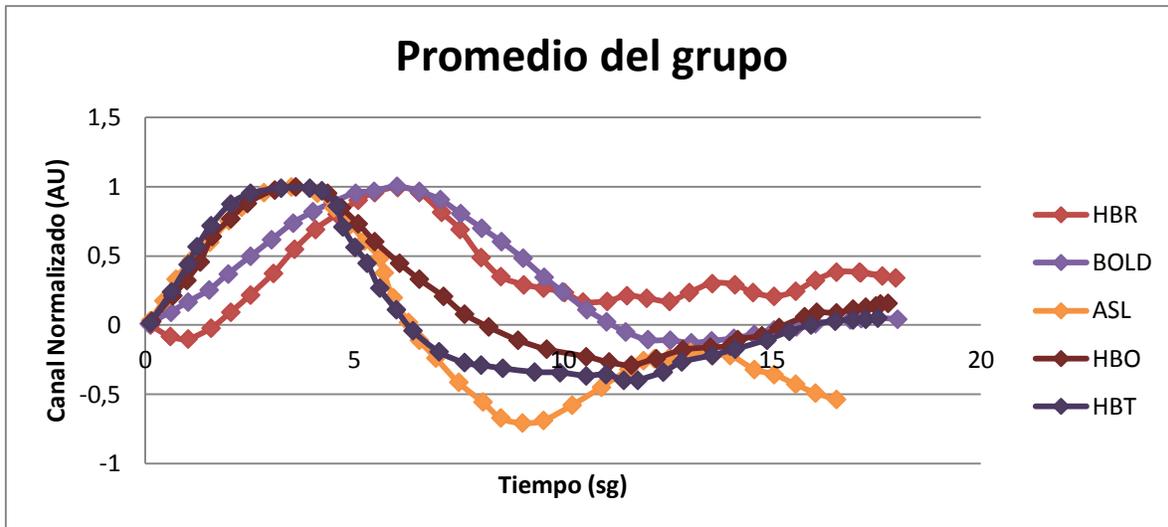


Figura 3.11 Promedio de respuestas para estudios simultáneos de NIRS/DOS, BOLD y ASL

La evolución temporal de NIRS/DOS determinada ΔTHC y $\Delta Hb0_2$ de acuerdo con ASL-MRI y ΔHb concuerda con BOLD. Note como ASL-MRI deriva CBF, ΔHb y BOLD son correlacionadas fuertemente mientras que ΔTHC y BOLD poseen una correlación menor de acuerdo con los acuerdos de los modelos biofísicos de las señales BOLD (Durduran T. , 2010). Se ha asumido que las mediciones NIRS/DOS de ΔTHC (o volumen de sangre) se puede correlacionar con CBF bajo muchas circunstancias. Estos resultados demuestran fuertemente la correlación entre estas señales.

3.5 MONITOREO DE LA CABECERA LONGITUDINAL

Una de las aplicaciones más prometedoras de la óptica difusa es el monitoreo de la cabecera longitudinal para medir la hemodinámica. Mediante la fiabilidad de las mediciones híbridas entre NIRS/DOS-DCS a una población enferma, con accidente cerebro vascular se les cambia la posición de la cabeza cama como se muestra en la figura para inducirles un estrés ortostático. La hipótesis planteada es que la autorregulación cerebral dañada cambiara la hemodinámica cerebral en el hemisferio infartado. Las mediciones de óptica difusa se tomaron de pacientes con trauma cerebrovascular con sondas localizadas en la frente. Las concentraciones de hemoglobina y el CBF se miden cada 5 minutos en posiciones de 30°, 15°, 0° y -5° y se normalizan a sus valores en 30°.

La figura (3.12), muestra CBF de un paciente con golpe cerebrovascular, donde se observa la diferencia entre sus dos hemisferios. Al realizar el mismo análisis pero

a personas con factores de riesgo como fumadores de cigarrillo, con presión arterial alta, etc., no se observa diferencia alguna entre sus hemisferios pero si en ~25% se observa que el CBF no es maximizado en un ángulo de 5°. Esta respuesta paradójica también se presenta en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas, ver (Bruckley, 2014). El efecto fue el resultado de un incremento substancial en la presión intracraneal, un parámetro que no es rutinariamente monitoreado en pacientes con golpes cerebro-vasculares (Durduran T. , 2010)

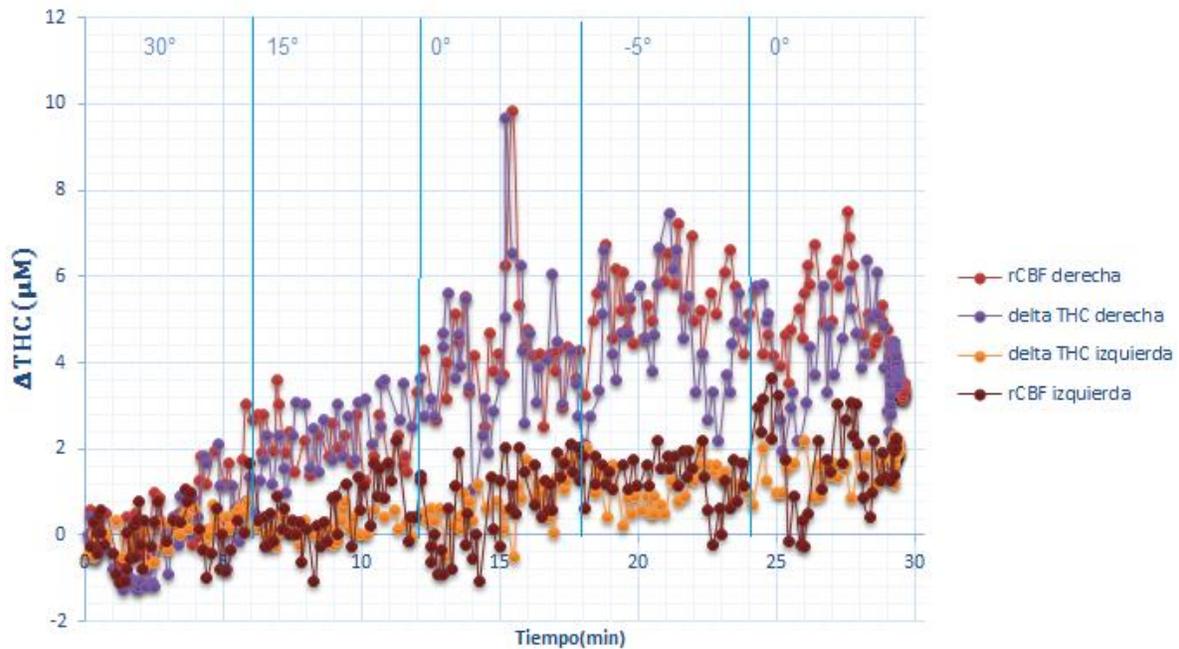
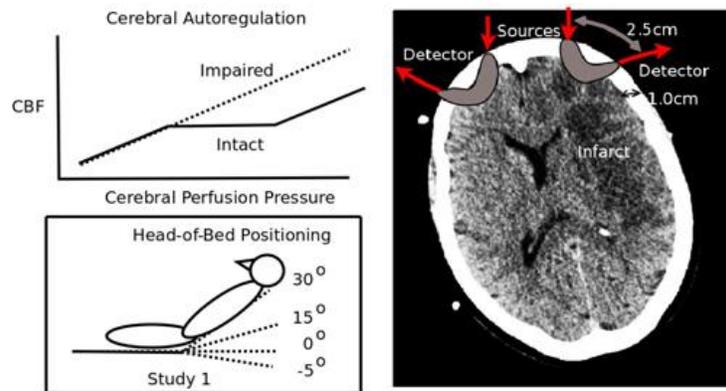


Figura 3.12 (parte superior) la autorregulación implica un rango de valores de la presión de perfusión cerebral (CPP) donde CBF se mantenga constante. Como se muestra en el recuadro, la incapacidad causa que CBF dependa de CPP. La posición de la cabecera se usa para inducir cambios en CPP. Un posicionamiento esquemático de la sonda donde una es puesta en el hemisferio infartado y la otra en el hemisferio sano. (Parte inferior) los cambios de Δ THC y rCBF son más largos en el hemisferio infartado (derecha) lo cual es lógico debido a la alteración de la autorregulación cerebral.

Este ejemplo ilustra como la instrumentación óptica se puede utilizar en la cabecera para el monitoreo en pacientes enfermos y como pueden ser utilizados para monitorear la hemodinámica cerebral de un paciente en cama.

3.5 CABEZA COMPLETA, TOMOGRAFÍA EN 3D PARA BEBES RECIÉN NACIDOS.

Las tomografías en 3D con NIRS/DOS son limitadas debido a la poca absorción de tejidos como el seno. Existen nuevos estudios que aún son muy preliminares pero demuestran la factibilidad de obtener imágenes completas de bebés recién nacidos tomando como ventaja lo pequeño de sus cabezas y lo delgado que es su cráneo. Cuando se combina esta técnica con otras como MRI o CT, se obtiene información fisiológica importante. La tomografía para infantes es un artefacto menos sensible al movimiento que el analizador convencional de NIRS, ya que solo mide la intensidad transmitida. Los estudios más recientes han adoptado un casco al tamaño de la cabeza del bebé obteniendo pruebas exitosas para un infante con hemorragia interventricular lateral.

La figura (3.13) muestra una foto de una sonda y una sección coronal de imágenes del volumen de sangre y la saturación del oxígeno en la sangre comparado con un ultrasonido de un bebé de 2 semanas de nacido. Los escáneres en 3D como este poseen simetría de derecha a izquierda entre sus hemisferios, excepto en presencia de hemorragias. Las imágenes son de un infante que tenía una hemorragia en el lado izquierdo interventricular, la cual también es visible en la imagen de ultrasonido. En la imagen de saturación del oxígeno en la sangre una región pequeña presenta una saturación de oxígeno baja (10% contra 62%) a lo que se puede atribuir a la presencia de una lesión hemorrágica isquémica o a un problema en la reconstrucción de la imagen.

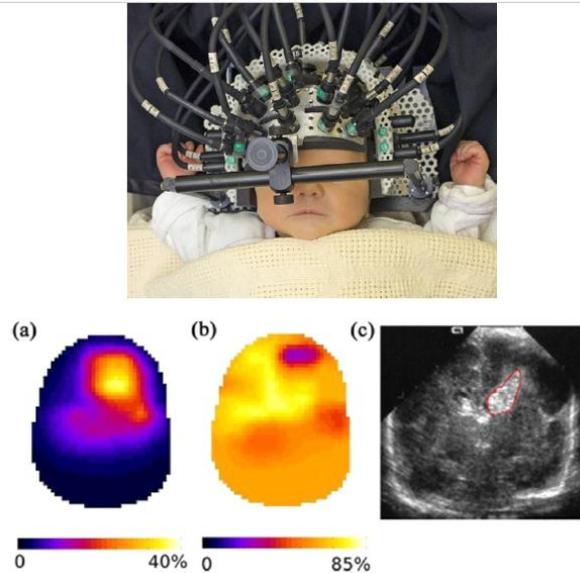


Figura 3.13 (parte superior) casco implementado para tomar tomografías en 3D de bebés recién nacidos. (Parte inferior) imágenes coronarias del cerebro de un bebe para el volumen regional de sangre (a), para la saturación de oxígeno regional (b) y (c) corresponde a la imagen de un escáner de ultrasonido. Tomado de (Austin, 2007)

Sin embargo los autores han reportado datos de casi 40 infantes que muestran la factibilidad de la tomografía en 3D, en un futuro con mejores detectores y algoritmos; esta técnica se hará más común.

En este capítulo estudiamos las técnicas de espectroscopia utilizadas para obtener imágenes de la hemodinámica cerebral, cada una con sus ventajas y desventajas, tanto en términos de costos, así como, en términos de la salud del paciente y contaminación de la señal. Concluyendo con esto que para un mejor diagnóstico se recomienda técnicas no invasivas que operen con fuentes cerca al infrarrojo, estas dependen de factores externos como el cráneo, el cuero cabelludo, que tienden a dispersar y obstaculizar el paso de luz para la toma de datos. Todas estas técnicas basan su análisis en los cromóforos: oxi-hemoglobina y desoxi-hemoglobina, estos términos brindan información acerca del transporte de oxígeno en la sangre y de cómo trabaja el cerebro ante un trauma o hemorragia comparándolo con un análisis de un cerebro saludable realizado a un promedio de pacientes. También mostramos como esta técnica es útil en poblaciones niños recién nacidos, ya que al tener su cráneo en formación permite un mejor paso de la luz, y brinda un acertado diagnóstico del estado cerebral de un neonato. Esta técnica es implementada en unidades de cuidado intensivo, donde los pacientes pueden estar acostados mostrando cómo según el ángulo como el paciente este el flujo cerebral sanguíneo puede alterar la toma de datos en estas técnicas espectroscópicas. En el siguiente capítulo compilaremos todas las conclusiones de este trabajo sintetizando lo más importante.

Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido. Ahora es el momento de comprender más, para temer menos."

Marie Curie

CAPITULO 4

4. CONCLUSIONES

En este trabajo revisamos analítica y conceptualmente el comportamiento de la luz al atravesar un medio dispersivo, en nuestro caso particular el cerebro, con la finalidad de determinar los niveles de hemoglobina en este órgano. Determinar estos niveles con precisión permite hacer un diagnóstico acertado y eficaz de traumas o problemas en el cerebro.

En el capítulo 1, se realizó una pequeña introducción para contextualizar y dar las bases del fenómeno difusivo en el tejido ante la necesidad de conocer técnicas de que brinden información del funcionamiento interno del cerebro, de aquí podemos concluir que la luz para incidir el tejido debe tener una longitud de onda cerca al infrarrojo para mayor penetración, sin dañarlo, ni alterar su funcionamiento. Sin embargo, la luz al entrar en el tejido se dispersa y se absorbe, generando esto segundo una atenuación de la intensidad saliente.

En el capítulo 2, comenzamos con las propiedades básicas de los fenómenos de dispersión y absorción, conceptos claves para obtener información acerca de la composición del tejido, consideramos en el tejido como un medio homogéneo visto desde el punto de vista macroscópico. Luego, introducimos conceptos bases como la fluencia, el vector de flujo y la radiancia para así describir la ecuación de transferencia radiativa que desglosa la ecuación de difusión, la cual describe de manera más aproximada el comportamiento de la luz en un medio dispersivo. Se tuvieron en cuenta las condiciones iniciales y de contorno, ya que a partir de estas, como en ecuaciones diferenciales, al dar las condiciones iniciales y de contorno permite obtener su solución para un medio semi-infinito. Por otra parte, no solo se puede obtener información de la composición del tejido, también se puede analizar el movimiento de los fotones mediante la espectroscopia de correlación difusa para monitorear el comportamiento del flujo sanguíneo principalmente en el cerebro. A su vez, explicamos mediante el método diferencial de longitud de camino como conocer la concentración de oxígeno y también gracias al ritmo metabólico de extracción de oxígeno poder tener mejor conocimiento del comportamiento cerebral.

En el capítulo 3, estudiamos las técnicas de espectroscopia utilizadas para obtener imágenes de la hemodinámica cerebral, cada una con sus ventajas y desventajas, tanto en términos de costos, así como, en términos de la salud del paciente y contaminación de la señal. Concluyendo con esto que para un mejor diagnóstico se

recomienda técnicas no invasivas que operen con fuentes cerca al infrarrojo, estas dependen de factores externos como el cráneo, el cuero cabelludo, que tienden a dispersar y obstaculizar el paso de luz para la toma de datos. Todas estas técnicas basan su análisis en los cromóforos: oxi-hemoglobina y desoxi-hemoglobina, estos términos brindan información acerca del transporte de oxígeno en la sangre y de cómo trabaja el cerebro ante un trauma o hemorragia comparándolo con un análisis de un cerebro saludable realizado a un promedio de pacientes. También mostramos como esta técnica es útil en poblaciones niños recién nacidos, ya que al tener su cráneo en formación permite un mejor paso de la luz, y brinda un acertado diagnóstico del estado cerebral de un neonato. Esta técnica es implementada en unidades de cuidado intensivo, donde los pacientes pueden estar acostados mostrando cómo según el ángulo como el paciente este el flujo cerebral sanguíneo puede alterar la toma de datos en estas técnicas espectroscópicas.

Finalmente, En el apéndice A, mostramos como se deriva la función de auto correlación temporal aplicable en la espectroscopia de correlación difusa para observar el movimiento del flujo sanguíneo en el tiempo. Y así con todo esto se mostró un análisis de las técnicas de espectroscopias basadas en la teoría de difusión para conocer el comportamiento de la dinámica y composición del cerebro.

4.1 RECOMENDACIONES A TRABAJOS POSTERIORES.

En los últimos años con el auge de la tecnología ha aumentado el estudio de técnicas para analizar el comportamiento de tejidos para conocer la condición de un paciente con aparatos que basan su funcionamiento en el comportamiento de la luz. Este trabajo explicó generalmente las bases de su funcionamiento, en una rama de investigación física aplicada en la medicina.

Con lo aprendido realizando este trabajo, se recomienda seguir por esta línea, ya en un futuro tomando datos de las técnicas espectroscópicas utilizadas en la ciudad, investigar más acerca del comportamiento de la luz en el procesamiento de datos. Buscar combinar estas técnicas y aplicarlas a varios tejidos del tejido humano, siempre existirán pacientes que necesiten a tiempo diagnósticos de sus enfermedades para su tratamiento, y estos análisis de sus datos deben ser verídicos, no perjudiciales y rentables.

APÉNDICE A

Aproximación a la ecuación de correlación de transporte, este apéndice fue tomado del documento (Boas D. A., 1996)

La aproximación P_N como se describe para la ecuación de transferencia del fotón se puede aplicar para la ecuación de correlación de transporte aplicando solo unas modificaciones. La ecuación de transporte es:

$$\mu_s G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau) = Q(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int G_1(\vec{r}, \hat{s}', \tau) g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau) f(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega' \quad A.1$$

Donde $G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau)$ es la función de correlación del campo temporal no normalizada, en una posición r , en dirección \hat{s} y con un tiempo de correlación τ , los coeficientes de absorción μ_a y dispersión μ_s , y el coeficiente de transporte $\mu_t = \mu_s + \mu_a$. Además $g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau)$ es la función de correlación del campo temporal normalizada para una sola dispersión; $f(\hat{s}, \hat{s}')$ es la sección transversal diferencial normalizada; y es la $Q(\vec{r}, \hat{s})$ distribución de la fuente.

La dependencia de tiempo, que no se debe confundir con la correlación de tiempo, no se tiene en cuenta en la ecuación ya que se consideran mediciones con fuentes CW. Se incluye la dependencia del tiempo adicionando una derivada temporal $v^{-1}[\partial / (\partial t)]G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau)$ a la parte izquierda de la ecuación A.1.

Análogo al transporte del fotón, la correlación de fluencia es

$$Cf(\vec{r}, t) = \int d\Omega G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau) \quad A.2$$

Además, el flujo de correlación esta dado:

$$Cj(\vec{r}, t) = \int d\Omega G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau) \Omega \quad A.3$$

La diferencia primordial de la ecuación de correlación de transporte y la ecuación de transporte radica en la aparición de $g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau)$ en la integral, la aparición de esta dependencia angular resulta en la integral de tres armónicos esféricos.

Apéndice

Con la aproximación P_N se expanden G_1 y la distribución de la fuente $Q(\vec{r}, \hat{s})$ como:

$$G_1(\vec{r}, \hat{s}, \tau) = \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l \Gamma_{l,m}(\vec{r}, \tau) Y_{l,m}(\hat{s}) \quad \text{A.4}$$

$$Q(\vec{r}, \hat{s}) = \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l q_{l,m}(\vec{r}) Y_{l,m}(\hat{s}) \quad \text{A.5}$$

Para la función fase, se hace la suposición razonable de que la amplitud es dependiente solo del cambio de dirección del fotón. Esto es

$$f(\hat{s}, \hat{s}') = \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} g_l P_l(\hat{s}, \hat{s}') \quad \text{A.6}$$

$$f(\hat{s}, \hat{s}') = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l g_l Y_{l,m}^*(\hat{s}') Y_{l,m}(\hat{s}) \quad \text{A.7}$$

Donde P_l es un polinomio de Legendre y la segunda línea es obtenida con la regla de adición angular (Jackson, 1975). La función de fase es normalizable, por lo tanto $g_0 = 1$.

La función de correlación del campo temporal para una dispersión es

$$g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau) = e^{-q^2 \langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle / 6} \quad \text{A.8}$$

$$g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau) = e^{-k_0^2 \langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle (1 - \hat{s} \cdot \hat{s}') / 3} \quad \text{A.9}$$

Donde $\langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle$ es el desplazamiento medio de las partículas de dispersión y $q = 2k_0 \sin(\theta/2)$ es el momento transferido del fotón dispersado, donde θ es el ángulo entre \hat{s} y \hat{s}' . Para partículas del movimiento browniano $\langle (\Delta r^2(\tau)) \rangle = 6D_B \tau$ donde D_B es el coeficiente de difusión Browniano. Cuando $\tau \ll 1/(2D_B k_0^2)$ la ecuación (A.9) se expande por Taylor

$$g_1(\hat{s}, \hat{s}', \tau) = 1 - 2D_B k_0^2 \tau + 2D_B k_0^2 \tau (\hat{s}, \hat{s}') \quad \text{A.10}$$

$$g_l(\hat{s}, \hat{s}', \tau) = 1 - 2D_B k_0^2 \tau + 2D_B k_0^2 \tau \frac{4\pi}{3} \times \sum_{m=-1}^1 Y_{l,m} *(\hat{s}') Y_{l,m}(\hat{s}) \quad \text{A.11}$$

La segunda línea se obtiene con la regla de la adición angular (Jackson, 1975). Sustituyendo estas expansiones en la ecuación de correlación de transporte (Ec. A.1):

$$\sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l \left\{ \begin{aligned} & \left[\hat{s} \cdot \nabla + \mu_t \right] \Gamma_{l,m}(\vec{r}, \tau) Y_{l,m}(\hat{s}) \\ & - q_{l,m}(\vec{r}) Y_{l,m}(\hat{s}) - \mu_s \int d\hat{s}' \Gamma_{l,m}(\vec{r}, \tau) Y_{l,m}(\hat{s}') \\ & \times \sum_{l'=0}^N \sum_{m'=-l'}^{l'} g_{l'} Y_{l',m'} *(\hat{s}') Y_{l',m'}(\hat{s}) \left[\begin{aligned} & 1 - 2D_B k_0^2 \tau \\ & + 2D_B k_0^2 \tau \frac{4\pi}{3} \sum_{m''=-1}^1 Y_{l,m''} *(\hat{s}') Y_{l,m}(\hat{s}) \end{aligned} \right] \end{aligned} \right\} = 0 \quad \text{A.12}$$

La integral se puede calcular con los dos primeros términos de los corchetes de la tercera línea mediante la relación de ortogonalidad de los armónicos esféricos. Además para simplificar la ecuación $\mu_t^{(l)} = \mu_s(1 - g_l) + \mu$, el cual es el coeficiente de transporte reducido, cabe resaltar que $\mu_s^0 = \mu_a$ y $k_c = 2D_B k_0^2 \tau$ es el coeficiente de absorción dinámico.

Integrando se obtiene:

$$\sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l \left\{ \begin{aligned} & \left[\hat{s} \cdot \nabla + \mu_t^{(l)} + g_l k_c \right] \Gamma_{l,m}(\vec{r}, \tau) Y_{l,m}(\hat{s}) \\ & - q_{l,m}(\vec{r}) Y_{l,m}(\hat{s}) - k_c \int d\hat{s}' \Gamma_{l,m}(\vec{r}, \tau) Y_{l,m}(\hat{s}') \\ & \times \sum_{l'=0}^N \sum_{m'=-l'}^{l'} g_{l'} Y_{l',m'} *(\hat{s}') Y_{l',m'}(\hat{s}) \times \left[\frac{4\pi}{3} \sum_{m''=-1}^1 Y_{l,m''} *(\hat{s}') Y_{l,m}(\hat{s}) \right] \end{aligned} \right\} = 0 \quad \text{A.13}$$

$Y_{l,m''} *(\hat{s}') Y_{l',m'} *(\hat{s}')$ y $Y_{l,m''}(\hat{s}) Y_{l',m'}(\hat{s})$ se pueden reescribir en términos de los armónicos esféricos (Arfken, Sección 12.9)

$$Y_{l,m}(\hat{s}) Y_{l-1,m}(\hat{s}) = \sqrt{\frac{3}{8\pi}} B_{l+1}^{m-1} Y_{l+1,m-1}(\hat{s}) - \sqrt{\frac{3}{8\pi}} B_l^{-m} Y_{l+1,m}(\hat{s}) \quad \text{A.14}$$

$$Y_{l,m}(\hat{s}) Y_{l+1,m}(\hat{s}) = \sqrt{\frac{3}{4\pi}} A_{l+1}^m Y_{l+1,m}(\hat{s}) + \sqrt{\frac{3}{4\pi}} A_l^m Y_{l-1,m}(\hat{s}) \quad \text{A.15}$$

$$Y_{1,m}(\hat{s})Y_{1,1}(\hat{s}) = \sqrt{\frac{3}{8\pi}}B_{l+1}^{-m-1}Y_{l+1,m-1}(\hat{s}) - \sqrt{\frac{3}{8\pi}}B_l^m Y_{l-1,m+1}(\hat{s}) \quad \text{A.16}$$

Desarrollando todo esto, multiplicando por $Y_{\alpha,\beta}^*(\hat{s})$, integrando sobre \hat{s} y usando las relaciones de ortogonalidad de los armónicos esféricos se obtienen un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas para $\Gamma_{\alpha,\beta}$. Después, con la ecuación resultante, se omiten todos valores de $\Gamma_{\alpha,\beta}$ y g_α para $\alpha > 1$ y así poder obtener la ecuación de correlación de difusión.

La ecuación $\alpha = 0$ es:

$$\mu_\alpha \Gamma_{0,0} + k_c(1 - g_1)\Gamma_{0,0} + \frac{1}{2}\sqrt{\frac{2}{3}}\left(\frac{\partial}{\partial x} - i\frac{\partial}{\partial y}\right)\Gamma_{1,-1} - \frac{1}{2}\sqrt{\frac{2}{3}}\left(\frac{\partial}{\partial x} + i\frac{\partial}{\partial y}\right)\Gamma_{1,1} + \sqrt{\frac{1}{3}}\frac{\partial}{\partial z}\Gamma_{1,0} = q_{0,0}, \quad \text{A.17}$$

Y las ecuaciones $\alpha = 1$ son:

$$\mu_l^1 \Gamma_{1,-1} + (g_1 - 1/3)k_c \Gamma_{1,-1} + \frac{1}{2}\sqrt{\frac{2}{3}}\left(\frac{\partial}{\partial x} + i\frac{\partial}{\partial y}\right)\Gamma_{0,0} = q_{1,-1}, \quad \text{A.18}$$

$$\mu_l^1 \Gamma_{1,0} + (g_1 - 1/3)k_c \Gamma_{1,0} + \sqrt{\frac{1}{3}}\frac{\partial}{\partial z}\Gamma_{0,0} = q_{1,0}, \quad \text{A.19}$$

$$\mu_l^1 \Gamma_{1,1} + (g_1 - 1/3)k_c \Gamma_{1,1} - \frac{1}{2}\sqrt{\frac{2}{3}}\left(\frac{\partial}{\partial x} - i\frac{\partial}{\partial y}\right)\Gamma_{0,0} = q_{1,1}. \quad \text{A.20}$$

Utilizando la definición del fluencia de correlación (Ecuación A.2) y el flujo de correlación (Ecuación A.3)

$$\mu_\alpha Cf(r, \tau) + \frac{1}{3}\mu_s \langle k_o^2 \Delta r^2(\tau) \rangle Cf(r, \tau) + \nabla \cdot Cj(r, \tau) = Q(r) \quad \text{A.21}$$

$$\mu_l^{(1)} Cj(r, \tau) + \frac{1}{3}\mu_s (g_1 - 1/3) \langle k_o^2 \Delta r^2(\tau) \rangle Cj(r, \tau) + 1/3 \nabla Cj(r, \tau) = Q(r) \quad \text{A.22}$$

Cabe resaltar que se ha asumido que la correlación es casi isotrópica y que las partículas dispersadas se mueven una distancia que es mucho más pequeña que la longitud de onda de la luz. La primera suposición se cumple cuando $\mu_a \ll \mu_s$ y cuando la dispersión no es muy anisotrópica. La segunda suposición se satisface

Apéndice

cuando $k_o^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \ll 1$. Para mantener las ecuaciones consistentes con las aproximaciones necesitamos en particular extraer términos de la ecuación A.22:

$$\mu_t' C_j(r, \tau) + 1/3 \nabla C_f(r, \tau) = Q(r) \quad \text{A.23}$$

Acoplando las ecuaciones (A.21) y (A.23) para $C_f(r, \tau)$ obtenemos la ecuación de correlación de difusión

$$\begin{aligned} & \left[-\nabla \cdot \left(\frac{1}{\nu} D_\gamma \nabla \right) + \mu_a + \frac{1}{3} \mu_s' k_o^2 \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \right] C_f \\ & = Q_{(0)}(r) - \nabla \cdot \left[\frac{3}{\nu} D_\gamma Q_{(1)} \right] \end{aligned} \quad \text{A.24}$$

Donde $D_\gamma = \nu / 3\mu_s'$ es el coeficiente de difusión del fotón

Capítulo 5

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackerson, B. (1992). correlation transfer: Application of radiative transfer solution methods to photon correlation problems. *Jornal of thermophysics*.
- Arfken, G. (Seccion 12.9). *Mathematical methods for physicist*. Orlando. Fa.
- Austin, T. (2007). Optical imaging for the neonatal brain.
- Boas, D. A. (2004). Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivily, resolution and accuracy. *NeuroImage*.
- Bruckley, E. M. (2014). Diffuse corrlation spectroscopy for the masurement of cerebral blood flow: future prospects.
- Cope, M. (1988). System for long term measurements of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants.
- Detre, J. A. (1999). perfusion magnetic resonance imaging with continous arterial spin labeling.
- Dunn, A. K. (2001). Imaging of cerebral Blood Flow using Laser Speckle. *journal of cerebral bood flow and metabolism*.
- Durduran, T. (2004). diffuse optical measurement of blood flow, blood oxygenation and metabolism in human brain during sensorimotor cortez activation. *Optics Letters*.
- Durduran, T. (2004). non invasive measurements of tissue hemodynamics with hybrid diffuse optical methods.
- Durduran, T. (2010). Diffuse optics for tissue monitoring and tomography. *IOP Publishing*.
- Durduran, T. (2010). Diffuse optics for tissue monitoring and tomography.
- Durduran, T. (2010). Difuse optics for tissue monitoring and tomography. 24.
- Franckowiak, R. S. (1980). *Quantitive measurement of regional Cerebral Blood Flow and Oxygen metabolism in man*.
- Huppert, T. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL and NIRS hemodynamics responses to motor stimuli in adult human.
- Jackson, J. (1975). Classical Electrodynamics.
- Kallen, B. v. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygentaion changes during brain activation by near infrared spectroscopy and fuctional macnetic resonance imaging in healthy young subjects. *Proc. Intl Soc. Mag. Reason. Med*.
- Lemieux, P. (1999). Investigation non-Gaussian scattering processes by using nt order correlation functions.

Referencias Bibliográficas

- Li, X. (1998). *Fluorescence and diffusive wave diffraction tomographic probes un turbid media*.
- M. S. Paterson. (1989) *time resolved reflectance and transmittance for the non/invasive measurement of tissue Optical Properties*.
- Martelli, F. (2010). *light Propagation through Biological Tissue and other Diffusive Media*. Bellingham, Washington: SPIE PRESS.
- NIBIB, (. i. (2013). *Computed Tomograohy CT*.
- Paulson, O. B. (1990). Cerebral Autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*.
- Perez, A. (2012). estudio de la reflexion difusa en el tejido biologico.
- Perez, G. A. (2012). Estudio de la Reflexión difusa en el tejido biológico. *ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA*.
- Pollock, J. M. (2009). Arterial Spin Labeling MRI Perfusion Imaging: Clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin*.
- Prakash, N. (2009). Current Trends in intraoperative optical imaging for functional brain mapping. *Neuroimagine*.
- Purkayastha, S. (2012). Transcranial Doppler ultrasound: Technique and application. *Semin Neurol*.
- Reivich, M. (1979). *The fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose*.
- Ripoll, J. (2001). Recovery of optical parameters in multiple-layered diffusive media theory and experiments. *Journal of optical Society of America*.
- Rivera, D. M. (2011). Resonancia Magnetica Cerebral.
- Smith, M. (2008). Monitoring Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury. *Anesht Analg*.
- S. Fantini, (1997) *Effective source term in the diffusion equation for photon transport and turbid media*
- Soto, K. (2014). ESTUDIO TEÓRICO DE LA ECUACIÓN DE DIFUSIÓN EN EL DOMINIO DE LAS FRECUENCIAS APLICADA EN EL MODELAMIENTO DE TEJIDO HUMANO.
- Wolf, F. M. (2007). progress in rear infrared spectroscopy and topography for the brain.
- Yang, Y. (1997). low cost frequency-domain photon migration instrument for tissue spectroscopy.
- Ye, F. Q. (1997). Quantitation of regional Cerebral Blood Floww increases during motor activation: a steady-state arterial spin tagging study. *Neuroimage*.
- Yonas, H. (1984). *Clinical Experience with the use of Xenon-Enhanced CT blood flow mapping*