



Casa abierta al tiempo

Ciudad de México a 16 de abril de 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**”ESTUDIO DE CONECTOMA CEREBRAL *IN VIVO*
BASADO EN EL TENSOR DE DIFUSIÓN: NIÑOS
OBESOS VS NORMOPESO.”**

QUE PRESENTA:

HÉCTOR RAMÍREZ FLORES

MATRÍCULA: 2181801385

ledzephec@live.com

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN
CIENCIAS (FÍSICA)**

Jurado:

Presidente: Dr. Oscar Arias Carrion, Secretaria: Dra. Silvia Sandra Hidalgo
Tobón y Vocal: Dr. Juan Carlos Axayacatl Morales Guadarrama.

Dedicatoria

Para mis padres Héctor Ramírez e Isabel Flores, los pilares de mi vida, por su amor, apoyo y comprensión. Me han brindado todo sin pedir nada a cambio y me han acompañado en cada momento bueno pero sobre todo en cada momento malo a lo largo de mi vida. A ellos les dedico mis esfuerzos en reconocimiento a todos los sacrificios que hicieron para que yo pudiera seguir mis sueños y metas.

A mis hermanos David e Iván de quienes siempre recibí apoyo incondicional y motivación para continuar con cada meta que me he propuesto. Gracias por estar conmigo desde pequeño, por sus cuidados, reprimendas, cariño y consejos que han sido de gran ayuda en mi vida.

A mis sobrinos y sobrinas, de quienes no he recibido nada mas que cariño.

A todos ellos, muchas gracias. Los amo.

Agradecimientos

Primero y más importante, a mi directora de Tesis, la Dra. Silvia Hidalgo, por su esfuerzo, paciencia y dedicación. Por que no solo ha inculcado en mi los conocimientos fundamentales en mi formación académica, sino también me ha enseñado ser una mejor persona y heredarme su amor por la Resonancia Magnética. Por todas sus palabras de aliento y apoyo en la duración de este trabajo de Tesis. Por esto y más le estaré eternamente agradecido.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez por todo el apoyo recibido, en especial al Dr. Eduardo Barragán por su tiempo, esfuerzo y compartir sus conocimientos muy necesarios para la realización de este trabajo de Tesis.

Al departamento de resonancia magnética del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por que todos ellos formaron una parte importante en el presente trabajo de Tesis.

A mis sinodales, Dra. Silvia S Hidalgo Tobón, Dr. Oscar Arias Carrion y Dr Carlos Axayacatl Morales Guadarrama, por sus esfuerzos para mejorar esta Tesis.

A la UAM-Iztapalapa por permitirme ser parte de su posgrado.

Al CONACYT, por su apoyo económico durante el tiempo de duración de esta Tesis.

Al Newton Fund Medical Research Council, UK, por el apoyo en la realización de esta Tesis.

Al Kings College, por su apoyo en este proyecto de Tesis.

A la Benemérita Universidad Autónoma de México (BUAP).

A mis compañeros, Leticia Z, Viridiana R, Fernando J, Brenda T, Saul S, Angelina M, Fany R, Felipe C, y Marvin D, por su amistad y apoyo.

A todas las personas que aunque no menciono se que aportaron su granito de arena.

Índice general

Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Lista de figuras	VIII
Lista de tablas	XX
1. Introducción	1
2. Bases de la Imagen por Resonancia Magnética	3
2.1. Introducción	3
2.2. Tiempos de relajación	9
2.2.1. Tiempo de relajación T1	9
2.2.2. Tiempo de relajación T2	10
2.3. Ecuación de Bloch y las soluciones de campo-estático	10
2.4. Descripción de la mecánica cuántica de la técnica de la imagenología por resonancia magnética	12
2.4.1. Bases cuánticas de la relajación.	16
2.5. Detección de la señal del vector de magnetización.	17
2.6. Espacio k	18
2.7. Secuencias de Pulsos	21
2.7.1. Secuencia de Pulsos Espín-Eco	21
2.7.2. Secuencia Gradiente Eco.	22
2.7.3. Secuencia Eco Planar Imaging (EPI)	23
2.8. Instrumentación	24
2.8.1. Sistema magnético	24
2.8.2. Sistema de bobinas gradientes.	24
2.8.3. Sistema de radiofrecuencia.	25
2.8.4. Sistema informático.	25
3. Difusión	26
3.1. Tensor de Difusión	29
3.2. Parámetros de Difusión	30
3.3. Espacio q	31
3.3.1. Construcción del espacio q	33

4. Conectometría	35
4.1. Teoría de gráficas	35
4.2. Análisis de conectometría	36
5. Metodología	42
6. Resultados	46
6.1. Tracto corticoestriado	47
6.1.1. Difusividad axial (AD)	47
6.1.2. Difusividad media (MD)	48
6.1.3. Difusividad radial (RD)	49
6.1.4. Anisotropía Fraccional (FA)	50
6.1.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	51
6.1.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	52
6.2. Tracto corticoespinaldo	53
6.2.1. Difusividad axial (AD)	53
6.2.2. Difusividad media (MD)	54
6.2.3. Difusividad radial (RD)	55
6.2.4. Anisotropía fraccional (FA)	56
6.2.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	57
6.2.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	58
6.3. Tracto corticotalámico	59
6.3.1. Difusividad axial (AD)	59
6.3.2. Difusividad media (MD)	60
6.3.3. Difusividad radial (RD)	61
6.3.4. Anisotropía fraccional	62
6.3.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	63
6.3.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	64
6.4. Tracto frontopontino	65
6.4.1. Difusividad axial (AD)	65
6.4.2. Difusividad media (MD)	66
6.4.3. Difusividad radial (RD)	67
6.4.4. Anisotropía fraccional (FA)	68
6.4.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	69
6.4.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	70
6.5. Tracto occipitopontino	71
6.5.1. Difusividad axial (AD)	71
6.5.2. Difusividad media (MD)	72
6.5.3. Difusividad radial (RD)	73
6.5.4. Anisotropía Fraccional	74
6.5.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	75
6.5.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	76
6.6. Tracto parietopontino	77
6.6.1. Difusividad axial (AD)	77
6.6.2. Difusividad media (MD)	78
6.6.3. Difusividad radial (RD)	79
6.6.4. Anisotropía fraccional (FA)	80

6.6.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	81
6.6.6.	Anisotropía cuantitativa (QA)	82
6.7.	Fascículo arqueado	83
6.7.1.	Difusividad axial (AD)	83
6.7.2.	Difusividad media (MD)	84
6.7.3.	Difusividad radial (RD)	85
6.7.4.	Anisotropía fraccional (FA)	86
6.7.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	87
6.7.6.	Anisotropía cuantitativa	88
6.8.	Giros cingulados	89
6.8.1.	Difusividad axial (AD)	89
6.8.2.	Difusividad media (MD)	90
6.8.3.	Difusividad radial (RD)	91
6.8.4.	Anisotropía fraccional (FA)	92
6.8.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	93
6.8.6.	Anisotropía cuantitativa (QA)	94
6.9.	Tracto oblicuo frontal	95
6.9.1.	Difusividad axial (AD)	95
6.9.2.	Difusividad media (MD)	96
6.9.3.	Difusividad radial (RD)	97
6.9.4.	Anisotropía fraccional (FA)	98
6.9.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	99
6.9.6.	Anisotropía cuantitativa	100
6.10.	Fascículo fronto occipital inferior	101
6.10.1.	Difusividad axial (AD)	101
6.10.2.	Difusividad media (MD)	102
6.10.3.	Difusividad radial (RD)	103
6.10.4.	Anisotropía fraccional (FA)	104
6.10.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	105
6.10.6.	Anisotropía cuantitativa (QA)	106
6.11.	Fascículo longitudinal inferior	107
6.11.1.	Difusividad axial (AD)	107
6.11.2.	Difusividad media (MD)	108
6.11.3.	Difusividad radial (RD)	109
6.11.4.	Anisotropía fraccional (FA)	110
6.11.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	111
6.11.6.	Anisotropía cuantitativa (QA)	112
6.12.	Fascículo longitudinal superior	113
6.12.1.	Difusividad axial (AD)	113
6.12.2.	Difusividad media (MD)	114
6.12.3.	Difusividad radial (RD)	115
6.12.4.	Anisotropía fraccional (FA)	116
6.12.5.	Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	117
6.12.6.	Anisotropía cuantitativa (QA)	118
6.13.	Cuerpo calloso	119
6.13.1.	Difusividad axial (AD)	119
6.13.2.	Difusividad media (MD)	120

6.13.3. Difusividad radial (RD)	121
6.13.4. Anisotropía fraccional (FA)	122
6.13.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	123
6.13.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	124
6.14. Cerebelo	125
6.14.1. Difusividad axial (AD)	125
6.14.2. Difusividad media (MD)	126
6.14.3. Difusividad radial (RD)	127
6.14.4. Anisotropía fraccional (FA)	128
6.14.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	129
6.14.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	130
6.15. Pedúnculo cerebeloso medio	131
6.15.1. Difusividad axial (AD)	131
6.15.2. Difusividad media (MD)	132
6.15.3. Difusividad radial (RD)	133
6.15.4. Anisotropía fraccional (FA)	134
6.15.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	135
6.15.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	136
6.16. Pedúnculo cerebeloso superior	137
6.16.1. Difusividad axial (AD)	137
6.16.2. Difusividad media (MD)	138
6.16.3. Difusividad radial (RD)	139
6.16.4. Anisotropía fraccional (FA)	140
6.16.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)	141
6.16.6. Anisotropía cuantitativa (QA)	142
7. Discusión de resultados.	143
7.1. Difusividad axial (AD).	144
7.2. Difusividad media (MD).	145
7.3. Difusividad radial (RD).	148
7.4. Anisotropía fraccional (FA).	150
7.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA).	156
7.6. Anisotropía cuantitativa (QA).	158
8. Conclusiones	160
8.1. Referencias	162

Índice de figuras

2.1.	La interacción del espín del núcleo de Hidrógeno con el campo magnético produce una torca, causando su precesión.	4
2.2.	(a) La recuperación de la componente longitudinal de magnetización desde el valor inicial $M_z(0)$ hasta el valor de equilibrio M_0 . (b) El decaimiento de la magnitud de la magnetización transversal desde un valor inicial.	11
2.3.	El gradiente de codificación de fase G_y incita diferencias de precesiones, con lo que los núcleos de Hidrógeno adquieran distintas fases en función de la intensidad de campo que experimenten.	19
2.4.	Aplicación de un gradiente G_x con lo que los núcleos de Hidrógeno que experimentan mayor intensidad de campo precesan con una mayor frecuencia	20
2.5.	Espacio k	20
2.6.	Secuencia de pulsos Espin-Eco	21
2.7.	Un cilindro que contiene una distribución arbitraria de núcleos de Hidrógeno, donde se obtiene un eco al aplicar dos pulsos gradientes	23
2.8.	Secuencia de pulsos Eco Planar Imaging (EPI)	23
3.1.	Secuencia de pulsos de Stejskal-Tanner.	27
3.2.	Elipsoide de difusión que describe el desplazamiento recorrido por un núcleo de Hidrógeno con igual probabilidad a partir de un origen. Los eigenvalores se acomodan de acuerdo a su magnitud, de tal forma que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$	29
4.1.	Matriz adyacente binaria (0 indica que no hay conexión entre nodos y 1 indica que existe una conexión) que indica las conexiones de materia blanca entre regiones cerebrales	36
4.2.	Calculo de la QA a partir de la SDF. Las amplitudes de los picos son calculadas a partir de la SDF, mientras que la esfera central es el componente isotrópico de la SDF estimado a partir de su valor mínimo.	38
4.3.	Tractografía de las fibras de materia blanca de un cerebro humano.	39
4.4.	Diferencias entre tractografía convencional y tractografía diferencial	40
4.5.	Creación de la matriz de conectoma local. a) La magnitud de la SDF en las direcciones de las fibras usadas por el atlas se usa como medida en un conectoma local (para cada sujeto). b) Si se compila el conectoma local de un grupo de N sujetos se obtiene la matriz de conectoma local.	40
5.1.	Creación del conectoma local.	43
5.2.	Matriz de las variables de estudio	43

6.48. Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	94
6.49. Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	95
6.50. Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	96
6.51. Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	97
6.52. Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	98
6.53. Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	99
6.54. Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	100
6.55. Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	101
6.56. Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a)Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.	102

6.96. Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior.
a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL. 142

Índice de cuadros

5.1. Promedio de los valores de las variables de estudio.	43
6.1. Abreviaciones para los resultados obtenidos en la conectometrías.	46
7.1. Resultados de conectometría para la AD, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la AD se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la AD se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).	144
7.2. Resultados de conectometría para la MD, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la MD se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la MD se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).	147
7.3. Resultados de conectometría para la RD, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la RD se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la RD se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).	149
7.4. Resultados de conectometría para la FA, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la FA se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la FA se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).	151
7.5. Resultados de conectometría para la GFA, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la GFA se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la GFA se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).	156
7.6. Resultados de conectometría para la QA, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la QA se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la QA se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).	158

Capítulo 1

Introducción

La Imagenología por Resonancia Magnética Nuclear (NMRI) ha sido de utilidad para revelar de forma detallada la estructura y función del cuerpo humano. Sus inicios se remontan hasta principios de 1973, con las contribuciones de Paul Lauterbur y Peter Mansfield pioneros de la Resonancia Magnética aplicada a la medicina, quienes demostraron que las señales obtenidas a partir de núcleos atómicos dentro de un campo magnético de alta intensidad podían ser matemáticamente evaluadas y procesadas para la obtención de imágenes. Con el experimento de los físicos alemanes Otto Stern y Walther Gerlach para medir el momento magnético de los protones con espín y que ayudó a sentar las bases de la mecánica cuántica, Edward Purcell y Felix Bloch extendieron éstos conceptos en mecánica cuántica para medir los efectos de precesión de los espines alrededor de un campo magnético; no solo midieron una señal precesional de una muestra de agua, sino que explicaron detalladamente sus experimentos.

Dentro de las técnicas de MRI, encontramos una técnica llamada imagen de difusión. Las imágenes por Difusión son una familia de técnicas como por ejemplo las Imágenes Ponderadas por difusión (DWI), Imágenes por Tensor de Difusión (DTI), etc. Éstas técnicas son usadas para caracterizar la difusión de moléculas de agua o el movimiento Browniano que resulta de la energía térmica que portan estas moléculas. Es posible obtener un análisis que nos de información sobre el proceso de difusión en cada pequeño volumen del tejido *in vivo* y de forma no invasiva. En tejidos biológicos, la difusión de las moléculas de agua es afectada por la presencia de macromoléculas, organelos y otras estructuras celulares y subcelulares. Básicamente, se pueden encontrar dos movimientos de difusión, isotrópicos y anisotrópicos. El movimiento isotrópico corresponde a los medios donde la probabilidad de desplazamiento de las moléculas es igual en todas las direcciones. El movimiento anisotrópico corresponde a un medio con barreras altamente orientadas donde el desplazamiento es diferente para cada dirección en el espacio, lo que lleva a una difusión anisotrópica. Las moléculas de agua ubicadas en tractos de fibra son más propensas a ser anisotrópicas, ya que tienen un movimiento restringido a medida que se mueven más en la dimensión paralela al tracto de fibra que en las dos dimensiones ortogonales a ella.

Las imágenes con tensor de difusión (DTI) se pueden aplicar en el estudio del cerebro humano pues esta técnica es capaz de caracterizar la microestructura de las fibras de materia blanca cerebral. Esta técnica ha sido aplicada en una amplia variedad de estudios sobre el cerebro humano sano y cerebros con alguna patología como por ejemplo los accidentes cerebrovasculares, la esclerosis múltiple, el desarrollo normal del cerebro, la obesidad, etc.

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la obesidad infantil como una pandemia. La UNICEF reporta que al menos 1 de cada 3 niños y niñas menores de cinco años en el mundo padecen desnutrición o sobrepeso y coloca a México como el país líder en obesidad infantil [1]. En México, la obesidad y el sobrepeso afectan a 1 de cada 3 niños de 6 a 11 años. La obesidad podría influir negativamente el bienestar psicológico de los niños indicados por estudios previos que reportan un riesgo de depresión, problemas de conducta y baja autoestima [2, 3]. Estudios previos sugieren que podría haber una asociación directa entre la obesidad infantil y el desarrollo del cerebro, sin embargo, la neurobiología asociada a la obesidad esta pobremente entendida.

De forma general, la obesidad está determinada por el Índice de Masa Corporal (IMC) asociado con una acumulación periférica excesiva de grasa en el cuerpo humano que podría provocar cambios en la presión arterial, inflamación, dislipidemia (cantidades anormales de lípidos en la sangre), hipercolesterolemia y resistencia a la insulina [4]. El IMC ha sido el parámetro más comúnmente usado en estudios previos de DTI para intentar caracterizar los efectos en la microestructura de la materia blanca cerebral, no obstante, es posible usar otros marcadores para el estudio de la microestructura cerebral.

Dentro de los marcadores asociados con la obesidad, las cantidades de colesterol elevado (hipercolesterolemia) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares [5]. El colesterol es un constituyente fundamental de las membranas de las células y de diferentes hormonas. Dado que se trata de una grasa, no es soluble en agua, por lo que necesita ser transportado en el interior de unas partículas denominadas lipoproteínas. Estas lipoproteínas se clasifican dependiendo de su densidad, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden ser perjudiciales para la salud, es por eso que comúnmente se le llama colesterol malo, por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se le atribuyen efectos positivos a la salud y es por esto que se le denomina colesterol bueno. Los efectos del colesterol elevado han sido asociados con diferentes patologías cerebrales, entre ellas están el decaimiento cognitivo, demencia y la enfermedad de Alzheimer [6]. Los efectos de las lipoproteínas a la microestructura de la materia blanca cerebral aún continúan siendo un misterio, se han intentado describirlos a partir de modelos animales, pero pocos estudios *in vivo* se han realizado en humanos y particularmente en niños.

En este trabajo de Tesis se utilizaron estos marcadores (IMC, LDL y HDL) como variables de estudio, con el fin de correlacionarlas con la técnica de DTI, para intentar caracterizar su contribución a la microestructura de las fibras de materia blanca en el cerebro de niños mexicanos.

Capítulo 2

Bases de la Imagen por Resonancia Magnética

2.1. Introducción

En este capítulo se desarrolla la teoría básica de la resonancia magnética, la resonancia magnética se deriva de la aplicación de la resonancia magnética nuclear (NMR) a la imagenología radiológica. El adjetivo "magnético" se refiere al uso de una variedad de campos magnéticos y "resonancia" se refiere a la necesidad de hacer coincidir la radiofrecuencia de un campo magnético oscilante con la frecuencia 'precesional' del giro de los núcleos de Hidrógeno en una molécula de tejido.

La Imagenología por Resonancia Magnética (MRI) está basada en en la propiedad que presentan la mayor parte de los núcleos de poseer un momento angular intrínseco, el momento de espín nuclear. La interacción de un espín nuclear con un campo magnético externo, \vec{B}_0 , resulta en la precesión de un núcleo de Hidrogeno (spín) a lo largo de la dirección del campo magnético. En el cuerpo humano, el núcleo que está más presente es el Hidrógeno, que al ser introducido en un campo magnético resulta en la precesión del espín del proton dentro del núcleo de Hidrógeno.

La MRI clínica se basa en la interacción de núcleos de Hidrógeno con un campo magnético externo, \vec{B}_0 [7]. El núcleo de Hidrógeno contiene un solo protón con un espín y su interacción con el campo magnético externo da como resultado la precesión del espín del protón de Hidrógeno sobre la dirección del campo magnético externo con cierta frecuencia dependiente de la magnitud del campo magnético externo.

Considerando un volumen que contenga núcleos de Hidrógeno a los cuales se les puede asociar un momento magnético, se obtiene una magnetización nuclear o bien una densidad de momentos magnéticos, que sirve para explicar los fenomenos de relajación que experimentan los núcleos de Hidrógeno después de la aplicación de pulsos de radiofrecuencia (rf), lo cual está descrito por las ecuaciones de Bloch. Al detectarse la señal a un tiempo específico (tiempo eco TE), la información de los núcleos de Hidrógeno se codifica en frecuencias y fases que se almacenan en el espacio k, sobre el cual se puede aplicar una transformada de Fourier para generar las imágenes.

A partir de la mecánica clásica, la interacción del espín del núcleo de Hidrógeno y el campo magnético produce una torca (Figura 2.1), se sabe que un torque total no cero de un sistema

implica que el cambio del momento angular total del sistema \vec{J} se puede expresar como [8]

$$\frac{d\vec{J}}{dt} = \vec{N}, \quad (2.1)$$

generalizando (2.1) al considerar un sistema de múltiples núcleos de Hidrógeno. El momento angular total es

$$\vec{J} = \sum_i \vec{r}_i \times \vec{p}_i, \quad (2.2)$$

con respecto a un origen.

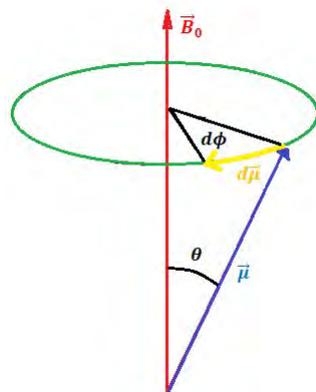


Figura 2.1: La interacción del espín del núcleo de Hidrógeno con el campo magnético produce una torca, causando su precesión.

La relación directa entre el momento magnético y el vector de momento angular se puede expresar como [9],

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J}, \quad (2.3)$$

donde la constante de proporcionalidad en (2.3) es llamada relación giromagnética que depende del núcleo, la cual considerando una partícula puntual en movimiento circular está dada por $\gamma = \frac{q}{2m}$. Para el Hidrógeno dicha relación tiene un valor de

$$\begin{aligned} \gamma &= 2,675 \times 10^8 \frac{\text{rad/s}}{\text{T}}, \\ \gamma_{\text{barra}} &= \frac{\gamma}{2\pi} = 42,58 \text{ MHz/T}, \end{aligned} \quad (2.4)$$

donde T es la unidad de campo magnético Tesla que es igual a 10000 Gauss (G).

La relación entre las masas del electrón y un protón es de $m_e/m_p = 1836$, por tanto, la relación entre sus respectivas relaciones giromagnéticas es

$$\frac{|\gamma_e|}{\gamma_p} = 658, \quad (2.5)$$

entonces la frecuencia de precesión del electrón es mucho más alta que la del protón. Para campos estáticos en el rango de Teslas, se necesitarían pulsos de radiofrecuencia (rf) en el espectro de microondas, lo que depositaría demasiada energía en los cuerpos humanos si se buscara excitar a los electrones, es por esta razón que se usa la interacción de los protones (dentro de los núcleos de Hidrógeno) para generar las imágenes.

Desde un punto de vista clásico, el efecto de un campo magnético sobre un momento magnético es una rotación instantánea de su momento. En el caso de un campo magnético estático el efecto es una precesión del momento magnético en torno a la dirección del campo magnético estático. Cuando la tasa de cambio en el tiempo de un vector es proporcional a un producto cruzado que involucra ese vector, su magnitud $|\vec{\mu}|$ no se modifica [10].

El cambio instantáneo en la dirección del momento magnético es equivalente a una rotación izquierda instantánea sobre \vec{B} , el otro vector en el producto cruzado. Para ver la rotación y obtener la frecuencia de rotación instantánea, viendo la Figura 2.1, el cambio diferencial del momento en el tiempo dt es $d\vec{\mu} = \gamma\vec{\mu} \times \vec{B}dt$, que es perpendicular al plano definido por $\vec{\mu}$ y \vec{B} . Esto pone el vector $\vec{\mu}$ (cuando se ve desde 'arriba' con \vec{B} apuntando al observador) en una precesión en sentido horario. La punta del vector permanecería en ese mismo círculo si \vec{B} fuera constante en el tiempo. Si $d\phi$ es el ángulo subtendido por $d\vec{\mu}$, y θ es el ángulo entre $\vec{\mu}$ y \vec{B} , entonces

$$|d\vec{\mu}| = \mu \sin\theta |d\phi| \quad (2.6)$$

Por otro lado,

$$|d\vec{\mu}| = \gamma |\vec{\mu} \times \vec{B}| dt = \gamma \mu B \sin\theta dt \quad (2.7)$$

Comparando 2.6 con 2.7 resulta en $\gamma B |dt| = |d\phi|$ con $B = |\vec{B}|$, resultando en la conocida fórmula de precesión de Larmor,

$$\omega \equiv \left| \frac{d\phi}{dt} \right| = \gamma B, \quad (2.8)$$

a lo largo de un eje instantáneo definido por una rotación de mano izquierda alrededor de \vec{B} . Esto es,

$$\frac{d\phi}{dt} = -\omega, \quad (2.9)$$

tal que el vector de velocidad angular es

$$\vec{\omega} = -\omega \hat{z}, \quad (2.10)$$

si el campo está a lo largo del eje z y constante en el tiempo, $\vec{B} = B_0 \hat{z}$ la solución de (2.9) es

$$\phi = -\omega_0 t + \phi_0 \quad (\text{caso campo constante}), \quad (2.11)$$

donde ϕ_0 es el ángulo inicial. (2.11) muestra una precesión de mano izquierda constante a lo largo de la dirección del campo. A partir de ahora, se define la frecuencia de Larmor para el caso de un campo magnético constante como [11]:

$$\omega_L(\text{campo constante}) \equiv \omega_0 \equiv \gamma B_0 \quad (2.12)$$

En un modelo clásico donde $\vec{\mu}$ en presencia de un campo magnético \vec{B} experimenta una torca, usando la relación (2.3) entre el espín y el momento magnético y la expresión

$$\vec{N} = \vec{\mu} \times \vec{B}, \quad (2.13)$$

para la torca sobre un momento magnético debido a un campo magnético externo \vec{B} , encontramos que (2.1) se reduce a

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}, \quad (2.14)$$

ésta ecuación fundamental de movimiento es la esencia de las rotaciones y precesiones de los protones. Es llamada la ecuación de Bloch [12].

Para las imágenes de un cuerpo macroscópico, nos centramos en los núcleos de Hidrógeno, introduciendo su momento magnético local por unidad de volumen, o magnetización, como $\vec{M}(\vec{r}, t)$. Considerando un elemento de volumen ('voxel') con volumen V lo suficientemente pequeño como para que los campos externos tengan una buena aproximación constante sobre V, pero lo suficientemente grande como para contener una gran cantidad de núcleos de Hidrógeno. La magnetización es

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum \vec{\mu}_i \quad (2.15)$$

El número de espines (núcleos de Hidrógeno) en V se llama un espín 'isocromático', que se puede definir como un conjunto o dominio de spines con la misma fase. Despreciando las interacciones de los núcleos de Hidrógeno con su entorno, una suma sobre las ecuaciones de movimiento para los giros individuales (2.14) se tiene

$$\frac{1}{V} \sum \frac{d\vec{\mu}_i}{dt} = \frac{\gamma}{V} \vec{\mu}_i \times \vec{B}_{ext}, \quad (2.16)$$

o

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext} \quad (\text{nucleos de Hidrogeno no interactuantes}), \quad (2.17)$$

Es más ventajoso analizar la magnetización y su ecuación diferencial en términos de componentes paralelos y perpendiculares definidos en relación con el campo magnético estático principal $\vec{B}_{ext} = B_0 \hat{z}$. El componente paralelo o "longitudinal" de la magnetización es

$$M_{\parallel} = M_z \quad (2.18)$$

Los componentes transversales son

$$M_{\perp} = M_x \hat{x} + M_y \hat{y} \quad (2.19)$$

Los componentes correspondientes del producto cruz de (2.17) llevan a las ecuaciones desacopladas

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (2.20)$$

y

$$\frac{d\vec{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \vec{M}_{\perp} \times \vec{B}_{ext} \quad (2.21)$$

La ecuación (2.20) es incorrecta para los núcleos de Hidrógeno que interactúan, ya que que sus momentos intentan alinearse con el campo externo a través del intercambio de energía con el entorno. Es necesario un término adicional que describa las interacciones con el entorno, para esto se puede hacer uso de un argumento de energía. La fórmula clásica para la energía potencial asociada con un momento magnético inmerso en un campo magnético es:

$$U = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} \quad (2.22)$$

Esto implica que el momento tenderá a alinearse paralelo al campo para alcanzar su estado de energía mínimo, si la energía puede ser transferida. Como se considera que los núcleos de Hidrógeno están en contacto térmico con un enrejado de átomos cercanos, el movimiento térmico presente en el enrejado puede explicar cualquier cambio en la energía de los núcleos de Hidrógeno dada por (2.22).

La versión de magnetización de (2.22) es la densidad de energía potencial

$$U_M = -\vec{M} \cdot \vec{B} = -M_{\parallel} B_0, \quad (2.23)$$

involucrando solo el componente longitudinal de la magnetización. Aunque las componentes transversales pueden ignorarse al discutir la energía, se deduce que, a medida que la magnetización longitudinal retorna a su valor de equilibrio M_0 , la magnetización transversal debe desaparecer. De hecho, la magnetización transversal puede desaparecer más rápidamente debido al 'desfasamiento'. El valor de equilibrio relevante para la temperatura ambiente obedece a la ley de Curie en su dependencia de la temperatura absoluta T y el campo externo,

$$M_0 = C \frac{B_0}{T} \quad (2.24)$$

La constante C se deriva para protones en la sección 2.4.1. En las aplicaciones de MRI, (2.24) esta constante es muy pequeña en comparación con la magnetización máxima posible. Dado que la energía de un núcleo de Hidrógeno (2.22) es pequeña comparada con la escala de energía térmica κT (κ es la constante de Boltzmann y T es la temperatura en Kelvin) a temperatura ambiente, solo hay una ventaja minúscula de energía para que un momento de un núcleo de Hidrógeno quede alineado con el campo magnético. Como resultado, solo una fracción muy pequeña de los núcleos de Hidrógeno paralelos superen a los núcleos de Hidrógeno antiparalelos para las intensidades de campo usados en MRI. Sin embargo, al trabajar con un número de Avogadro de estos núcleos de Hidrógeno, la magnetización M_0 sigue siendo lo suficientemente grande para ser medida.

La resonancia magnética se basa en la detección de este vector de magnetización \vec{M} , apartandolo de su orientación de equilibrio paralela a $B_0 \hat{z}$ [13]. Además, \vec{M} necesita oscilar en el tiempo para inducir una corriente en una bobina. Esto se logra aplicando un segundo campo magnético, un campo de radiofrecuencia (rf), \vec{B}_1 , perpendicular a $B_0 \hat{z}$. El movimiento del vector de magnetización en presencia de los campos $B_0 \hat{z}$ y \vec{B}_1 se puede escribir como:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times (\vec{B}_0 + \vec{B}_1) \quad (2.25)$$

Para describir el movimiento de la magnetización macroscópica \vec{M} , es de utilidad introducir un nuevo sistema de coordenadas cartesianas (x', y', z') que gira en sentido horario alrededor del

eje \hat{z} de un sistema coordenado fijo (x, y, z) con una velocidad angular rotacional $\vec{\Omega}$. Con lo que, la tasa de cambio de \vec{M} en el marco giratorio es:

$$\left(\frac{d\vec{M}}{dt}\right)' = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{eff}, \quad (2.26)$$

donde

$$\vec{B}_{eff} = \vec{B} + \frac{\vec{\Omega}}{\gamma} \quad (2.27)$$

El campo magnético efectivo es de utilidad para determinar el movimiento precesional y en general es un concepto clave en el análisis del momento magnético. En el sistema rotatorio, \vec{M} tiene un movimiento equivalente a una rotación instantánea debido a un campo magnético total dado por (2.27). Este campo efectivo es la superposición del campo magnético externo más un campo magnético ficticio cuya magnitud es $|\vec{\Omega}|/\omega$ y cuya dirección es la misma que el vector $\vec{\Omega}$.

Se puede construir un campo de rf eficiente donde la amplitud sea la misma en el sistema rotante, entonces, añadiendo dos campos de rf linealmente polarizados con la misma frecuencia y pico de amplitud, pero perpendiculares con respecto de cada uno y 90° fuera de fase (con respecto a la dependencia temporal) de tal forma que

$$\vec{B}_1^{cir} = B_1(\hat{x}\cos\omega t - \hat{y}\sin\omega t) = B_1\hat{x}' \quad (2.28)$$

La ecuación de movimiento (2.26) en el sistema de referencia rotatorio para un núcleo de Hidrógeno inmerso en la combinación de un campo magnético constante $\vec{B}_0 = B_0\hat{z}$ y el campo de rf (2.28) es

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\vec{\mu}}{dt}\right)' &= \gamma\vec{\mu} \times \left(\vec{B}_0 + \frac{\vec{\Omega}}{\gamma}\right) + \vec{B}_1^{cir} \\ &= \vec{\mu} \times [\hat{z}(\omega_0 - \omega) + \hat{x}'\omega_1], \end{aligned} \quad (2.29)$$

invocando la condición de resonancia, es decir, $\omega = \omega_0$ se obtiene

$$\left(\frac{d\vec{\mu}}{dt}\right)' = \omega_1\vec{\mu} \times \hat{x}' = \gamma\vec{\mu} \times B_1\hat{x}' \quad \text{cuando } \omega \equiv \omega_0, \quad (2.30)$$

se obtiene la ecuación de movimiento que representa la piedra angular, que representa una precesión al rededor del eje \hat{x}' con una frecuencia precesional ω_1 , cuyas soluciones son

$$\begin{aligned} \mu_{x'}(t) &= \mu_{x'}(0) \\ \mu_{y'}(t) &= \mu_{y'}(0)\cos\phi_1(t) + \mu_{z'}(0)\sin\phi_1(t) \\ \mu_{z'}(t) &= -\mu_{y'}(0)\sin\phi_1(t) + \mu_{z'}(0)\cos\phi_1(t) \end{aligned} \quad (2.31)$$

con

$$\phi_1(t) = \omega_1 t \quad (2.32)$$

Entonces durante e inmediatamente después de la aplicación de un pulso rf a lo largo del eje \hat{x} o \hat{y} , habrá un componente de M presente en el plano xy, M_\perp que gira alrededor del eje \hat{z} . La

naturaleza oscilante de M_{\perp} hace posible detectar la presencia de este componente de magnetización a través de la inducción de una corriente en una bobina (antena de radiofrecuencia) colocada dentro del campo oscilante. La señal observada debido a M_{\perp} se conoce como señal de resonancia magnética o Free Induction Decay (FID).

Si la señal eléctrica inducida debido a M_{\perp} de un solo pulso de excitación se observa en un osciloscopio se notará que la señal decae rápidamente a cero. Esta señal que decae se debe a lo que generalmente se denomina relajación de los núcleos de Hidrógeno y es el resultado de sus interacciones y su consecuente intercambio y pérdida de la energía de excitación. El efecto macroscópico de la relajación es que M_{\perp} desaparece gradualmente mientras que M_z se recupera gradualmente después de un pulso de rf.

El modelado de las interacciones de los núcleos de Hidrógeno con su vecindad conducen a términos adicionales en (2.20) y (2.21) que dependen de los parámetros de decaimiento, y estos parámetros son diferentes en las dos ecuaciones. Estas ecuaciones no son correctas para los núcleos de Hidrógeno que interactúan, por lo que se deben agregar nuevos términos.

2.2. Tiempos de relajación

2.2.1. Tiempo de relajación T1

Los núcleos de Hidrógeno excitados pueden pasar de su estado de alta energía al estado de baja energía, a través de una emisión espontánea o una emisión estimulada. En los experimentos de MRI, solo la emisión estimulada es de consideración pues esta requiere que los núcleos de Hidrógeno experimenten un campo magnético fluctuante con frecuencia en o cerca de la frecuencia de Larmor. El efecto macroscópico de las transiciones de energía causadas por la emisión estimulada da como resultado una recuperación gradual del componente longitudinal de la magnetización, M_z , después de un pulso de excitación. Este proceso de relajación se conoce como Relajación T1 o relajación longitudinal.

Una velocidad de crecimiento de interacción constante de las interacciones de los núcleos de Hidrógeno con el enrejado de átomos vecinos, implica que la velocidad de cambio de la magnetización longitudinal, dM_z/dt , es proporcional a la diferencia $M_0 - M_z$. La constante de proporcionalidad se determina empíricamente y representa el inverso de la escala de tiempo de la tasa de crecimiento. La ecuación (2.20) se reemplaza por

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z); \vec{B}_{ext} \parallel \hat{z} \quad (2.33)$$

donde T_1 es el tiempo de relajación espin-enrejado obtenido de forma experimental. El parámetro de relajación T_1 oscila entre decenas y miles de milisegundos para núcleos de Hidrógeno en el tejido humano sobre la intensidad de campo B_0 de interés (0,01 T y superior).

Después de la aplicación de un pulso rf, la magnetización longitudinal muestra una forma exponencial que muestra la evolución desde el valor inicial, $M_z(0)$, suponiendo $\vec{B} = B\hat{z}$ y M_0 es el valor de equilibrio. La solución con un punto de partida arbitrario se puede aplicar en múltiples experimentos con pulsos de rf.

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-(t-t_0)/T_1} + M_0(1 - e^{-(t-t_0)/T_1}) \quad (\vec{B}_{ext} \parallel \hat{z}) \quad (2.34)$$

La tasa de recuperación de M_z se describe mediante una constante de tiempo que se conoce como el tiempo de relajación T1, a la inversa del tiempo de relajación, $1 / T_1$ se conoce como la tasa de relajación, R1.

2.2.2. Tiempo de relajación T2

El término relajación T2 se usa para describir el decaimiento del componente transversal de la magnetización, M_\perp , después de un pulso de excitación. Esta constante de tiempo también es referido como el tiempo de relajación transversal o spin-spin (interacción entre núcleos de Hidrógeno). En cualquier medio (excepto agua pura) la descomposición de M_\perp ocurre significativamente más rápido que la recuperación de M_z debido a efectos de relajación adicionales afectando la magnetización neta en el plano transversal. Los espines experimentan campos locales que son combinaciones del campo aplicado y los campos de los núcleos vecinos. Como las variaciones en los campos locales conducen a diferentes frecuencias de precesión locales, los espines individuales tienden a desfasarse en el tiempo, reduciendo el vector neto de magnetización. Por lo tanto, la pérdida de coherencia de fase hace que M_\perp decaiga más rápido que M_z , es decir, T2 siempre es más corto que T1 *in vivo*.

La caracterización de la tasa global de reducción en la magnetización transversal genera otro parámetro experimental. el tiempo de relajación 'espin-espin' T2. La ecuación diferencial (2.21) se modifica añadiendo un término de tasa de decaimiento

$$\frac{d\vec{M}_\perp}{dt} = \gamma\vec{M}_\perp \times \vec{B}_{ext} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp \quad (2.35)$$

El término adicional conduce a la disminución exponencial de cualquier valor inicial para \vec{M}_\perp . Esto es más fácil de detectar en el marco de referencia giratorio, mientras que la ecuación diferencial tiene una forma de tasa de decaimiento estándar.

$$\left(\frac{d\vec{M}_\perp}{dt}\right)' = -\frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp \quad (\text{marco rotatorio}) \quad (2.36)$$

con la solución

$$\vec{M}_\perp(t) = \vec{M}_\perp(0)e^{-t/T_2} \quad (\text{marco rotatorio}) \quad (2.37)$$

La ecuación (2.37) describe el decaimiento exponencial de la magnitud $M_\perp = |\vec{M}_\perp|$ de la magnetización transversal en el laboratorio o en el marco de referencia giratorio.

2.3. Ecuación de Bloch y las soluciones de campo-estático

Las ecuaciones diferenciales (2.33) y (2.35) para la magnetización en presencia de un campo magnético y con términos de relajación se pueden combinar en una ecuación vectorial,

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{ext} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\hat{z} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp \quad (2.38)$$

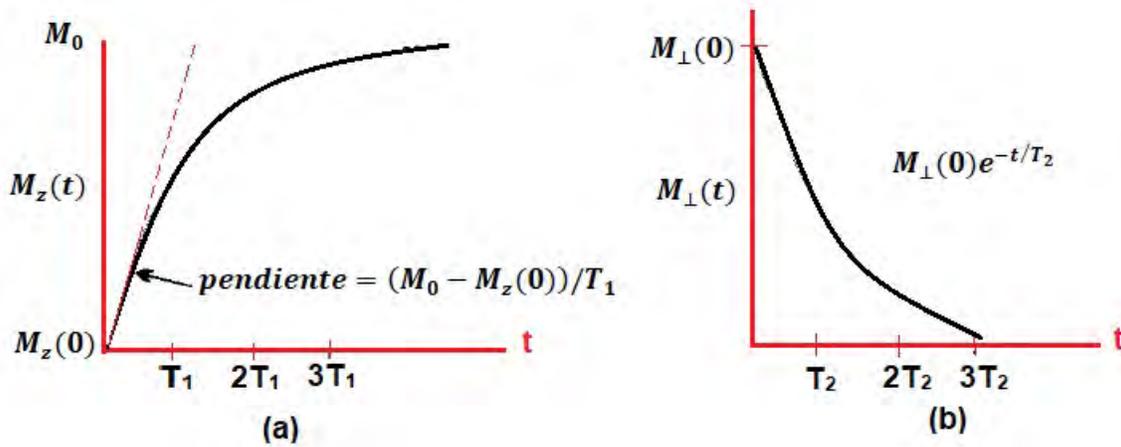


Figura 2.2: (a) La recuperación de la componente longitudinal de magnetización desde el valor inicial $M_z(0)$ hasta el valor de equilibrio M_0 . (b) El decaimiento de la magnitud de la magnetización transversal desde un valor inicial.

Esta ecuación vectorial empírica se conoce como la **ecuación de Bloch**. Los términos de relajación describen el retorno al equilibrio, pero solo para un campo que apunta a lo largo del eje z . Resolviendo la ecuación de Bloch para el caso de campo constante, $\vec{B}_{ext} = B_0\hat{z}$. Un cálculo de los componentes del producto cruz en (1.21) produce las ecuaciones de tres componentes

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (2.39)$$

$$\frac{dM_x}{dt} = \omega_0 M_y - \frac{M_x}{T_2} \quad (2.40)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\omega_0 M_x - \frac{M_y}{T_2} \quad (2.41)$$

La primera ecuación es la misma que (2.33). Para las dos últimas ecuaciones, los términos de relajación se pueden eliminar fácilmente mediante el cambio de variables, $M_x = m_x e^{-t/T_2}$ y $M_y = m_y e^{-t/T_2}$ (es decir, mediante la introducción de factores integrantes). Las ecuaciones diferenciales resultantes para m_x y m_y tienen exactamente la forma de las ecuaciones encontradas, y resueltas, para μ_x y μ_y en la ecuación 2.31. En términos de las variables originales, el conjunto completo de soluciones es, por lo tanto,

$$M_x(t) = e^{-t/T_2} (M_x(0)\cos\omega_0 t + M_y(0)\sin\omega_0 t) \quad (2.42)$$

$$M_y(t) = e^{-t/T_2} (M_y(0)\cos\omega_0 t - M_x(0)\sin\omega_0 t) \quad (2.43)$$

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.44)$$

La solución de equilibrio o estado estacionario se puede encontrar a partir del límite asintótico $t \rightarrow \infty$ de (2.42) - (2.44). En ese límite, todas las exponenciales desaparecen implicando la solución de estado estacionario

$$M_x(\infty) = M_y(\infty) = 0, \quad M_z(\infty) = M_0 \quad (2.45)$$

Se considera que la solución general para los componentes transversales dependientes del tiempo, (1.25) - (1.26), tiene términos sinusoidales modificados por un factor de decaimiento. Los

términos sinusoidales corresponden al movimiento precesional, y el factor de amortiguación proviene del efecto de relajación transversal. La magnitud $|\vec{M}|$ no es fijo: la componente longitudinal se relaja desde su valor inicial hasta el valor de equilibrio M_0 ; el componente transversal gira en el sentido de las agujas del reloj y disminuye en magnitud. Recuerde que el tiempo de decaimiento transversal T_2 es en general diferente de (menor que) el tiempo de decaimiento longitudinal T_1 .

2.4. Descripción de la mecánica cuántica de la técnica de la imagenología por resonancia magnética

En la descripción de la mecánica cuántica, la naturaleza ondulatoria de la materia está asociada con amplitudes de probabilidad, lo que conlleva a valores cuantizados de energía, momento y momento angular. Específicamente, la descripción de la mecánica cuántica de un núcleo, descrito por Dirac en 1930 que predijo la propiedad del espín de momento angular [14].

La cuantización de el momento angular para un caso en general, por ejemplo, el componente z de cualquier átomo o momento angular nuclear \vec{J} conlleva a valores enteros o semi-enteros de la constante de Planck h dividida entre 2π .

$$\hbar \equiv \frac{h}{2\pi}, \quad (2.46)$$

los valores medidos serían

$$J_z = m_j \hbar, \quad (2.47)$$

donde los $2j + 1$ valores de m_j son

$$m_j = -j, -j + 1, \dots, j - 1, j, \quad (2.48)$$

donde j es un entero o semi-entero positivo. El número cuántico j está asociado con la magnitud del momento angular total \vec{J} de la forma

$$J^2 = j(j + 1)\hbar^2, \quad (2.49)$$

donde $j = 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, \dots$

El momento angular total para un átomo tiene una contribución \vec{L} debido al movimiento orbital y una contribución \vec{S} debido a su espín intrínseco.

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S}, \quad (2.50)$$

Cada uno de éstos vectores tiene números cuánticos análogos. Para el momento orbital angular \vec{L} , el número correspondiente a j es llamado l y es un número entero, cuya magnitud satisface

$$L^2 = l(l + 1)\hbar^2 \quad \text{donde } l = 0, 1, 2, \dots \quad (2.51)$$

Se debe tomar en cuenta que hay $2l + 1$ valores observados tales que $L_z = m_l \hbar$ para cualquier experimento con la configurado para medir el componente z del momento orbital. El vector de

espín de momento angular \vec{S} tiene un número cuántico s que puede tomar valores enteros o semi-enteros, y su magnitud está dada por

$$S^2 = s(s+1)\hbar^2 \quad \text{donde } s = 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, \dots, \quad (2.52)$$

con $2s+1$ valores de m_s pertenecientes al componente z $S_z = m_s\hbar$ del vector del espín. Finalmente, el rango de los valores j para valores dados de l y s es

$$j = |l-s|, |l-s|+1, \dots, l+s-1, l+s \quad (2.53)$$

Los dos ángulos de desviación observados en el experimento de Stern- Gerlach determinan el número cuántico del espín s para el electrón, lo que llevó al conocimiento que el electrón tiene espín $\frac{1}{2}$, y experimentos posteriores mostraron que el proton también tiene espín $\frac{1}{2}$.

Para exhibir la propiedad de la resonancia magnética, el núcleo debe tener un valor no nulo de \vec{J} . En lo que respecta a las aplicaciones médicas, el protón dentro de los núcleos de Hidrógeno (^1H) es el núcleo de mayor interés, debido a su alta abundancia natural.

En términos de el Hamiltoniano que describe la dinámica del núcleo inmerso en un campo magnético constante B_0 , dado por

$$H_\lambda = H_{IN} + H_{ZE} + H_{ZN} = A\gamma\hbar\vec{J} \cdot \vec{I} + g\beta\vec{I} \cdot \vec{B}_0 + \gamma\hbar\vec{J} \cdot \vec{B}_0, \quad (2.54)$$

donde H_{IN} es el hamiltoniano de la interacción núcleo - electrones, H_{ZE} es el hamiltoniano del efecto Zeeman del electrón, H_{ZN} es el hamiltoniano del efecto Zeeman del núcleo, \vec{J} es el momento angular total del núcleo, \vec{I} es el momento angular total del electrón, β es el magneton de Bohr, g es el factor de Landé y A es una constante del campo magnético.

Estamos interesados en la dinámica de los núcleos de Hidrógeno con el campo magnético externo B_0 , el cual se ha definido fijo sobre el eje z y es de gran intensidad, esto hace posible desprestigiar las interacciones que no están apuntando en la misma dirección del campo magnético, o bien, el momento angular total del electrón es desprestigiado (aproximación secular) [15], entonces $\vec{I}=0$ en (2.54), con lo que tenemos el hamiltoniano

$$H_{ZN} = \gamma\hbar\vec{J} \cdot \vec{B}_0, \quad (2.55)$$

la energía potencial estaría dada por

$$E = \vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z B_0 = -\gamma m_s \hbar B_0 = -\gamma B_0 J_z \quad (2.56)$$

En física atómica, el momento magnético asociado con un espín de momento angular intrínseco \vec{S} es escrito en términos del factor de Landé g ,

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{S}, \quad (2.57)$$

donde $\gamma = g\mu_M$, con el factor del magneton $\mu_{M_p} = \frac{e}{2M_p}$ y e es la magnitud de la carga de la partícula ($1,60 \times 10^{-19}$ Coulomb para el proton) y M_p es la masa de la partícula ($1,67 \times 10^{-27}$ Kg para el proton), la ecuación (2.55) puede expresarse como

$$H = -\gamma B_0 J_z = -\gamma B_0 \widehat{S}_z \quad (2.58)$$

De la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo,

$$H\Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t}, \quad (2.59)$$

usando el método de separación de variables, $\Psi = \psi(\vec{r})f(t)$, una solución es

$$\Psi = \psi(\vec{r})e^{-\frac{i}{\hbar}Et}, \quad (2.60)$$

de donde podemos obtener la ecuación de eigenvalores

$$H\psi = E\psi, \quad (2.61)$$

El espín de momento angular puede ser representado con las matrices de Pauli,

$$\vec{S} = \frac{\hbar}{2}\vec{\sigma}, \quad (2.62)$$

donde las matrices de Pauli son

$$\sigma_x = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \sigma_y = \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \sigma_z = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (2.63)$$

Con lo que se pueden obtener los estados de energías como

$$H = -\gamma B_0 S_z = \begin{pmatrix} -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2}\gamma\hbar B_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{2}\hbar\omega_0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2}\hbar\omega_0 \end{pmatrix}, \quad (2.64)$$

Entonces, las dos soluciones para (2.61) son

$$\psi_+ \equiv \psi_{+1/2} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{espín paralelo o espín arriba,} \quad (2.65)$$

$$\psi_- \equiv \psi_{-1/2} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \text{espín anti-paralelo o espín abajo,} \quad (2.66)$$

tal que $H\psi_{\pm} = E_{\pm}\psi_{\pm}$, donde

$$E_{\pm} = \mp \frac{1}{2}\hbar\omega_0 \quad (2.67)$$

Las soluciones ψ_+ y ψ_- son eigenfunciones de \widehat{S}_z y de H, es decir

$$\widehat{S}_z\psi_{\pm} = \pm \frac{1}{2}\hbar\psi_{\pm}, \quad (2.68)$$

con los eigenvalores esperados $m_s = \pm \frac{1}{2}$.

Esto es la representación matricial simple que satisface el álgebra del conmutador del espín que lleva a las soluciones de la ecuación de Schrödinger con los eigenvalores para la energía y el componente z del momento angular esperado para una partícula con espín $1/2$. Entonces la versión de (??) para el protón es

$$\Psi(t) = \sum_{m=\pm 1/2} C_m \psi_m e^{-\frac{i}{\hbar} E_m t}, \quad (2.69)$$

La ausencia de cualquier dependencia de \vec{r} viene de ignorar el movimiento orbital y translacional del protón (núcleo de Hidrógeno). Con la ecuación se pueden obtener los valores de expectación de los componentes del vector de magnetización $\vec{\mu}(t)$, resultando las ecuaciones

$$\langle \mu_x \rangle = \frac{\gamma \hbar}{2} \sin \theta \cos(\phi_0 - \omega_0 t) \quad (2.70)$$

$$\langle \mu_y \rangle = \frac{\gamma \hbar}{2} \sin \theta \sin(\phi_0 - \omega_0 t) \quad (2.71)$$

$$\langle \mu_z \rangle = \frac{\gamma \hbar}{2} \cos \theta \quad (2.72)$$

Las ecuaciones (2.70 - 2.72) dan los valores de expectación para los componentes del vector de momento magnético con una magnitud de $\frac{\gamma \hbar}{2}$ precesando en sentido horario al rededor del eje x a un eje polar fijo θ . El ángulo azimutal inicial es ϕ_0 .

Ahora es necesario comprender el efecto que sufre el momento magnético cuando interactúa con el campo magnético estático externo B_0 y un campo magnético de radiofrecuencia polarizado circularmente a la izquierda B_1

$$\vec{B}(t) = B_0 \hat{z} + B_1 (\hat{x} \cos \omega t - \hat{y} \sin \omega t) \quad (2.73)$$

El Hamiltoniano para un protón en reposo en el campo magnético (2.73) es

$$H(t) = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}(t) = -\frac{\gamma \hbar}{2} (\sigma_z B_0 + (\sigma_x \cos \omega t - \sigma_y \sin \omega t) B_1) \quad (2.74)$$

La dependencia temporal del Hamiltoniano debe ser tomada en cuenta, aunque es posible utilizar el método de separación de variables en la solución de la ecuación de Schrödinger para éste caso, para realizarlo, reescribimos (2.59) en términos de los elementos de matriz de $H(t)$. De (2.63) el término del campo estático es

$$-\frac{\gamma \hbar}{2} \sigma_z B_0 = -\frac{\hbar \omega_0}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}, \quad (2.75)$$

y el componente de $\vec{\sigma}$ a lo largo de \hat{x} es

$$\sigma_{x'} = \sigma_x \cos \omega t - \sigma_y \sin \omega t = \begin{pmatrix} 0 & e^{i\omega t} \\ e^{-i\omega t} & 0 \end{pmatrix} \quad (2.76)$$

La ecuación de Schrödinger queda

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = -\frac{\hbar}{2} \begin{pmatrix} \omega_0 & \omega_1 e^{i\omega t} \\ \omega_1 e^{-i\omega t} & -\omega_0 \end{pmatrix} \Psi, \quad (2.77)$$

con las frecuencias $\omega_0 \equiv \gamma B_0$ y $\omega_1 \equiv \gamma B_1$. Considerando la forma de la función de onda

$$\Psi = \psi'_1(t)\psi_+e^{i\omega_0 t/2} + \psi'_2(t)\psi_-e^{-i\omega_0 t/2} = \begin{pmatrix} \psi'_1(t)e^{i\omega_0 t/2} \\ \psi'_2(t)e^{-i\omega_0 t/2} \end{pmatrix}, \quad (2.78)$$

resultan los valores de expectación para las componentes del vector de magnetización

$$\langle \mu_{x'}(t) \rangle = \langle \mu_{x'}(0) \rangle \quad (2.79)$$

$$\langle \mu_{y'}(t) \rangle = \langle \mu_{y'}(0) \rangle \cos \omega_1 t + \langle \mu_z(0) \rangle \sin \omega_1 t \quad (2.80)$$

$$\langle \mu_z(t) \rangle = -\langle \mu_{y'}(0) \rangle \sin \omega_1 t + \langle \mu_z(0) \rangle \cos \omega_1 t \quad (2.81)$$

Las ecuaciones (2.80) - (2.81) representan un vector, que está precesando en sentido horario al rededor del eje x' , en el marco de referencia rotatorio, con una frecuencia de precesión ω_1 como lo predice la teoría clásica.

2.4.1. Bases cuánticas de la relajación.

Las transiciones inducidas entre dos estados pueden ocurrir con la misma probabilidad en ambas direcciones por la absorción de energía proveniente del campo externo B_1 , entre una población de espines resultantes del efecto Zeeman. Una evaluación numérica de esa diferencia de población se puede obtener a partir de la ecuación de Boltzmann, la cual resulta en una pequeña diferencia entre esa población (del orden de una parte por millón para un conjunto de 10^5 espines) en una campo magnético de 1000 gauss. Estas pequeñas diferencias son de interés en la resonancia magnética.

El valor de equilibrio de M_0 mostrado en la ecuación (2.45) de la ecuación de Bloch para la magnetización longitudinal, $M_z(t)$, que representa el intercambio entre la tendencia de un sistema de núcleos de Hidrógeno de alinearse con el campo magnético externo (el nivel más bajo de energía), y su habilidad de ganar energía a partir del contacto térmico de las moléculas y sus alrededores. El contacto térmico es resultado de interacciones de los momentos magnéticos de los espines más fluctuaciones aleatorias de los campos magnéticos, resultando en movimientos térmicos del núcleo de la molécula.

Considerando un sistema de núcleos de Hidrógeno en contacto térmico con una reserva de energía de sus alrededores a una temperatura absoluta T , tendrían energía cinética del orden de κT , donde κ es la constante de Boltzmann. El intercambio de las interacciones pondrán a algunos espines que originalmente están en equilibrio en un nivel por encima de estado de menor energía (estado base), dependiendo de que tan grande es κT . La probabilidad de encontrar un sistema con energía ϵ , mientras está en contacto con un sistema mucho más grande (reserva), a temperatura T , se puede expresar como

$$P(\epsilon) = \frac{e^{-\epsilon/\kappa T}}{Z}, \quad (2.82)$$

donde la función de partición, es decir, la suma de todos los factores de peso está dada por

$$Z = \sum_{\epsilon} e^{-\epsilon/\kappa T} \quad (2.83)$$

Tomando en consideración un núcleo de Hidrógeno en contacto térmico con el resto de un set de N núcleos de Hidrógeno y con el enrejado de fondo todo a temperatura T , considerando N como muy grande junto con el tamaño del enrejado. El promedio térmico de la magnetización es

$$M_0 = \rho_0 \sum_{m=-s}^s P(\epsilon(m)) \mu_z(m), \quad (2.84)$$

donde $m = m_s$ es el número magnético, $\rho_0 = N/V$ es la densidad de espines por unidad de volumen. Observando que

$$\epsilon = -m\hbar\omega_0, \quad (2.85)$$

$$\mu_z = m\gamma\hbar, \quad (2.86)$$

la expresión para la magnetización en equilibrio es

$$M_0 = \frac{N\gamma\hbar}{V} \frac{\sum_{m=-s}^s m e^{mu}}{e^{mu}}, \quad (2.87)$$

donde

$$u \equiv \frac{\hbar\omega_0}{\kappa T} \quad (2.88)$$

La expresión (2.87) puede ser simplificada, debido a que las energías nucleares son mucho más pequeñas que las energías térmicas a temperatura ambiente, tomando una aproximación a primer término resulta

$$M_0 \simeq \frac{1}{4} \rho_0 \frac{\gamma^2 \hbar^2}{\kappa T} B_0 \quad (\hbar\omega_0 \ll \kappa T) \quad (2.89)$$

En términos de la diferencia de espines paralelos $N(\uparrow)$ y anti-paralelos $N(\downarrow)$ al campo externo, sería

$$\Delta N = N(\uparrow) - N(\downarrow) = N(P_+ - P_-) \simeq \frac{Nu}{2}, \quad (2.90)$$

donde la probabilidad de Boltzmann para los dos estados de espines ($m = \pm 1/2$ o $\epsilon = \pm \frac{1}{2} \hbar\omega_0$) es

$$P_{\pm} = \frac{e^{\pm u/2}}{e^{u/2} + e^{-u/2}} \quad (2.91)$$

De la ecuación 2.90, se puede obtener la ecuación de relajación longitudinal 2.33, es decir

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1}, \quad (2.92)$$

2.5. Detección de la señal del vector de magnetización.

La clave para caracterizar la señal de la magnetización macroscópica $M(\vec{r})$ es el proceso de lectura de dicha señal debida a su proporcionalidad con la densidad de núcleos de Hidrógeno [16], $\rho(\vec{r})$. Esto se logra con una codificación espacial de las posiciones de los núcleos de Hidrógeno,

basada en la frecuencia de precesión dependiente del campo magnético externo dada por la ecuación de Larmor (2.8).

La dependencia espacial de un núcleo de Hidrógeno será determinada por el campo magnético externo \vec{B}_0 más un campo magnético que varía linealmente en el espacio paralelo al campo magnético externo, llamado campo gradiente (G), tomado el caso específico en una dimensión, siendo $G_x = \partial B_z(\vec{r})/\partial x$, entonces, es posible usar un gradiente que permita establecer una relación entre la posición de los núcleos de Hidrógeno a lo largo de una dirección y sus respectivas precesiones

$$B_z(x, t) = B_0 + xG(t), \quad (2.93)$$

$$\omega(x, t) = \omega_0 + \omega_G(x, t), \quad (2.94)$$

donde la dependencia temporal de $G(t)$ se especifica, pues el gradiente puede variar un poco durante la duración de la aplicación del gradiente. Para (2.93) la frecuencia de Larmor varía linealmente por un factor

$$\omega_G(x, t) = \gamma x G(t), \quad (2.95)$$

La fase acumulada, en un tiempo t , debido al gradiente aplicado es

$$\phi_G(x, t) = - \int_0^t dt' \omega_G(x, t') = -\gamma x \int_0^t dt' G(t'), \quad (2.96)$$

recordando que el gradiente se aplica después del pulso de rf en $t = 0$

La señal, con frecuencia de precesión (2.94), es

$$s(t) = \int dx \rho(x) e^{i\phi_G(x, t)} \quad (2.97)$$

Con lo que la señal obtenida es:

$$s(\vec{k}) = \int d^3r \rho(\vec{r}) e^{i2\pi \vec{k} \cdot \vec{r}} \quad (2.98)$$

La ecuación 2.98 codifica fases y frecuencias, y si se aplica una transformada inversa de Fourier a $s(k)$ se obtiene la señal de resonancia magnética.

2.6. Espacio k

Al aplicar los gradientes de codificación espacial se busca caracterizar cada voxel de la muestra, a partir de la función $s(k)$ asociándole una fase específica. Entonces, el espacio k es la representación del contenido en frecuencias espaciales de la muestra, y su valor máximo en cada eje de dicho espacio proporciona la resolución en su correspondiente dirección del espacio real de la muestra [17].

La señal obtenida en MRI de la lectura de $s(k)$ se obtiene a partir de valores discretos de k en un dominio determinado y con el uso de la transformada rápida de Fourier discreta se pueden

obtener valores discretos de la posición de el voxel de la muestra.

Los gradientes se pueden clasificar como gradiente de selección de corte, gradiente de codificación de fase y gradiente de codificación de frecuencia. Tomando un caso específico en donde inmediatamente después de un pulso de excitación de rf se aplica un gradiente de selección de corte en el eje \hat{z} , es decir, G_z . Con lo que, en términos de colocación espacial, se ha pasado de 3D a 2D. Asumiendo por simplicidad que no existe pérdida de la coherencia de fase, después de la aplicación de G_z , los núcleos de Hidrógeno se encuentran precesando en el plano xy con una misma frecuencia y una misma fase.

Si un gradiente en dirección y , los espines que experimenten mayor intensidad de campo comenzarán a precesar más rápido en función de la ecuación de Larmor, de forma que los núcleos de Hidrógeno adquieren diferente fase dependiendo de su posición pues el cambio en la fase es uniforme a lo largo del gradiente aplicado.

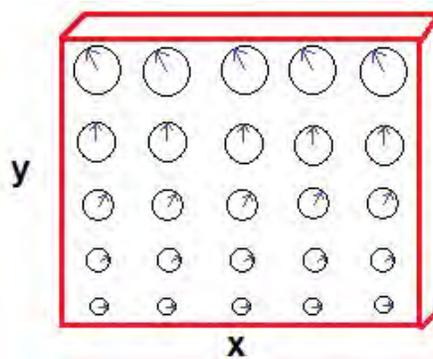


Figura 2.3: El gradiente de codificación de fase G_y incita diferencias de precesiones, con lo que los núcleos de Hidrógeno adquieren distintas fases en función de la intensidad de campo que experimenten.

Cuando el gradiente G_y los núcleos de Hidrógeno precesan con una misma frecuencia, pero se ha modificado la fase de precesión relativa entre ellos, con lo que se ha creado un cambio permanente en la fase. Finalmente para conseguir una caracterización única de cada voxel de la muestra, se aplica un nuevo gradiente a lo largo del eje \hat{x} que modificará la frecuencia de precesión, provocando que cada voxel contenga núcleos de Hidrógeno precesando con una fase y frecuencia específica, permitiendo caracterizar la señal obtenida de cada voxel, en función de la posición en donde se encuentren.

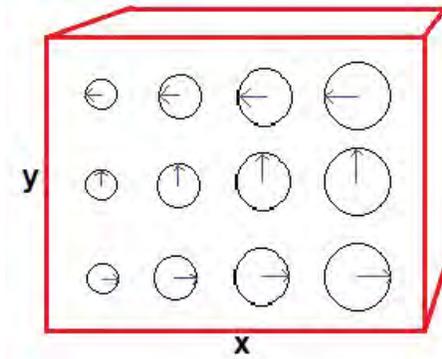


Figura 2.4: Aplicación de un gradiente G_x con lo que los núcleos de Hidrógeno que experimentan mayor intensidad de campo precesan con una mayor frecuencia

Al terminar la aplicación de estos gradientes cada voxel de la muestra puede ser caracterizado en términos de su fase y su frecuencia.

La información de las señales adquiridas con los gradientes se coloca en un plano cartesiano (espacio k), conformado por fases y frecuencias, donde la colección de valores de $k(t)$ caracterizan el llenado de este espacio. La información recolectada con los gradientes con intensidad pequeña estarán colocados cerca del centro del espacio k ($k_x = 0, k_y = 0$), mientras que la información resultante de gradientes con intensidad grande estarán alejados del centro. Entonces con la manipulación de las intensidades de los gradientes es posible realizar el llenado del espacio k [18].

Entonces, el llenado del espacio k se realiza de diferentes formas, de forma cartesiana, eco planar, radial y espiral [19]. La forma del llenado estará determinada por la secuencia de pulsos de forma que la amplitud de los gradientes cubra desde la frecuencia máxima negativa ($-k_x(max)$) hasta la frecuencia máxima positiva ($k_x(max)$), así mismo, desde la fase máxima negativa ($-k_y(max)$) hasta la fase máxima positiva ($k_y(max)$).

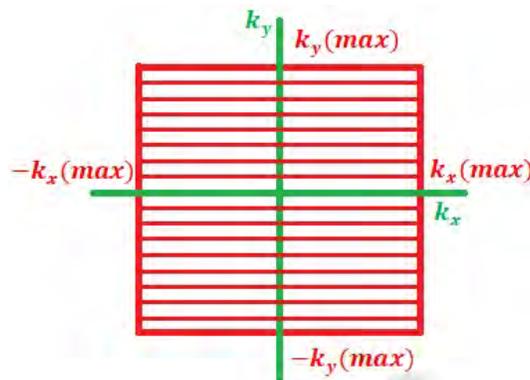


Figura 2.5: Espacio k

La señal es recolectada sobre un set de puntos uniformemente espaciados en el espacio k , en términos de un gradiente constante, es decir, $\Delta k = \frac{\gamma}{2\pi} G_R \Delta t$. El espaciado uniforme entre los puntos de la información Δk es $1/L$, donde L es el campo de visión que es dependiente del tamaño de la muestra, o bien, el intervalo espacial sobre el cual la reconstrucción de la imagen se repite.

Se deben considerar aspectos importantes, para el llenado es necesario que las señales se encuentren discretizadas y en los intervalos de tiempo adecuados. La frecuencia mínima de muestreo adecuada para evitar artefactos en la imagen recibe el nombre de frecuencia de Nyquist. La matriz de puntos recogidos a lo largo de cada eje del espacio k es usualmente en potencia de 2 (es decir, 128, 256 ó 512). Un espacio k más grande resulta en una imagen de mayor resolución mientras que un espacio k lleno solo en su parte central resultaría en una imagen con una pobre resolución, cabe señalar que llenar un espacio k más grande implicaría un mayor tiempo y una disminución del tamaño de cada elemento de la imagen y debido a que hay un número finito de núcleos de Hidrógeno por unidad de volumen, podría generar una pérdida de la señal y por tanto una reducción de la razón señal ruido.

2.7. Secuencias de Pulsos

Una secuencia de pulsos es la obtención de imágenes dependiente de la técnica de MRI utilizada. Contiene las instrucciones del software (pulsos de rf, pulsos gradientes y los tiempos) necesarios para adquirir la información de alguna muestra de manera adecuada.

2.7.1. Secuencia de Pulsos Espín-Eco

La secuencia espín eco (SE) está basada en la aplicación de dos pulsos de rf, un pulso de $\pi/2$ seguido de un pulso π (o pulso de refase) [20]. Se trata de obtener la señal en un lapso de tiempo en donde los espines de Hidrógeno no tengan desfase en sus precesiones debido a las inhomogeneidades del campo magnético externo B_0 , y obtener la mejor señal del vector de magnetización ya que con el pulso de refase se busca que la mayoría de los núcleos de Hidrógeno apunten hacia la misma dirección.

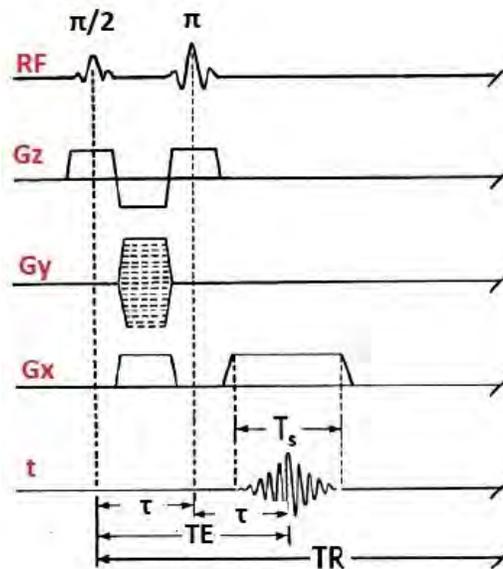


Figura 2.6: Secuencia de pulsos Espín-Eco

En esta secuencia (Figura 2.6), el vector de magnetización de una muestra es volcado por el primer pulso ($\pi/2$) inmediatamente hacia el plano transversal, suponiendo que esto pasa en $t = 0$, tal que, el vector de magnetización los núcleos de Hidrógeno apunten a lo largo del plano \hat{y}' , así, aquellos que se encuentren en diferentes posiciones espaciales \vec{r} comienzan a desfasarse relativamente unos a otros en sus respectivas frecuencias de Larmor, pues experimentan diferentes magnitudes del campo magnético ya que no es exactamente igual a B_0 .

Otro pulso de rf es aplicado con el doble de amplitud (π), aunque de otra forma idéntico al primero es aplicado. Éste segundo pulso se aplica a lo largo del eje \hat{y}' , rotando los núcleos de Hidrógeno alrededor de \hat{y}' por un ángulo π , al tiempo $t = \tau$. Los núcleos de hidrógeno que habían previamente acumulado fase positiva ahora tendrán, al instante después del pulso de π , esa misma fase pero negativa y viceversa.

Después de este pulso, los núcleos de Hidrógeno continúan, después de un tiempo τ , a acumular fase de forma que en el tiempo 2τ lleguen al mismo punto de donde partieron, es decir, apuntando en la misma dirección que inmediatamente después de aplicado el pulso $\pi/2$, el tiempo en el que se refasan es conocido como Tiempo Eco (TE), dado por $T_E \equiv 2\tau$. Como el ritmo en el que la fase es acumulada por cada núcleo de Hidrógeno no cambia, todos los núcleos regresarán a $\phi = 0$ al mismo tiempo, el tiempo eco (TE) y a este realineamiento de los núcleos de Hidrógeno es llamado espín-eco [20].

La señal de la secuencia espín eco (SE) se obtiene entonces al tiempo eco. En general, se requiere de una señal obtenida adecuadamente, por lo que es necesario repetir el experimento un número N de veces y promediar las mediciones para obtener un adecuado resultado final. Para un experimento repetido, la magnetización transversa (y por tanto la señal) dependerá de un tiempo de repetición TR , que determina la cantidad de recuperación de la magnetización longitudinal, pues se ha supuesto que se ha volcado inicialmente al plano transversal. Consecuentemente se debe hacer una adecuada elección del TR , pues si es muy corto, no dará tiempo suficiente para que $M_z(t)$ se relaje a su máximo y si es muy largo la señal será ineficiente.

2.7.2. Secuencia Gradiente Eco.

Similar a la secuencia de pulsos SE, a excepción de que el pulso π usado para el refase de los espines [21]. La secuencia gradiente eco (GE) está basada en la implementación de dos pulsos gradientes para formar un eco similar a la secuencia SE. Su mayor ventaja es que al no utilizar el segundo pulso de π la energía depositada sobre la muestra o paciente es menor, así como el tiempo de obtención de imágenes.

Para lograr el refase de los núcleos de Hidrógeno se puede describir con un caso específico como se muestra en la Figura 2.7 un gradiente constante negativo ($G_z = -G$ para $G > 0$) esta presente en el intervalo del tiempo (t_1, t_2) , esto creará una acumulación de la fase debido a los gradientes para un núcleo de Hidrógeno que se encuentra en z , y al tiempo t , durante la aplicación de un lóbulo del primer gradiente. El segundo lóbulo del gradiente es positivo ($G_z = G$ en términos del mismo parámetro G) el cual se aplica durante el intervalo del tiempo (t_3, t_4) , que es el doble del intervalo (t_1, t_2) . El gradiente eco se ve en la mitad del intervalo de tiempo (t_3, t_4) que es donde la fase regresa a cero. El eco corresponde al tiempo durante el segundo lóbulo gradiente donde el área cubierta bajo el segundo lóbulo justo cancela el área del primer lóbulo.

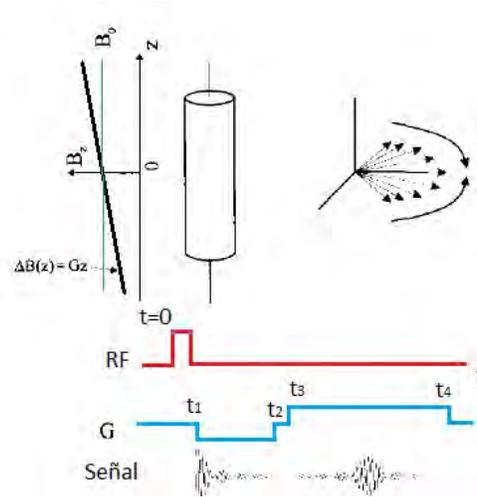


Figura 2.7: Un cilindro que contiene una distribución arbitraria de núcleos de Hidrógeno, donde se obtiene un eco al aplicar dos pulsos gradientes

2.7.3. Secuencia Eco Planar Imaging (EPI)

La secuencia eco-planar (EPI) es una forma de adquisición ultrarrápida, desarrollada por Mansfield en el año 1977 [22]. La recopilación de todos los datos necesarios para reconstruir una imagen razonable utilizando un conjunto o 'tren' de ecos después de una sola excitación de rf con un pulso (o pulsos) de gradiente de codificación de fase corta entre cada eco se conoce como eco imagen plana o EPI. La rapidez de la secuencia deriva de la adquisición de múltiples líneas del espacio k tras un solo pulso de excitación.

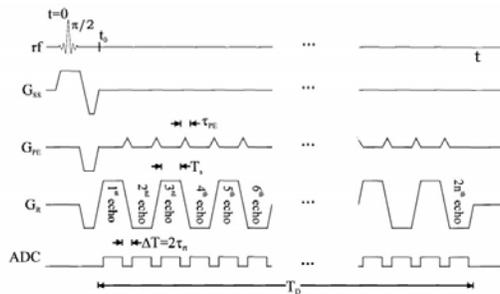


Figura 2.8: Secuencia de pulsos Eco Planar Imaging (EPI)

La Figura 2.8 muestra una secuencia básica EPI donde en el gradiente de codificación de fase se agrega un gradiente en forma triangular entre dos gradientes eco con lo que se logra codificar la siguiente línea del espacio k por el segundo eco y así sucesivamente. Entonces, si se aplican un set de trenes de eco de forma que se complete el llenado del espacio k después de un solo pulso de excitación de rf y con una matriz de baja resolución, la adquisición de la imagen puede durar aproximadamente de 50 a 100 ms.

Uno de los principales problemas con las secuencias EPI el contraste está gobernado por la densidad de espines (núcleos de Hidrógeno) y de T_2^* . Para minimizar estos efectos, deben considerarse tiempos de muestreo reducidos. Sin embargo, al reducir el período de muestreo, también se reduce la relación señal ruido y es necesario aumentar la amplitud del gradiente de lectura para

obtener una resolución específica.

La aplicación clínica más frecuente de las secuencias EPI es la obtención de imágenes del cerebro. La imagenología de difusión basada en imágenes EPI se usa de manera rutinaria para la evaluación de la isquemia cerebral temprana, infartos cerebrales y técnicas avanzadas como las Imágenes por Tensor de Difusión (DTI).

2.8. Instrumentación

Un aspecto relevante en la aplicación de la imagenología por resonancia magnética es la instrumentación implementada en la obtención de las imágenes. Los componentes más importantes están compuestos por un sistema magnético, un sistema de bobinas gradientes, un sistema de radiofrecuencia y por un sistema informático [23].

2.8.1. Sistema magnético

Un imán es el componente básico de un equipo de MRI. Todos los campos magnéticos están medidos en unidades de Tesla (T) o Gauss (1 Tesla = 10,000 Gauss). Los imanes son clasificados en imanes permanentes y electroimanes. En la mayoría de imanes de uso clínico sus intensidades de campo magnético varían desde 1.5T hasta 3T, aunque en la investigación usando modelos animales se pueden encontrar imanes con intensidades de hasta 22T.

Imanes permanentes. Están contruidos a partir de materiales ferromagnéticos, debido a que éste tipo de materiales retienen propiedades magnéticas después de ser expuestas a un campo magnético es posible crear imanes por un periodo extremo de tiempo (años); su principal ventaja es que no requieren de una fuente de poder lo que reduce los costos de operación en la obtención de las imágenes. Sin embargo, se debe tener un cuidado especial en evitar su interacción con materiales ferrosos, pues tales materiales serán atraídos fuertemente por el campo magnético del imán cuya intensidad no puede ser removida para la extracción de dichos materiales.

Electroimanes. Otro tipo de imanes son los electroimanes en los cuales un flujo de corriente sobre alambres producen un campo magnético siguiendo las leyes del electromagnetismo [24], el campo magnético está presente mientras la corriente fluya en los alambres.

Electroimanes superconductores. Son los imanes más comunes hechos de bobinas con materiales superconductores inmersos en un material criogénico, que reduce la resistencia al flujo de la corriente pues mantiene al material a una temperatura cercana a los $20^{\circ}K$. Producen campos magnéticos fuertes y homogéneos con poco poder de corriente. Con la resistencia del material virtualmente eliminada, no se necesita una corriente adicional para mantener la intensidad del campo magnético.

2.8.2. Sistema de bobinas gradientes.

Las bobinas gradientes proporcionan una variación lineal de la intensidad del campo magnético desde un extremo del solenoide al otro [25]. Los gradientes se aplican aplicando corriente a través de la bobina gradiente en una dirección determinada. Esto aumenta o disminuye la intensidad

del campo magnético en ambos lados del isocentro. La amplitud de la pendiente del gradiente está determinada por la magnitud de la corriente que pasa a través de la bobina. Al variar la intensidad del campo magnético, los gradientes proporcionan una variación de la frecuencia de la señal que depende de la posición y, por lo tanto, se utilizan para la selección de cortes, la codificación de frecuencia, la codificación de fase, y en técnicas avanzadas de resonancia magnética. Las bobinas gradientes son alimentadas por amplificadores gradientes. Las fallas en las bobinas gradientes o los amplificadores de gradiente pueden provocar distorsiones geométricas en la imagen de IRM. La intensidad del gradiente se puede expresar en unidades de Gauss/centímetros [G/cm] o militeslas/metro [mT/m].

2.8.3. Sistema de radiofrecuencia.

El sistema a radiofrecuencia incluye los componentes encargados de la transmisión de los pulsos de radiofrecuencia, que están igualados a la frecuencia de resonancia de los núcleos de Hidrógeno. La energía requerida para producir la resonancia de los núcleos de Hidrógeno se expresa como una frecuencia y puede calcularse mediante la ecuación de Larmor (ecuación 2.8). Los núcleos de Hidrógeno absorben energía de estos pulsos de radiofrecuencia y cuando se deja de emitir estos pulsos los núcleos de Hidrógeno emiten la energía absorbida emitiendo una señal que es captada por una bobinas de recepción sintonizadas (dentro de la misma antena de radiofrecuencia) a la frecuencia de resonancia de los núcleos de Hidrógeno, esta es la señal que se convierte en imágenes [26].

Existen diferentes tipos de antenas de radiofrecuencia, conocidas como antenas de volumen y antenas de superficie.

2.8.4. Sistema informático.

El sistema informático se compone de un ordenador desde donde se controlan las secuencias de pulsos, o bien, los tiempos donde las bobinas gradientes se encienden y se apagan, así como coordinar la antena de radiofrecuencia para emitir energía (en forma de pulsos de radiofrecuencia) y recibir la energía emitida de los núcleos de Hidrógeno. Es en el sistema informático donde se realiza el post-procesamiento de las señales para formar las imágenes.

Capítulo 3

Difusión

La difusión es un proceso de transporte de masa, que da como resultado una mezcla molecular o de partículas sin requerir movimiento a granel. La ley física que describe este fenómeno es la primera ley de Fick [27], la cual relaciona el flujo con cualquier diferencia de concentración a través de la relación

$$\vec{J} = -D\nabla C, \quad (3.1)$$

donde \vec{J} es el flujo neto de partículas, C es la concentración de partículas y una constante de proporcionalidad, D , que se llama el 'coeficiente de difusión'. Esta ley denota la noción de que las partículas fluyen desde regiones de alta concentración a baja concentración. A nivel molecular, los resultados de mezcla difusivos únicamente de colisiones entre átomos o moléculas en el estado líquido o gaseoso. Sin embargo la primera ley de Fick, implica que cuando los gradientes de temperatura o concentración desaparecen, no hay flujo neto. Por otro lado el movimiento Browniano [28] establece que aunque el flujo neto se desvanece, los movimientos microscópicos de la molécula aún persisten; es solo que, en promedio, no hay flujo molecular neto en equilibrio.

Posteriormente Einstein [29] quien concilió las ideas de Fick y Brown usando un marco probabilístico para describir el movimiento de un conjunto de partículas en proceso de difusión, introduciendo una 'distribución de desplazamiento' con el cual fue capaz de derivar una relación entre el desplazamiento cuadrático medio de las partículas, que caracteriza su movimiento browniano y el coeficiente de difusión clásico, D , que aparece en la segunda ley de Fick, dada por

$$\langle x^n \rangle = 2nD\Delta, \quad (3.2)$$

donde $\langle r^n \rangle$ es el desplazamiento medio cuadrado de las partículas durante un tiempo de difusión, Δ , D es el mismo coeficiente de difusión clásico que aparece en la primera ley de Fick y n representa las dimensiones del espacio.

En resonancia magnética no se mide un coeficiente de difusión directamente a partir de la señal obtenida de la resonancia magnética, en vez, se infiere a partir de las observaciones de los desplazamientos medios cuadráticos que experimentan los núcleos de Hidrógeno. La resonancia magnética es capaz de caracterizar la difusión de las moléculas extracelulares de agua con el uso de secuencias de pulso con ponderación en difusión. En 1965 Stejskal y Tanner introdujeron los conceptos básicos para la ponderación por difusión (Figura 3.1) [30].

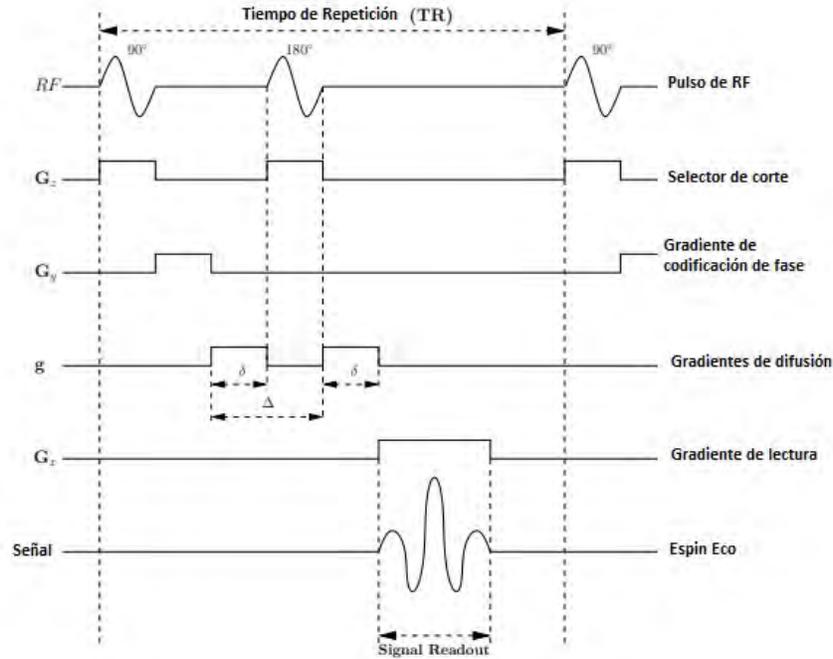


Figura 3.1: Secuencia de pulsos de Stejskal-Tanner.

¿ Como se obtiene la señal ponderada en difusión?. Después del pulso de excitación de 90° ($\frac{\pi}{2}$), se aplica un campo gradiente que induce un cambio de fase neto (2.96) sobre un núcleo de Hidrógeno dado simplemente por,

$$\phi_1 = -\gamma\delta gr_1, \quad (3.3)$$

donde δ = duración del pulso, g = la amplitud de un campo gradiente, r_1 = la posición del núcleo de Hidrógeno a un tiempo dado y Δ = tiempo de difusión. De forma análoga, si el núcleo de Hidrógeno se sitúa en la posición r_2 durante la aplicación de un segundo pulso, el cambio de fase neto debido al segundo pulso vendría dado por

$$\phi_2 = -\gamma\delta gr_2 \quad (3.4)$$

El pulso rf de 180° (π) aplicado entre los dos pulsos gradientes invierte el cambio de fase inducido por el primer pulso de gradiente. Por lo tanto, el cambio de fase neto total que experimenta el núcleo de Hidrógeno sería

$$\phi_2 - \phi_1 = -\gamma\delta g(r_2 - r_1) \quad (3.5)$$

Si el núcleo de Hidrógeno permanece estacionario, es decir, cuando $r_1 = r_2$, no se tendrá un cambio de fase neto. En este caso, la señal del vector de magnetización de este núcleo de Hidrógeno en el tiempo eco no cambia (excepto por los decaimientos de T1 y T2 que ocurre a lo largo de

la secuencia). Sin embargo, si este núcleo de Hidrógeno experimenta un movimiento Browniano a través de un volumen excitado, el cambio de fase que ganó durante la aplicación del primer gradiente, no se cancela completamente bajo la acción del segundo gradiente. Esta cancelación incompleta da como resultado una dispersión de fase o una propagación de fases entre la población de núcleos de Hidrógeno que se mueven aleatoriamente. Por lo tanto, la señal global, dada por la suma de los momentos magnéticos de todos los núcleos, se atenúa debido a la incoherencia en las orientaciones de los momentos magnéticos individuales.

Entonces, si se tienen núcleos de Hidrógeno desplazados como resultado del movimiento Browniano la señal obtenida en cada voxel es atenuada exponencialmente por el producto del coeficiente de difusión D y un factor conocido como b que está en función de los gradientes ponderantes de difusión, es decir

$$S_{TE} = S_0 e^{-bD}, \quad (3.6)$$

donde S_0 es la señal obtenida sin la aplicación de los gradientes ponderantes de difusión, S_{dif} es la señal obtenida por difusión en un tiempo eco y para b su ecuación generalizada es

$$b = \int |\kappa(t)|^2 dt \quad (3.7)$$

Para el caso particular de los gradientes de difusión rectangulares usados en la secuencia de pulsos exhibidos en la Figura 3.1 adquiere un valor de [31]

$$b = (\gamma g \Delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (3.8)$$

A partir de la ecuación (3.6) se puede inferir un coeficiente de difusión dependiente de la dirección en que fueron aplicados los gradientes de difusión, es decir,

$$D = \frac{\ln(S_0/S_{TE})}{b} \quad (3.9)$$

Para describir la difusión de un tejido en tres dimensiones, como por ejemplo la materia blanca en el cerebro humano donde sus fibras están orientadas en varias direcciones, es necesario aplicar una secuencia de pulsos donde se apliquen los gradientes de difusión en al menos 6 direcciones se puede formar un tensor de difusión y la ecuación (3.6) adquiere la forma

$$S_{TE} = S_0 e^{-(\gamma \delta g)^2 [\Delta - \delta/3] (\hat{g}^T D \hat{g})}, \quad (3.10)$$

con $\hat{g} = (\hat{x}, \hat{y}, \hat{z})$, un vector unitario que indica la dirección en que se aplica el valor de b . Es posible reescribir la ecuación (3.10) como

$$\ln \left(\frac{S_{TE}}{S_0} \right) = - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij} D_{ij} = - (b_{xx} D_{xx} + 2b_{xy} D_{xy} + b_{yy} D_{yy} + 2b_{xz} D_{xz} + 2b_{yz} D_{yz} + b_{zz} D_{zz}) \quad (3.11)$$

Con lo que la matriz de los coeficientes de difusión es

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

Los elementos diagonales de esta matriz corresponden a las principales difusividades a lo largo de los tres ejes ortogonales, mientras que los elementos fuera de la diagonal son las correlaciones (covarianzas) entre los desplazamientos ejercidos por los núcleos de Hidrógeno entre los ejes ortogonales. Los ejes ortogonales están descritos por sus tres eigenvectores ε_1 , ε_2 y ε_3 y las difusividades principales efectivas por sus eigenvalores (positivos) λ_1 , λ_2 y λ_3 , de forma que

$$D\varepsilon_i = \lambda_i\varepsilon_i, \quad \text{para } i = 1, 2, 3, \quad (3.13)$$

de forma matricial, esto es

$$DE = E\Lambda, \quad \text{con } E = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3) \quad \text{y} \quad \Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}, \quad (3.14)$$

donde Λ es la matriz diagonal de los eigenvalores y E es la matriz de los eigenvectores ortogonales, arreglados en columnas.

Como es necesario describir tejidos en donde los desplazamientos de los núcleos de Hidrógeno no son iguales en todas direcciones como en un medio isotrópico, sino más bien sus movimientos Brownianos se darán en su mayoría en una dirección preferente a lo largo del eje mayor paralelo de un medio anisotrópico, el tensor de difusión se puede ver como un elipsoide de difusión, es decir, una superficie que describe el desplazamiento medio cuadrático que un núcleo de Hidrógeno realizará con la misma probabilidad a partir de un origen. Entonces, los ejes de este elipsoide se escalan de acuerdo a la raíz cuadrada de los eigenvalores (Figura 3.2).

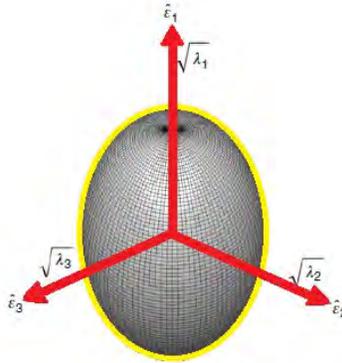


Figura 3.2: Elipsoide de difusión que describe el desplazamiento recorrido por un núcleo de Hidrógeno con igual probabilidad a partir de un origen. Los eigenvalores se acomodan de acuerdo a su magnitud, de tal forma que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$

3.1. Tensor de Difusión

Para poder estimar el tensor de difusión, es necesario calcular el acoplamiento entre la atenuación de la señal y los elementos respectivos de este tensor para una amplitud dada, duración y separación de los gradientes ponderantes de difusión dada por el valor de b . Dado que la matriz de los coeficientes de difusión es de dimensiones 3×3 , se necesita una matriz correspondiente a los valores b , llamada matriz- b que es una matriz simétrica de 3×3 , entonces la ecuación (3.6) se puede reescribir para un medio anisotrópico de la forma [32]

$$\frac{S_{TE}}{S_0} = \exp \begin{pmatrix} -b_{xx}D_{xx} & -b_{yy}D_{yy} & -b_{zz}D_{zz} \\ -2b_{xy}D_{xy} & -2b_{xz}D_{xz} & -2b_{yz}D_{yz} \end{pmatrix} \quad (3.15)$$

Como el tensor es simétrico ($D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ y $D_{yz} = D_{zy}$) solo se necesita determinar seis elementos desconocidos [33] obtenidos al aplicar los gradientes ponderantes de difusión en al menos 6 direcciones.

El tensor ahora puede ser estimado a partir de una serie de señales (transformadas logarítmicamente) ponderadas por difusión usando una regresión lineal. Si χ es un vector que contiene las intensidades de la señales transformadas logarítmicamente, B es una matriz donde el número de filas equivalen a el número de mediciones de la señal y seis columnas (que contienen los elementos únicos de la matriz-b para cada medición), o bien

$$B = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & 2b_{xy}^2 & 2b_{xz}^1 & b_{yy}^1 & 2b_{yz}^1 & b_{zz}^1 \\ b_{xx}^2 & 2b_{xy}^2 & 2b_{xz}^2 & b_{yy}^2 & 2b_{yz}^2 & b_{zz}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{xx}^N & 2b_{xy}^N & 2b_{xz}^N & b_{yy}^N & 2b_{yz}^N & b_{zz}^N \end{bmatrix}, \quad (3.16)$$

y D es un vector que contiene los elementos del tensor de difusión, es decir,

$$D = [D_{xx}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yy}, D_{yz}, D_{zz}]^T, \quad (3.17)$$

con lo que la relación entre las señales observadas y los elementos del tensor de difusión se puede ver como

$$\chi = BD, \quad (3.18)$$

y al aplicar una regresión de mínimos cuadrados, D sería

$$D = (B^T B)^{-1} B^T \chi \quad (3.19)$$

Sin embargo, esta aproximación asume homocedasticidad (es decir, la varianza debido al ruido en la imagen se espera sea el mismo para cada medición, como los niveles de ruido en Resonancia Magnética en general, no dependen en la magnitud de la señal). Entonces para introducir la homocedasticidad se toma la transformada logarítmica de la señal para tomar esto como un problema lineal, de forma que los elementos de χ tengan una varianza mayor para intensidades de señales bajas y viceversa. Consecuentemente, una aproximación de mínimos cuadrados ponderados (WLS) pondera las mediciones por sus estimaciones de errores corregidos, esto es,

$$D = (B^T \Sigma^{-1} B)^{-1} B^T \Sigma^{-1} \chi, \quad (3.20)$$

donde Σ contiene los errores recíprocos de las intensidades de las señales transformadas logarítmicamente [34].

3.2. Parámetros de Difusión

A partir del tensor de difusión, es posible obtener parámetros que permitan describir la difusión de los núcleos de Hidrógeno en cada voxel de una imagen de Resonancia Magnética.

Difusividad Media (MD)

La difusividad media es el promedio de la suma entre los tres eigenvalores diagonales, este parámetro se puede ver como la difusividad media promediada de forma orientada.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (3.21)$$

Difusividad Axial (AD)

La difusividad axial se da a lo largo del eje principal, λ_1 . Este parámetro se puede asociar al estado axonal en la materia blanca.

Difusividad Radial (RD)

La difusividad radial es la magnitud de la difusión del agua perpendicular al tracto asociado con lo eigenvalores λ_2 y λ_3 . Este parámetro se puede asociar al estado de mielinización en los axones que conectan a las neuronas en el cerebro humano [35].

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (3.22)$$

Anisotropía Fraccional (FA)

La anisotropía fraccional es la varianza de los tres eigenvalores alrededor de la difusividad media o el promedio de los tres eigenvalores en cada voxel. Este parámetro está normalizado de forma que refleje el nivel de anisotropía del medio en los voxeles, varía de 0 que indica que la difusión es isotrópica, es decir, la magnitud de la difusión es la misma en todas direcciones a 1 indicando que la difusión es totalmente anisotrópica, es decir, solo se da en una sola dirección y está totalmente restringida a ir hacia cualquier otra dirección [36].

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (3.23)$$

3.3. Espacio q

Es posible introducir una nueva cantidad que puede atribuirse únicamente a la difusión, $E(q)$, donde $q = \gamma\delta g$, llamada atenuación de la señal, en vez de tratar con la propia señal de resonancia magnética. $E(q)$ se obtiene dividiendo la señal atenuada por difusión, $S(q)$, por la señal en ausencia de gradientes, $S_0 = S(0)$, es decir, $E(q) = S(q)/S_0$. Dado que la atenuación de la señal relacionada con la relajación es aproximadamente independiente a la de los gradientes de difusión aplicados, dividir $S(q)$ por S_0 elimina los efectos de relajación, y la dependencia q de $E(q)$ puede atribuirse solamente a la difusión. La atenuación de la señal de RM viene dada por

$$E(q) = \int \rho(\vec{r}) \int P_{\Delta}(\vec{r}, \vec{R}) e^{-iq(\vec{R}-\vec{r})} dRdr, \quad (3.24)$$

con $\rho(\vec{r})$, es la densidad de espines en el momento de la aplicación del primer pulso que cuantifica la probabilidad de encontrar un espín en la posición R . La segunda función, $P_{\Delta}(\vec{r}, \vec{R})$,

es el propagador de difusión (función de Green) que denota la probabilidad de que un núcleo de Hidrógeno ubicado inicialmente en la posición r termine en la posición R después de un tiempo Δ dada por la separación de la aplicación de los dos gradientes ponderantes de difusión. Estas dos funciones están relacionadas a través de la expresión.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P_{\Delta}(\vec{r}', \vec{R}) = \rho(\vec{R}), \quad (3.25)$$

si el tiempo de difusión es muy largo, un espín puede atravesar cualquier ubicación en el espacio con la misma probabilidad. La cantidad restante en (3.24),

$$e^{-iq(R-r)} = \cos(q(R-r)) - i\text{sen}(q(R-r)), \quad (3.26)$$

donde $i^2 = -1$, es el 'kernel de Fourier' que se utiliza, por ejemplo, para obtener la respuesta de frecuencia de una señal dependiente del tiempo. Aquí, los componentes real (coseno) e imaginario (seno) del kernel de Fourier representan, respectivamente, los componentes x e y del vector de magnetización transversal, y la integración representa la suma de todos posibles desplazamientos en el conjunto.

Observando la ecuación (3.10) tiene la forma de una distribución Gaussiana en tres dimensiones, es decir,

$$f(x) = e^{x^T A x} \quad (3.27)$$

Si la difusión es libre, el propagador es gaussiano y la atenuación de la señal de RM está dada por otro gaussiano, $E(q) = e^{-q^2 D \Delta}$. Para un medio anisotrópico, el propagador debe ser representado como una función de densidad de probabilidad Gaussiana, dado por

$$P(\vec{R} | \vec{r}', \tau) = \frac{1}{\sqrt{|D(\tau)|(4\pi\tau)^3}} \exp \left[\frac{-(\vec{R} - \vec{r}')^T D^{-1} (\vec{R} - \vec{r}')}{4\tau} \right] \quad (3.28)$$

Esta distribución solo se cumple para medios isotrópicos, con lo que es necesario adaptarla para medios anisotrópicos, para esto, la forma cuadrática en el exponente de (3.28) se reduce por 1/2 con lo que el elipsoide de difusión sea más efectivo en describir medios isotrópicos [37], es decir

$$\frac{(\vec{R} - \vec{r}')^T D^{-1} (\vec{R} - \vec{r}')}{2\tau} = 1 \quad (3.29)$$

La forma de este elipsoide efectivo de difusión tiene una interpretación física, imaginando un tejido homogéneo anisotrópico con un tensor de difusión $D = D_{ef}(\tau)$, la ecuación (3.29) define una superficie de desplazamientos traslacionales promedios constantes de los núcleos de Hidrógeno al tiempo $t = \tau$. De forma explícita esto se ve al transformar las coordenadas a partir del marco de referencia del laboratorio (r) en el cual los componentes de $D_{ef}(\tau)$ son medidos al marco de referencia de las fibras (r') dentro de un voxel centrado en r , usando la transformación

$$\vec{r}' = E^T (\vec{R} - \vec{r}') \quad (3.30)$$

Usando las ecuaciones (3.30) y (3.14), la forma cuadrática en (3.29) se convierte en

$$\frac{(\vec{r}')^T \Lambda \vec{r}'}{2\tau} = 1 \quad (3.31)$$

Al expandir (3.31) se tiene

$$\left(\frac{x'}{\sqrt{2\lambda_1\tau}}\right)^2 + \left(\frac{y'}{\sqrt{2\lambda_2\tau}}\right)^2 + \left(\frac{z'}{\sqrt{2\lambda_3\tau}}\right)^2 = 1 \quad (3.32)$$

Entonces, en el marco de referencia de las fibras, donde la distribución de los desplazamientos se vuelven no correlacionados y las direcciones de los tejidos coinciden con los ejes principales del elipsoide de difusión. El eje mayor del elipsoide de (3.32) es la distancia de difusión efectiva promedio ($\sqrt{\langle (r'_i)^2 \rangle} = \sqrt{2\lambda_i\tau}$) en las tres direcciones principales al tiempo τ .

A partir de q se crea un espacio que puede ser comparado con la relación del espacio κ , la diferencia entre estos espacios es la forma en que se codifican, mientras el espacio κ se codifica con el gradiente de lectura, el espacio q esta definido por el gradiente de difusión.

3.3.1. Construcción del espacio q

Combinando las relaciones del espacio κ y el espacio q , las cuales están basadas en la relación de Fourier entre la señal de resonancia magnética por difusión $S(\vec{\kappa}, \vec{q})$, la densidad de espines $\rho(\vec{r})$ y el propagador promedio $P_\Delta(\vec{r}, \vec{R})$ en el tiempo de difusión Δ [38],

$$S(\vec{\kappa}, \vec{q}) = \int \rho(r) e^{i2\pi\vec{\kappa}\cdot\vec{r}} \int P_\Delta(r, R) e^{i2\pi\vec{q}\cdot\vec{R}} dR dr, \quad (3.33)$$

donde r es la coordenada del voxel y R es el desplazamiento de difusión. La reconstrucción del espacio κ resulta en una imagen con ponderación por difusión $W(\vec{r}, \vec{q})$, que revela el propagador promedios subyacente en cada voxel

$$W(\vec{r}, \vec{q}) = \int \rho(r) P_\Delta(r, R) e^{i2\pi\vec{q}\cdot\vec{R}} dR \quad (3.34)$$

Para representar el propagador promedio en términos de la cantidad de núcleos de Hidrógeno, se introduce una función de densidad de espines $Q(r, R)$, que se estima al escalar el $P_\Delta(r, R)$ con la función de densidad $\rho(r)$, es decir, $Q(r, R) = \rho(r)P_\Delta(r, R)$. Debido a que $Q(r, R)$ debe ser real, $W(r, q)$ es simétrico en el espacio q , o bien, $W(r, q) = W(r, -q)$, se puede tomar la parte real de (3.34)

$$Q(\vec{r}, \vec{R}) = \int W(r, q) \cos(2\pi\vec{q}\cdot\vec{R}) dq \quad (3.35)$$

A partir de (3.35) se puede calcular la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión en una dirección en particular \hat{u} , resulta en

$$\psi_Q(\vec{r}, \hat{u}) = \int_0^{L_\Delta} Q(\vec{r}, L\hat{u}) dL, \quad (3.36)$$

donde L_Δ es la longitud de muestreo por difusión. La ecuación (3.36) es una función de distribución de orientaciones (SDF) de los núcleos de Hidrógeno.

La razón de tomar una distribución de probabilidades de los desplazamientos de los núcleos de Hidrógeno, es debido a que en un voxel cuyo tamaño aproximado en la mayoría de imágenes de resonancia magnética es de $(2,5 \times 2,5 \times 2,5)mm$, mientras que el radio de los axones de materia blanca en el cerebro están en el rango de $(0,1 - 10\mu m)$, lo que implicaría que un voxel puede contener una gran cantidad de fibras de materia blanca que pueden tener diferentes direcciones de difusión, por tanto, esta descripción de distribución de orientaciones puede describir de mejor manera la difusión en la materia blanca del cerebro.

Combinando (3.35) y (3.36) e integrando el parámetro de la longitud L a partir de 0 a L_Δ resulta la relación entre las imágenes adquiridas ponderadas por difusión $W(\vec{r}, \vec{q})$ y la SDF

$$\psi_Q(\vec{r}, \hat{u}) = \int_0^{L_\Delta} \int W(\vec{r}, \vec{q}) \cos(2\pi L \vec{q} \cdot \hat{u}) dq dL = L_\Delta \int W(\vec{r}, \vec{q}) \text{sinc}(2\pi L_\Delta \vec{q} \cdot \hat{u}) \quad (3.37)$$

Esta ecuación (3.37) muestra que en general, la SDF está compuesta por una serie de bases de SDF's en forma de funciones sinc ponderadas por $\vec{q} \cdot \hat{u}$, el cálculo incluyendo la suma sobre todas las bases de SDF, entonces

$$\psi_m(\vec{r}, \hat{u}) = A_q L_\Delta \sum_q W(\vec{r}, \vec{q}) \text{sinc}(2\pi L_\Delta \vec{q} \cdot \hat{u}), \quad (3.38)$$

con A_q un término constante de área para la cuadratura. Si la difusión sigue una distribución Gaussiana, la longitud de la difusión es $(6Dt)^{1/2}$, donde D es el coeficiente de difusión y t el tiempo de difusión efectivo $(\Delta - \delta/3)$. Esta longitud de difusión se puede usar como unidad de L_Δ , es decir, $L_\Delta = \sigma(6Dt)^{1/2}$, con σ un valor ajustable (por ejemplo, si $\sigma = 1,25$ entonces 80 por ciento de la distribución de la difusión será abarcada en la SDF). Con la introducción de σ se puede reemplazar L_Δ en (3.38) por $\sigma(6Dt)^{1/2}$, resultando en la ecuación de reconstrucción [39]

$$\psi_m = A_q L_\Delta \sum_q W(\vec{r}, \vec{q}) \text{sinc} \left(\sigma \sqrt{6D \cdot b(q)} \cdot \frac{\vec{q}}{|q|} \cdot \hat{u} \right) \quad (3.39)$$

A partir del espacio q se puede obtener su respectiva anisotropía fraccional generalizada análoga (GFA) a la obtenida por DTI. a partir de una función de distribución de orientaciones de difusión (dODF). La dODF está definida como

$$\psi(\hat{r}) = \frac{1}{Z} \int_0^\infty P(\alpha \hat{r}) d\alpha, \quad (3.40)$$

donde Z es una constante de normalización adimensional, \hat{u} es un vector unitario y P es la ecuación 3.28. Entonces la GFA es

$$GFA = \left| \frac{\int (\psi(\hat{r}) - \bar{\psi})^2 d\hat{r}}{\int \psi(\hat{r}) d\hat{r}} \right|^{1/2}, \quad (3.41)$$

$$\text{con } \bar{\psi} = \frac{1}{4\pi} \int \psi(\hat{r}) d\hat{r}.$$

Capítulo 4

Conectometría

En el cerebro humano, las neuronas se encuentran en un arreglo de múltiples regiones o áreas distintas, de las cuales actualmente se han identificado alrededor de 100 diferentes subdivisiones [40], en las cuales se han tomado tradicionalmente a la materia blanca del sistema nervioso central como un marcador de la cantidad de conectividad presente [41]. La organización estructural de la materia blanca ha sido investigada previamente a través de la disección, métodos degenerativos y seguimiento axonal [42].

Actualmente la neurociencia requiere de técnicas para mapear las conexiones entre las neuronas, los numerosos componentes anatómicos del cerebro y sus acoplamientos físicos que son de importancia crítica para su actividad funcional [43]. Los enlaces estructurales entre los elementos de los sistemas neuronales canalizan sus interacciones dinámicas y restringen los caminos a través de los cuales las neuronas pueden comunicarse y compartir información.

4.1. Teoría de gráficas

La resonancia magnética tomando un enfoque de teoría de gráficas permite obtener dichas descripciones *in vivo* de forma no invasiva [44] a partir de imágenes anatómicas y de imágenes ponderadas por difusión.

Una gráfica se define como un conjunto de nodos vértices vinculados por bordes (interconexiones entre un par de nodos). Para aplicar la teoría de gráficas en el cerebro humano, es necesario definir los respectivos nodos, esto puede realizarse al parcelarse el cerebro humano por regiones anatómicas definidas [45]. Después de la parcelación, se estima una medida continua de asociación entre los nodos o la probabilidad de conexión entre dos regiones de un conjunto de imágenes ponderadas por difusión, con lo que se puede formar una matriz adyacente de asociación al compilar todas las asociaciones entre pares de nodos. A esta matriz adyacente se le puede aplicar un límite a cada elemento de esta matriz para producir una matriz adyacente binaria Figura 4.1. Finalmente, se pueden calcular parámetros de red, los cuales deben ser comparados con la distribución (nula) de parámetros equivalentes conteniendo el mismo número de nodos y bordes. Las pruebas estadísticas de los parámetros de red estimados en redes aleatorias pueden realizarse mejor mediante métodos de permutación o remuestreo de inferencia no paramétrica dada la falta de teoría estadística sobre la distribución de la mayoría de las métricas de red.

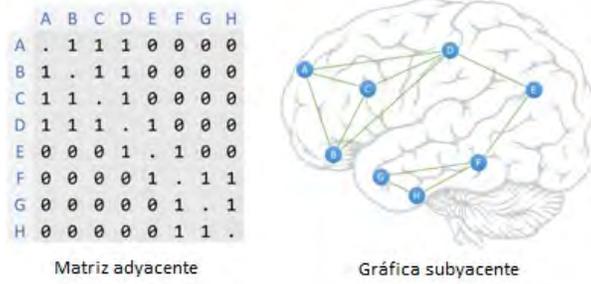


Figura 4.1: Matriz adyacente binaria (0 indica que no hay conexión entre nodos y 1 indica que existe una conexión) que indica las conexiones de materia blanca entre regiones cerebrales

La teoría de gráficas se enfatiza en patrones de conectividad topológicos, las distancias topológicas y físicas entre los elementos de esta red del cerebro están a menudo intrínsecamente relacionadas [46], o bien, las regiones cerebrales que están espacialmente cercas tienen mayor probabilidad relativa de estar conectadas.

4.2. Análisis de conectometría

Estudios que actualmente se encuentran en desarrollo han intentado mapear las redes estructurales de materia blanca mapeadas conocido como conectoma humano a partir de la teoría de gráficas [47], se han desarrollado software para el análisis de conectometría cerebral con imágenes de resonancia magnética ponderadas por difusión, en este trabajo se uso el software DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org/>) [48].

El análisis de conectividad se basa en el concepto conocido como conectoma humano o el mapeo de conexiones entre distintas regiones cerebrales. Para llevar a cabo dicho análisis, la información obtenida a partir de imágenes de resonancia magnética por difusión se pasa a un espacio común definido por un atlas parcelado del cerebro humano, es decir, hacer que la información de la SDF de el espacio de la imagen coincida con el espacio del atlas a través de una función de conservación de núcleos de Hidrógeno, este proceso se conoce como mapeo diefomorfo. Estableciendo los nodos para poder aplicar la teoría de gráficas.

El mapeo diefomorfo sigue la función $\varphi(\vec{r}_s) = \vec{r}_a$, donde $(\varphi : R^3 \rightarrow R^3)$ es la función de mapeo y \vec{r}_s es la coordenada en el espacio de la imagen de un sujeto y \vec{r}_a es la coordenada en el espacio del atlas. Esta función de mapeo debe cumplir dos requisitos: φ tiene inversa φ^{-1} y ambas deben ser diferenciables, de modo que para cualquier punto \vec{r}_s exista su punto correspondiente en $\varphi(\vec{r}_s)$ en el espacio del atlas y la matriz Jacobiana $J_\varphi(r_s)$ pueda ser evaluada en r_s . La función de densidad, ecuación (3.35), que representa el número de núcleos de Hidrógeno que se mueven de la coordenada \vec{r}_s a la coordenada $\vec{r}_{s'}$ en el tiempo de difusión, o bien, $Q(\vec{r}_s, \vec{r}_{s'})$, debe ser equivalente a la función de densidad en el espacio del mapa $Q(\vec{r}_a, \vec{r}_{a'})$, donde $\varphi(\vec{r}_s) = \vec{r}_a$ y $\varphi(\vec{r}_{s'}) = \vec{r}_{a'}$, es decir, se busca una conservación de los núcleos de Hidrógeno que se difusan como

$$Q_s(\vec{r}_s, \vec{r}_{s'})dr_s = Q_s(\vec{r}_a, \vec{r}_{a'})dr_a, \quad (4.1)$$

donde dr_s y dr_a son los elementos diferenciales de volumen respectivos de cada espacio. Reemplazando dr_s/dr_a por el determinante Jacobiano $|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_s)|$ se obtiene

$$Q_s(\vec{r}_s, \vec{r}_{s'}) = Q_s(\vec{r}_a, \vec{r}_{a'}) |J_{\varphi^{-1}}(r_s)|^{-1}, \quad (4.2)$$

con $|J_{\varphi^{-1}}(r_s)|^{-1}$ el inverso de la matriz Jacobiana de φ^{-1} en r_s . La SDF (ecuación 3.36) se obtiene en el espacio de la imagen

$$\psi_s(\vec{r}_s, \hat{u}) = \int_0^L Q_s(\vec{r}_s, \vec{r}_s + r\hat{u}) dr \quad (4.3)$$

Sin embargo para la SDF del espacio del atlas, se deben considerar los efectos de escala en la variable de desplazamiento r debido al mapeo diefomorfo como

$$\psi(\vec{r}_a, \hat{u}) = \int_0^L Q_a(\vec{r}_a, \vec{r}_a + \|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|^{-1}r\hat{u}) dr, \quad (4.4)$$

donde $\|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|$ es el vector normal del vector transformado $J_{\varphi^{-1}}(r_a)\hat{v}$. El término adicional $\|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|^{-1}$ se añade para cancelar el efecto de escala del mapeo. Introduciendo la ecuación (4.2) en (4.4), se obtiene

$$\psi_a(\vec{r}_a, \hat{v}) = \int_0^L Q_s(\varphi^{-1}(\vec{r}_a), \varphi^{-1}(\vec{r}_a + \|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|^{-1}\vec{r}\hat{v})) |J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)| dr \quad (4.5)$$

El término $\varphi^{-1}(\vec{r}_a + \|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|^{-1}\vec{r}\hat{v})$ se puede aproximar con una expansión de Taylor a primer orden, al usar esta aproximación la relación entre ψ_a y ψ_s queda

$$\psi_a(\vec{r}_a, \hat{v}) = |J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)| \psi_s \left(\varphi^{-1}(\vec{r}_a), \frac{J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}}{\|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|} \right) \quad (4.6)$$

La ecuación (4.6) se puede introducir en la ecuación (3.39) de la reconstrucción del espacio q resultando la ecuación para la transformación del espacio diefomorfo (QSDR) [49] que calcula directamente las SDF transformadas en el espacio del atlas a partir de las señales de resonancia magnética ponderadas por difusión.

$$\psi_a(\vec{r}_a, \hat{v}) = |J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)| Z_0 \sum_i W_i(\varphi^{-1}(\vec{r}_a)) \text{sinc} \left(\sigma \sqrt{6Db_i} < g_i, \frac{J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}}{\|J_{\varphi^{-1}}(\vec{r}_a)\hat{v}\|} > \right), \quad (4.7)$$

donde se toma Z_0 constante estimada para la señal de difusión para las moléculas de agua libres (núcleos de Hidrógeno).

Una vez que se ha realizado la transformación al espacio del atlas, es necesario realizar un análisis cuantitativo, que pueda caracterizar la difusión en las poblaciones de fibras de materia blanca. A partir de la SDF se puede obtener un nuevo parámetro de difusión llamado Anisotropía Cuantitativa (QA). QA está definida como la cantidad de núcleos de Hidrógeno que se difusan a lo largo de una dirección y sigue la igualdad

$$QA = Z_0 (\psi(\hat{a}) - iso(\psi)), \quad (4.8)$$

donde ψ es la SDF estimada, \hat{a} es la dirección de la fibra de interés, $iso(\psi)$ difusión isotrópica de fondo de la SDF y Z_0 es una constante que escala la difusión de agua a 1 lo que hace posible poder

comparar la QA en diferentes sujetos de estudio. Un valor de QA se define por la amplitud de cada pico (Figura 4.3), es decir, la diferencia entre el valor estimado de la SDF en una orientación menos la difusión anisotrópica de fondo y sirve como un índice para diferenciar diferentes amplitudes salientes.

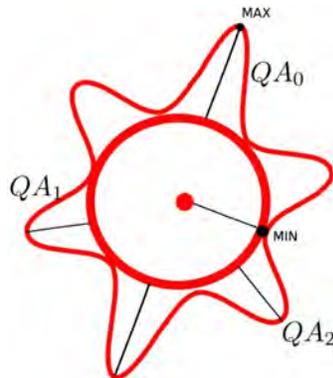


Figura 4.2: Calculo de la QA a partir de la SDF. Las amplitudes de los picos son calculadas a partir de la SDF, mientras que la esfera central es el componente isotrópico de la SDF estimado a partir de su valor mínimo.

Para poder aplicar la teoría de gráficas, se han establecido los nodos con el atlas anatómico usado para parcelar regiones del cerebro, sin embargo, es necesario definir los bordes que conectan a estos nodos, para eso es necesario realizar un proceso llamado tractografía, o bien, el seguimiento de la difusión a través de las fibras de materia blanca. DSI Studio usa un algoritmo de seguimiento de fibra determinista [50] para el seguimiento de los tractos de materia blanca entre voxeles continuos. Este algoritmo se basa en resolver la ecuación diferencial de Frenet-Serret del vector unitario tangente [51], parametrizando las trayectorias de las fibras como $r(s)$, con s la longitud de la trayectoria y $r(s)$ la trayectoria en el cerebro. La trayectoria de la fibra se puede calcular con el método de Euler, de la forma

$$r(s + \Delta s) \simeq r(s) + \Delta s \cdot \hat{u}(r(s)), \quad (4.9)$$

con Δs el tamaño de paso de cada propagación, y $\hat{u}(r)$ es la dirección de la propagación estimada en la coordenada r . A esta dirección de propagación se le deben imponer limites o filtros para asegurarse que la dirección de seguimiento sea la adecuada, el primero es imponer un valor mínimo al parámetro de difusión usado en este algoritmo (QA,FA,MD, etc) para eliminar fibras de 'ruido' o falsas; posteriormente se le impone otro filtro de orientación a cada voxel con un ángulo de giro mínimo. Después de este proceso de filtrado, la dirección de propagación es

$$\hat{u}(r) = Z \sum_{R \in N(r)} w(r - R) \hat{v}(R), \quad (4.10)$$

con Z una constante que normaliza la dirección de propagación. $N(r)$ es un conjunto de voxeles seleccionados para seguir las orientaciones de las fibras al rededor de la coordenada r , generalmente puede contener hasta 8 voxeles, w es una función de ponderación la cual sirve para imponer un límite y el seguimiento de la fibra termine hasta que la suma sobre las ponderaciones sea menor a 0.5, es decir,

$$\sum_{R \in N(r)} w(r - R) < 0,5 \quad (4.11)$$

Al aplicar este algoritmo sobre el cerebro entero se puede obtener una mapa tridimensional (Figura 4.3) de las fibras de materia blanca, conocido como tractografía, es decir, se han obtenido los bordes en la aplicación de la teoría de gráficas y obtener la matriz adyacente binaria de conectividad cerebral.



Figura 4.3: Tractografía de las fibras de materia blanca de un cerebro humano.

A este proceso de tractografía se le puede aplicar un enfoque de seguimiento de la diferencia entre los tractos de materia blanca conocida como tractografía diferencial [52] a partir de la ecuación para la QA (o cualquier parámetro de difusión). Tomando por simplicidad un ejemplo de dos sujetos de estudio, cuyo valor de QA en un voxel sería respectivamente

$$\begin{aligned} QA_1(r, \hat{u}) &= Z_0(\psi_1(\hat{a}) - iso(\psi_1)) \\ QA_2(r, \hat{u}) &= Z_0(\psi_2(\hat{a}) - iso(\psi_2)), \end{aligned} \quad (4.12)$$

la diferencia en el porcentaje de diferencia QA entre los sujetos sería

$$QA_d(r, \hat{u}) = \frac{2(QA_2 - QA_1)}{QA_2 + QA_1} \times 100 \quad (4.13)$$

Los cambios en el porcentaje de QA pueden adquirir valores positivos (incremento en la densidad de la difusión anisotrópica) o negativos (decremento en la densidad de la difusión anisotrópica). Así mismo, un límite adicional en el seguimiento de la diferencia de tractos se impone de modo que el porcentaje de cambio debe ser mayor a (20 %) y continuar este seguimiento mientras esto se cumpla. Entonces la tractografía diferencial mostrará los tractos que presenten diferencias en sus parámetros de difusión usados en el algoritmo de seguimiento de tractos de materia blanca (Figura 4.4).

El análisis de conectometría se puede llevar a cabo entre grupos de sujetos (sanos vs aquellos que presenten una patología) usando el grado de conectividad entre voxeles adyacentes (conectoma local) a partir de la teoría de gráficas. El conectoma se define como el mapa completo de conexiones en el cerebro obtenidos a través del valor promedio de su QA (u otro parámetro de difusión),

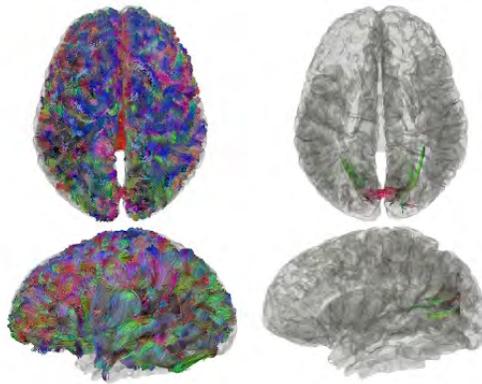


Figura 4.4: Diferencias entre tractografía convencional y tractografía diferencial

entonces, conocer la orientación local y la integridad de los haces de fibras de materia blanca a medida que se van propagando es tan importante como saber dónde comienza y se detiene un haz de fibras. De esta manera, el conectoma local puede verse como la unidad fundamental del conectoma de extremo a extremo o las direcciones locales de las fibras en los voxeles.

El conectoma local de un sujeto puede representarse por un vector fila, con lo que los conectomas locales de un grupo de sujetos se pueden compilar como una matriz de conectoma local, Figura 4.5.

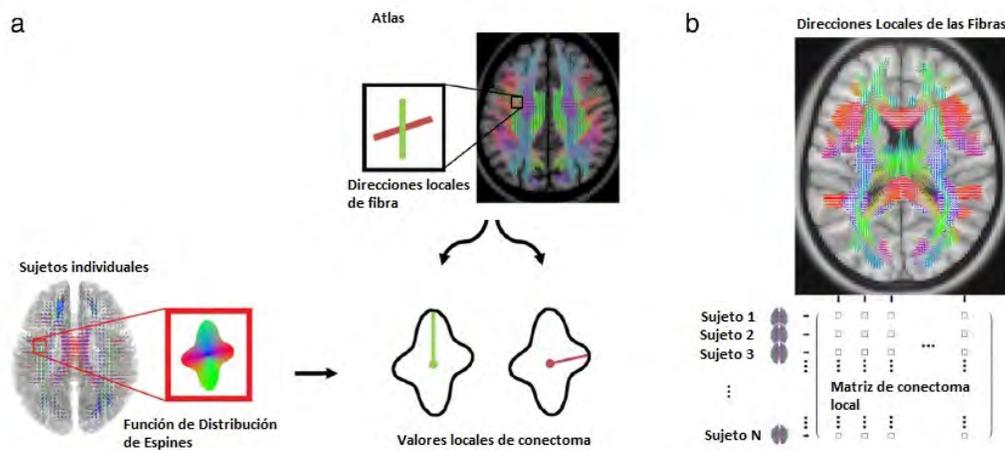


Figura 4.5: Creación de la matriz de conectoma local. a) La magnitud de la SDF en las direcciones de las fibras usadas por el atlas se usa como medida en un conectoma local (para cada sujeto). b) Si se compila el conectoma local de un grupo de N sujetos se obtiene la matriz de conectoma local.

La utilidad de la matriz de conectoma local es conducir un análisis estadístico sobre el conectoma total (tractos de materia blanca totales del cerebro), es decir, se buscan conectomas locales que expresan asociaciones significativas con variables de estudio usando métodos estadísticos, después estos conectomas locales se siguen usando la tractografía diferencial para obtener solo los tractos de materia blanca que cumplen con esta asociación.

La matriz de conectoma local se puede ver como una matriz de dimensiones $N \times M$, donde N es el número de pacientes y M son los valores promedio obtenidos de las direcciones de fibras totales. Las variables de estudio se pueden compilar en una matriz, donde los valores de estas variables se organizan como un vector fila para cada sujeto y los vectores fila de los N sujetos se compila como una matriz χ . Se puede usar un modelo de regresión para correlacionar la matriz de conectoma local Y con la matriz de las variables de estudio, esto es

$$Y = \chi B, \quad (4.14)$$

donde B es una matriz de coeficientes. Como $M \gg N$, B se puede calcular a partir de una regresión de mínimos cuadrados $B = (\chi^T \chi)^{-1} (\chi^T Y)$. Como los vectores fila de las matrices χ y Y son independientes, se puede obtener una distribución empírica de esta B aplicando 5000 bootstrapping a los vectores fila de χ para lidiar con el ruido experimental que pueda resultar de el proceso de tractografía [53]. De forma similar, la distribución nula de B se puede obtener al aplicar 5000 permutaciones aleatorias a los vectores fila.

La hipótesis central en la conectometría es que las asociaciones entre los conectomas locales y las variables de estudio tienden a propagarse a lo largo de una ruta de fibra común. Esta hipótesis se puede probar una vez que se han obtenido los tractos de materia blanca que expresen asociación con una variable de estudio y comparar la longitud de estos tractos aplicando una distribución nula.

Para estudiar las asociaciones negativas, se filtraron los conectomas locales con coeficientes inferiores a un límite negativo predefinido, mientras que para las asociaciones positivas, se filtraron los conectomas locales con un valor de coeficiente mayor que un umbral predefinido. Este procedimiento de asociación puede incluir hallazgos positivos verdaderos y resultados positivos falsos. Los resultados positivos verdaderos solo se observan desde la matriz de conectoma local no permutado, mientras que los resultados positivos falsos se pudieron observar de ambas matrices no permutadas y permutadas. La hipótesis nula para cada tracto de materia blanca se formula como: la longitud de un tracto conectado a lo largo de coeficientes sustanciales en la condición no permutada no puede ser mayor que la de la condición permutada. Se usa una tasa de descubrimiento falsa (FDR) para rechazar las hipótesis nulas con lo que los tractos que tienen un $FDR < 0.05$ se toman como significativos [54].

Capítulo 5

Metodología

Para el trabajo de esta tesis se analizaron las imágenes ponderadas por difusión de 142 niños con una edad media de (8.31 ± 1.18) años. Se clasificaron de acuerdo a su Índice de Masa Corporal como normopeso, sobrepesos y obesos en acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2016 [55]. 63 niños presentaron un peso normal (normopeso), 14 con sobrepeso y 65 obesos. La obtención de las imágenes fueron obtenidas en un escaner SIEMENS Skyra de 3 Teslas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con una bobina de 32 canales con tecnología de multi imágenes simultáneas SMS (Simultaneous Multi Slice) de aceleración que cubre todo el cerebro que aceleraba el proceso de la obtención de las imágenes, resultando en un tiempo de obtención de las imágenes de 8 minutos 56 segundos aproximadamente, usando una secuencia ponderada por difusión EPI en 3D con gradientes bipolares, 128 direcciones de muestreo de difusión, $TE = 106ms$, $TR = 3200ms$, ángulo de giro de 90° , un valor b de $1000s/mm^2$. Se usó el software DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org/>) para el análisis de conectometría.

Las imágenes ponderadas por difusión de cada niño fue reconstruida en el espacio MNI usando la reconstrucción diefomorfa del espacio q (QSDR, ecuación 4.7) usando el atlas HCP-842 [56], con un número total de 200000 tractos totales del cerebro.

Después de la reconstrucción de las imágenes, se compilaron en una matriz de conectoma local de forma que se realizara una comparación por grupos de la siguiente manera: normopeso vs sobrepesos (NOR/OBE), normopeso vs obesos (NOR/SOB) y sobrepeso vs obesos (SOB/OBE) Figura 5.1. Las entradas de la matriz de conectoma local son los valores promedio de los parámetros de difusión sobre cada vóxel obtenidos de mapas de difusión a partir de DTI y por espacio q (AD, MD, RD, FA, GFA y QA) que fueron usados en el algoritmo de seguimiento de la tractografía diferencial usado en DSI Studio.

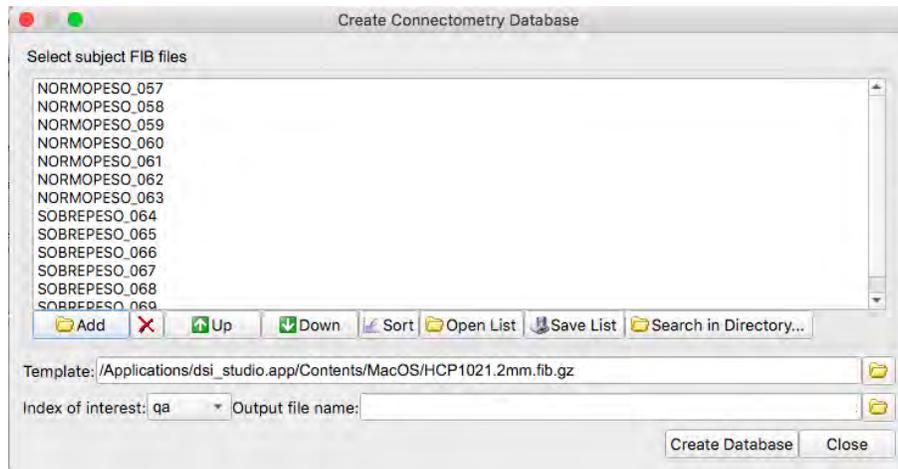


Figura 5.1: Creación del conectoma local.

La matriz de variables de estudio (matriz X) Figura (5.2), se compiló con los datos clínicos reportados por los médicos para cada niño, es decir, edad, tipo (normopeso, sobrepeso y obesos), índice de masa corporal (IMC [Kg/m^3]), cantidades de lipoproteína de alta densidad (COLHDL [mg/dl]) y cantidades de lipoproteína de baja densidad (COLLDL [mg/dl]) cuyos valores promedio están compilados en el cuadro 5.

	IMC [Kg/m^3]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]
Normopeso	15.28 ± 2.54	87.5 ± 16.4	58.38 ± 14.6
Sobrepeso	19.27 ± 2.02	100.4 ± 18.11	42.77 ± 7.9
Obesos	23.12 ± 3.64	93.65 ± 25.49	48.78 ± 13.41

Cuadro 5.1: Promedio de los valores de las variables de estudio.

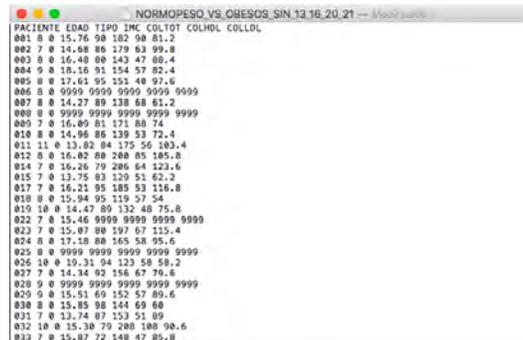


Figura 5.2: Matriz de las variables de estudio

A partir de los conectomas locales de cada niño (los valores de las difusividades de cada parámetro de difusión), se forma una matriz adyacente donde cada vector fila representa el conectoma local de un niño (los valores de difusión) y cada vector columna representa las direcciones de las fibras locales en el atlas usado. Como las filas son independientes entre sí, se puede generar una

distribución empírica de la matriz de coeficientes (B) aplicando 5000 bootstrapping. Al aplicar el método de bootstrapping se busca evitar fuentes de ruido experimental que pueden inducir errores en las mediciones de las direcciones de fibra de materia blanca, que puede reducir la precisión de las mediciones. El bootstrap usa un muestreo aleatorio repetido para generar estimaciones de las distribuciones estadísticas subyacentes y generar intervalos de confianza del 95 % (desviación estándar) que infiera que tan acertado es el valor promedio sobre ese voxel de los parámetros de difusión.

Mariana lazar, et al, 2005 [53], reporta que con el método estadístico de bootstrap los ruidos experimentales se ven disminuidos y se obtiene una mejor tractografía que fue comparada con un algoritmo de dispersión de seguimiento de la materia blanca.

En muchas situaciones no es práctico asignar aleatoriamente las condiciones experimentales, por ejemplo, no es posible asignar sujetos como pacientes o controles normales, por lo que es necesario crear una hipótesis nula para probar las condiciones del experimento para cada uno de los voxeles a partir de una prueba de permutación que se pueden usar para comparar sujetos de diferentes grupos, en el caso de esta tesis, los grupos normopeso, sobrepeso y obesos. Este tipo de permutaciones pueden tener falsos positivos de tipo I pero se usa una razón de descubrimientos falso (False Discovery Rate) para descartar los falsos negativos. Una distribución nula de B se puede obtener al aplicar 5000 permutaciones aleatorias sobre los vectores filas. Se crea entonces una hipótesis de conectometría, es decir, que las asociaciones entre conectomas locales (o los valores promedio de los parámetros de difusión) y las variables de estudio se tienden a propagar a lo largo de caminos en común de materia blanca. Esta hipótesis se puede probar al aplicar un algoritmo de seguimiento en los conectomas locales que tengan una asociación substancial con una variable de estudio para formar tractos (tractografía), y comparar la longitud de estos tractos con una distribución nula. A este proceso de tractografía se le aplica un enfoque de 'seguimiento de la diferencia' entre los tractos de materia blanca conocida como tractografía diferencial descrita por la ecuación 4.13, donde solo los tractos que tengan diferencias significativas se verán reflejados en la tractografía diferencial.

La conectometría se realizó buscando asociaciones positivas (aumento del parámetro de difusión debido al aumento de la variable de estudio) y asociaciones negativas (decremento en el parámetro de difusión debido al decremento de la variable de estudio) con las variables de estudio entre los grupos sobre el cerebro completo, solo las regiones del cerebro con tractos de materia blanca que cumplieran con la condición $FDR < 0.05$ fueron aceptadas. Para evitar un sobre ajuste en la regresión, se incluyó solo la edad, el tipo de grupo y una variable de estudio (IMC, COLLDL y COLHDL) cada vez que se corría el análisis de conectometría.

Las regiones del cerebro con tractos de materia blanca que tuvieron asociaciones significativas fueron analizadas de forma individual buscando confirmar o rechazar los resultados obtenidos por el análisis del cerebro completo, estas regiones estaban definidas por el atlas HCP-842. El atlas parcela el cerebro completo por regiones de interés (ROI's) con lo que se puede aplicar el análisis de conectometría de forma individual sobre una sola ROI específica. Los análisis de conectometría se realizaron con los valores por default usados por DSI Studio, de forma que la hipótesis nula fuera la misma y poder realizar una comparación entre los grupos sobre cada ROI usada. Cada análisis de conectometría arrojaba los valores promedios de los parámetros de difusión de los tractos que resultaron en la tractografía diferencial para cada niño, de esta forma fue posible graficar los resultados con respecto a la variable de estudio analizada, con su respectiva correlación (positiva o

negativa) siguiendo una regresión lineal (descrito por la ecuación 4.14) entre la respectiva variable de estudio (IMC, LDL, HDL) y un parámetro de difusión. (AD, MD, RD, FA, GFA y QA)

La obesidad ha sido previamente analizada usando DTI por diferentes grupos de trabajo, en este trabajo de tesis se busca poder comparar los resultados previamente reportados con los obtenidos en este trabajo, no obstante, debido al tipo de análisis realizado por DSI Studio se debe tener precaución al realizar esta comparación entre resultados. El análisis a partir de DTI que se realiza de forma similar a la usada por DSI Studio se conoce como estadística espacial basada en tractos (TBSS). TBSS realiza el análisis al compilar en un espacio en común (skeleton) la información de todos los voxels a partir de mapas de difusividad de un parámetro de difusión de todos los sujetos de estudio para después realizar una estadística en cada uno de los voxels que muestre diferencias entre grupos de estudio al establecer límite sobre los valores promedios del parámetro de difusión [57].

Capítulo 6

Resultados

Las zonas con resultados significativos cuyo $FDR < 0,05$ en el análisis del todo el cerebro fueron el tracto corticoestriado, tracto corticoespinal, tracto corticotalámico, tracto frontopontino, tracto occipitopontino, tracto parietopontino, fascículo arqueado (arcuato), giros cingulados, tracto oblicuo frontal, fascículo fronto occipital inferior, fascículo longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior, cuerpo calloso, cerebelo, pedúnculo cerebeloso medio y pedúnculo cerebeloso superior. Posteriormente se analizó estos tractos de forma individual con regiones de interés (ROI's) proporcionados por el atlas HCP-842, por hemisferios (a excepción del cuerpo calloso, pedúnculo cerebeloso medio y pedúnculo cerebeloso superior, cuyo ROI abarcaba ambos hemisferios cerebrales). DSI Studio arroja el valor promedio del parámetro de difusión usado sobre todos los voxels en los tractos de materia blanca resultantes en la conectometría diferencial.

El cuadro 6.1 desglosa la nomenclatura usada para la presentación de los resultados para hacer referencia a cada comparación entre los grupos (normopesos vs sobrepesos [NOR_ SOB], normopesos vs obesos [NOR_ OBE] y sobrepesos vs obesos [SOB_ OBE] respectivamente), el hemisferio cerebral donde se encuentra la ROI analizada (hemisferio izquierdo [IZQ] o hemisferio derecho [DER]) y finalmente su correlación con la variable de estudio (correlación positiva [POS] o correlación negativa [NEG]).

	Correlación positiva		Correlación negativa	
	Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho	Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho
Normopeso vs sobrepeso	NOR_SOB_IZQ_POS	NOR_SOB_DER_POS	NOR_SOB_IZQ_NEG	NOR_SOB_DER_NEG
Normopeso vs obesos	NOR_OBE_IZQ_POS	NOR_OBE_DER_POS	NOR_OBE_IZQ_NEG	NOR_OBE_DER_NEG
Sobrepeso vs obesos	SOB_OBE_IZQ_POS	SOB_OBE_DER_POS	SOB_OBE_IZQ_NEG	SOB_OBE_DER_NEG

Cuadro 6.1: Abreviaciones para los resultados obtenidos en la conectometría.

6.1. Tracto corticoestriado

6.1.1. Difusividad axial (AD)

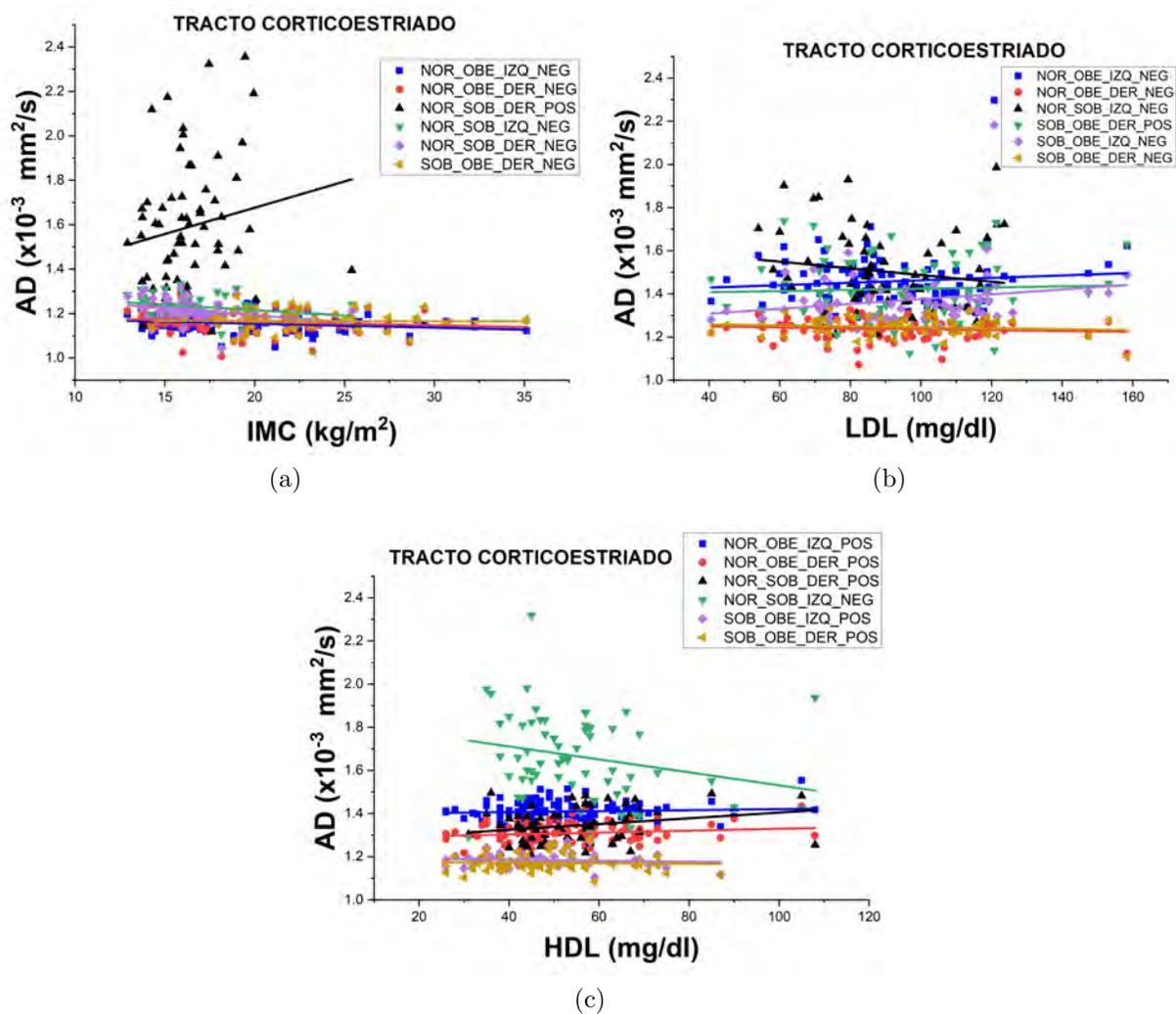


Figura 6.1: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoestriado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.1.2. Difusividad media (MD)

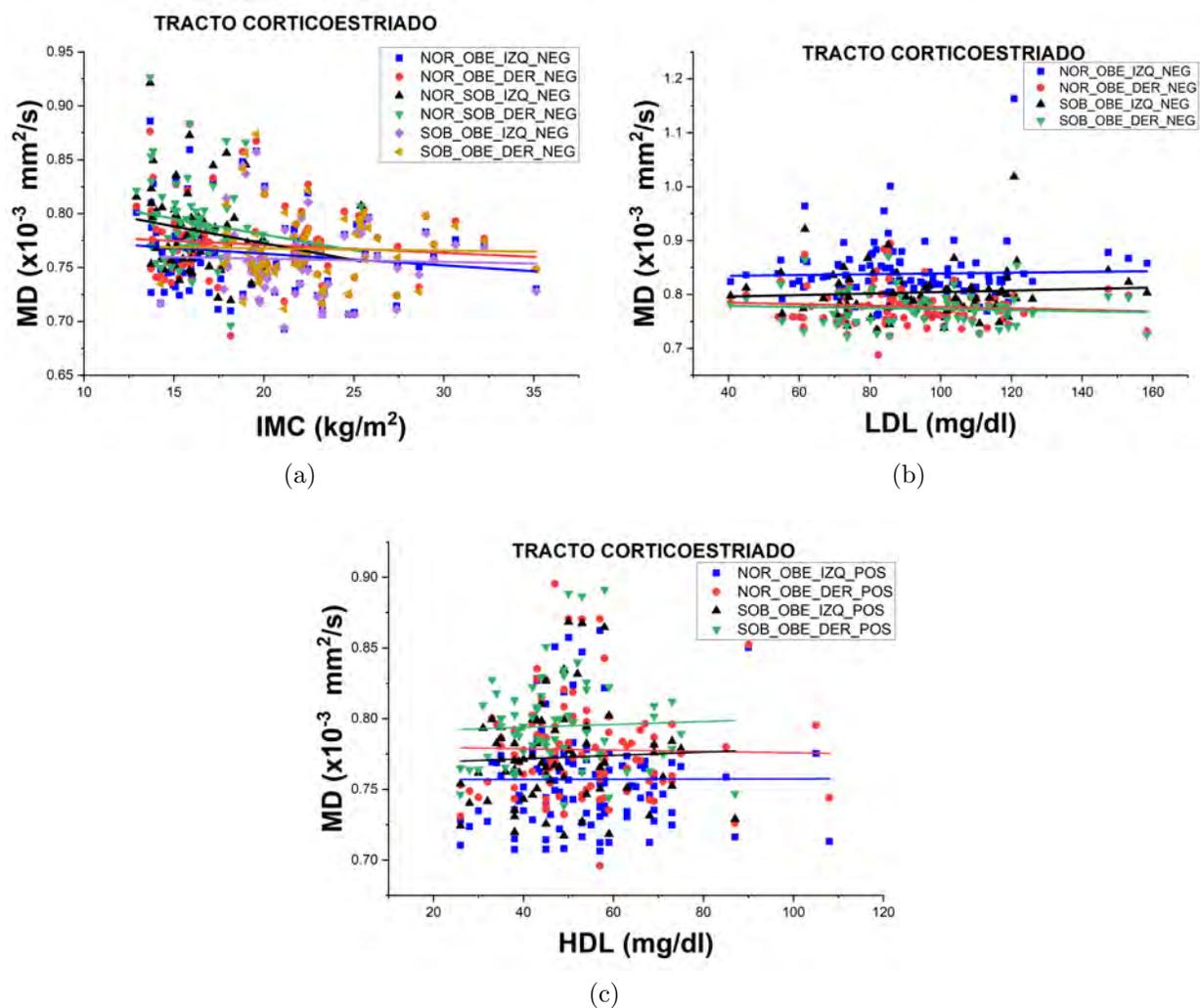


Figura 6.2: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoestriado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.1.3. Difusividad radial (RD)

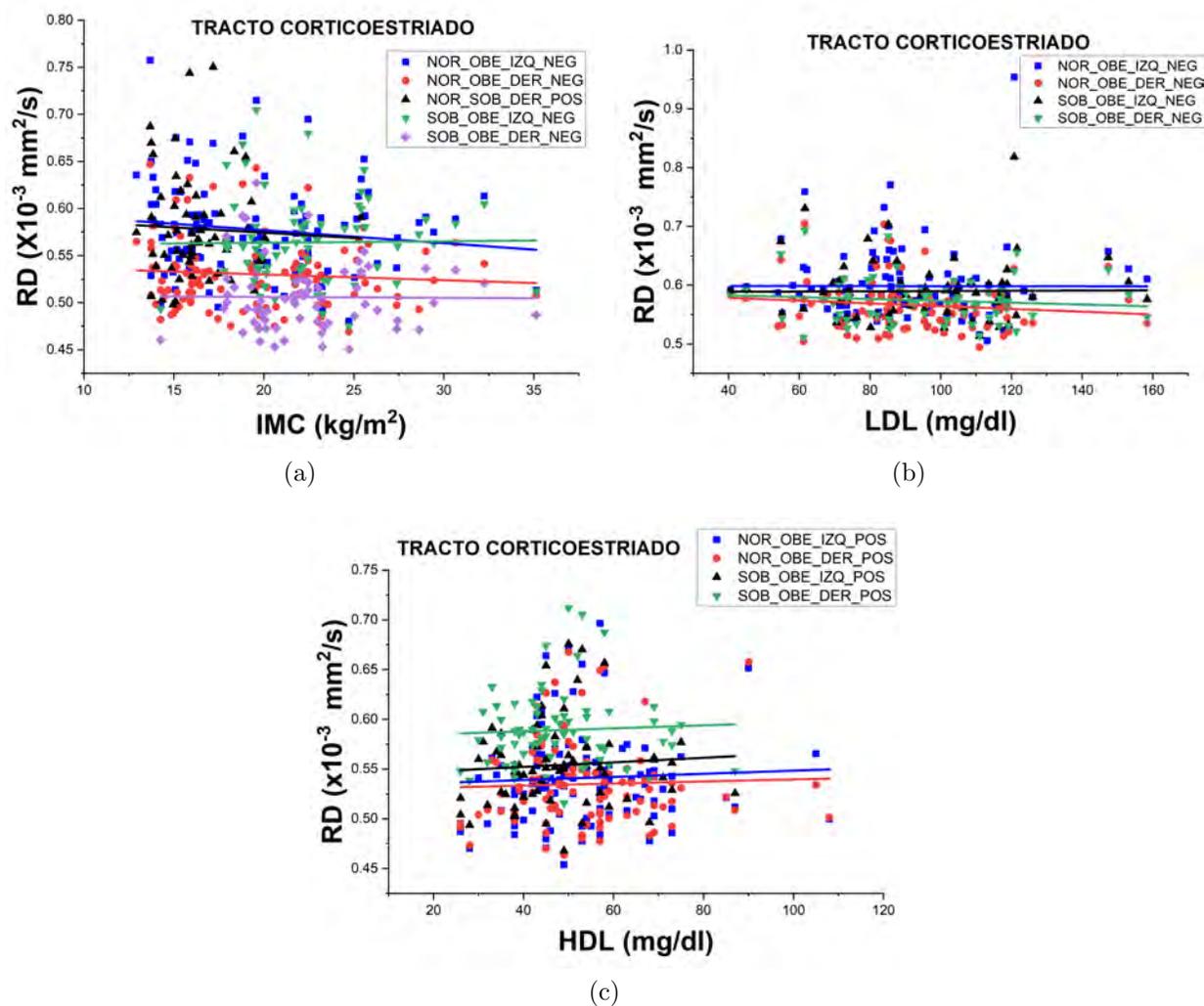


Figura 6.3: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoestriado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.1.4. Anisotropía Fraccional (FA)

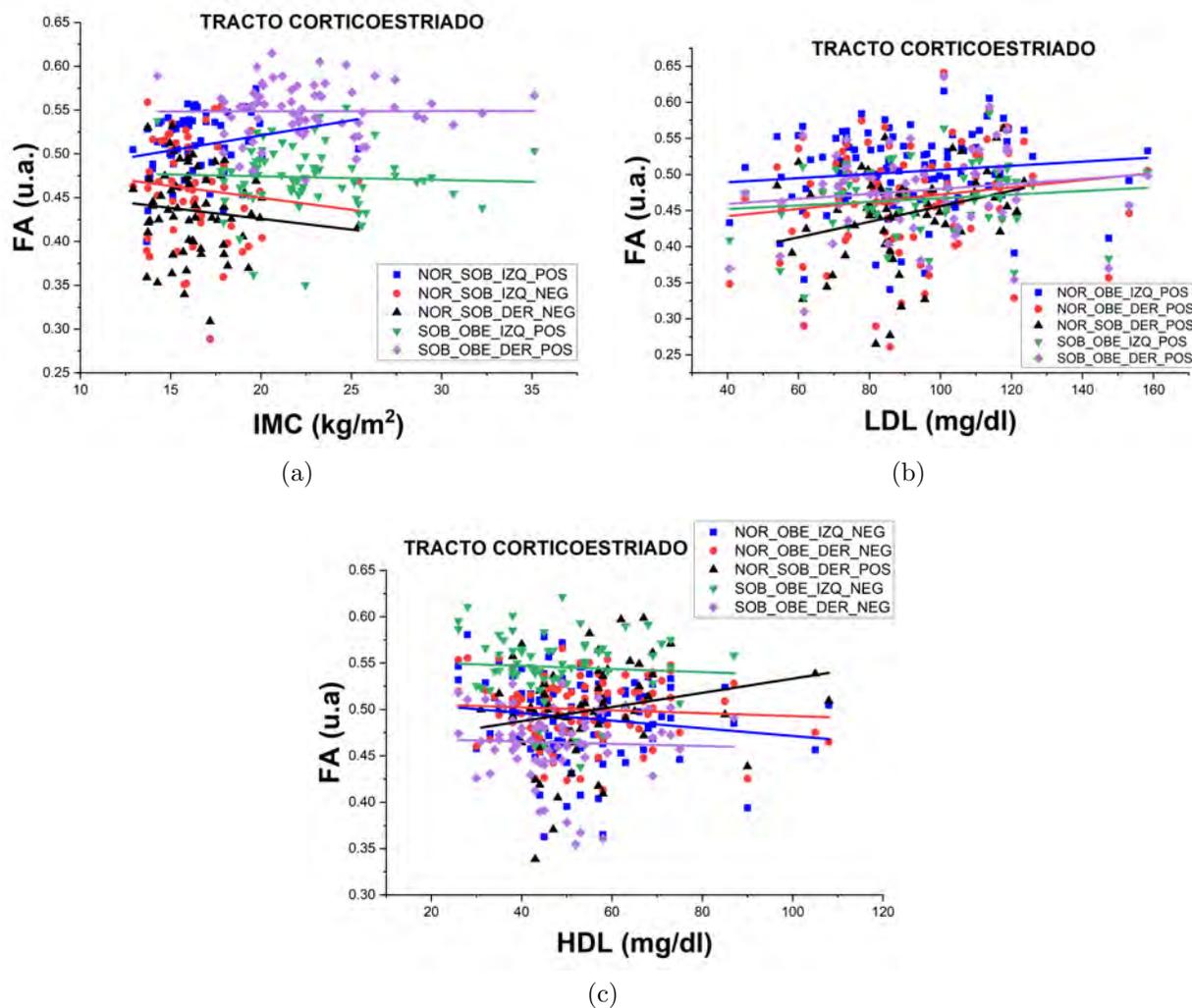


Figura 6.4: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoestriado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.1.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

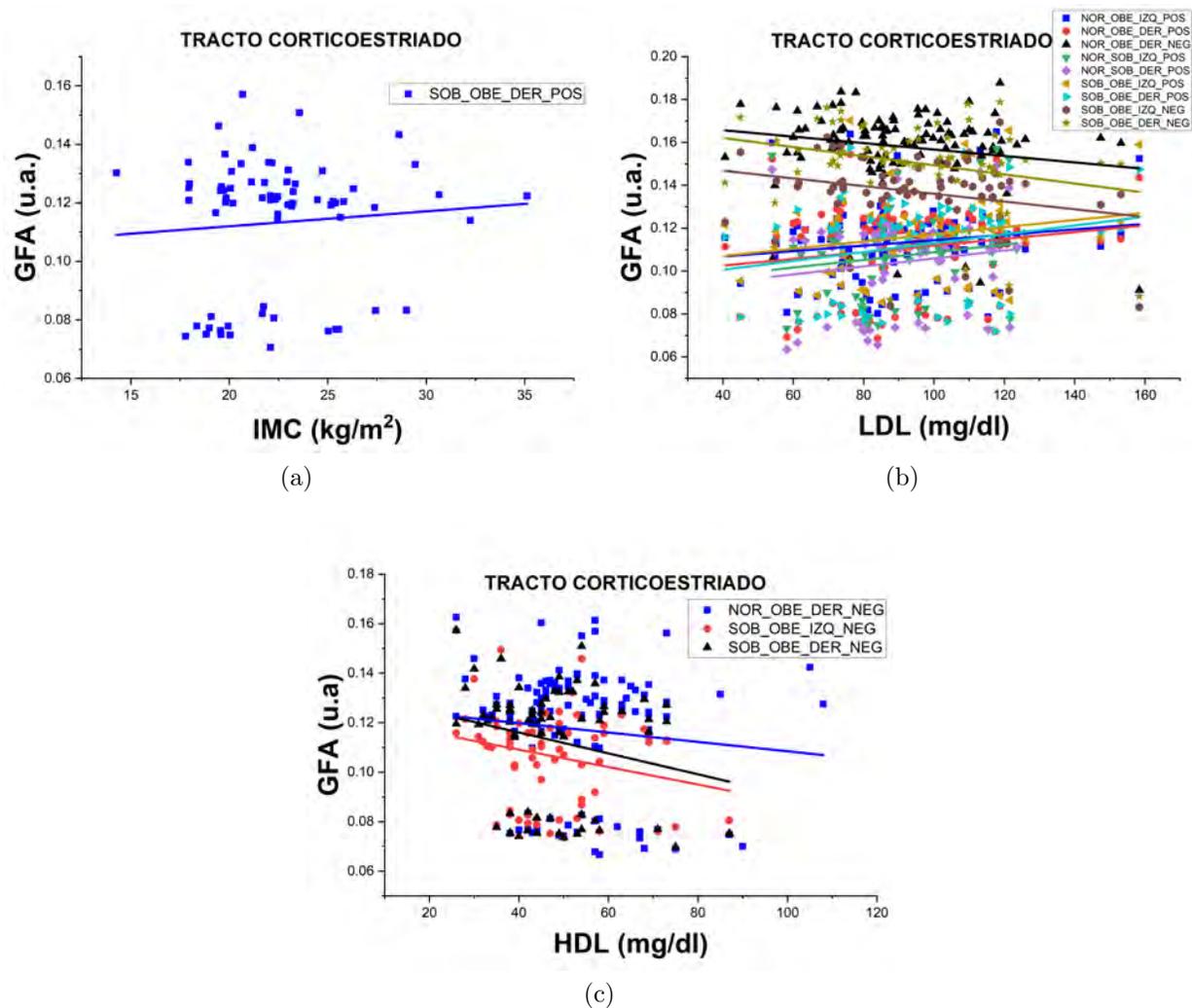
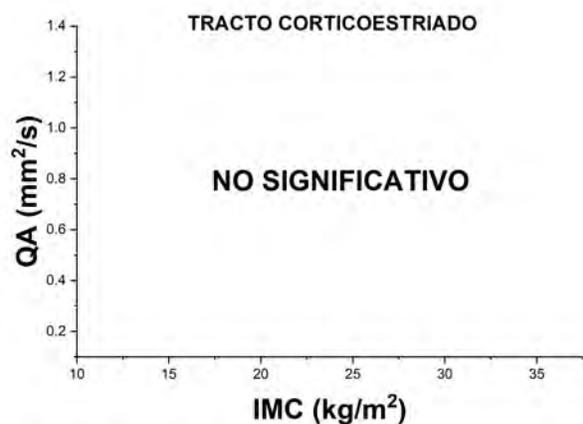
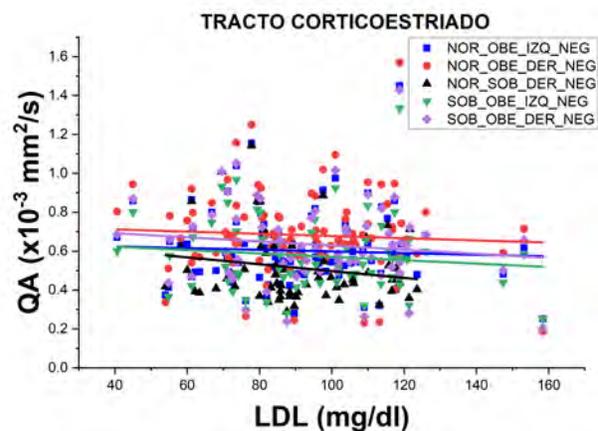


Figura 6.5: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoestriado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

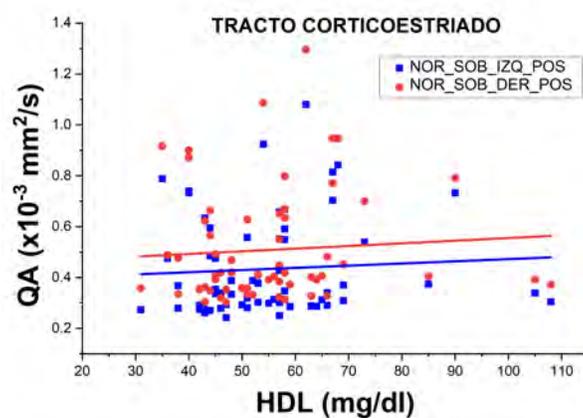
6.1.6. Anisotropía cuantitativa (QA)



(a)



(b)



(c)

Figura 6.6: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoestriado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.2. Tracto corticoespinalo

6.2.1. Difusividad axial (AD)

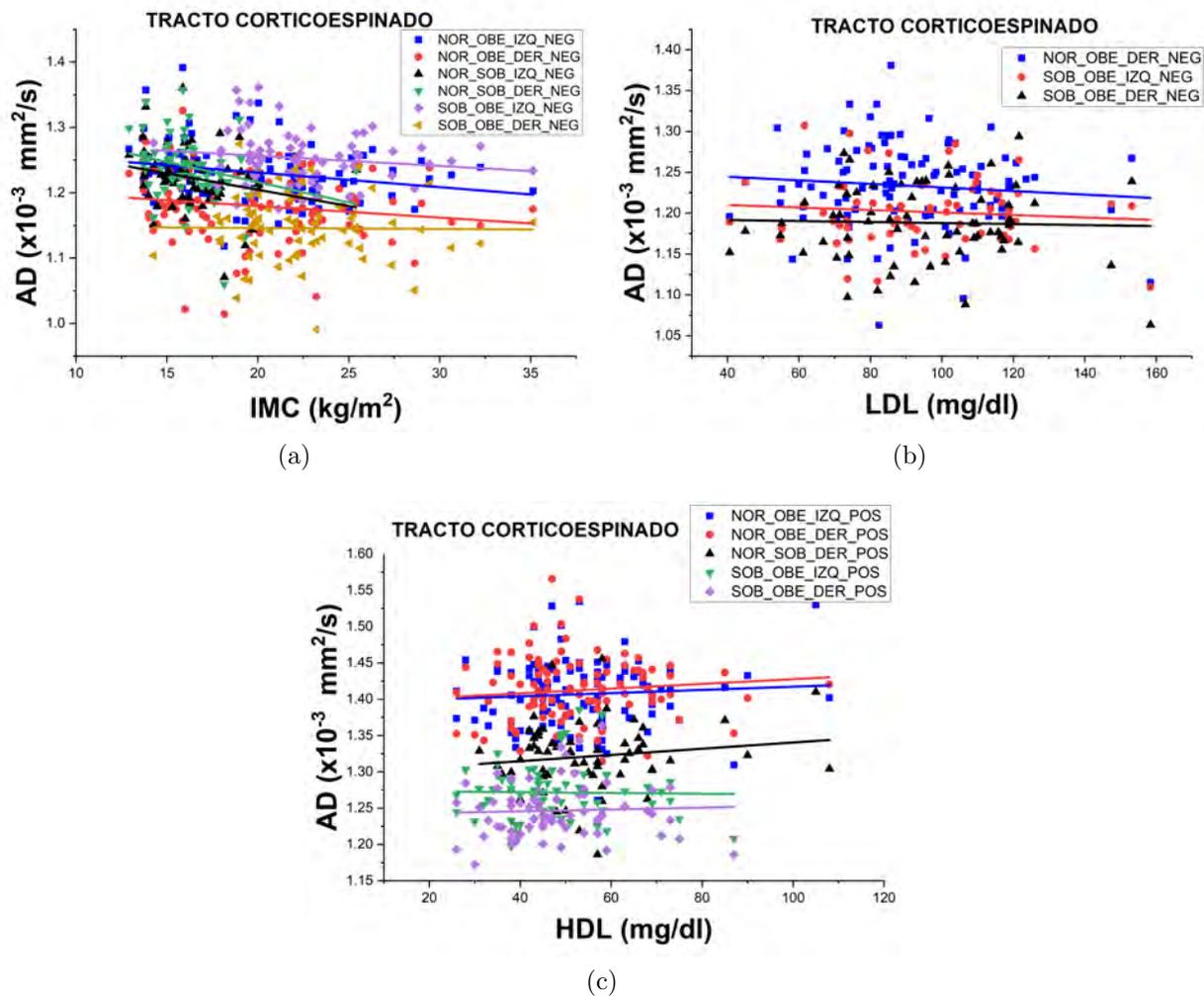


Figura 6.7: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoespinalo. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.2.2. Difusividad media (MD)

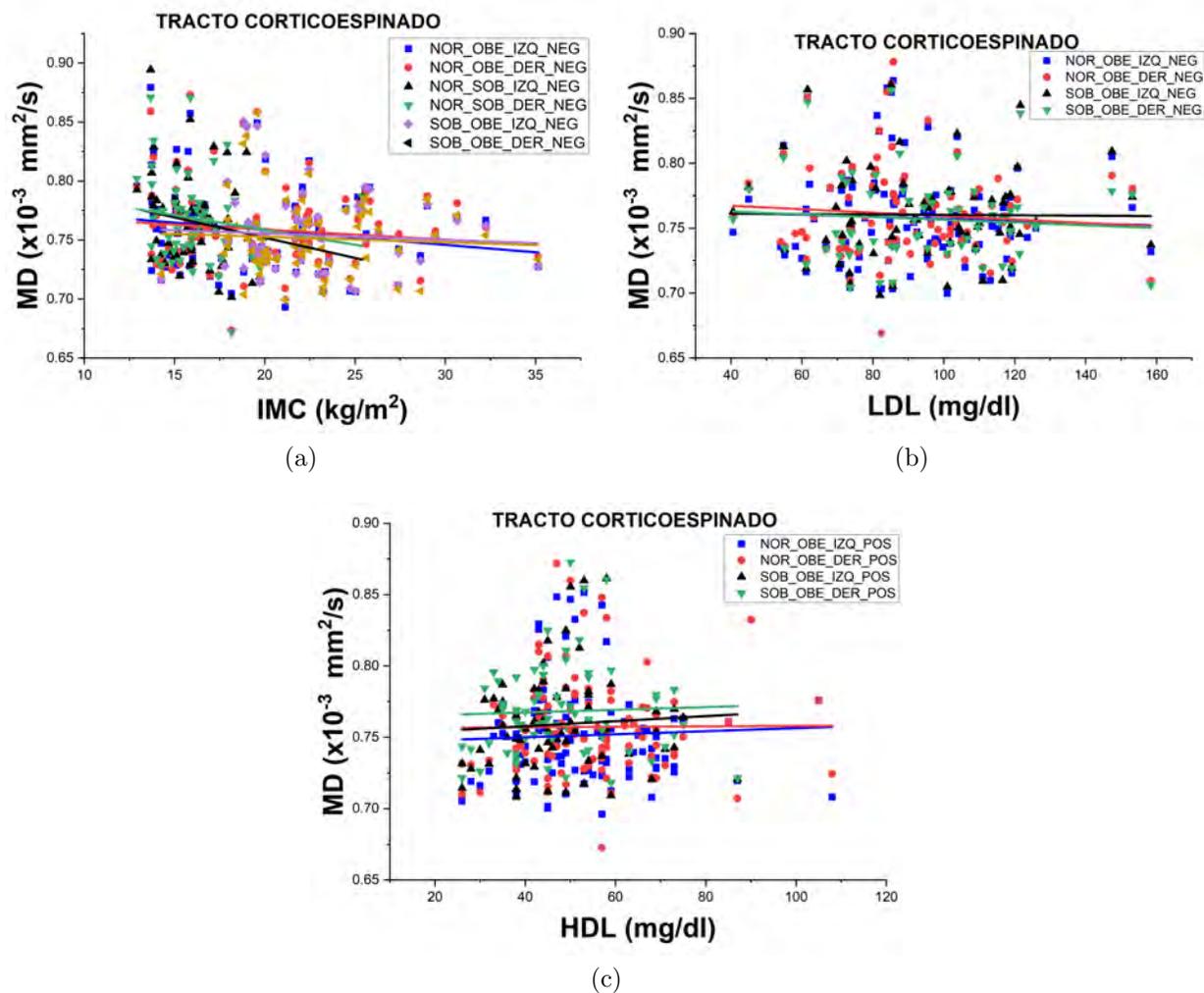


Figura 6.8: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoespinal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.2.3. Difusividad radial (RD)

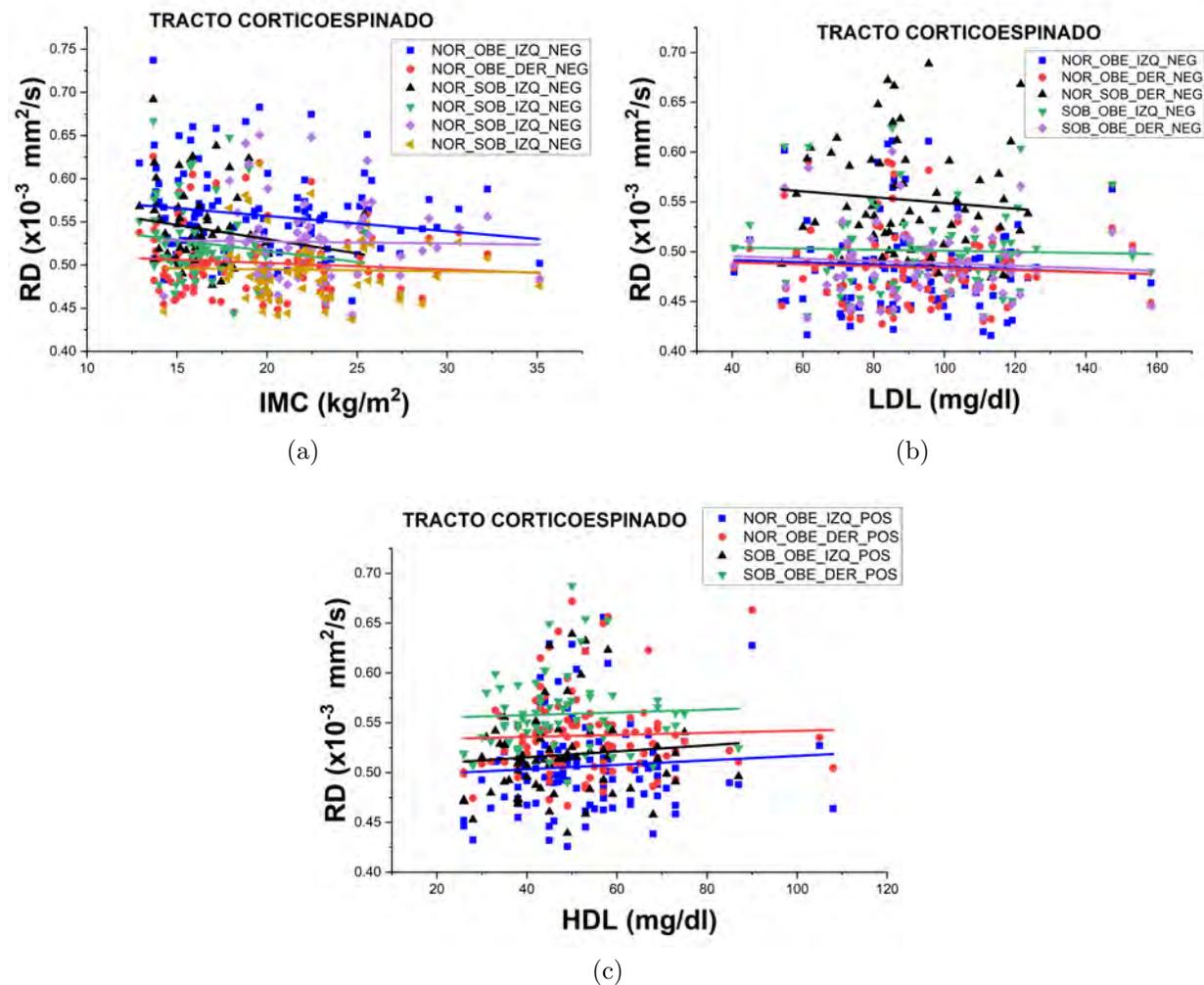


Figura 6.9: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoespinal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.2.4. Anisotropía fraccional (FA)

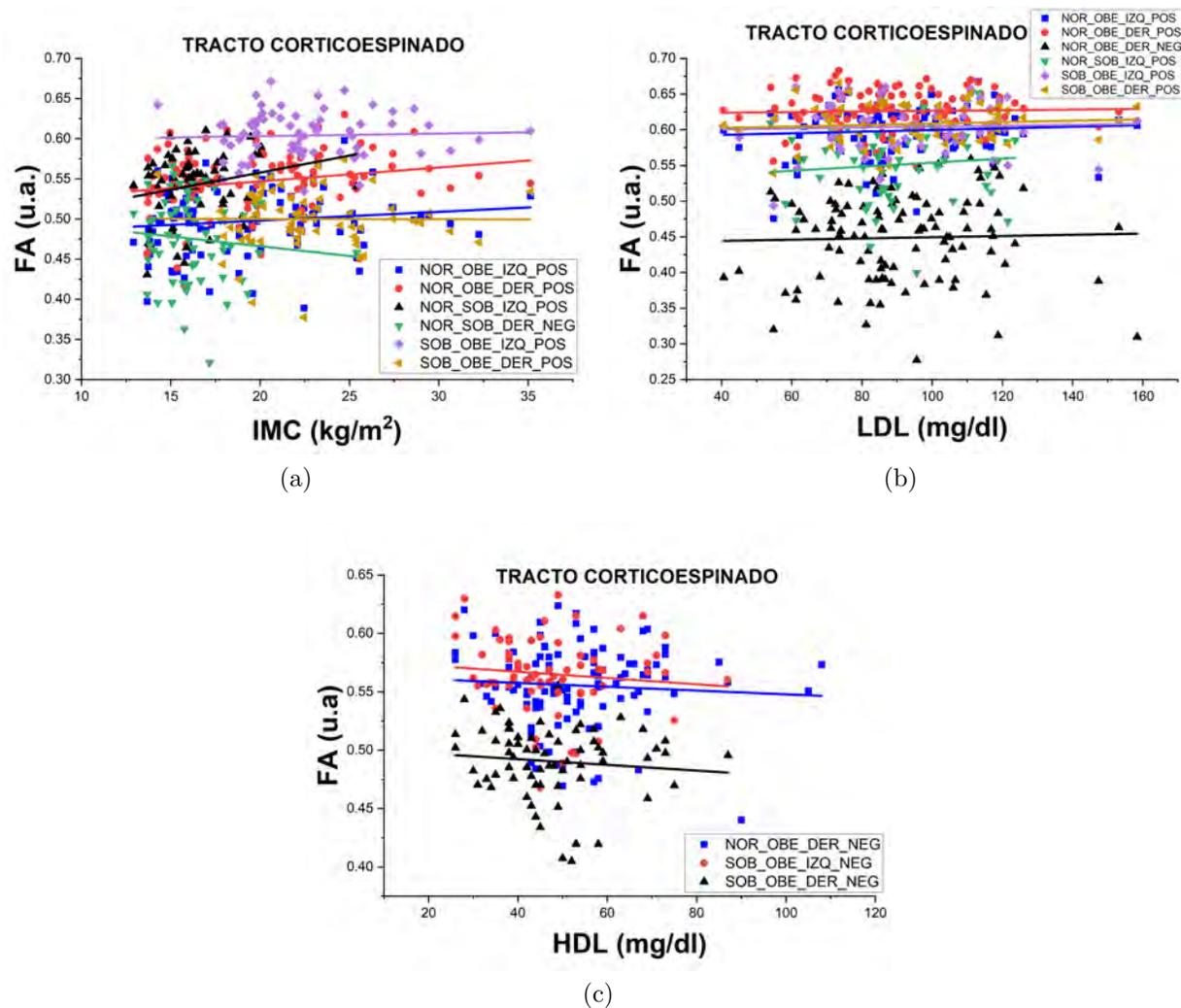


Figura 6.10: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoespinal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL, c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.2.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

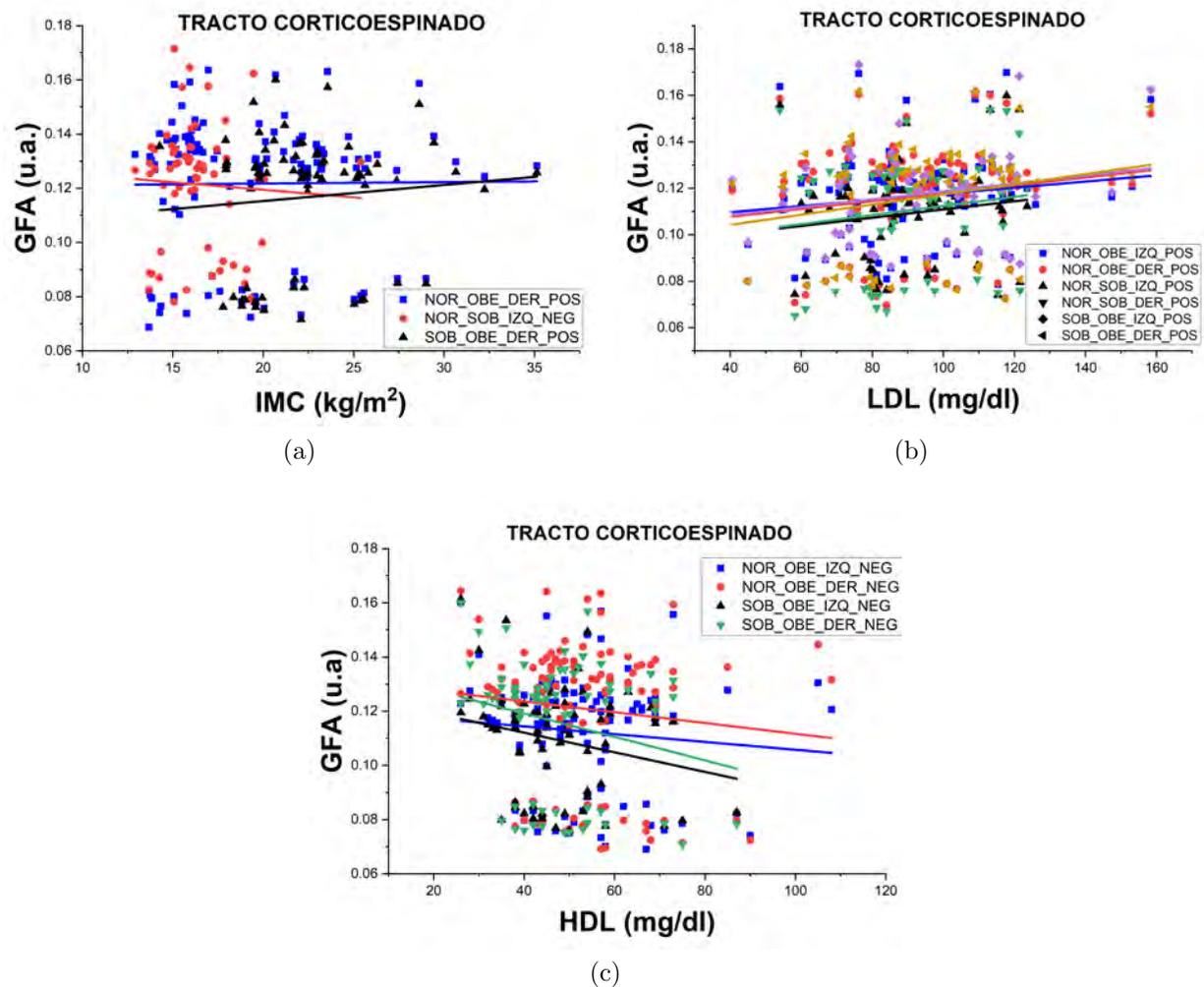


Figura 6.11: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoespinal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.2.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

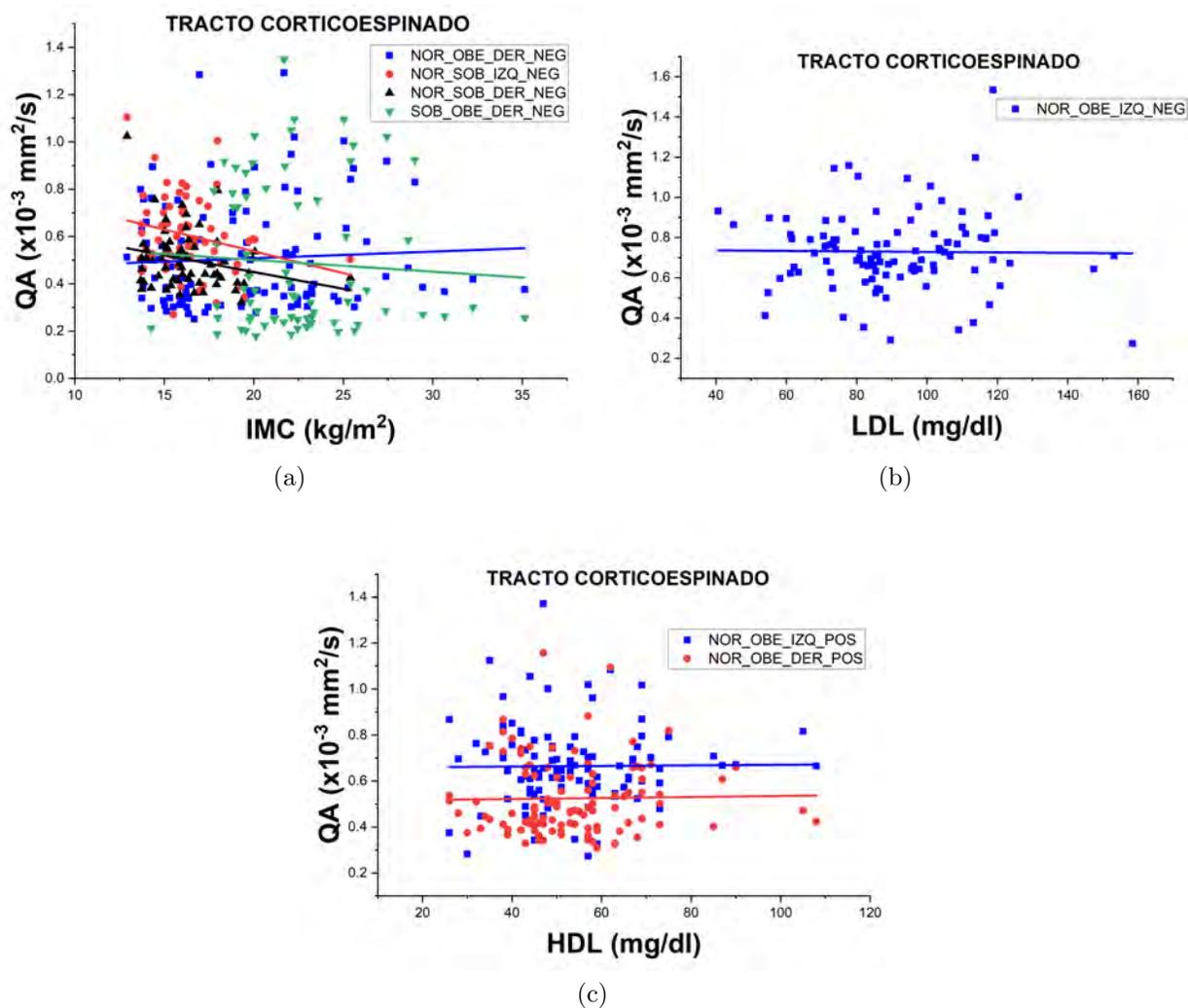


Figura 6.12: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticoespinal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.3. Tracto corticotalámico

6.3.1. Difusividad axial (AD)

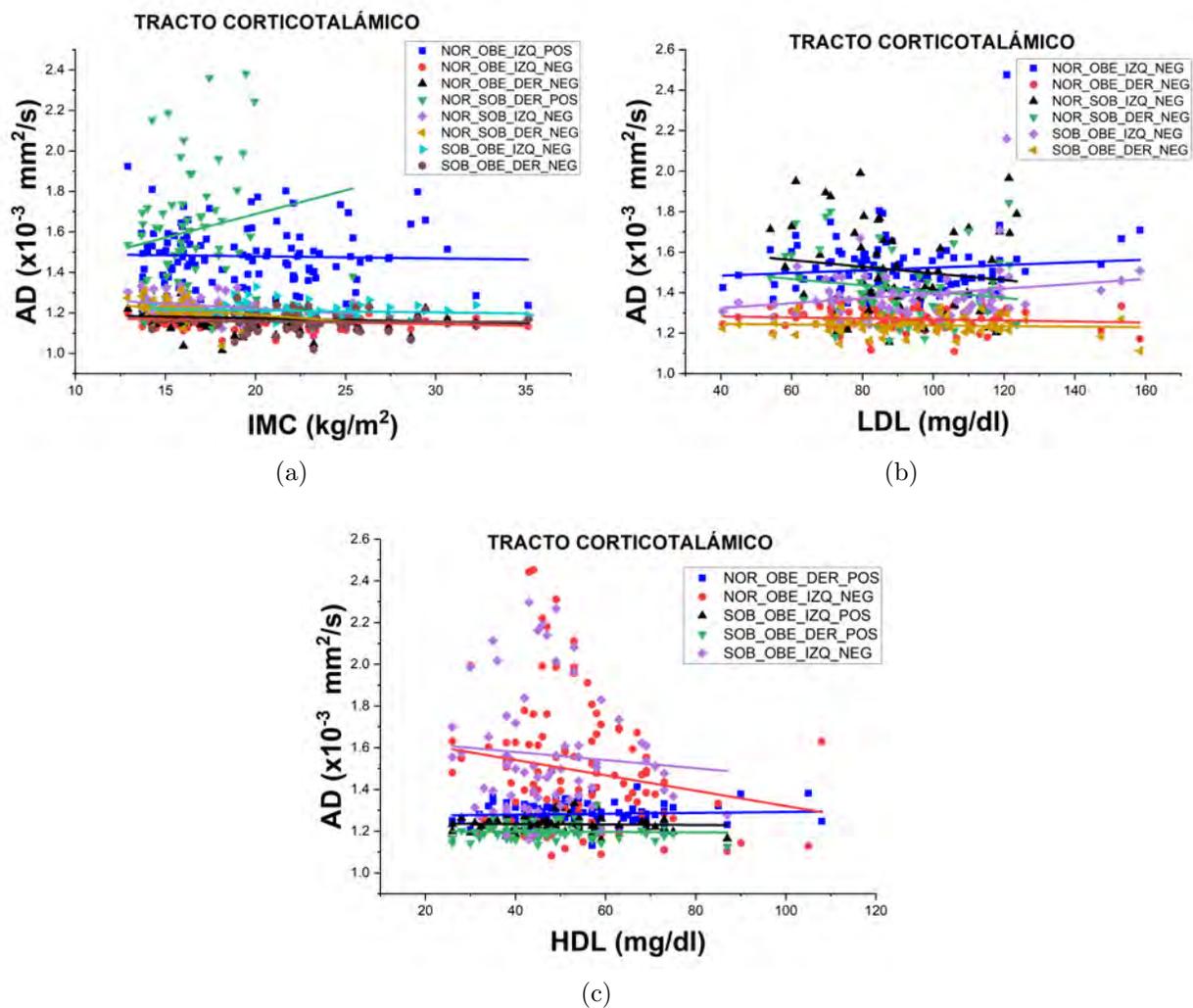


Figura 6.13: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticotalámico. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.3.2. Difusividad media (MD)

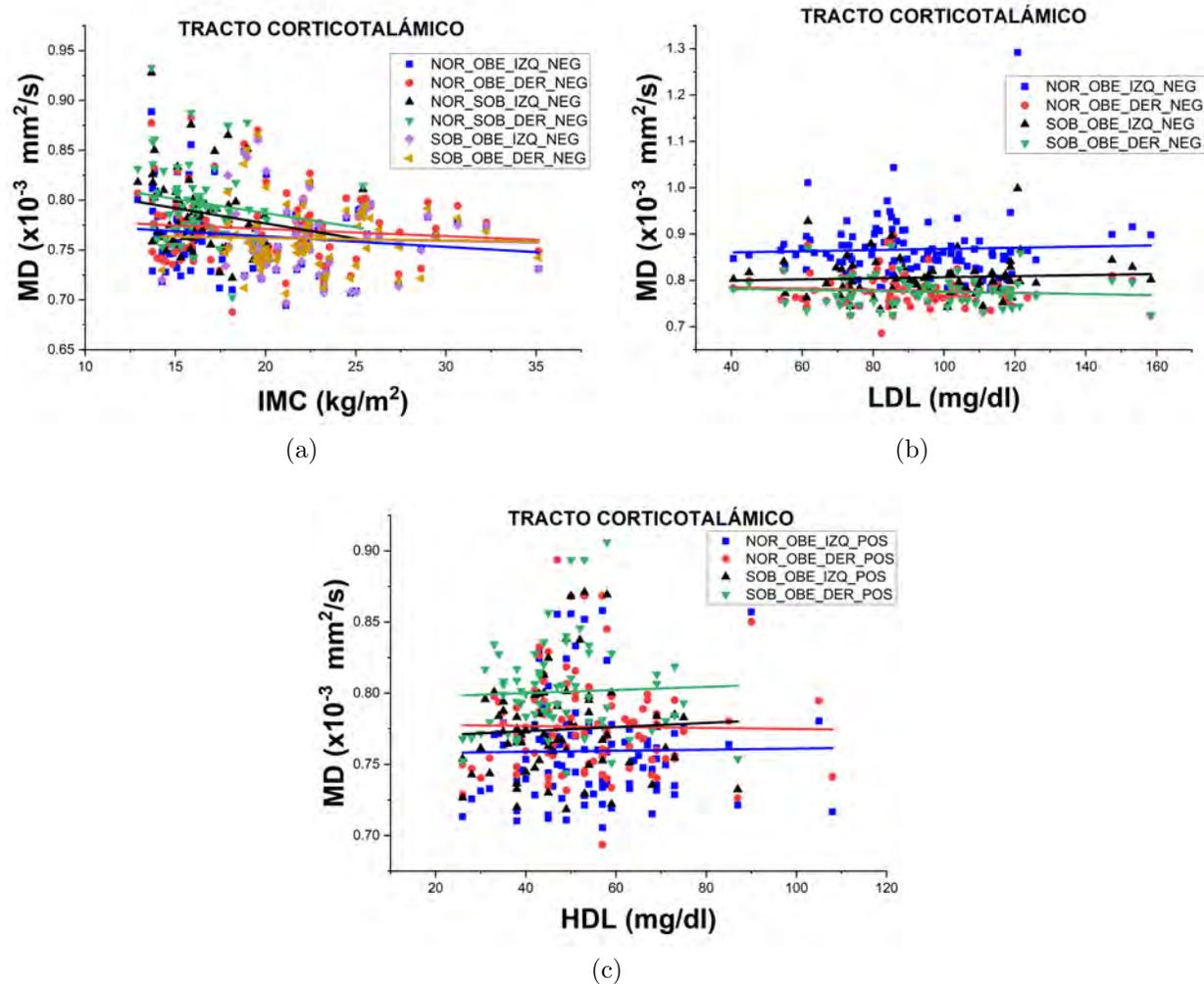


Figura 6.14: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticotalámico. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.3.3. Difusividad radial (RD)

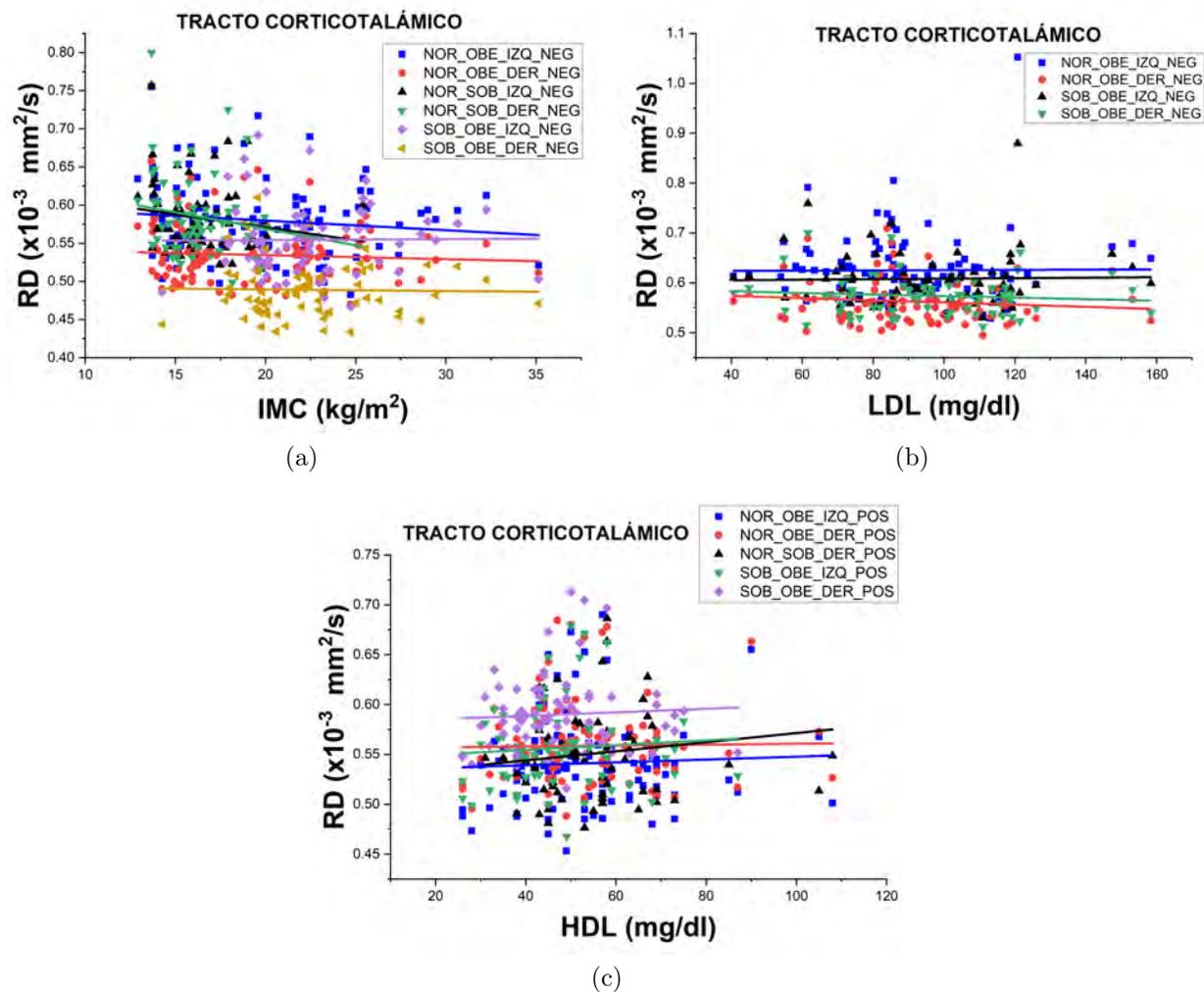


Figura 6.15: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticotalámico. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.3.4. Anisotropía fraccional

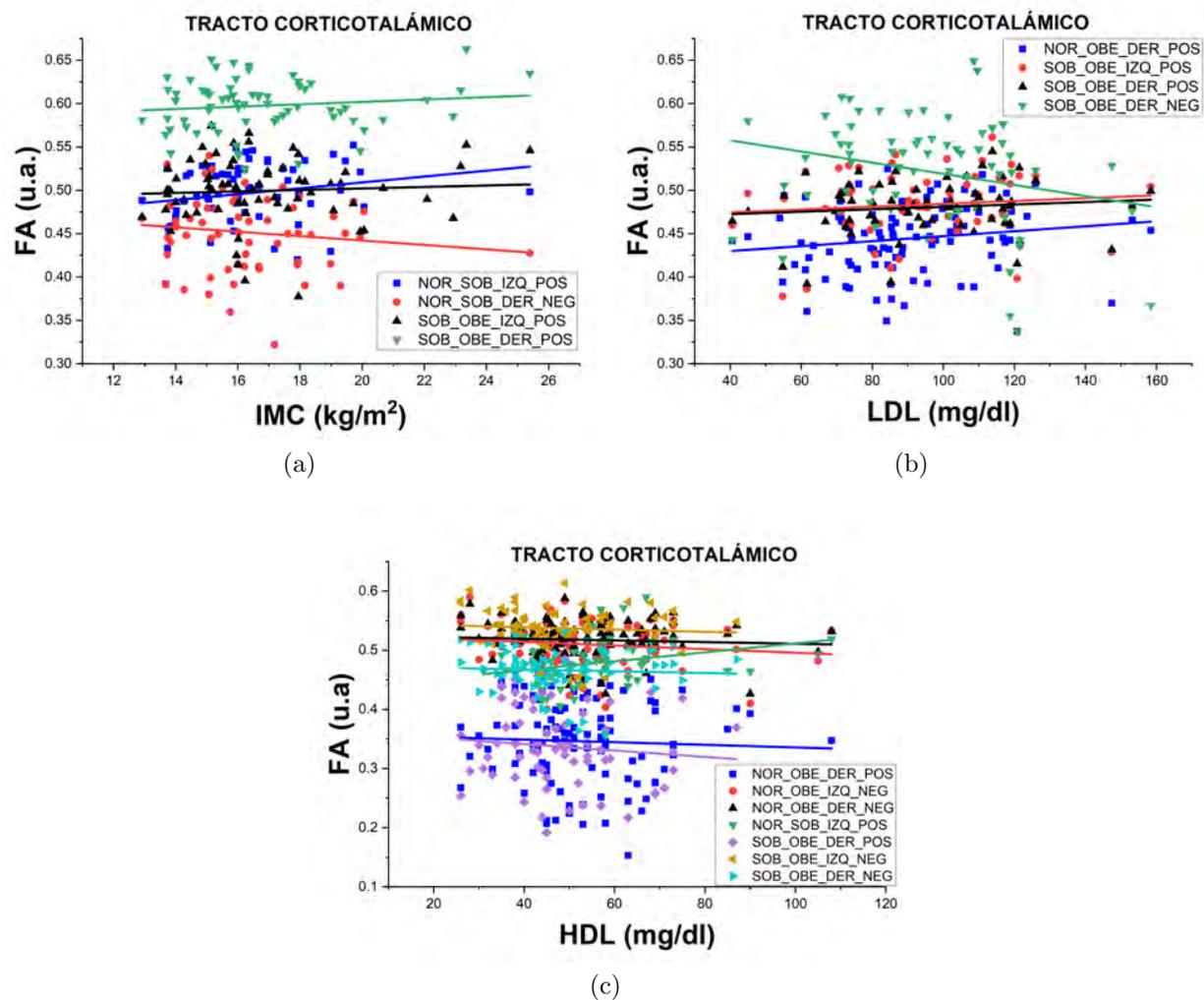


Figura 6.16: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticotalámico. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.3.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

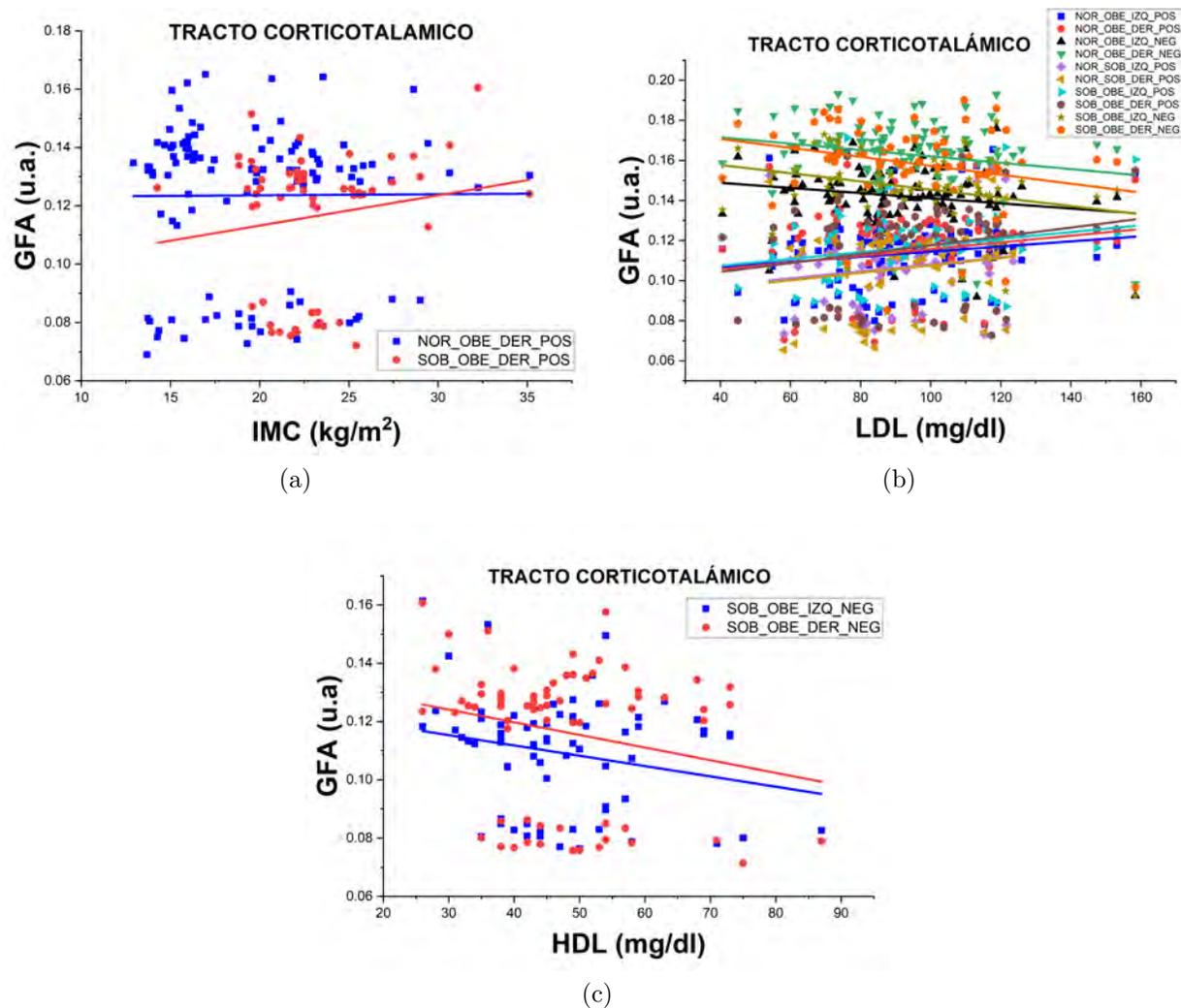


Figura 6.17: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticotalámico. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.3.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

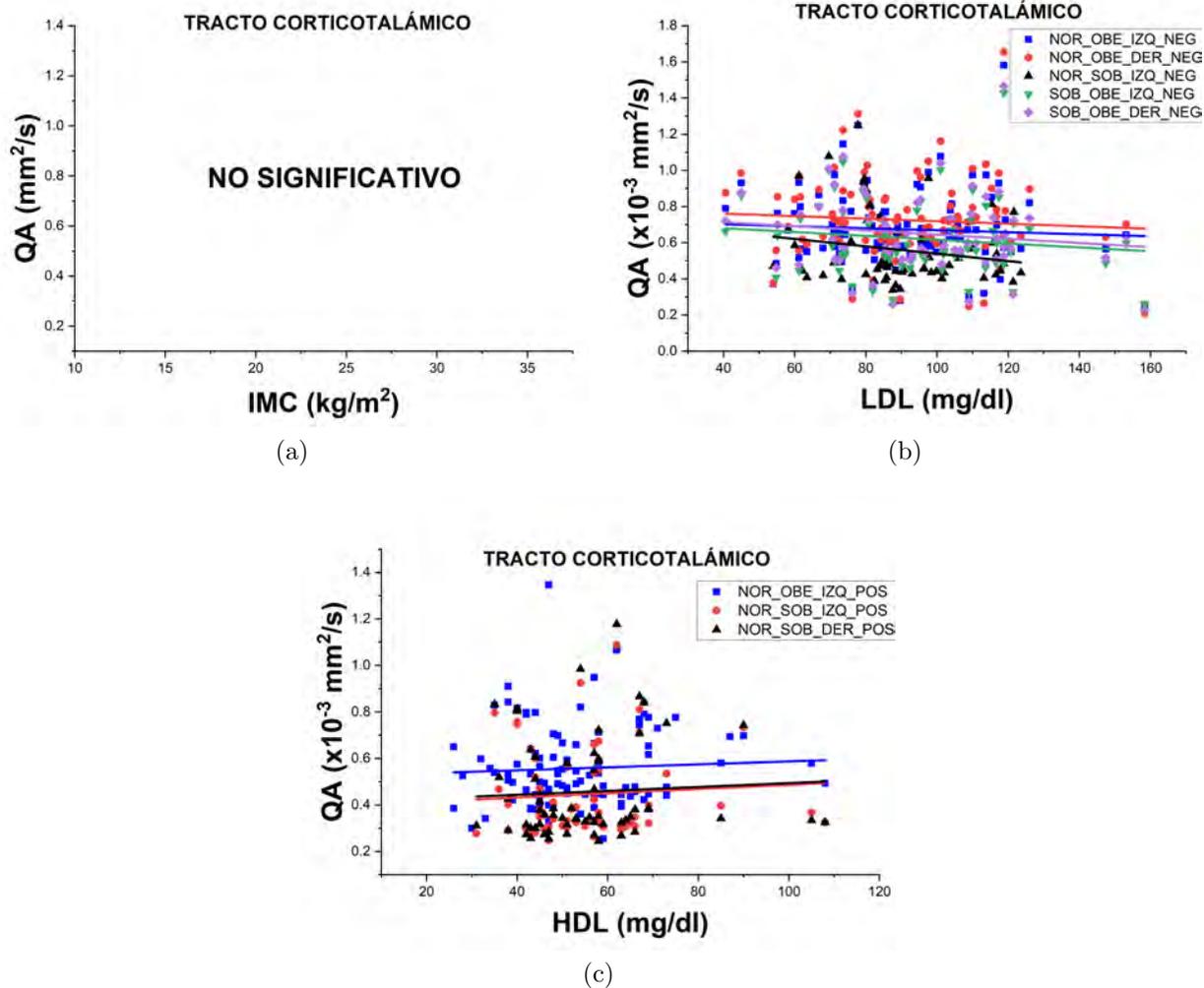


Figura 6.18: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto corticotalámico. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.4. Tracto frontopontino

6.4.1. Difusividad axial (AD)

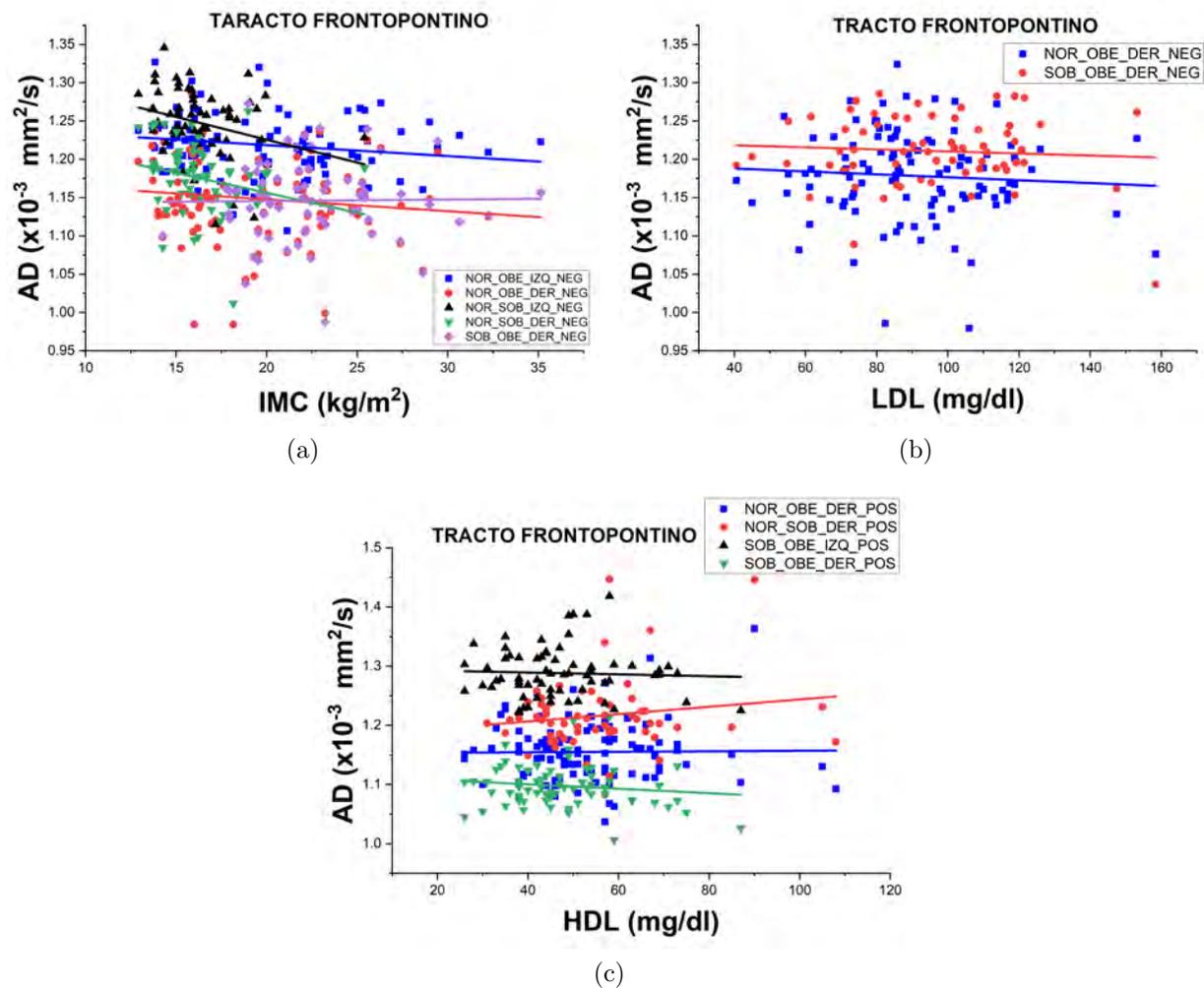


Figura 6.19: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto frontopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.4.2. Difusividad media (MD)

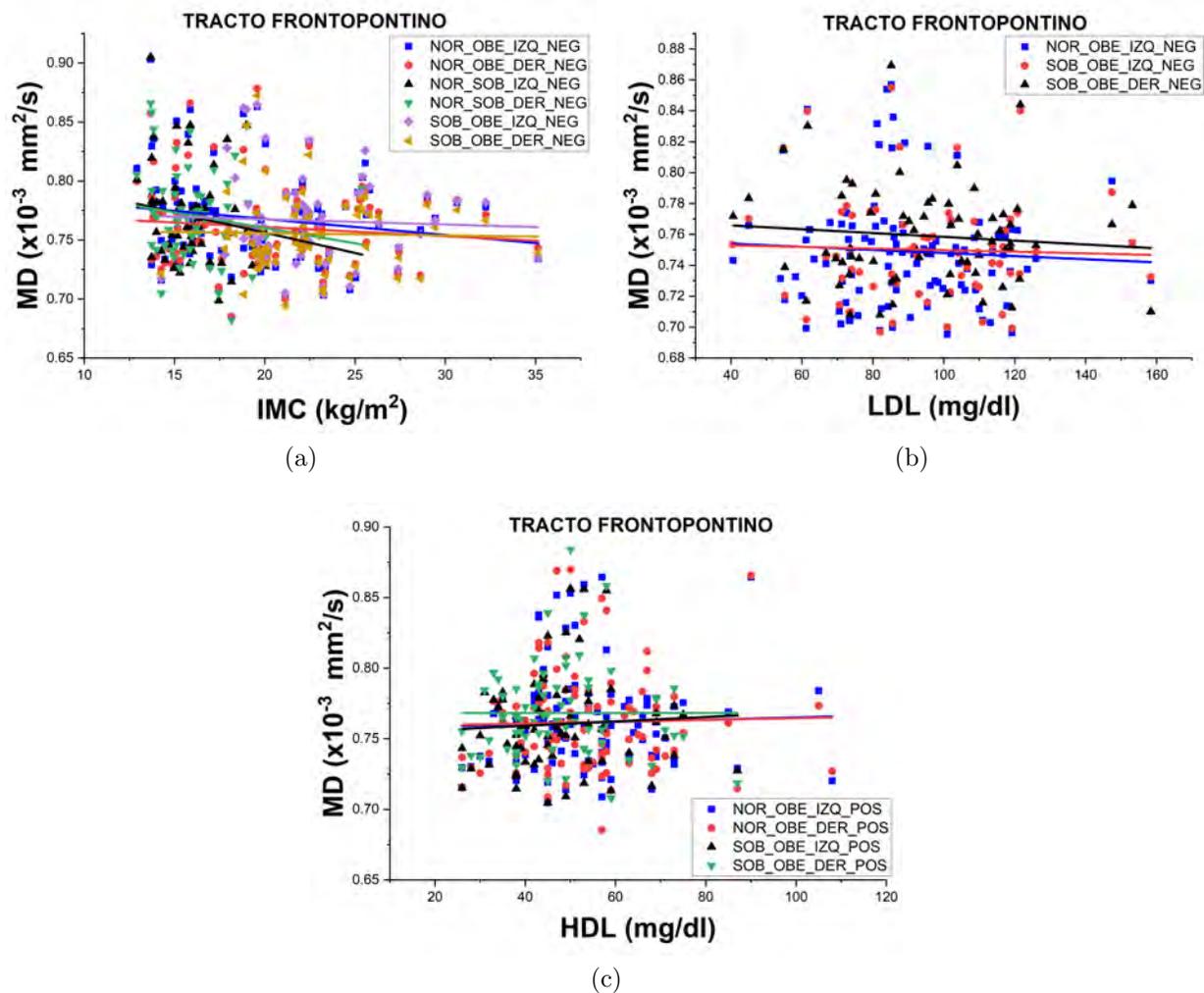


Figura 6.20: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto frontopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.4.3. Difusividad radial (RD)

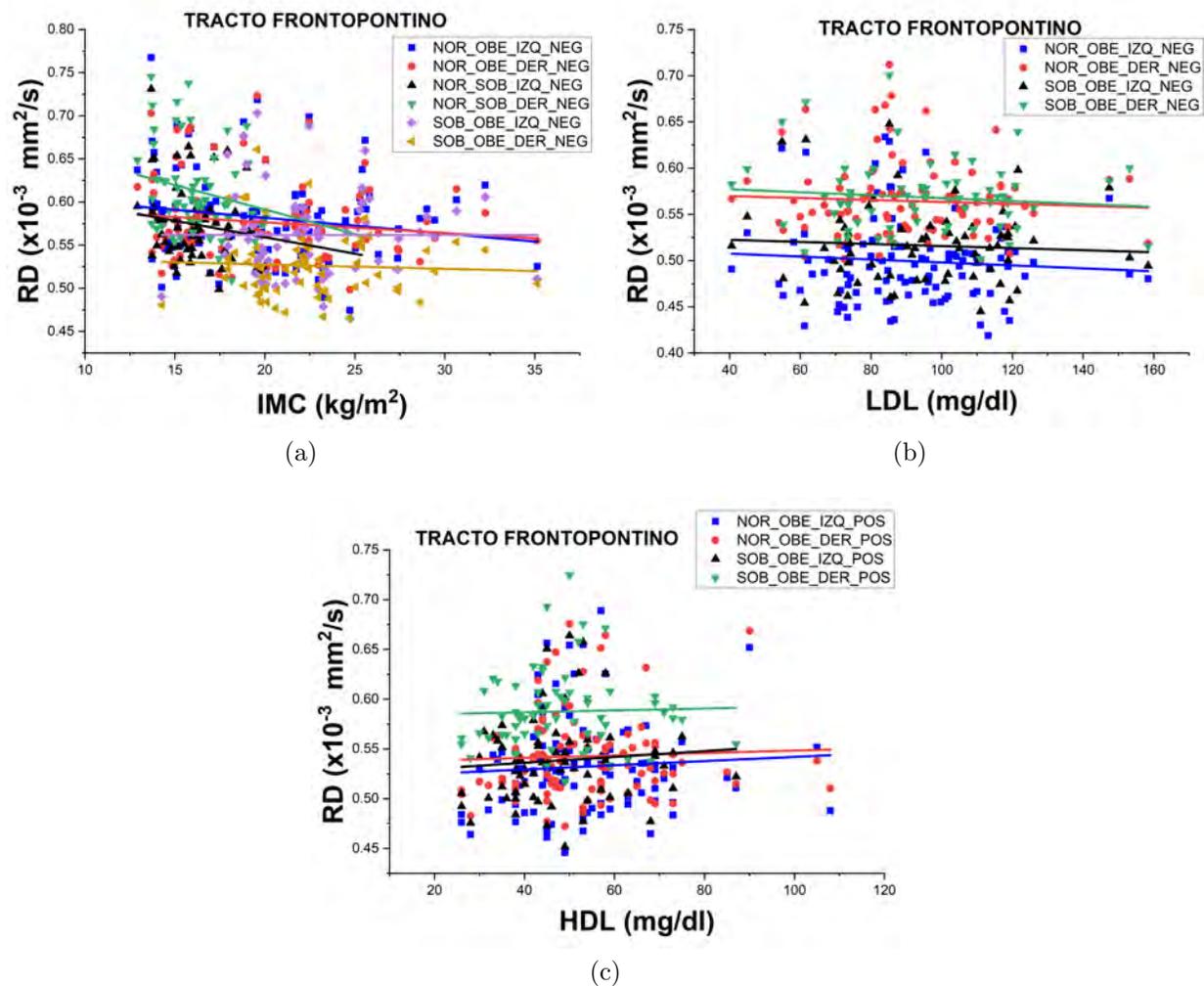


Figura 6.21: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto frontopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.4.4. Anisotropía fraccional (FA)

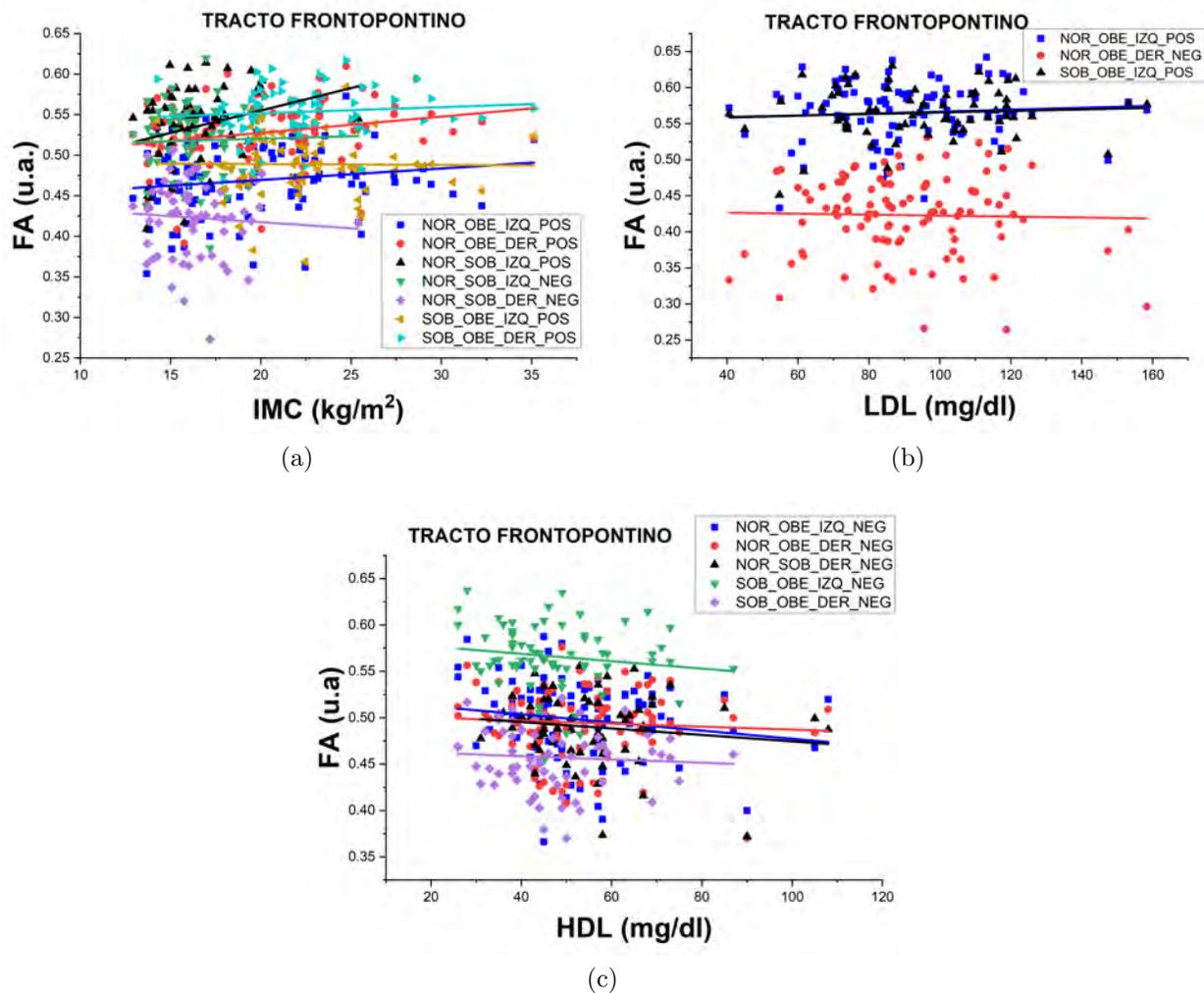


Figura 6.22: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto frontopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.4.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

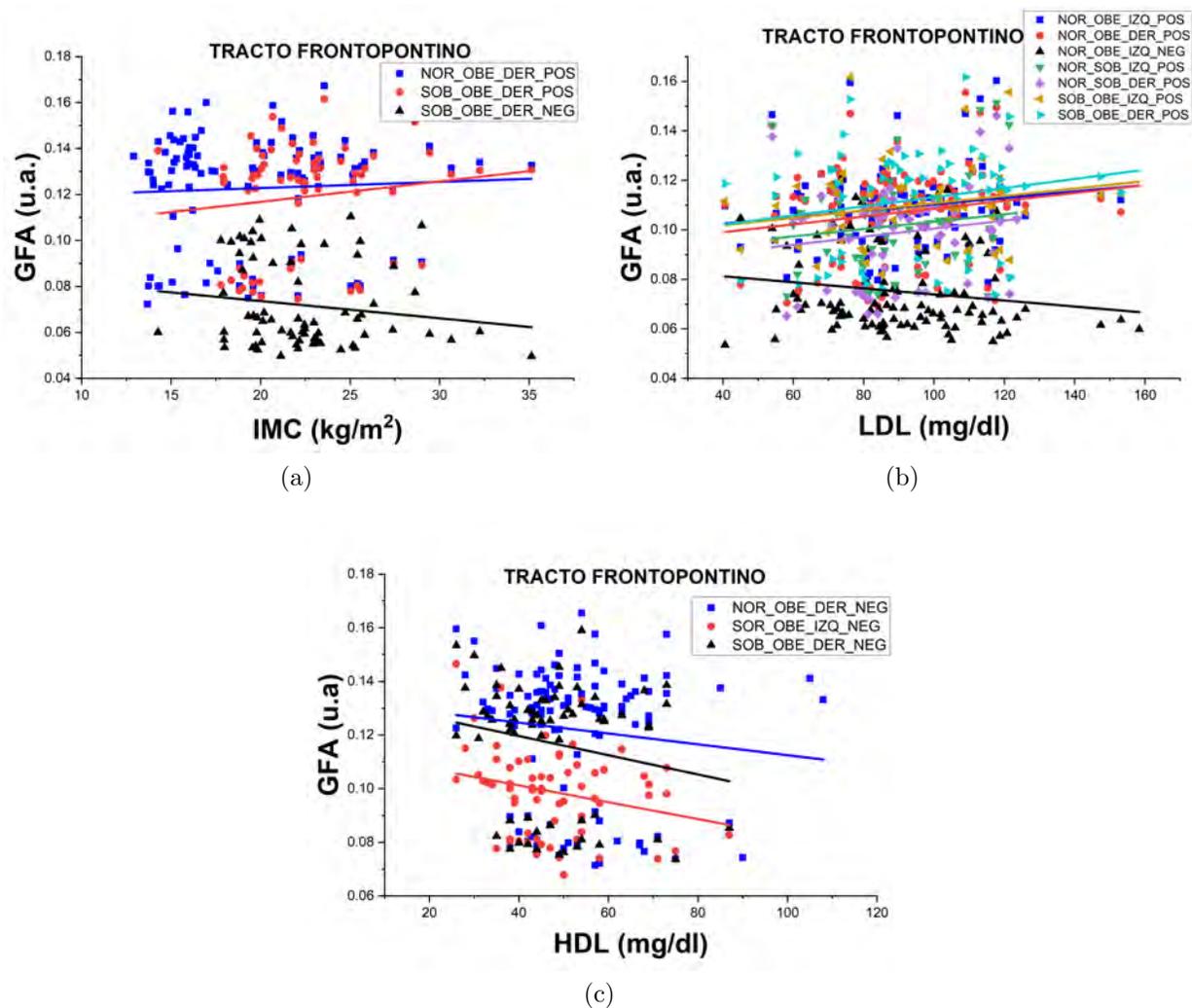


Figura 6.23: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto frontopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.4.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

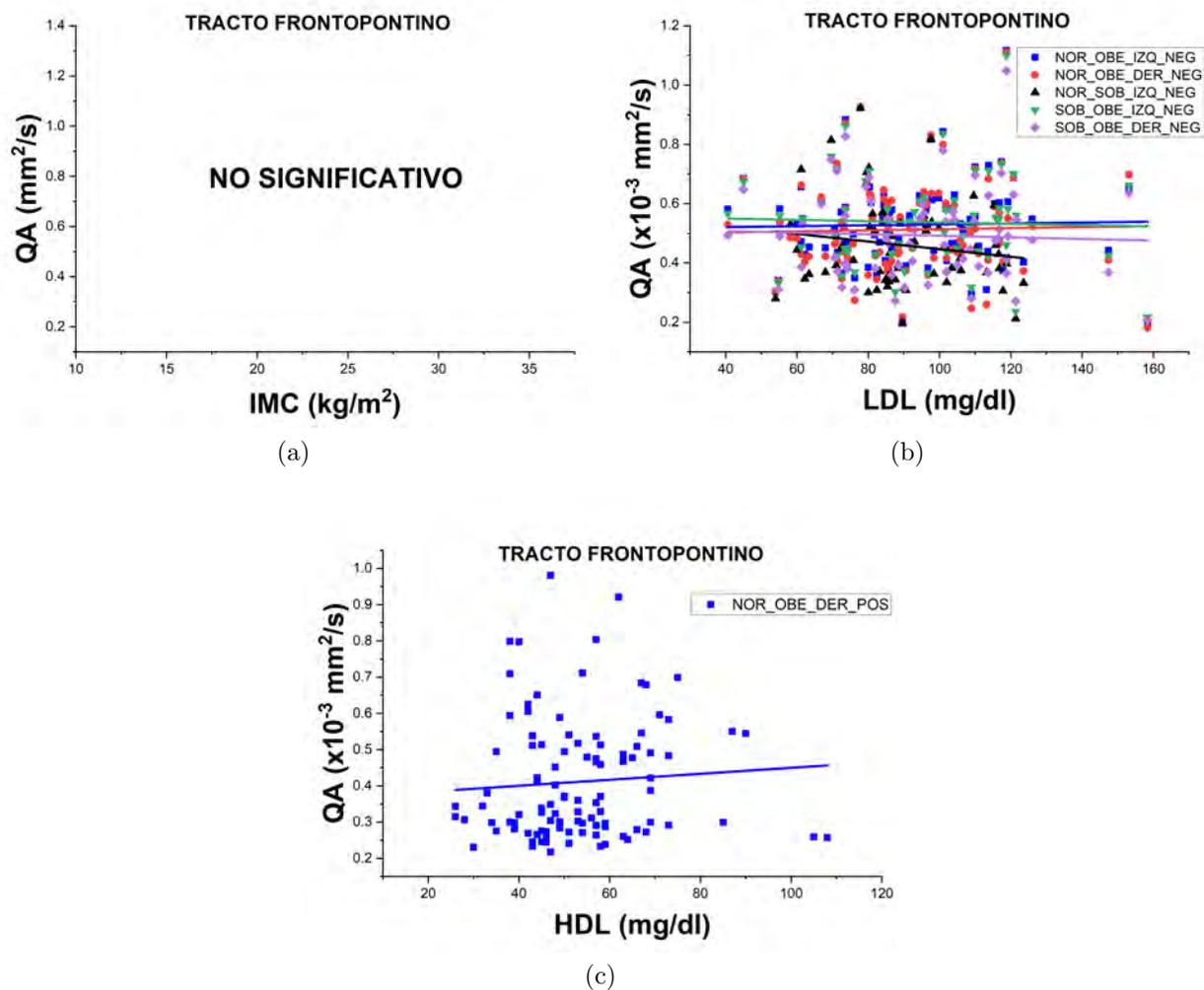


Figura 6.24: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto frontopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.5. Tracto occipitopontino

6.5.1. Difusividad axial (AD)

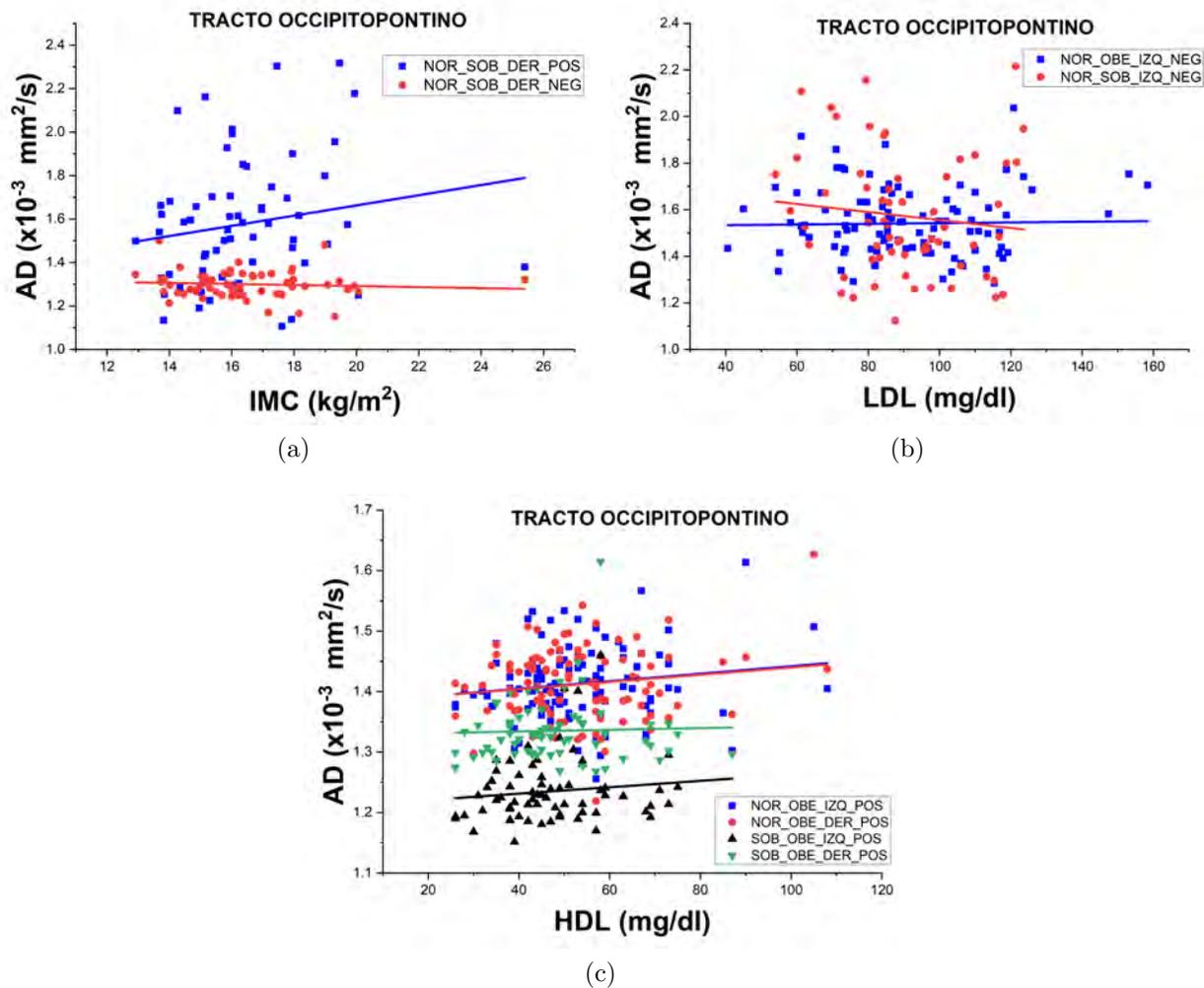


Figura 6.25: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto occipitopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.5.2. Difusividad media (MD)

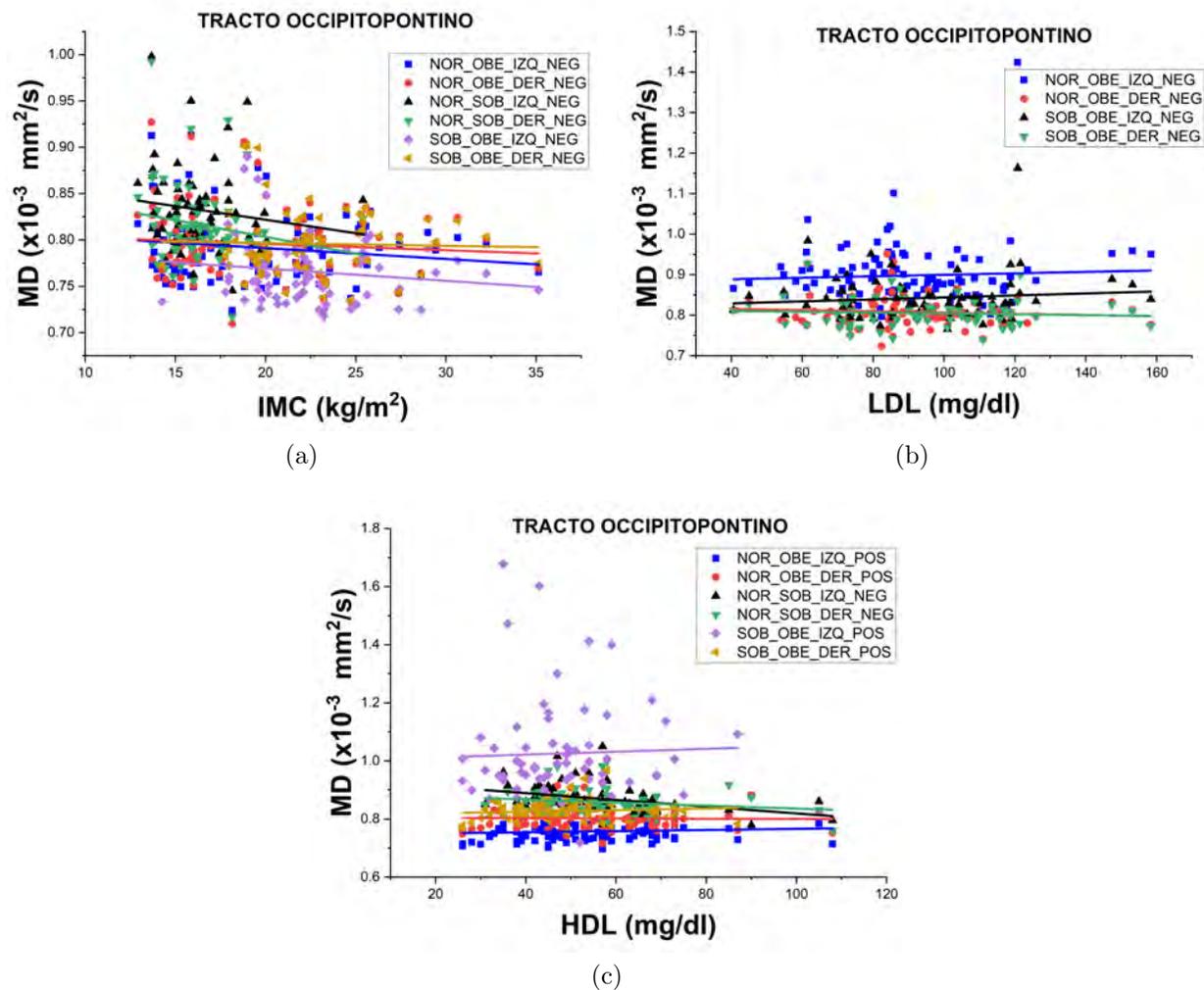


Figura 6.26: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto occipitopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.5.3. Difusividad radial (RD)

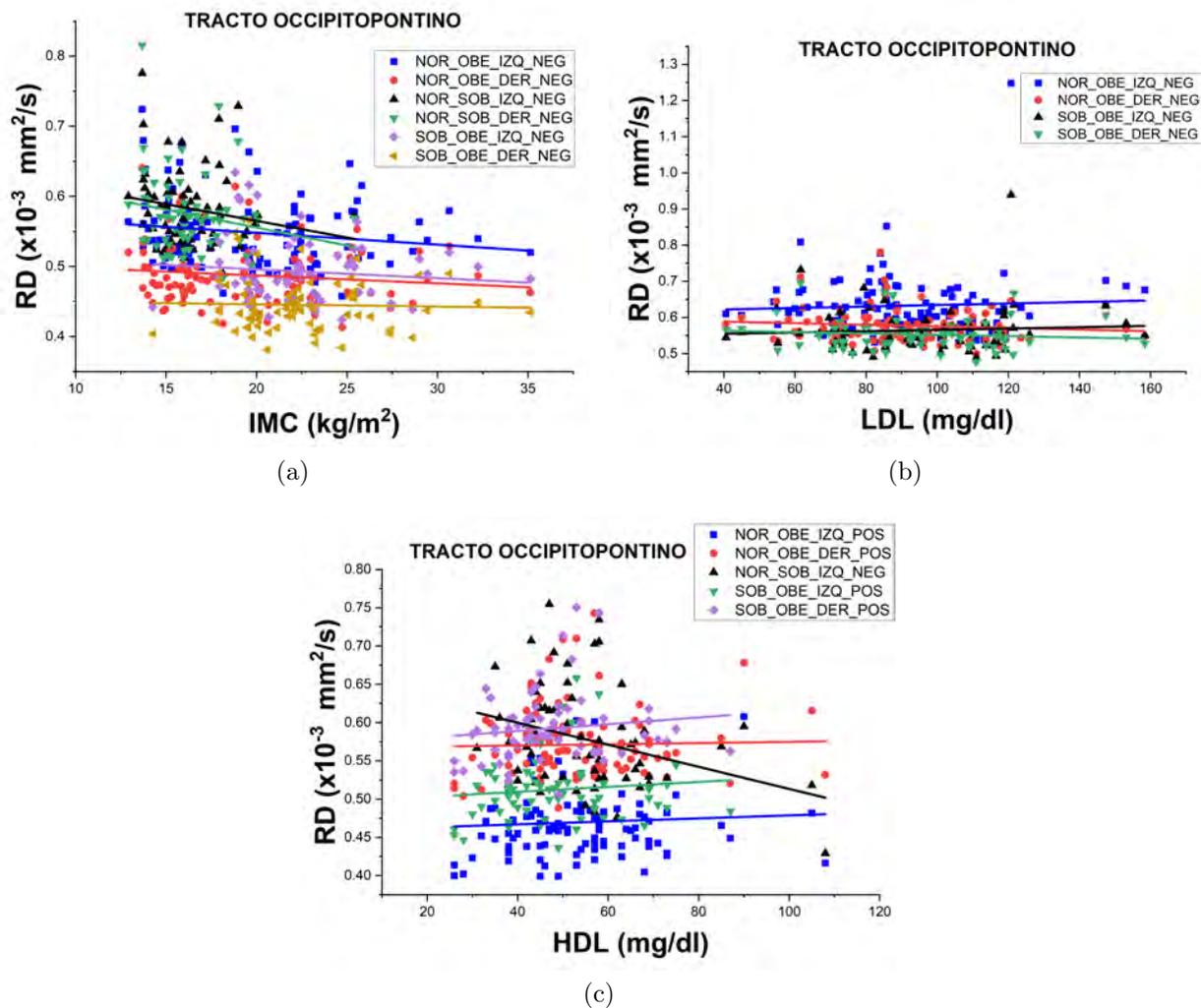


Figura 6.27: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto occipitopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.5.4. Anisotropía Fraccional

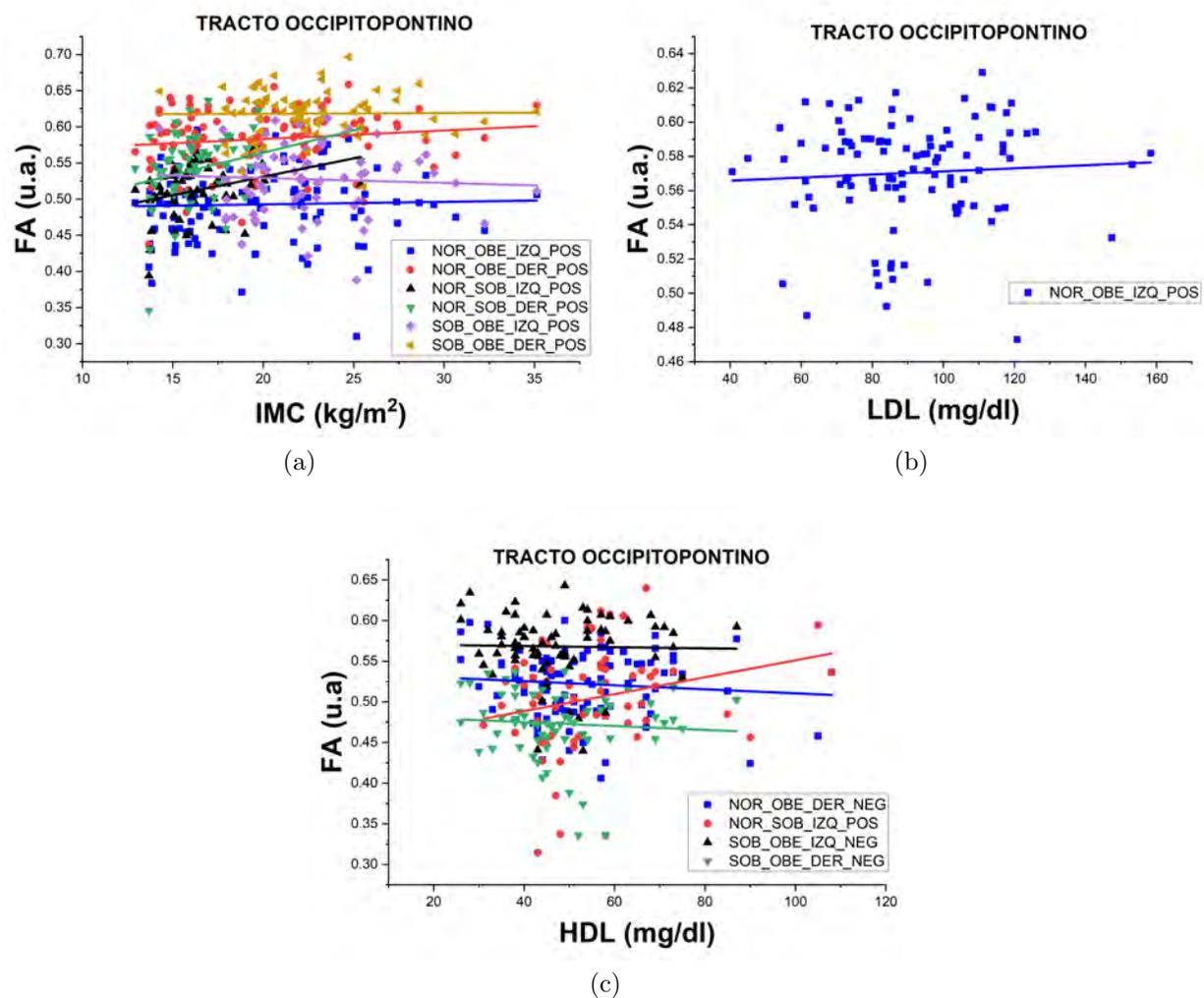


Figura 6.28: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto occipitopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.5.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

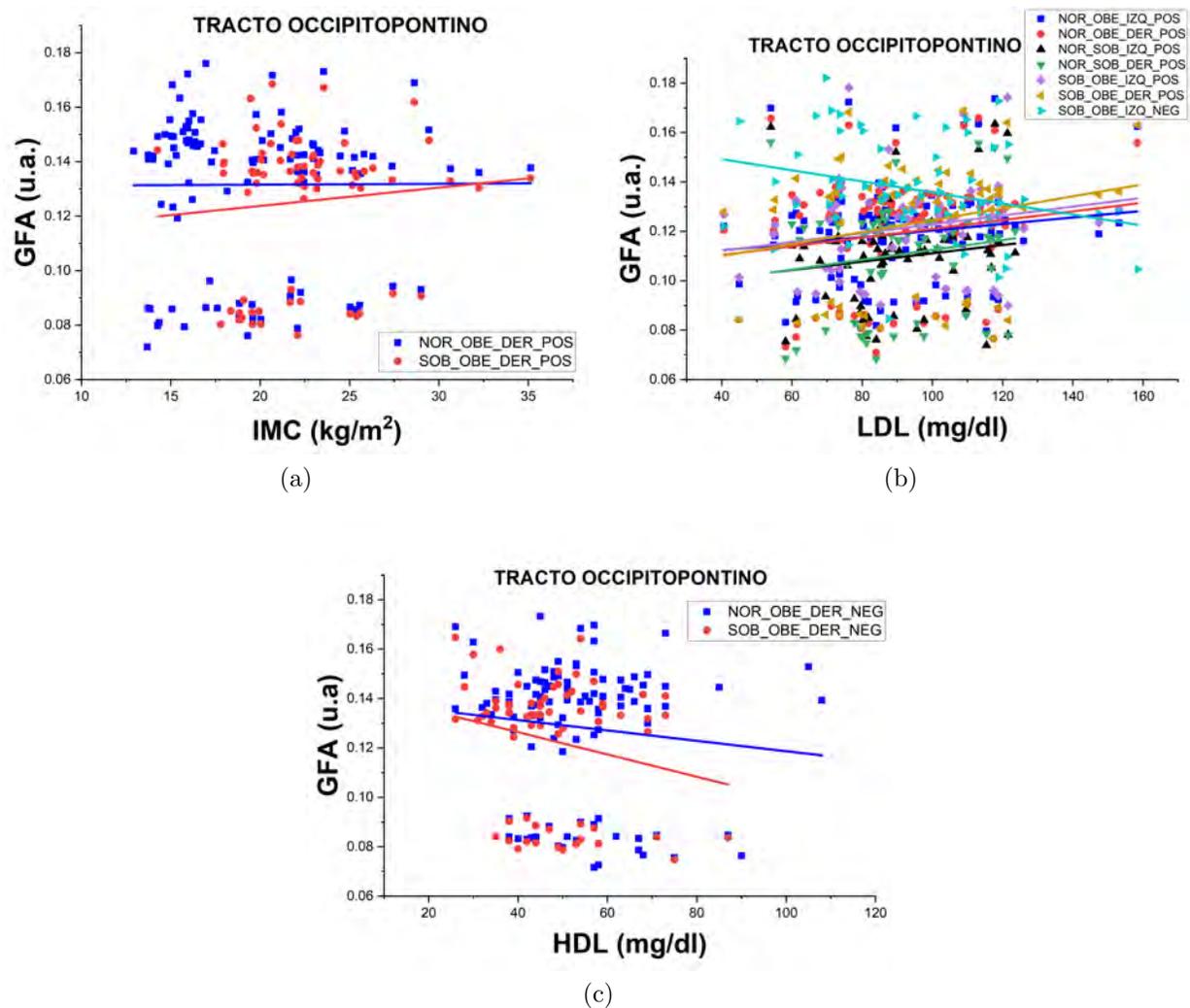


Figura 6.29: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto occipitopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.5.6. Anisotropia cuantitativa (QA)

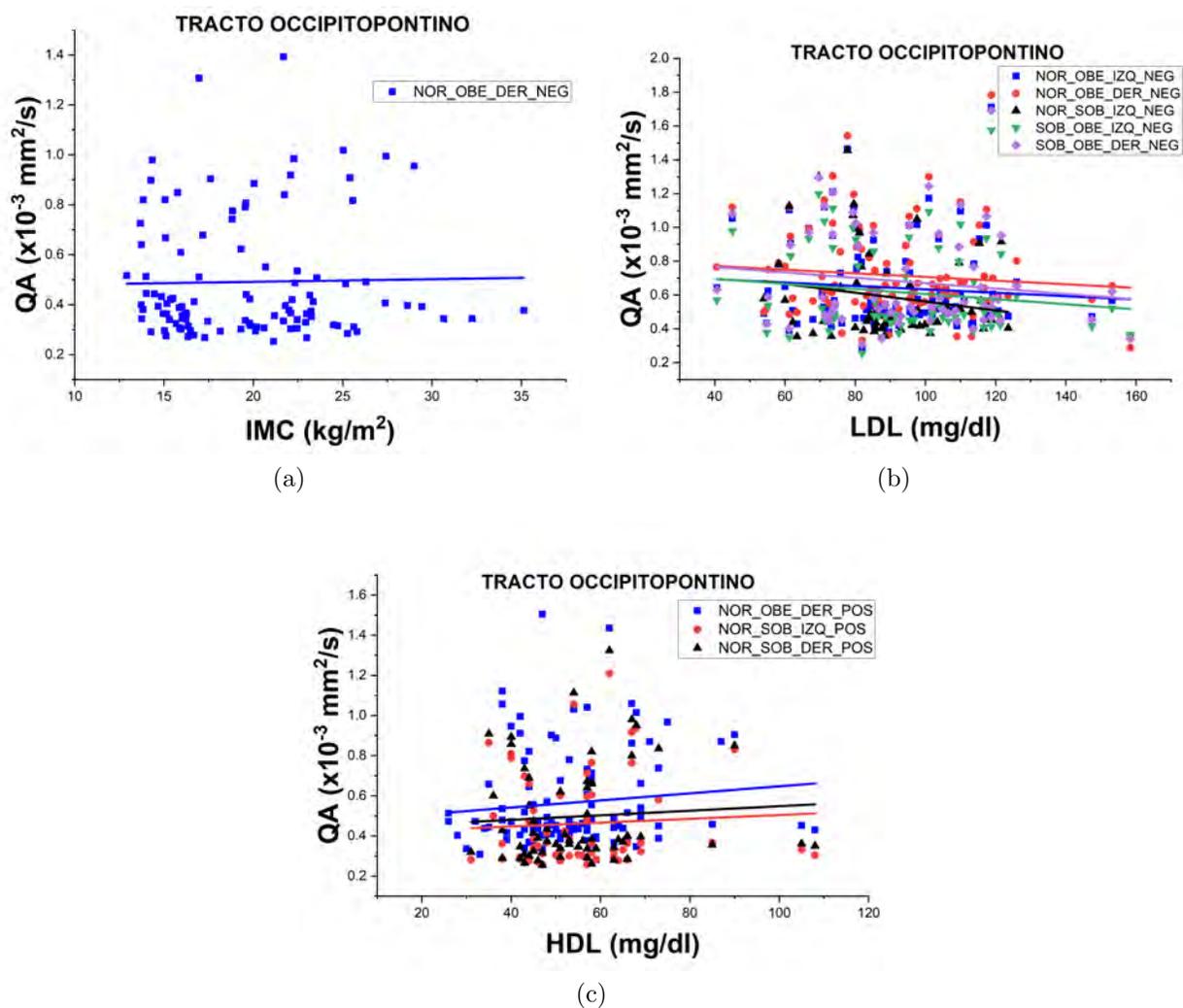


Figura 6.30: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto occipitopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.6. Tracto parietopontino

6.6.1. Difusividad axial (AD)

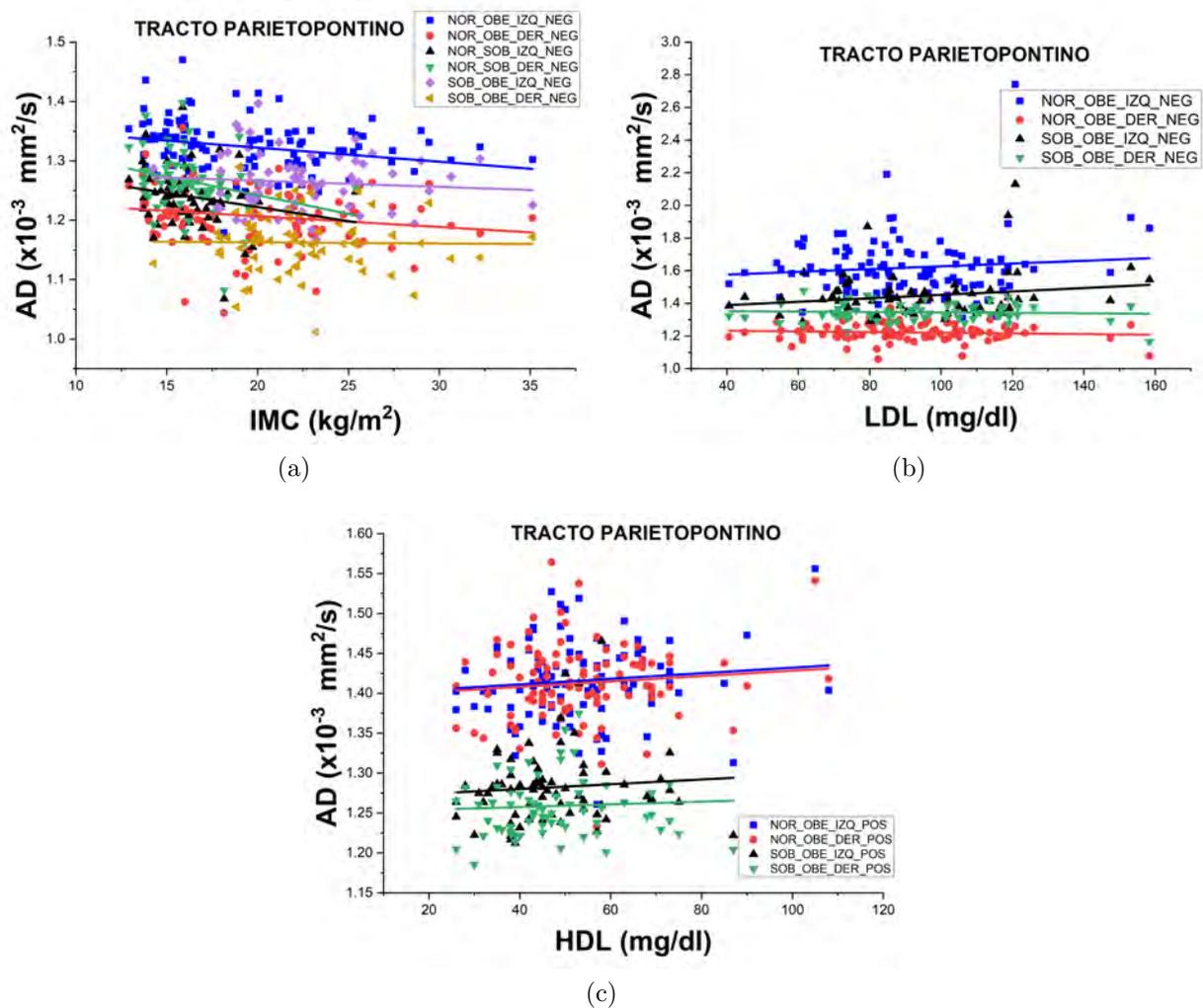


Figura 6.31: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto parietopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.6.2. Difusividad media (MD)

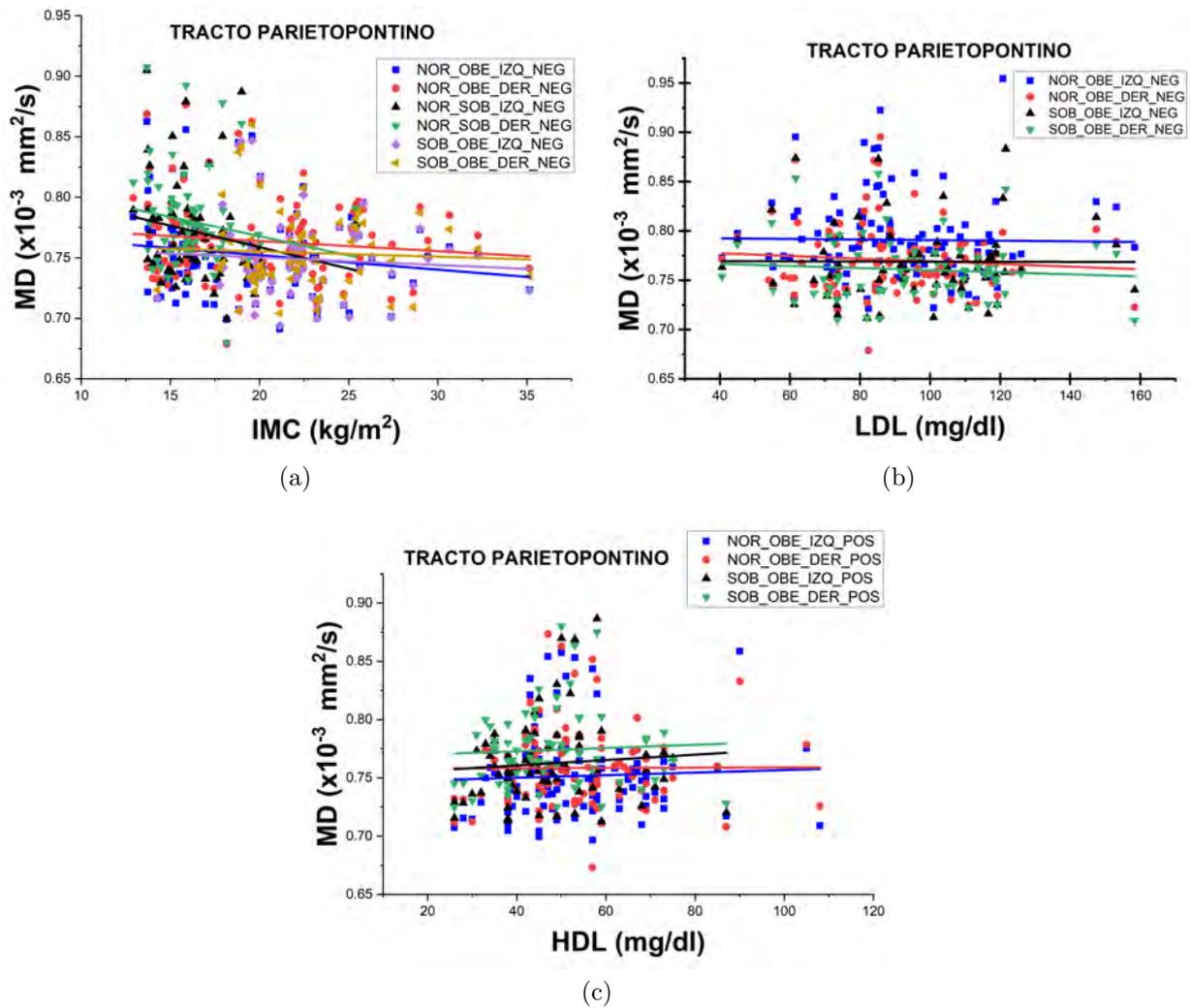


Figura 6.32: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto parietopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.6.3. Difusividad radial (RD)

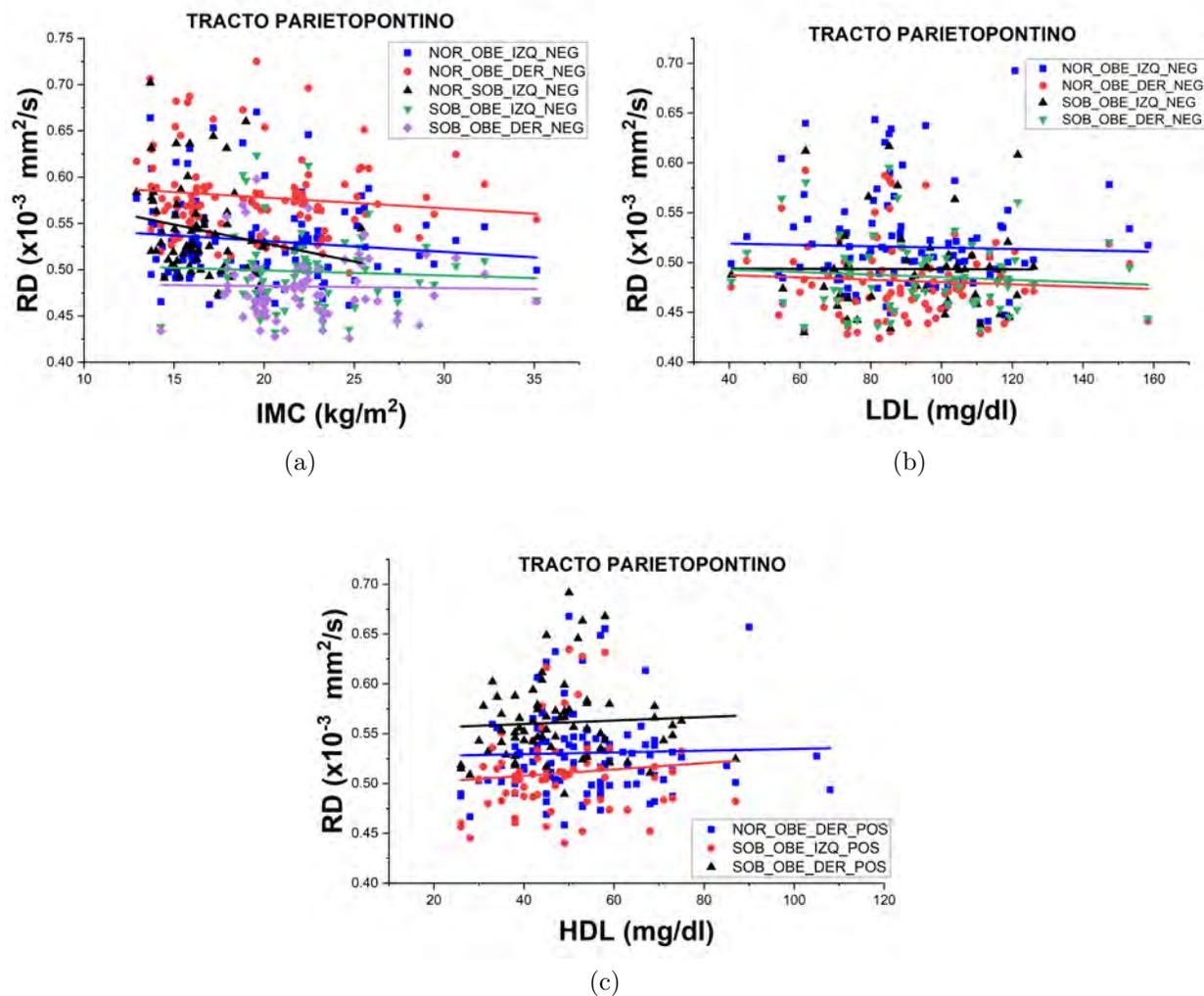


Figura 6.33: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto parietopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.6.4. Anisotropía fraccional (FA)

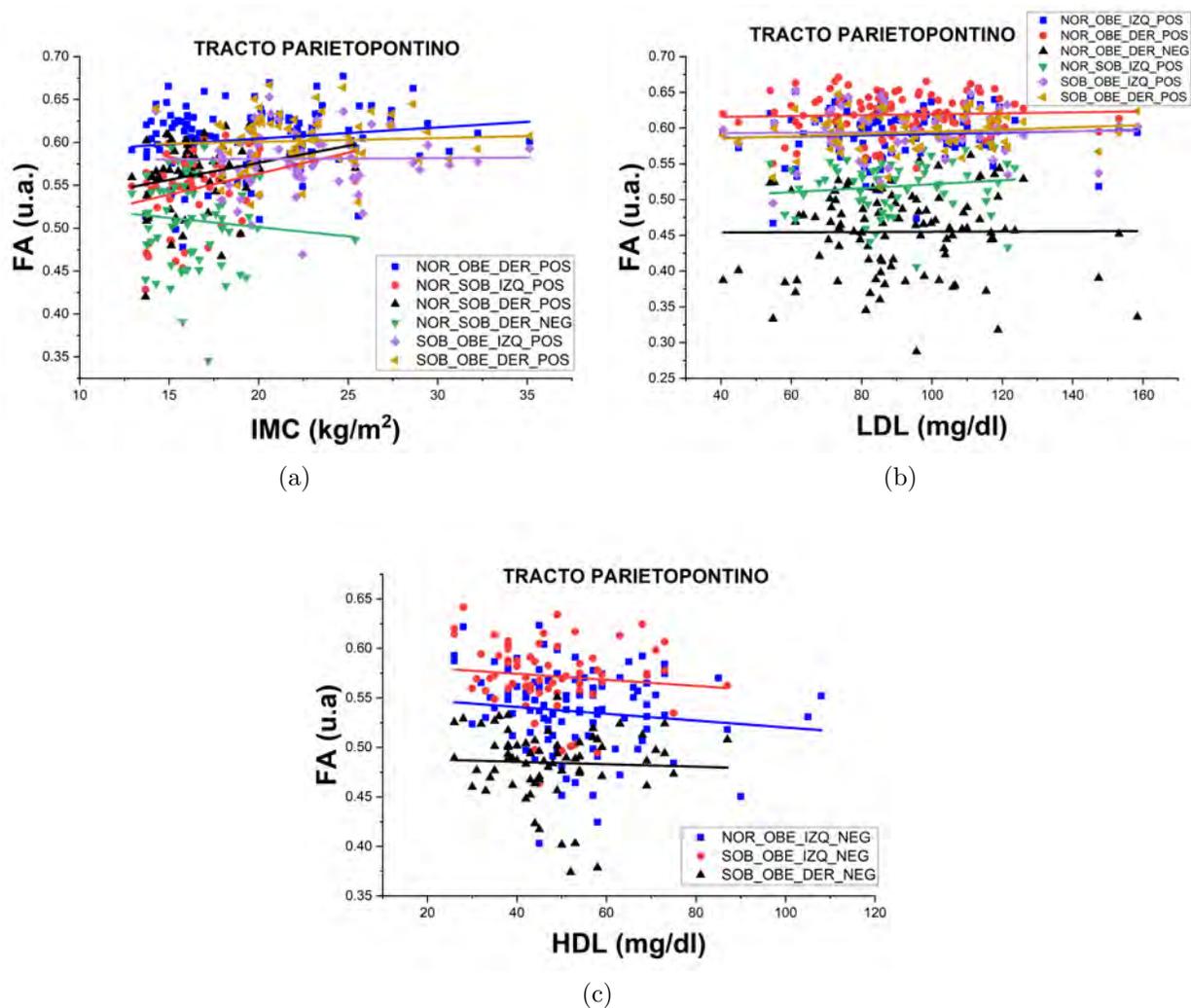


Figura 6.34: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto parietopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.6.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

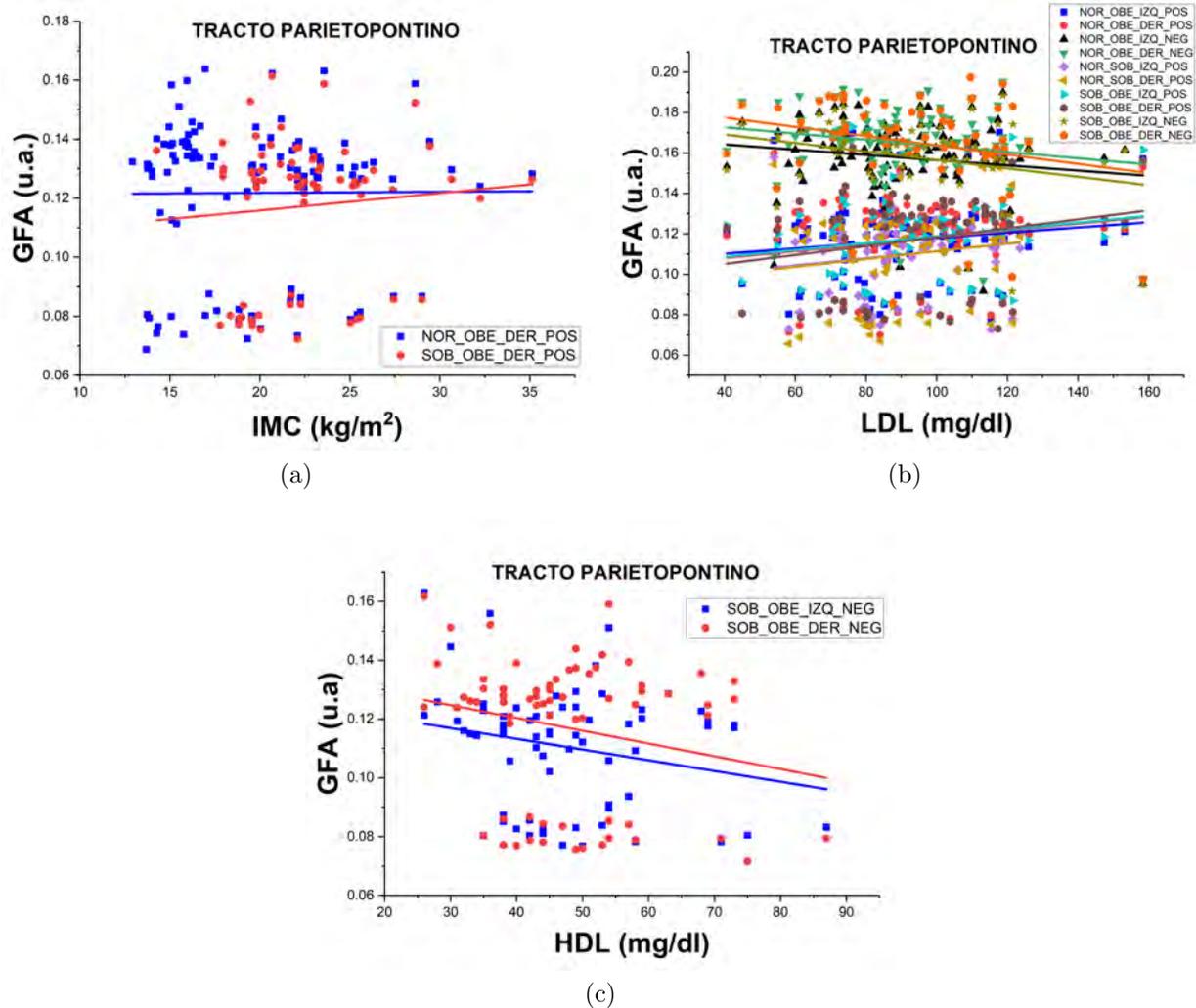


Figura 6.35: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto parietopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.6.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

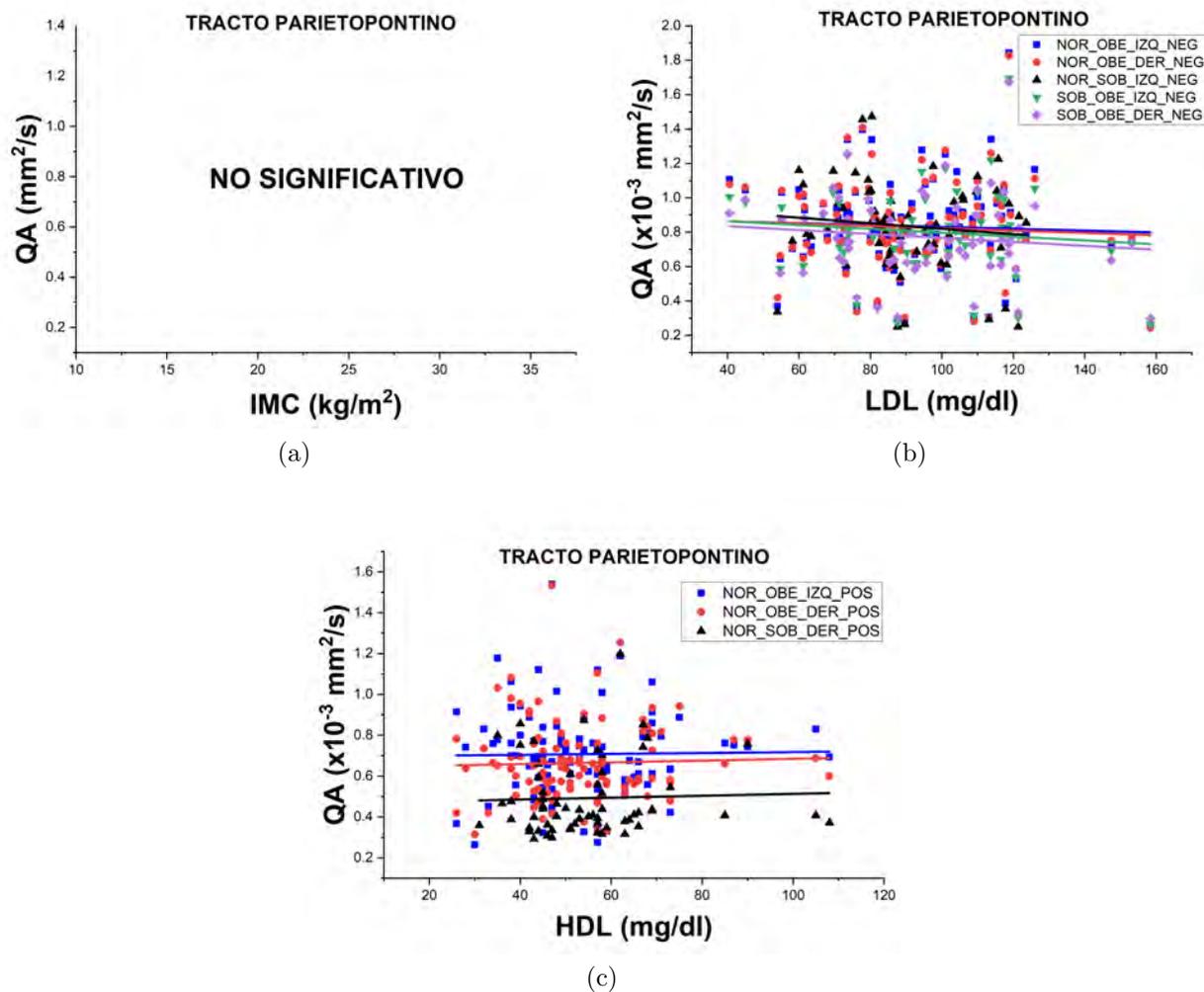


Figura 6.36: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto parietopontino. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.7. Fascículo arqueado

6.7.1. Difusividad axial (AD)

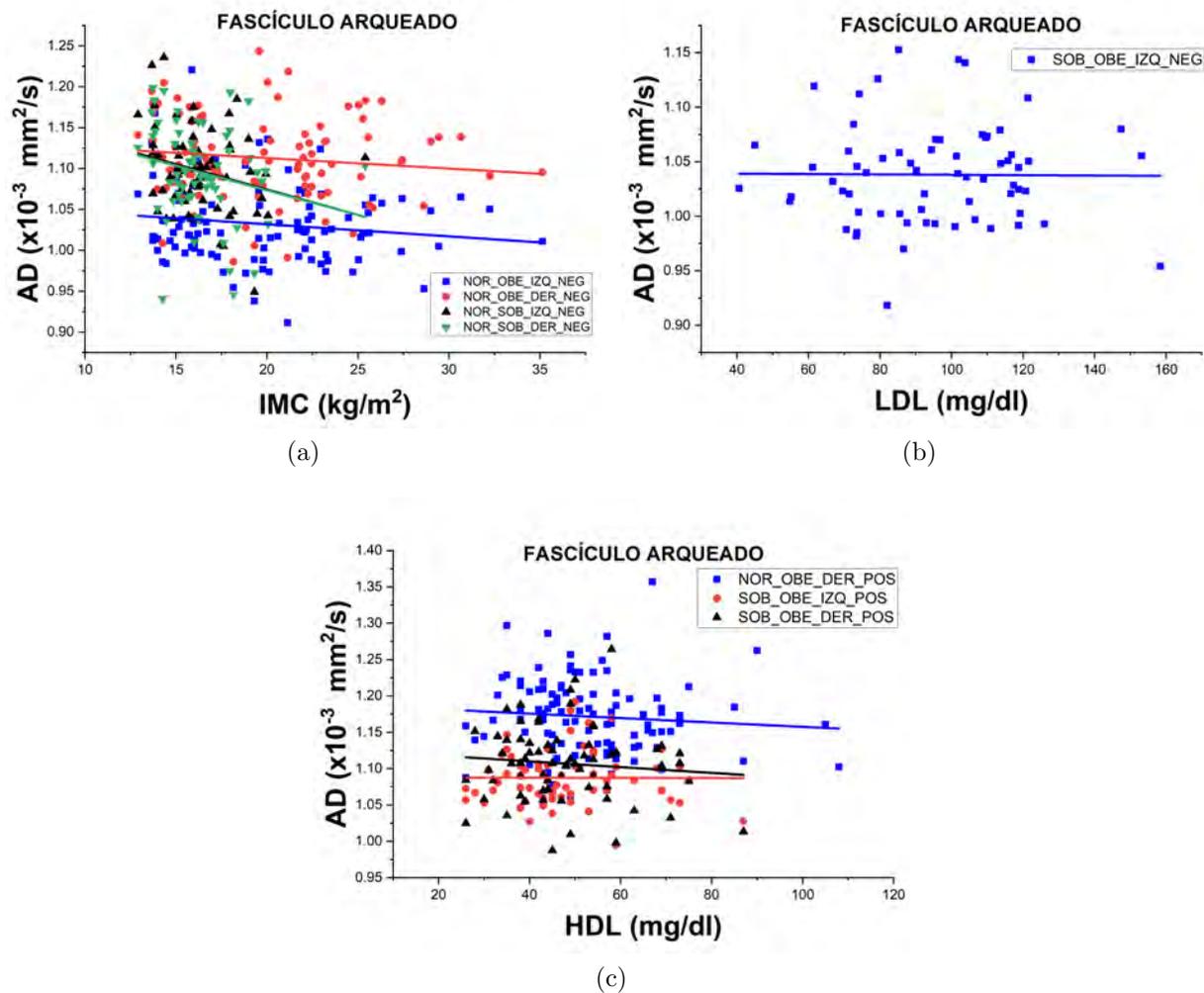


Figura 6.37: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo arqueado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.7.2. Difusividad media (MD)

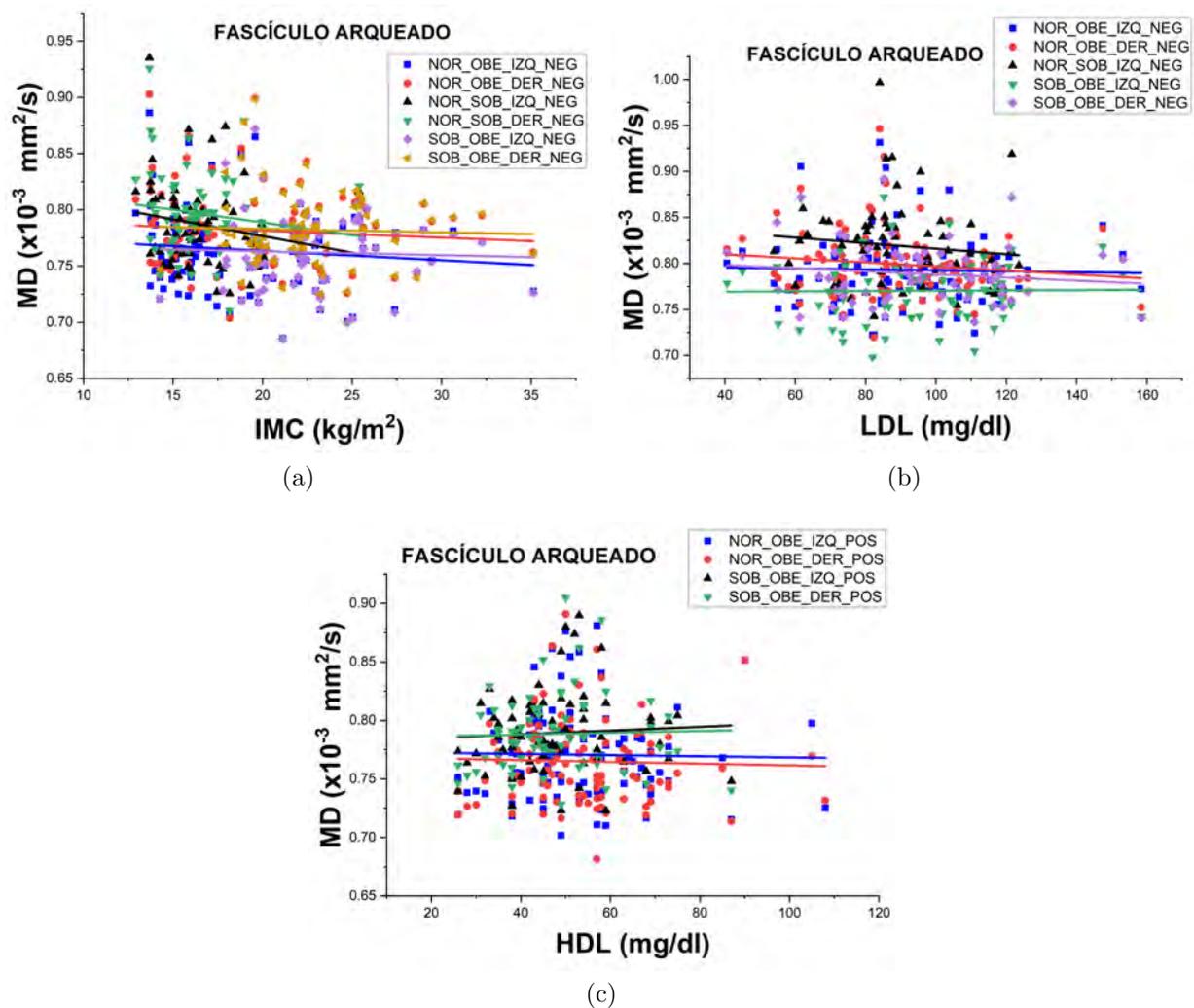


Figura 6.38: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo arqueado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.7.3. Difusividad radial (RD)

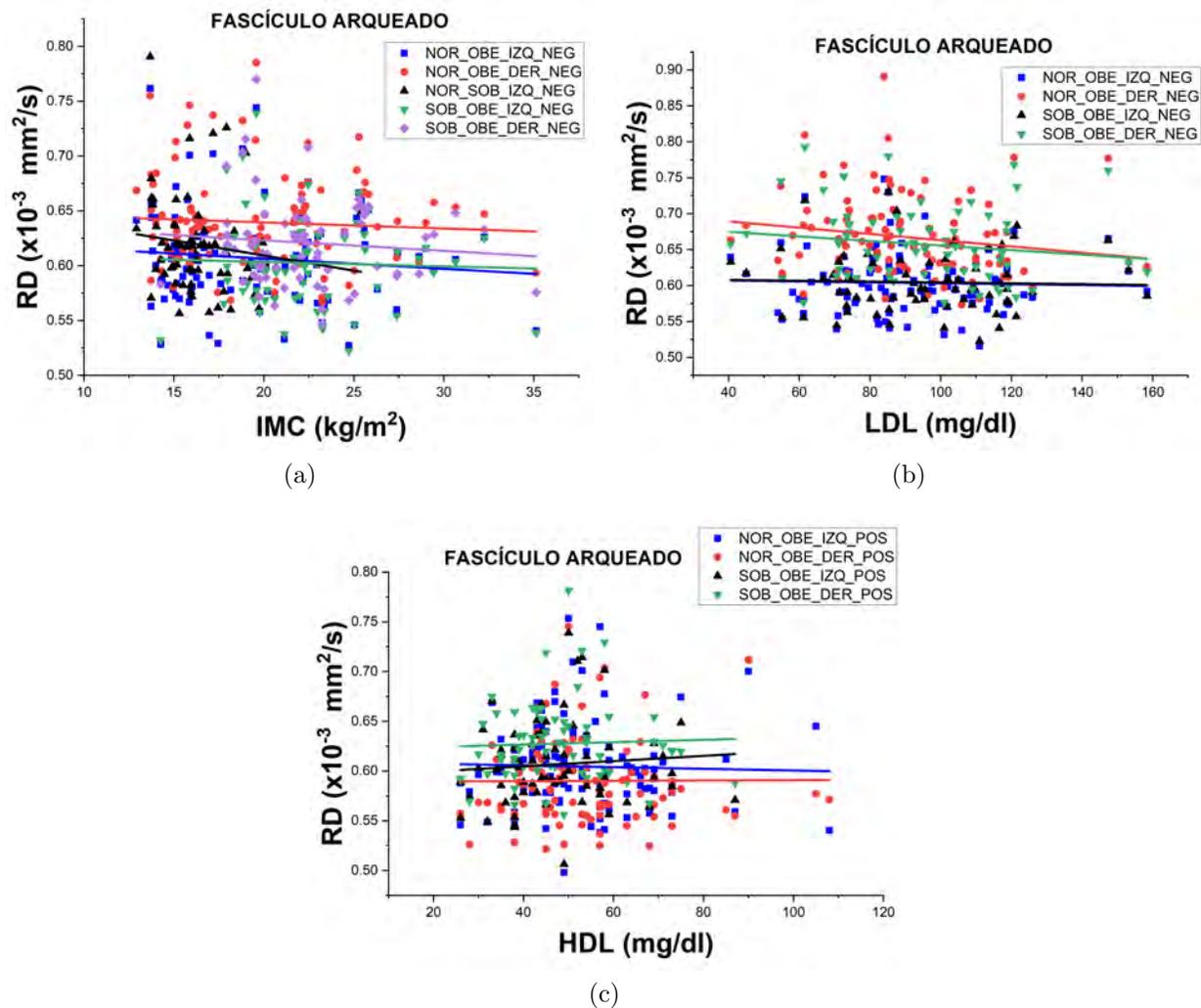


Figura 6.39: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo arqueado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.7.4. Anisotropía fraccional (FA)

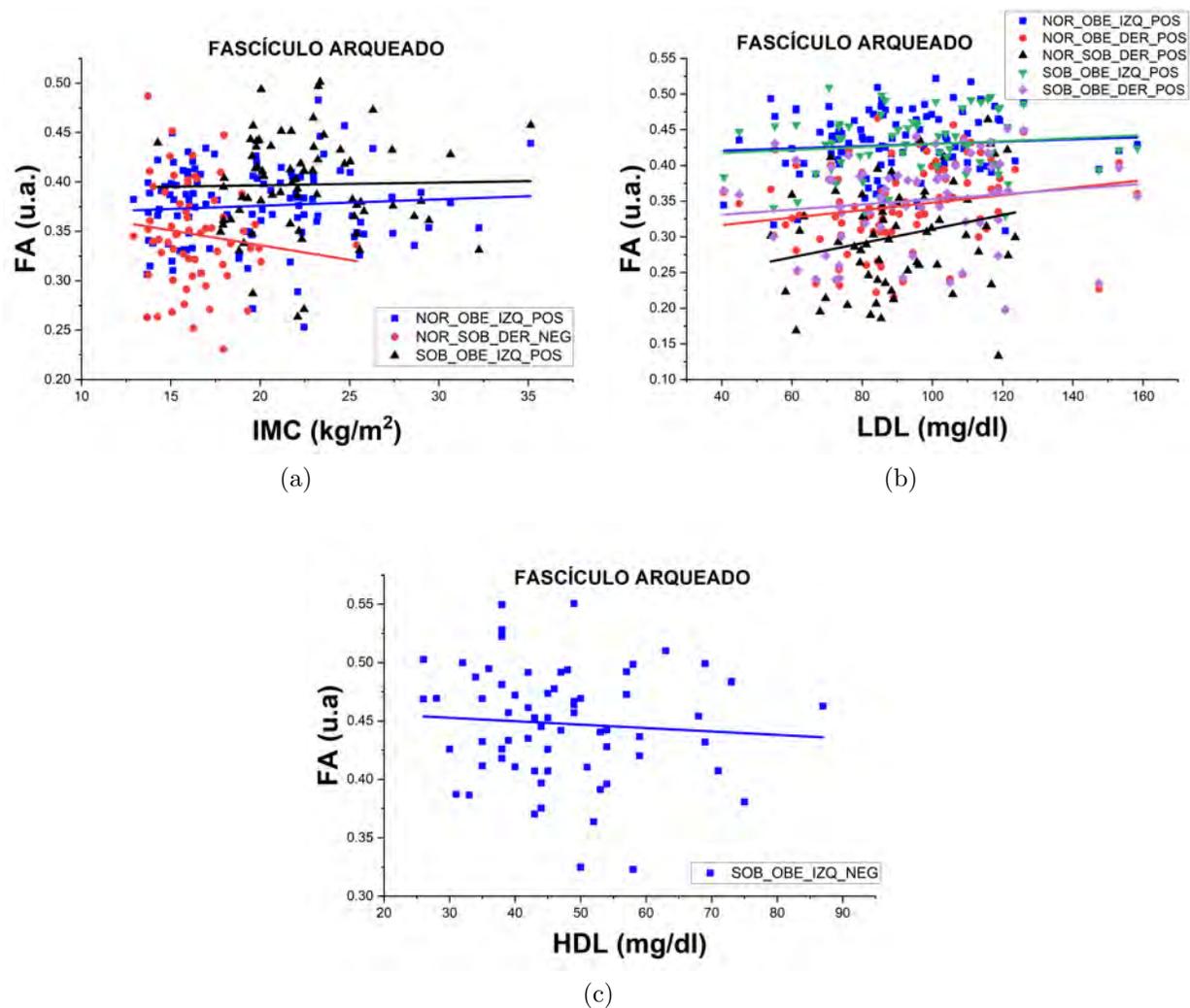


Figura 6.40: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo arqueado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.7.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

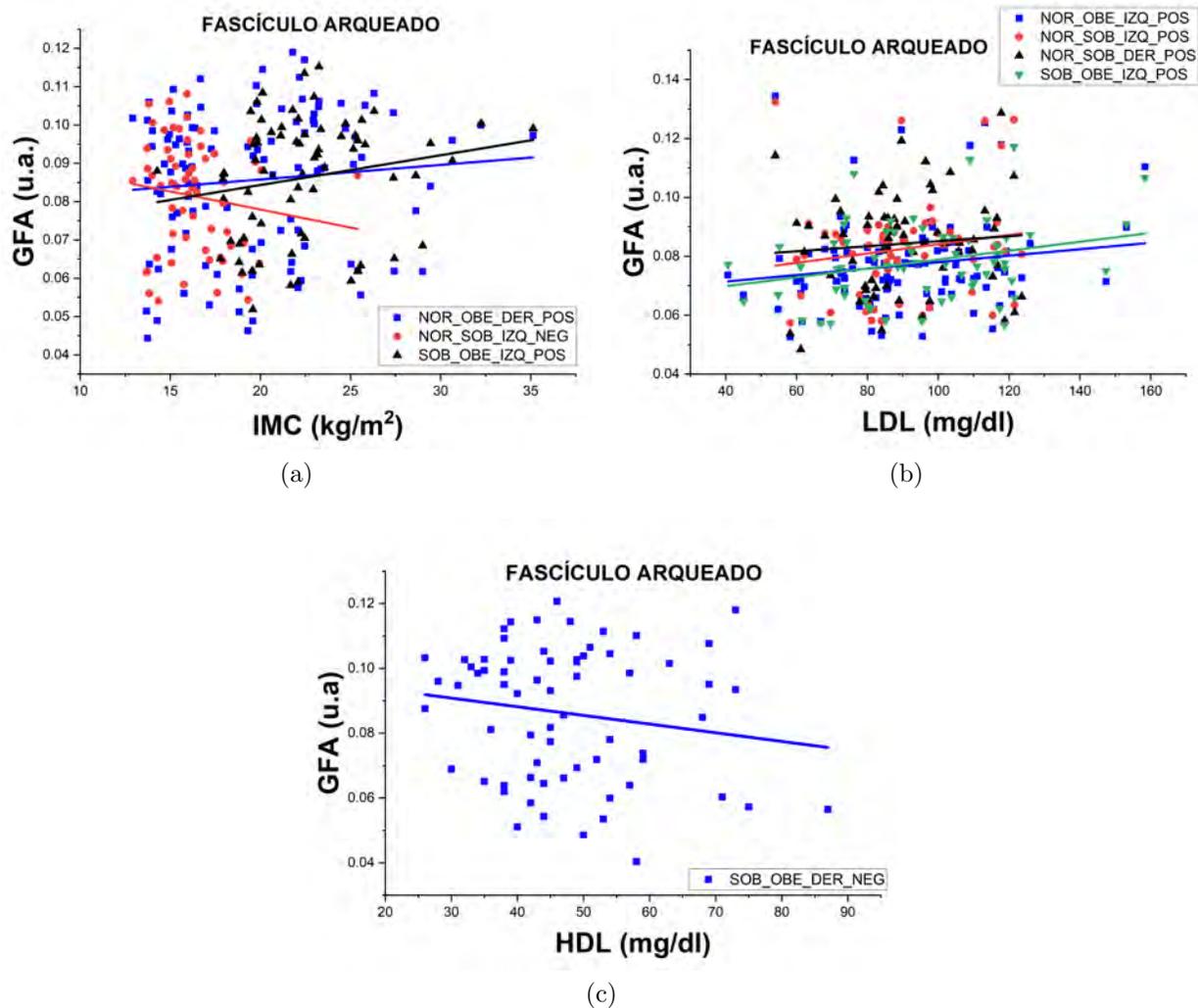


Figura 6.41: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo arqueado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.7.6. Anisotropía cuantitativa

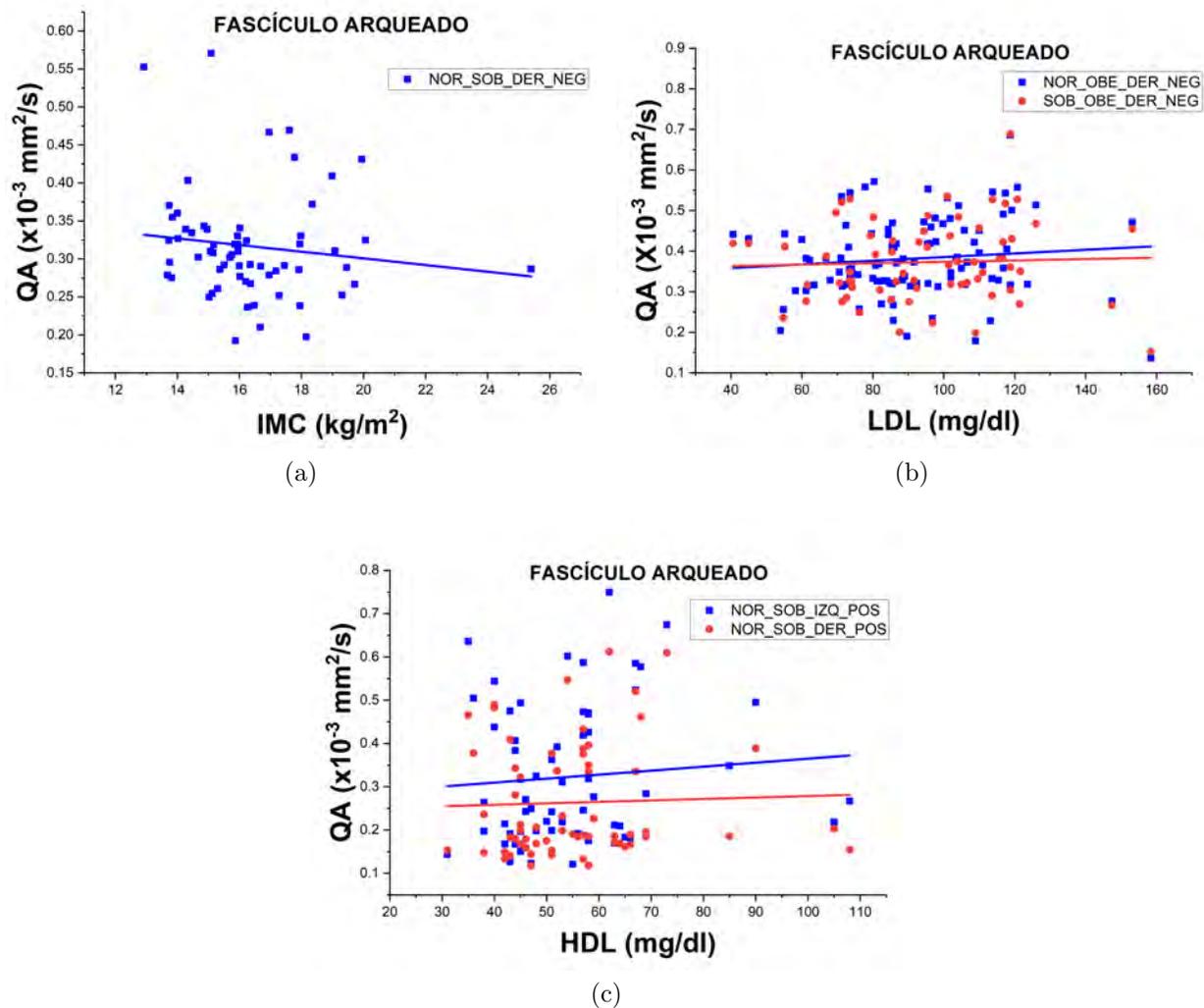


Figura 6.42: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo arqueado. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.8. Giros cingulados

6.8.1. Difusividad axial (AD)

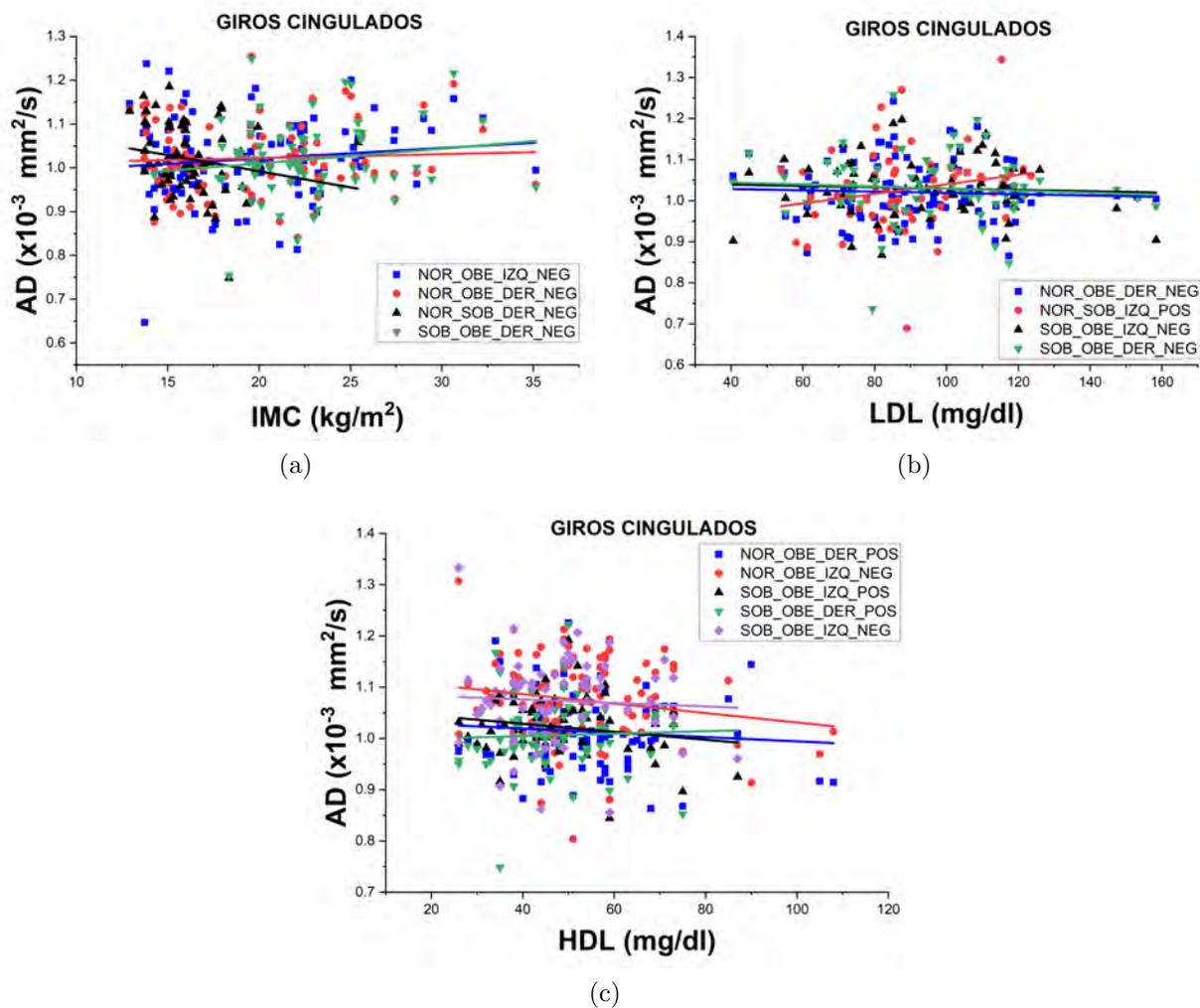


Figura 6.43: Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.8.2. Difusividad media (MD)

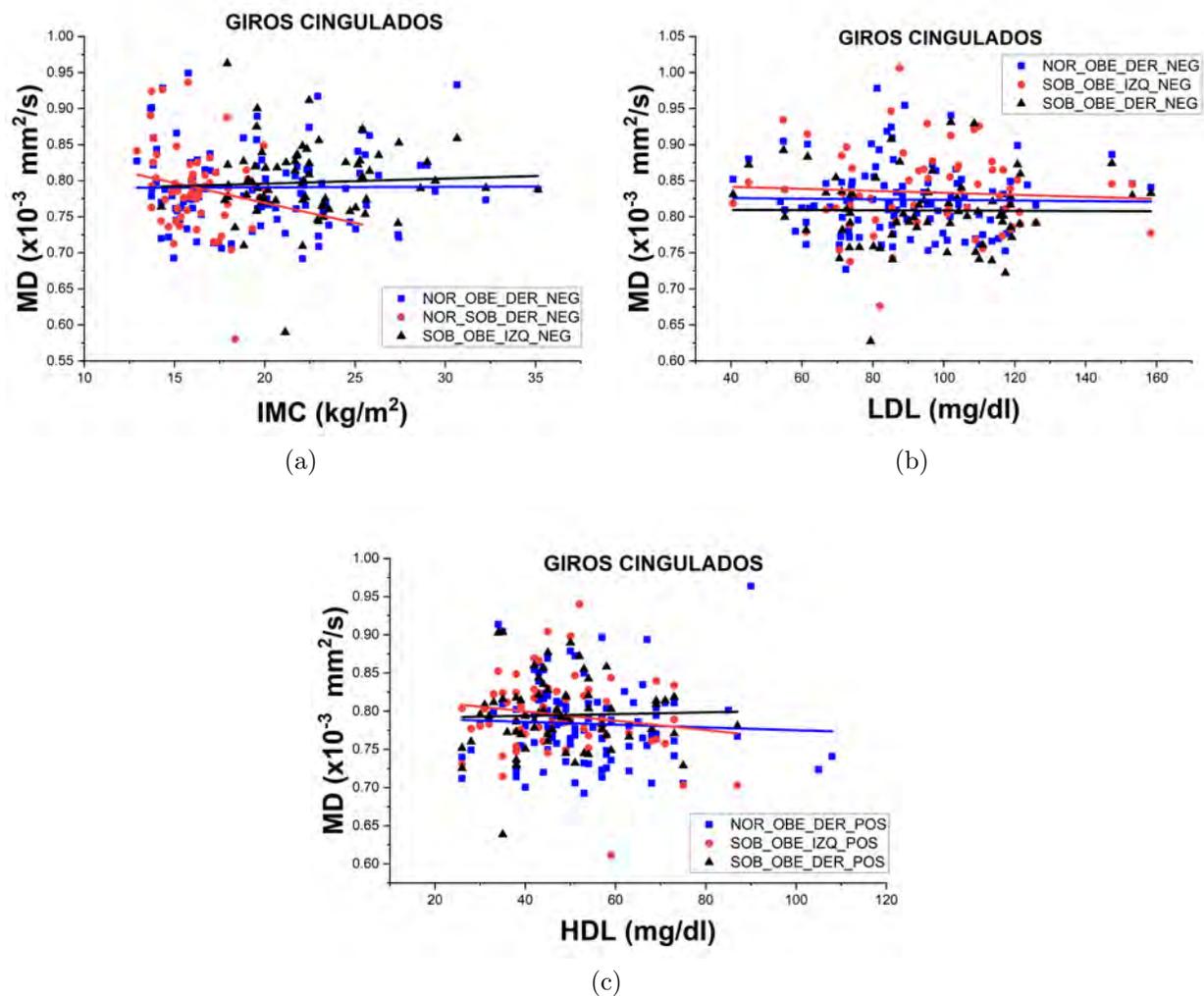


Figura 6.44: Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.8.3. Difusividad radial (RD)

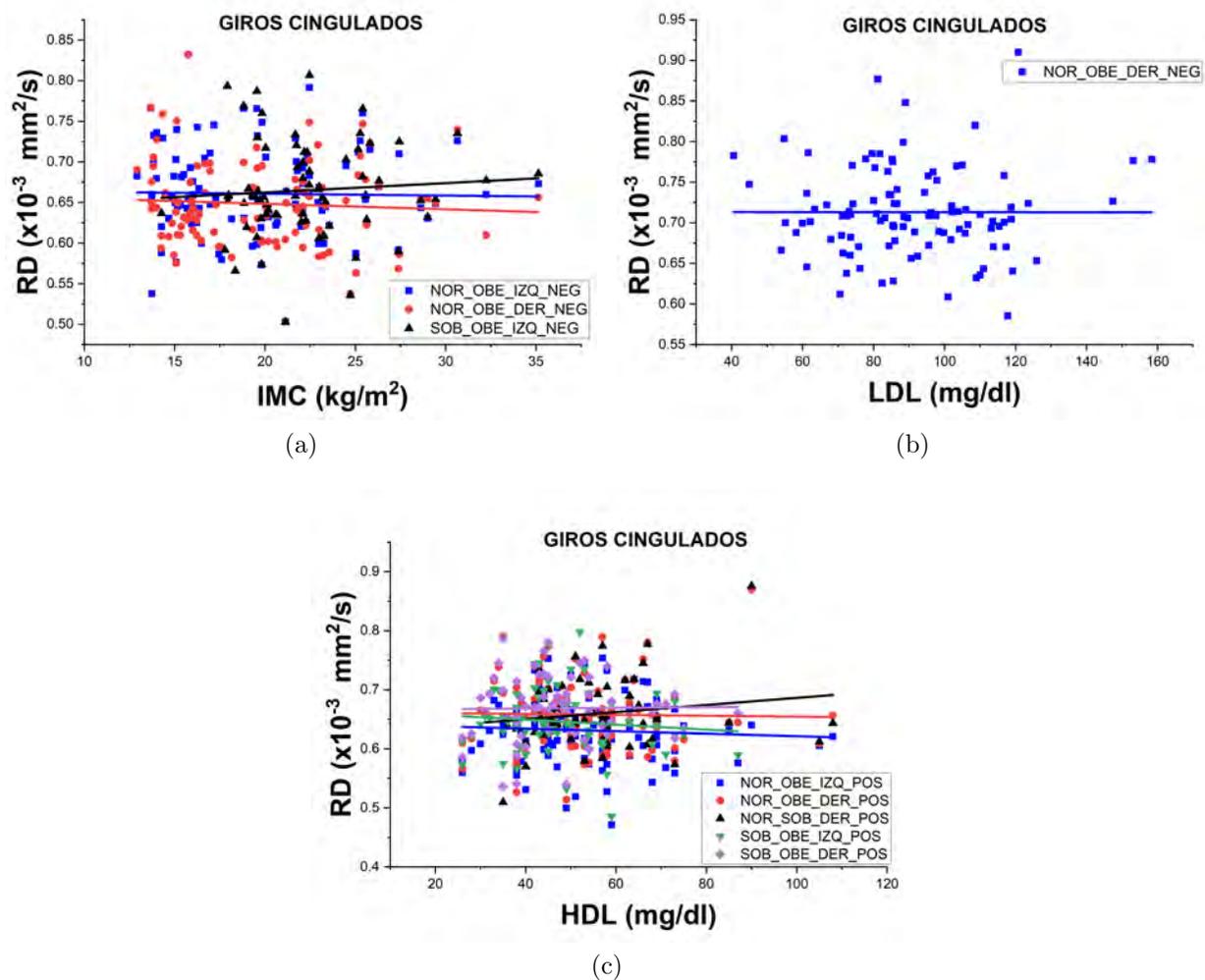


Figura 6.45: Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.8.4. Anisotropía fraccional (FA)

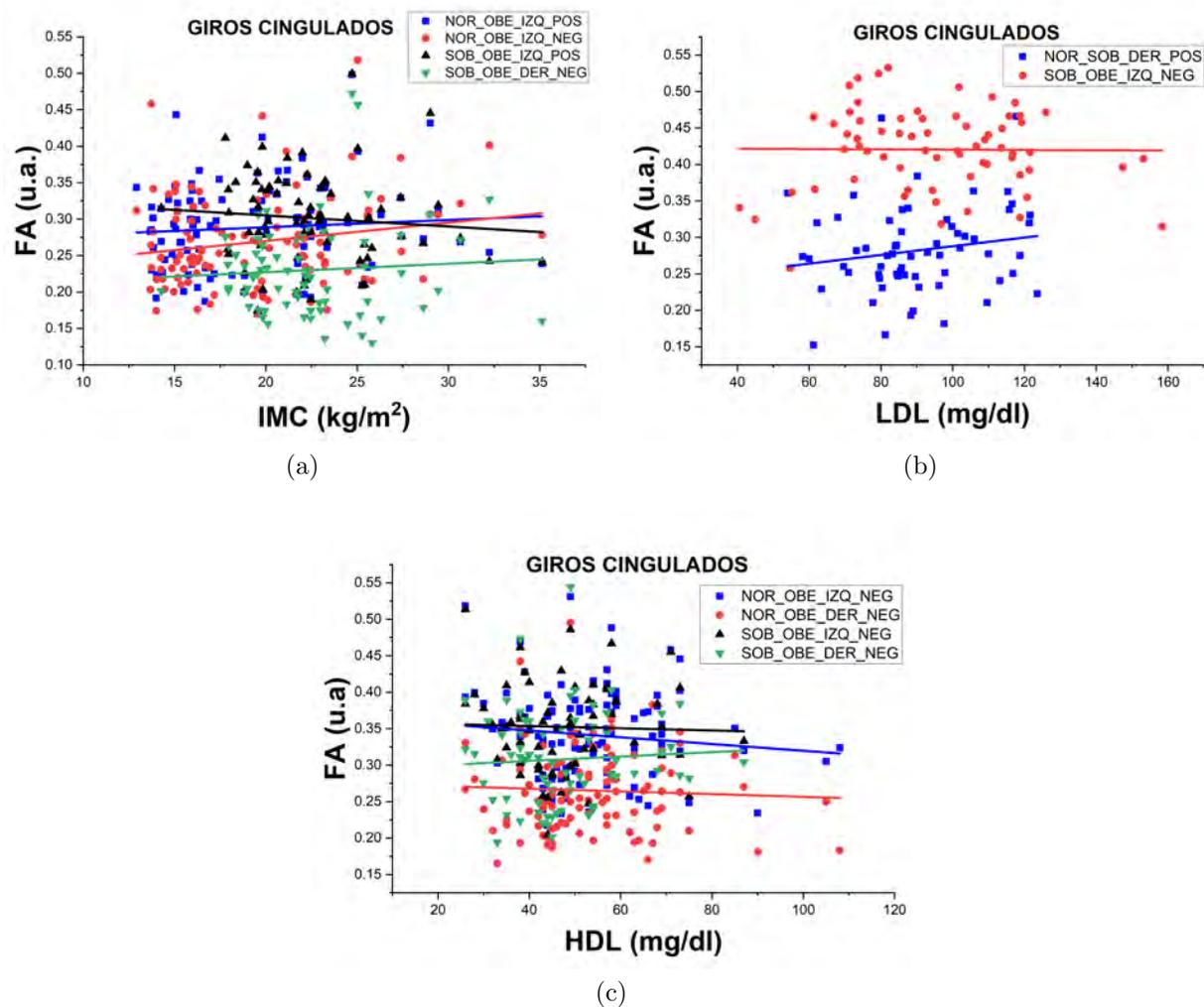


Figura 6.46: Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.8.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

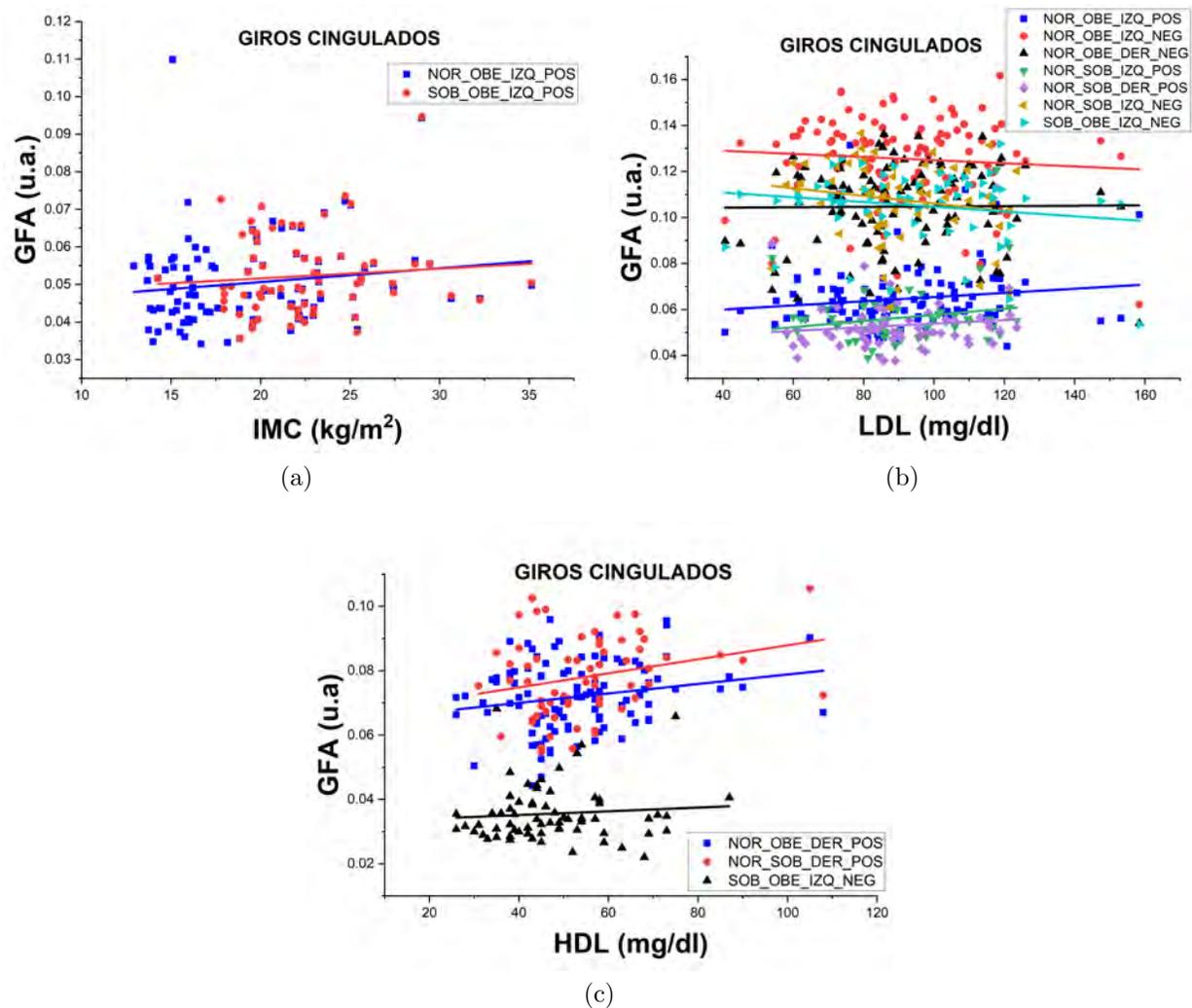


Figura 6.47: Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.8.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

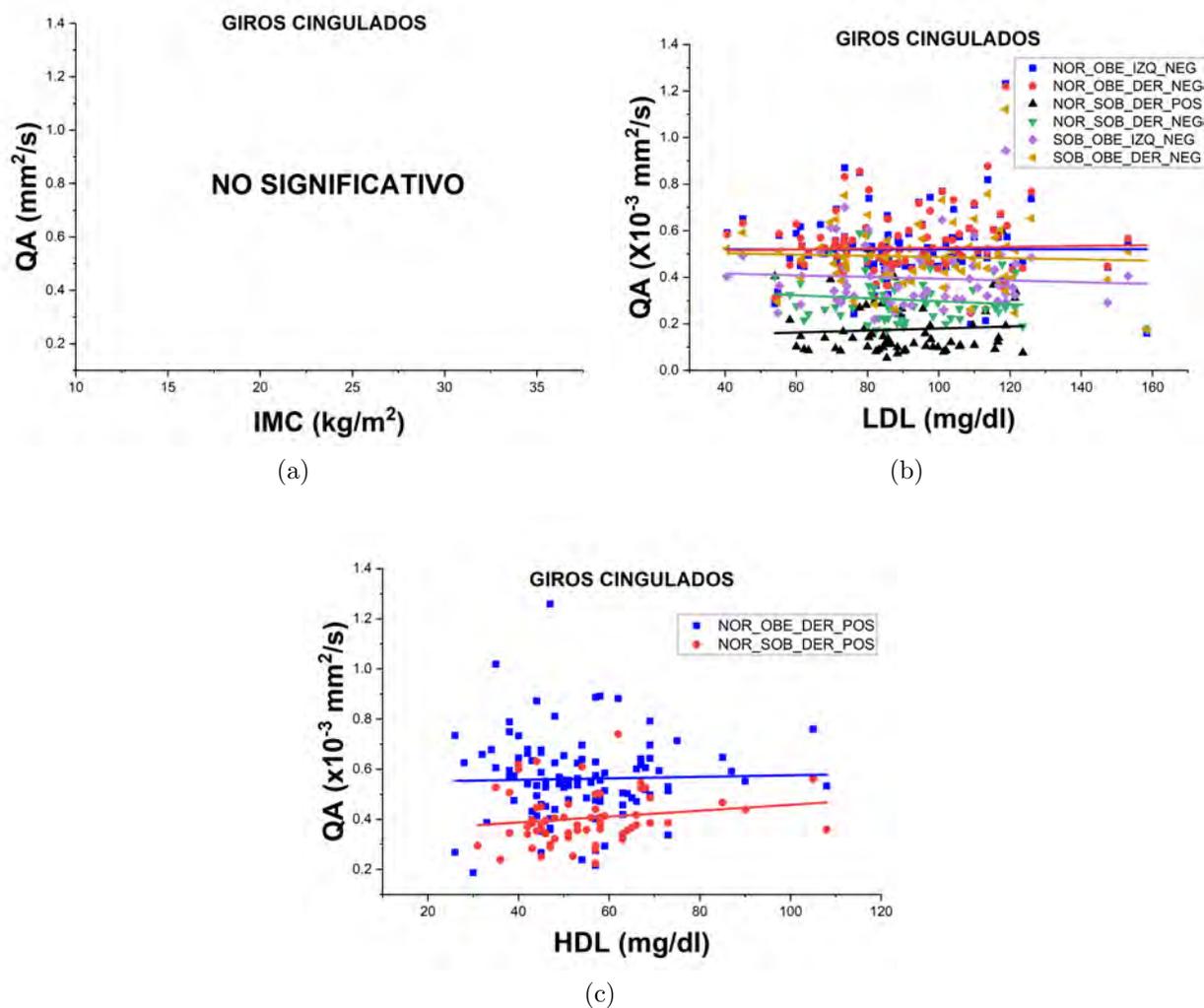


Figura 6.48: Resultado del análisis de conectometría sobre los giros cingulados. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.9. Tracto oblicuo frontal

6.9.1. Difusividad axial (AD)

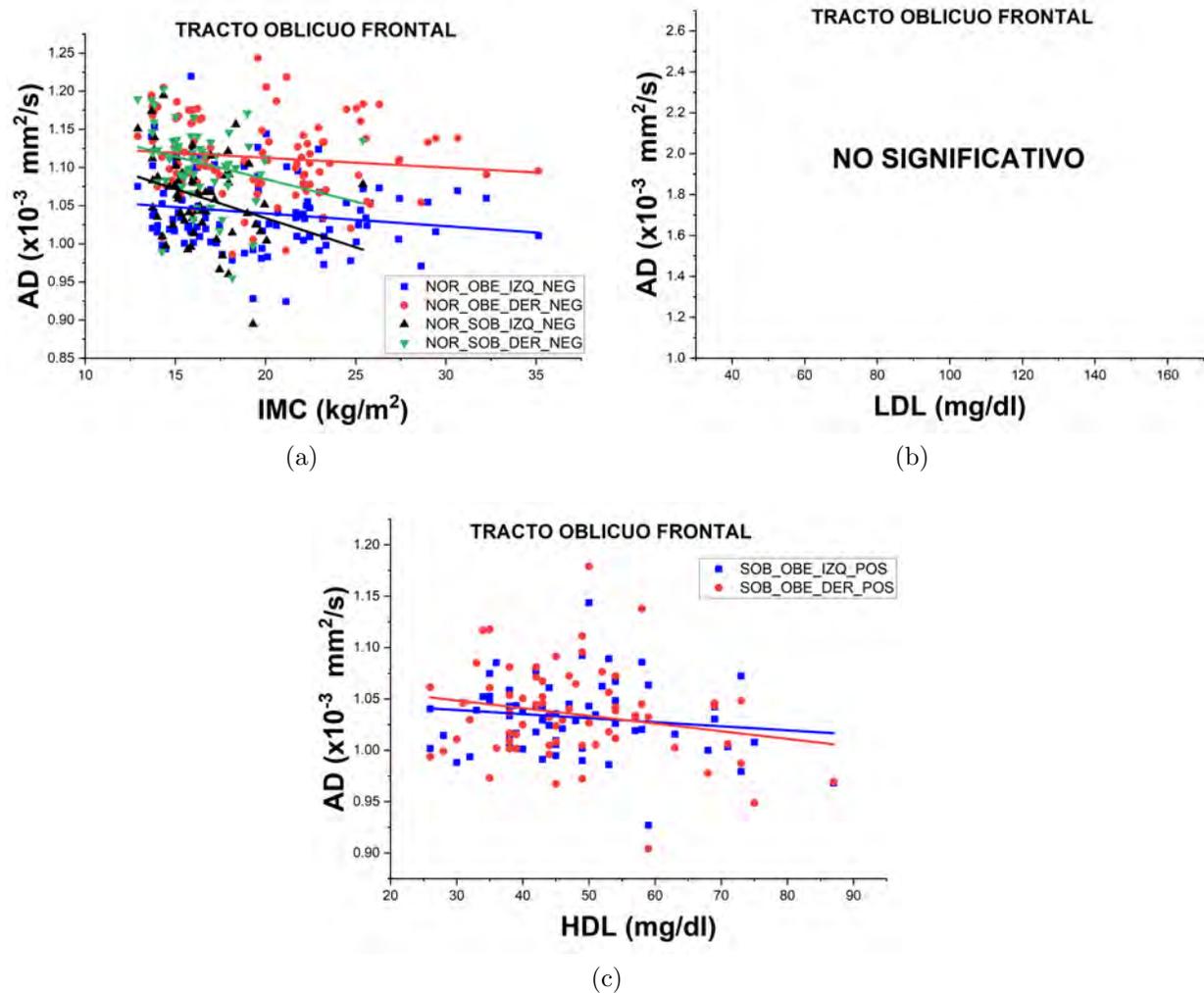


Figura 6.49: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.9.2. Difusividad media (MD)

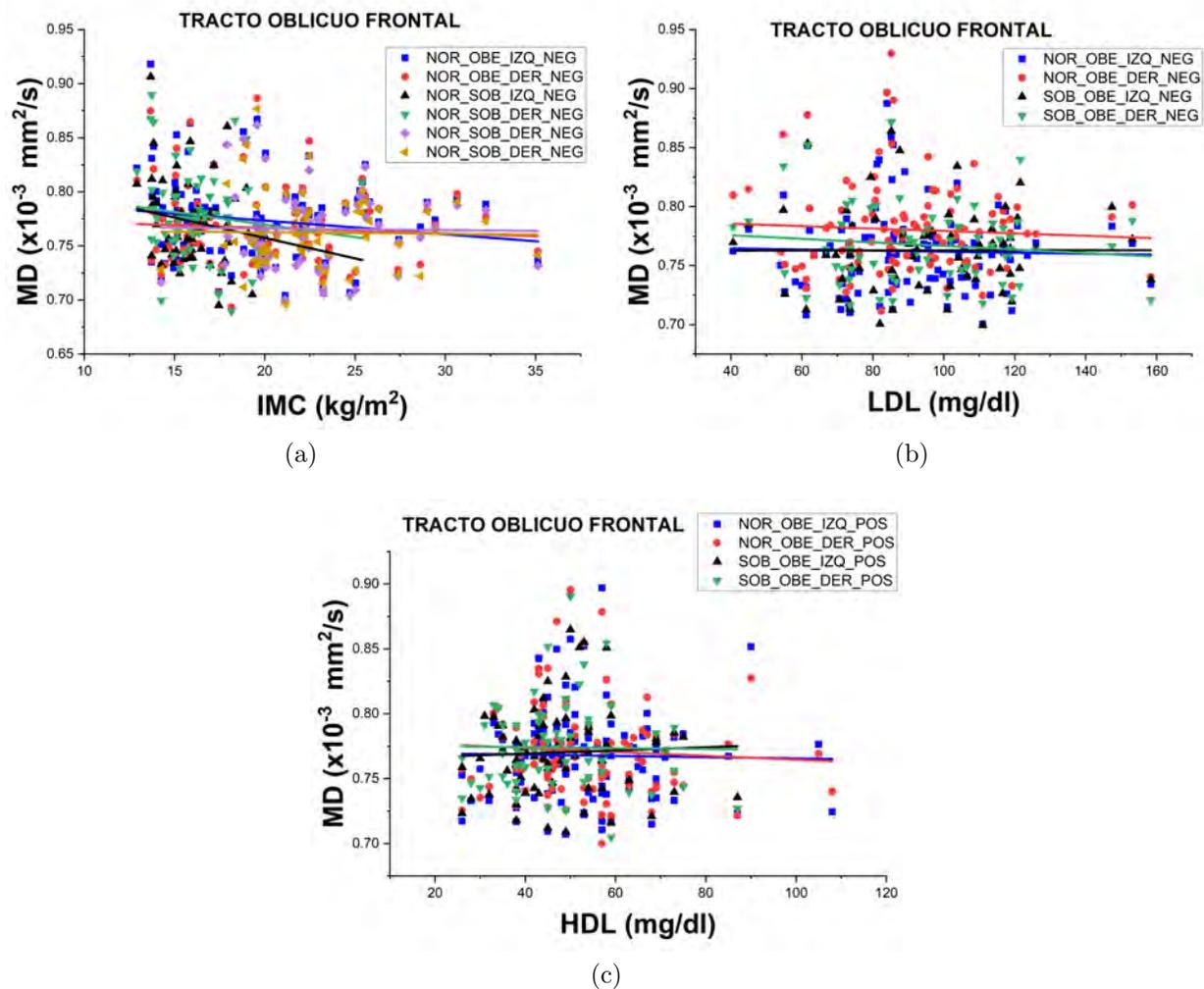


Figura 6.50: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.9.3. Difusividad radial (RD)

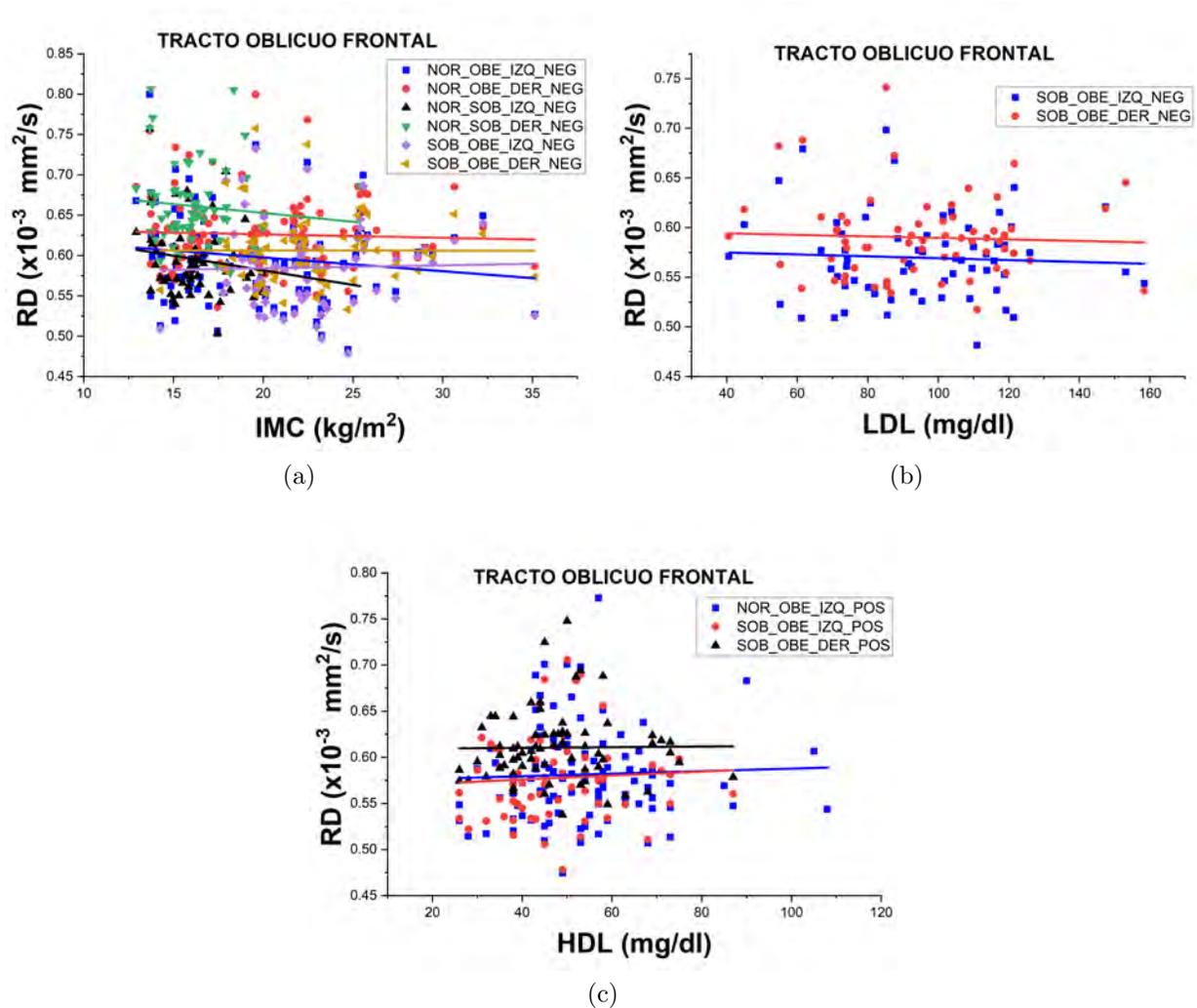


Figura 6.51: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.9.4. Anisotropía fraccional (FA)

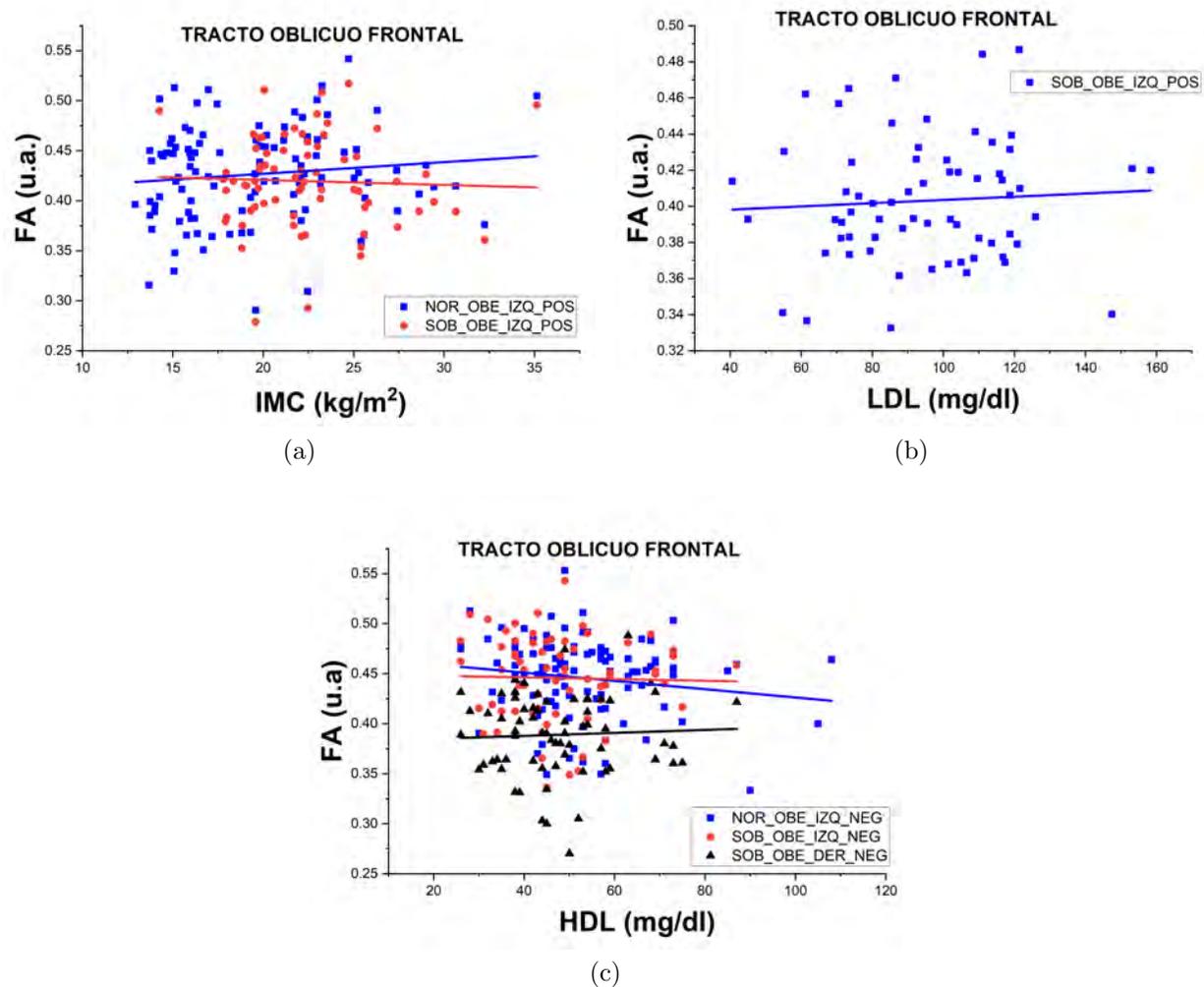


Figura 6.52: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.9.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

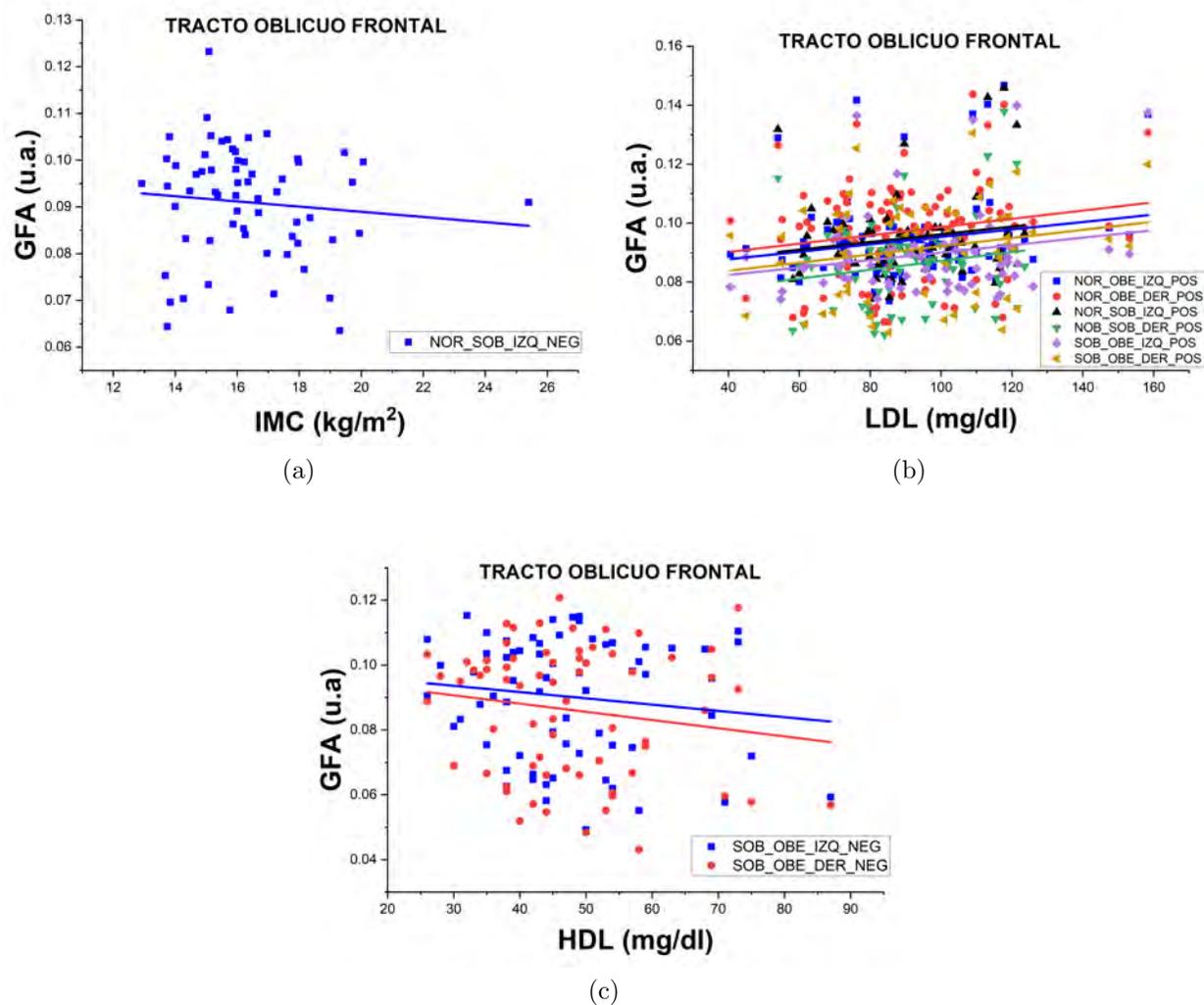


Figura 6.53: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.9.6. Anisotropía cuantitativa

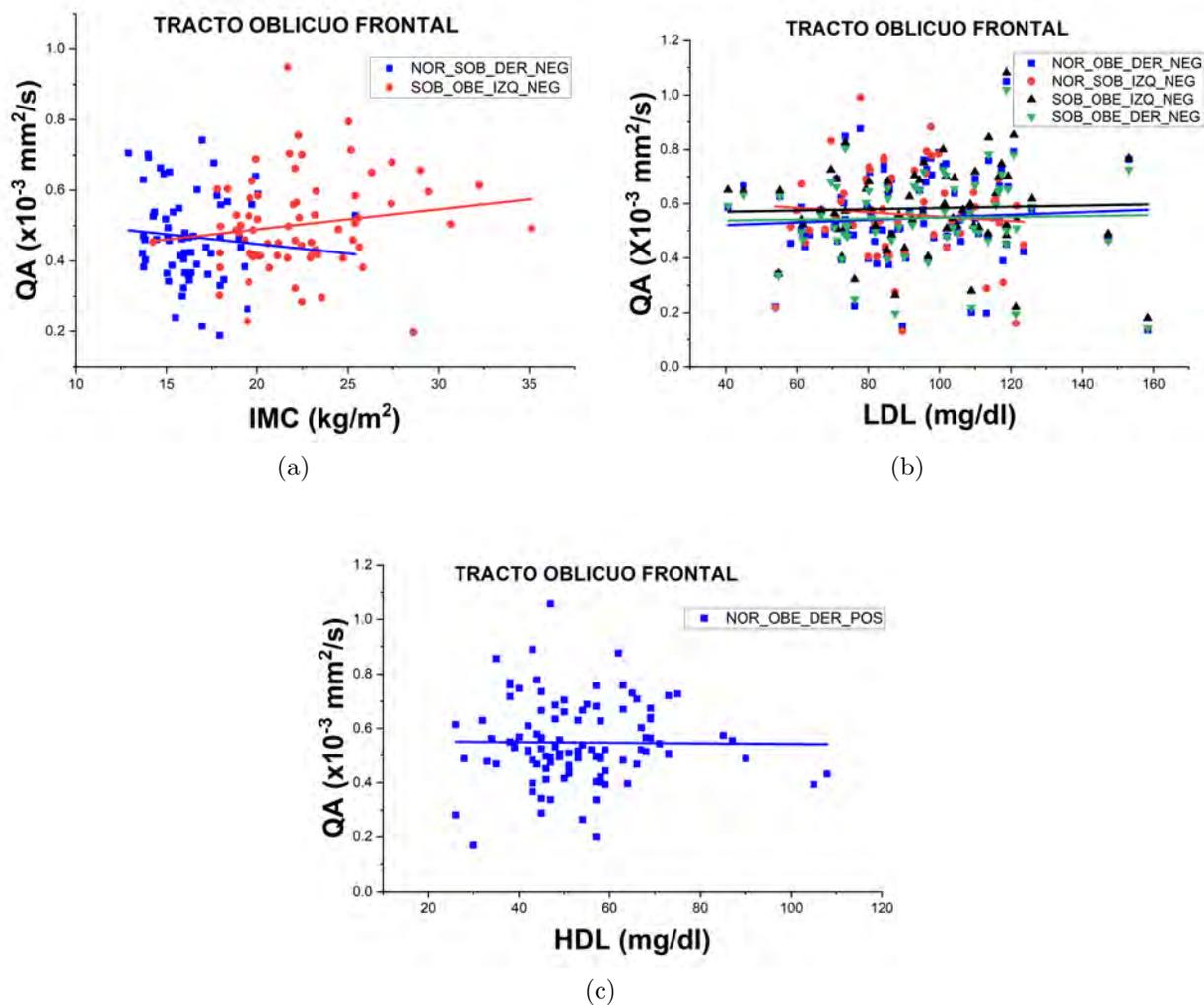


Figura 6.54: Resultado del análisis de conectometría sobre el tracto de sellado frontal. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.10. Fascículo fronto occipital inferior

6.10.1. Difusividad axial (AD)

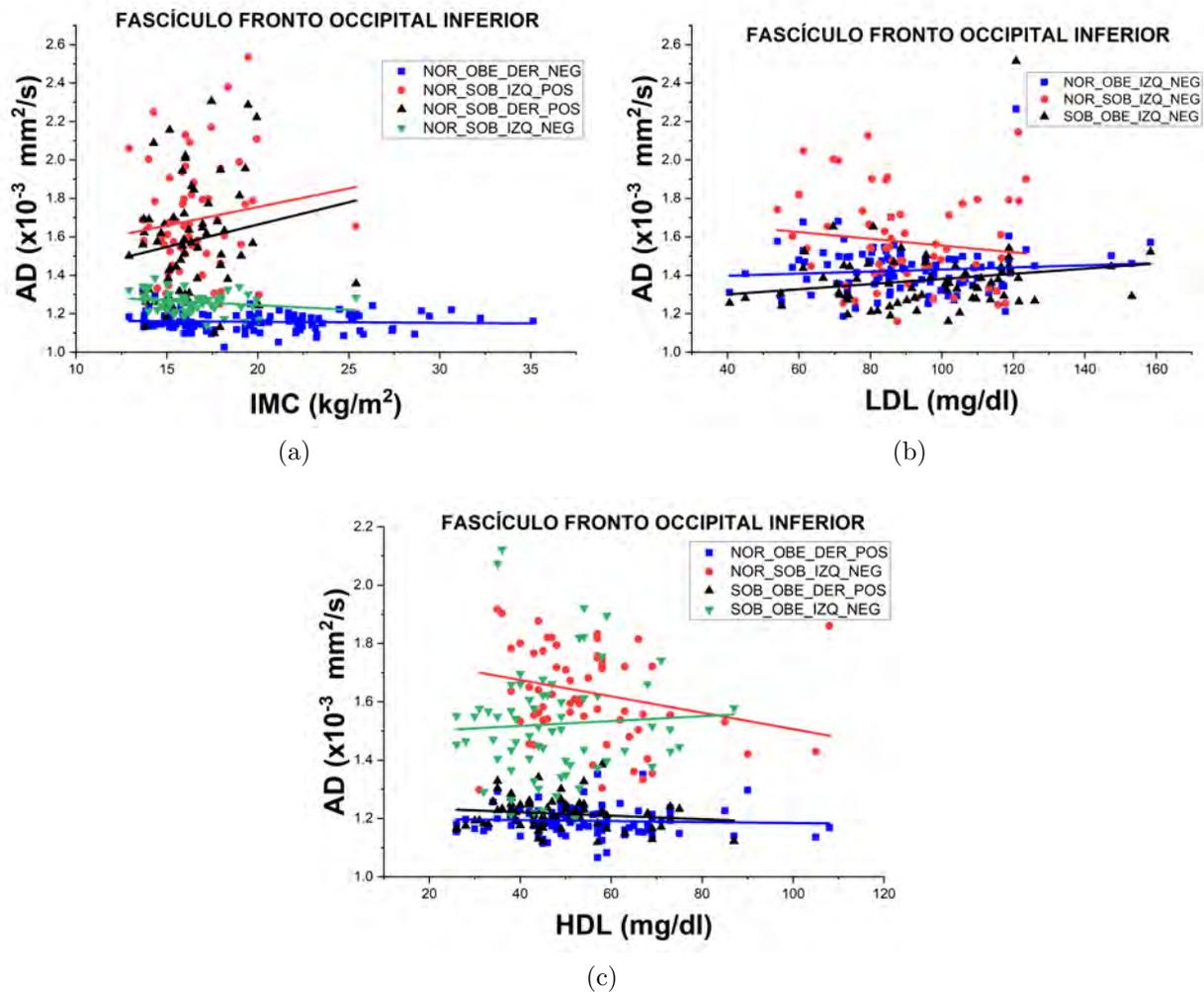


Figura 6.55: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.10.2. Difusividad media (MD)

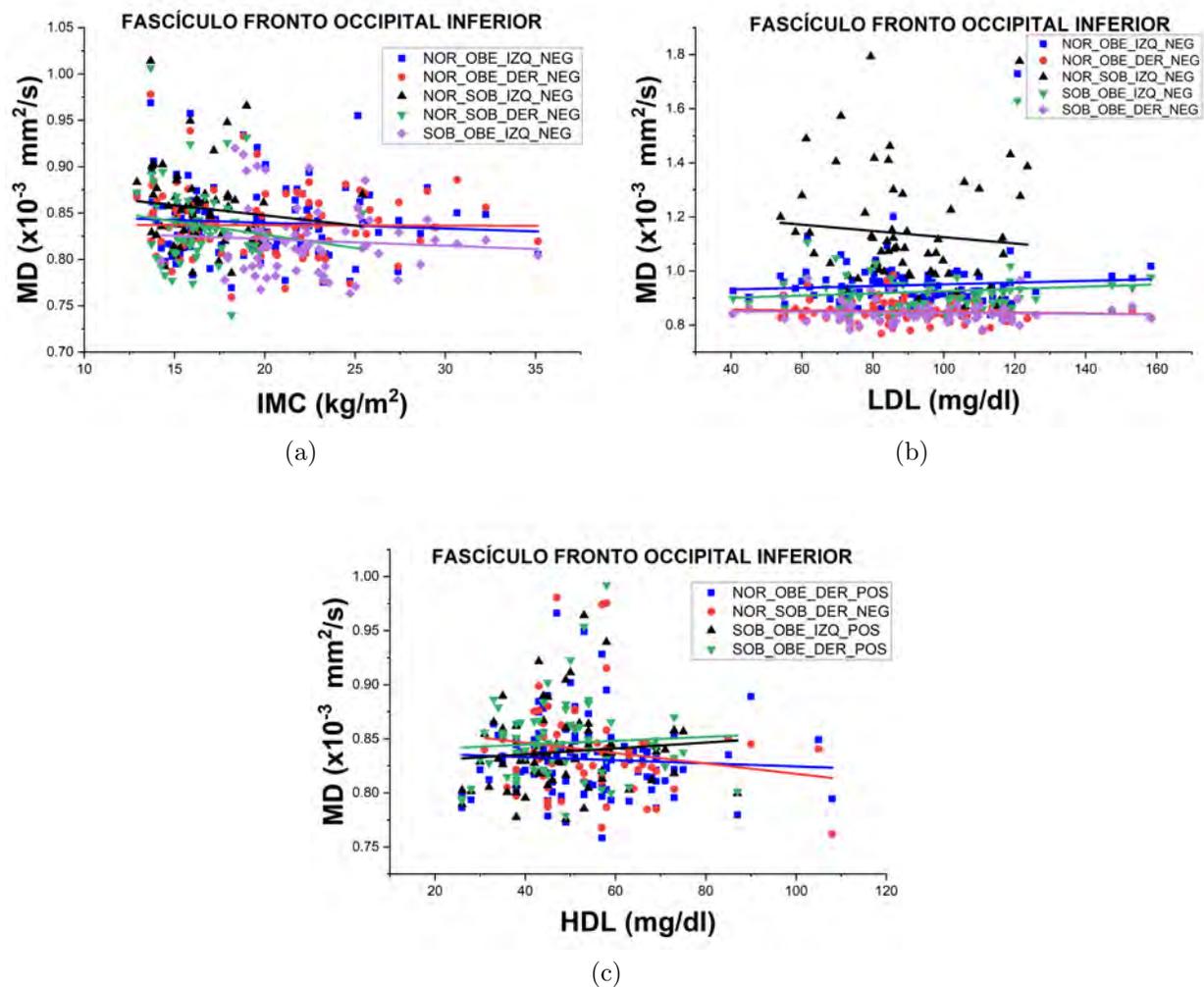


Figura 6.56: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.10.3. Difusividad radial (RD)

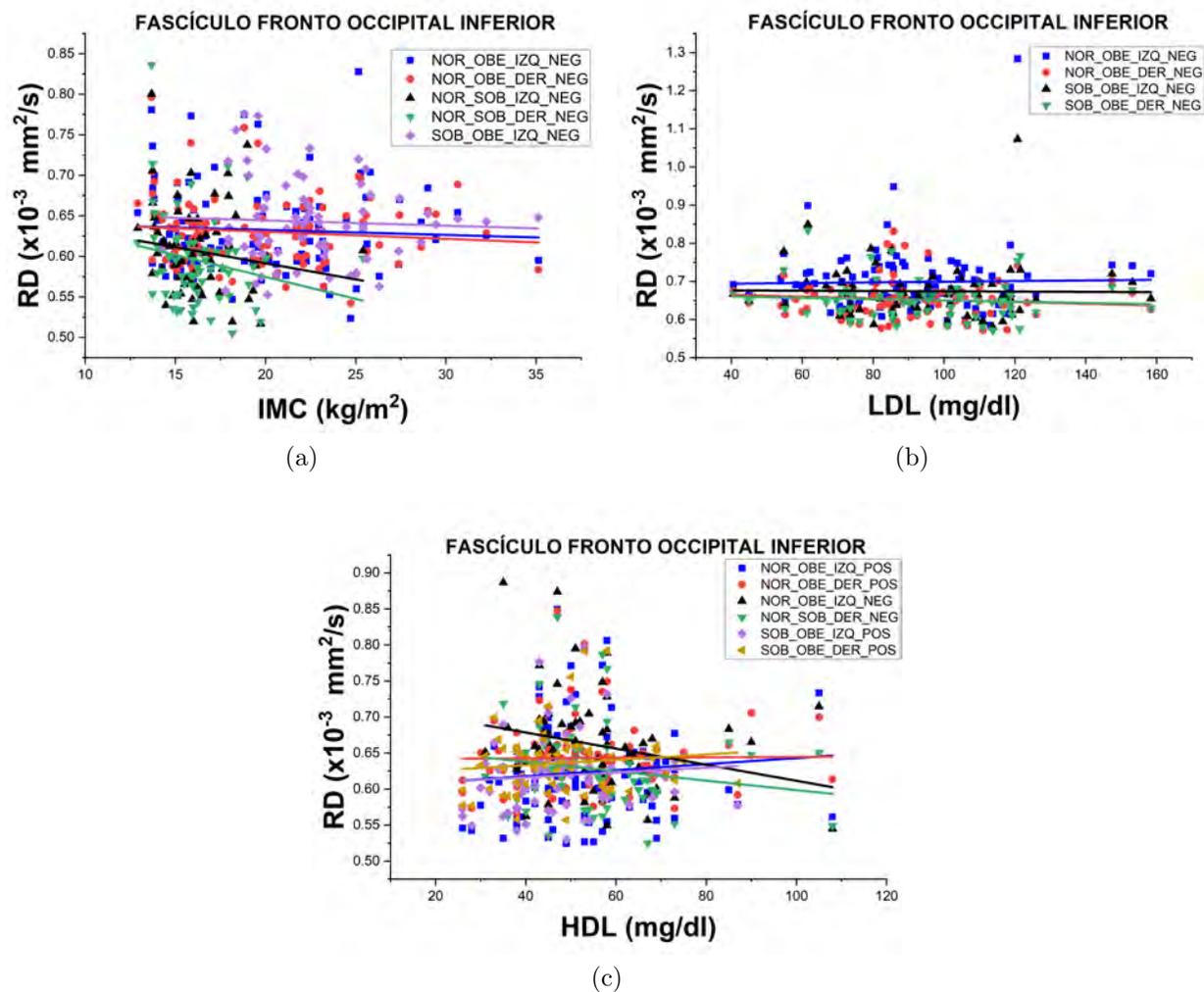


Figura 6.57: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.10.4. Anisotropía fraccional (FA)

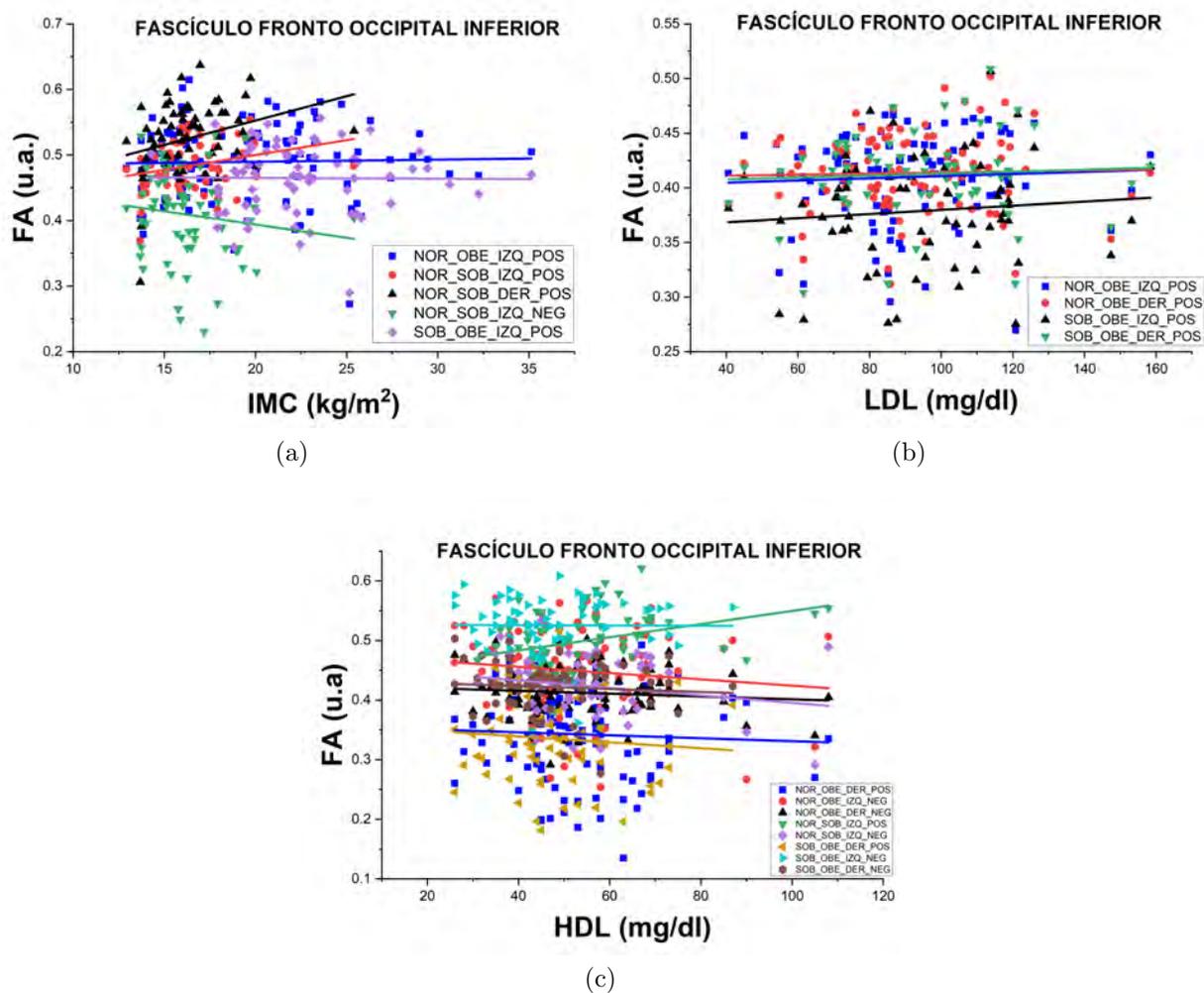


Figura 6.58: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.10.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

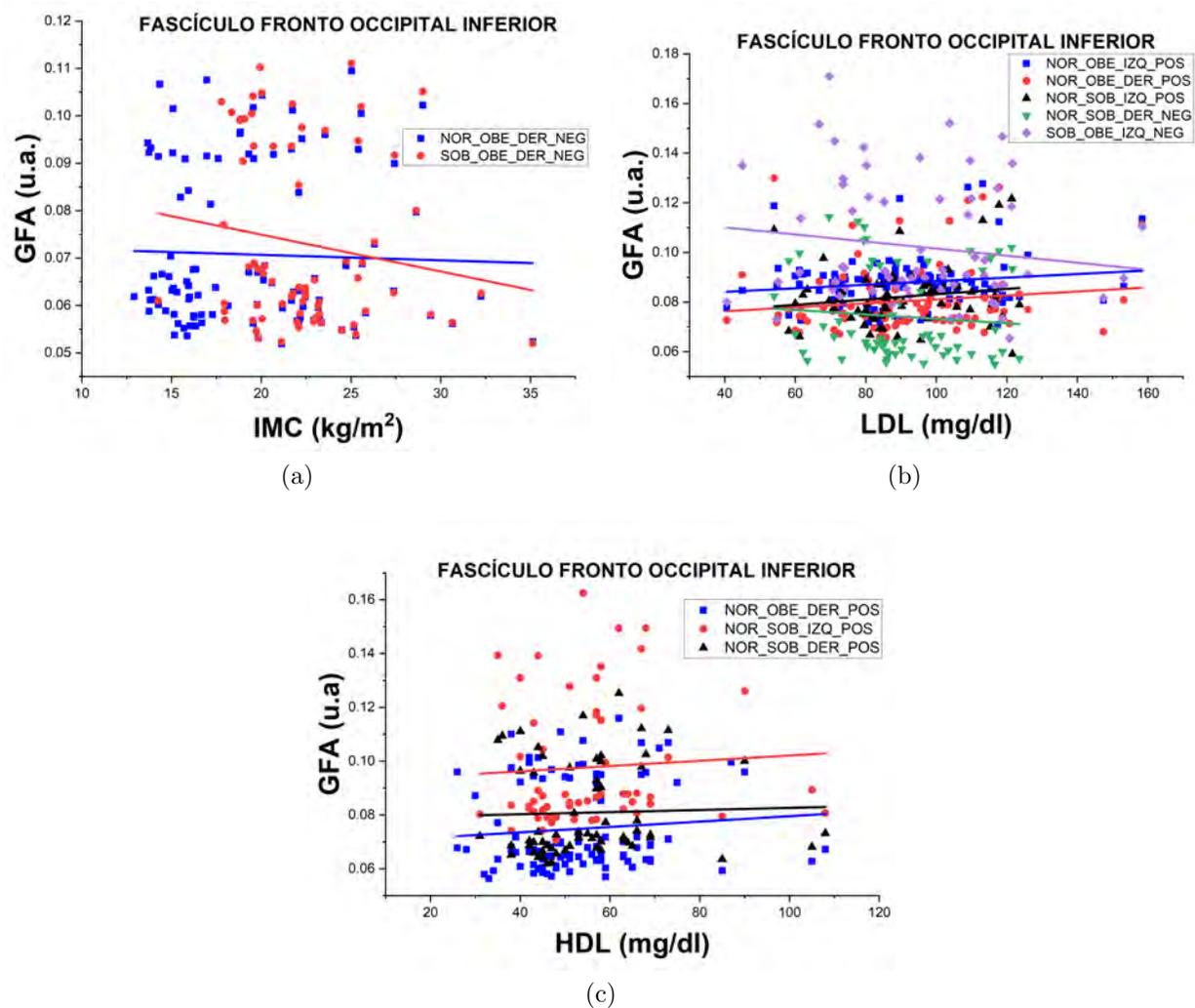


Figura 6.59: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.10.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

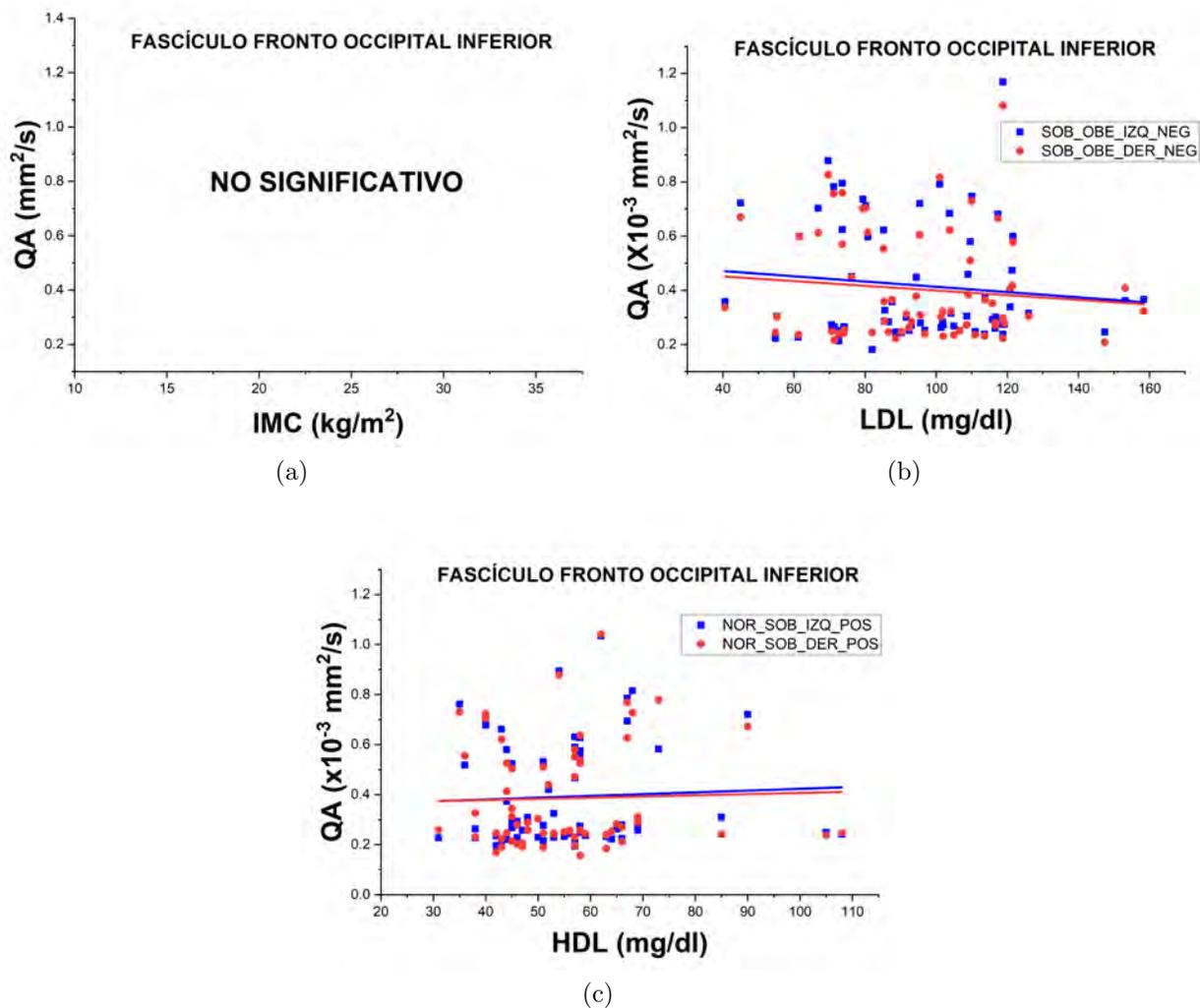


Figura 6.60: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo fronto occipital inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.11. Fascículo longitudinal inferior

6.11.1. Difusividad axial (AD)

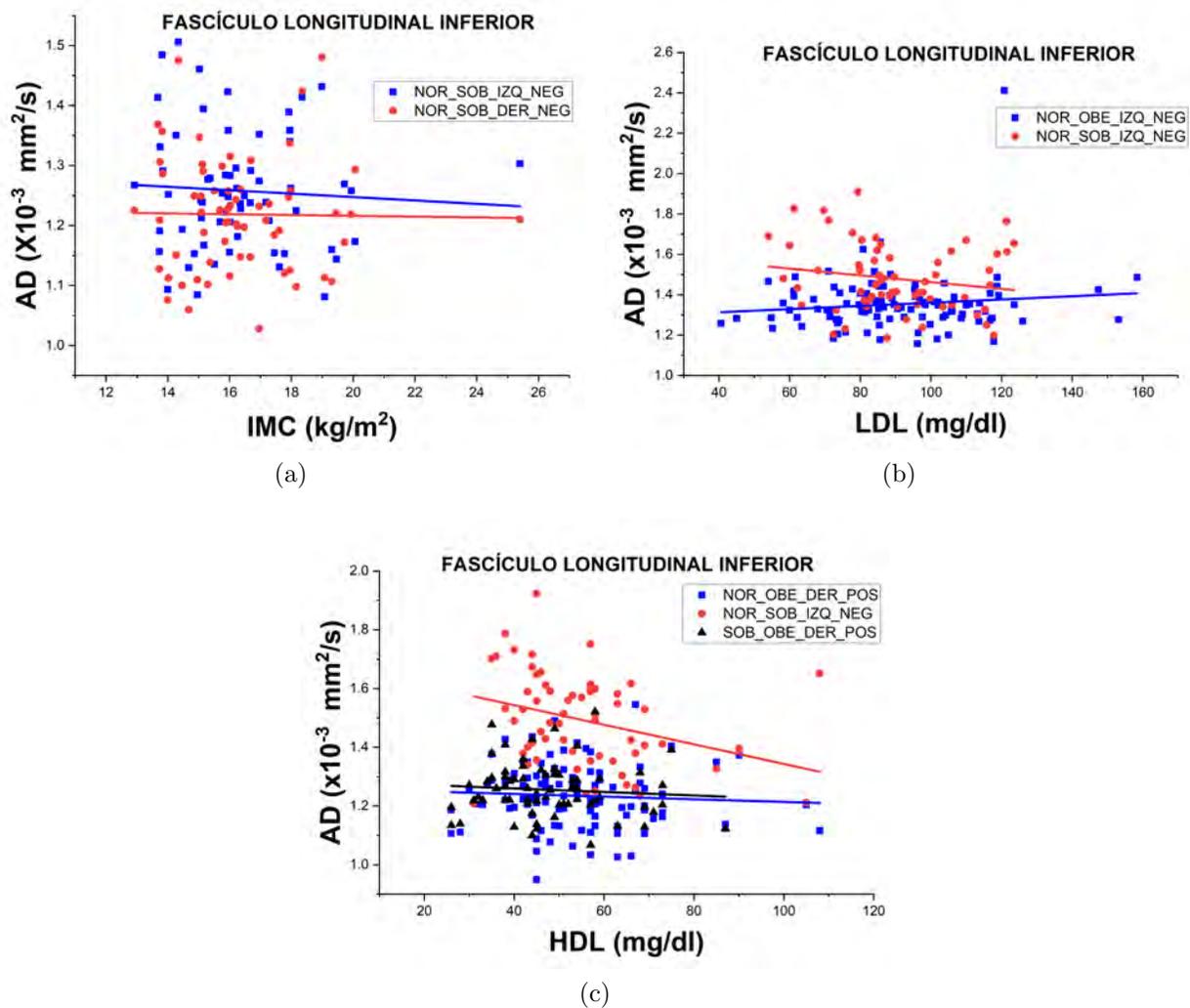


Figura 6.61: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.11.2. Difusividad media (MD)

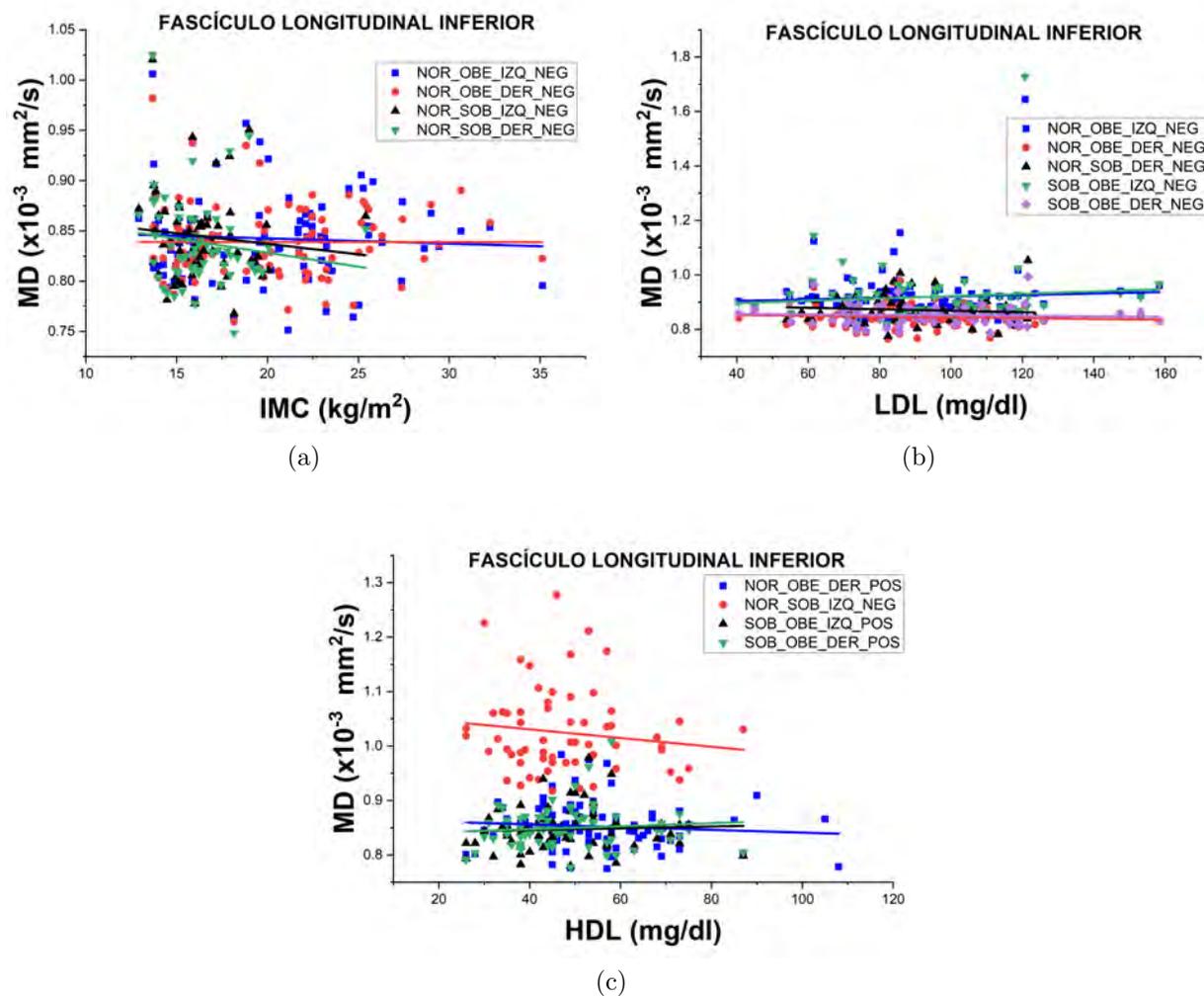


Figura 6.62: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.11.3. Difusividad radial (RD)

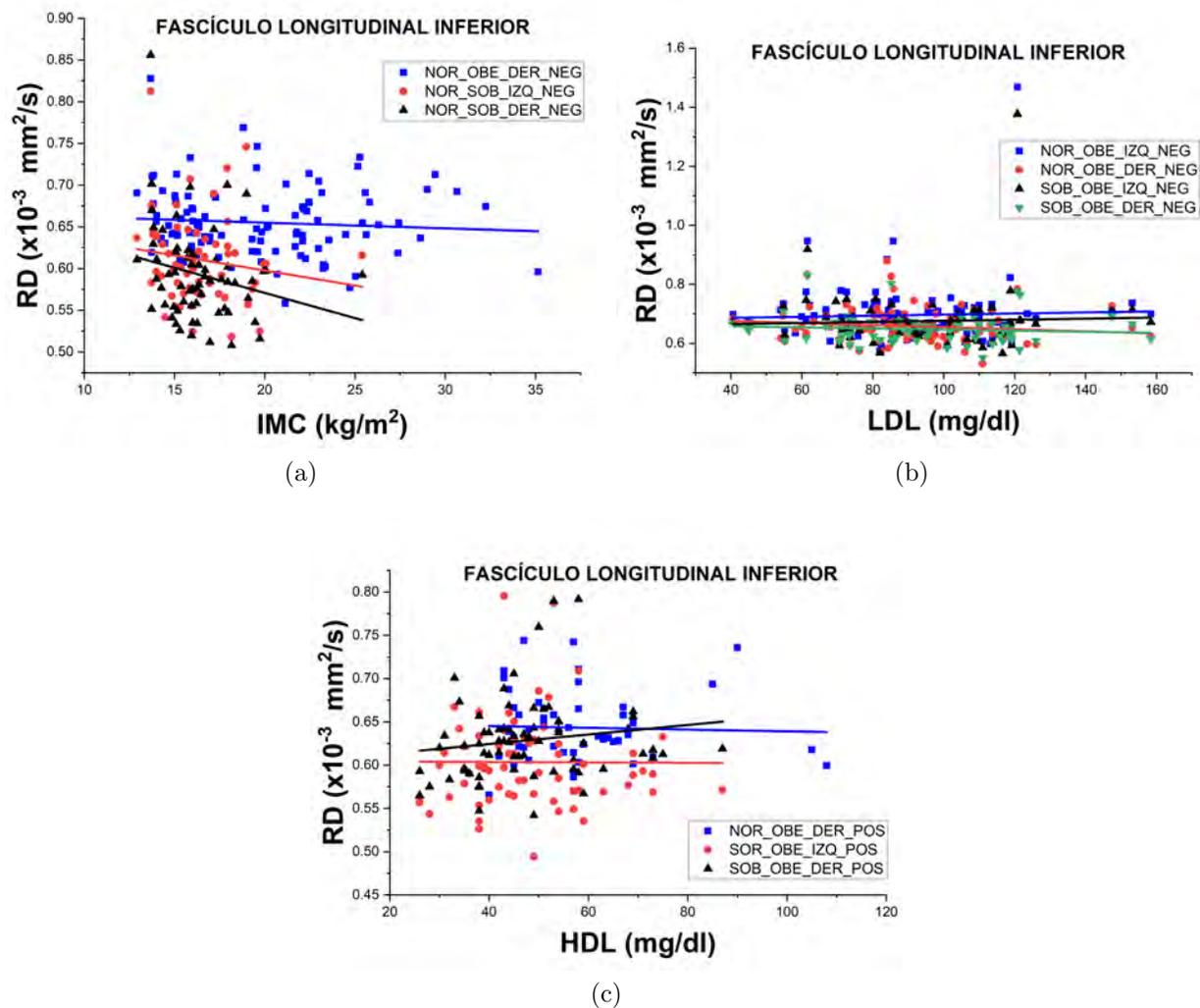


Figura 6.63: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.11.4. Anisotropía fraccional (FA)

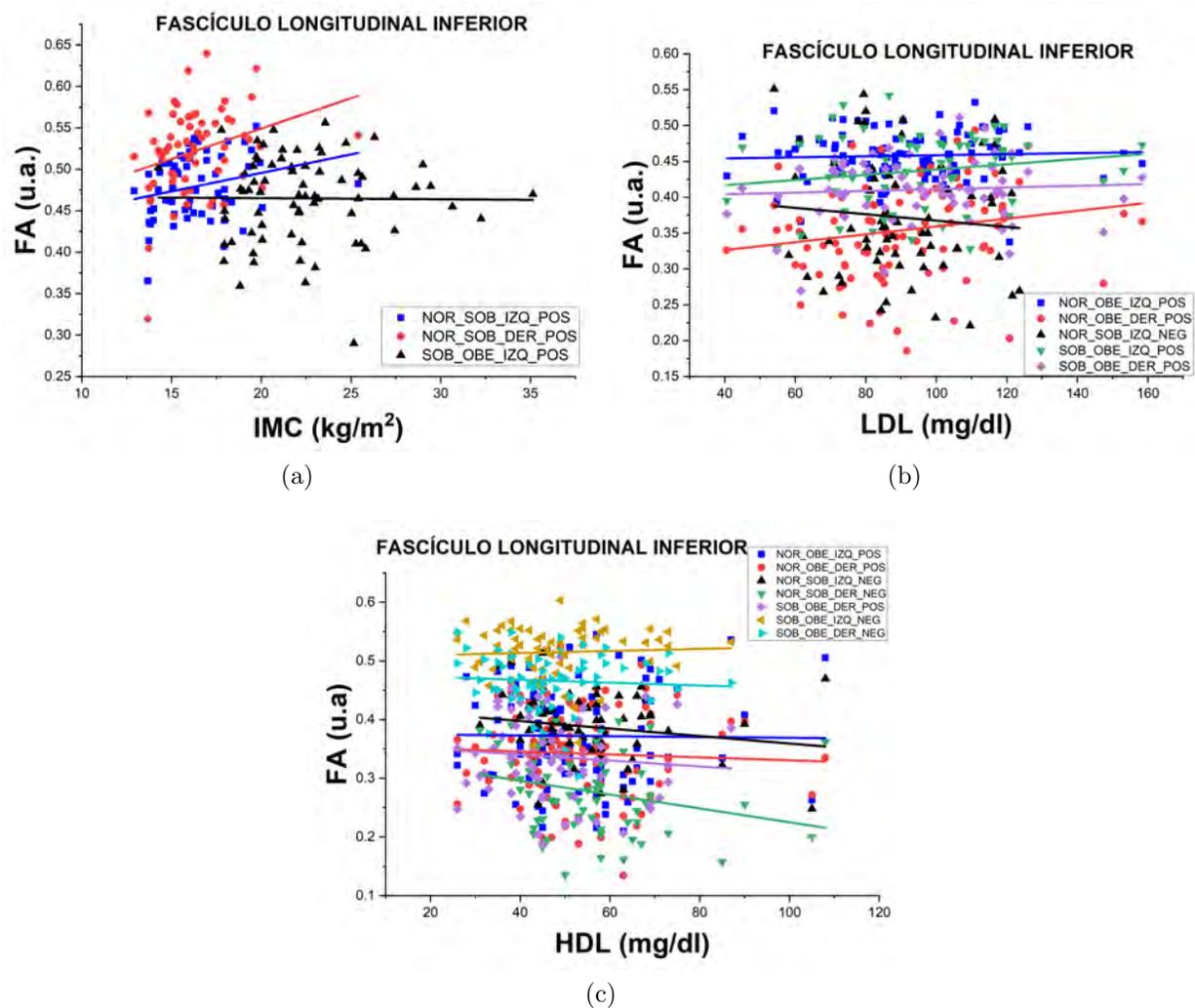


Figura 6.64: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.11.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

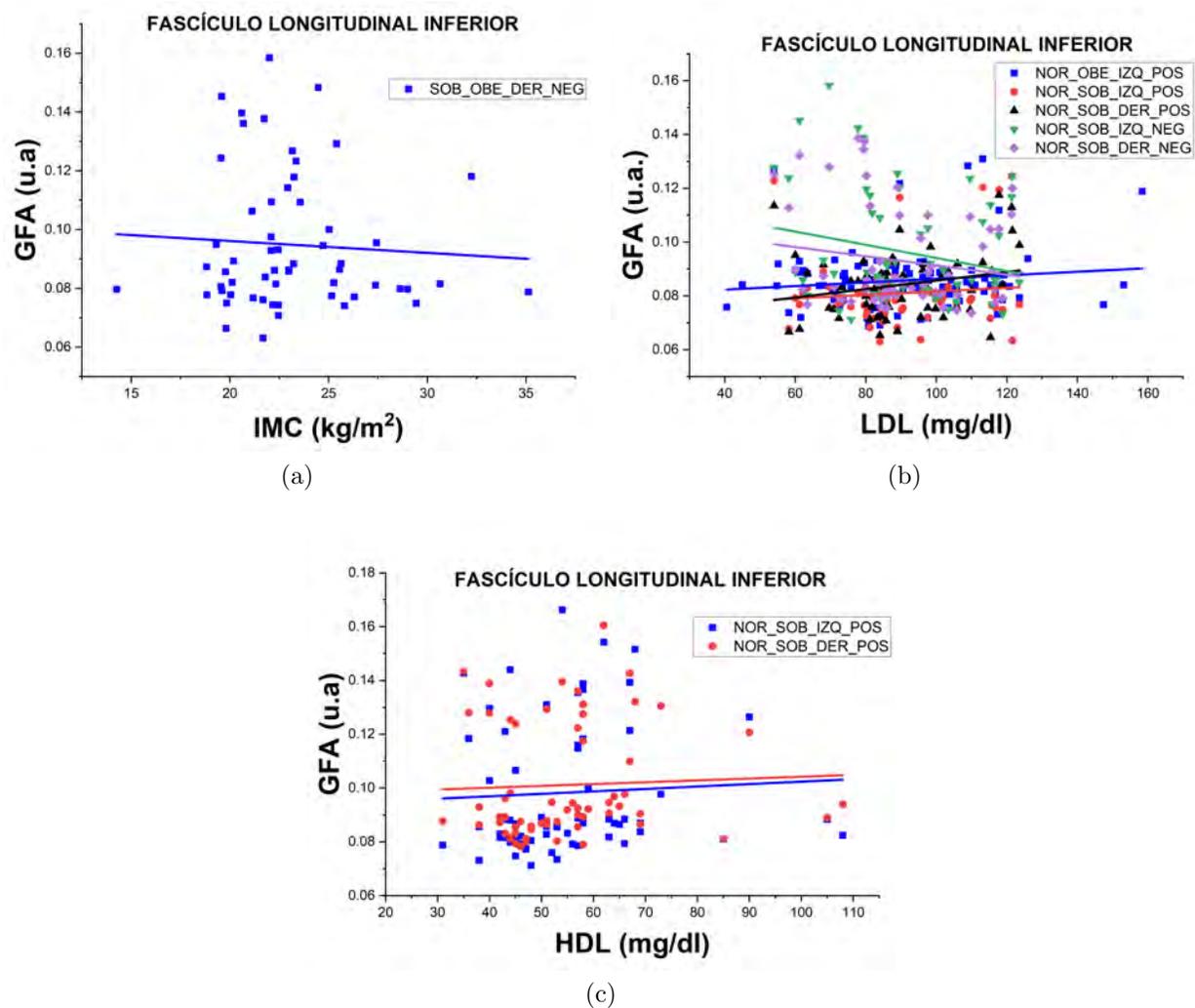


Figura 6.65: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.11.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

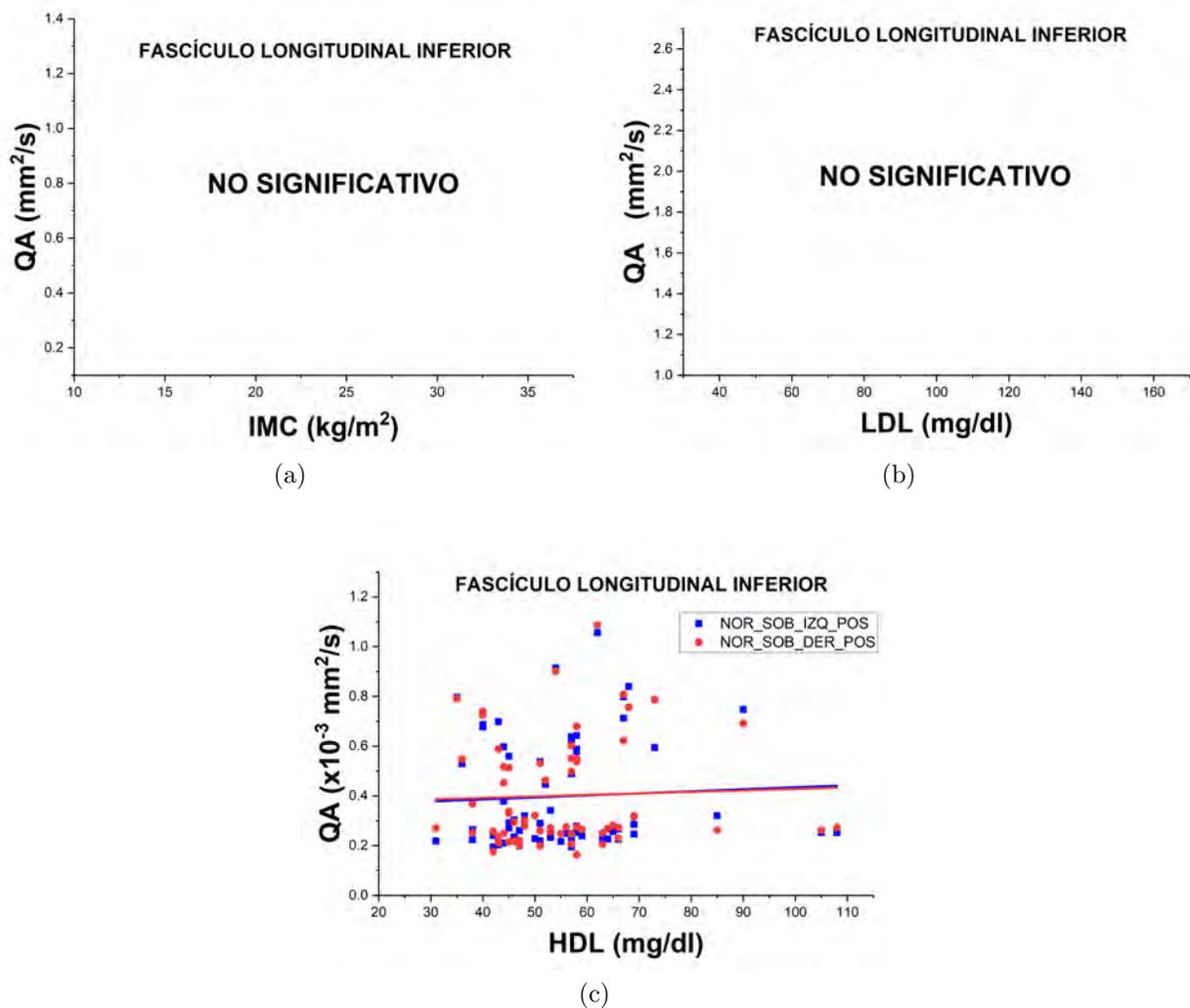


Figura 6.66: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal inferior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.12. Fascículo longitudinal superior

6.12.1. Difusividad axial (AD)

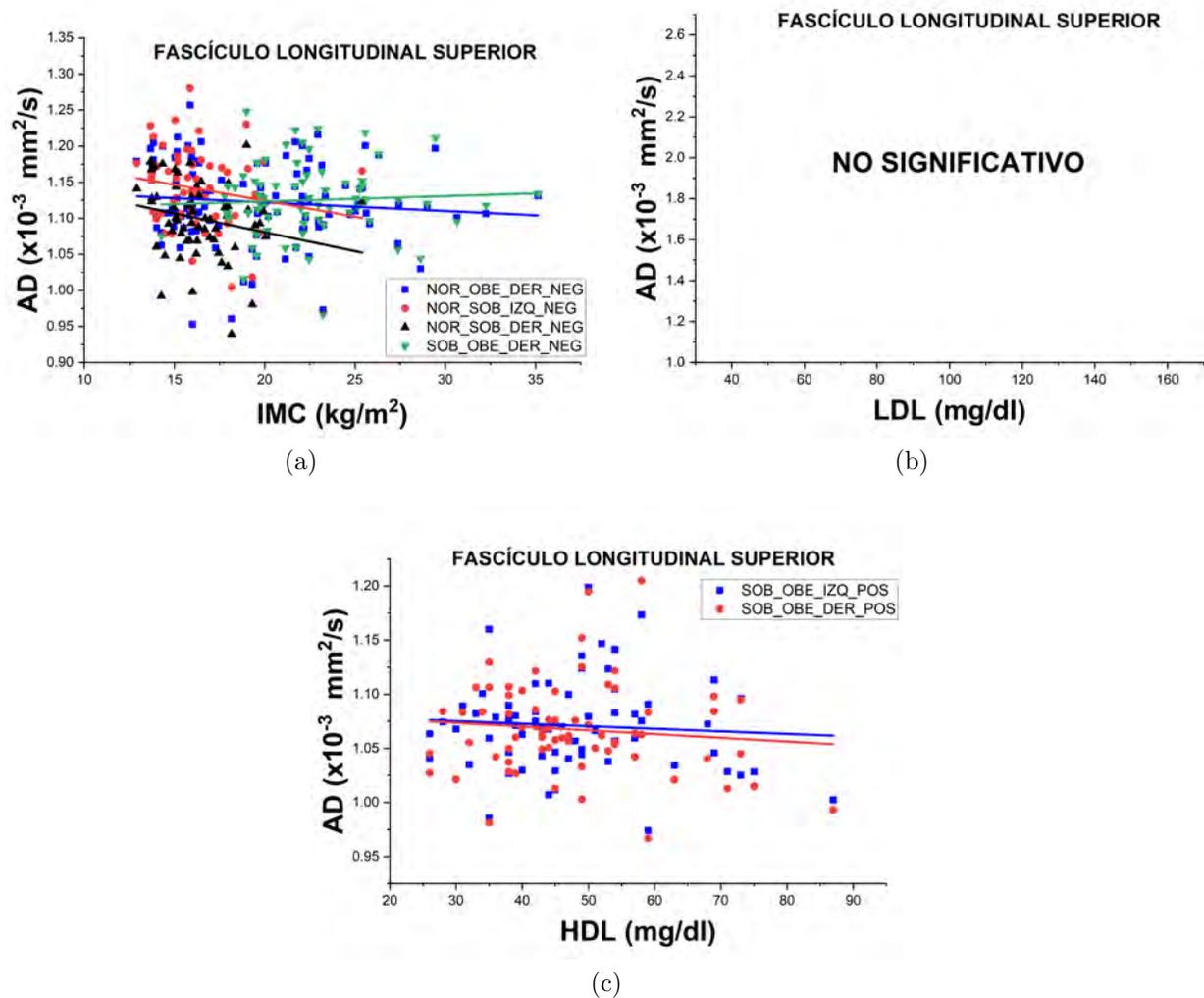


Figura 6.67: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.12.2. Difusividad media (MD)

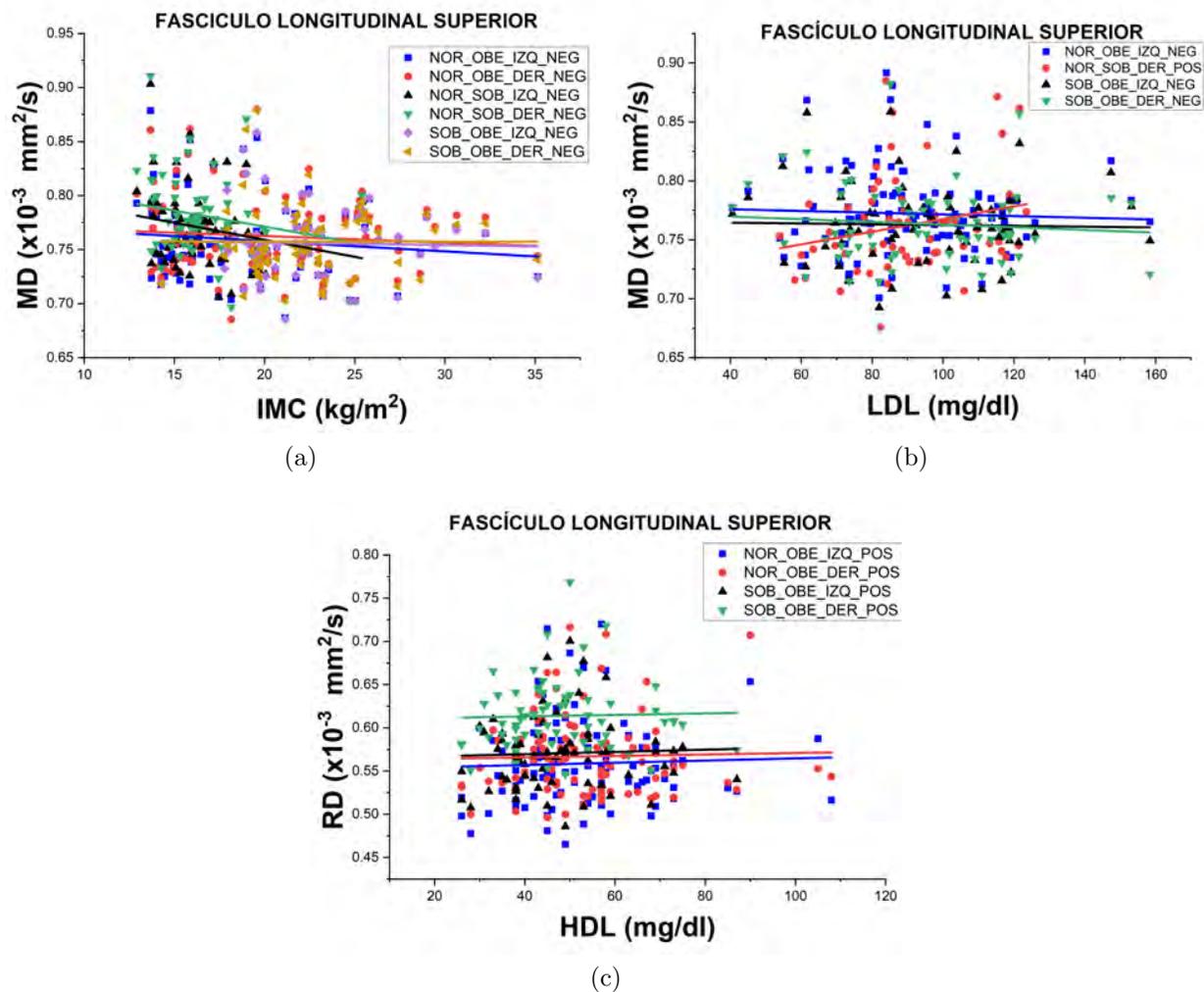


Figura 6.68: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.12.3. Difusividad radial (RD)

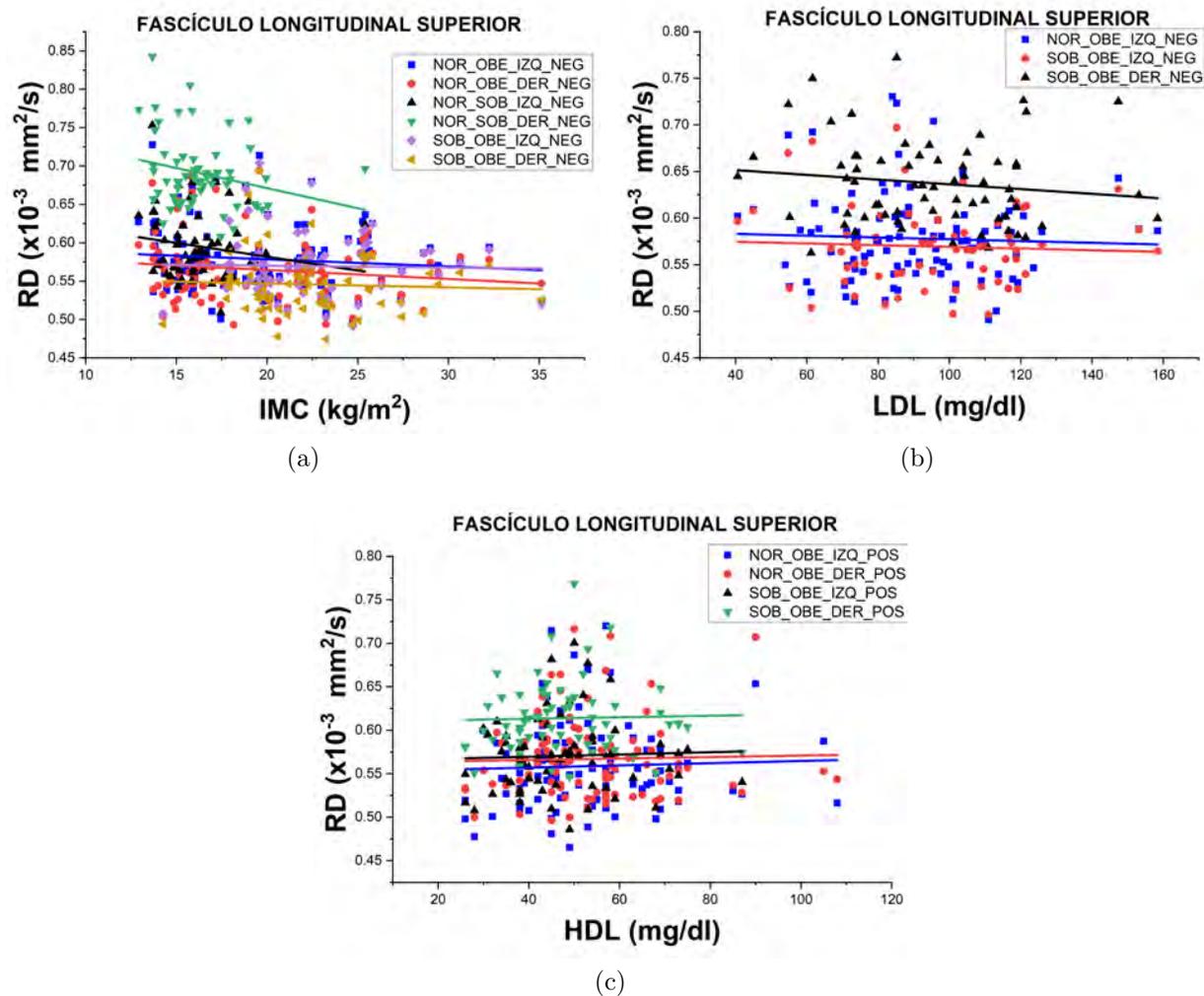


Figura 6.69: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.12.4. Anisotropía fraccional (FA)

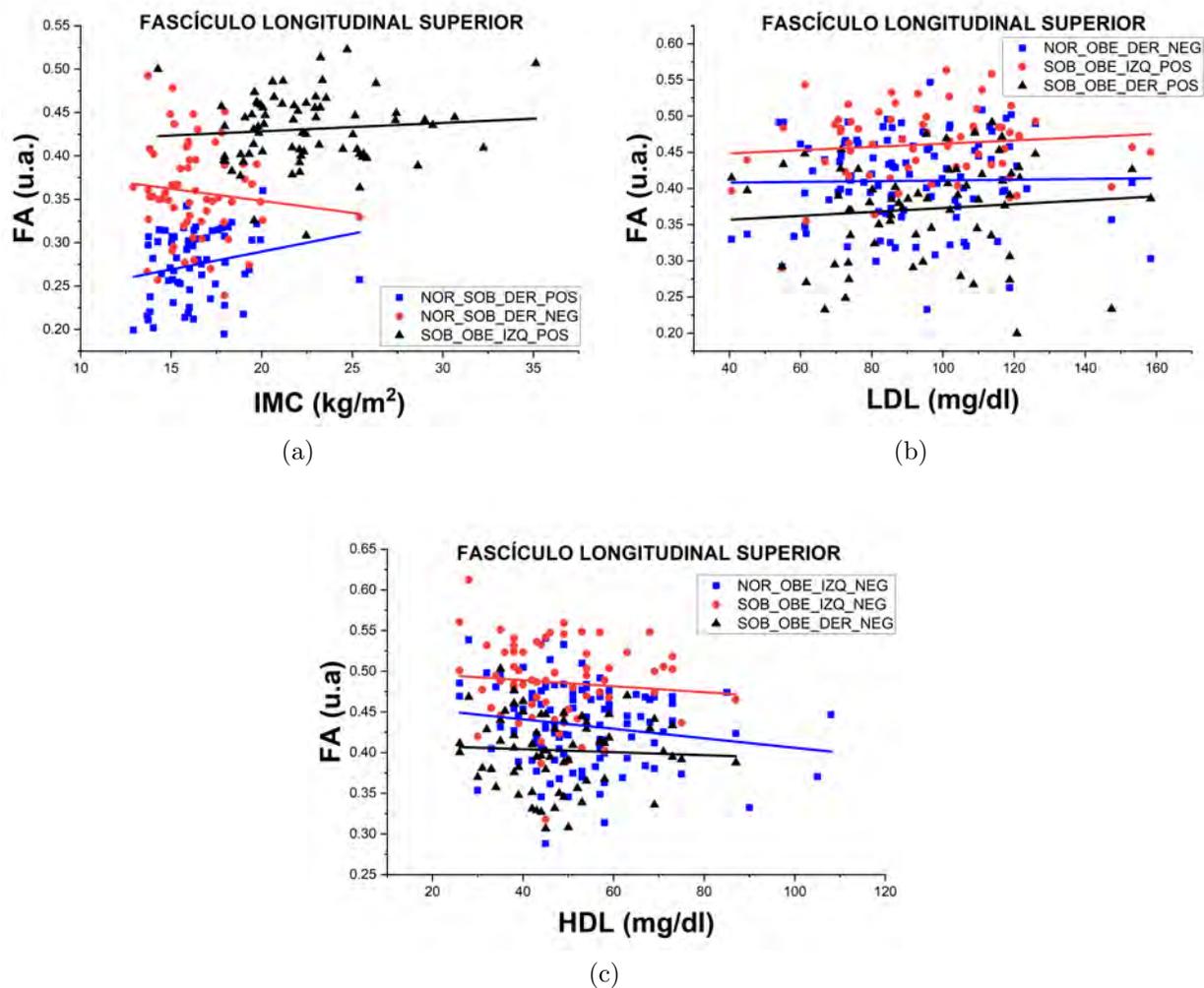


Figura 6.70: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.12.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

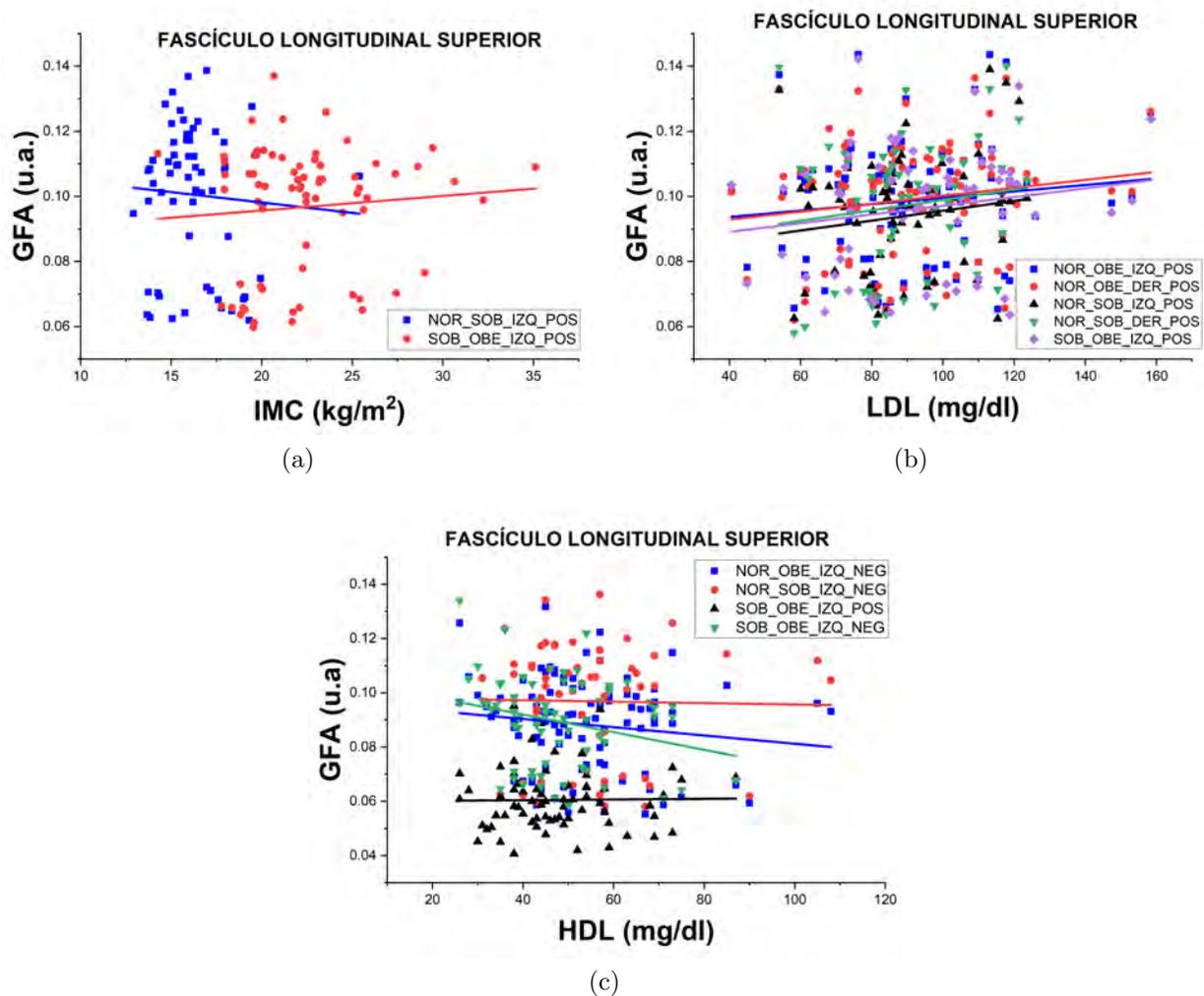


Figura 6.71: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.12.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

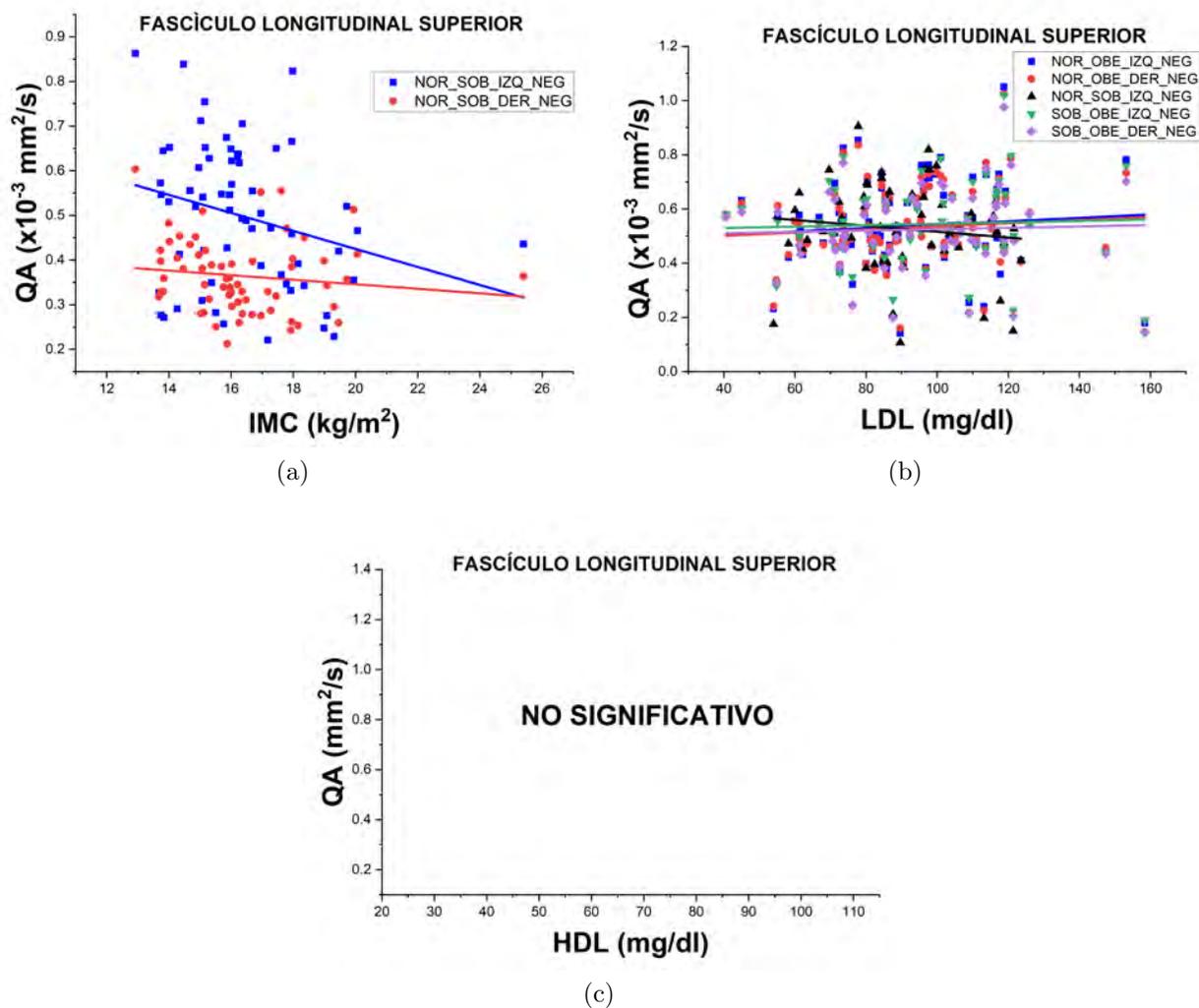


Figura 6.72: Resultado del análisis de conectometría sobre el fascículo longitudinal superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.13. Cuerpo calloso

6.13.1. Difusividad axial (AD)

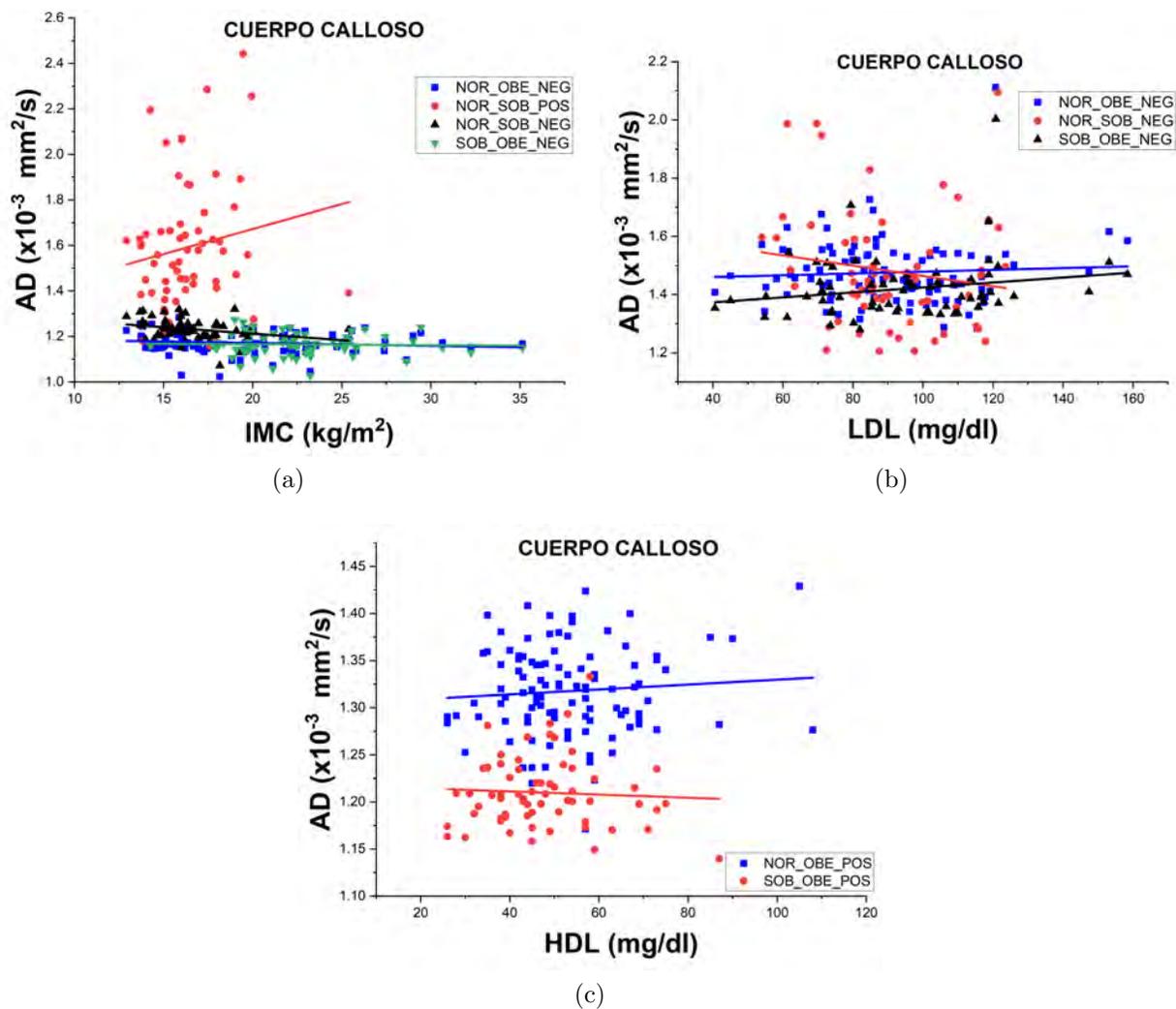


Figura 6.73: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.13.2. Difusividad media (MD)

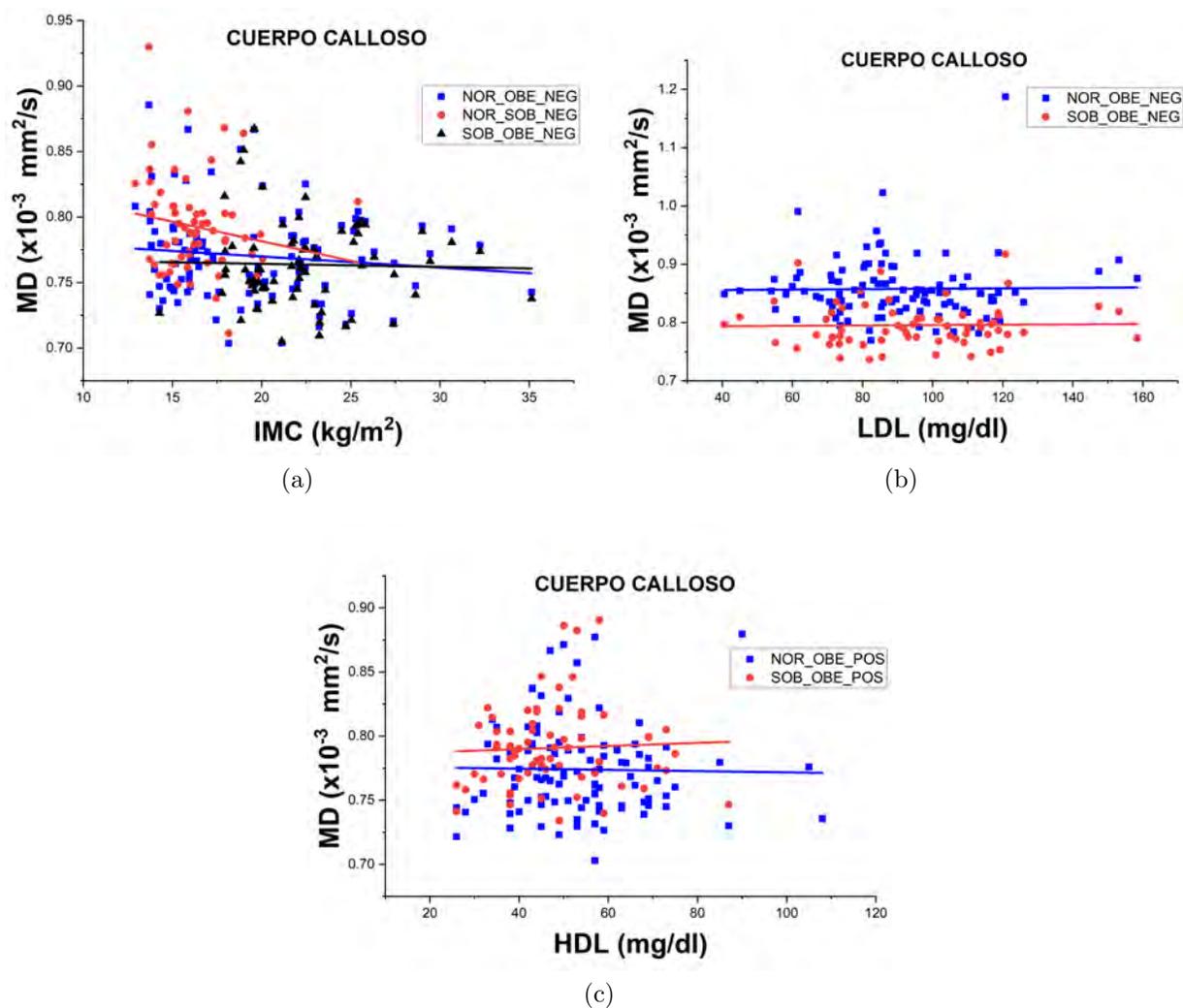


Figura 6.74: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.13.3. Difusividad radial (RD)

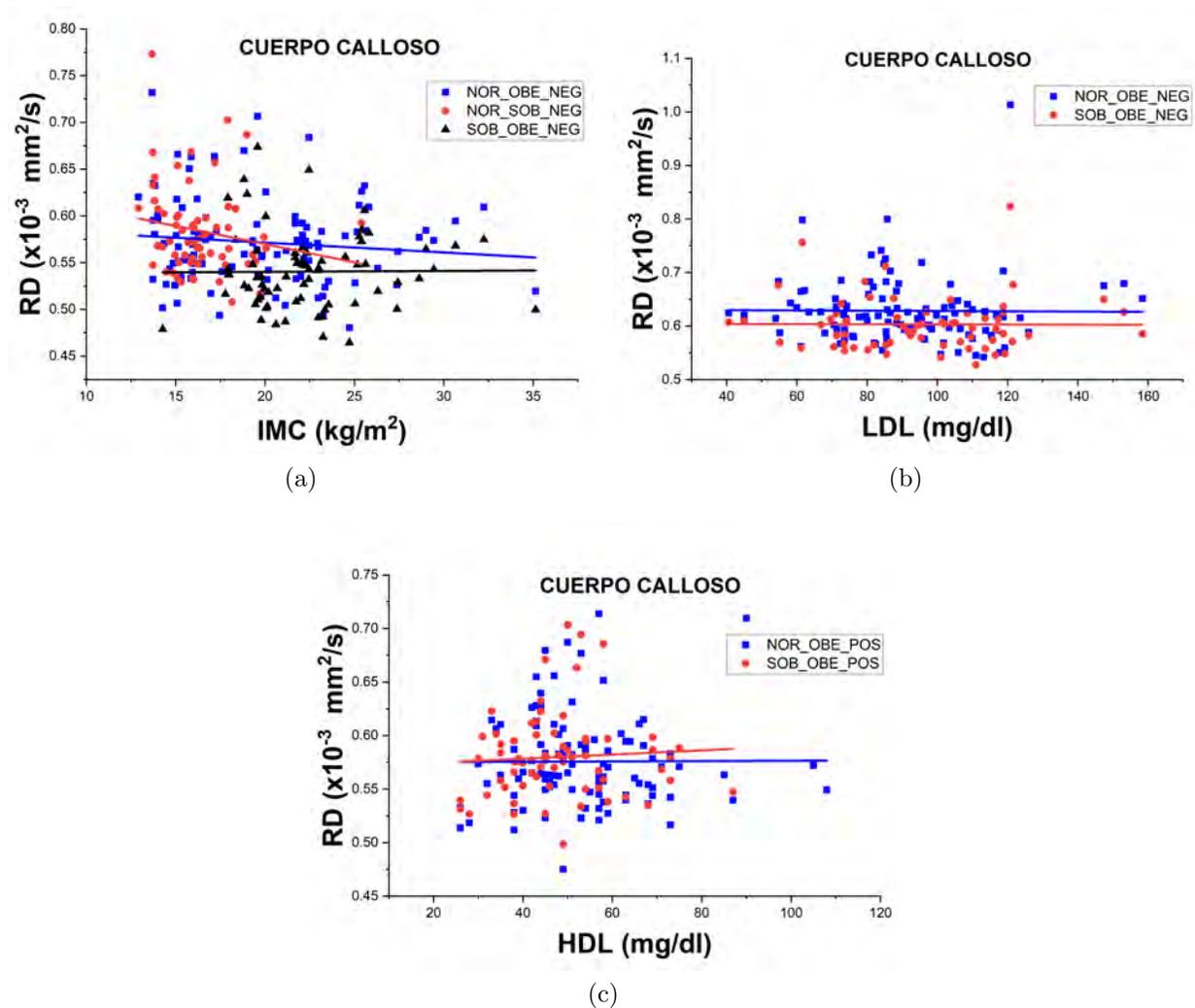


Figura 6.75: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.13.4. Anisotropía fraccional (FA)

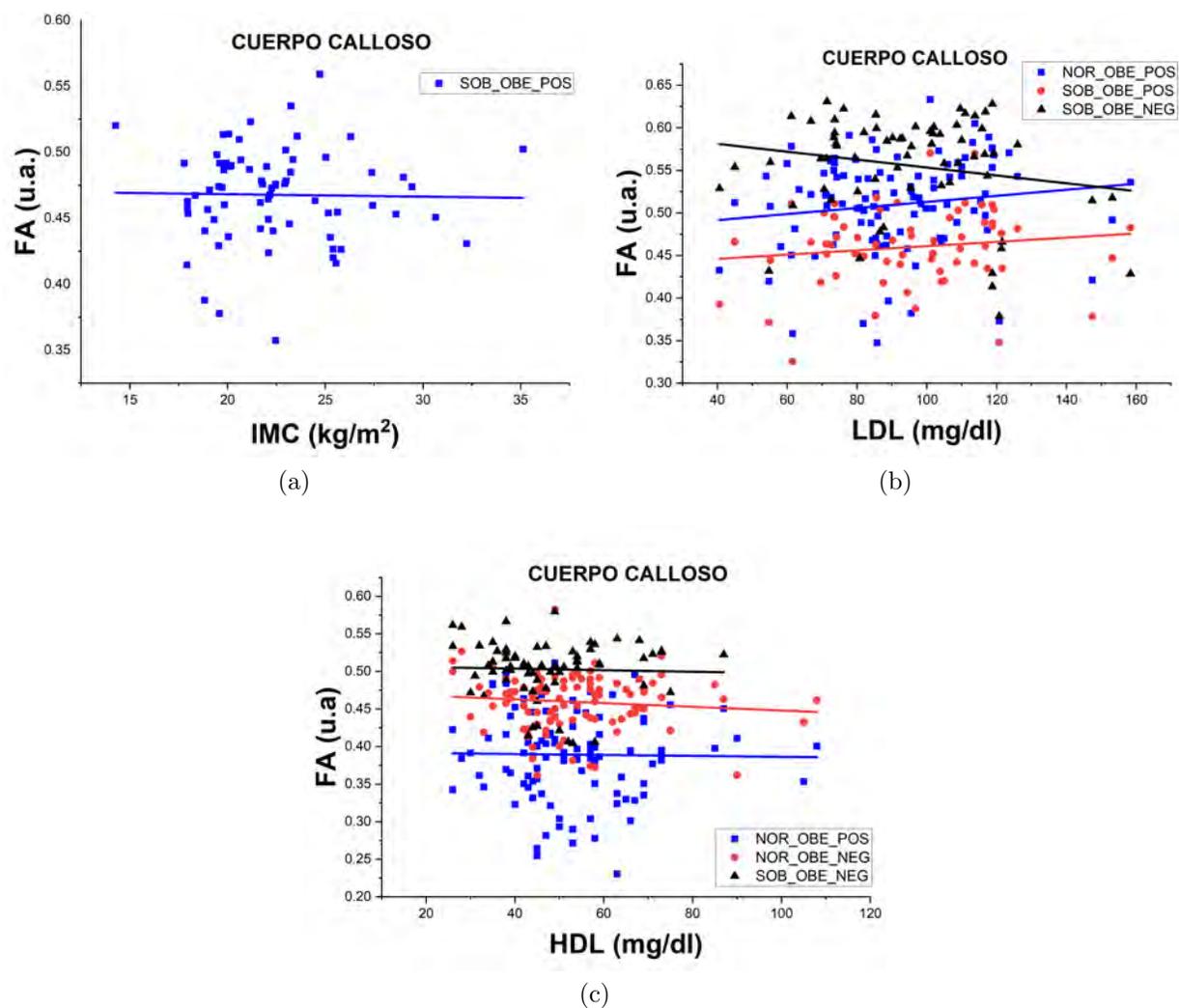


Figura 6.76: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.13.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

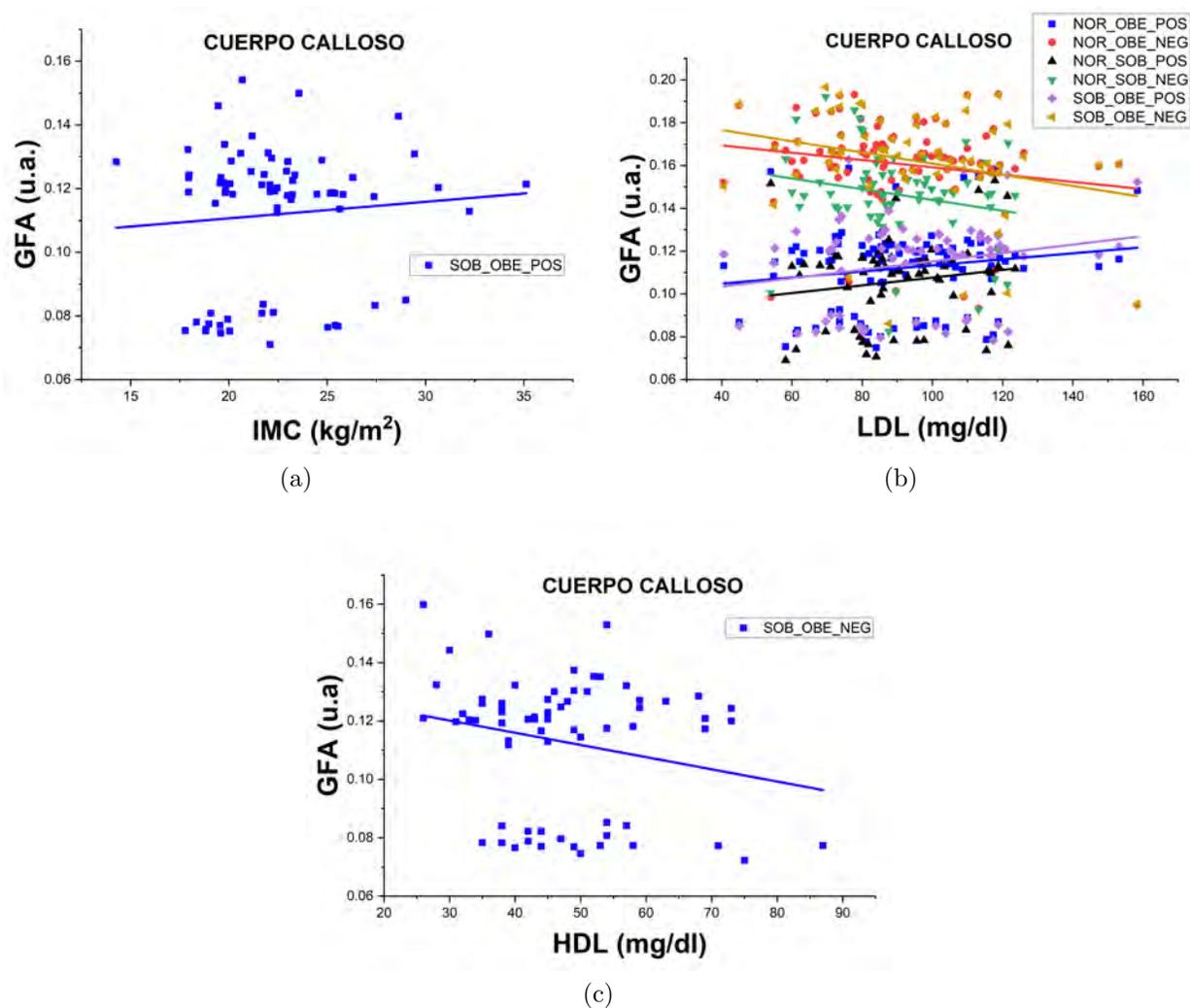


Figura 6.77: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.13.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

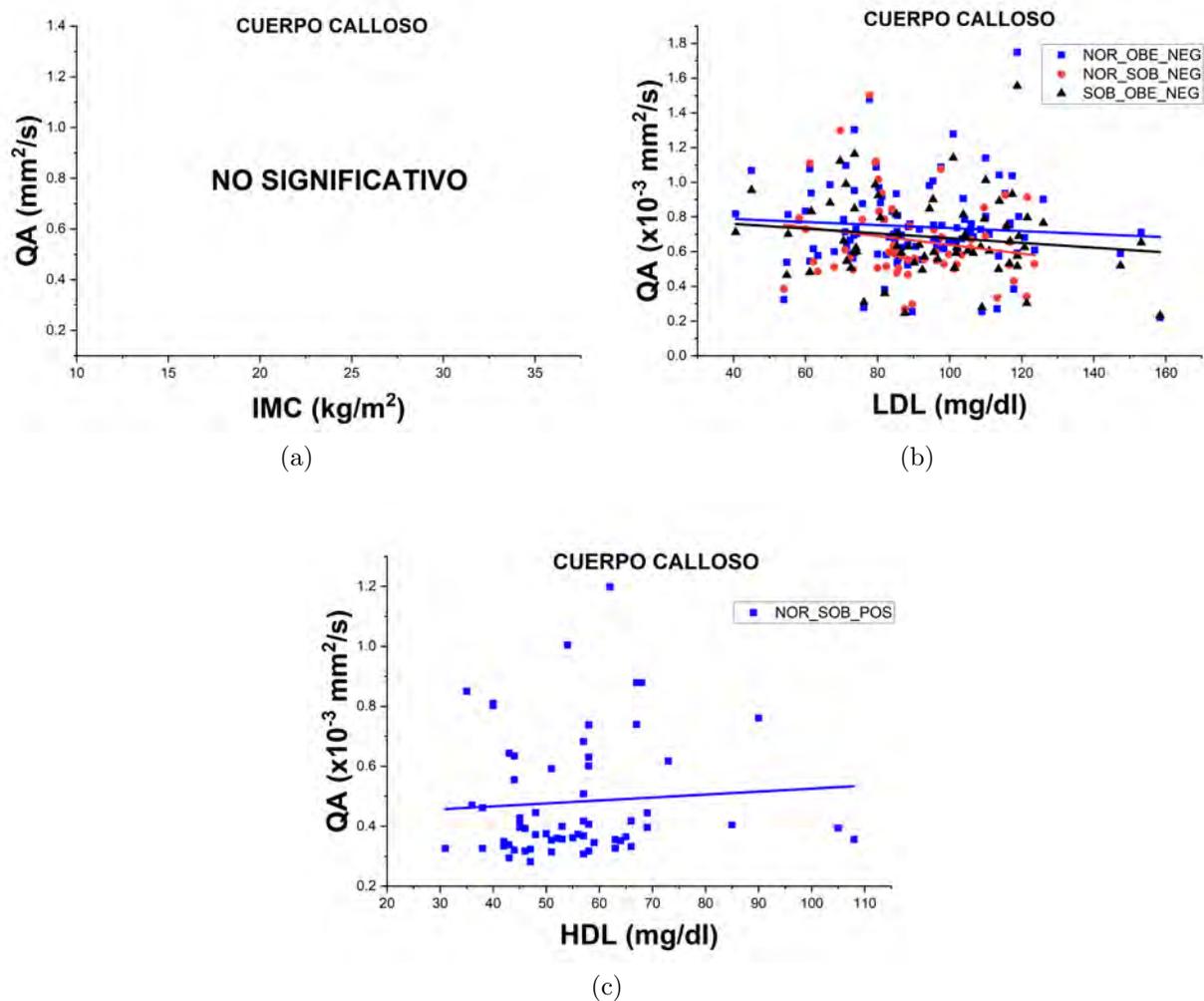


Figura 6.78: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.14. Cerebelo

6.14.1. Difusividad axial (AD)

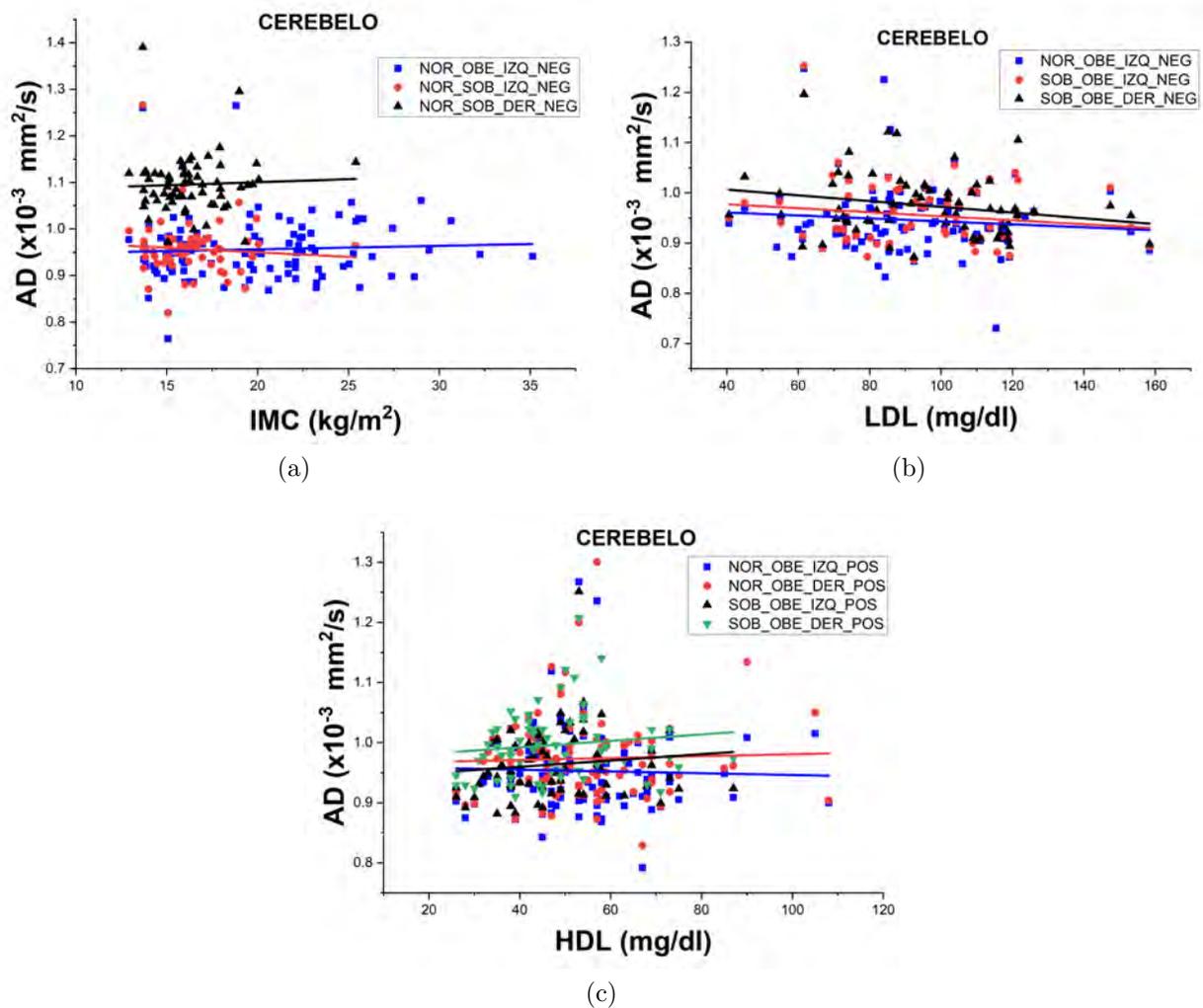


Figura 6.79: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo caloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.14.2. Difusividad media (MD)

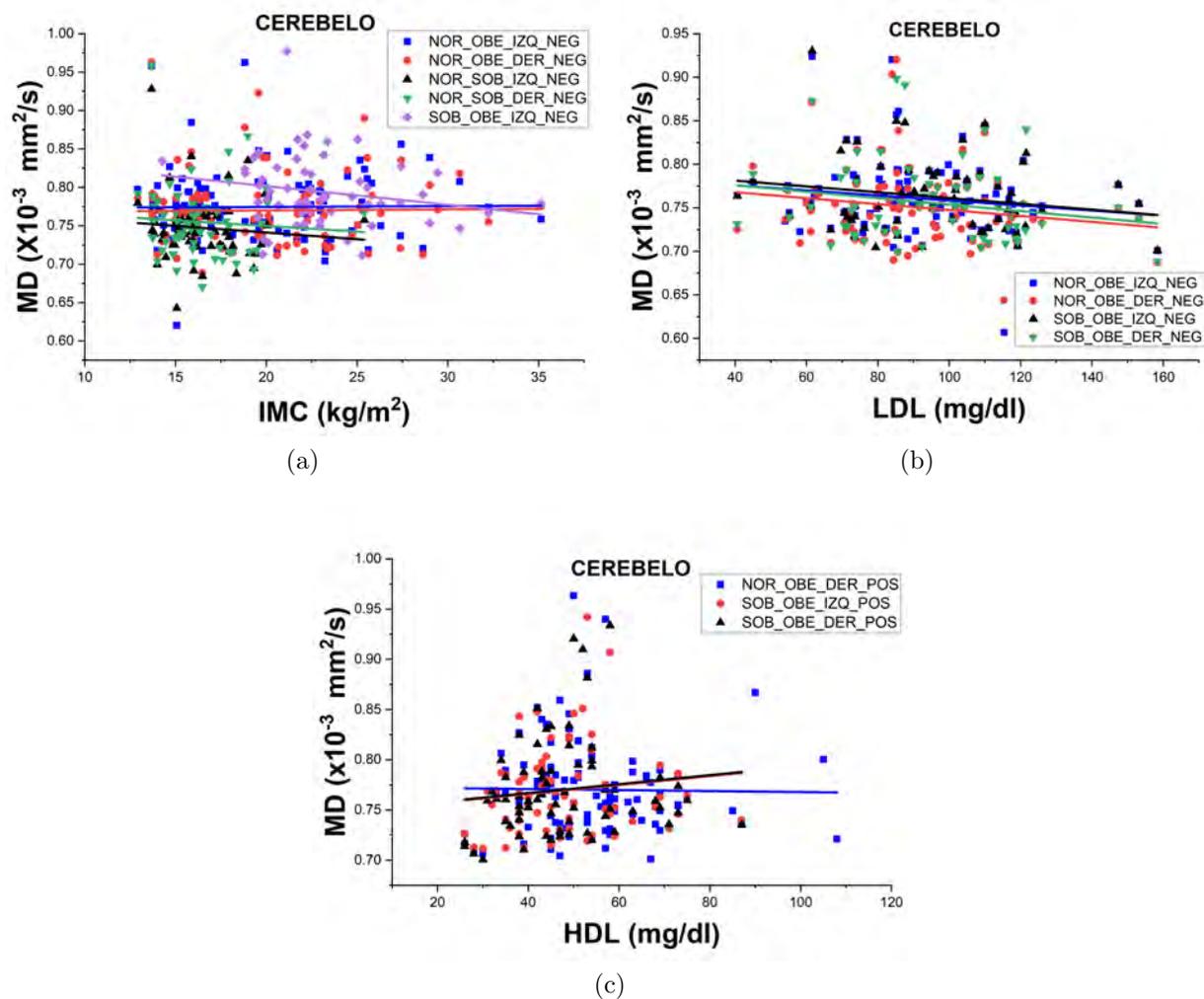


Figura 6.80: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.14.3. Difusividad radial (RD)

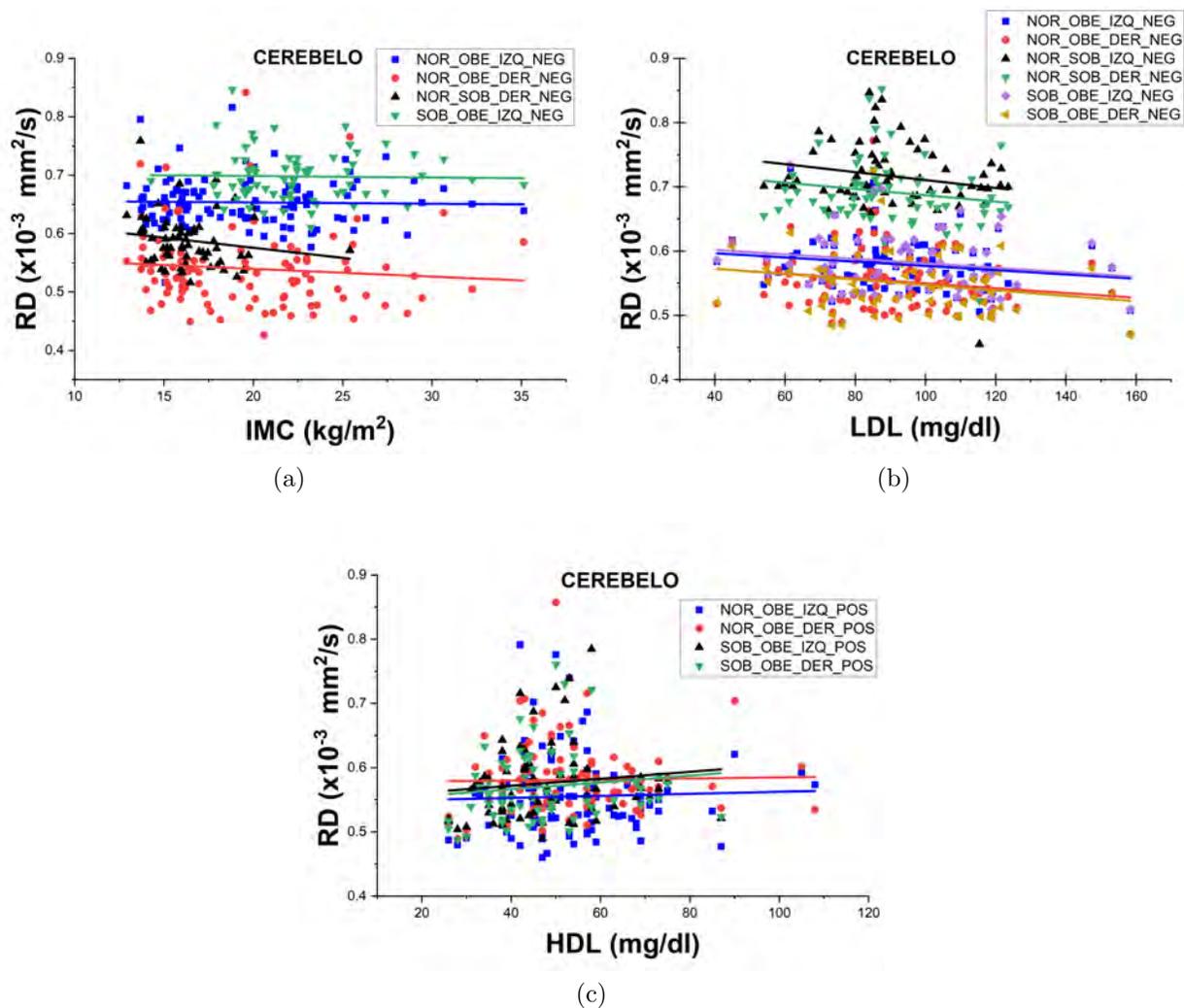


Figura 6.81: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.14.4. Anisotropía fraccional (FA)

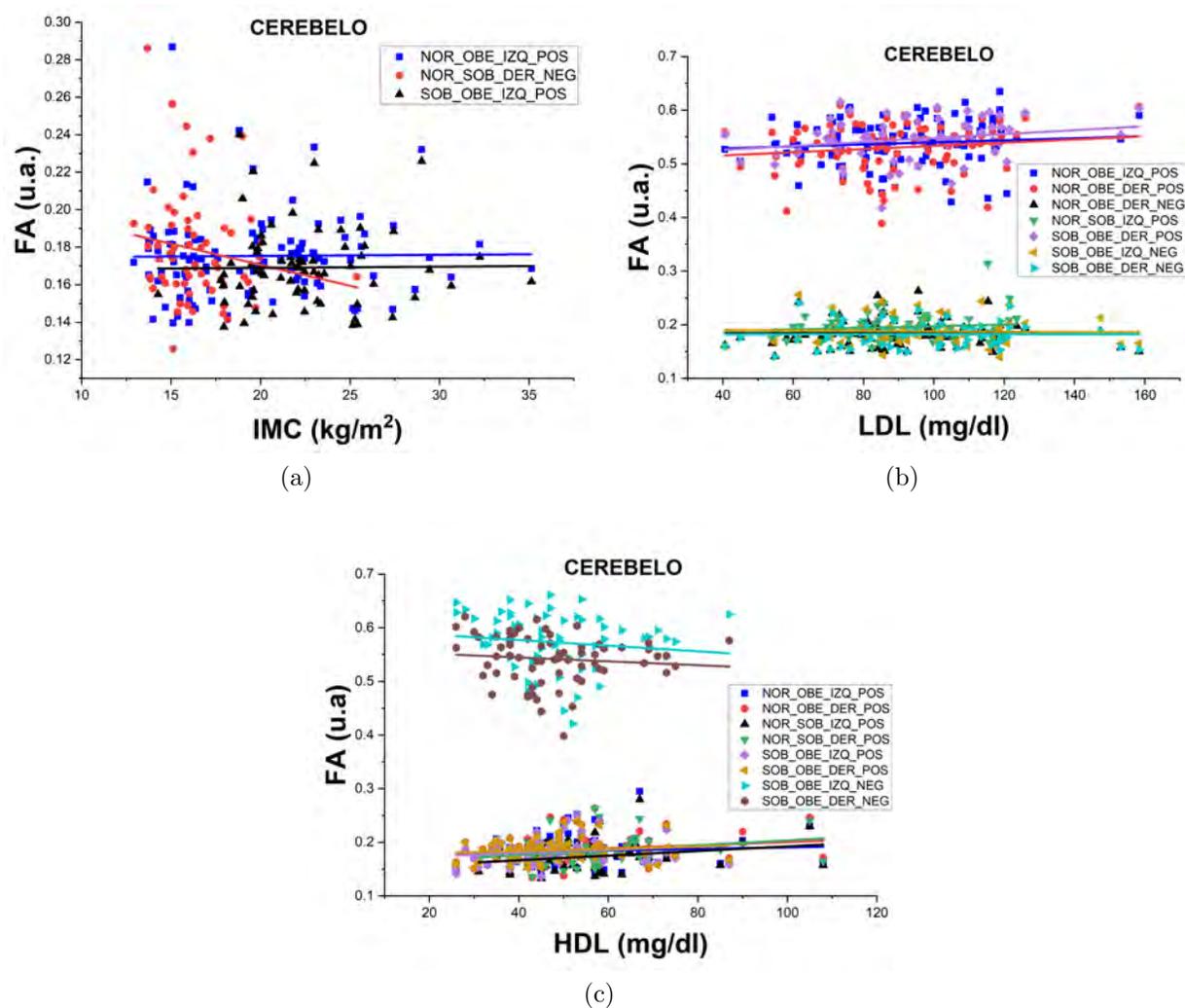


Figura 6.82: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.14.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

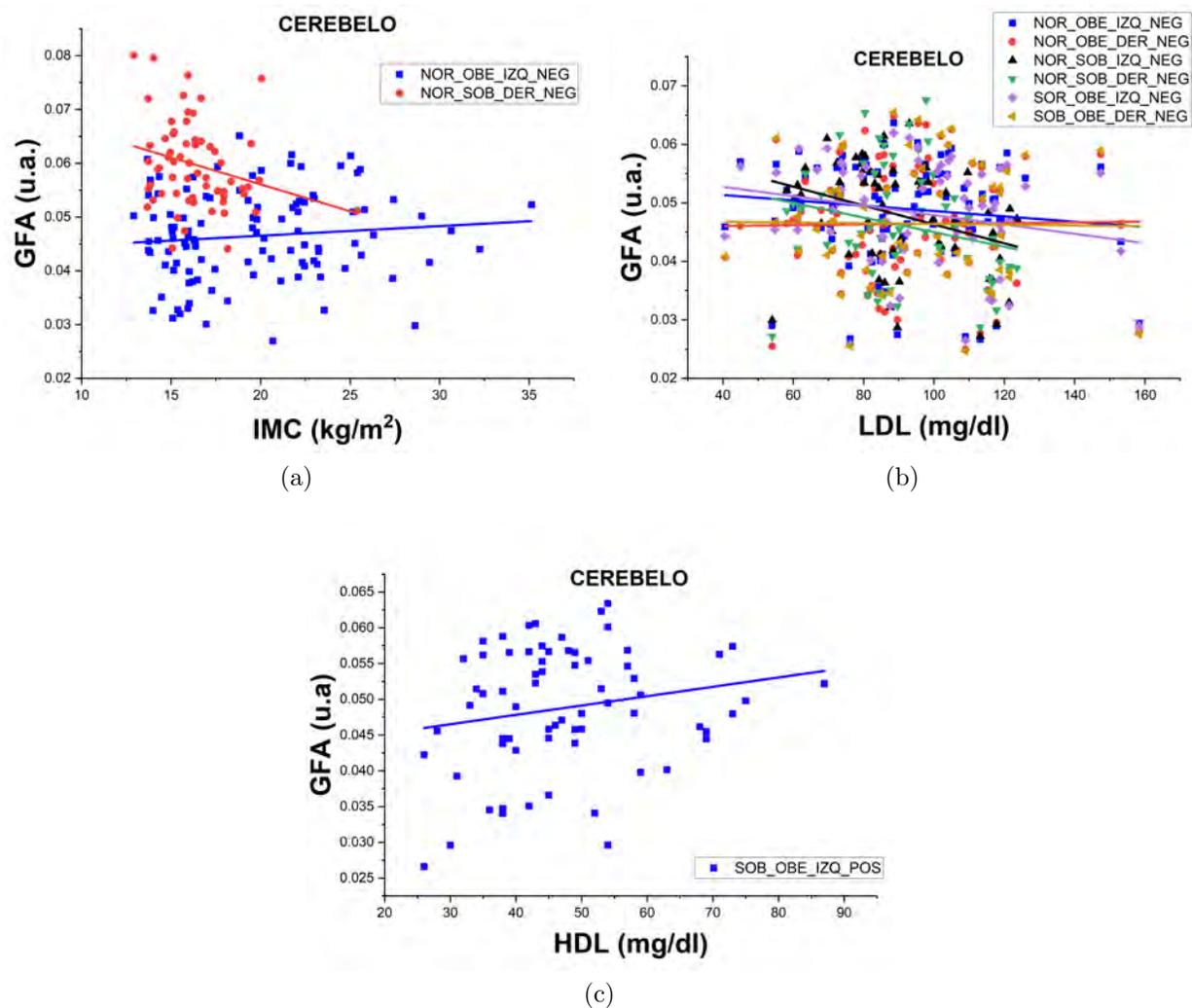


Figura 6.83: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.14.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

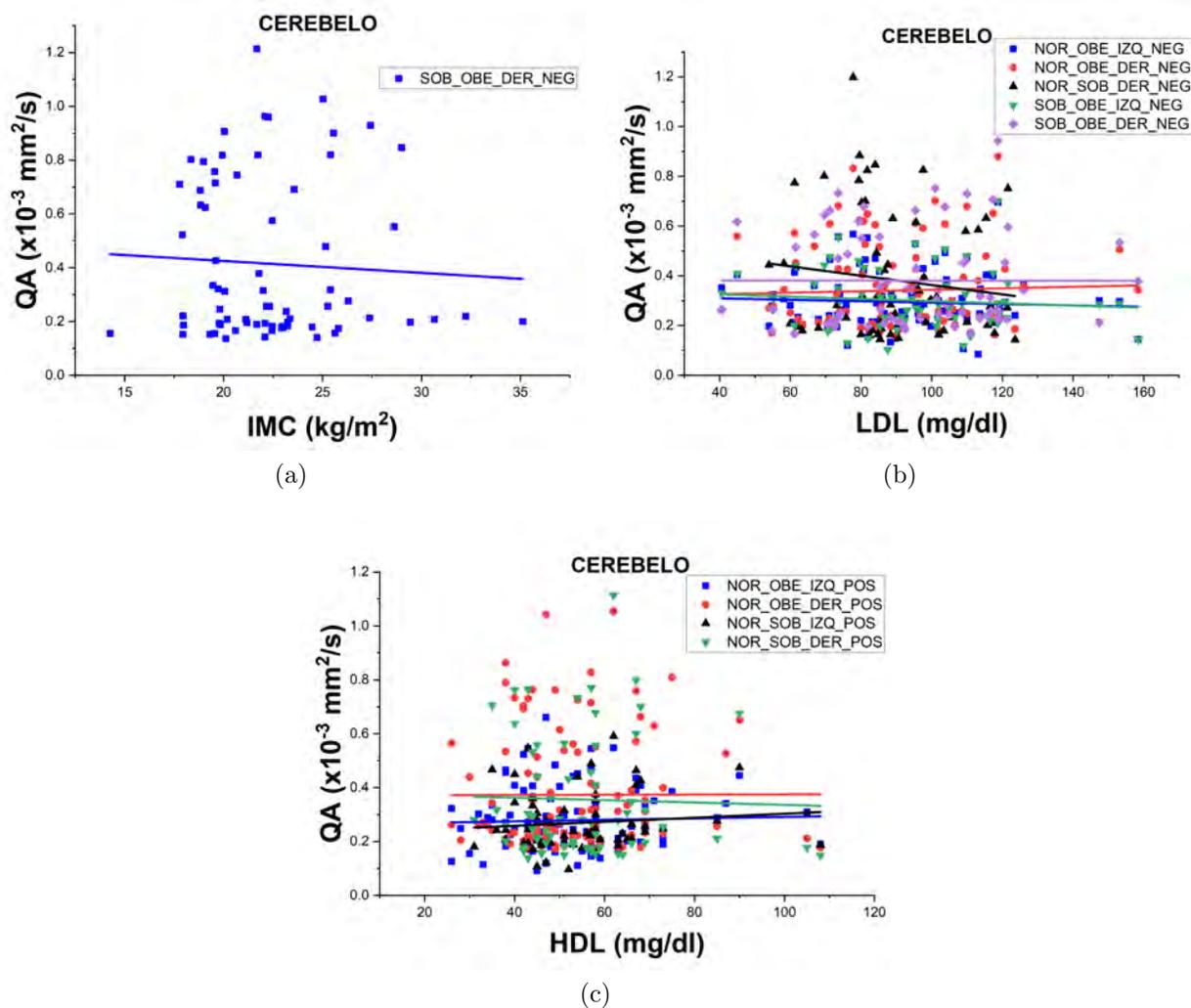


Figura 6.84: Resultado del análisis de conectometría sobre el cuerpo calloso. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.15. Pedúnculo cerebeloso medio

6.15.1. Difusividad axial (AD)

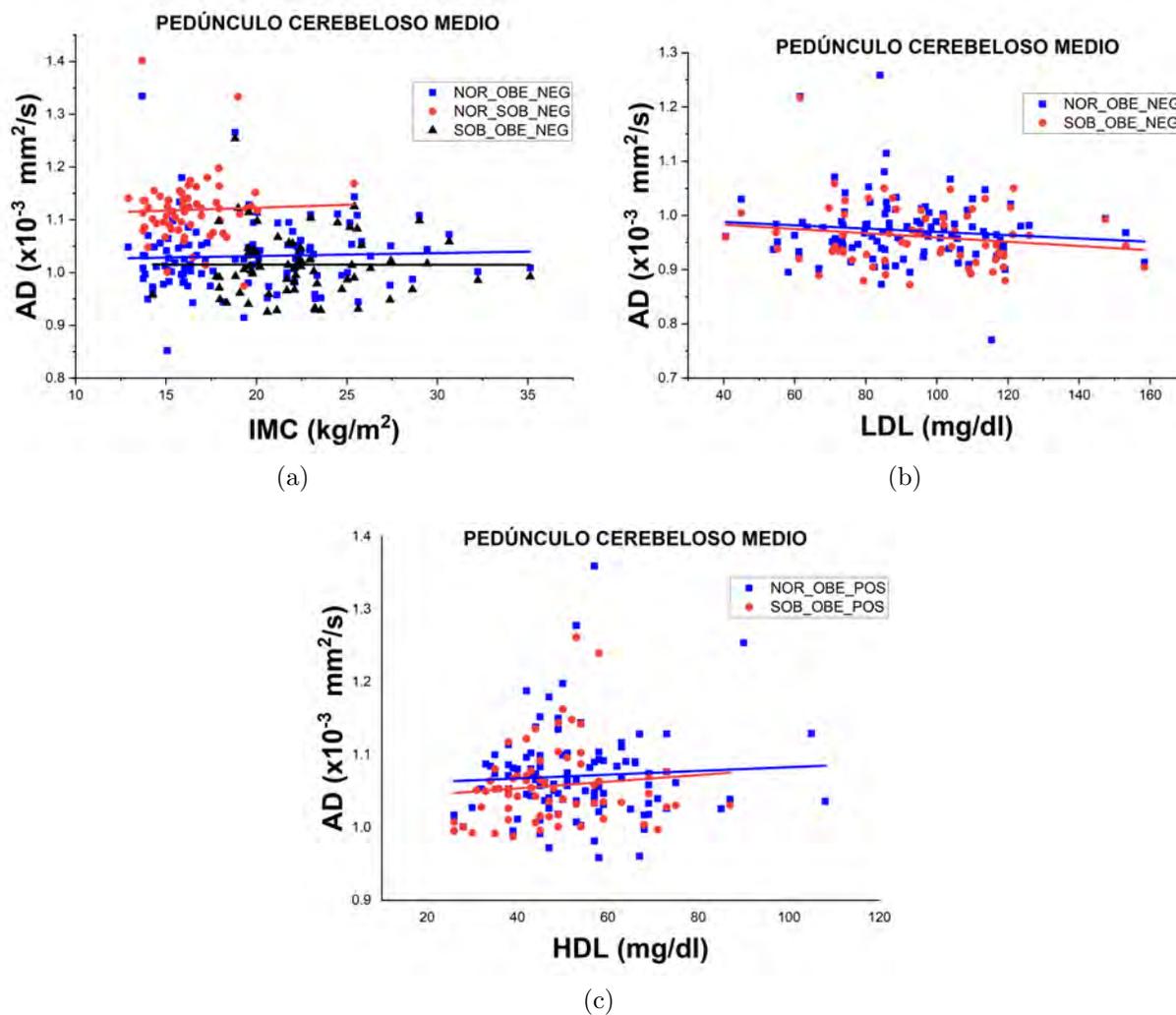


Figura 6.85: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso medio. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.15.2. Difusividad media (MD)

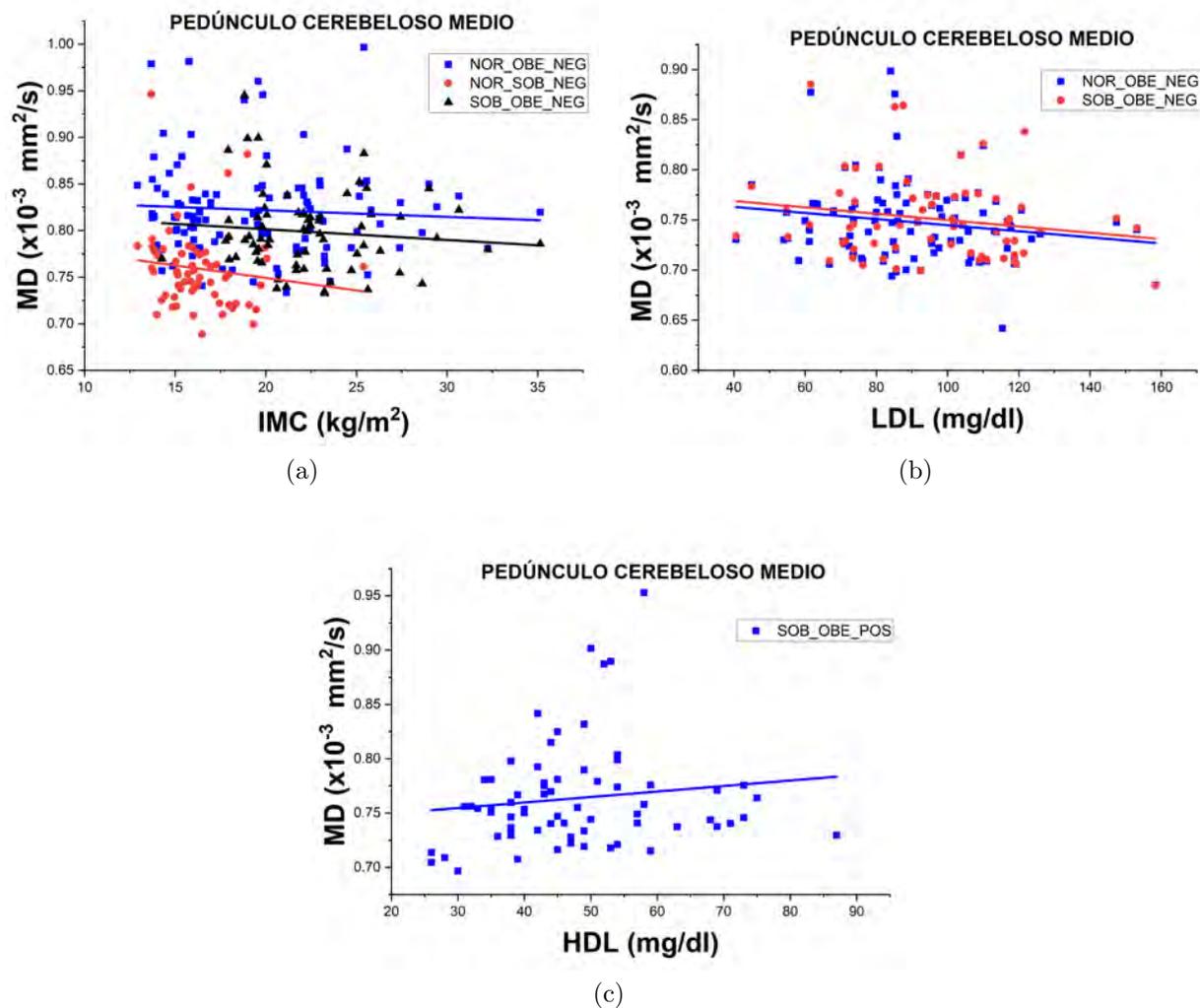


Figura 6.86: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso medio. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.15.3. Difusividad radial (RD)

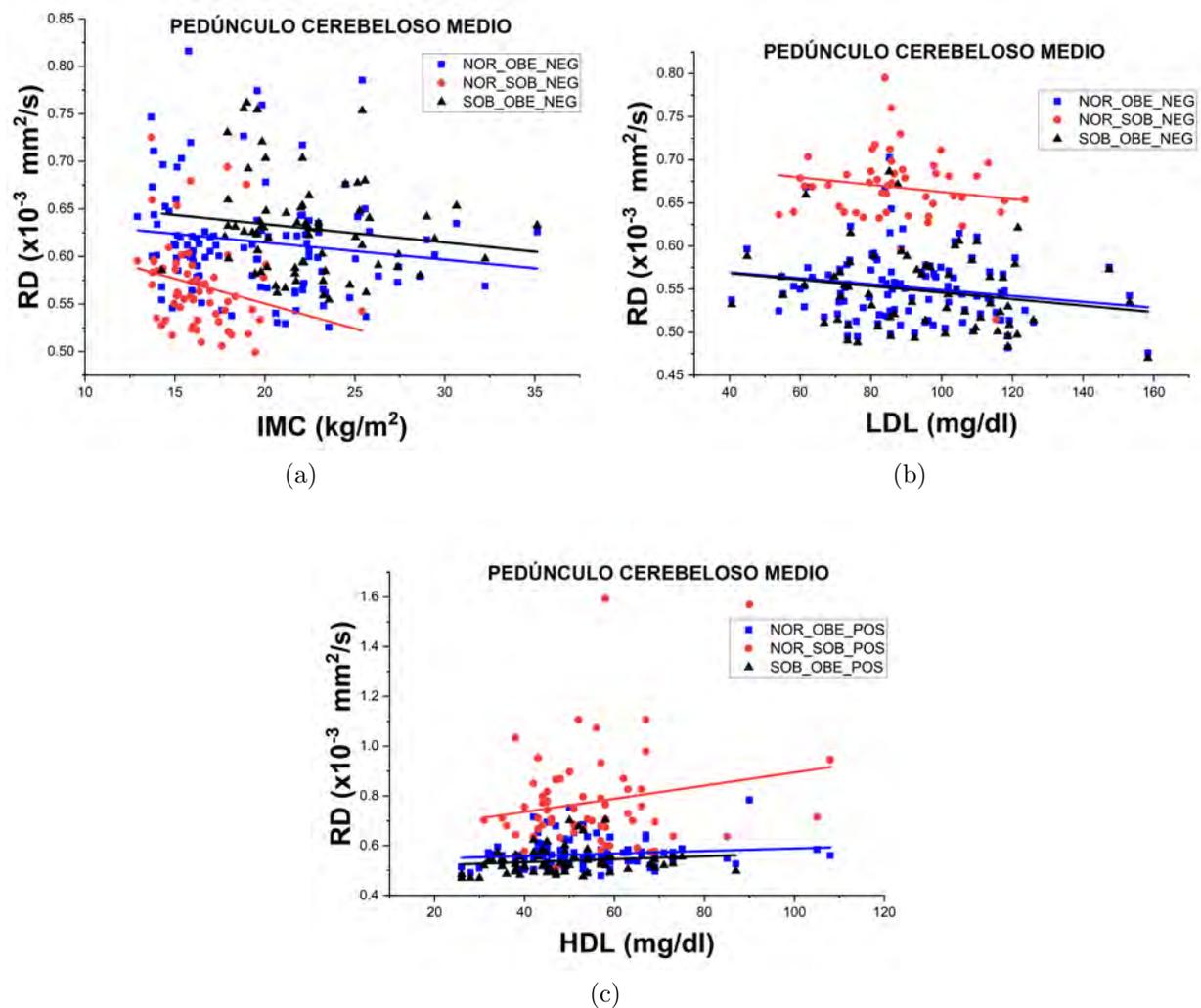


Figura 6.87: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso medio. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.15.4. Anisotropía fraccional (FA)

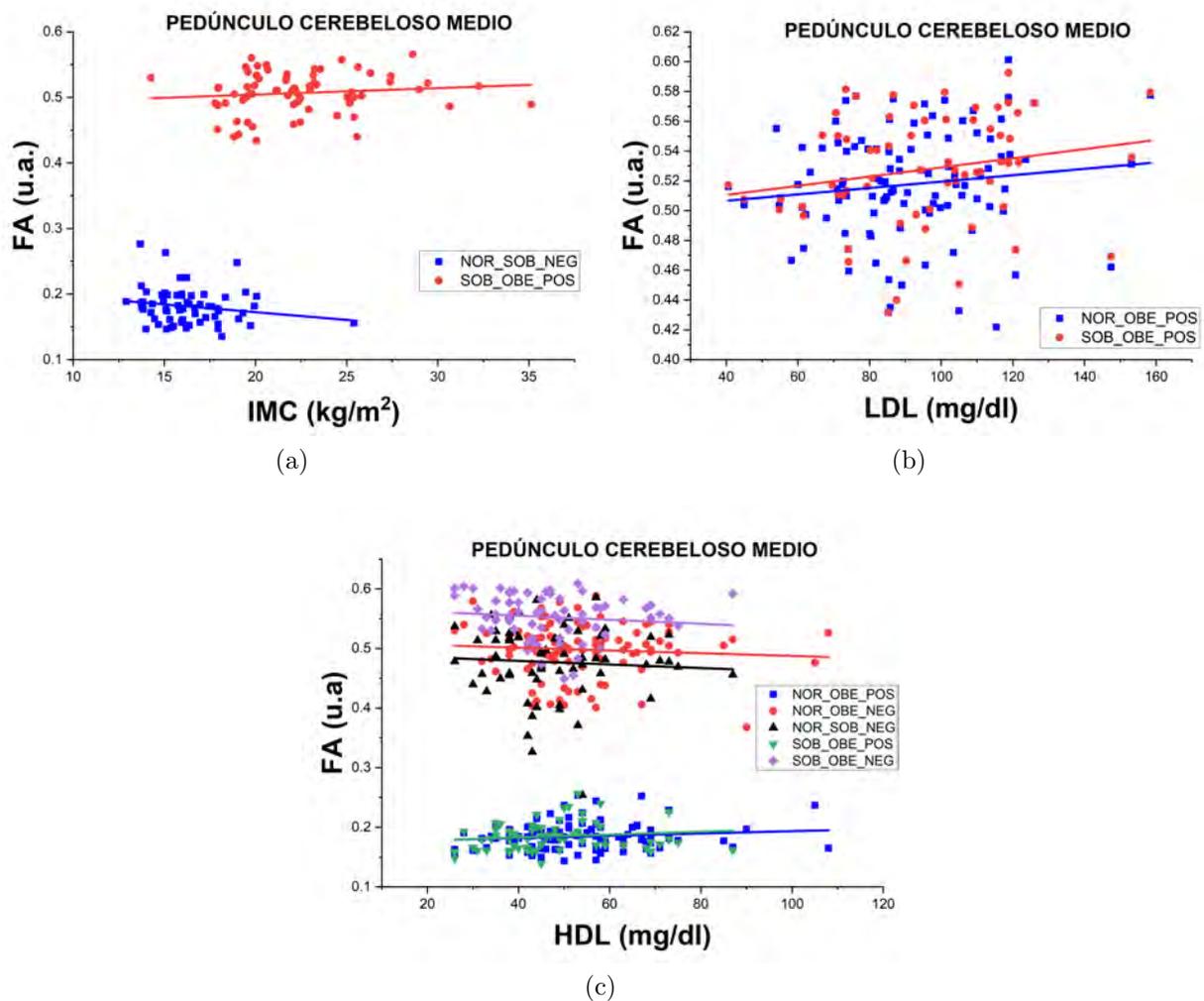


Figura 6.88: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso medio. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.15.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

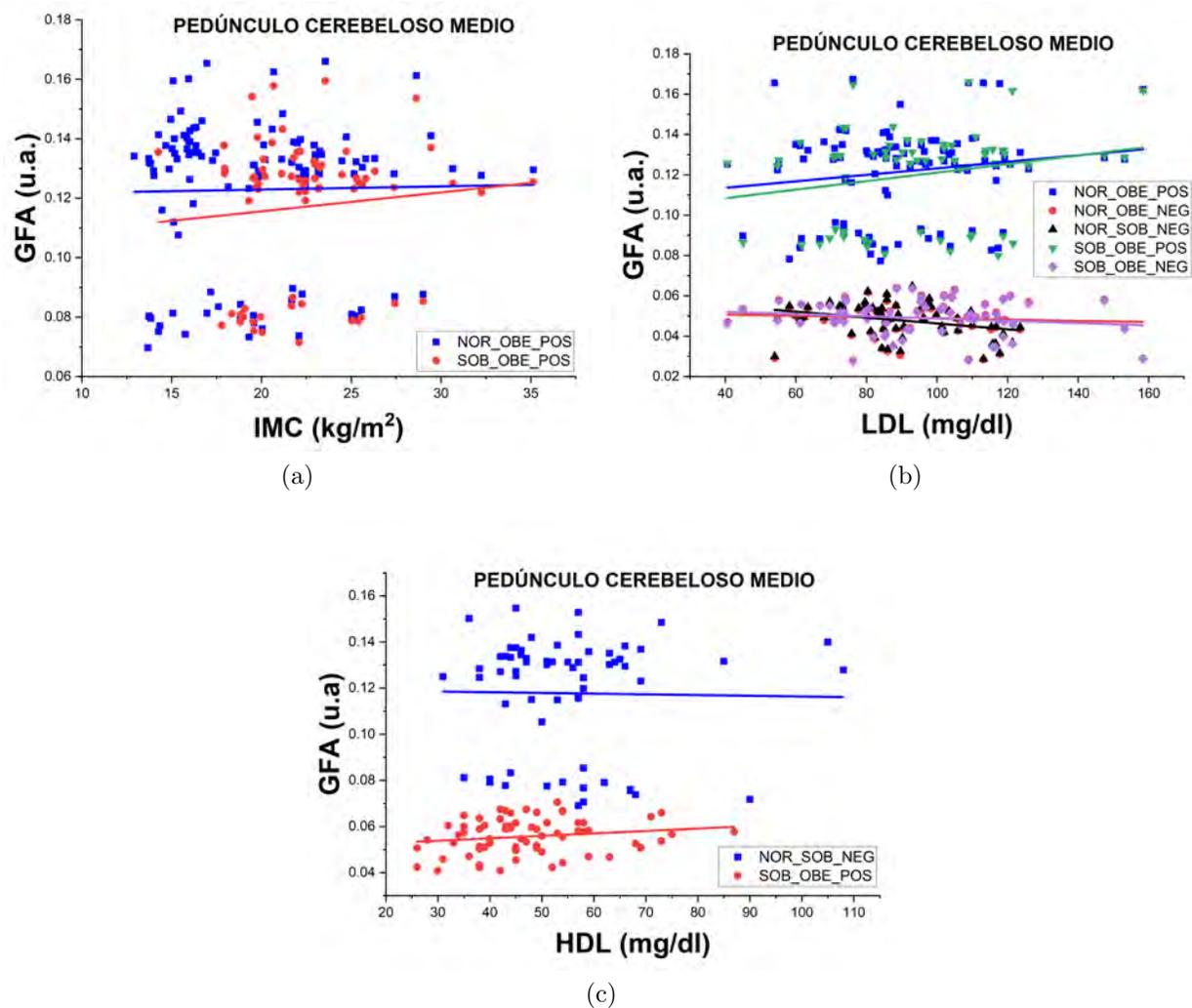


Figura 6.89: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso medio. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.15.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

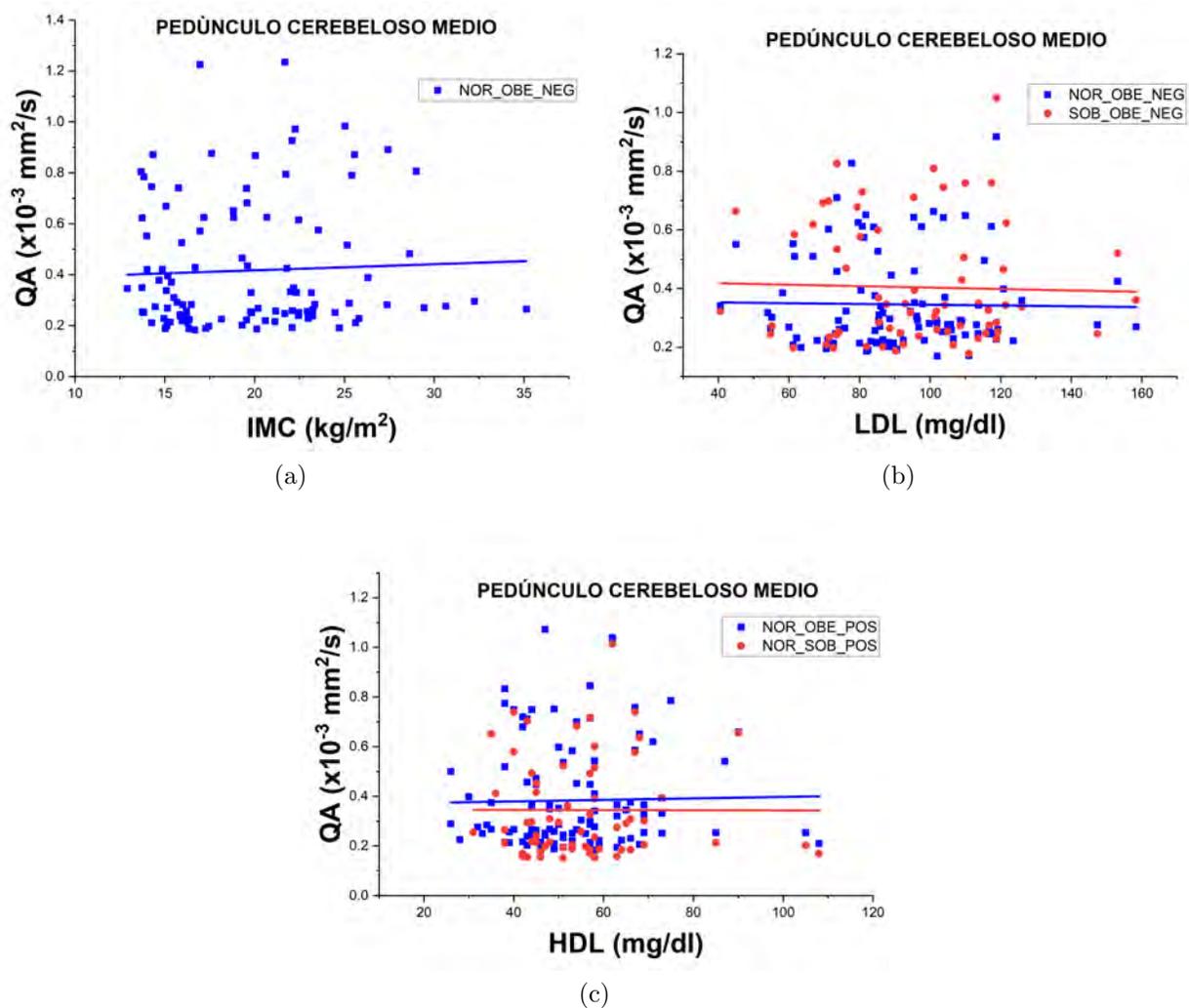
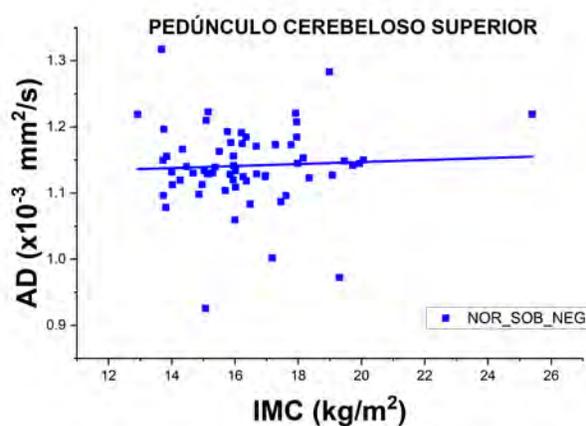


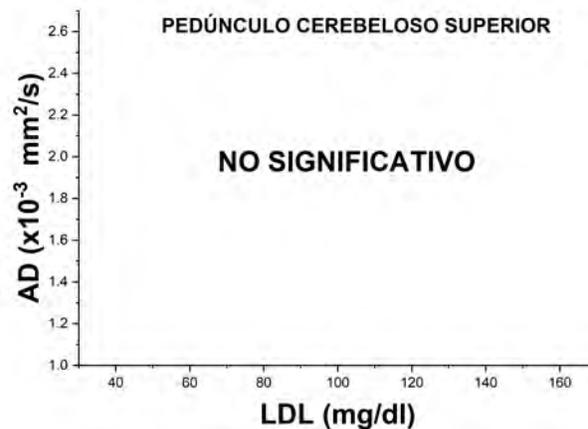
Figura 6.90: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso medio. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.16. Pedúnculo cerebeloso superior

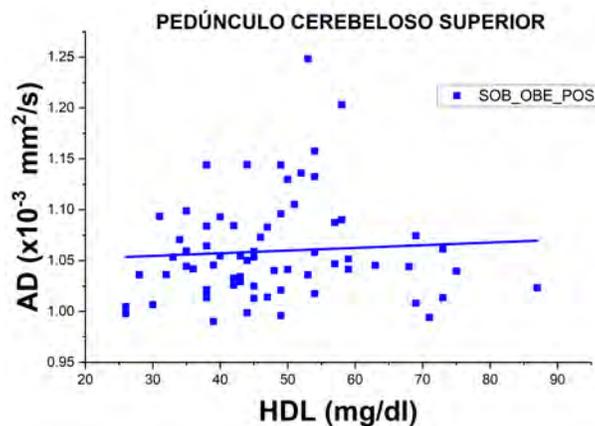
6.16.1. Difusividad axial (AD)



(a)



(b)



(c)

Figura 6.91: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.16.2. Difusividad media (MD)

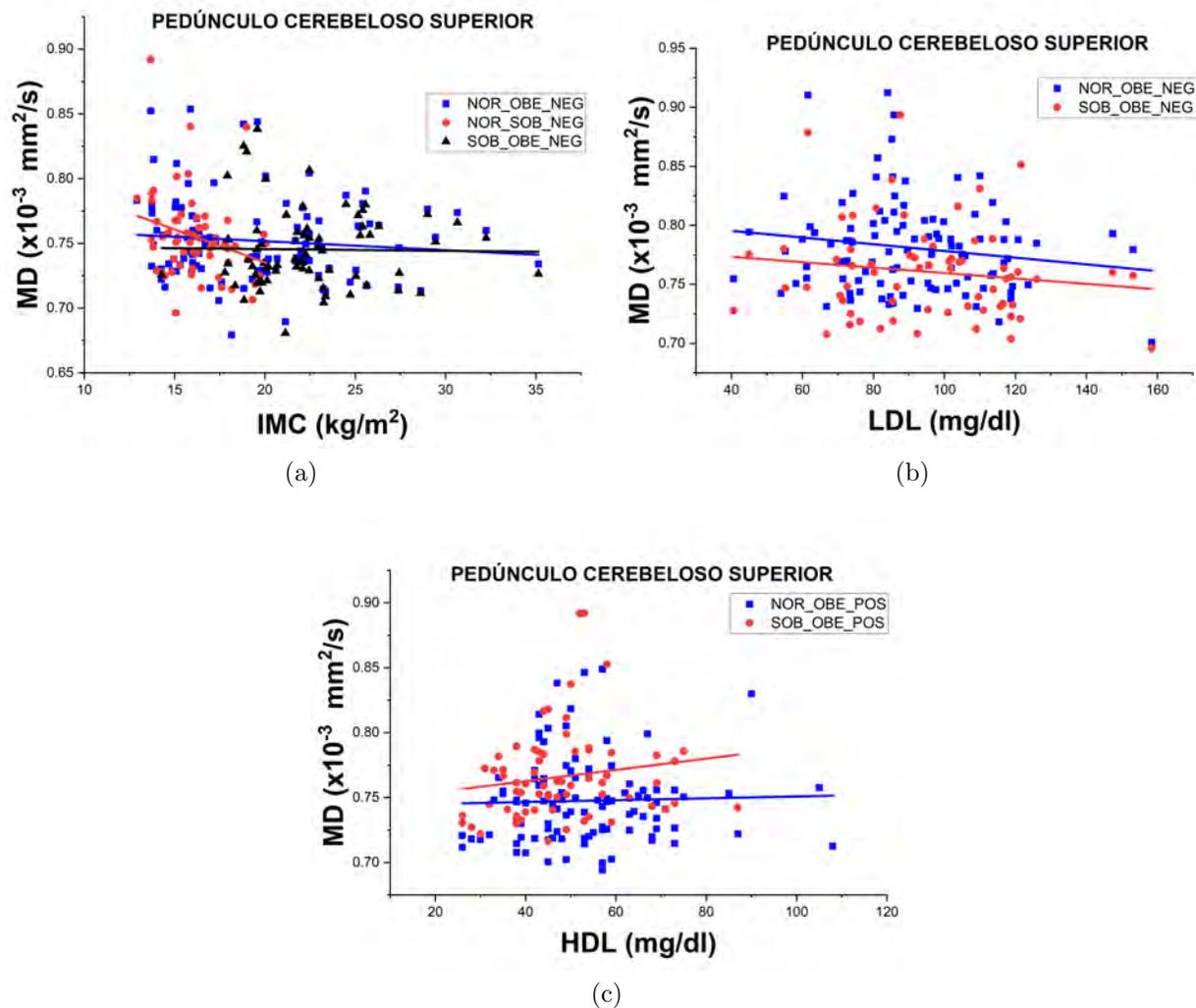


Figura 6.92: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.16.3. Difusividad radial (RD)

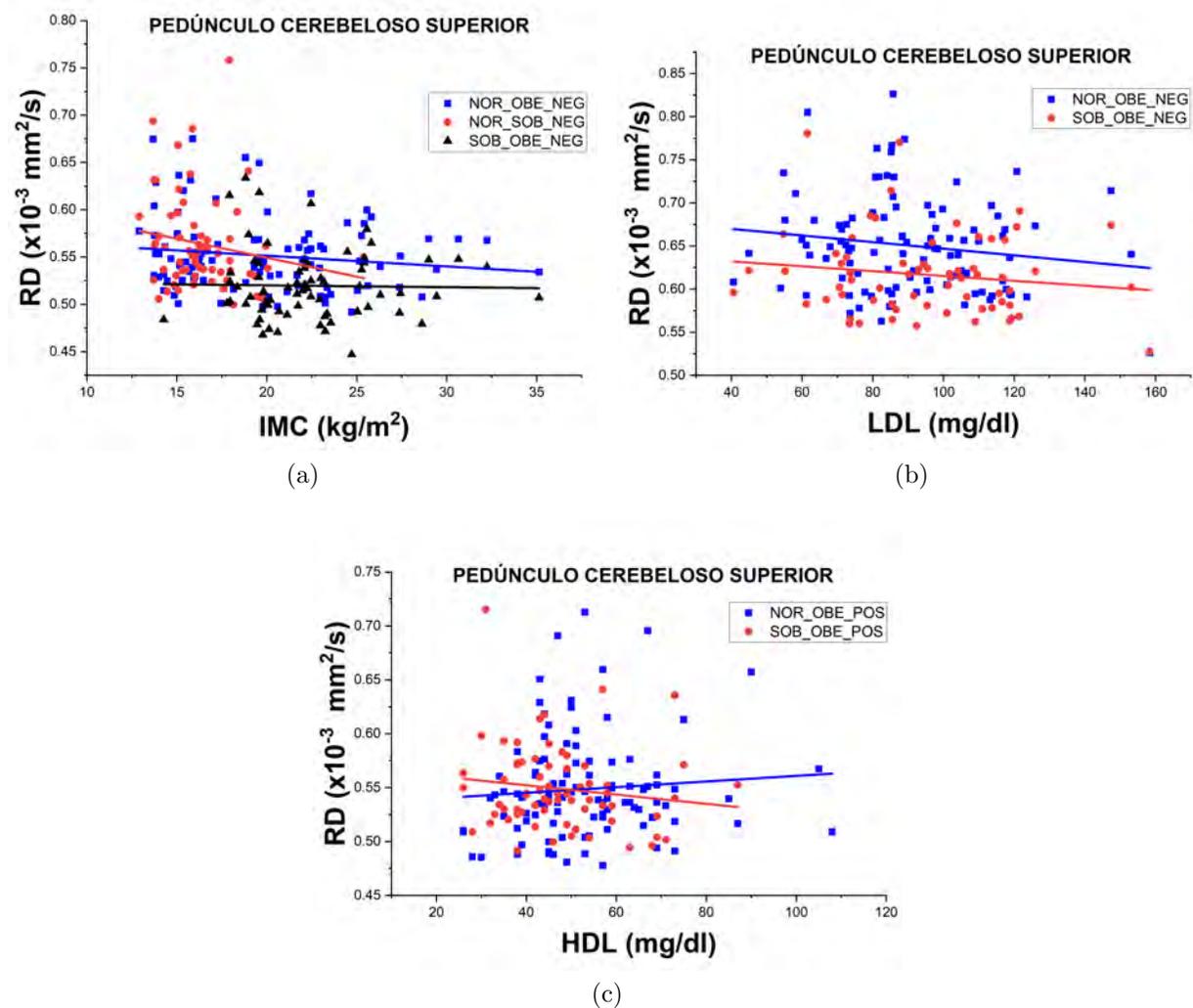


Figura 6.93: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.16.4. Anisotropía fraccional (FA)

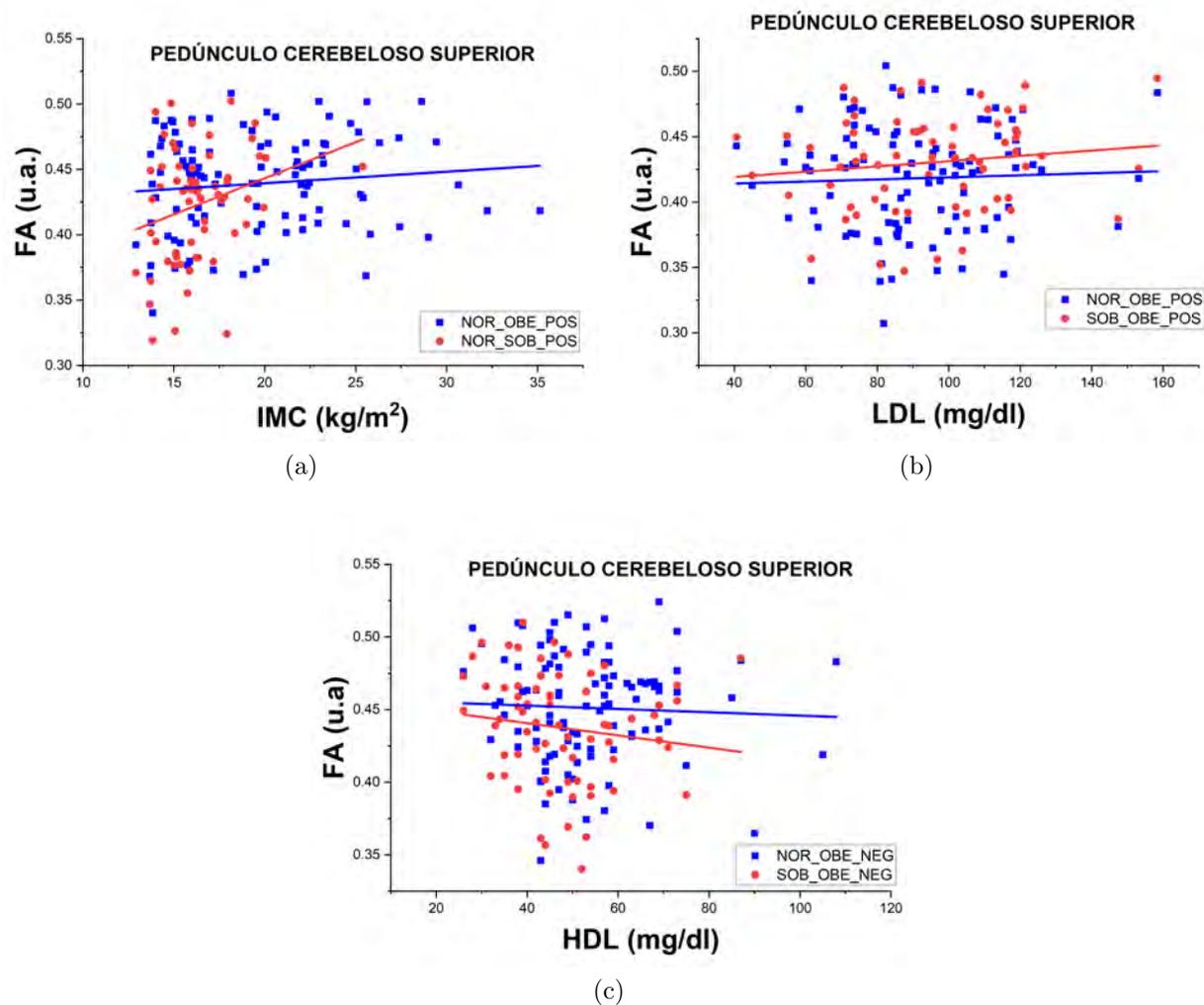


Figura 6.94: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.16.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA)

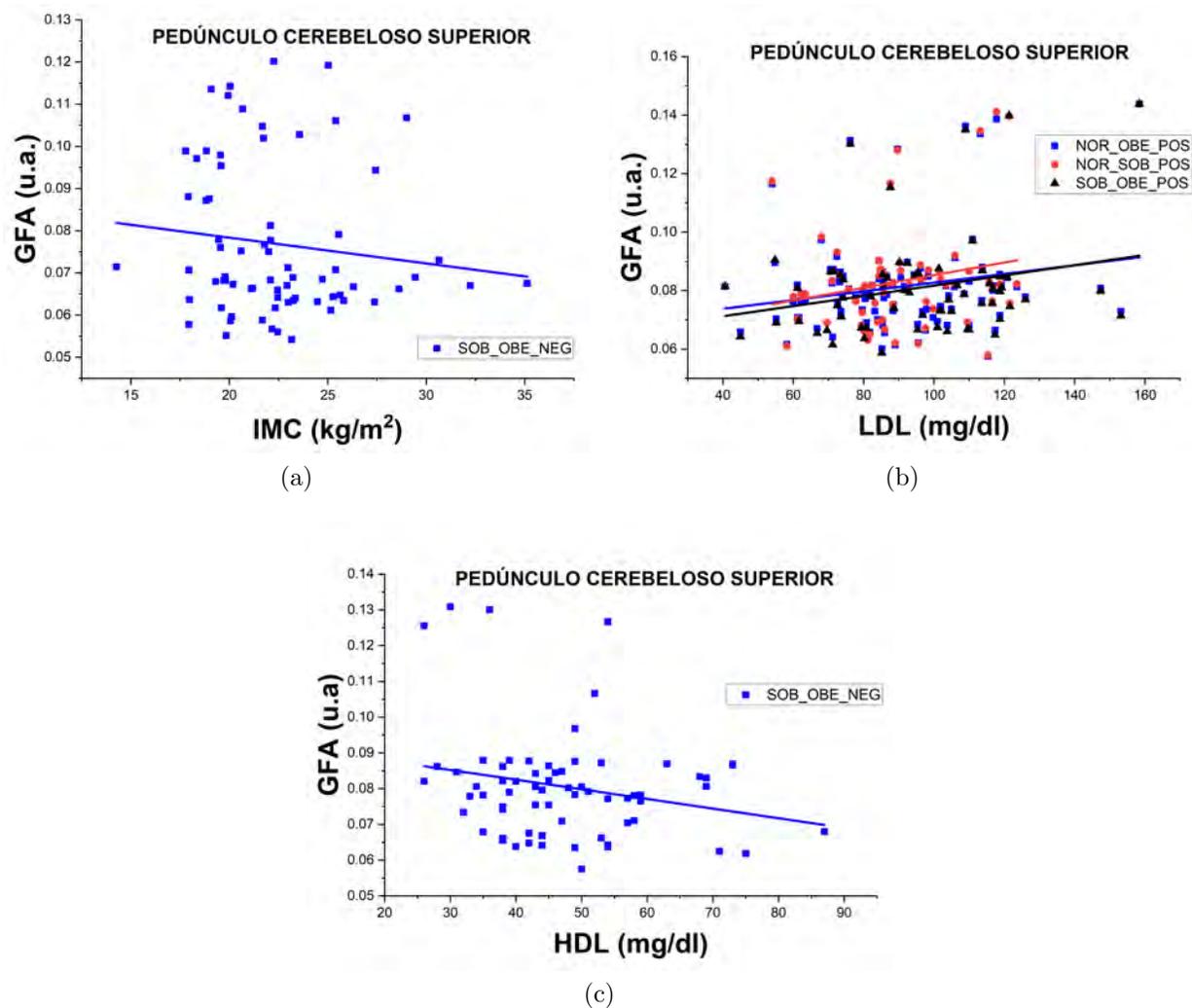


Figura 6.95: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

6.16.6. Anisotropía cuantitativa (QA)

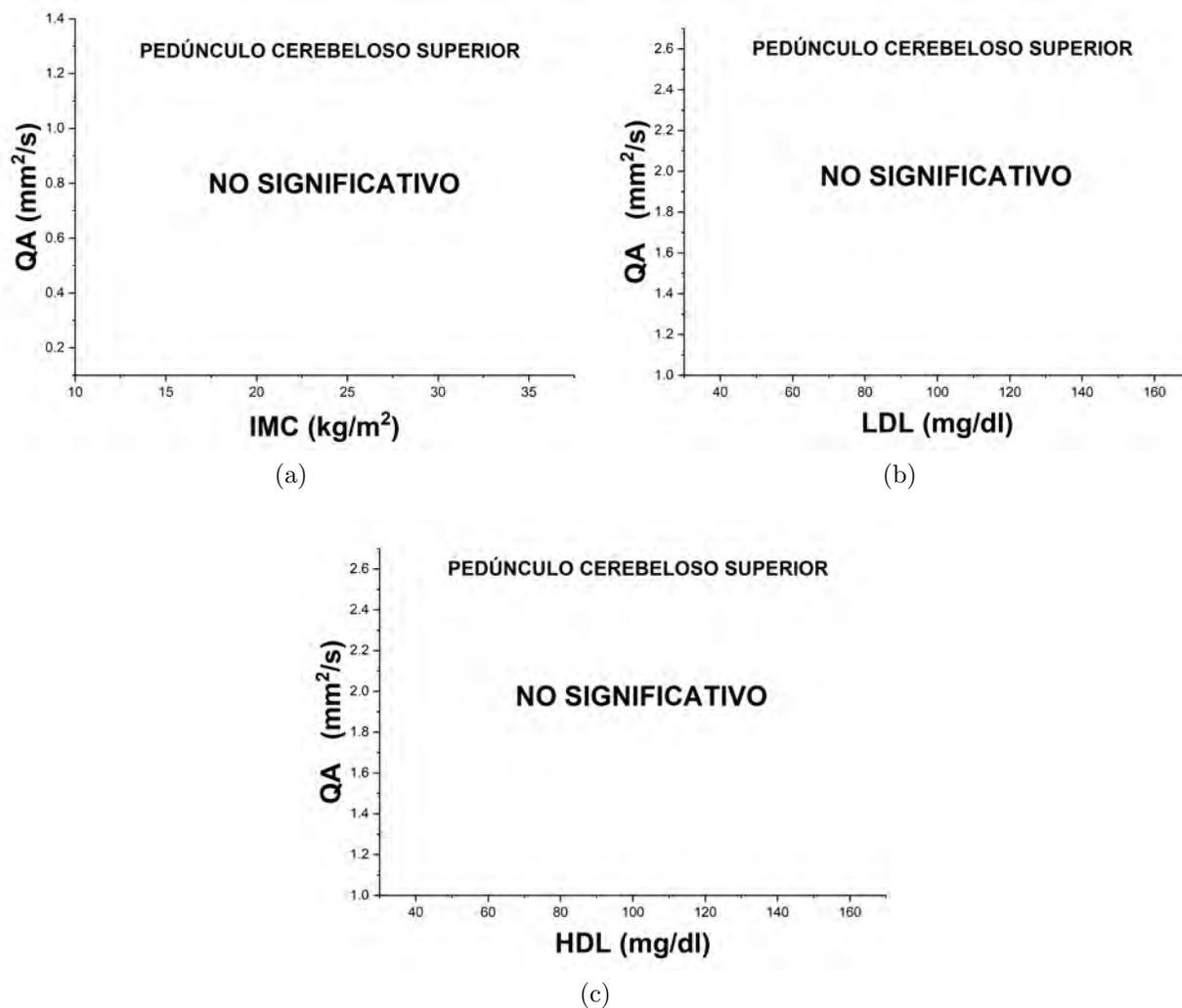


Figura 6.96: Resultado del análisis de conectometría sobre el pedúnculo cerebeloso superior. a) Resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al IMC, b) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al LDL y c) resultado de las asociaciones en las comparaciones de los grupos con respecto al HDL.

Los resultados no fueron significativos.

Capítulo 7

Discusión de resultados.

Debido a que la enfermedad de la obesidad se caracteriza por un aumento en el IMC, en este trabajo de tesis se eligió como una variable de estudio. El aumento en el IMC se describe como un aumento en el tejido adiposo en todo el cuerpo humano, en especial en la zona abdominal, provocando un aumento en la presión arterial, inflamación, dislipidemia (aumento en la concentración plasmática del colesterol y lípidos en la sangre) y resistencia a la insulina [4]. La dislipidemia está caracterizada por elevación de triglicéridos, un aumento en la producción de partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL o colesterol malo) y una reducción de las partículas de lipoproteína de alta densidad (HDL o colesterol bueno). Como el cerebro humano es el órgano más rico en colesterol del cuerpo humano [58], conteniendo al rededor del 20 % total del cuerpo humano, con lo que si se sufren defectos en el metabolismo del colesterol puede conllevar a enfermedades estructurales y funcionales del sistema nervioso central, tales como el síndrome de Smith-Lemli-Optz [59], la enfermedad de Niemann - Pick tipo C [60], la enfermedad de Huntington [61] y la enfermedad de Alzheimer [62], se eligieron también los niveles de LDL y HDL como variables de estudio.

La técnica de difusión por resonancia magnética ha sido usada ampliamente para estudiar los cambios estructurales en el cerebro humano tanto en edades tempranas para intentar caracterizar su funcionamiento y desarrollo o plasticidad cerebral, y en edades maduras intentando conocer sus posibles afectaciones debidas a su degradación natural o por el efecto de alguna enfermedad que afecte el cerebro humano usando diferencias transversales en grupos de individuos en algún punto del tiempo obteniendo información acerca de las diferencias relacionadas con la edad en sujetos de estudio saludables. Los cambios estructurales pueden ser inferidos a partir de los parámetros de difusión y el conocimiento neuroanatómico de los tejidos donde se da la difusión de los núcleos de Hidrógeno.

Los resultados para los diferentes parámetros de difusión en esta tesis serán discutidos de forma individual. Por simplicidad, las correlaciones obtenidas para un solo parámetro de difusión se compilarán en tablas incluyendo las 16 regiones de interés (ROI's) y las variables de estudio.

7.1. Difusividad axial (AD).

La difusividad axial (AD) mide la difusividad a lo largo de el eje principal del eipsoide de difusión en cada vóxel, se asocia con la coherencia en la orientación de los axones o al calibre axonal. Song *et al.*, 2003, usando mapas de DTI con ROI en un estudio con ratones reporta que la AD puede mostrar daños en los axones de materia blanca sin presentar desmielinización, estos resultados fueron probados con estudios histológicos [63]. Budde *et al.*, 2009, en un estudio de DTI con ratones de control y con encefalomeilitis autoinmne usando una correlación en los voxeles reporta que un aumento en el AD puede resultar a partir de una coherencia aumentada en los axones o bien, a una ramificación reducida de los axones, mientras un decremento en éste parámetro se puede dar por un daño axonal, es decir, una menor coherencia axonal o un calibre axonal reducido [64].

Los resultados mostrados en el capítulo 6 correspondientes a la AD para las 16 ROI's están compilados en el cuadro 7.1.

ROI	Normopeso vs sobrepeso						Normopeso vs obesos						Sobrepeso vs obesos					
	H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho		
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Corticoestriado	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Corticoespinalo	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Corticotalámico	↓	↓	↑/↓	↑/↓	↓	↑	↑/↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Tracto frontopontino	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Tracto occipitopontino	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Tracto parietopontino	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Fascículo arqueado	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Giros cingulados	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Tracto oblicuo frontal	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
F. fronto occipital inferior	↑/↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
F. longitudinal inferior	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
F. longitudinal superior	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Cerebelo	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
	Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios					
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL			
Cuerpo caloso	↑/↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Pedúnculo medio	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Pedúnculo superior	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑

Cuadro 7.1: Resultados de conectometría para la AD, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la AD se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la AD se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).

El aumento de peso marcado por el incremento del IMC parece provocar un decremento de los valores de AD (λ_1) en general, este decremento se pudo observar en los resultados de las tres comparaciones entre los grupos, específicamente, de la comparación NOR/SOB, 15 ROI's obtuvieron tractos con correlaciones negativas por lo menos en algún hemisferio cerebral entre la AD y el IMC, y solo 4 ROI's obtuvieron tractos con correlaciones positivas (ambos hemisferios:fascículo fronto occipital inferior, cuerpo caloso; hemisferio derecho: corticoestriado, corticotalámico); la comparación NOR/OBE obtuvo 14 ROI's correlacionadas negativamente por lo menos en algún hemisferio cerebral y solo 1 ROI se correlacionó positivamente (hemisferio izquierdo: tracto corticotalámico); finalmente, para la comparación SOB/OBE 12 ROI's se correlacionaron negativamente en al menos algún hemisferio cerebral. Esto sugiere que el aumento de peso (descrito por el IMC) provoca un probable daño axonal o un decremento de la difusividad paralela a los axones de materia blanca debido a otro factor desconocido con respecto a los cambios en la microestructura de la materia

blanca cerebral derivado del aumento de peso. Al término de este trabajo de tesis no fue posible encontrar estudios relacionando esta variable de estudio (IMC) con el parámetro de difusión AD en la literatura.

El aumento de los niveles de LDL (o del tejido adiposo), al igual que el IMC, parece disminuir los valores de AD, esto se pudo apreciar en todas las comparaciones entre grupos, concretamente, en la comparación NOR/SOB 6 ROI's se correlacionaron negativamente y solo 3 ROI resultó de forma positiva (ambos hemisferios: pedúnculo cerebeloso superior; hemisferio derecho: corticoestriado y giro cingulado); la comparación NOR/BE obtuvo 13 ROI's con tractos correlacionados de forma negativa sin correlaciones positivas; de igual forma, la comparación SOB/OBE obtuvo 12 ROI's con tractos correlacionados negativamente sin correlaciones positivas. El aumento del tejido adiposo (aumento de los niveles de LDL), de forma análoga a los resultados para el IMC, parece inferir un daño axonal o un decremento de la difusividad paralela a los axones de materia blanca. Williams, et al., 2012, en un estudio con 125 adultos de entre 43 - 87 años, indica una correlación positiva, principalmente en zonas frontales y temporales del hemisferio derecho entre LDL y la AD [65].

Con el incremento de los valores de HDL obtuvo un comportamiento complejo, en la comparación entre los grupos NOR/SOB (los grupos con los niveles más altos de HDL) obtuvo 4 ROI's con tractos correlacionados negativamente en el hemisferio izquierdo y solo 1 ROI correlacionada positivamente (corticotalámico), mientras que el hemisferio derecho obtuvo solo correlaciones positivas; la comparación NOR/OBE, donde la diferencia de los niveles de HDL entre estos grupos es mayor, 4 ROI's se correlacionan negativamente (hemisferio izquierdo: corticotalámico, giro cingulado, tracto oblicuo frontal, ambos hemisferios: corticoestriado) y 13 ROI's con tractos correlacionados positivamente; finalmente, la comparación SOB/OBE solo obtuvo tractos con correlaciones positivas (14 ROI's). Estos resultados muestran un aumento de la difusividad paralela a los axones de materia blanca con el aumento de los niveles de HDL sobre el hemisferio cerebral derecho (aumento de la coherencia axonal), para el hemisferio cerebral izquierdo el efecto de los niveles de HDL no muestran una tendencia, no obstante, si los niveles de HDL son bajos y no difieren demasiado entre grupos (SOB/OBE) parece beneficiar al aumento de los valores de AD (mejoría en la estructura axonal), y a medida que los niveles de HDL aumentan (comparaciones NOR/OBE y SOB/BE), el efecto es el contrario, es decir, los niveles de HDL podrían contribuir a una mejora en la microestructura de los axones de materia blanca, o podría ser que debido al menor volumen de las lipoproteínas de alta densidad en comparación a las lipoproteína de baja densidad, se derive un aumento de la difusividad paralela a los axones de materia blanca. Warstadt, et al., 2014, en un estudio con 403 jóvenes adultos encontró una correlación negativa entre los niveles altos de colesterol total y colesterol HDL y la AD [66]. Sin embargo en este trabajo de tesis se analizaron niños, lo que podría indicar que los efectos que las lipoproteínas de alta densidad podrían provocar en los cerebros en desarrollo un efecto distinto que en los adultos.

7.2. Difusividad media (MD).

La difusividad media (MD) es la razón promedio de los eigenvalores del elipsoide de difusión en cada vóxel o la razón promedio de la difusividad de las moléculas de agua extracelulares independiente de su dirección, este parámetro de difusividad decrece si las fibras de materia blanca que

contienen la difusión de las moléculas extracelulares de agua tienen mejor estructura limitando la difusividad debido probablemente al aumento de la mielinización sobre las fibras de materia blanca o a la mejora axonal [67]. Senda *et al.*, 2012 en un estudio con DTI usando un análisis basado en voxels de mapas de difusividad con 32 sujetos con esclerosis múltiple y 18 sujetos sanos con edades de entre 26 y 69 años reportan un aumento de la MD en los sujetos con esclerosis múltiple en comparación con los sujetos saludables, debido a que la esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante la MD puede inferir lesiones sobre las fibras de materia blanca [68].

Los resultados obtenidos en el capítulo 6 correspondientes a la MD están compilados en el cuadro 7.2.

ROI	Normopeso vs sobrepeso						Normopeso vs obesos						Sobrepeso vs obesos					
	H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho		
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Corticoestriado	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Corticoespinal	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Corticotalámico	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto frontopontino	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto occipitopontino	↓		↓	↓		↓	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto parietopontino	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Fascículo arqueado	↓	↓		↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Giros cingulados	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto oblicuo frontal	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
F. fronto occipital inferior	↓	↓	↓	↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
F. longitudinal inferior	↓	↓	↓	↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
F. longitudinal superior	↓			↓		↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Cerebelo	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
	Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios					
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL			
Cuerpo caloso	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Pedúnculo medio	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Pedúnculo superior	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑

Cuadro 7.2: Resultados de conectometría para la MD, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la MD se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la MD se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).

El aumento de peso, marcado por el aumento del IMC, los valores de la MD (ecuación 3.21) decrecen en todas las comparaciones entre los grupos, en específico, la comparación NOR/SOB, 15 ROI's resultaron con tractos correlacionados negativamente en al menos un hemisferio cerebral y solo 1 ROI resulto con tractos correlacionados positivamente (corticoestriado); las comparaciones NOR/OBE y SOB/OBE, obtuvieron tractos con correlaciones negativas en las 16 ROI's en al menos algún hemisferio cerebral. En otras palabras, el aumento de peso parecen reducir el volumen de los axones de materia blanca limitando de mayor forma la difusividad promedio que los núcleos de Hidrógeno experimentan dentro de los axones de materia blanca. Esto se debe probablemente por una mayor acumulación mielina o de lípidos sobre los axones de materia blanca, por lo que los niños con mayor peso podrían tener una reducción mayor de sus axones de materia blanca en comparación con los niños con menor peso, sin embargo, al termino de este trabajo de tesis no se encontraron estudios previos que correlacionaran el IMC con la MD, por lo que se necesitan estudios posteriores para explicar estos resultados.

El aumento del tejido adiposo (aumento de los niveles de LDL), parecen disminuir los valores de MD en todas las comparaciones entre grupos, se puede observar en la comparación NOR/SOB (donde los niveles de LDL no difieren de mayor manera) se obtuvieron tractos correlacionados negativamente solo para el hemisferio izquierdo; en la comparación donde los niveles de LDL entre grupos difiere de mayor forma (NOR/OBE) 12 ROI's resultaron con tractos correlacionados negativamente y 2 ROI's con correlaciones positivas (cuerpo caloso y pedúnculo cerebeloso superior); la comparación SOB/OBE resultó con tractos en las 16 ROI's correlacionados negativamente, sin correlaciones positivas. Estos resultados sugieren que el aumento de los niveles de LDL provoca una reducción del volumen de los axones de materia blanca limitando de mayor forma la difusividad promedio que los núcleos de Hidrógeno experimentan dentro de los axones de materia blanca. Probablemente las lipoproteínas de baja densidad pueden atravesar la barrera hematoencefálica y se acumulen alrededor de los axones de materia blanca, y debido a que los niños con mayor cantidad de lipoproteinas (sobrepesos y obesos). Al término de este trabajo no se encontró trabajos previos en la literatura que correlacionara los niveles de LDL con la MD.

El aumento de los niveles de HDL parecen aumentar los valores de MD, esto no se observó en la comparación NOR/SOB, donde se obtuvieron tractos en 3 ROI's correlacionados negativamente y solo 1 ROI con tractos correlacionados positivamente (hemisferio derecho: fascículo longitudinal inferior); sin embargo, las comparaciones NOR/OBE y SOB/OBE obtuvieron solo tractos correlacionados positivamente (12 ROI's para NOR/OBE y 16 ROI's para SOB/OBE). Estos resultados sugieren que el aumento de los niveles de HDL provoca un aumento del volumen de los axones de materia blanca limitando de menor manera la difusividad promedio que los núcleos de Hidrógeno experimentan dentro de los axones de materia blanca, o podría deberse a que las lipoproteínas de alta densidad se acumulan de menor manera sobre los axones de materia blanca. Desafortunadamente no se encontró reportes en la literatura al término de este trabajo de tesis, lo que permitiría un mejor entendimiento a estos resultados obtenidos.

7.3. Difusividad radial (RD).

La difusividad radial (RD) mide la difusividad perpendicular al eje mayor de difusión, es decir, es el promedio de los eigenvalores menores del elipsoide de difusión (λ_1 y λ_2) en cada vóxel, esta difusividad ha sido asociada con la integridad de las capas de mielina alrededor de los axones de materia blanca. Una reducción en la integridad de las capas de mielina resulta en un aumento en la RD, así mismo, un aumento sobre este parámetro puede indicar una disminución en la mielinización [36]. Song *et al.*, 2002 en un estudio de mapas de DTI con ROI's en ratones de control y ratones con temblores (ratones que sufren de desmielinización sin un daño prominente de daño axonal o inflamación) reportan valores elevados de RD en los ratones con temblores que presentan menor cantidad de mielina sobre las fibras de materia blanca en comparación con los de control, esto fue comprobado posteriormente con estudios histológicos [35].

Los resultados obtenidos en el capítulo 6 correspondientes a la RD están compilados en el cuadro 7.3.

El aumento de peso (o del IMC) parecen disminuir los valores de RD (ecuación 3.22), o bien, la difusividad radial a la dirección principal de los axones de materia blanca. En la comparación NOR/SOB, donde la diferencia del IMC no es tan significativa entre los grupos de estudio se obtuvo tractos con esta correlación negativa entre el IMC y la RD en 12 ROI's en al menos un hemisferio cerebral, y solo 1 ROI obtuvo tractos correlacionados positivamente en el hemisferio derecho (corticoespinal); mientras que las comparaciones entre los grupos NOR/OBE y SOB/OBE muestran tractos correlacionados negativamente en las 16 ROI's en al menos un hemisferio cerebral, marcando un claro decremento de los valores de RD con el aumento del IMC. El decremento de la RD se ha asociado con un aumento de las capas de mielina que cubre a los axones de materia blanca, es decir, parece que el aumento del IMC provoca una mielinización mayor o una reducción en el volumen de los axones disminuido provocando una limitación mayor a la difusión radial de los núcleos de Hidrógeno. Xiawei Ou *et al.*, 2015, en un estudio usando un análisis del tipo TBSS con DTI con respecto al IMC en 24 niños saludables (12 normopesos y 12 obesos) con edades de 8 a 10 años, reporta una correlación negativa con la RD, en la corona radiata, fascículo fronto occipital inferior y el fascículo fronto occipital superior en ambos hemisferios [69], de forma similar a los resultados encontrados en este trabajo de tesis.

ROI	Normopeso vs sobrepeso						Normopeso vs obesos						Sobrepeso vs obesos					
	H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho		
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Corticoestriado																		
Corticoespinal	↓			↓	↓		↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Corticotalámico	↓			↓		↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto frontopontino	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto occipitopontino	↓		↓	↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto parietopontino	↓			↓			↓	↓		↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Fascículo arqueado	↓					↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Giros cingulados						↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Tracto oblicuo frontal						↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
F. fronto occipital inferior	↓		↓	↓		↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
F. longitudinal inferior	↓			↓			↓	↓		↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
F. longitudinal superior	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Cerebelo		↓		↓	↓		↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
	Ambos hemisferios						Ambos hemisferios						Ambos hemisferios					
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Cuerpo caloso	↓			↓			↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Pedúnculo medio	↓		↓	↓		↑	↓	↓		↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Pedúnculo superior	↓			↓			↓	↓		↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑

Cuadro 7.3: Resultados de conectometría para la RD, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la RD se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la RD se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).

El aumento de los niveles de LDL, al igual que el aumento del IMC marcan un decremento de los valores de la RD, sin embargo, en la comparación NOR/SOB (los dos grupos con los niveles de LDL menor) no se obtuvieron la misma cantidad de ROI's con correlaciones negativas, pues solo 3 se correlacionaron negativamente, mientras que la comparación NOR/OBE, donde la diferencia en los niveles de LDL es mayor, las 16 ROI's resultaron con tractos correlacionados negativamente marcando un claro decremento de los valores de RD con el aumento de los niveles de LDL, más aún, este comportamiento se preservó en la comparación SOB/OBE. Estos resultados podrían inferir un aumento de la mielinización con el aumento de los niveles de LDL, o bien, es probable que con el aumento de los niveles de LDL se de una acumulación mayor de lipoproteínas de baja densidad sobre los axones de materia blanca. Williams, et al., 2012, en un estudio con 125 adultos de entre 43 - 87 años, indica una correlación positiva entre LDL y RD, en zonas frontales y temporales del hemisferio cerebral derecho [65].

Los niveles de HDL incrementados parecen aumentar los valores de RD, esto se ve reflejado sobre todo en las comparaciones NOR/OBE y SOB/OBE, pues las 16 ROI's obtuvieron tractos correlacionados positivamente en estas comparaciones, mientras que en la comparación NOR/SOB difirieron los resultados por hemisferios, el hemisferio derecho obtuvo tractos correlacionados positivamente pero el hemisferio izquierdo solo obtuvo resultados significativos en 2 ROI's con tractos correlacionados negativamente (fascículo fronto occipital inferior y occipitopontino). Tomando una disminución de los valores de RD como un aumento de la mielina alrededor de los axones o una cantidad incrementada de lipoproteínas de alta densidad sobre los axones de materia blanca, estos resultados parecen inferir que el HDL no juega un papel importante en la síntesis de la mielina en el cerebro humano o las lipoproteínas de alta densidad no se acumulan sobre los axones de materia blanca, pues los valores de RD aumentan conforme los niveles de HDL se incrementan, no obstante, las correlaciones negativas en el hemisferio izquierdo marcan una posible mielinización mayor o un incremento de lipoproteínas de alta densidad sobre los axones de materia blanca justo

en la comparación donde los grupos de estudio poseen los niveles de HDL mayores. Warstadt, *et al.*, 2014, en un estudio con 403 jóvenes adultos reporta una correlación positiva los niveles altos de colesterol total y colesterol HDL con la RD. Estos resultados fueron similares a los obtenidos para niños en este trabajo de tesis [66].

7.4. Anisotropía fraccional (FA).

Los resultados obtenidos en el capítulo 6 correspondientes a la FA están compilados en el cuadro 7.4.

La anisotropía fraccional (FA) es un valor escalar entre cero y uno que describe el grado de anisotropía de un proceso de difusión pero no aporta nada sobre la dirección de la difusión. Un valor de cero significa que la difusión es isotrópica, es decir, no está restringida (o igualmente restringida) en todas las direcciones. Un valor de uno significa que la difusión se produce solo a lo largo de una dirección y está totalmente restringida en todas las demás direcciones. Los tractos de materia blanca que obtienen valores mayores a 0.2 son considerados como bien definidos. La FA se ha teorizado como una medida que refleja la densidad de la fibra de materia blanca, el diámetro axonal y la mielinización, de forma que el aumento de la FA refleja una mayor integridad de las barreras de materia blanca que limitan la difusión. Entonces, una reducción podría indicar un daño o desorden de la estructura de las fibras causadas por una pérdida axonal (decremento en la AD) o una posible desmielinización (aumento en la RD). Los valores de FA se distribuyen de manera heterogénea en el cerebro, teniendo sus valores mayores en el cuerpo calloso y valores menores en las regiones subcorticales en el cerebro adulto [70, 71] En el desarrollo neuronal, la FA se incrementa en las fibras de materia blanca desde el nacimiento hasta la adultez, una reducción en la FA ha sido asociado con múltiples enfermedades entre ellas la obesidad [72, 73].

Los cambios estructurales en el cerebro humano parecen estar muy apegados a su funcionalidad, estos cambios estructurales pueden ser descritos por los valores de los parámetros de difusión y estos a su vez, se pueden ver afectados por enfermedades como la obesidad que afecten el correcto desarrollo y el desempeño del cerebro. Estos previos estudios asocian los cambios estructurales obtenidos a través de los diferentes parámetros de difusión con los resultados obtenidos a partir de resonancia magnética funcional, es decir, la integridad de la materia blanca es crítica para una funcionalidad cognitiva eficiente, con lo que una menor integridad de las fibras de materia blanca contribuyen a una desconexión entre sistemas neuronales, con un efecto consistente en una velocidad de percepción y funcionamiento ejecutivo [74]. Correia *et al.*, 2008, en un estudio con DTI con 14 sujetos con discapacidad cognitiva vascular (VCI) y 18 sujetos saludables, reporta que en comparación con los sujetos saludables, los sujetos con VCI obtuvieron valores menores de FA y también obtuvieron un menor desempeño en una prueba de velocidad de procesamiento psicomotora y función ejecutiva [75]. Gold *et al.*, 2010 usando tanto DTI como resonancia magnética funcional comparando 20 adultos jóvenes de entre 19 y 27 años con 20 adultos mayores de edades entre 63 y 76 años, reportan que para el grupo de adultos jóvenes una menor FA en regiones de lenguaje se correlacionó con decisiones léxicas más lentas [76].

Los parámetros de difusión obtenidos por DTI se han cuantificado en sujetos saludables para ver su comportamiento a lo largo de la vida, Hasan *et al.*, 2010, cuantifica valores de los parámetros

FA y RD de DTI a partir de tractografía en diferentes tractos de materia blanca de 119 niños y adultos entre los 6 - 68 años, sus resultados muestran un decaimiento en la RD con respecto a la edad alcanzando un valor mínimo en tercera a cuarta década y un aumento progresivo a partir de haber alcanzado dicho valor mínimo, por otro lado la FA alcanza un valor máximo alrededor de las mismas décadas con un decaimiento en edades posteriores, asociando estos valores obtenidos se podría considerar un proceso de mielinización de forma progresiva inclusive en la post adolescencia para después experimentar una perdida de la mielina lo que estaría afectando el valor de la anisotropía, es decir, a mayor cantidad de mielina sobre los axones de materia blanca se limita de mejor forma en cierta dirección preferente la difusión de los núcleos de Hidrógeno; también muestran el fenómeno de lateralización en los diferentes hemisferios del cerebro, o bien, los tractos obtienen valores distintos en cada hemisferio [77]. Lebel *et al.*, 2012, en un estudio de DTI con estadística TBSS con 403 sujetos con edades desde los 5 años hasta los 83 años obtuvo valores para la FA y la MD mostrando que la forma en que lo tractos de materia blanca del cerebro humano alcanzan valores máximos (para la FA) o mínimos (para la MD) se da de forma heterogénea a lo largo de la vida; de la misma manera que Hasan muestran que la FA obtuvo valores máximos entre los 20 y 42 años con un decremento posterior, mientras que la MD alcanza un mínimo entre los 18 y los 41 años de edad con un aumento en edades posteriores [78].

ROI	Normopeso vs sobrepeso						Normopeso vs obesos						Sobrepeso vs obesos					
	H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho		
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Corticoestriado	↑/↓			↓	↓	↑			↓	↑	↓		↑	↑	↑	↑	↑	↑
Corticoespinal	↑	↑		↓	↓		↑	↑		↑	↑/↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Corticotálámico	↑/↓		↑	↓					↓	↑	↑	↑/↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑/↓
Tracto frontopontino	↑/↓		↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Tracto occipitopontino	↑		↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑		↓	↑		↓
Tracto parietopontino	↑	↑		↓	↓		↑	↑	↓	↑	↑		↑		↓	↑	↑	↓
Fascículo arqueado				↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Giros cingulados		↓		↑			↑/↓		↓			↓	↑		↓	↓		↓
Tracto oblicuo frontal		↓		↑			↑/↓		↓			↓	↑		↓	↓		↓
F. fronto occipital inferior	↑/↓		↑/↓				↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓		↑/↓
F. longitudinal inferior	↑	↓	↓	↑	↓		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑/↓
F. longitudinal superior			↑/↓							↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓		↓
Cerebelo		↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑/↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑/↓
	Ambos hemisferios						Ambos hemisferios						Ambos hemisferios					
	IMC		LDL	HDL			IMC		LDL	HDL		IMC		LDL	HDL			
Cuerpo caloso												↑/↓	↑		↑/↓			
Pedúnculo medio		↓			↓			↑			↑	↑/↓	↑		↑			
Pedúnculo superior							↑	↑		↑	↑	↑/↓	↑	↑	↑			

Cuadro 7.4: Resultados de conectometría para la FA, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la FA se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la FA se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).

La FA (ecuación 3.23) ha sido asociada con la integridad de la estructura axonal, pues teóricamente si el nivel de anisotropía aumenta la difusión se vería cada vez más limitada hacia una dirección específica, lo que se ha inferido como una especialización de los tractos; esta limitación se ha correlacionado con la cantidad de mielina que envuelve a los axones de materia blanca, es decir, a mayor cantidad de mielina se tiene una difusión cada vez más privilegiada hacia cierta dirección. Si aumenta esta integridad de la estructura axonal, el nivel de cognición ejecutada por las zonas cerebrales parece aumentar, con lo que el aumento de los valores de FA se pueden interpretar como una mejora de la capacidad de cognición [70, 71]. Sin embargo, este aumento de la anisotropía de los axones podría deberse a una acumulación de otro tipo de sustancias que no necesariamente sea

mielina.

El aumento del IMC parecen aumentar los valores de FA, exceptuando ciertas regiones de interés donde se pudieron apreciar tracto con disminución de estos valores, específicamente hablando, la comparación NOR/SOB obtuvo 8 regiones con correlaciones negativas (hemisferio izquierdo: corticoestriado, frontopontino, fascículo fronto occipital inferior y el pedúnculo cerebeloso medio; hemisferio derecho: corticoestriado, corticoespinado, corticotalámico, parietopontino y el fascículo longitudinal inferior) y 8 regiones correlacionadas positivamente; para la comparación NOR/OBE se obtuvieron solo 2 regiones con correlaciones negativas (hemisferio izquierdo: giro cingulado y tracto oblicuo frontal) y 10 regiones correlacionadas positivamente; finalmente la comparación SOB/OBE obtuvo 4 correlaciones negativas (hemisferio izquierdo: corticoespinado; hemisferio derecho: corticoespinado, fascículo arqueado, giro cingulado y tracto oblicuo frontal) y 15 regiones correlacionadas positivamente. Esto parece indicar que el aumento del IMC provoca una mayor mielinización sobre los axones o hay un aumento de otro tipo de sustancias que podrían acumularse alrededor de los axones de materia blanca aumentando su anisotropía, de modo que la reducción de los valores de RD contribuyen de mayor manera a los resultados de FA y envuelven el posible daño axonal marcado por el decremento de los valores de AD, pues en la comparación entre grupos donde la diferencia en el IMC está más marcada (NOR/OBE), las correlaciones negativas con la FA disminuyen y en los grupos donde la diferencia no es tan significativa el daño axonal si podría afectar negativamente a los valores de FA.

El aumento de los niveles de LDL parecen comportarse de manera análoga a los obtenidos para el IMC, pues se observa una tendencia a aumentar los valores de FA, sin embargo, también se obtuvieron regiones de interés con correlaciones negativas, de forma específica, la comparación NOR/SOB obtuvo 5 regiones correlacionadas negativamente (hemisferio izquierdo: giro cingulado, tracto oblicuo frontal y fascículo longitudinal inferior; hemisferio derecho: corticoestriado y tracto parietopontino) y 8 correlacionadas positivamente; la comparación NOR/OBE obtuvo 4 regiones con correlaciones negativas (hemisferio derecho: corticoespinado, cerebelo, frontopontino y fascículo longitudinal superior) y 13 regiones correlacionadas positivamente; la comparación SOB/OBE obtuvo 4 regiones correlacionadas negativamente (ambos hemisferios: cuerpo calloso, corticoespinado; hemisferio derecho: corticotalámico y cerebelo) y 12 regiones con correlaciones positivas. Estos resultados sugieren que el aumento de los valores de LDL provoca una mayor mielinización sobre los axones o podría deberse a una mayor acumulación de lipoproteínas de baja densidad sobre los axones de materia blanca, de modo que la reducción de los valores de RD contribuyen de mayor manera a los resultados de FA y envuelven el probable daño axonal marcado por el decremento de los valores de AD, y si la diferencia de los niveles de LDL no varían demasiado entre los grupos de estudio el posible daño axonal podría disminuir los valores de FA.

El aumento de los valores de HDL parecen tender a la disminución de los valores de FA, sin embargo, regiones de interés también muestran tractos con correlaciones positivas, concretamente, la comparación NOR/SOB obtuvo 6 regiones correlacionadas positivamente (hemisferio izquierdo: corticotalámico, frontopontino, occipitopontino, fascículo fronto occipital inferior y cerebelo; hemisferio derecho: corticoestriado y cerebelo) y solo 3 regiones correlacionadas negativamente (ambos hemisferios: pedúnculo cerebeloso medio, fascículo longitudinal inferior; hemisferio izquierdo: fascículo fronto occipital inferior); la comparación NOR/OBE obtuvo 7 regiones de interés correlacionadas positivamente (ambos hemisferios: fascículo longitudinal inferior, cuerpo calloso, cerebelo, pedúnculo cerebeloso medio y pedúnculo cerebeloso superior; hemisferio derecho: fascículo

lo fronto occipital inferior y corticotalámico) y 14 regiones correlacionadas negativamente; para la comparación SOB/OBE obtuvo 7 regiones de interés correlacionadas positivamente (ambos hemisferios: corticoestriado, corticoespinal, cerebelo y pedúnculo cerebeloso medio; hemisferio derecho: corticotalámico, fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto occipital inferior) y 14 regiones con correlaciones negativas. Estos resultados sugieren que el aumento de los niveles de HDL podrían contribuir de menor forma a la síntesis de la mielina sobre los axones de materia blanca, o podría deberse a que las lipoproteínas de alta densidad no se acumulan de mayor forma sobre los axones de materia blanca, a excepción de las zonas cerebelosas, que fueron las zonas más consistentes con correlaciones positivas en las comparaciones entre los grupos.

Partiendo de los resultados de la literatura, se podría relacionar las correlaciones negativas de la RD y MD con las variables de estudio IMC y LDL como un aumento en la cantidad de mielina o un aumento de acumulación de lípidos como las lipoproteínas de baja densidad sobre los axones de materia blanca con el aumento de estas variables de estudio, y esto a su vez aumenta la anisotropía (FA) de los axones, no obstante, estas variables parecen ocasionar un daño axonal marcado por la disminución de los valores de AD. Por otro lado, las correlaciones positivas de los parámetros AD, RD y MD con la variable de estudio HDL se podrían pensar como una disminución de la cantidad de mielina sobre los axones de materia blanca con el aumento del HDL, o bien, el HDL casi no contribuye en la síntesis de la mielina, o podría deberse también a que las lipoproteínas de alta densidad no se acumulan al rededor de las fibras de materia blanca, esto a su vez, provoca una pérdida de la anisotropía de los axones, por lo tanto, los valores de FA disminuyen, sin embargo, parece que con el aumento de los niveles de HDL se mejora la calidad de la estructura axonal. Por otra parte, cabe la posibilidad de que estos resultados no esten asociados con una mejora en la mielinización, sino podrían estar asociados con la acumulación de ácidos grasos u otros lípidos en el espacio extracelular de la materia blanca restringiendo la difusión de los núcleos de Hidrógeno [79].

Los estudios previos buscando correlaciones entre la obesidad y parámetros de difusión de DTI, han encontrado resultados diferentes entre niños y adultos. Xiawei Ou *et al.*, 2015, en un estudio usando un análisis del tipo TBSS con DTI con respecto al IMC en 24 niños saludables (12 normopesos y 12 obesos) con edades de 8 a 10 años, reporta una correlación positiva con la FA, una correlación negativa con la RD, los resultados para la MD y la AD no fueron significativos en la corona radiata, fascículo fronto occipital inferior y el fascículo fronto occipital superior en ambos hemisferios [69], más aún, Verstynen *et al.*, 2012, en un estudio de DTI con 28 adultos entre los 18 y 68 años donde los mapas de difusividad de cada sujeto fueron normalizados en un espacio en común aplicando un análisis en cada voxel donde el IMC fue usado como una variable continua en la regresión, reporta voxels con correlaciones negativas y positivas con respecto a la FA en 27 zonas cerebrales de materia blanca [80], siendo las correlaciones negativas más robustas.

Estudios previos se han realizado sobre la correlación entre los parámetros de difusión por DTI y el IMC, se han reportado correlaciones tanto negativas como positivas en diferentes regiones del cerebro [81], e incluso Alosco *et al.*, 2014 no encontró correlaciones significativas entre estos parámetros en adolescentes [82].

Resulta interesante que si bien el IMC y LDL muestran, en general, correlaciones positivas con la FA (el parámetro que se ha utilizado en la mayoría de estudios previos), también se encontraron correlaciones negativas. Una posible explicación a las asociaciones negativas entre la FA y las variables de estudio, proviene de los cambios metabólicos que conlleva el aumento de peso,

conocido como síndrome metabólico (MetS). Este síndrome proviene de una interacción entre una disposición genérica y factores ambientales que pueden resultar en una respuesta inmune y una subsecuente inflamación de bajo grado que afecta varios tejidos, incluyendo el hígado, el tejido adiposo y el sistema nervioso central, la cual parece depender del tipo de dieta y la duración de la misma. El incremento de los ácidos grasos induce una activación de células inmunes y una respuesta inflamatoria en muchos órganos incluido el tejido adiposo, el hígado y el músculo [83].

El Sistema Nervioso Central (SNC) se ha considerado como un órgano privilegiadamente inmune debido a la presencia de la barrera hematoencefálica (BBB), una barrera hermética que controla los intercambios con sus periferias [84]. Sin embargo, la BBB no es una estructura pasiva debido a que puede reaccionar a estímulos al modificar su permeabilidad y sus capacidades de captación. Cuando se tiene un cambio crónico, la homeostásis del SNC se altera profundamente, conllevando potencialmente a una neuroinflamación y/o alteraciones cognitivas y de comportamiento. Por tanto, la perturbación de las barreras entre el Sistema Nervioso Periférico (sistema vascular del cerebro) y el SNC representa un mecanismo importante y perjudicial llevando a la neuroinflamación [83] que podría afectar la anisotropía de la materia blanca cerebral.

La capacidad cognitiva ha sido correlacionada con el aumento de peso, no solo se han encontrado correlaciones negativas, sino también positivas. Estudios previos donde se ha correlacionado los niveles de cognición asociados con determinadas zonas y el aumento de peso han reportado una afectación en procesos cognitivos como la planeación, la flexibilidad mental, resolución de problemas, memoria y velocidad psicomotora, se vieron afectados negativamente con el aumento de peso [85–88]. La pérdida de cognición podría estar relacionada con la disminución de la FA, que describe la integridad axonal. Sin embargo, estudios clínicos previos sugieren que niveles más altos de colesterol sérico en jóvenes adultos podrían estar correlacionados con una inteligencia fluida más alta, aunado a esto, adultos no ancianos con niveles de colesterol alto, obtuvieron un mejor desempeño en una prueba que requería resolver problemas de forma rápida y adaptiva (WAIS-R) [89]. Benton, et al., 1995, realizó un estudio con universitarios no graduados con un nivel más alto de colesterol mostraron tomas de decisiones y tiempos de movimiento más rápidos en una prueba de reacción de elección con el tiempo [90], sin embargo, este estudio no hace distinción en cuanto al tipo de colesterol sérico analizado (LDL ó HDL). Las correlaciones positivas encontradas en este trabajo de tesis entre las variables de estudio y la FA podrían inferir una mejora en la integridad axonal, algo que en teoría podría mejorar el nivel de cognición de las zonas de materia gris interconectadas por fibras de materia blanca.

La cantidad de colesterol en el cerebro podría influir en el proceso de mielinización, ya que la mielina consiste de varias capas de membranas altamente compactadas alrededor de los axones de materia blanca, cuya composición está compuesta principalmente por lípidos, en particular galactosilceramida y colesterol. A diferencia de la mayoría de las células en el cuerpo humano que adquieren el colesterol a partir de partículas de lipoproteína que viajan en la sangre, se cree que el cerebro no puede obtener estas partículas por la barrera hematoencefálica que previene la toma de lipoproteínas a partir de la circulación sanguínea, con lo que se cree que el colesterol cerebral es sintetizado principalmente por la síntesis de novo [91], sin embargo, estudios previos muestran que la BBB podría ser permeable al paso de lipoproteínas [92].

La mayoría del proceso de mielinización, o bien, cuando el colesterol cerebral se acumula alrededor de los axones de materia blanca se da entre el periodo perinatal y este proceso puede

durar hasta la adultez. Sin embargo, estudios recientes indican que tanto la síntesis y la degradación del colesterol cerebral están activas en el cerebro adulto, así como la alteración de estos mecanismos influyen profundamente en funciones cerebrales de alto orden [93], además de contar con una disponibilidad de colesterol es necesaria para una función neuronal normal y morfológica, y tanto la falta como el excedente de colesterol cerebral puede perjudicar estas propiedades [94,95].

Son pocos los estudios que correlacionan los niveles de estos dos diferentes tipos de colesterol con parámetros de difusión obtenidos a partir de DTI. Williams, et al., 2012, en un estudio con 125 adultos de entre 43 - 87 años, indica una correlación negativa entre los niveles de LDL y la FA, principalmente en zonas frontales y temporales del hemisferio derecho y asociaciones positivas entre LDL y la AD y RD, así mismo, se encontró una correlación negativa entre los niveles de HDL y FA [65]. Warstadt, et al., 2014, en un estudio con 403 jóvenes adultos encontró una correlación positiva entre el FA y niveles altos de colesterol total y colesterol HDL, esto fue asociado a su vez con niveles menores de RD y AD [66].

7.5. Anisotropía fraccional generalizada (GFA).

Los resultados obtenidos en el capítulo 6 correspondientes a la GFA están compilados en el cuadro 7.5.

Los parámetros de difusión descritos hasta ahora son obtenidos a partir de el tensor de difusión (DTI), descrito en la sección 3.2, sin embargo, se ha reportado que tienen dificultades en obtener la señal en un voxel donde las fibras de materia blanca se cruzan, se besan o tienen diferentes direcciones (en promedio las fibras de materia blanca tienen diámetros del orden de micras y un voxel es del orden de milímetros) [96, 97]. Estas limitaciones están intentando superarse con el enfoque de espacio q, obteniendo una nueva aproximación para la FA con la GFA (3.41) y la Anisotropía Cuantitativa (4.8), que se asocia con la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión, esto ha sido clínicamente asociado con el grado de conectividad que tienen las diferentes zonas funcionales de materia gris cerebral [98].

ROI	Normopeso vs sobrepeso						Normopeso vs obesos						Sobrepeso vs obesos						
	H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	
Corticoestriado		↑			↑			↑			↑/↓	↓		↑	↑/↓	↓		↑/↓	↓
Corticoespinalo	↓									↓				↑	↑	↓		↑	↓
Corticotalámico		↑			↑			↑/↓	↑			↑/↓	↑	↑/↓	↓		↑/↓	↓	
Tracto frontopontino		↑			↑			↑/↓			↑	↑	↓	↑/↓		↓		↑	↓
Tracto occipitopontino		↑			↑			↑			↑	↑	↓	↑/↓		↓		↑	
Tracto parietopontino		↑			↑			↑/↓			↑	↑/↓		↑	↑/↓	↓		↑/↓	↓
Fascículo arqueado	↓										↑	↑		↑	↑			↑	↓
Giros cingulados		↑/↓			↑	↑		↑/↓			↑	↑	↓	↑	↓			↑	↓
Tracto oblicuo frontal		↑/↓			↑	↑		↑			↑	↑	↓	↑	↓			↑	
F. fronto occipital inferior		↑			↑	↓		↑			↑	↑						↓	↓
F. longitudinal inferior		↑/↓	↑		↑	↑		↑			↑	↑					↓		↓
F. longitudinal superior	↓	↑	↑/↓		↑	↑		↑	↓		↑	↑		↑	↑			↑	↓
Cerebelo	↓	↓		↓	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓	↑		↓	↓
	Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios			Ambos hemisferios						
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL				
Cuerpo caloso			↑/↓						↑/↓				↑		↑/↓			↓	
Pedúnculo medio			↓		↓			↑			↑/↓			↑		↑/↓		↑	
Pedúnculo superior			↑					↑			↑			↓		↑		↓	

Cuadro 7.5: Resultados de conectometría para la GFA, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la GFA se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la GFA se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).

El aumento del IMC parece aumentar los valores de GFA (ecuación 3.41), aunque parece ser que solo se cumple esta tendencia en las comparaciones entre grupos donde se incluyen a los niños con los valores de IMC mayores, pues para la comparación NOR/SOB todas las ROI's que arrojaron tractos con resultados significativos fueron negativos (hemisferio izquierdo: corticoespinalo, fascículo arqueado, fascículo longitudinal superior; ambos hemisferios: cerebelo); mientras que la comparación NOR/OBE solo una ROI resultó con tractos correlacionados negativamente (hemisferio izquierdo: fascículo fronto occipital inferior) y 7 regiones correlacionadas positivamente; para la comparación SOB/OBE solo 3 regiones de interés resultaron con correlaciones negativas (ambos hemisferios: pedúnculo cerebeloso superior; hemisferio izquierdo: frontopontino; hemisferio derecho: fascículo longitudinal inferior) y 12 regiones de interés con correlaciones positivas. Esto parece indicar que el aumento del IMC provoca una mayor mielinización sobre los axones, aumentando la anisotropía sobre los axones de materia blanca, no obstante, la comparación NOR/SOB muestra

reducciones en los valores de GFA, tomando los resultados obtenidos por los parámetros AD y RD obtenidos a partir del enfoque de DTI, probablemente el daño axonal contribuya más al decremento de la anisotropía y el nivel de mielinización o acumulación de sustancias como las lipoproteínas de baja densidad no sea tan bueno como los que prestan los niños obesos. Hasta el término de esta tesis, no fue posible encontrar estudios previos que correlacionaran el IMC y la GFA.

Con el incremento de los niveles de LDL, se puede ver cierta tendencia a incrementar los valores de GFA en todas las comparaciones entre grupos, no obstante, en algunas ROI's se aprecian correlaciones negativas, de forma más concreta, la comparación NOR/SOB 13 ROI's obtuvieron trectos correlacionados positivamente y 7 ROI's obtuvieron trectos correlacionados negativamente, sobre todo en el hemisferio izquierdo (ambos hemisferios: fascículo longitudinal inferior, cerebelo, cuerpo caloso y pedúnculo cerebeloso medio; hemisferio izquierdo: giro cingulado y tracto oblicuo frontal; hemisferio derecho: fascículo fronto occipital inferior); la comparación NOR/OBE obtuvo 14 ROI's con trectos correlacionados positivamente y 10 ROI's con trectos correlacionados negativamente (ambos hemisferios: corticotalámico, parietopontino, tracto oblicuo frontal, cerebelo, pedúnculo cerebeloso medio y pedúnculo cerebeloso superior; hemisferio izquierdo: frontopontino y giro cingulado; hemisferio derecho: corticoespino y corticoestriado); la comparación SOB/OBE obtuvo 11 ROI's con trectos correlacionados positivamente y 10 ROI's correlacionados negativamente afectando de mayor forma al hemisferio izquierdo (ambos hemisferios: corticoestriado, corticotalámico, parietopontino, cerebelo, pedúnculo cerebeloso medio y pedúnculo cerebeloso superior; hemisferio izquierdo: occipitopontino, giro cingulado y tracto oblicuo frontal; hemisferio derecho: fascículo fronto occipital inferior). Los niveles incrementados parecen aumentar en general los valores de GFA, pero también parecen tener efectos negativos a los valores de GFA; esto podría inferir que los niveles incrementados de LDL aumentan la mielinización axonal o se presenta una mayor acumulación de LDL sobre los axones de materia blanca, sin embargo, los resultados negativos podrían inferir que la calidad de mielina aumentada podría no ser de la mejor calidad o los niveles de LDL podrían provocar efectos en el ambiente estructural de los axones que provoquen el decremento de los valores de GFA, como una neuroinflamación de bajo grado. Cabe mencionar que no se encontraron estudios previos que correlacionaran los niveles de LDL y la GFA.

Los niveles incrementados de HDL no muestran una tendencia con respecto a los valores de GFA, pues para la comparación NOR/SOB (los grupos con los niveles mayores de HDL) el HDL parece aumentar los valores de GFA sobre todo para el hemisferio cerebral derecho ya que 5 ROI's obtuvieron trectos con correlaciones positivas y solo 2 ROI's tuvieron trectos correlacionados negativamente (ambos hemisferios: pedúnculo cerebeloso medio; hemisferio izquierdo: fascículo longitudinal superior); para la comparación NOR/OBE se obtuvieron 6 ROI's con trectos correlacionados negativamente afectando de mayor manera al hemisferio derecho (ambos hemisferios: corticoespino; hemisferio izquierdo: fascículo longitudinal superior; hemisferio derecho: corticoestriado, frontopontino, occipitopontino y giro cingulado); en la comparación SOB/OBE los resultados negativos aumentan, pues 13 ROI's resultaron trectos con correlaciones negativas (ambos hemisferios: corticoestriado, corticoespino, corticotalámico, frontopontino, parietopontino, cuerpo caloso y pedúnculo cerebeloso superior; hemisferio izquierdo: occipitopontino, giro cingulado y tracto oblicuo frontal; hemisferio derecho: fascículo arqueado, fascículo fronto occipital inferior y fascículo longitudinal superior).

Hasta el término de este trabajo de tesis no se encontró en la literatura estudios que correlacionen la GFA con la obesidad, no obstante, la GFA es un parámetro análogo a la FA de DTI

pero para el enfoque del espacio q . Este parámetro al igual que la FA parecen ser susceptibles a efectos de volumen parcial (donde se tienen diferentes direcciones de fibras en un solo voxel) [99]. Sin embargo, Fang-Cheng Yeh *et al.*, 2013 [50], compara la FA, GFA y QA a los efectos de volumen parcial de estos tres parámetros, usando el mismo algoritmo de seguimiento de tractos utilizado por el software DSI Studio usado en este trabajo de tesis, y reporta que de los tres parámetros, la FA parece ser más sensible a estos efectos de volumen parcial, aunque también la GFA se ve afectado de menor forma en comparación con la FA por estos efectos de volumen parcial, finalmente, el parámetro que se vio menos afectado a estos efectos fue la QA. Interesantemente, la GFA describe más correlaciones negativas entre los niveles de LDL en comparación de la FA.

7.6. Anisotropía cuantitativa (QA).

Los resultados obtenidos en el capítulo 6 correspondientes a la QA están compilados en el cuadro 7.6.

ROI	Normopeso vs sobrepeso						Normopeso vs obesos						Sobrepeso vs obesos					
	H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho			H. Izquierdo			H. Derecho		
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Corticoestriado			↑		↓	↑												
Corticoespinal	↓				↓	↑	↓	↓	↑		↓	↑	↓	↓			↓	
Corticotalámico		↓	↑			↑												
Tracto frontopontino	↓																	
Tracto occipitopontino		↓					↓	↓			↓	↑		↑			↓	↑
Tracto parietopontino		↓					↓	↑			↓	↑		↓			↓	↑
Fascículo arqueado			↑		↓	↑					↓	↑					↓	↑
Giros cingulados		↓			↓	↑		↓			↓	↑		↓			↓	↑
Tracto oblicuo frontal		↓			↓	↑		↓			↓	↑		↓			↓	↑
F. fronto occipital inferior			↑			↑												
F. longitudinal inferior			↑			↑												
F. longitudinal superior	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓	
Cerebelo		↓			↓			↑			↑		↓	↓		↑	↓	↑
	Ambos hemisferios						Ambos hemisferios						Ambos hemisferios					
	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL	IMC	LDL	HDL
Cuerpo caloso			↑															
Pedúnculo medio			↑				↓	↓		↓	↑			↓				
Pedúnculo superior																		

Cuadro 7.6: Resultados de conectometría para la QA, tractos con una correlación positiva entre la variable de estudio y la QA se representan por una ↑ (color verde), tractos con una correlación negativa entre la variable de estudio y la QA se representan por una ↓ (color rojo), una ROI que obtuvo tanto tractos correlacionados positivamente como negativamente se representan por ↑/↓(color morado).

Los resultados con respecto a la QA y el IMC muestran solo correlaciones negativas en todas las comparaciones entre los grupos, específicamente, la comparación NOR/SOB resultó con 3 ROI's correlacionados negativamente entre la QA y el IMC, la comparación NOR/OBE obtuvo 4 ROI's con tractos correlacionados negativamente y la comparación SOB/OBE solo obtuvo 2 ROI's con tractos correlacionados negativamente. El aumento del IMC, parece disminuir la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión dentro de los axones de materia blanca, o lo que clínicamente se ha interpretado como una pérdida en la conectividad cerebral [54]. Interesantemente, los resultados con respecto a los niveles de LDL y la QA muestran resultados análogos a los obtenidos en el caso del IMC, no obstante, la cantidad de ROI's correlacionadas negativamente aumentó para el LDL en comparación con el IMC, pues la comparación NOR/SOB 10 ROI's obtuvieron tractos con correlaciones negativas en al menos un hemisferio cerebral, las comparaciones NOR/SOB y SOB/OBE obtuvieron respectivamente 13 ROI's con tractos correlacionados

negativamente; entonces, el aumento de los niveles de LDL parecen impactar la disminución de la conectividad cerebral de forma mayor que lo que el IMC lo hace.

Los niveles incrementados de HDL, parecen incrementar los valores de QA en todas las comparaciones entre grupos, concretamente, las comparaciones NOR/SOB y NOR/OBE obtuvieron respectivamente 9 ROI's con tractos correlacionados positivamente, mientras que la comparación SOB/OBE (los grupos donde los niveles de HDL eran menores) solo resultaron 3 ROI's donde sus tractos estaban correlacionados positivamente. El aumento de los niveles de HDL parecen beneficiar la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión dentro de los axones de materia blanca, o bien, aumentan la conectividad cerebral.

Solo un estudio previo ha correlacionado este parámetro con la obesidad. Fang Cheng Yeh, *et al.*, 2016 [54] encontró correlaciones negativas entre la QA y el IMC en diferentes fibras de materia blanca, aunque el fascículo longitudinal inferior obtuvo la correlación negativa más robusta, mientras que zonas posteriores del cerebro obtuvieron las correlaciones menos robustas.

Capítulo 8

Conclusiones

El cerebro humano es un órgano rico en colesterol, se ha estimado que aproximadamente el 25 % de la cantidad total de colesterol presente en el cuerpo humano se encuentra en el cerebro. Se ha teorizado que la mayoría del colesterol presente en el sistema nervioso central reside en dos fuentes diferentes: uno representado por las vainas de mielina y el otro por las membranas plasmáticas de astrocitos y neuronas [100]. Se ha reconocido el colesterol como un elemento principal del sistema nervioso y parece jugar un papel importante en la síntesis de la mielina. El aumento de peso se ha caracterizado por el aumento del colesterol sérico en el cuerpo humano.

En esta tesis se analizó el IMC como un marcador para estudiar el efecto del aumento de peso, en general, se obtuvo una disminución de la difusividad paralela (AD) a los axones de materia blanca asociada con el eigenvalor λ_1 , y una reducción de la difusividad radial (RD) a los axones de materia blanca asociada a los eigenvalores λ_2 y λ_3 , consecuentemente, el promedio de estos tres eigenvalores disminuyeron marcados por la difusividad media (MD), lo que parece indicar una anisotropía elevada o el aumento de los valores de FA. La variable de estudio IMC ciertamente sirve como un marcador para el aumento de peso, y ha sido utilizada para los efectos de la obesidad en el cerebro, si bien, parece haber cierta controversia en la literatura, pues esta variable se ha correlacionado negativamente con la FA en adultos, mientras que en niños parece correlacionarse positivamente. En este trabajo de tesis, se ha usado un enfoque de diferencia de tractos, o bien, se correlacionan las variables voxel a voxel, y se encontraron tanto correlaciones positivas como negativas con la FA lo que podría indicar que este enfoque podría ayudar a la reconciliación de estas controversias en la literatura.

Las correlaciones positivas con la FA podrían indicar una mejora en la mielinización que aumenta el nivel de anisotropía de los axones y por tanto se asocie con una mejor integridad axonal, no obstante, podría indicar un aumento de ácidos grasos en el espacio extracelular que incrementen la anisotropía de los axones [79] y esto a su vez incremente los valores de FA. Esta acumulación de ácidos grasos podría desencadenar a su vez una respuesta autoinmune que lleve a una neuroinflamación que disminuya los valores de anisotropía de los axones de materia blanca [83]. Estos resultados inferidos a partir de DTI, parecen reforzarse con la GFA obtenida con el enfoque de el espacio q. Aunado a estos resultados, la QA se correlacionó negativamente con el IMC, indicando que la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión disminuye con el aumento de peso, lo que podría reforzar la teoría de la acumulación de ácidos grasos en el espacio extracelular, generando una pérdida en la conectividad cerebral.

Con el análisis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se encontraron resultados análogos

a los del IMC, lo cual no es de sorprender pues el aumento del IMC generalmente está asociado con el aumento de estas lipoproteínas, no obstante, las LDL fueron capaces de inferir más correlaciones negativas entre los parámetros de anisotropía (FA y GFA) que lo que se obtuvo con el IMC, más aún, las LDL se correlacionaron negativamente con la QA de mayor forma de lo que el IMC lo hizo, es decir, el incremento de los niveles de LDL parecen tener un impacto mayor en la disminución de la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión dentro de los axones de materia blanca reforzando aún más la teoría de la acumulación de ácidos grasos en el espacio extracelular, generando una pérdida en la conectividad cerebral.

Las lipoproteínas de alta densidad parecen mejorar la difusividad paralela (AD) a los axones de materia blanca, así mismo aumentan los valores de la difusividad radial (RD) y, como consecuencia, aumentan el promedio de los tres eigenvalores marcado por la MD. El aumento de tanto la RD y la MD podrían explicar la disminución de la anisotropía de los axones de materia blanca, es decir, disminuyen los valores de FA y GFA. Esto podría indicar que las lipoproteínas de alta densidad no contribuyen de mayor forma a la síntesis de mielina, o podría indicar que estas lipoproteínas no se acumulan en el espacio extracelular de los axones, además de que se les atribuye la característica de poder remover el excedente de colesterol, además de poseer propiedades anti-inflamatorias, antioxidativas y anticoagulantes [101]. Cabe mencionar que en las zonas cerebelosas estas lipoproteínas sí presentaron algunas correlaciones positivas en los parámetros de anisotropía (FA y GFA). Interesantemente, las HDL y la QA se correlacionaron positivamente, infiriendo un aumento en la cantidad de núcleos de Hidrógeno que experimentan difusión dentro de los axones de materia blanca, es decir, un aumento en la conectividad cerebral.

El cerebro humano es un sistema bastante complejo, y la importancia de su estudio *in vivo* puede ayudar a comprender y caracterizar diferentes enfermedades entre ellas la obesidad. La técnica de difusión puede ayudar a comprender las afectaciones en el cerebro humano debidas a la enfermedad.

Bibliografía

- [1] Brian Keeley, CĂŠline Little, and Eric Zuehlke. The state of the world's children 2019: Children, food and nutrition—growing well in a changing world. *UNICEF*, 2019.
- [2] Caroline Braet, Ivan Mervielde, and Walter Vandereycken. Psychological aspects of childhood obesity: a controlled study in a clinical and nonclinical sample. *Journal of pediatric psychology*, 22(1):59–71, 1997.
- [3] Serpil Erermis, Nurcan Cetin, Muge Tamar, Nagehan Bukusoglu, Fisun Akdeniz, and Damla Goksen. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? *Pediatrics International*, 46(3):296–301, 2004.
- [4] Jean-Philippe Bastard, Mustapha Maachi, Claire Lagathu, Min Ji Kim, Martine Caron, Hubert Vidal, Jacqueline Capeau, and Bruno Feve. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European cytokine network*, 17(1):4–12, 2006.
- [5] Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertension arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebro vascular en poblacion adulta de la costa, sierra y selva del peru, author=Seclen, Segundo and Leey, Julio and Villena, Arturo and Herrera, Bernabe and Menacho, Julio and Carrasco, Antonio and Vargas, Rolando, journal=Acta medica peruana, volume=17, number=1, pages=8–12, year=1999.
- [6] Alina Solomon, Miia Kivipelto, Benjamin Wolozin, Jufen Zhou, and Rachel A Whitmer. Mid-life serum cholesterol and increased risk of alzheimers and vascular dementia three decades later. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(1):75–80, 2009.
- [7] Anatole Abragam and Anatole Abragam. *The principles of nuclear magnetism*. Number 32. Oxford university press, 1961.
- [8] David Keun Cheng et al. *Field and wave electromagnetics*. Pearson Education India, 1989.
- [9] ER Andrew, A Bradbury, and RG Eades. Nuclear magnetic resonance spectra from a crystal rotated at high speed. *Nature*, 182(4650):1659, 1958.
- [10] Jerrold E Marsden, Anthony J Tromba, and Manuel L3pez Mateos. *C3lculo vectorial*, volume 69. Addison-Wesley Iberoamericana, 1991.
- [11] Nick Bolas. Basic mri principles. *Equine MRI*, pages 1–37, 2010.
- [12] Waldo S Hinshaw and Arnold H Lent. An introduction to nmr imaging: From the bloch equation to the imaging equation. *Proceedings of the IEEE*, 71(3):338–350, 1983.

- [13] EL Hahn. Nuclear induction due to free larmor precession. *Physical Review*, 77(2):297, 1950.
- [14] Walther Gerlach and Otto Stern. über die richtungsquantelung im magnetfeld. *Annalen der Physik*, 379(16):673–699, 1924.
- [15] Scott A Smith, William E Palke, and JT Gerig. The hamiltonians of nmr. part iv: Nmr relaxation. *Concepts in Magnetic Resonance*, 6(2):137–162, 1994.
- [16] Thomas William Redpath. Signal-to-noise ratio in mri. *The British Journal of Radiology*, 71(847):704–707, 1998.
- [17] Donald B Twieg. The k-trajectory formulation of the nmr imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. *Medical physics*, 10(5):610–621, 1983.
- [18] J Hennig. K-space sampling strategies. *European radiology*, 9(6):1020–1031, 1999.
- [19] Cynthia B Paschal and H Douglas Morris. K-space in the clinic. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 19(2):145–159, 2004.
- [20] Jürgen Hennig. Method of measuring the magnetic resonance (= nmr) by means of spin echos, September 24 2002. US Patent 6,456,071.
- [21] Koichi Oshio and David A Feinberg. Grase (gradient-and spin-echo) imaging: a novel fast mri technique. *Magnetic resonance in medicine*, 20(2):344–349, 1991.
- [22] Peter Mansfield. Multi-planar image formation using nmr spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3):L55, 1977.
- [23] Catherine Westbrook and John Talbot. *MRI in Practice*. John Wiley & Sons, 2018.
- [24] David J Griffiths. Introduction to electrodynamics, 2005.
- [25] Michael Westphal, Bertold Knuttel, and Hartmut Schmidt. Gradient coil system, August 30 1994. US Patent 5,343,148.
- [26] Christoph Guenther Leussler. Rf coil system for magnetic resonance imaging apparatus, June 14 2005. US Patent 6,906,518.
- [27] Ann Fick. Concerns diffusion and concentration gradient. *Annalen der Physik*, 170(59):13, 1855.
- [28] Robert Brown. Xxvii. a brief account of microscopical observations made in the months of june, july and august 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine*, 4(21):161–173, 1828.
- [29] Albert Einstein. Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der physik*, 322(8):549–560, 1905.

- [30] William S Price and Philip W Kuchel. Effect of nonrectangular field gradient pulses in the stejskal and tanner (diffusion) pulse sequence. *Journal of magnetic resonance*, 94(1):133–139, 1991.
- [31] Philip W Kuchel, Guilhem Pagès, Kaz Nagashima, Sendhil Velan, Vimalan Vijayaragavan, Vijayasarithi Nagarajan, and Kai Hsiang Chuang. Stejskal–tanner equation derived in full. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 40(5):205–214, 2012.
- [32] Peter J Basser. Fiber orientation mapping in an anisotropic medium with nmr diffusion spectroscopy. In *Book of Abstracts, in Society of Magnetic Resonance in Medicine*, volume 1, page 1221, 1992.
- [33] James Mattiello, Peter J Basser, and Denis Le Bihan. The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(2):292–300, 1997.
- [34] Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1):259–267, 1994.
- [35] Sheng-Kwei Song, Shu-Wei Sun, Michael J Ramsbottom, Chen Chang, John Russell, and Anne H Cross. Dysmyelination revealed through mri as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3):1429–1436, 2002.
- [36] Peter J Basser. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*, 8(7):333–344, 1995.
- [37] DG Cory. Measurement of translational displacement probabilities by nmr: an indicator of compartmentation. *Magnetic resonance in medicine*, 14(3):435–444, 1990.
- [38] Paul T. Callaghan. *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Oxford University Press on Demand, 1993.
- [39] Fang-Cheng Yeh, Van Jay Wedeen, and Wen-Yih Isaac Tseng. Generalized $\{q\}$ -sampling imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(9):1626–1635, 2010.
- [40] David C Van Essen, Heather A Drury, Sarang Joshi, and Michael I Miller. Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3):788–795, 1998.
- [41] Hae-Jeong Park, Jae Jin Kim, Seung-Koo Lee, Jeong Ho Seok, Jiwon Chun, Dong Ik Kim, and Jong Doo Lee. Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and dt-mri. *Human brain mapping*, 29(5):503–516, 2008.
- [42] C Köbbert, R Apps, I Bechmann, José Luis Lanciego, J Mey, and S Thanos. Current concepts in neuroanatomical tracing. *Progress in neurobiology*, 62(4):327–351, 2000.
- [43] Michael Peter Milham. Open neuroscience solutions for the connectome-wide association era. *Neuron*, 73(2):214–218, 2012.
- [44] Ed Bullmore and Olaf Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience*, 10(3):186–198, 2009.

- [45] Jason P Lerch, Keith Worsley, W Philip Shaw, Deanna K Greenstein, Rhoshel K Lenroot, Jay Giedd, and Alan C Evans. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (macacc) using cortical thickness from mri. *Neuroimage*, 31(3):993–1003, 2006.
- [46] Simon B Laughlin and Terrence J Sejnowski. Communication in neuronal networks. *Science*, 301(5641):1870–1874, 2003.
- [47] David C Van Essen, Kamil Ugurbil, E Auerbach, D Barch, TEJ Behrens, R Bucholz, Acer Chang, Liyong Chen, Maurizio Corbetta, Sandra W Curtiss, et al. The human connectome project: a data acquisition perspective. *Neuroimage*, 62(4):2222–2231, 2012.
- [48] Fang-Cheng Yeh. Dsi studio, 2016.
- [49] Fang-Cheng Yeh and Wen-Yih Isaac Tseng. Ntu-90: a high angular resolution brain atlas constructed by q-space diffeomorphic reconstruction. *Neuroimage*, 58(1):91–99, 2011.
- [50] Fang-Cheng Yeh, Timothy D Verstynen, Yibao Wang, Juan C Fernández-Miranda, and Wen-Yih Isaac Tseng. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PloS one*, 8(11), 2013.
- [51] Peter J Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda, and Akram Aldroubi. In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magnetic resonance in medicine*, 44(4):625–632, 2000.
- [52] Fang-Cheng Yeh, Islam M Zaydan, Valerie R Suski, David Lacomis, R Mark Richardson, Joseph C Maroon, and Jessica Barrios-Martinez. Differential tractography as a track-based biomarker for neuronal injury. *NeuroImage*, 202:116131, 2019.
- [53] Mariana Lazar and Andrew L Alexander. Bootstrap white matter tractography (boot-trac). *NeuroImage*, 24(2):524–532, 2005.
- [54] Fang-Cheng Yeh, David Badre, and Timothy Verstynen. Connectometry: a statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *Neuroimage*, 125:162–171, 2016.
- [55] SOBREPESO Y LA OBESIDAD and CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL. Norma oficial mexicana nom-008-ssa3-2017, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. al margen un sello con el escudo nacional, que dice: Estados unidos mexicanos.-secretaría de salud.
- [56] Fang-Cheng Yeh, Sandip Panesar, David Fernandes, Antonio Meola, Masanori Yoshino, Juan C Fernandez-Miranda, Jean M Vettel, and Timothy Verstynen. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *NeuroImage*, 178:57–68, 2018.
- [57] Stephen M Smith, Mark Jenkinson, Heidi Johansen-Berg, Daniel Rueckert, Thomas E Nichols, Clare E Mackay, Kate E Watkins, Olga Ciccarelli, M Zaheer Cader, Paul M Matthews, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4):1487–1505, 2006.
- [58] J Dietschy and S Turley. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res*, 45:1375–1397, 2004.

- [59] Richard I Kelley and Raoul CM Hennekam. The smith-lemli-opitz syndrome. *Journal of medical genetics*, 37(5):321–335, 2000.
- [60] Moneek Madra and Stephen L Sturley. Niemann–pick type c pathogenesis and treatment: from statins to sugars. *Clinical lipidology*, 5(3):387–395, 2010.
- [61] Robert C Block, E Ray Dorsey, Christopher A Beck, J Thomas Brenna, and Ira Shoulson. Altered cholesterol and fatty acid metabolism in huntington disease. *Journal of clinical lipidology*, 4(1):17–23, 2010.
- [62] Gilbert Di Paolo and Tae-Wan Kim. Linking lipids to alzheimer’s disease: cholesterol and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(5):284–296, 2011.
- [63] Sheng-Kwei Song, Shu-Wei Sun, Won-Kyu Ju, Shioh-Jiuan Lin, Anne H Cross, and Arthur H Neufeld. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20(3):1714–1722, 2003.
- [64] Matthew D Budde, Mingqiang Xie, Anne H Cross, and Sheng-Kwei Song. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *Journal of Neuroscience*, 29(9):2805–2813, 2009.
- [65] Victoria J Williams, Elizabeth C Leritz, Juli Shepel, Regina E McGlinchey, William P Milberg, James L Rudolph, Lewis A Lipsitz, and David H Salat. Interindividual variation in serum cholesterol is associated with regional white matter tissue integrity in older adults. *Human brain mapping*, 34(8):1826–1841, 2013.
- [66] Nicholus M Warstadt, Emily L Dennis, Neda Jahanshad, Omid Kohannim, Talia M Nir, Katie L McMahon, Greig I de Zubicaray, Grant W Montgomery, Anjali K Henders, Nicholas G Martin, et al. Serum cholesterol and variant in cholesterol-related gene *cetp* predict white matter microstructure. *Neurobiology of aging*, 35(11):2504–2513, 2014.
- [67] Heidi Johansen-Berg and Timothy EJ Behrens. *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Academic Press, 2013.
- [68] Joe Senda, Hirohisa Watanabe, Takashi Tsuboi, Kazuhiro Hara, Hazuki Watanabe, Ryoichi Nakamura, Mizuki Ito, Naoki Atsuta, Fumiaki Tanaka, Shinji Naganawa, et al. Mri mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 319(1-2):105–110, 2012.
- [69] Xiawei Ou, Aline Andres, RT Pivik, Mario A Cleves, and Thomas M Badger. Brain gray and white matter differences in healthy normal weight and obese children. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(5):1205–1213, 2015.
- [70] Kenichi Oishi, Andreia V Faria, Shoko Yoshida, Linda Chang, and Susumu Mori. Quantitative evaluation of brain development using anatomical mri and diffusion tensor imaging. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(7):512–524, 2013.
- [71] Pratik Mukherjee, Jeffrey H Miller, Joshua S Shimony, Joseph V Philip, Deepika Nehra, Abraham Z Snyder, Thomas E Conturo, Jeffrey J Neil, and Robert C McKinstry. Diffusion-tensor mr imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *American Journal of Neuroradiology*, 23(9):1445–1456, 2002.

- [72] Hans-Peter Müller and Jan Kassubek. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the analysis of neurodegenerative diseases. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (77), 2013.
- [73] Ilona A Dekkers, Philip R Jansen, and Hildo J Lamb. Obesity, brain volume, and white matter microstructure at mri: a cross-sectional uk biobank study. *Radiology*, 291(3):763–771, 2019.
- [74] David J Madden, Ilana J Bennett, and Allen W Song. Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychology review*, 19(4):415, 2009.
- [75] Stephen Correia, Stephanie Y Lee, Thom Voorn, David F Tate, Robert H Paul, Song Zhang, Stephen P Salloway, Paul F Malloy, and David H Laidlaw. Quantitative tractography metrics of white matter integrity in diffusion-tensor mri. *Neuroimage*, 42(2):568–581, 2008.
- [76] Brian T Gold, David K Powell, Liang Xuan, Greg A Jicha, and Charles D Smith. Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *Neurobiology of aging*, 31(3):512–522, 2010.
- [77] Khader M Hasan, Arash Kamali, Humaira Abid, Larry A Kramer, Jack M Fletcher, and Linda Ewing-Cobbs. Quantification of the spatiotemporal microstructural organization of the human brain association, projection and commissural pathways across the lifespan using diffusion tensor tractography. *Brain Structure and Function*, 214(4):361–373, 2010.
- [78] Catherine Lebel, M Gee, Richard Camicioli, M Wieler, W Martin, and Christian Beaulieu. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*, 60(1):340–352, 2012.
- [79] Armando Sena, Louis L Sarliève, and Gérard Rebel. Brain myelin of genetically obese mice. *Journal of the neurological sciences*, 68(2-3):233–244, 1985.
- [80] Timothy D Verstynen, Andrea M Weinstein, Walter W Schneider, John M Jakicic, Dana L Rofey, and Kirk I Erickson. Increased body mass index is associated with a global and distributed decrease in white matter microstructural integrity. *Psychosomatic medicine*, 74(7):682, 2012.
- [81] Gabi Shefer, Yonit Marcus, and Naftali Stern. Is obesity a brain disease? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10):2489–2503, 2013.
- [82] Michael L Alosco, Kelly M Stanek, Rachel Galieto, Mayuresh S Korgaonkar, Stuart M Grieve, Adam M Brickman, Mary Beth Spitznagel, and John Gunstad. Body mass index and brain structure in healthy children and adolescents. *International Journal of Neuroscience*, 124(1):49–55, 2014.
- [83] Carey N Lumeng, Alan R Saltiel, et al. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, 121(6):2111–2117, 2011.
- [84] Brian Wai Chow and Chenghua Gu. The molecular constituents of the blood–brain barrier. *Trends in neurosciences*, 38(10):598–608, 2015.
- [85] SR Waldstein and LI Katzel. Interactive relations of central versus total obesity and blood pressure to cognitive function. *International journal of obesity*, 30(1):201–207, 2006.

- [86] Abbe Gayle Boeka and Kristine Lee Lokken. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(4):467–474, 2008.
- [87] Jennifer H Fergenbaum, Sharon Bruce, Wendy Lou, Anthony JG Hanley, Carol Greenwood, and T Kue Young. Obesity and lowered cognitive performance in a canadian first nations population. *Obesity*, 17(10):1957–1963, 2009.
- [88] John Gunstad, April Lhotsky, Carrington Rice Wendell, Luigi Ferrucci, and Alan B Zonderman. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology*, 34(4):222–229, 2010.
- [89] Shari R Waldstein and Merrill F Elias. *Neuropsychology of cardiovascular disease*. Psychology Press, 2015.
- [90] David Benton. Do low cholesterol levels slow mental processing? *Psychosomatic Medicine*, 57(1):50–53, 1995.
- [91] RE Pitas, JK Boyles, SH Lee, D Hui, and KH Weisgraber. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein b, e (ldl) receptors in the brain. *Journal of Biological Chemistry*, 262(29):14352–14360, 1987.
- [92] Hong Wang and Robert H Eckel. What are lipoproteins doing in the brain? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(1):8–14, 2014.
- [93] Mauricio Martin, Carlos G Dotti, and Maria Dolores Ledesma. Brain cholesterol in normal and pathological aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(8):934–944, 2010.
- [94] Mihee Ko, Kun Zou, Hirohisa Minagawa, Wenxin Yu, Jian-Sheng Gong, Katsuhiko Yanagisawa, and Makoto Michikawa. Cholesterol-mediated neurite outgrowth is differently regulated between cortical and hippocampal neurons. *Journal of Biological Chemistry*, 280(52):42759–42765, 2005.
- [95] Amy M Pooler, Shijun C Xi, and Richard J Wurtman. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme a reductase inhibitor pravastatin enhances neurite outgrowth in hippocampal neurons. *Journal of neurochemistry*, 97(3):716–723, 2006.
- [96] Bennett A Landman, Hanlin Wan, John A Bogovic, Pierre-Louis Bazin, and Jerry L Prince. Resolution of crossing fibers with constrained compressed sensing using traditional diffusion tensor mri. In *Medical Imaging 2010: Image Processing*, volume 7623, page 76231H. International Society for Optics and Photonics, 2010.
- [97] Anette Virta, Alan Barnett, and Carlo Pierpaoli. Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor mri. *Magnetic resonance imaging*, 17(8):1121–1133, 1999.
- [98] Fang-Cheng Yeh, Pei-Fang Tang, and Wen-Yih Isaac Tseng. Diffusion mri connectometry automatically reveals affected fiber pathways in individuals with chronic stroke. *NeuroImage: Clinical*, 2:912–921, 2013.

- [99] Saad Jbabdi, Timothy EJ Behrens, and Stephen M Smith. Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *Neuroimage*, 49(1):249–256, 2010.
- [100] G Jackson Snipes and Ueli Suter. Cholesterol and myelin. In *Cholesterol*, pages 173–204. Springer, 1997.
- [101] Óscar Pérez-Méndez. Lipoproteínas de alta densidad (hdl). ¿ un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis? *Archivos de cardiología de México*, 74(1):53–67, 2004.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00094

Matrícula: 2181801385

Estudio de conectoma cerebral in vivo basado en el tensor de difusión: niños obesos vs normopeso

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 13:00 horas del día 16 del mes de abril del año 2021 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DR. OSCAR ARIAS CARRION
DR. JUAN CARLOS AXAYACATL MORALES GUADARRAMA
DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (FISICA)

DE: HECTOR RAMIREZ FLORES

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



Ramirez Flores Hector
HECTOR RAMIREZ FLORES
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. OSCAR ARIAS CARRION

VOCAL

DR. JUAN CARLOS AXAYACATL MORALES
GUADARRAMA

SECRETARIA

DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON