

ANÁLISIS POR TENSOR DE DIFUSIÓN Y CONECTOMETRÍA
EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA
Y PACIENTES CON TRASTORNOS EN EL DESARROLLO DEL
LENGUAJE

TESIS

Que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias (Física)

PRESENTA:

Fernando Villanueva Junes

Asesor:

Dra. Silvia S. Hidalgo Tobón

Dedicatoria

A mi madre Elena, por su amor incondicional durante mi formación.

A mis hermanas Guadalupe y Andrea, por su apoyo durante mi formación.

A Karimi, por ser mi fuente de inspiración y templanza.

Agradecimientos

A la Doctora Silvia Hidalgo Tobón, por las incontables horas de paciencia y enseñanza.

A mis sinodales: Dr. Oscar Arias Carrión y Dra. Elsa Yazmín León Marroquín, por sus sugerencias en pro de mejorar mi trabajo.

Al los Doctores Eduardo Barragán Pérez y Daniel Alvarez Amado, por su apoyo en la materialización de este trabajo.

A la Doctora Pilar Dies Suarez, por permitirnos realizar este trabajo.

A los técnicos del Hospital Infantil de México, por su apoyo en la obtención de las imágenes.

Al Hospital Infantil de México "Federico Gómez", por las facilidades en la realización de este trabajo.

A la UAM, por permitirme ser parte de su comunidad, y formar parte del posgrado.

Al CONACYT, por la beca que me permitio, hacer posible este trabajo.

Índice general

1. Principios físicos de la resonancia magnética nuclear	1
1.1. Las imágenes por resonancia magnética y la ecuación de Bloch	1
1.2. Secuencias de pulsos.	3
1.2.1. Espín-Eco	3
1.2.2. Gradiente-Eco	4
1.3. Mecanismos de contraste	4
1.3.1. Ponderación de la densidad de espines	4
1.3.2. Ponderación en T_1	5
1.3.3. Ponderación en T_2	6
1.4. Instrumentación	6
1.4.1. Optimización de los parámetros	9
2. Difusión	11
2.1. Principio físico de la difusión	11
2.1.1. Difusión y resonancia magnética nuclear	12
2.1.2. Tensor de Difusión	15
2.1.3. Imágenes por muestreo-q Generalizado	18
2.1.4. Reconstrucción Difeomórfica del espacio-q	20
2.2. Conectometría o tractografía correlacional	22
3. Lenguaje	25
3.1. Vías Dorsales y Ventrals del Lenguaje	25
3.1.1. Vías Ventrals	26
3.1.2. Vías Dorsales	27
3.2. Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje y Trastornos del Espectro Autista	29
3.2.1. Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje	29
3.2.2. Trastornos del Espectro Autista	30
4. Metodología	33
4.1. Introducción	33
4.2. Diagnóstico	33
4.2.1. Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje	33
4.2.2. Trastornos del Espectro Autista	34
4.3. Adquisición de imágenes	35
4.3.1. Imágenes Anatómicas	35
4.3.2. Imágenes de Alta Resolución	36
4.4. Análisis de datos	36
5. Resultados	41
5.1. Introducción	41
5.2. Resultados del tensor de difusión	41
5.3. Resultados de las Conectometrías	44

5.3.1. Conectometría entre el grupo control y pacientes con TDL.	45
5.3.2. Conectometría entre el grupo control y pacientes con TEA	49
5.3.3. Conectometría entre pacientes con TDL y pacientes con TEA	51
6. Discusión	61
6.1. Introducción	61
6.2. Análisis de Resultados	61
6.2.1. Tensor de difusión	61
6.2.2. Conectometrías	62
7. Conclusiones	67
Bibliografía	68
Apéndices	77
A. Método de Mínimos Cuadrados	79
B. Prueba de Permutación	81
C. Bootstrapping	83

Índice de figuras

1.1.	Esquema de distribución de un equipo de resonancia magnética nuclear.	7
1.2.	Esquema de funcionamiento de las bobinas gradientes en un sistema de resonancia magnética nuclear.	8
3.1.	En la parte izquierda un esquema del fascículo arcuato clásico, en el derecho el modelo de asociación de vías largas perisylviana propuesto por Catani <i>et al.</i> (2005). ¹	27
3.2.	Representación de las vías ventrales y dorsales. En la parte inferior derecha se señalan las regiones que conectan. ²	28
5.1.	Fibras de materia blanca que corresponden al fascículo arcuato en el hemisferio izquierdo, observadas un plano sagital, reconstruidas mediante el software DSI-studio, de 3 pacientes de estudio: A) paciente control, B) paciente diagnosticado con TDL y C) pacientes diagnosticado con TEA. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.	44
5.2.	Fibras de materia blanca que corresponden al fascículo superior longitudinal en el hemisferio derecho, observadas un plano sagital, reconstruidas mediante el software DSI-studio, de 3 pacientes de estudio: A) paciente de control, B) paciente diagnosticado con TDL y C) pacientes diagnosticado con TEA. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.	44
5.3.	Fibras de materia blanca que corresponden a las regiones de las tablas 5.4 y 5.5. En la figura A se muestran los segmentos de fibras donde se encontraron correlaciones positivas entre la QA y el diagnóstico, mientras que en la figura B, se muestran los segmentos de fibras donde existe una correlación positiva entre la FA y el diagnóstico, lo anterior en el estudio entre los pacientes control y los pacientes con TDL. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.	47
5.4.	Fibras de materia blanca donde los parámetros de difusividad se correlacionaron con el diagnóstico. La figura A) corresponde a los tractos donde la MD se correlacionó positivamente con el diagnóstico, la figura B) son las fibras de materia blanca donde la AD se correlacionó positivamente con el diagnóstico, la figura C corresponde a las fibras de materia blanca donde la RD se correlacionó positivamente con el diagnóstico y la figura D, corresponde a las fibras de materia blanca donde las correlaciones fueron negativas. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z	49

- 5.5. Fibras de materia blanca donde se correlacionaron los parámetros de difusividad y el diagnóstico positivamente. La figura A) corresponde a los tractos donde la MD se correlacionó positivamente. La figura B) son las fibras de materia blanca donde la AD se correlacionó positivamente y la figura C corresponde a las fibras de materia blanca donde la RD se correlacionó positivamente. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z 51
- 5.6. Fibras de materia blanca donde se correlacionaron los parámetros de anisotropía cuantitativa con el diagnóstico. La figura A) corresponde a los tractos donde la QA se correlacionó positivamente, mientras que la figura B) corresponde a las fibras de materia blanca donde la QA se correlacionó negativamente. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z 53
- 5.7. Fibras de materia blanca donde se presentan correlaciones entre los parámetros de difusividad y el diagnóstico. La figura A) corresponde a los tractos donde la MD se correlacionó positivamente con el diagnóstico, la figura B) corresponde a las fibras de materia blanca donde la AD se correlacionó positivamente con el diagnóstico y la figura C, corresponde a las fibras de materia blanca donde hay correlaciones positivas entre la RD y el diagnóstico. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z. 55
- 5.8. Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes al **cíngulo**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z. 58
- 5.9. Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes al **tracto parietopontino en el hemisferio derecho**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z. 58
- 5.10. Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes a la **vía corticotalámica en el hemisferio derecho**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z. 59
- 5.11. Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes al **vermis**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z. 59

Índice de cuadros

1.1. Parámetros óptimos de adquisición para la obtención de imágenes ponderadas en difusión en un equipo de 3T. ³	10
3.1. Cúmulos de fibras y regiones cerebrales que se conectan dorsalmente	28
3.2. Cúmulos de fibras y regiones cerebrales que se conectan ventralmente	29
5.1. Resultados significativos de la prueba de kruskal-Wallis para muestras independientes, entre los tres grupos de estudio. Los resultados arrojan diferencias significativas en los parámetros de difusividad media, difusividad axial y difusividad radial, en cuatro cúmulos de fibras, en algunos de ellos en ambos hemisferios, como por ejemplo, en el fascículo superior longitudinal.	42
5.2. Resultados de la prueba post-hoc (Test de Dunn) con un nivel de significación de 0.05.	42
5.3. Valores promedio de difusividad, con un valor-p menor que 0.05. (DE Desviación Estándar)	43
5.4. Regiones (9) donde la anisotropía cuantitativa se correlacionó positivamente con el diagnóstico. Reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0616 , un poco por encima de 0.05, que corresponde al valor ideal de confianza.	46
5.5. Regiones (11) donde la anisotropía fraccional se correlacionó positivamente con el diagnóstico. Reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0 , por lo que son resultados estadísticamente significativos.	46
5.6. Regiones correlacionadas positivamente (18) con el parámetro de difusividad media, reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.00005 , por lo que son resultados estadísticamente significativos. . . .	47
5.7. Regiones correlacionadas positivamente (11) con el parámetro de difusividad axial, reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0004 , por lo que son resultados estadísticamente significativos.	48
5.8. En esta tabla se encuentran las regiones correlacionadas positiva (8 regiones) y negativamente (4 regiones) con el parámetro de difusividad radial. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en las correlaciones positivas fue de FDR=0.0004 , mientras que en la correlaciones negativas fue de FDR=0 . Ambas son estadísticamente significativas.	48
5.9. En esta tabla se encuentran las regiones correlacionadas positivamente (31 regiones) con el parámetro de difusividad media. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos fue de FDR=0.0115 , lo que es estadísticamente significativo.	50
5.10. Regiones correlacionadas positivamente (4) con el parámetro de difusividad axial. Reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0030 , por lo que son resultados estadísticamente significativos.	50
5.11. En esta tabla se encuentran las regiones correlacionadas positivamente (20 regiones) con el parámetro de difusividad radial. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos fue de FDR=0.0004 , lo que es estadísticamente significativo.	51

5.12. Regiones donde la QA presentó fibras con correlaciones positivas (11) y negativas (2) con el diagnóstico. Ambas se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0231 , para las correlaciones positivas y FDR=0.0074 para las negativas, ambas son estadísticamente significativas.	52
5.13. Regiones donde la MD presentó fibras con correlaciones positivas (21) con el diagnóstico. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0050 , lo cual es estadísticamente significativo.	53
5.14. Regiones donde la AD presentó fibras con correlaciones positivas (9) con el diagnóstico. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0092 , lo cual es estadísticamente significativo.	54
5.15. Regiones donde la RD presentó fibras con correlaciones positivas (17) con el diagnóstico. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de FDR=0.0051 , lo cual es estadísticamente significativo.	54
5.16. En esta tabla se muestran las regiones con los porcentajes de correlacion más altos, de los parámetros de anisotropía cuantitativa y anisotropía fraccional, en los 3 estudios de conectometría. En letras azules, se muestran las correlaciones con un porcentaje por arriba del 50 % y en letras rojas las regiones con porcentajes de correlacion entre el 25 % y 50 %. Se ha resaltado en amarillo la conectometría donde la FDR fue de 0.0616, o que en otras palabras indica un porcentaje de confianza cercano al 94 %. Las celdas vacias indican que no se obtuvieron resultados o los encontrados no fueron estadísticamente significativos.	56
5.17. En esta tabla se muestran las 3 regiones con los porcentajes de correlacion más altos de los parámetros de difusividad media, axial y radial. En letras azules, las regiones con porcentajes de correlacion por arriba del 50 % y en letras rojas las regiones con porcentajes de correlacion entre el 25 % y 50 %. Las celdas vacias indican que no se obtuvieron resultados o los encontrados no fueron estadísticamente significativos.	56

Resumen

Utilizando el tensor de difusión[1] y la conectometría[2], se analizaron las imágenes por resonancia magnética nuclear, obtenidas en un escaner de 3 teslas, de 41 pacientes pediátricos, con una edad media de 7.33 ± 2.21 años, 36 hombres y 5 mujeres, divididos en tres grupos de estudio: 19 pacientes control, 17 pacientes diagnosticados con trastornos en el desarrollo del lenguaje y 5 pacientes diagnosticados con trastorno del espectro autista, esto a través del software libre DSI-studio[3].

Con el tensor de difusión se estudiaron 12 fascículos de materia blanca, que corresponden a las vías dorsales y ventrales, del modelo de organización del lenguaje, propuesto por Hickok y Poeppel., en 2007[4]. En cada cúmulo de fibras, se cuantificaron los parámetros de anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad axial y difusividad radial[5, 6, 7].

Al conjunto de valores obtenidos del ejercicio anterior, se les analizó la normalidad y homocedasticidad, lo que permitió establecer la prueba estadística adecuada para el conjunto de datos, que generará una confianza suficiente en los resultados, al buscar diferencias significativas entre los valores de los parámetros en los tres grupos de estudio.

El estudio de conectometría tenía como finalidad, complementar el análisis realizado mediante el tensor de difusión. La idea en general, era verificar si a partir de la metodología de esta prueba, que busca correlaciones entre los parámetros de estudios (mencionados anteriormente) y la variable de estudio "diagnóstico" en segmentos de fibras de materia blanca en todo el cerebro, los porcentajes de correlación más significativos (al comparar por pares los grupos de estudio), eran los fascículos analizados mediante el tensor de difusión, y en el caso del estudio entre los pacientes con trastornos en el desarrollo del lenguaje y los pacientes con trastornos del espectro autista, verificar si los tractos de materia blanca donde hay una mayor correlación corresponden a fibras de materia blanca fuera de los modelos de organización del lenguaje.

Introducción

Antecedentes

Actualmente se cuenta con escasos datos epidemiológicos en México sobre los trastornos en el desarrollo del lenguaje (TDL) y los trastornos del espectro autista (TEA). En el caso de los TDL, la información disponible, se generó en el contexto de las personas con discapacidad en México, categorizándolos como discapacidades de lenguaje en el XII Censo General de Población y Vivienda del año 2000[8] y se actualizaron en el censo de 2010[9]. Al ser un ejercicio censal, la información generada proviene de respuestas a preguntas específicas y no de un diagnóstico bien establecido por parte de un experto, lo cual puede generar pérdida en la especificidad de los datos.

En el caso de los trastornos del espectro autista, según el artículo de revisión de Reynoso *et al.* 2016[10], epidemiológicamente, en 1994 el TEA no figuraba entre las primeras 10 causas de atención psiquiátrica en México, sin embargo desde el 2013 el TEA se encuentra entre las primeras 5 causas de consulta psiquiátrica infantil, lo que lo convierte en un problema de salud pública. Además de reportar una predominancia significativamente mayor en hombres que en mujeres[10].

La prevalencia del TEA se modificó a partir del uso de los criterios vertidos en la DSM-5 (de los cuales se hablará más adelante) y actualmente el único estudio epidemiológico del que se dispone en México, fue generado por Fombonne *et al.* 2016[11], y corresponde a un estudio realizado en niños que radicaban en el estado de Guanajuato, donde la prevalencia se estimó en 87 por cada 10,000 niños. La edad promedio de su estudio fue de 8 años, que se encuentra cercana a la edad media de los pacientes estudiados en este trabajo.

"Spectrum"[12], una organización financiada por SFARI (Simons Foundation Autism Research Initiative)[13], ha realizado un trabajo maravilloso, al generar un mapa interactivo que muestra como se ha venido incrementando el número de trabajos, que estudian la prevalencia de los TEA en el mundo, en dicho mapa, se observa un incremento en el número de trabajos que analizan la prevalencia del TEA en el mundo a partir del año 2000, sin embargo la mayoría de estos trabajos se concentran en Estados Unidos y la parte norte del continente Europeo.

Justificación

Motivados por la escasa información disponible en la literatura, donde se estudian pacientes hispanohablantes, diagnosticados con TDL o TEA, donde se realice un estudio comparativo entre estos dos padecimientos, fue que, a pesar de tener una muestra pequeña de pacientes y de tamaño diferente entre ellas, se analizó la prueba estadística que podrían generar resultados suficientemente confiables, que permitiera primero: arrojar indicios en, si un paciente que presenta algún problema de lenguaje, tiene variaciones estructurales en las vía de materia blanca que conforman el modelo de organización de lenguaje y si, debido a que los pacientes con TEA de este trabajo, son casos muy severos y todos ellos presentan problemas de lenguaje, las variaciones estructurales deberían impactar sobre las mismas fibras de materia blanca, que en los pacientes con TDL. Sin embargo, las características conductuales de los pacientes con TEA, puede influir en que tan cierta sea esta aseveración, por esta razón, el último estudio de conectometría, contrastó las imágenes ponderadas en difusión[14] de pacientes con TDL y TEA, con el objetivo de observar si los resultados confirman o se oponen a dicha hipótesis.

Es importante señalar que los problemas de lenguaje según sus características, tienen una amplia clasificación[15, 16], de modo que aplicar criterios muy específicos para agrupar los diagnósticos de la muestra, volvería inviable un estudio comparativo, haciendo que la muestra, de por sí pequeña, genere grupos de estudio más pequeños, perdiendo sensibilidad al realizar un test estadístico, por esta razón, se clasificaron a los pacientes en dos grupos, uno con el diagnóstico de TDL y el otro con diagnóstico de TEA, sobresimplificando la variable ordinal "diagnóstico", a estudiar en este trabajo.

Otro problema importante que se buscó abordar en este trabajo, son las variaciones anatómicas[17] que se presentan de paciente a paciente, mismas que pueden volverse más evidentes, en pacientes que presentan alguna condición neurológica. Por ejemplo, en un ejercicio previo a este trabajo se realizó la segmentación de las fibras de materia blanca correspondientes al fascículo arcuato, de pacientes con problemas de lenguaje, observando que en algunos casos, la cantidad de fibras se veía disminuida comparada con pacientes control y en algunos casos más dramáticos, no aparecían o sus longitudes de trayectoria eran más pequeñas. Se trató de evadir este problema, al aplicar el estudio de conectometría por la metodología que emplea[18], al comparar las imágenes de distintos pacientes construyendo su matriz de conectividad.

Hipótesis

Los parámetros que se extraen de los invariantes del tensor de difusión, se relacionan con el desplazamiento medio de los protones de los núcleos, de los átomos de hidrógeno, en las

moléculas de agua, el promedio de los tres valores propios se conoce como difusividad media y determina el desplazamiento promedio de las partículas. El valor propio más grande se denomina difusividad axial, sondea el movimiento de las partículas a lo largo de las fibras de materia blanca y se ha correlacionado con el daño axonal. El valor promedio de los valores propios restantes se conoce como difusividad radial y sondea el movimiento de las partículas perpendicularmente a la dirección de las fibras de materia blanca, este parámetro se ha correlacionado con procesos de desmielinización[6, 7, 19, 20].

Adicionalmente a los parámetros de difusividad, también se calcula otro parámetro conocido como anisotropía fraccional, que determina que tantas restricciones encuentran las partículas en su camino e indirectamente sondea la estructura de las fibras de materia blanca[5].

Con estos antecedentes, suponemos que las manifestaciones, mediante síntomas específicos en los pacientes con problemas de lenguaje deberían tener como un origen causal, cambios estructurales a nivel de sus fibras de materia blanca, si bien, esta puede no ser la única causa, deberíamos observar cambios significativos al realizar una prueba estadística adecuada, que compare los valores que se midieron en los pacientes sanos y los pacientes diagnosticados con TDL, no se puede establecer en cual de los doce tractos estudiados aparecerán las diferencias significativas, ni siquiera en cual de los hemisferios, aunque en este último caso si esperamos que sea en el hemisferio izquierdo, como consecuencia de la lateralización del lenguaje.

Suponemos que los resultados observados en los estudios de conectometría entre los pacientes control y los pacientes con TEA, podían corroborar los resultados del tensor e incluso mostrar otras fibras de materia blanca

Del mismo modo, en sensato esperar, que alguno de los resultados observados en el caso del contraste estadístico entre pacientes sanos y pacientes con TDL, se pueda repetir en el análisis entre los pacientes sanos y los pacientes con TEA, debido a que todos ellos presentan problemas de lenguaje.

En el caso del análisis estadístico entre los pacientes con TDL y TEA, no es posible establecer una hipótesis sobre lo que se espera observar, en el análisis realizado mediante el tensor de difusión, en este caso el estudio de conectometría se espera que arroje resultados interesantes, mostrando fibras que se encuentren fuera del modelo de organización del lenguaje que se utilizó como marco teórico en este trabajo.

Objetivo general

A partir del tensor de difusión, el objetivo primordial, es generar información, que de indicios, sobre, si las fibras de materia blanca que se han considerado en el modelo de organización de lenguaje de Hickok y Poeppel[4], muestran cambios en los parámetros de anisotropía y difusividad, que de manera indirecta indiquen, la posible presencia de cambios estructurales, ya sea en las vainas de mielina o a nivel de los axones. Esperando que dicha información posteriormente pueda ser de utilidad clínica, al tratar pacientes pediátricos hispanohablante diagnosticados con TDL o TEA y poder contribuir en un posible diagnóstico temprano que pueda mejorar su calidad de vida.

Objetivos específicos

En este trabajo es de vital importancia tener en cuenta las regiones que se conectan y cuales son los cúmulos de fibra que las conectan, pues la labor consiste en buscar las variaciones de un sujeto normal, comparado con un paciente diagnosticado con algún problema de lenguaje o TEA.

Verificar cual de las fibras de materia blanca que se estudian en este trabajo, presentan una diferencia significativa en sus valores de anisotropía y difusividad, entre los tres grupos de estudio.

Corroborar si dichas diferencias se observan en el hemisferio izquierdo, en virtud de que los pacientes analizados son todos diestros y en principio sus procesos de lenguaje se encuentran lateralizados hacia dicho hemisferio.

Dado que los pacientes diagnosticados con TEA, tienen una condición severa, todos ellos presentan problemas de lenguaje, de modo que esta característica es compartida por los dos grupos de estudio, por lo que la conectometría se utiliza con la finalidad de buscar fibras de materia blanca, fuera del modelo de organización del lenguaje, que presenten correlaciones entre los parámetros de estudio y el diagnóstico.

Capítulo 1

Principios físicos de la resonancia magnética nuclear

1.1. Las imágenes por resonancia magnética y la ecuación de Bloch

Las imágenes por resonancia magnética se obtienen mediante el fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN)[21], que a su vez, toma el nombre de la aplicación de campos magnéticos variables, cuya frecuencia se elige de modo tal, que sea igual a la frecuencia de precesión de los espines nucleares en las moléculas de un cierto tejido[22].

En particular utiliza la frecuencia de precesión de los núcleos de los átomos de hidrógeno que se encuentran dentro de las moléculas de agua. Una de las razones principales por las que se utilizan los protones dentro del núcleo de los átomos de hidrógeno y no sus electrones, es la diferencia con la que un momento magnético precesa alrededor de un campo magnético estático[22].

Se sabe que la frecuencia de precesión angular está relacionada con la razón giromagnética y el campo magnético mediante la ecuación de Larmor[22].

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (1.1)$$

La razón giromagnética del electrón es muchísimo más grande que la del protón ($|\gamma_e| = 658\gamma_p$)[22], de modo que si se buscara excitar a los electrones por medio de campos oscilantes, sería necesario depositar mucha energía dentro del cuerpo humano, lo que puede desencadenar un incremento en su temperatura.

Es importante destacar que el momento angular intrínseco de espín de los núcleos de los átomos de hidrógeno en las moléculas de agua, es distinto de cero[23]. Los núcleos con un número atómico par, tienen un momento angular total cero y como consecuencia un momento magnético nulo, por

ello, no es posible generar imágenes por ejemplo, de ^{16}O o ^{12}C [22].

El átomo de hidrógeno es el átomo más simple y el único que cuenta con una solución analítica[23], su hamiltoniano contiene las energías cinéticas del núcleo y el electrón, así como el potencial de interacción coulombiano y en algunos casos puede incluirse un potencial adicional al aplicársele por ejemplo, algún campo magnético o eléctrico.

$$H = T + V = -\frac{\hbar^2}{2m_N} \nabla_N^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_e^2 - \frac{Ze^2}{r} + U. \quad (1.2)$$

Este sistema puede analizarse como un problema de campo central[23]. Utilizando la definición de masa reducida, el problema se transforma en dos problemas independientes, en el que uno de ellos proporciona la energía electrónica [23]. En el caso particular de la RMN esta energía no es relevante[21], además no es descabellado suponer que el núcleo se encuentra estático debido al movimiento lento al que se encuentra sujeto[5].

Cuánticamente, los valores que pueden tomar observables como la energía o el momento angular, son discretos. Las partículas elementales además, cuánticamente cuentan con una propiedad intrínseca sin análogo clásico, que se conoce como espín[23]. De modo que, los valores que se pueden obtener de una medición en el espín del protón son discretos.

La ecuación que gobierna los fenómenos de resonancia magnética se conoce como ecuación de Bloch[22] y se obtiene a partir de la torca neta (N), que en términos del momento dipolar magnético esta dada por la ecuación[24]

$$\vec{N} = \vec{\mu} \times \vec{B}, \quad (1.3)$$

donde $\vec{\mu}$ es el momento magnético y \vec{B} el campo. Si el sistema tiene una torca distinta de cero, el momento angular \vec{J} , debe satisfacer la siguiente relación

$$\frac{d\vec{J}}{dt} = \vec{N}. \quad (1.4)$$

Se ha observado experimentalmente que el momento magnético y el momento angular son proporcionales, a la constante de proporcionalidad se le denomina razón giromagnética y depende del tipo de partícula en estudio[22].

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J}. \quad (1.5)$$

Utilizando las ecuaciones 1.3, 1.4 y 1.5, se deduce, en su forma más sencilla, la ecuación de Bloch

$$\vec{N} = \vec{\mu} \times \vec{B} = \frac{d\vec{J}}{dt} = \frac{1}{\gamma} \frac{d\vec{\mu}}{dt}$$

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma\vec{\mu} \times \vec{B}. \quad (1.6)$$

Una solución simple de 1.6 se obtiene cuando el campo magnético es de la forma $\vec{B} = B_0\hat{z}$ generando el siguiente sistema de ecuaciones

$$\frac{d\mu_x}{dt} = \omega_0\mu_y \quad (1.7)$$

$$\frac{d\mu_y}{dt} = -\omega_0\mu_x \quad (1.8)$$

$$\frac{d\mu_z}{dt} = 0, \quad (1.9)$$

con $\omega_0 = \gamma B_0$ la frecuencia de Larmor. Cuyas soluciones son de la forma

$$\mu_x(t) = \mu_x(0) \cos \omega_0 t + \mu_y(0) \sin \omega_0 t \quad (1.10)$$

$$\mu_y(t) = \mu_y(0) \cos \omega_0 t - \mu_x(0) \sin \omega_0 t \quad (1.11)$$

$$\mu_z(t) = \mu_z(0), \quad (1.12)$$

al aplicarse un campo magnético externo, la respuesta del espín corresponde a una rotación en el plano transversal a la dirección del campo aplicado.

1.2. Secuencias de pulsos.

1.2.1. Espín-Eco

Esta secuencia involucra la aplicación de dos pulsos de radiofrecuencia, un pulso de $\pi/2$ seguido de un pulso de π [28]. El primero de ellos tiene la finalidad de mover el vector de magnetización, que es la suma de todos los momentos magnéticos individuales, al plano transversal, mientras que el segundo cumple la función de volver a meter en fase el conjunto de espines, que debido a su distribución y la inhomogeneidad del campo acumulan fases que pueden mutuamente anularse[5]. Este segundo pulso, tiene como objetivo, generar lo que se conoce como un eco, realineando los espines, al anular la acumulación de fase[28]. Esto ocurre al tiempo denominado tiempo eco, sin embargo el eco, no inhibe el efecto del decaimiento T_2^* en la señal, causado por las inhomogeneidades del campo magnético que produce una pérdida adicional en la señal, debido a la combinación de los efectos termodinámicos (T_2) y los producidos por el mismo campo (T_2')[22]. Pues se puede mostrar, que la señal es proporcional a la componente transversal de la magnetización[22] y satisface una

ecuación de la forma:

$$M_{\perp}(\vec{r}, t) = M_{\perp}(\vec{r}, 0)e^{-t/T_2^*}. \quad (1.13)$$

1.2.2. Gradiente-Eco

En esta técnica se ve involucrada la señal resultante de la aplicación de gradientes lineales de campo magnético[28], en particular si se tiene aplicado un campo magnético a lo largo del eje z de la forma

$$B_z(z, t) = B_0 + z \frac{\partial B_z}{\partial t}, \quad (1.14)$$

se tendrá una frecuencia de precesión que constará de dos términos. El primero de ellos asociado a la frecuencia de Larmor, relacionado con el campo estacionario, mientras que el segundo está relacionado con el gradiente de campo aplicado y en general dependerá tanto de la posición como del tiempo[28]. En el caso particular del campo (1.14), la frecuencia asociada al gradiente será de la forma

$$\omega_G(z, t) = \gamma z G(t). \quad (1.15)$$

La posición de los espines en esta clase de experimentos estará codificada mediante la frecuencia debido a la aplicación del gradiente, solo que en este caso, la señal debe ser medida en un rango suficientemente grande de t para obtener una reconstrucción adecuada de la densidad de espines[22] y la inversión en la polaridad del gradiente es utilizada para mapear valores positivos y negativos[22]. Funciona similar al Espín-Eco, solo que en lugar del pulso de π empleado en la Espín-Eco para generar el "eco", ahora el gradiente es quien cumple esa función.

1.3. Mecanismos de contraste

1.3.1. Ponderación de la densidad de espines

Si bien la señal en general será una función de los tres parámetros (ρ_0, T_1, T_2) [22], es posible minimizar los efectos de algunos de ellos y mejorar la señal procedente de los otros. Para poder ilustrar como se modela el mecanismo de contraste de ponderación de espines, supóngase un experimento de espín-eco con un pulso de 90° que tire el vector de magnetización al plano transversal. El contraste entre los dos tejidos proviene de la señal que se obtiene como solución a la ecuación de Bloch en un tiempo eco T_E y estará dado por la expresión

$$C_{AB} = \rho_{0,A}(1 - e^{-T_R/T_{1,A}})e^{-T_E/T_{2,A}^*} - \rho_{0,B}(1 - e^{-T_R/T_{1,B}})e^{-T_E/T_{2,B}^*}, \quad (1.16)$$

dato que existe una dependencia del tiempo eco y tiempo de repetición T_E y T_R , dicha expresión se puede maximizar con respecto a ambos parámetros. Para ponderar la densidad de espines[22] es necesario realizar las siguientes aproximaciones:

$$T_E \ll T_{2,A,B}^* \Rightarrow e^{-T_E/T_2^*} \rightarrow 1 \quad (1.17)$$

$$T_R \gg T_{1,A,B} \Rightarrow e^{-T_R/T_1} \rightarrow 0, \quad (1.18)$$

mediante tales aproximaciones el contraste entre los tejidos, es decir, la ecuación 1.16 se reduce a:

$$C_{AB} \simeq \rho_{0,A} - \rho_{0,B}. \quad (1.19)$$

Aunque evidentemente en 1.19 no hay dependencia explícita del tiempo eco y de repetición, en la práctica existe un error que no se puede ignorar. Aún cuando el T_E sea muy pequeño del orden de algunos milisegundos el T_2^* es típicamente de unos cientos de milisegundos lo que nos conduce a un porcentaje de error, además la intensidad máxima del gradiente disponible limita el valor mínimo del tiempo eco. Por otra parte, el tiempo de repetición tiene un máximo limitado por el tiempo de imagen disponible. Lo que en la práctica vuelve a la ponderación en la densidad de espines una técnica de contraste disponible solo para tejidos con T_2^* suficientemente grandes y T_1 suficientemente cortos.

1.3.2. Ponderación en T_1

Los tejidos blandos tienen valores distintos de T_1 lo que vuelve a la ponderación en T_1 una técnica poderosa en la diferenciación de tejidos. En este caso es necesario minimizar los efectos de la T_2^* , lo que corresponde a utilizar solo

$$T_E \ll T_{2,A,B}^* \Rightarrow e^{-T_E/T_2^*} \rightarrow 1, \quad (1.20)$$

lo que conduce a la ecuación para el contraste

$$C_{AB} = (\rho_{0,A} - \rho_{0,B}) - (\rho_{0,A}e^{-T_R/T_{1,A}} - \rho_{0,B}e^{-T_R/T_{1,B}}) \quad (1.21)$$

aunque exista una dependencia de la densidad de espines, la ecuación 1.21 se puede optimizar con respecto al tiempo de repetición, tomando la derivada y resolviendo para el tiempo de repetición,

obtenemos el tiempo óptimo

$$T_{R_{opt}} = \frac{\ln\left(\frac{\rho_{0,B}}{T_{1,B}}\right) - \ln\left(\frac{\rho_{0,A}}{T_{1,A}}\right)}{\left(\frac{1}{T_{1,B}} - \frac{1}{T_{1,A}}\right)} \quad (1.22)$$

1.3.3. Ponderación en T_2

Las imágenes ponderadas en T_2 se basan en las diferencias del decaimiento transversal de los tejidos. Sus valores característicos son del orden de decenas de milisegundos y es posible obtenerlo utilizando una secuencia espín-eco. Es necesario ponderar en T_2^* cuando existan diferencias en la susceptibilidad magnética local del campo entre los tejidos. Para disminuir la contribución de T_1 en 1.16 es necesario hacer la aproximación

$$T_R \gg T_{1A,B} \Rightarrow e^{-T_R/T_1} \rightarrow 0 \quad (1.23)$$

lo que conduce al contraste determinado por la expresión:

$$C_{AB} = \rho_{0,A} e^{-T_E/T_{2,A}^*} - \rho_{0,B} e^{-T_E/T_{2,B}^*}, \quad (1.24)$$

cuando se conocen por ejemplo, los valores de la densidad de espines entre dos tipos de tejidos, así como sus valores de T_2^* es posible realizar una gráfica del contraste como función del tiempo eco y de esta encontrar el valor óptimo para el tiempo eco.

1.4. Instrumentación

Un equipo de resonancia magnética esta constituido por los siguientes elementos:

1. Imán superconductor.
2. Gradientes de campo magnético.
3. Sistema de radiofrecuencia.
4. Sistema de adquisición y procesamiento de imágenes.
5. Equipo de cómputo.

Todos los elementos antes listados, se distribuyen en tres zonas:

- (a) **Área del imán.** Es el área destinada a la colocación del imán superconductor, los gradientes de campo magnético y el sistema de radio frecuencia, en esta sala es donde se coloca al sujeto que se realizará un estudio de imagen por resonancia magnética.

- (b) **Sala de control.** Es la región donde se localiza el sistema de cómputo donde se programan las secuencias de pulsos y desde la que se opera el resonador magnético, en ella se encuentra el sistema de adquisición y procesamiento de imágenes y el equipo de cómputo evidentemente. El operador del sistema de resonancia magnética nuclear, puede comunicarse con el paciente mediante un micrófono que transmite la comunicación al área del imán.
- (c) **Sala técnica.** En esta región se encuentra los sistemas de respaldo del imán principal, los gradientes de campo y el sistema de radiofrecuencia, como por ejemplo, el sistema de refrigeración, a ella se accesa cuando es necesario realizar alguna reparación o mantenimiento preventivo.

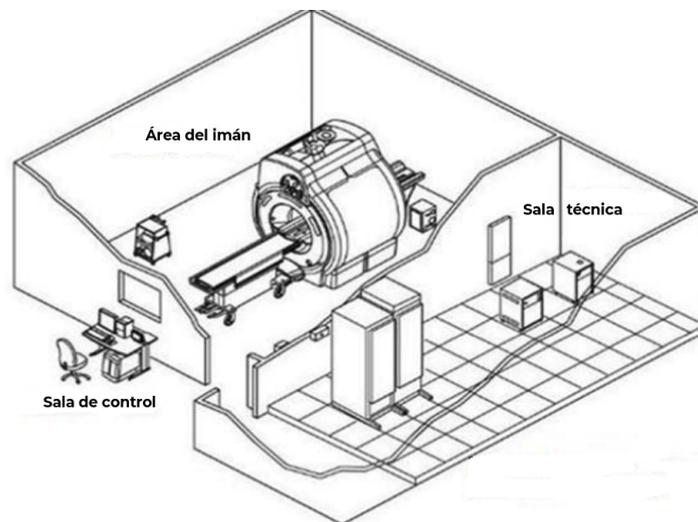


Figura 1.1: Esquema de distribución de un equipo de resonancia magnética nuclear.

La sala principal, donde se colocará el imán principal se encuentra aislada mediante una jaula de Faraday, que consiste en un recubrimiento de cobre y su objetivo es evitar interferencias que pudieran proceder del exterior[30], esta región se comunica con la sala de control mediante una ventana por la que el operador del sistema puede observar el desarrollo del estudio. El principal elemento en la sala principal es el imán, pues será el responsable de generar el campo magnético que inducirá la alineación de los espines nucleares en los átomos de hidrógeno del paciente u objeto a estudiar. Su potencia se mide en Teslas (T), donde $1T = 10^4 Gauss$. En la clínica regularmente los equipos tienen una potencia que va desde los 1.5T o 3T.

Por otra parte, las bobinas gradientes son electroimanes que se colocan de forma superpuesta al magneto principal y son las responsables de generar el campo magnético variable que se adiciona o sustrae al campo magnético de imán. principal

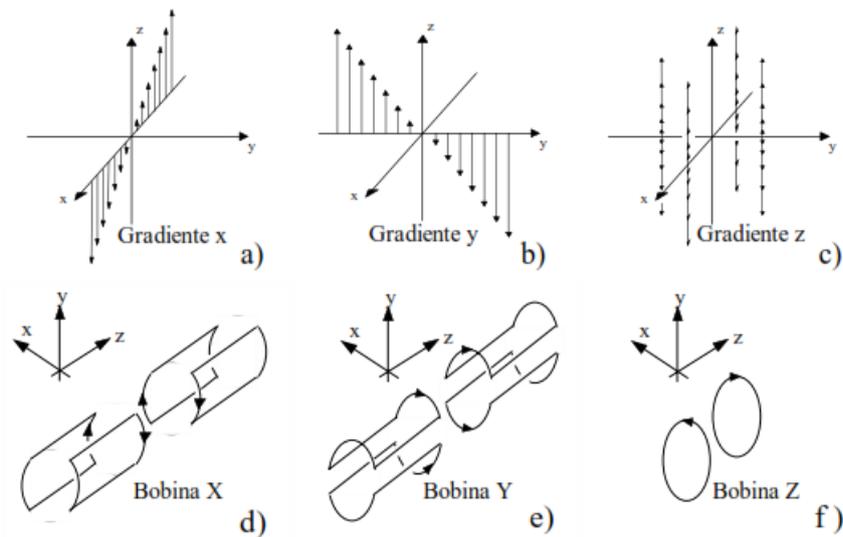


Figura 1.2: Esquema de funcionamiento de las bobinas gradientes en un sistema de resonancia magnética nuclear.

La función principal de las bobinas gradientes, es realizar la lectura, codificación de frecuencia y fases en los espines de la muestra.

El sistema de radiofrecuencia es el responsable de generar, transmitir y recibir los pulsos de radiofrecuencia. La unidad de señal de RF es la responsable de generar los pulsos de radiofrecuencia y procesa el eco captado por una antena receptora, un amplificador de potencia amplifica la energía de los pulsos y la señal de los ecos obtenidos por la antena receptora. Finalmente un sistema de antenas será responsable de transmitir la energía de los pulsos y recolectar los ecos, estas últimas se clasifican en: **antena de transmisión-recepción, antena de trasmisión y antena de recepción**. Las antenas suelen ser de distintas formas dependiendo la región anatómica que desea estudiarse, se pueden encontrar antenas para cabeza, rodilla, hombre, etcetera.

En la sala de control se encuentra la consola, donde se programan las secuencias de pulsos y se realiza la recolección de los datos. El equipo de cómputo puede componerse de dos estaciones una de ellas encargada de todo lo relativo a la modificación de los parámetros de adquisición de imágenes y su post procesamiento, en la segunda se realiza el procesamiento vía transformada de Fourier de la señal, para hacer la reconstrucción de las imágenes.

Finalmente, la sala técnica es el área donde comúnmente solo accesa el personal técnico de la empresa que suministra el equipo de resonancia magnética, en ella se revisan periódicamente los valores de volumen y presión del criogénico, por ejemplo.

Cuando se trata de adquisición de imágenes ponderadas en difusión, los movimientos que pueda realizar el paciente, por muy pequeños que sean pueden influir en la capacidad de detectar los efectos de movimiento del agua al difundirse, de modo que para obtener buena calidad en

este tipo de imágenes se utilizan secuencias de imagen ultra rápidas. Comúnmente se utilizan secuencias de eco espín de disparo simple (formación de una imagen completa 2D con un solo pulso de radiofrecuencia) o imágenes eco planares, debido a que su adquisición se realiza en fracciones de segundo[1] y su cociente de señal a ruido es relativamente alto, minimizando los posibles artefactos y ruido en las imágenes.

1.4.1. Optimización de los parámetros

El **valor b** es un parámetro importante, sobre todo cuando se trata de imágenes cerebrales, según la ecuación 2.14, un aumento en este parámetro genera un incremento en la ponderación de la difusión. Clínicamente el valor estándar utilizado es de 1000 s/mm^2 [1].

Los **gradientes de difusión** y los **gradientes de lectura** en una secuencia de imagen eco planar, son factores importantes en la calidad de las imágenes ponderadas en difusión, gradientes más intensos y rápidos generan mejores imágenes ponderadas en difusión y reducen el tiempo necesario para la formación de una imagen eco planar. Idealmente se busca que los gradientes tengan una gran amplitud y una gran velocidad de subida, sin embargo, hay que ser muy cuidadosos ya que variar rápidamente el campo magnético en el tiempo puede generar estimulación nerviosa periférica por la inducción de corrientes eléctricas. Es necesario también ser cuidadosos con las **corrientes de eddy**[32] que se pueden generar a medida que la potencia de los gradientes se incrementa, ya que este tipo de corrientes generan algunos artefactos en las imágenes, como pueden ser: escalamientos, corrimientos en la dirección de codificación de fase o truncamientos en la imagen[31]. Para reducir este problema se utilizan, gradientes de difusión bipolares, que tienen lóbulos positivos y negativos con la finalidad de anular las corrientes de eddy[32].

Otro parámetro importante que se optimiza es el **número de direcciones de codificación de difusión**, según un trabajo realizado por Jones (2006) mediante simulaciones Monte Carlo[33], es necesario al menos muestrear 20 direcciones independientes para obtener una estimación adecuada de la anisotropía y 30 direcciones si se quiere obtener una estimación adecuada de la orientación del tensor y la difusividad media. Sin embargo, cuando se busca realizar un estudio que permita observar la conectividad de regiones con estructuras de materia blanca más complejas se puede incrementar en número de direcciones.

Para generar las tractografías, la optimización de los parámetros es muy similar a la optimización para las imágenes por tensor de difusión, solo que en estos casos es necesario que la adquisición sea contigua en 3D, sin espacio entre las secciones, los voxeles deben ser isotrópicos. Los parámetros óptimos que regularmente se usan en un equipo de 3T se muestran en la tabla 1.1

Parámetros óptimos de adquisición	
Parámetro de adquisición	3T
Resolución espacial	2.0 × 2.0 × 2.0 mm
Matriz de adquisición	128 × 128 × 60
FOV	256 mm
Número de imágenes ponderadas en difusión	30
Número mínimo de imágenes ponderadas en difusión	1
Número de repeticiones	1
Valor-b	1000 s/mm ²
TE/TR	70 ms / <12 segundos
Tiempo total de adquisición	< 8 minutos

Tabla 1.1: Parámetros óptimos de adquisición para la obtención de imágenes ponderadas en difusión en un equipo de 3T.¹

¹Estos parámetros se proponen considerando que el sistema de resonancia magnética está equipado con una antena de cabeza de 8 canales y gradientes de 40mT/m, la adquisición se realiza de forma paralela con un factor de reducción de 2 y una adquisición parcial del espacio-k de 62.5%.

Capítulo 2

Difusión

2.1. Principio físico de la difusión

La difusión es un proceso natural mediante el cual se transporta masa, dicho proceso no involucra el movimiento en bulto de las partículas y se describe mediante la ley de Fick[34], donde se relaciona el flujo de la difusividad con la diferencia de concentración. Considérese una distribución de moléculas similares, donde algunas de ellas se pueden etiquetar, piense además que existen N de ellas por unidad de volumen, N por supuesto puede ser función de la posición. El flujo de partículas etiquetadas se obtiene mediante la ecuación:

$$\vec{\Phi} = -D\nabla N, \quad (2.1)$$

donde D es el coeficiente de auto-difusión¹. A la ecuación 2.1 se le conoce como la primera ley de Fick. Luego, si el número de partículas etiquetadas que atraviesan una superficie cerrada S se puede obtener mediante la ley de Gauss[35]

$$\int_S \vec{\Phi} \cdot d\vec{S} \quad (2.2)$$

dicho flujo debe ser equivalente a la tasa de decremento de las partículas etiquetadas dentro del volumen V que encierra la superficie S

$$\int_S \vec{\Phi} \cdot d\vec{S} = -\frac{\partial}{\partial t} \int_V N dV \quad (2.3)$$

¹Se utiliza la palabra auto-difusión por que las partículas que difunden son las mismas.

aplicando el teorema de la divergencia en el lado izquierdo de la ecuación 2.3

$$\int_S \vec{\Phi} \cdot d\vec{S} = \int_V \nabla \cdot \vec{\Phi} dV = -\frac{\partial}{\partial t} \int_V N dV \quad (2.4)$$

utilizando 2.1 para un volumen arbitrario, se obtiene la ecuación de difusión

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D \nabla^2 N \quad (2.5)$$

La descripción dinámica de una partícula browniana involucra procesos en equilibrio termodinámico y fuera de él[5]. Si una partícula cuya masa es significativamente más grande que la de las partículas que conforman el fluido en el que se encuentra inmersa, se puede observar que ésta sigue un movimiento rápido y aleatorio, incluso si la partícula y el fluido se encuentran en equilibrio térmico. El movimiento que describe la partícula browniana es debido entonces a los impulsos que recibe de las fluctuaciones energéticas provenientes de la naturaleza discreta de la materia y el flujo de las partículas tiene la característica de ir de lugares con una mayor concentración a otros de menor concentración[36].

Un ejemplo relativamente simple de difusión corresponde a la difusión libre de una partícula en un medio, en el que el desplazamiento cuadrático medio de la partícula sigue una distribución Gaussiana, a través de lo que se conoce como distribución de desplazamientos. Einstein estableció una relación explícita para el desplazamiento cuadrático medio[36] y el coeficiente de difusión

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt \quad (2.6)$$

2.1.1. Difusión y resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es útil cuando se busca estudiar el comportamiento difusivo de algunas sustancias en el cuerpo humano, ya que los procesos de difusión dependen en gran medida de la geometría de los objetos que se difunden[5].

Se vuelve una herramienta poderosa cuando se busca estudiar tejidos o muestras biológicas cuya longitud característica no es posible sondear mediante las técnicas convencionales de imágenes por resonancia magnética como lo son la ponderación por densidad de espines, T_1 o T_2 [5].

Para rastrear la difusión molecular del agua, se ha observado que el experimento más sensitivo es el espín-eco[39, 40], ya que se presenta una disminución o atenuación de la señal generada por el eco que produce el espín cuando se desfasa por movimiento traslacional de las partículas en el medio.

Para medir el coeficiente de difusión de una sustancia (un fluido compuesto por moléculas de agua, por ejemplo) se pueden etiquetar los espines de los núcleos de hidrógeno mediante la aplicación de un gradiente de campo magnético, lo que vuelve a la frecuencia de precesión y fase de las partículas una función de la posición. En las aplicaciones clínicas se utiliza una cantidad llamada "valor-b"[41] que es proporcional al cuadrado de la intensidad del campo gradiente, para caracterizar el nivel de sensibilidad inducido en la difusión de las partículas.

Stejskal y Tanner[37, 42] desarrollaron el modelo que actualmente es utilizado para sondear la difusión. Se utiliza una secuencia de espín-eco, donde los tiempos de duración del pulso gradiente dentro de la secuencia son cortos. Esto permite identificar claramente el tiempo de codificación o duración del pulso (δ) y el tiempo de difusión (Δ). Cuando el gradiente de difusión aplicado es pequeño, la difusión que ocurre al aplicarse el pulso es despreciable y se vuelve un caso particular que se puede analizar con más detenimiento. En este régimen el cambio en la fase inducido por el pulso gradiente esta dado por la expresión:

$$\phi_1 = -qx_1, \quad (2.7)$$

donde x_1 es la posición de la partícula cuando se aplica el primer pulso y se esta despreciando el efecto del campo estático B_0 puesto que es el mismo para todo el ensamble de partículas. En este caso particular $q = \gamma\delta G$, con G la intensidad del campo gradiente. Si ahora la partícula se encuentra en la posición x_2 al aplicarse un segundo pulso, el cambio neto en la fase vendrá dado por:

$$\phi_2 = -qx_2. \quad (2.8)$$

El cambio total en la fase que presenta la partícula estará dado por la expresión

$$\phi_2 - \phi_1 = -q(x_2 - x_1). \quad (2.9)$$

En el caso particular que no se presente cambio en la posición, es decir, cuando $x_2 = x_1$, no habrá cambios en la fase. La señal de todo el ensamble de espines puede sufrir una atenuación si todas las partículas se difunden aleatoriamente en el volumen que se ha excitado. La acumulación de fase generada por el primer pulso gradiente generalmente no podrá anular la disminución de fase que se presenta después de la aplicación del segundo pulso gradiente. Como consecuencia habrá una dispersión de la fase, que atenuará la señal debida a la incoherencia generada por las orientaciones de cada uno de los momentos magnéticos de los espines. Es más útil definir una nueva cantidad llamada atenuación, que se obtiene al dividir la señal de difusión atenuada, por la señal obtenida

sin la aplicación de los gradientes,

$$E(q) = \frac{S(q)}{S(0)}. \quad (2.10)$$

Al realizar esta operación se elimina la dependencia que pudiera existir en T_1 o T_2 y la dependencia en q , solo es atribuible a la difusión. La atenuación de la señal producida por la difusión en un experimento de resonancia magnética, se obtiene mediante la expresión:

$$E(q) = \int \rho(x_1) \int P(x_1, x_2, \Delta) e^{-iq(x_2-x_1)} dx_2 dx_1, \quad (2.11)$$

donde $P(x_1, x_2, \Delta)$ recibe el nombre de propagador de difusión, funcionando como una densidad de probabilidad que determina el movimiento de la partícula entre las posiciones x_1 y x_2 , y está relacionado con la densidad de espines mediante la expresión:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(x_1, x_2, t) = \rho(x_1). \quad (2.12)$$

A grandes rasgos nos dice que, para tiempos suficientemente largos, la probabilidad de encontrar a la partícula en cualquier posición siempre será la misma. Si la difusión es libre, el propagador es una función Gaussiana y se puede probar fácilmente que la Transformada de Fourier de una función Gaussiana es otra función Gaussiana, de modo que, la atenuación de la señal estará dada por $E(q) = e^{-q^2 D \Delta}$. Cuando se considere la duración de los pulsos, la relación se escribe como:

$$E(q) = e^{-q^2 D(\Delta - \delta/3)} = e^{-bD}, \quad (2.13)$$

donde $b = q^2(\Delta - \delta/3)$, es el mencionado "valor-b", claramente se ve la proporcionalidad cuadrada de la intensidad del gradiente. Mediante este modelo no es posible obtener como tal un coeficiente de difusión. Pero dado que sabemos cuánto vale el coeficiente para la difusión libre, es posible realizar experimentos para medir la diferencia entre la difusión de una sustancia en el cerebro (agua, por ejemplo) y la difusión libre, de modo que obtenemos lo que en la clínica se conoce como Coeficiente Aparente de Difusión (Apparent Diffusion Coefficient). Matemáticamente se obtiene mediante la ecuación:

$$\frac{I_2}{I_1} = e^{-b \cdot ADC}. \quad (2.14)$$

Donde I_1 e I_2 son las intensidades de las señales medidas con dos valores distintos de b respectivamente. Este modelo es muy funcional cuando la difusión de las partículas es en gran parte isotrópica. Sin embargo, cuando en su camino las moléculas de agua se encuentran frente a membranas o

macromoléculas que les impide la difusión libre, es necesario recurrir a un modelo más sofisticado y que generaliza lo antes descrito. Ese modelo corresponde al llamado **Tensor de Difusión**. Las Imágenes por Tensor de Difusión (DTI, Diffusion Tensor Imaging), han permitido generar mapas estructurales de la conectividad entre distintas zonas de la corteza cerebral.

2.1.2. Tensor de Difusión

Si el tejido donde se quiere sensibilizar la difusión mediante la aplicación de gradientes, tiene una citoarquitectura ordenada, un escalar no es suficiente para caracterizar la difusión, como se mencionó anteriormente es necesario un modelo tensorial más sofisticado[1]. Si se sigue utilizando una función de distribución Gaussiana, donde el movimiento no sea el mismo en cualquiera de las tres direcciones principales del marco de referencia del laboratorio, el tensor de difusión [43, 44] corresponderá a una matriz simétrica de 3×3 que caracterizará los desplazamientos tridimensionales,

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}, \quad (2.15)$$

de modo que la diagonal de la matriz corresponde a la difusividad a lo largo de los tres ejes principales, mientras que los elementos fuera de la diagonal son las correlaciones entre los desplazamientos de los ejes ortogonales. Los elementos fuera de la diagonal pueden tomar valores negativos puesto que las correlaciones lo pueden ser.

Para poder hacer una estimación del tensor de difusión, son necesarias una serie de transformaciones logarítmicas, que se obtienen por la señal ponderada en difusión mediante la regresión lineal o método de mínimos cuadrados en su versión matricial, lo que se debe realizar, es una generalización de la ecuación 2.14, donde el argumento de la exponencial será una matriz llamada "Matriz b ", como el tensor de difusión es simétrico, esta matriz b , también lo será. La ecuación 2.14 en su forma más general es:

$$\frac{I_2}{I_1} = \exp \begin{pmatrix} -b_{xx}D_{xx} & -b_{yy}D_{yy} & -b_{zz}D_{zz} \\ -2b_{xy}D_{xy} & -2b_{xz}D_{xz} & -2b_{yz}D_{yz} \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Para obtener el tensor es necesario tener una serie de imágenes ponderadas en difusión que se adquieren con la aplicación de gradientes no-colineales en direcciones no-coplanares.

Supongamos que ya se cuenta con el conjunto N de señales ponderadas en difusión. Sea \mathbf{X} , el vector de las transformaciones logarítmicas de las intensidades de la señal, \mathbf{B} la matriz con un

número de vectores fila igual al número de mediciones de la señal y seis vectores columna que tendrán la información de los valores de b , de cada medición,

$$\mathbb{B} = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & b_{yy}^1 & 2b_{yz}^1 & b_{zz}^1 \\ b_{xx}^2 & 2b_{xy}^2 & 2b_{xz}^2 & b_{yy}^2 & 2b_{yz}^2 & b_{zz}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{xx}^N & 2b_{xy}^N & 2b_{xz}^N & b_{yy}^N & 2b_{yz}^N & b_{zz}^N \end{bmatrix}. \quad (2.17)$$

Si \mathbf{D} es el vector que contiene las entradas de la matriz que conforman el tensor de difusión,

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yy} \\ D_{yz} \\ D_{zz} \end{bmatrix}. \quad (2.18)$$

La relación entre el conjunto de transformaciones logarítmicas de las señales medidas y los elementos que conforman el tensor de difusión se obtienen por la ecuación matricial:

$$\mathbf{X} = \mathbb{B}\mathbf{D}. \quad (2.19)$$

Si la matriz \mathbb{B} , tiene inversa, bastará con resolver $\mathbf{D} = \mathbb{B}^{-1}\mathbf{X}$, lo cual es posible cuando se tiene justamente un conjunto de seis señales medidas, lo que vuelve a \mathbb{B} una matriz cuadrada. Sin embargo, en la práctica se obtiene un conjunto de señales medidas mayor a 6, de modo que \mathbb{B} no es cuadrada y no es posible invertirla. Debe utilizarse el método de mínimos cuadrados², donde se busca el conjunto de parámetros que se ajustan mejor a la solución, del mismo modo que se hace en el caso de método ordinario de mínimos cuadrados. La ecuación que se debe resolver es:

$$\mathbf{D} = (\mathbb{B}^T\mathbb{B})^{-1}\mathbb{B}^T\mathbf{X}. \quad (2.20)$$

Se debe ser enfático, sobre la suposición en esta aproximación. Se asume que la varianza del ruido en cada señal medida es la misma, lo que generalmente no es verdad, ya que puede depender de la intensidad del campo aplicado.

²Ver Apéndice B

Parámetros Derivados del Tensor de Difusión

La razón por la que se vuelve importante generar modelos que permitan sondear la difusión de las partículas del tejido neural es que existen parámetros que se derivan de los modelos, que pueden llegar a interpretarse o asociarse con variaciones estructurales[45, 47] o patologías[46, 48]. En este apartado hablaremos de los parámetros que se derivan de las Imágenes por Tensor de Difusión. Se debe ser cuidadoso al definir las, ya que algunas definiciones podrían depender del Cociente de Señal a Ruido (SNR, Signal Noise Ratio), lo cual complica aún más su interpretación.

Anisotropía Fraccional

Matemáticamente el tensor es una matriz simétrica y es posible extraer de él algunos invariantes. La anisotropía fraccional[5] (FA, Fractional Anisotropy) es un parámetro ampliamente utilizado y se calcula tomando la varianza de los valores propios. Se define como:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, \quad (2.21)$$

donde $\langle \lambda \rangle$ corresponde a un tercio de la traza del tensor. La FA cuantifica la fracción del tensor cuyo comportamiento difusivo, solo es anisotrópico y como está normalizada, solo puede tomar valores entre cero (completamente isotrópica) y uno (completamente anisotrópica). Se ha observado que el comportamiento anisotrópico de la difusión se ve influenciado principalmente por un empaquetamiento denso de los axones, así como por las membranas axonales que obstaculizan la difusión perpendicular a la dirección de las fibras axonales[7].

Difusividad Axial

La Difusividad Axial (AD, Axial Diffusivity)[6] se denota como λ_{\parallel} y cuantifica la rapidez con que el agua viaja a lo largo de las fibras axonales:

$$\lambda_{\parallel} \equiv \lambda_1 > \lambda_2, \lambda_3. \quad (2.22)$$

Este parámetro se ha correlacionado con el daño axonal. En un estudio con ratones se observó una disminución en los valores de los parámetros, donde paralelamente a la cuantificación de la AD se realizó una inmunotinción de los neurofilamento no fosforilados que mostró el daño axonal[19].

Difusividad Radial

La Difusividad Radial (RD, Radial Diffusivity)[6], contrario a la axial, cuantifica la rapidez con que el agua se difunde a lo largo de una dirección perpendicular de las fibras axonales y se calcula mediante la ecuación

$$\lambda_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}. \quad (2.23)$$

Se ha observado que la difusividad radial se incrementa cuando existe un proceso de desmielinización. En particular, en estudios con ratones que congénitamente se sometieron a un proceso de desmielinización[7, 20], lo que ha sugerido el uso de este biomarcador como una herramienta útil que permita sondear procesos de desmielinización axonal.

Difusividad Media

Finalmente la Difusividad Media (Mean Diffusivity), como su nombre lo dice, es un promedio de los valores propios del tensor y en algunos casos se le puede considerar análogo al ADC[7].

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.24)$$

2.1.3. Imágenes por muestreo-q Generalizado

Aunque es posible obtener información importante del modelo de DTI, tiene ciertas limitaciones, una de ellas es la dificultad de resolver los cruces de las fibras dentro de un voxel[49, 50]. Sin embargo podemos valer nos de otras técnicas para volver más robusto nuestro estudio. Las Imágenes por muestreo-q Generalizado (GQI, Generalized q-sampling Imaging) son un método libre de modelo y buscan una solución a este problema particular. Para entender la diferencia entre las GQI y las DTI, imaginemos que los axones son como las tuberías de una ciudad. Si las tuberías están en óptimas condiciones, habrá una tasa de flujo de agua muy similar en toda la ciudad, incluso si hubiera zonas donde la cantidad de agua que fluye variara un poco. Los parámetros que extraemos del tensor cuantifican la difusividad y son buenos detectando si la estructura se mantiene íntegra. Por otra parte, las GQI generarán nuevos parámetros que se pueden interpretar como una densidad de difusión, la cual, siguiendo la analogía de las tuberías será buena cuantificando la conectividad ya que medirá la cantidad total de agua que se difunde. De modo que si la FA pudiera no variar entre individuos, la densidad sí podría cambiar sustancialmente.

Las GQI se construyen mediante la relación que subyace entre el desplazamiento de la difusión y la señal de los experimentos de resonancia magnética a través de una Transformada de Fourier

que genera una función de densidad de espines (SDF, Spin Distribution Function)[51]. Combinando las imágenes generadas en el espacio-k y espacio-q, aplicando la ecuación:

$$s(\vec{k}, \vec{q}) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi\vec{k}\cdot\vec{r}} \int P_{\Delta}(\vec{r}, \vec{R}) e^{-i2\pi\vec{q}\cdot\vec{R}} d\vec{R} d\vec{r}, \quad (2.25)$$

donde \vec{r} es la coordenada del voxel y \vec{R} es el desplazamiento generado por la difusión. La reconstrucción del espacio-k genera una imagen ponderada por difusión, que llamaremos $W(\vec{r}, \vec{q})$, con el propagador promediado en cada voxel observado

$$W(\vec{r}, \vec{q}) = \int \rho(\vec{r}) P_{\Delta}(\vec{r}, \vec{R}) e^{-i2\pi\vec{q}\cdot\vec{R}} d\vec{R}. \quad (2.26)$$

Introduciendo una SDF, que etiquetaremos como $Q(\vec{r}, \vec{R})$, que se calcula escalando el propagador promedio

$$Q(\vec{r}, \vec{R}) = \rho(\vec{r}) P_{\Delta}(\vec{r}, \vec{R}). \quad (2.27)$$

La SDF debe ser real, de modo que $W(\vec{r}, \vec{q})$ debe ser simétrica en el espacio-q, es decir se debe cumplir que $W(\vec{r}, \vec{q}) = W(\vec{r}, -\vec{q})$ y se obtendrá aplicando una transformada coseno, que garantiza una función real,

$$Q(\vec{r}, \vec{R}) = \int W(\vec{r}, \vec{q}) \cos(2\pi\vec{q} \cdot \vec{R}) d\vec{q}. \quad (2.28)$$

Estimando la cantidad de espines que se difunden a lo largo de una dirección particular \hat{u} , obtenemos una función de densidad de espines que etiquetaremos como $\psi_Q(\vec{r}, \vec{u})$:

$$\psi_Q(\vec{r}, \vec{u}) = \int_0^{L_{\Delta}} Q(\vec{r}, L\vec{u}) dL, \quad (2.29)$$

donde L_{Δ} es la longitud de muestreo de difusión. En la ecuación 2.29 vemos claramente que la SDF es una función de distribución de la orientación (ODF, Orientation Distribution Function), combinando 2.28 y 2.29, obtenemos:

$$\begin{aligned} \psi_Q(\vec{r}, \vec{u}) &= \int_0^{L_{\Delta}} \int W(\vec{r}, \vec{q}) \cos(2\pi\vec{q} \cdot L\hat{u}) d\vec{q} dL \\ &= L_{\Delta} \int W(\vec{r}, \vec{q}) \text{sinc}(2\pi\vec{q} \cdot L\hat{u}) d\vec{q} \end{aligned} \quad (2.30)$$

Parámetros Derivados de las GQI

La FA, que se deriva del tensor de difusión, es una cantidad que se calcula para toda una población de fibras dentro de un voxel. Los parámetros de la difusividad son sensibles a las

patologías mientras que la nueva métrica extraída de las mediciones de la densidad es más sensible a diferencias fisiológicas individuales.

Anisotropía Cuantitativa

En el caso de las GQI, se define un nuevo parámetro llamado Anisotropía Cuantitativa (QA, Quantitative Anisotropy), que cuantifica la anisotropía para cada población de fibras, de modo que puede ofrecer un valor diferente para cada una de ellas. Es una orientación de fibras en la que cada pico de la orientación define un valor y se calcula tomando la diferencia entre el valor de la SDF a lo largo de una dirección dada, \hat{a} , y la componente isotrópica de la difusión de fondo $I(\psi_Q)$

$$QA(\hat{a}) = Z_0[\psi_Q(\hat{a}) - I(\psi_Q)], \quad (2.31)$$

donde Z_0 es una constante de escalamiento y para estimar la componente isotrópica se usa el valor mínimo de la ψ_Q .

La QA puede servir como un filtro cuando se presentan cruces entre las fibras, sin embargo, como se escala con la densidad de espines y la señal de las imágenes por resonancia magnética tiene unidades arbitrarias. Se generan problemas de consistencia al comparar los valores entre distintos escaneos. La solución propuesta para este problema consiste en normalizar el valor máximo de la QA de un sujeto a 1, de modo que los valores obtenidos en otros individuos sean más comparables. Cuando se normaliza, el nuevo parámetro se etiqueta como Anisotropía Cuantitativa Normalizada (NQA, Normalized Quantitative Anisotropy) y debemos señalar que al calcularlo se está suponiendo que todos los sujetos de estudio tienen el mismo empaquetamiento del cúmulo de materia blanca.

Clínicamente la QA no se ha correlacionado con algún proceso que implique cambios estructurales, su principal virtud es ayudar a resolver los problemas que se presentan al medir la FA (derivada del tensor de difusión) en voxels donde hay cruces de fibras, en estos casos los valores de la FA pueden verse disminuidos, mientras que los valores de la QA no se ven tan afectados.

2.1.4. Reconstrucción Difeomórfica del espacio-q

Para poder generar un análisis de conectometría que es una de las piezas fundamentales de este trabajo, debemos hablar del método libre de modelo llamado Reconstrucción Difeomórfica del espacio-q (QSDR, Q-space Diffeomorphic Reconstruction)[18]. La finalidad de utilizar un mapeo difeomórfico es poder llevar las imágenes ponderadas en difusión a un espacio plantilla, donde

es posible hacer estudios comparativos entre sujetos. Sin ahondar en los detalles matemáticos, un mapeo difeomórfico se formula mediante la relación $\phi(\vec{r}_s) = \vec{r}_t$, donde ϕ es una función de mapeo ($\phi : R^3 \rightarrow R^3$), \vec{r}_s son las coordenadas en el espacio del sujeto y \vec{r}_t son las coordenadas en el espacio plantilla, debe existir ϕ^{-1} y ambas funciones deben ser diferenciables.

Para poder calcular la SDF como se esta mapeando de un espacio a otro debe garantizarse que la difusión de espines sea una cantidad conservada. En el espacio del sujeto se modela un patrón de difusión en términos de una función de densidad que nos determina el número de espines que cambian de posición en un tiempo dado $Q(\vec{r}_s, \vec{r}'_s)$ y se procede del mismo modo en el espacio plantilla $Q(\vec{r}_t, \vec{r}'_t)$. Matemáticamente la conservación de la difusión de espines se representa por la ecuación:

$$Q_s(\vec{r}_s, \vec{r}'_s) dr_s^3 = Q_t(\vec{r}_t, \vec{r}'_t) dt^3. \quad (2.32)$$

La matriz jacobiana $J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)$, se puede considerar constante cuando los espines sufren un desplazamiento entre las posiciones \vec{r}_t y \vec{r}'_t , es decir, $J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t) \approx J_{\phi^{-1}}(\vec{r}'_t)$, por esta razón el cociente de los diferenciales de volumen de ambos espacios se puede sustituir por el determinante del jacobiano $|J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)|$, obteniendo la ecuación:

$$Q_s(\vec{r}_s, \vec{r}'_s) = Q_t(\vec{r}_t, \vec{r}'_t) |J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)|^{-1}. \quad (2.33)$$

Mediante la función de densidad $Q_s(\vec{r}_s, \vec{r}'_s)$, se puede obtener la SDF en el espacio del sujeto

$$\psi_s(\vec{r}_s, \vec{u}) = \int_0^L Q(\vec{r}_s, \vec{r}_s + r\vec{u}) dr, \quad (2.34)$$

donde \vec{u} es la dirección de muestreo y L la longitud de difusión. Debido al efecto de escalamiento de la variable r en el espacio plantilla, se tiene que calcular la SDF, por el ecuación:

$$\psi_t(\vec{r}_t, \vec{v}) = \int_0^L Q_t(\vec{r}_t, \vec{r}_t + \|J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)\vec{v}\|^{-1} r\vec{v}) dr. \quad (2.35)$$

El jacobiano en el argumento de la densidad cancela el efecto de escalamiento en el mapeo. Utilizando la conservación de la densidad de espines podemos calcular la densidad de espines en el espacio plantilla utilizando la SDF de los sujetos,

$$\psi_t(\vec{r}_t, \vec{v}) = \int_0^L Q_s(\phi^{-1}(\vec{r}_t), \phi^{-1}(\vec{r}_t + \|J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)\vec{v}\|^{-1} r\vec{v})) |J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)| dr. \quad (2.36)$$

Aproximando en serie de Taylor el desplazamiento de la Q_s , se obtiene una relación aproximada

entre la densidad de espines en el espacio del sujeto y la densidad en el espacio plantilla,

$$\psi_t(\vec{r}_t, \vec{v}) = \psi_s \left(\phi^{-1}(\vec{r}_t, \frac{J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)\vec{v}}{\|J_{\phi^{-1}}(\vec{r}_t)\vec{v}\|}) \right) \quad (2.37)$$

2.2. Conectometría o tractografía correlacional

La conectometría o tractografía correlacional es un método que rastrea segmentos de fibras de materia blanca que se correlacionan con alguna variable de estudio, utilizando pruebas de permutación para obtener las inferencias estadísticas.

El análisis se realiza a partir del concepto de conectoma local, que es el grado de conectividad entre voxels adyacentes dentro de algún cúmulo de materia blanca, definido a partir de la densidad de espines de difusión[2].

Dentro de cada voxel las direcciones de las fibras locales, de un atlas de difusión de imágenes por resonancia magnética común, indican las direcciones principales sobre las que se hará el muestreo de las magnitudes de las funciones de distribución de espines, como propiedades del conectoma local.

Los conectomas locales se calculan por la densidad de espines anisotrópicos que se difunden a lo largo de la orientación de fibra utilizando la ecuación:

$$\Psi(\hat{u}) - iso(\Psi). \quad (2.38)$$

Donde Ψ es la función de distribución de espines del sujeto, reconstruida por la QSDR en un determinado voxel, \hat{u} es la dirección de la fibra local proporcionada por el atlas e $iso(\Psi)$ es la difusión isotrópica de la función de distribución de espines, que se obtiene tomando el valor mínimo de la función de distribución de espines.

El conjunto de conectomas locales de un sujeto se arregla como un vector fila y al conjunto de vectores fila con la información de los conectomas de varios sujetos se les arregla en una matriz, llamada matriz de conectomas locales. Esquemáticamente se tiene entonces, que en cada fila esta la información que corresponde a los conectomas locales de un sujeto, mientras que en cada columna la dirección de fibra común determinada por el atlas.

Es importante señalar que la magnitud de las funciones de distribución de espines en las direcciones de las fibras locales, son utilizadas como medidas del conectoma local, evidentemente dentro de un voxel se pueden tener múltiples poblaciones de fibras, sin embargo cada población se podrá identificar por su dirección de fibra y tendrá su valor de conectoma local único.

La conectometría utiliza un paradigma de rastreo de diferencia y es un análisis inspirado principalmente en el proyecto denominado "Conectoma Humano"(<http://www.humanconnectomeproject.org/>)[52, 53].

A diferencia del conectoma humano donde se han utilizado estudios funcionales y estructurales de resonancia magnética como la resonancia magnética funcional y tractografía, donde esta última mediante algoritmos de reconstrucción, realiza mapeos de las conexiones entre dos extremos distantes, se construye a partir de un concepto fundamental llamado conectoma.

En comparación con las DTI que pueden encontrar patrones de conectividad global, al analizar los conectomas, es decir, estudiar la conectometría se pueden sondear los patrones de conectividad local con la finalidad de encontrar secciones de los tractos que sea posible asociar con variables de estudio. El conjunto de conectomas formará un mapa de conexión cerebral de los sujetos que se analicen.

Para implementar el análisis comparativo, la reconstrucción de las imágenes ponderadas en difusión se realiza en un espacio común a todos los sujetos de estudio, en particular se utiliza el espacio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI space por sus siglas en inglés)[54] y se realiza mediante la reconstrucción Difeomórfica del Espacio Q, ya que dicho método permite mapear las funciones de distribución de espines de cada individuo en el espacio del MNI.

La función de mapeo se calcula usando un registro no-lineal entre el mapa de anisotropía del individuo y el mapa de anisotropía en el espacio del MNI[55].

La hipótesis central en la que se sustenta la conectometría es que la asociación entre los conectomas locales y la variable que se este estudiando tenderán a propagarse a lo largo de un cúmulo de fibra común, dicha hipótesis se prueba mediante el rastreo de los conectomas locales que muestran una asociación local con la variable de estudio a lo largo de un cúmulo de fibras y se compara la longitud de esos tractos con los que se obtienen de una distribución nula.

Como los vectores fila de la matriz de conectomas locales son independientes entre sí, cuando se les aplica bootstrapping³ se genera una distribución. Análogamente si se permutan⁴ los vectores fila se genera una distribución nula.

Posteriormente, se analizan de forma independiente asociaciones positivas y negativas, para ello los conectomas locales con coeficientes ya sea menores en el caso de las negativas y mayores en las positivas, a algún límite bien definido, se filtran. Los límites umbrales en ambos casos se determinan automáticamente usando el umbral de Otsu[56].

Ambas asociaciones pueden contener hallazgos positivos verdaderos y hallazgos positivos

³Ver Apendice D

⁴Ver Apendice C.

falsos. Los positivos verdaderos se observan de la matriz de conectomas locales no permutados, mientras que los hallazgos falsos positivos se observarán en ambas matrices, la permutada y no permutada.

Se utiliza un algoritmo de rastreo[57], colocando 10 semillas por conectoma local en su respectivo voxel para realizar el rastreo. Se utiliza un conjunto N determinado de matrices de conectomas locales obtenidas por bootstrapping y otro conjunto de igual tamaño de matrices de conectomas locales obtenidas por permutaciones. En el caso particular de trabajo $N=50,000$.

La hipótesis nula para cada tracto, supone que, la longitud de un tracto conectado a lo largo de coeficientes sustanciales en la condición no permutada no puede ser más larga que la de la condición permutada.

En virtud de que el estudio de conectometría analiza las conexiones de múltiples tractos en todo el espacio cerebral se utiliza una tasa de descubrimientos falsos o FDR (False Discovery Rate por sus siglas en inglés) para rechazar las hipótesis nulas e identificar los cúmulos de fibra con una FDR significativa.

Para estimar la FDR, se utilizan los histogramas de longitud, donde la FDR corresponde al área bajo la curva del histograma correspondiente a la distribución de las no permutadas.

En general la matriz de conectomas es de tamaño $n \times m$ donde n es el número de pacientes y m el número de conectomas locales, que depende de la resolución a la que se este trabajando. Cuando la resolución es de 2mm, m se encuentra cercano a los 80,000 y si se trabaja a una resolución de 1mm $m \approx 900,000$.

Capítulo 3

Lenguaje

Aunque el ser humano no es la única especie capaz de comunicarse, la estructura con la que se ha dotado al lenguaje a lo largo de la evolución en cualquiera de los distintos idiomas: español, inglés, francés, etcétera; lo vuelve único en su tipo, es una de las pocas especies conocidas en el planeta, que cuenta con un sistema de comunicación tan sofisticado. Analizar y tratar de entender cuales son los procesos que tienen lugar en el cerebro para ejecutar dicho sistema de comunicación, ha conducido a generar distintos modelos, algunos de los cuales tienen su origen apartir del estudio de patologías[58].

Para comenzar a desentrañar el misterio que acompaña al funcionamiento del lenguaje, se han utilizado técnicas de imagen por resonancia magnética, entre las cuales destacan las imágenes funcionales o la tractografía, ésta última permite escudriñar las conexiones entre las distintas regiones corticales.

3.1. Vías Dorsales y Ventrales del Lenguaje

Hickok y Poeppel en el año 2000, propusieron un modelo de organización que se asemejaba al sistema visual[63, 64]. Postula que la percepción del lenguaje se gesta en los campos auditivos del giro temporal superior, funcionando bilateralmente de forma asimétrica. Una vez la información se encuentra adentro, el procesamiento cortical diverge en dos vías, una ventral que mapea los sonidos sobre los significados y una dorsal que mapea los sonidos sobre la base de una representación articularia. Considerando además cierto grado de bi-direccionalidad en ambas vías.

Sin embargo, ellos mismos, consideraron poco probable tener una comprensión completa de la organización del lenguaje, si solo se logra identificar sistemas de procesamiento específicos. Su argumento se basa en que el procesamiento del lenguaje puede ser visto como un conjunto de transformaciones sobre la representación (no necesariamente lineales). Por ejemplo, cuando un

estímulo acústico, se mapea sobre una representación conceptual (comprensión) o si se mapea la representación conceptual a una secuencia de gesticulaciones (producción). Una consecuencia inmediata de este enfoque, es que los sistemas neuronales involucrados en alguna tarea, dependerán de sobre que representación se este mapeando. Por ejemplo, si hay un estímulo de entrada auditivo y se esta mapeando sobre una representación conceptual se verán involucradas un conjunto de tareas que no son las mismas que se involucrán al mapear el mismo estímulo sobre una representación motora-articulatoria. Sin embargo, nada imposibilita que las etapas del mapeo en estas dos tareas se puedan compartir, aunque al final divergen debido a las diferentes necesidades del proceso final del mapeo.

Los conceptos Dorsal y Ventral se centran en los conceptos del "Qué" y "Dónde". En el sistema visual, la vía ventral que se proyecta en la región inferior temporal se involucra en el procesamiento de la identidad del objeto (qué), mientras que la vía dorsal proyectada en la región parietal, se involucra en el procesamiento de la localización del objeto (dónde), aunque con la acumulación de más información. La vía dorsal evolucionó y al ser insuficiente su descripción como la vía del "dónde", ahora se considera como una vía de integración motora-visual, lo que la vuelve una vía que computa la transformación de coordenadas.

En el caso del sistema auditivo se tiene un consenso sobre la vía ventral, como la vía "qué", mientras que la dorsal aún se encuentra en debate, algunos investigadores, la consideran como en el caso visual, una vía "dónde", mientras que otros, consideran que se encarga de rastrear los cambios en el espectro de frecuencias de los estímulos auditivos en el tiempo.

3.1.1. Vías Ventrales

En este modelo de organización del lenguaje, la vía ventral se conceptualiza como en el sistema auditivo, como la vía del "qué" convirtiendo la información sensorial en un formato adecuado para el cómputo lingüístico. Es muy probable que la vía funcione en distintos niveles, ya que probablemente es la interfaz entre lo que se escucha y su representación léxica, o puede ser la interfaz entre los elementos que conforman el léxico y el sistema que computa esos elementos, permitiendo generar una morfología (estructura interna de las palabras) y sintaxis (orden y función de las palabras en las oraciones).

En síntesis, la vía ventral se involucra en la comprensión en el amplio sentido de la palabra, que va desde el sonido, hasta darle sentido a lo que se escucha, aunque es probable que el procesamiento acústico-fonético también tenga etapas dentro de la vía dorsal. En este modelo, lo que en el clásico se denomina percepción del habla, se conoce como procesamiento acústico-fonético.

Cuando se examina desde la perspectiva de una tarea de comprensión auditiva, se descubre que la región cortical involucrada es el giro superior temporal bilateralmente. La figura 3.1 muestra un comparativo entre el fascículo arcuato clásico y un modelo de asociación un tanto más sofisticado propuesto por Catani, *et al.* (2005)[65].

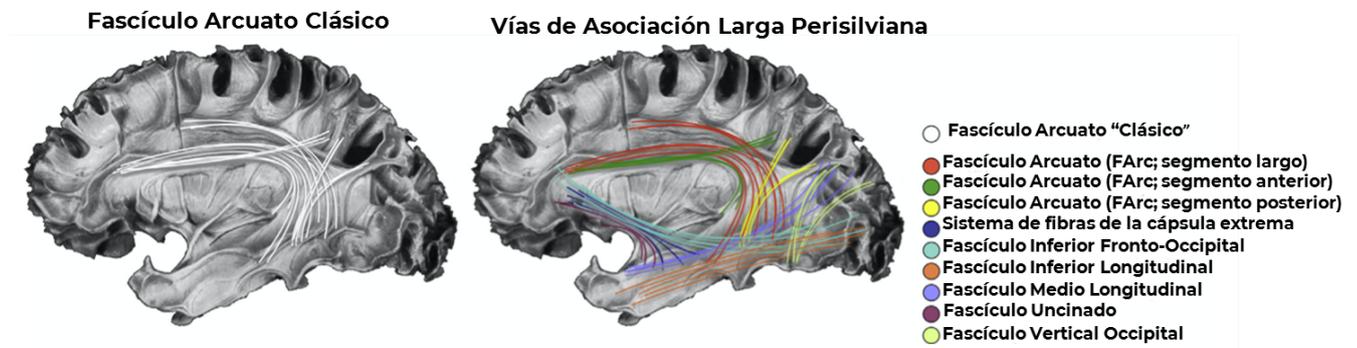


Figura 3.1: En la parte izquierda un esquema del fascículo arcuato clásico, en el derecho el modelo de asociación de vías largas perisilviana propuesto por Catani *et al.* (2005).¹

3.1.2. Vías Dorsales

La vía dorsal define una "red de integración sensorial-motora" y dicha definición se fundamenta en el desarrollo de los niños, cuando aprenden a articular los sonidos del habla en algún contexto lingüístico y suponen que debe existir un mecanismo mediante el cual la representación sensitiva del habla que escucha un infante, cuando otro niño habla, se debe almacenar y cuando se intenta articular alguna palabra, los niños la pueden comparar, con esa representación base almacenada de modo que si su articulación no se ajusta a la información almacenada la cambiará para incrementar el grado de similitud.

Los tractos que se consideran como los más importantes en la vía dorsal son: el Fascículo Arcuato (FAr), y parte del Fascículo Superior Longitudinal (FSL), que conectan la corteza frontal (CF) y la corteza temporal (CT). El FSL se ha dividido en tres cúmulos distintos de fibras, en analogía con los encontrados en el macaco (FSL I,II,III)[66, 67].

La figura 3.2 muestra un esquema de conectividad de las vías ventrales y dorsales, con las regiones que interconectan.

¹Imagen extraída del trabajo de Tremblay & Dick. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004>.

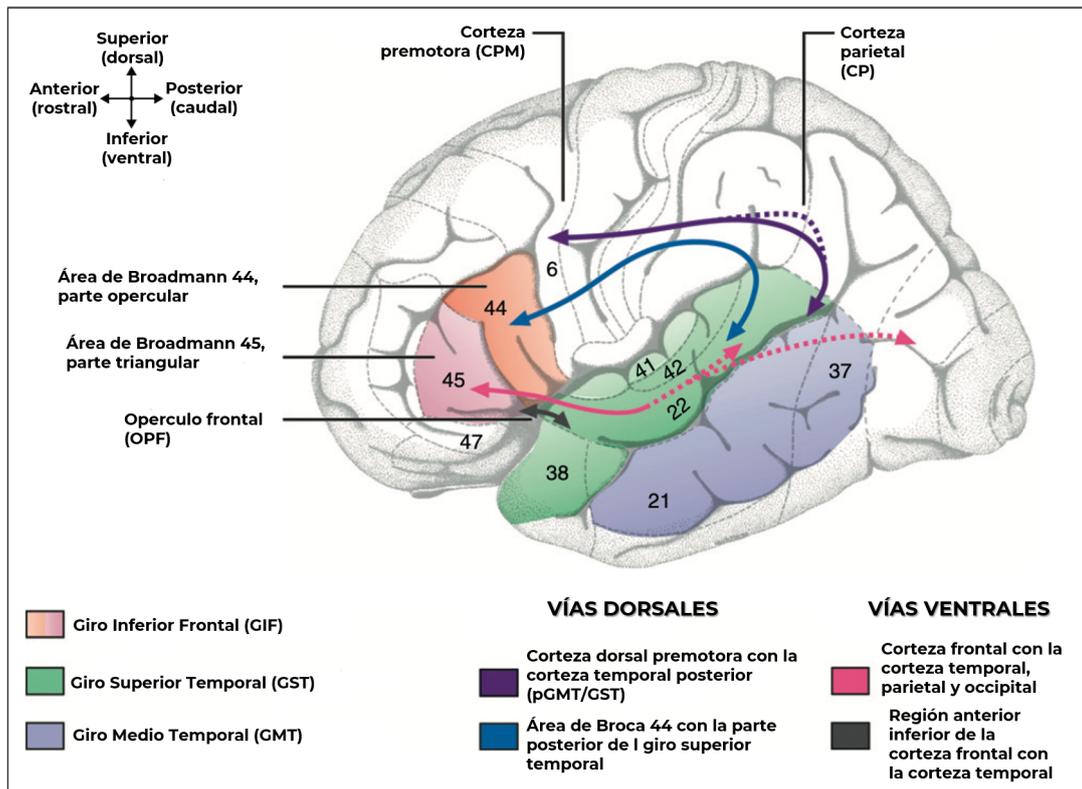


Figura 3.2: Representación de las vías ventrales y dorsales. En la parte inferior derecha se señalan las regiones que conectan.²

En síntesis, las regiones y sus cúmulos de fibras de interconexión se presentan en las tablas 3.1 y 3.2.

Vías Dorsales	
Cúmulo de fibras	Regiones
Fascículo Arcuato	Broca → Wernicke
Fascículo Superior Longitudinal	Giro Medio Temporal → Corteza Dorsal Premotora
Fascículo Superior Longitudinal II	Corteza Frontal → Giro Angular
Fascículo Superior Longitudinal III	Corteza Frontal → Giro Supramarginal
Fascículo Superior Longitudinal tp	Giro Angular → Corteza Temporal

Tabla 3.1: Cúmulos de fibras y regiones cerebrales que se conectan dorsalmente

²Imagen extraída del trabajo de Angela D Friederici and Sarah ME Gierhan. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002>

Vías Ventrales	
Cúmulo de fibras	Regiones
Fascículo Uncinado	Corteza Frontal Inferior Anterior → Corteza Temporal Anterior
Cápsula Externa o Fascículo Inferior Fronto-Occipital	Corteza Frontal → Parte Posterior de la Corteza Temporal, Corteza Occipital y Corteza Parietal

Tabla 3.2: Cúmulos de fibras y regiones cerebrales que se conectan ventralmente

3.2. Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje y Trastornos del Espectro Autista

3.2.1. Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje

Los trastornos en el desarrollo del lenguaje (TDL) han recibido distintos nombres, debido a las características heterogéneas que los determinan, recientemente llamados “Trastornos Específicos del Lenguaje” [15]. Además se han intentado hacer subclasificaciones, algunas distinguiendo entre trastornos expresivos y receptivos, mientras que otras se han enfocado en problemas gramaticales o de vocabulario. Ha sido un trabajo complicado hacer estas subclasificaciones, por que además se ha encontrado una fuerte dependencia en la edad y el historial académico. El Manual de Diagnóstico Estadístico de Desórdenes Mentales en su versión 5 (DSM-5), ha tratado de conceptualizar el problema de una forma simple, introduciendo la definición de *Desórdenes del Lenguaje* dentro de una categoría más general de los desórdenes de comunicación, sin embargo, hay un consenso bien establecido de que los Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje involucran un amplio espectro de impedimentos subyacentes, entre habilidades no verbales, pérdidas de habilidades sociales, déficit de atención, hiperactividad, dificultades motoras y problemas de alfabetización.

Por otro lado existe un buen número de condiciones que por sí mismas involucran problemas en el desarrollo del lenguaje, entre las que destacan el Síndrome de Down, Trastornos del Espectro Autista y pérdida de audición. Evidentemente la adquisición del lenguaje en los niños se ve en gran medida influenciada por su ambiente, un niño que escucha español, aprenderá español, mientras que un niño que escuche inglés aprenderá inglés, sin embargo un déficit ambiental no es un factor que predetermine un TDL. Los factores de riesgo para desarrollar un TDL incluyen el consumo de alcohol y cigarro durante el embarazo, nacimiento prematuro y un bajo puntaje en la prueba de Apgar.

Existen teorías, donde la memoria a corto plazo se considera un factor significativo para los

TDL[69]. Cuando un niño escucha una palabra o una frase, necesita almacenarla en su memoria por un lapso de tiempo, para poder transferirla a su memoria a largo plazo, se ha observado que los niños con TDL tienen dificultades al repetir palabras sin sentido, lo que corresponde al proceso de aprendizaje de nuevas palabras y esta tan bien establecido que se ha sugerido utilizarlo como un marcador en las pruebas de diagnóstico.

Como ya se mencionó, existen trastornos que co-existen con los TDL, el que aparece con mayor frecuencia, es la dislexia. Aproximadamente el 50 % de niños con TDL se diagnostican con Dislexia[70], sin embargo, no todos los niños con TDL desarrollan dificultades literarias, lo que podría deberse a una severidad menor en su padecimiento.

Los TDL pueden llegar a traslaparse con los trastornos del espectro autista (TEA), ya que la mayoría de veces, se tienen dificultades con las habilidades sociales y problemas con su comportamiento. De igual modo es posible categorizarlos en tres grupos[71] Déficit únicamente-expresivos, Déficit Mixto Receptivo-Expresivo y Déficits de procesamiento de orden superior.

3.2.2. Trastornos del Espectro Autista

Antecedentes Históricos en México

Los trastornos del espectro autista (TEA) en México, son problemas, cuyo abordaje no tiene tanto tiempo. Se comenzó a hacer conciencia de tales problemas en los años 70, cuando familias en el interior de la república comenzaron a buscar tratamientos para sus pacientes con TEA, teniendo que viajar a la ciudad de México para poder buscar ayuda. Sin embargo, en esa década aún no se tenía un conocimiento adecuado del trastorno, con regularidad se diagnosticaban erróneamente y con frecuencia se enviaba a los pacientes (niños) a escuelas especiales donde eran abordados otros tipos de desórdenes, provocando una mala atención.

Considerando las décadas entre los años 70 y 90 como una primera fase del TEA en México, donde inicialmente se conceptualizó al TEA como un trastorno psiquiátrico, por la Secretaría de Salud del país y era atendido únicamente en el Hospital Psiquiátrico Infantil por el Dr. Juan N. Navarro, el tratamiento se abordaba desde una perspectiva psicodinámica³. Sin embargo, y como en la mayoría de los problemas de nuestro país, una solución más congruente provino de la organización de las familias con pacientes, creando el "Centro Educativo Domus" una organización sin fines de lucro que ofrecía análisis de conducta aplicada (ABA), una metodología exitosamente aplicada en Estados Unidos enseñando comportamientos apropiados a personas con TEA[72, 73].

³La terapia psicodinámica se deriva del psicoanálisis, modificándola para un tratamiento más expedito, focalizando la intervención en función de los conflictos del paciente y su diagnóstico.

Posteriormente con el apoyo del gobierno Japones, se aperturo el "Centro para el Autismo" en la Universidad Intercontinental de la Ciudad de México y en 1990 abre sus puertas la Clínica Mexicana de Autismo y Trastornos del Desarrollo (CLIMA), que comienza a ofrecer tratamiento basado en evidencias, integrando la prueba ABA, promoviendo la integración de los niños con TEA al sistema educativo y social.

La segunda fase del TEA en México se establece entre el año 2000 y el presente, donde CLIMA ha continuado con su labor y se han venido desarrollando a lo largo de ese periodo de tiempo congresos internacionales del tema, donde han participado expertos de todo el mundo, creandose más centros de atención inspirados por CLIMA y su modelo de atención. A pesar de los logros que se han tenido con el paso del tiempo, actualmente es difícil encontrar datos epidemiológicos de este trastorno, el único con el que se cuenta actualmente es el trabajo publicado en 2016 por Fombonne *et. al*[11].

Características y Clasificación

El TEA se clasifica como un Trastorno Generalizado del Desarrollo de acuerdo a la CIE-10⁴. El nombre fue propuesto por Lorna Wing[74] para cubrir un espectro que abarca desde el TEA severo acompañado de un profundo retraso mental, hasta el TEA altamente funcional.

Segun la DMS-V, el TEA presenta deficiencias en la comunicación e interacción social en varios contextos manifestado por:

- Deficiencias en la reciprocidad socioemocional.
- Deficiencias en la conductas comunicativas no verbales.
- Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones.

Su gravedad se basa en los deterioros de la comunicación social y los patrones de comportamiento restringidos y repetitivos.

Así mismo existen patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento pudiendose manifestar por las siguientes características:

- Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipada o repetitiva.
- Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizado de comportamiento verbal y no verbal.
- Intereses restringidos y fijos anormales en intensidad.

⁴Clasificación Internacional de Enfermedades en su decima versión.

- Hiper o hipo reactividad a estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno.

Los síntomas se presentan en las primeras fases del desarrollo aunque pueden no manifestarse totalmente. Pueden causar un deterioro significativo en áreas sociales o laborales, que no se explican por una discapacidad intelectual o por un retraso global en el desarrollo.

Regularmente son los padres los primeros en notar las manifestaciones del TEA en los niños y aunque las herramientas de diagnóstico han aumentado, también el costo de su aplicación debido a lo altamente especializadas que suelen ser y por consiguiente lo altamente calificado que debe ser el profesional que las aplica, y es que el TEA tiene una buena cantidad de síntomas que se traslapan con otros trastornos de desarrollo y comunicación.

Capítulo 4

Metodología

4.1. Introducción

Los estudios se realizaron con imágenes ponderadas en T_1 , T_2 y difusión de 41 pacientes, 36 hombres y 5 mujeres, con una edad media de 7.33 años y una desviación estandar de 2.21, los cuales se subdividieron en tres grupos. Un grupo control conformado por 19 pacientes, un grupo de pacientes con problemas de lenguaje integrado por 17 pacientes y un grupo de pacientes diagnosticados con TEA conformado por 5 pacientes, todos ellos diestros.

El equipo de Resonancia Magnética Nuclear con el que se realizaron los estudios para este trabajo, se localiza en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", el modelo es un MAGNETOM Skyra con una potencia de 3T.

4.2. Diagnóstico

Para diagnosticar a los pacientes con TDL y los pacientes con TEA, se utilizaron los criterios modificados del manual ZERO TO THREE. DC:0-5, *Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early*.

4.2.1. Trastornos en el Desarrollo del Lenguaje

Aunque el estudio fue doble ciego, los criterios para el diagnóstico de los pacientes con trastornos en el desarrollo del lenguaje fueron los siguientes[75]: dificultad consistente o retraso en la adquisición del uso del lenguaje y la comunicación comparado con las normas establecidas para la edad que se caracterizan por uno o más de los siguientes puntos:

- Retraso en la producción de gestos, vocalización, palabras u oraciones que están significativa-

mente por debajo de las normas del desarrollo, lo que puede incluir problemas en las reglas gramaticales o morfológicas del lenguaje, como producir nuevas combinaciones o agregar marcadores del verbo o usar el plural regular.

- Retraso en comprender los gestos, vocalizaciones, palabras, frases u oraciones que están significativamente por debajo de las normas para la edad.
- Dificultad o retraso del uso del lenguaje para dar a conocer las necesidades, relacionar experiencias, o tener una conversación.

4.2.2. Trastornos del Espectro Autista

Las anormalidades del lenguaje descritas anteriormente no son atribuibles a los Trastornos del Espectro Autista, en este caso los criterios diagnósticos modificados[75] fueron, déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, manifestados por todos los siguientes síntomas:

- Dificultades en reciprocidad socio-emocional, limitada o atípica respuesta social-emocional, atención sostenida, o reciprocidad social evidenciado por al menos uno de los siguientes:
 1. Aproximación social atípica
 2. Habilidad reducida o limitada para participar en juegos sociales recíprocos o actividades que requieren tomar turnos.
 3. Habilidad reducida o limitada para iniciar la atención conjunta de intereses compartidos o emociones o de buscar información sobre objetos de interés en el ambiente.
 4. Respuesta infrecuente o restrictiva a la interacción social.
 5. Rara y restrictiva, o ausente, iniciación de interacción social.
- Déficit en conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social evidenciado por al menos uno de las siguientes:
 1. Falta de o restricción de la integración de comportamientos no verbales o verbales.
 2. Uso atípico de contacto visual o girar en contra de otros en un contexto social.
 3. Dificultades entendiendo o usando comunicación no verbal
 4. Restricción en el rango de expresión facial o limitada comunicación no verbal.
- Dificultades para desarrollar, mantener y comprender la relación en la interacción con pares evidenciado por al menos uno de los siguientes:

1. Problemas del comportamiento adaptativo para acomodar las varias demandas sociales a través de distintos contextos sociales.
2. Dificultades para participar en juego espontáneo pretensión o imaginativo.
3. Limitado o falta de interés en iguales y en jugar con otros lactantes o niños preescolares.

4.3. Adquisición de imágenes

La adquisición de imágenes en pacientes con TEA puede ser complicada debido a que los estudios de resonancia magnética requieren que el paciente se introduzca en un espacio reducido, se generan patrones de sonido que en algunos casos son incómodos y es necesario que durante el estudio el paciente permanezca lo más inmóvil posible. Para poder lidiar con estas condicionantes en ocasiones es necesario el uso de anestesia, lo cual representa un riesgo adicional.

El grupo de pacientes sanos se integró por pacientes masculinos con una edad media de 7.94 años, con una desviación estándar de 1.26, mientras que los pacientes diagnosticados con problemas de lenguaje, fueron 3 mujeres y 14 hombres, con una edad promedio de 6.68 años y una desviación estándar de 2.44. Finalmente en el grupo de pacientes diagnosticados con TEA, tres pacientes fueron niños y dos niñas, con una edad promedio de 7.2 años y una desviación estándar de 3.76.

Las imágenes se adquirieron en un escaner SIEMENS Skyra de 3T, mediante los parámetros de adquisición que se enlistan a continuación.

4.3.1. Imágenes Anatómicas

- * Tiempo de adquisición: 74,743.9375ms
- * Tiempo de imagen: 75,330.087ms
- * Tipo de adquisición: 3D
- * Ancho de corte: 1mm
- * Tiempo de repetición: 2,200ms
- * Tiempo eco: 2.45ms
- * Tiempo de inversión: 900ms
- * Número de promedios: 1
- * Número de ecos: 1
- * Intensidad del campo magnético: 3T
- * Número de pasos en la codificación de fase: 282
- * Longitud del tren de eco: 1
- * Ancho de banda del pixel: 250
- * Antena de transmisión: Cuerpo
- * Matriz de adquisición: 256 × 256
- * Ángulo de tiro: 8
- * Posición del paciente: Cabeza primero en decúbito supino
- * Campo de visión(FoV): 250×250 mm

4.3.2. Imágenes de Alta Resolución

La secuencia en estas imágenes fue una eco espín de disparo simple de imagen eco planar y para preparar el imán se utilizó una secuencia de recuperación de inversión, con los parámetros de adquisición:

- * Tiempo de adquisición: 80,037.92ms
- * Tiempo de imagen: 80,054.667ms
- * Secuencia de escaneo: EP
- * Tipo de adquisición: 2D
- * Ancho de corte: 4mm
- * Tiempo de repetición: 3,200ms
- * Tiempo eco: 106ms
- * Número de promedios: 1
- * Número de ecos: 1
- * Intensidad del campo magnético: 3T
- * Espaciamiento entre los cortes: 5.2mm
- * Número de pasos en la codificación de fase: 143
- * Longitud del tren de eco: 71
- * Ancho de banda del pixel: 1040
- * Antena de transmisión: Cuerpo
- * Matriz de adquisición: 192 × 192
- * Dirección de codificación de fase: COL
- * Ángulo de tiro: 90
- * Posición del paciente: Cabeza primero en decúbito supino
- * Campo de visión FoV: 1500×1500 mm

La tabla de valores de b se verificó automáticamente mediante una rutina de control de calidad para asegurar la precisión[76].

4.4. Análisis de datos

La idea básica de utilizar el principio de difusión en este trabajo, consiste en tomar ventaja de su fortaleza al sondear la estructura global del cerebro humano. Sin embargo, conscientes de sus debilidades, mencionadas en secciones anteriores, como por ejemplo, la pérdida de resolución en regiones de cruces de fibras, es que no solo se utilizaron las imágenes por tensor de difusión y los parámetros derivados de esta técnica, analizados por estadísticas descriptivas. Es en este sentido que se han descrito anteriormente los métodos libres de modelo que se utilizaron en este trabajo.

Con los archivos DICOM de cada paciente, se utilizó el software libre DSI-studio[3], para realizar la reconstrucción de los archivos que se analizaron con el tensor de difusión y la conectometría.

En el caso del análisis mediante el tensor de difusión, se estudiaron las regiones de interés (ROI's) correspondientes a los fascículos: arcuato, superior longitudinal, medio longitudinal inferior longitudinal, inferior fronto occipital y uncinado en ambos hemisferios, midiendo en cada paciente los parámetros de FA, MD, AD y RD. Se aplicaron los gráfico q-q y el test de Shapiro-Wilk como pruebas de contraste de normalidad en los datos, condición que no se cumplió, de modo que se realizó una prueba no paramétrica. Para verificar la homocedasticidad se utilizó el test de Levene. Se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, para verificar si la distribución de valores cuantificados de los pacientes era la misma entre los distintos grupos.

En las imágenes obtenidas por el tensor de difusión, una vez seleccionados los cúmulos de fibras de las ROI's en cada uno de los pacientes, medidos los parámetros de anisotropía fraccional (FA), difusividad media (MD), difusividad Axial (AD) y difusividad radial (RD), sobre la matriz de datos se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis, debido a la que la N en los tres grupos es distinta y se esta estudiando una variable ordinal. Esto con la finalidad de buscar un parámetro que presentara cambios significativos entre los grupos de estudio.

Es importante señalar, que para poder aplicar la prueba de Kruskal-Walis se debe tener homocedasticidad en los datos, de modo que se aplicó la prueba de Levene para comprobar la igualdad en las varianzas, verificando que dicha condición no se cumplió para el estudio entre los pacientes control y TDL en el parámetro de difusividad media, en el fascículo superior longitudinal del hemisferio izquierdo, mientras que en el estudio entre los pacientes control y los pacientes con TEA, lo mismo sucedió en los tres parámetros de difusividad en el mismo fascículo en ambos hemisferios, así como en el inferior fronto occipital del hemisferio derecho para la difusividad radial. Finalmente en la prueba de Levene para el estudio entre TDL y TEA, no se cumplió la homocedasticidad en la distribución de valores de la MD en el fascículo superior longitudinal del hemisferio derecho y en todos los parámetros de difusividad y anisotropía fraccional en el fascículo inferior fronto occipital en el hemisferio derecho.

El análisis de las conectometrías, se realizó pareando los tres grupos de estudio es decir, primero se comparó al grupo de pacientes sanos contra los pacientes diagnosticados con problemas de lenguaje, posteriormente se contrastó el grupo de pacientes autistas con los pacientes control y finalmente se estudio el grupo de pacientes con problemas de lenguaje contra el grupo de pacientes con TEA.

Al completar la rutina computacional que encuentra las correlaciones significativas entre algún segmento de tracto y la variable de estudio en turno, los resultados se enlistan en un orden descendente según el porcentaje de correlación. Se utilizaron los parámetros de FA, QA, MD, AD

y RD, contra la variable de tipo ordinal "diagnóstico", misma que caracteriza la pertenencia de los pacientes a cada grupo y al ser un estudio doble ciego, se determinó por médicos neurólogos especialistas en problemas de lenguaje, sin que el autor de este trabajo estuviera involucrado en el proceso diagnóstico. Los resultados se presentan en términos de correlaciones positivas, negativas o ambas, donde se calcula además una tasa de descubrimientos falsos (FDR, False Discovery Rate), debido a que es factible encontrar falsos positivos, generados por el ruido presente en las imágenes. Esta FDR determina de algún modo la confiabilidad de los resultados, valores por debajo de 0,04 arrojan resultados específicos, mientras que valores por encima de este límite solo se pueden interpretar en términos explorativos.

Para la primer conectometría, se incluyeron 36 estudios de imágenes de difusión por resonancia magnética, 19 de pacientes control y 17 de pacientes con problemas de lenguaje, en la generación del archivo de conectometría[2], mientras que en la segunda, se incluyeron un total de 24 estudios de imágenes de difusión por resonancia magnética, 19 pacientes control y 5 pacientes diagnosticados con TEA, en la generación del archivo de conectometría y para la tercer conectometría en la generación del archivo de conectometría, se incluyeron un total de 22 estudios de imágenes de difusión por resonancia magnética, 17 pacientes con problemas de lenguaje y 5 pacientes diagnosticados con TEA.

En los tres estudios de conectometría, se utilizó un esquema de adquisición para varias direcciones HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging) y se adquirió un total de 128 direcciones de muestreo de difusión. La reconstrucción de los datos de difusión en el espacio plantilla MNI (Montreal Neurological Institute space)[77] se hizo mediante una reconstrucción difeomórfica del espacio-q generalizado[18], para obtener sus funciones de distribución de espines. Se utilizó una relación de longitud de muestreo de difusión de 1.5, la resolución de salida isotrópica fue de 2mm. Se cuantificó la difusión restringida, utilizando imágenes de diffusion restringida[78]. La anisotropía cuantitativa se extrajo de la huella digital del conectoma local[79].

Los estudios de conectometría, se utilizaron para analizar el efecto del diagnóstico, se empleó un modelo de regresión múltiple para considerarlo en los 36, 24 y 22 pacientes respectivamente, se utilizó un umbral de 3 para el T-score, para seleccionar los conectomas locales rastreados utilizando un algoritmo determinista de seguimiento de fibras[57]. La función de densidad de espines fue normalizada. Se utilizó un umbral de longitud de 20 voxels de distancia para la selección de los tractos, el número de siembra para cada permutación fue de 50,000. Se utilizaron 2000 permutaciones aleatorias para estimar la tasa de descubrimientos falsos y se aplicaron 2000 permutaciones aleatorias a la etiqueta de grupo para obtener la distribución nula de la distribución

de longitud de los tractos.

Antes de entrar de lleno al análisis de los resultados, debe tenerse en mente por lo menos a grandes rasgos las interpretaciones que hasta este momento se han dado a algunos parámetros que se derivan del tensor de difusión:

- (a) **FA**: su valor se ve afectado principalmente por el empaquetamiento denso de los axones y por las membranas axonales que obstaculizan la difusividad perpendicular a las fibras axonales[7].
- (b) **AD**: Se ha correlacionado con el daño axonal, observando que cuando este se presenta, sus valores se ven disminuidos[19].
- (c) **RD**: El valor de este parámetro se incrementa cuando existe un proceso de desmielinización[20, 6].
- (d) **QA**: Aunque aún no se ha correlacionado con alguna lesión o cambio estructural en la materia blanca, este parámetro ha permitido mejorar el rastreo de las fibras, en las regiones donde existen cruces de las mismas[57].

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos por el tensor de difusión, a los cuales se les aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, debido a que la variable de estudio es del tipo ordinal. Así mismo, se verificó la no normalidad en los datos, mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Posteriormente, se encontrarán los resultados de las conectometrías, primero, la realizada entre los pacientes control y los pacientes con TDL, seguido por el estudio de los pacientes control y los pacientes con TEA y finalmente el estudio entre los pacientes con TDL y TEA.

Los estudios de conectometría se generaron para los parámetros de QA, FA, MD, AD y RD.

Finalmente se sintetizarán los hallazgos obtenidos de las conectometrías para su discusión en el capítulo siguiente.

5.2. Resultados del tensor de difusión

La prueba de Kruskal-Wallis, aplicada a los valores de los parámetros de anisotropía fraccional, difusividad media, axial y radial de las regiones de interés, en los tres grupos de estudio, arrojó diferencias significativas en los parámetros de difusividad, en los fascículos: arcuato, superior longitudinal, inferior longitudinal e inferior fronto occipital, dichos resultados se muestran en la siguiente tabla (ver tabla 5.1):

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes		
	Parámetros y tractos con resultados significativos	Valor-p
1	Difusividad media (MD) → Fascículo arcuato del hemisferio izquierdo	0.035
2	Difusividad axial (AD) → Fascículo arcuato del hemisferio izquierdo	0.010
3	Difusividad media (MD) → Fascículo superior longitudinal del hemisferio izquierdo	0.024
4	Difusividad axial (AD) → Fascículo superior longitudinal del hemisferio izquierdo	0.013
5	Difusividad radial (RD) → Fascículo superior longitudinal del hemisferio izquierdo	0.028
6	Difusividad media (MD) → Fascículo superior longitudinal del hemisferio derecho	0.007
7	Difusividad axial (AD) → Fascículo superior longitudinal del hemisferio derecho	0.032
8	Difusividad radial (RD) → Fascículo superior longitudinal del hemisferio derecho	0.009
9	Difusividad media (MD) → Fascículo inferior longitudinal del hemisferio derecho	0.025
10	Difusividad axial (AD) → Fascículo inferior longitudinal del hemisferio derecho	0.047
11	Difusividad radial (RD) → Fascículo inferior longitudinal del hemisferio derecho	0.046
12	Difusividad axial (AD) → Fascículo inferior fronto occipital del hemisferio derecho	0.039

Tabla 5.1: Resultados significativos de la prueba de kruskal-Wallis para muestras independientes, entre los tres grupos de estudio. Los resultados arrojan diferencias significativas en los parámetros de difusividad media, difusividad axial y difusividad radial, en cuatro cúmulos de fibras, en algunos de ellos en ambos hemisferios, como por ejemplo, en el fascículo superior longitudinal.

En el análisis por grupos de estudio, para los resultados de la tabla 5.1, mediante la prueba post-hoc que corresponde al test de Dunn, se encontraron los siguientes resultados:

Parámetro - ROI	Grupo 1 - Grupo 2	Valor-p
MD - Arcuato izquierdo	Control - TEA	0.045
AD - Arcuato izquierdo	Control - TEA	0.013
MD - Superior longitudinal derecho	Control - TDL	0.037
RD - Superior longitudinal derecho	Control - TDL	0.034

Tabla 5.2: Resultados de la prueba post-hoc (Test de Dunn) con un nivel de significación de 0.05.

Analizando la tabla 5.2 solo se observan resultados significativos en los parámetros de difusividad en dos de los seis tractos analizados:

- Arcuato izquierdo → (MD y AD).

- Superior longitudinal derecho → (MD y RD).

En la segunda columna de la tabla 5.2, se puede observar entre que pares de grupos hubo diferencias significativas.

Para poder observar si hubo un incremento o disminución en el valor promedio de los parámetros de la tabla 5.2, entre los distintos grupos de estudio, la tabla 5.3, muestra los promedios entre los grupos de estudio.

Tracto	Controles			TDL			TEA		
	Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana
a) Difusividad media									
Arcuato izquierdo	0.813	0.051	0.803				0.905	0.098	0.881
Superior longitudinal derecho	0.793	0.036	0.788	0.835	0.055	0.832			
b) Difusividad Axial									
Arcuato izquierdo	1.140	0.056	1.133				1.253	0.107	1.207
c) Difusividad radial									
Superior longitudinal derecho	0.637	0.039	0.633	0.679	0.058	0.677			

Tabla 5.3: Valores promedio de difusividad, con un valor-p menor que 0.05. (DE Desviación Estándar)

En el fascículo arcuato izquierdo se encontraron diferencias entre los pacientes control y los pacientes con TEA, tanto en la difusividad media como en la difusividad axial. La tabla 5.3 muestra que en el caso de la difusividad media hubo un incremento en los valores de los pacientes con TEA con respecto a los pacientes control, así mismo la componente axial también muestra un incremento del mismo tipo.

Las figuras 5.1 y 5.2, muestran la reconstrucción de las fibras de materia blanca de los tractos donde aparecieron diferencias significativas entre los grupos de estudio, la finalidad de mostrarlas, es permitirle al lector una observación rápida y esquemática de las diferencias entre las fibras de materia blanca en los tres grupos de estudio.

Fascículo arcuato hemisferio izquierdo

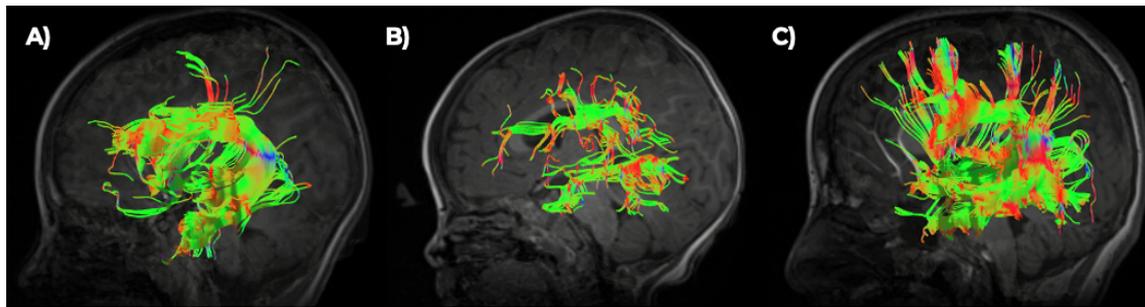


Figura 5.1: Fibras de materia blanca que corresponden al fascículo arcuato en el hemisferio izquierdo, observadas un plano sagital, reconstruidas mediante el software DSI-studio, de 3 pacientes de estudio: A) paciente control, B) paciente diagnosticado con TDL y C) pacientes diagnosticado con TEA. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

Fascículo superior longitudinal hemisferio derecho

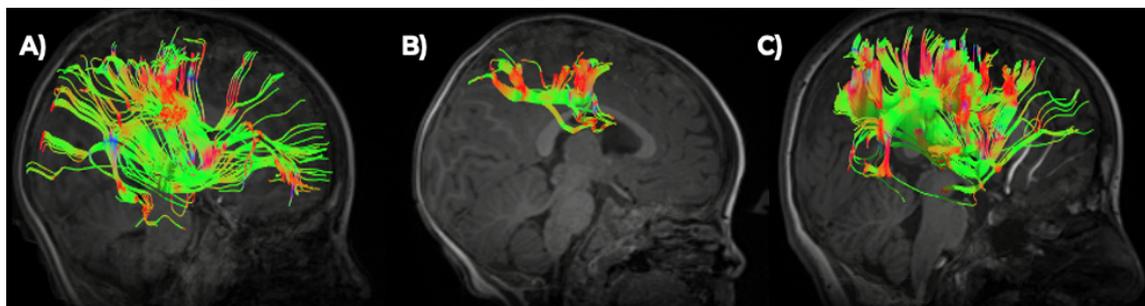


Figura 5.2: Fibras de materia blanca que corresponden al fascículo superior longitudinal en el hemisferio derecho, observadas un plano sagital, reconstruidas mediante el software DSI-studio, de 3 pacientes de estudio: A) paciente de control, B) paciente diagnosticado con TDL y C) pacientes diagnosticado con TEA. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

5.3. Resultados de las Conectometrías

La conectometría es un estudio de tractografía correlacional, es decir, busca correlaciones en algún un parámetro de estudio en algún segmento de fibras de materia blanca, utilizando los conectomas locales de los pacientes. Los parámetros de estudio, pueden ser la FA, QA, MD, AD o RD, se correlacionan con variables de estudio en las que el investigador esté interesado.

Dichas correlaciones pueden ser positivas o negativas y solo se toman las secciones del tracto que muestran alguna correlación, que no necesariamente corresponde a toda la fibra de materia blanca.

En este trabajo la variable de estudio fue el diagnóstico (pacientes sanos, pacientes con TDL y pacientes con TEA), la cual corresponde a una variable cualitativa de tipo ordinal, ya que se genera

de una característica de cada grupo de pacientes y se jerarquizó etiquetando a los pacientes con un valor dependiente del grupo en el que se encontraban, por ejemplo, al grupo de pacientes sanos al carecer de algún problema se les etiquetó con el número cero, los pacientes con TDL se etiquetaron con un número uno, ya que de una manera simplista se consideró como una característica adicional, que no presentan los pacientes sanos y finalmente a los pacientes con TEA se les etiquetó con un número dos, puesto que además de presentar problemas de lenguaje, tienen una gama más amplia de comportamientos.

En general, los resultados son de un carácter muy diverso, ya que la cantidad de regiones y el porcentaje de las correlaciones de los tractos con los distintos parámetros cambiaba significativamente y en algunos casos la tasa de descubrimientos falsos que es el índice que cuantifica la cantidad de probables "falsos positivos" que se obtienen debido al ruido, no permite considerarlos, así mismo, aunque en algunos casos la FDR, es suficientemente confiable, el porcentaje de correlación es muy pequeño, lo que para fines prácticos en la clínica, no es tan útil.

Por dar un ejemplo de ello, en el primer estudio comparativo entre los pacientes control y los pacientes con TDL, la anisotropía cuantitativa se correlacionó positivamente con 4 regiones, mientras que negativamente lo hizo con 16 regiones sin embargo, aunque en el segundo caso son más del doble que en el primero, los porcentajes de correlación son muchísimo menores, lo que genera una pérdida de significancia clínica, de modo que se pueden despreciar.

Debemos señalar además, que en este análisis se está utilizando un parámetro adicional que no se utilizó en el estudio de las imágenes por el tensor de difusión: la QA (Anisotropía Cuantitativa), este parámetro es de gran utilidad debido a que permite analizar los tractos en regiones donde se cruzan distintas orientaciones y es difícil discriminar la dirección que siguen las fibras mediante su señal, en particular este parámetro es el que se emplea para poder señalar que existe una conexión entre voxels adyacentes y poder calcular sus posteriores correlaciones.

5.3.1. Conectometría entre el grupo control y pacientes con TDL.

Este estudio de conectometría, se realizó con las imágenes de los pacientes control (19 pacientes) y los pacientes con TDL (17) y se estudiaron los parámetros de anisotropía y difusividad (QA, FA, MD, AD y RD). Las tablas 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 y 5.8, muestran los resultados obtenidos.

En el pie de figura de cada una de ellas se muestra su tasa de descubrimientos falsos (FDR), ya que al trabajar con muchas hipótesis nulas, al ser distintos conectomas los que se analizan, se introduce este parámetro de sensibilidad en lugar del valor-p.

Parámetros de anisotropía

Nueve regiones mostraron correlaciones positivas entre la anisotropía cuantitativa (QA) y el diagnóstico, las cuales se desglosan en la tabla 5.4, mientras que la anisotropía fraccional (FA) se correlacionó positivamente con el diagnóstico, en 11 regiones, las cuales se muestran en la tabla 5.5.

Anisotropía cuantitativa (QA)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cuerpo calloso	41 %
Cerebelo derecho	36 %
Fascículo inferior fronto occipital derecho	8 %
Fascículo inferior longitudinal derecho	3.9 %
Pedúnculo cerebelar medio	3.7 %
Comisura anterior	1.6 %
Tracto frontopontino izquierdo	1.4 %
Tracto cortico espinal izquierdo	1.2 %
Vía corticotalámica izquierda	1 %

Tabla 5.4: Regiones (9) donde la anisotropía cuantitativa se correlacionó positivamente con el diagnóstico. Reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0.0616**, un poco por encima de 0.05, que corresponde al valor ideal de confianza.

Anisotropía fraccional (FA)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	26 %
Tracto parietopontino derecho	24 %
Cuerpo calloso	13 %
Tracto cortico espinal derecho	9.7 %
Tracto parietopontino izquierdo	9.3 %
Pedúnculo cerebelar medio	3.8 %
Fascículo inferior longitudinal derecho	3.7 %
Tracto fronto pontino derecho	3.3 %
Tracto cortico espinal izquierdo	2 %
Fascículo inferior fronto occipital derecho	1.3 %
Comisura anterior	1 %

Tabla 5.5: Regiones (11) donde la anisotropía fraccional se correlacionó positivamente con el diagnóstico. Reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0**, por lo que son resultados estadísticamente significativos.

Los cúmulos de materia blanca correspondientes a las regiones reportadas en la tablas 5.4 y 5.5,

se muestran en la figura ??.

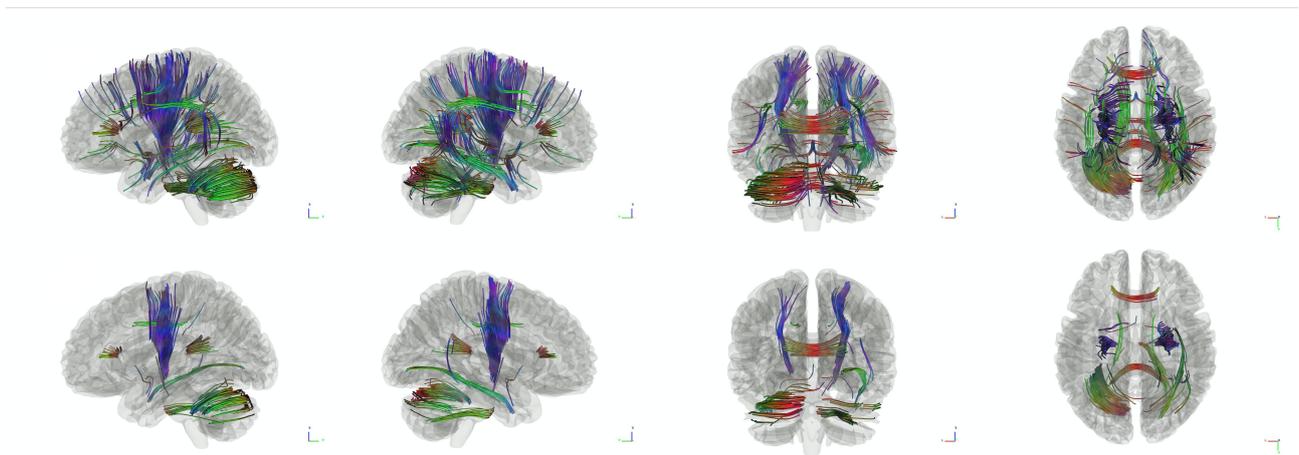


Figura 5.3: Fibras de materia blanca que corresponden a las regiones de las tablas 5.4 y 5.5. En la figura A se muestran los segmentos de fibras donde se encontraron correlaciones positivas entre la QA y el diagnóstico, mientras que en la figura B, se muestran los segmentos de fibras donde existe una correlación positiva entre la FA y el diagnóstico, lo anterior en el estudio entre los pacientes control y los pacientes con TDL. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

Parámetros de difusividad

En este estudio, entre pacientes control y pacientes con TDL, la difusividad media (MD), arrojó 18 regiones con correlaciones positivas con el diagnóstico, mismas que se encuentran desglosadas en la tabla 5.6, mientras que la componente axial de la difusividad, se correlacionó positivamente en 11 regiones, mostradas en la tabla 5.7 y finalmente la componente radial de la difusividad se correlacionó en 8 regiones, desglosadas en la tabla 5.8.

Difusividad Media (MD)			
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación	Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo derecho	24%	Radiación óptica derecha	3.5%
Cuerpo calloso	9.2%	Fascículo arcuato derecho	2.8%
Vía corticotalámica derecha	8.9%	Comisura anterior	2.8%
Vía corticotalámica izquierda	6.9%	Fascículo inferior fronto occipital izquierdo	2.7%
Fascículo arcuato izquierdo	6.2%	Cerebelo izquierdo	2.4%
Fascículo inferior longitudinal izquierdo	5%	Tracto parietopontino derecho	1.9%
Fascículo inferior longitudinal derecho	4.8%	Radiación óptica izquierda	1.6%
Pedúnculo cerebelar medio	3.8%	Tracto occipitopontino derecho	1.3%
Fascículo inferior fronto occipital derecho	3.8%	Tracto occipitopontino izquierdo	1.1%

Tabla 5.6: Regiones correlacionadas positivamente (18) con el parámetro de difusividad media, reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de $FDR=0.00005$, por lo que son resultados estadísticamente significativos.

Difusividad Axial (AD)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo derecho	45 %
Cerebelo izquierdo	26 %
Fascículo inferior longitudinal derecho	7.1 %
Fascículo inferior fronto occipital derecho	5.5 %
Cuerpo calloso	2.8 %
Tracto parietopontino derecho	1.9 %
Comisura anterior	1.5 %
Cíngulo izquierdo	1.3 %
Fascículo arcuato derecho	1.3 %
Vía corticotalamica derecha	1.2 %
Tracto frontopontino derecho	1.2 %

Tabla 5.7: Regiones correlacionadas positivamente (11) con el parámetro de difusividad axial, reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0.0004**, por lo que son resultados estadísticamente significativos.

Difusividad Radial (RD)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo derecho	72 %
Pedúnculo cerebelar medio	8.8 %
Fascículo arcuato izquierdo	2.3 %
Cerebelo izquierdo	1.9 %
Vía corticotalamica izquierda	1.9 %
Tracto parietopontino izquierdo	1.7 %
Cuerpo calloso	1.5 %
Fascículo inferior longitudinal izquierdo	1.2 %
Región de correlación negativa	Porcentaje de correlación
Pedúnculo cerebelar medio	68 %
Cuerpo calloso	21 %
Tracto parietopontino izquierdo	7.1 %
Tracto frontopontino izquierdo	3.6 %

Tabla 5.8: En esta tabla se encuentran las regiones correlacionadas positiva (8 regiones) y negativamente (4 regiones) con el parámetro de difusividad radial. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en las correlaciones positivas fue de **FDR=0.0004**, mientras que en la correlaciones negativas fue de **FDR=0**. Ambas son estadísticamente significativas.

Las regiones dentro de las tablas 5.6, 5.7 y 5.8, corresponden a los tractos de la figura 5.4, en el inciso A, se encuentran las correlaciones positivas de la tabla 5.6, en el inciso B, las correlaciones positivas de la tabla 5.7 y en los incisos C y D, las correlaciones positivas y negativas dentro de la tabla 5.8.

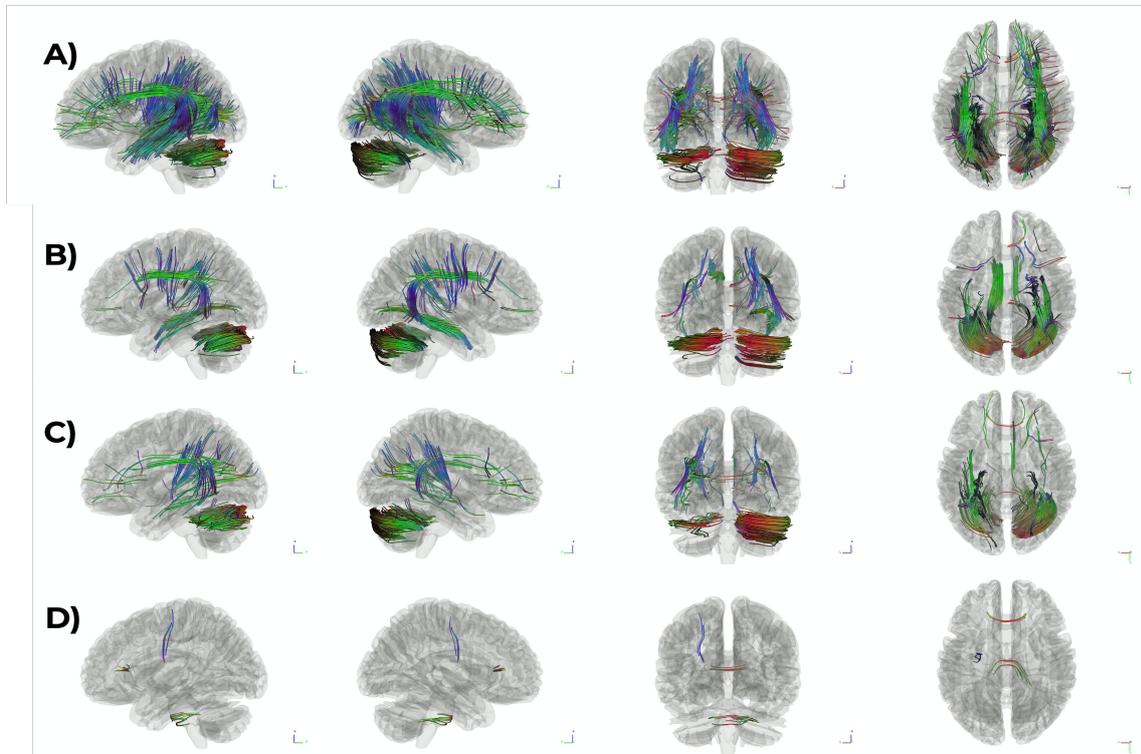


Figura 5.4: Fibras de materia blanca donde los parámetros de difusividad se correlacionaron con el diagnóstico. La figura A) corresponde a los tractos donde la MD se correlacionó positivamente con el diagnóstico, la figura B) son las fibras de materia blanca donde la AD se correlacionó positivamente con el diagnóstico, la figura C) corresponde a las fibras de materia blanca donde la RD se correlacionó positivamente con el diagnóstico y la figura D), corresponde a las fibras de materia blanca donde las correlaciones fueron negativas. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección está a lo largo del eje Z

5.3.2. Conectometría entre el grupo control y pacientes con TEA

Parámetros de anisotropía

En este segundo estudio de conectometría la anisotropía cuantitativa se correlacionó con el diagnóstico en 8 tractos positivamente y 4 negativamente, sin embargo, sus tasas de descubrimientos falsos fueron de $FDR=0.0960$ y $FDR=0.2471$, de modo que no se pueden considerar estadísticamente significativas por lo que no se reportan.

Mientras que en el caso de la anisotropía fraccional 3 regiones presentaron tractos correlacionados positivamente con el diagnóstico, sin embargo, similar a como sucedió con la QA, su $FDR=0.4615$, lo cual corresponde a un valor estadístico que no es de confianza suficiente, por lo

que no se reportan.

Parámetros de difusividad

En este estudio, entre pacientes control y pacientes con TEA, la difusividad media (MD), arrojó 31 regiones con correlaciones positivas con el diagnóstico, mismas que se encuentran desglosadas en la tabla 5.9, mientras que la componente axial de la difusividad, se correlacionó positivamente en 4 regiones, mostradas en la tabla 5.10 y finalmente la componente radial de la difusividad se correlacionó en 20 regiones, desglosadas en la tabla 5.11.

Difusividad Media (MD)			
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación	Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	9.1 %	Fascículo inferior fronto occipital derecho	2.2 %
Cuerpo caloso	8.5 %	Fascículo inferior longitudinal derecho	2 %
Cerebelo derecho	6.6 %	Tracto parietopontino izquierdo	1.9 %
Fascículo arcuato izquierdo	6 %	Radiación óptica izquierda	1.7 %
Vía corticotalámica derecha	5.9 %	Fibra u izquierda	1.7 %
Pedúnculo cerebelar medio	4.9 %	Cíngulo derecho	1.6 %
Vía corticotalámica izquierda	4.6 %	Fascículo inferior longitudinal izquierdo	1.5 %
Fascículo arcuato derecho	4.2 %	Tracto inclinado frontal derecho	1.4 %
Vía cortico estriada derecha	3.5 %	Vía cortico estriada izquierda	1.4 %
Tracto frontopontino derecho	3.2 %	Cápsula extrema izquierda	1.4 %
Fascículo superior longitudinal derecho	3 %	Fascículo occipital vertical izquierdo	1.3 %
Fascículo inferior fronto occipital izquierdo	3 %	Cíngulo izquierdo	1.2 %
Tracto parietopontino derecho	2.9 %	Fibra u derecha	1.1 %
Vermis	2.7 %	Comisura anterior	1 %
Fascículo superior longitudinal izquierdo	2.3 %	Tracto cortico espinal derecho	1 %
Radiación óptica derecha	2.3 %		

Tabla 5.9: En esta tabla se encuentran las regiones correlacionadas positivamente (31 regiones) con el parámetro de difusividad media. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos fue de **FDR=0.0115**, lo que es estadísticamente significativo.

Difusividad Axial (AD)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	51 %
Cerebelo derecho	35 %
Vermis	5.4 %
Pedúnculo cerebelar medio	1.9 %

Tabla 5.10: Regiones correlacionadas positivamente (4) con el parámetro de difusividad axial. Reportadas en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0.0030**, por lo que son resultados estadísticamente significativos.

Difusividad Radial (RD)			
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación	Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	14 %	Tracto cortico espinal derecho	2.9 %
Pedúnculo cerebelar medio	10 %	Fascículo arcuato derecho	2.5 %
Cerebelo derecho	7.5 %	Tracto cortico espinal izquierdo	2.2 %
Tracto parietopontino izquierdo	6.4 %	Vía cortico estriada derecha	2.1 %
Cuerpo calloso	6.3 %	Cíngulo izquierdo	1.9 %
Tracto parietopontino derecho	5.9 %	Cíngulo derecho	1.7 %
Vermis	5.5 %	Fascículo inferior fronto occipital izquierdo	1.5 %
Vía corticotalámica derecha	4.3 %	Fascículo superior longitudinal derecho	1.4 %
Fascículo arcuato izquierdo	3.9 %	Fibra u izquierda	1.2 %
Tracto frontopontino derecho	3.1 %	Cápsula extrema izquierda	1.1 %

Tabla 5.11: En esta tabla se encuentran las regiones correlacionadas positivamente (20 regiones) con el parámetro de difusividad radial. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos fue de $FDR=0.0004$, lo que es estadísticamente significativo.

Las regiones dentro de las tablas 5.9, 5.10 y 5.11, corresponden a los tractos de la figura 5.5, en el inciso A, se encuentran las correlaciones positivas de la tabla 5.9, en el inciso B, las correlaciones positivas de la tabla 5.10 y en el inciso C, las correlaciones positivas de la tabla 5.11.

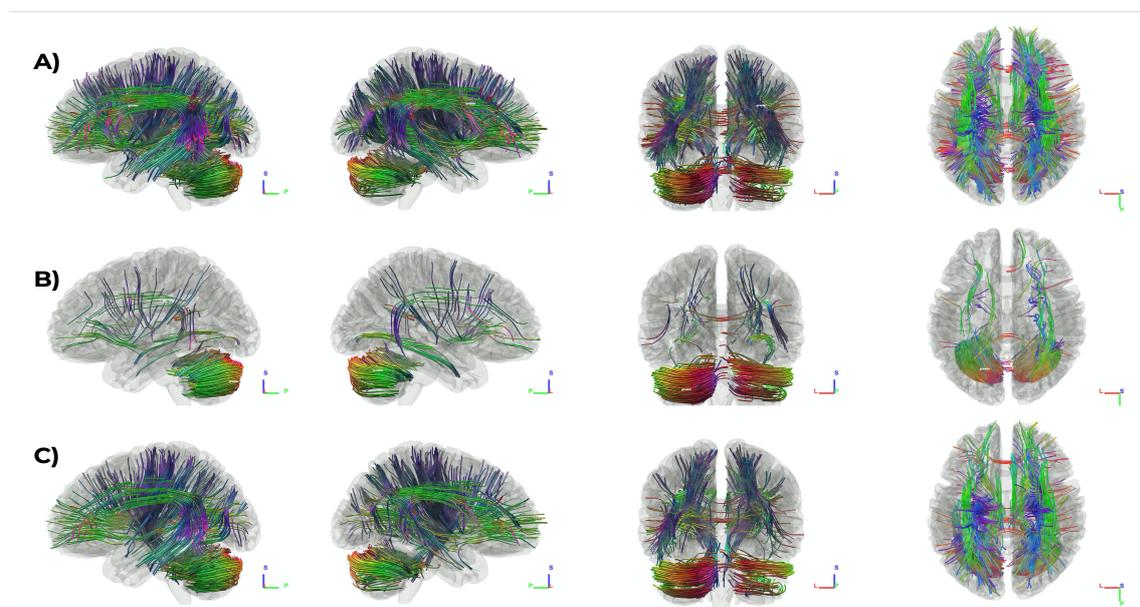


Figura 5.5: Fibras de materia blanca donde se correlacionaron los parámetros de difusividad y el diagnóstico positivamente. La figura A) corresponde a los tractos donde la MD se correlacionó positivamente. La figura B) son las fibras de materia blanca donde la AD se correlacionó positivamente y la figura C) corresponde a las fibras de materia blanca donde la RD se correlacionó positivamente. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z

5.3.3. Conectometría entre pacientes con TDL y pacientes con TEA

Parámetros de anisotropía

La última conectometría que se realizó, comparó las imágenes obtenidas de pacientes diagnosticados con TDL (17) y pacientes con diagnosticados con TEA (5).

La anisotropía cuantitativa, se correlacionó positivamente en tractos de 11 regiones y negativamente en tractos de 2 regiones. En el caso de la anisotropía fraccional se encontraron correlaciones positivas en fibras de materia blanca de dos regiones sin embargo su **FDR=0.3636**, de modo que no se reportan.

La tabla 5.12, desgloza los regiones y sus porcentajes de correlación para el parámetro de anisotropía cuantitativa.

Anisotropía cuantitativa (QA)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Pedúnculo cerebelar medio	27 %
Cíngulo izquierdo	20 %
Cerebelo izquierdo	15 %
Cuerpo calloso	8.4 %
Fascículo inferior longitudinal izquierdo	5.5 %
Comisura anterior	4.6 %
Fascículo inferior fronto occipital izquierdo	3.5 %
Vía corticotalámica derecha	2.9 %
Fascículo inferior fronto occipital derecho	1.6 %
Radiación óptica derecha	1.5 %
Vía corticotalámica izquierda	1.1 %
Región de correlación negativa	Porcentaje de correlación
Cuerpo calloso	64 %
Cerebelo derecho	33 %

Tabla 5.12: Regiones donde la QA presentó fibras con correlaciones positivas (11) y negativas (2) con el diagnóstico. Ambas se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0.0231**, para las correlaciones positivas y **FDR=0.0074** para las negativas, ambas son estadísticamente significativas.

La figura 5.6 muestra las fibras de materia blanca desglozadas en la tabla 5.12. La figura A corresponde a las fibras que presentaron correlaciones positivas entre el diagnóstico y la QA, mientras que la figura corresponde a las fibras donde hubo correlaciones negativas entre la QA y el diagnóstico.

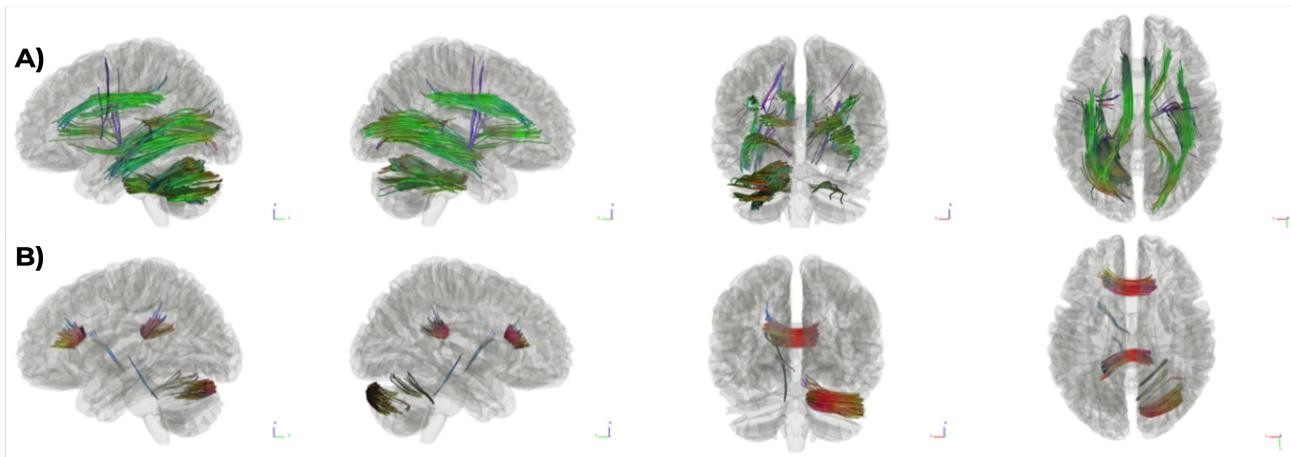


Figura 5.6: Fibras de materia blanca donde se correlacionaron los parámetros de anisotropía cuantitativa con el diagnóstico. La figura A) corresponde a los tractos donde la QA se correlacionó positivamente, mientras que la figura B) corresponde a las fibras de materia blanca donde la QA se correlacionó negativamente. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z

Parámetros de difusividad

En este último estudio realizado, entre pacientes diagnosticados con TDL (17) y pacientes diagnosticados con TEA (5), la difusividad media (MD), se correlacionó positivamente con el diagnóstico en fibras de materia blanca de 21 regiones, mientras que la difusividad axial se correlacionó positivamente en fibras de 9 regiones y finalmente la componente radial de la difusividad se correlacionó positivamente con tractos de 17 regiones.

En las tablas 5.13, 5.14 y 5.15, se desglozan las regiones resultantes con sus porcentajes de correlación.

Difusividad Media (MD)			
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación	Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	14%	Vía cortico estriada derecha	3.1%
Vía corticotalamica derecha	7.4%	Vía cortico estriada izquierda	3%
Vía corticotalamica izquierda	6.1%	Tracto cortico espinal izquierdo	2.9%
Pedúnculo cerebelar medio	6%	Cerebelo derecho	2.6%
Vermis	5.9%	Fascículo superior longitudinal izquierdo	1.6%
Cuerpo calloso	4.6%	Cápsula extrema izquierda	1.4%
Tracto frontopontino derecho	4.5%	Fibra u izquierda	1.2%
Tracto parietopontino derecho	4.1%	Fascículo superior longitudinal derecho	1.2%
Tracto cortico espinal derecho	3.4%	Fascículo inferior fronto occipital derecho	1.1%
Fascículo arcuato izquierdo	3.3%	Fibra u derecha	1%
Fascículo arcuato derecho	3.2%		

Tabla 5.13: Regiones donde la MD presentó fibras con correlaciones positivas (21) con el diagnóstico. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de $FDR=0.0050$, lo cual es estadísticamente significativo.

Difusividad Axial (AD)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	51 %
Vermis	13 %
Cerebelo derecho	12 %
Pedúnculo cerebelar medio	5.5 %
Fascículo inferior fronto occipital izquierdo	3.2 %
Cuerpo calloso	2.7 %
Pedúnculo cerebelar inferior izquierdo	2.6 %
Vía corticotalamica derecha	2.4 %
Tracto parietopontino derecho	1.7 %

Tabla 5.14: Regiones donde la AD presentó fibras con correlaciones positivas (9) con el diagnóstico. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0.0092**, lo cual es estadísticamente significativo.

Difusividad Radial (RD)	
Región de correlación positiva	Porcentaje de correlación
Cerebelo izquierdo	22 %
Vermis	12 %
Pedúnculo cerebelar medio	8 %
Tracto parietopontino derecho	6.8 %
Tracto parietopontino izquierdo	5.1 %
Tracto frontopontino derecho	5.1 %
Tracto cortico espinal derecho	4 %
Vía corticotalamica derecha	3.7 %
Vía corticotalamica izquierda	3.5 %
Cerebelo derecho	2.5 %
Cuerpo calloso	2.5 %
Fascículo arcuato derecho	2.4 %
Tracto espinotalamico izquierdo	2.4 %
Vía cortico estriada derecha	1.4 %
Cíngulo derecho	1.3 %
Fascículo superior longitudinal derecho	1.2 %
Lemnisco medio izquierdo	1.1 %

Tabla 5.15: Regiones donde la RD presentó fibras con correlaciones positivas (17) con el diagnóstico. Se reportan en orden descendente. La tasa de descubrimientos falsos en este estudio fue de **FDR=0.0051**, lo cual es estadísticamente significativo.

Las fibras de materia blanca de las regiones en las tablas 5.13, 5.14 y 5.15, se muestran en la figura 5.7, en la figura A, las fibras con correlaciones positivas entre la MD y el diagnóstico, en la figura B las fibras con correlaciones positivas entre la AD y el diagnóstico y en la figura C las fibras donde existe una correlación positiva entre la RD y el diagnóstico

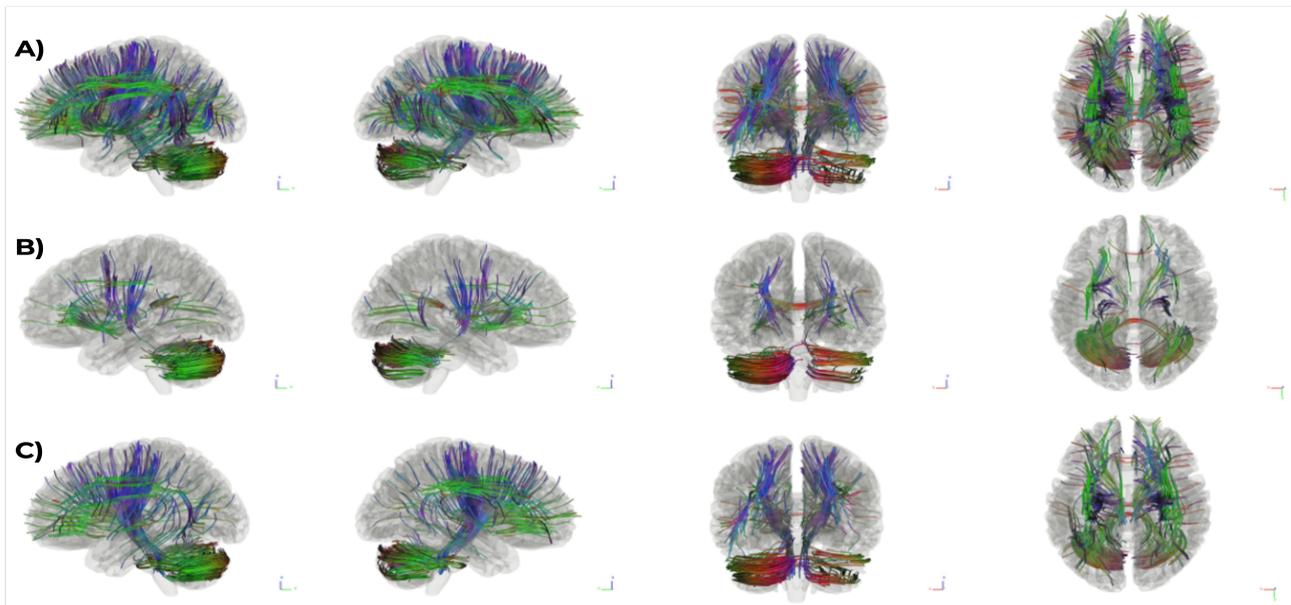


Figura 5.7: Fibras de materia blanca donde se presentan correlaciones entre los parámetros de difusividad y el diagnóstico. La figura A) corresponde a los tractos donde la MD se correlacionó positivamente con el diagnóstico, la figura B) corresponde a las fibras de materia blanca donde la AD se correlacionó positivamente con el diagnóstico y la figura C, corresponde a las fibras de materia blanca donde hay correlaciones positivas entre la RD y el diagnóstico. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

Los resultados obtenidos a partir de las conectometrías ponen en evidencia, el comportamiento tan diverso que tienen las correlaciones de algunos parámetros, sin embargo, como se dijo al principio de la sección 5.3, es necesario despreciar muchos de ellos por el porcentaje tan bajo de correlación que presentan, lo que impacta de manera directa en la interpretación clínica.

Bajo esta consideración, en un primer ejercicio de síntesis, se muestran las tablas 5.16 y 5.17, donde se han colocado los tres valores más altos de correlación, obtenidos en los tres estudios de conectometría, de los parámetros para los cuales la FDR generó una confianza igual o mayor al 95%. Las celdas vacías corresponden a los estudios de conectometría que en algunos casos no arrojaron resultados y en otros, los valores de FDR fueron muy elevados de modo que la cantidad de falsos positivos que se están obteniendo no permite tener certeza en los resultados y solo se podrían considerar meramente explorativos.

Resultados de las conectometrías (parámetros de anisotropía)		
Control-TDL	Control-TEA	TDL-TEA
Correlación positiva QA-Diagnóstico	Correlación positiva QA-Diagnóstico	Correlación positiva QA-Diagnóstico
Cuerpo calloso 41 %		Pedúnculo cerebelar medio 27 %
Cerebelo derecho 36 %		Cíngulo izquierdo 20 %
Fascículo inferior fronto occipital derecho 8 %		Cerebelo izquierdo 15 %
Correlación negativa QA-Diagnóstico	Correlación negativa QA-Diagnóstico	Correlación negativa QA-Diagnóstico
		Cuerpo calloso 64 %
		Cerebelo derecho 33 %
Correlación positiva FA-Diagnóstico	Correlación positiva FA-Diagnóstico	Correlación positiva FA-Diagnóstico
Cerebelo izquierdo 26 %		
Tracto parietopontino derecho 24 %		
Cuerpo calloso 13 %		

Tabla 5.16: En esta tabla se muestran las regiones con los porcentajes de correlación más altos, de los parámetros de anisotropía cuantitativa y anisotropía fraccional, en los 3 estudios de conectometría. En letras azules, se muestran las correlaciones con un porcentaje por arriba del 50 % y en letras rojas las regiones con porcentajes de correlación entre el 25 % y 50 %. Se ha resaltado en amarillo la conectometría donde la FDR fue de 0.0616, o que en otras palabras indica un porcentaje de confianza cercano al 94 %. Las celdas vacías indican que no se obtuvieron resultados o los encontrados no fueron estadísticamente significativos.

Resultados de las conectometrías (parámetros de difusividad)		
Control-TDL	Control-TEA	TDL-TEA
Correlación positiva MD-Diagnóstico	Correlación positiva MD-Diagnóstico	Correlación positiva MD-Diagnóstico
Cerebelo derecho 24 %	Cerebelo izquierdo 9.1 %	Cerebelo izquierdo 14 %
Cuerpo calloso 9.2 %	Cuerpo calloso 8.5 %	Vía corticotalámica derecha 7.4 %
Vía corticotalámica derecha 8.9 %	Cerebelo derecho 6.6 %	Vía corticotalámica izquierda 6.1 %
Correlación positiva AD-Diagnóstico	Correlación positiva AD-Diagnóstico	Correlación positiva AD-Diagnóstico
Cerebelo derecho 45 %	Cerebelo izquierdo 51 %	Cerebelo izquierdo 51 %
Cerebelo izquierdo 26 %	Cerebelo derecho 35 %	Vermis 13 %
Fascículo inferior longitudinal derecho 7.1 %	Vermis 5.4 %	Cerebelo derecho 12 %
Correlación positiva RD-Diagnóstico	Correlación positiva RD-Diagnóstico	Correlación positiva RD-Diagnóstico
Cerebelo derecho 72 %	Cerebelo izquierdo 14 %	Cerebelo izquierdo 22 %
Pedúnculo cerebelar medio 8.8 %	Pedúnculo cerebelar medio 10 %	Vermis 12 %
Fascículo arcuato izquierdo 2.3 %	Cerebelo derecho 7.5 %	Pedúnculo cerebelar medio 8 %
Correlación negativa RD-Diagnóstico	Correlación negativa RD-Diagnóstico	Correlación negativa RD-Diagnóstico
Pedúnculo cerebelar medio 68 %		
Cuerpo calloso 21 %		
Tracto parietopontino izquierdo 7.1 %		

Tabla 5.17: En esta tabla se muestran las 3 regiones con los porcentajes de correlación más altos de los parámetros de difusividad media, axial y radial. En letras azules, las regiones con porcentajes de correlación por arriba del 50 % y en letras rojas las regiones con porcentajes de correlación entre el 25 % y 50 %. Las celdas vacías indican que no se obtuvieron resultados o los encontrados no fueron estadísticamente significativos.

Aunque en las tablas 5.16 y 5.17 se seleccionaron los tres porcentajes de correlación más altos, algunas regiones tienen porcentajes muy pequeños, por dar un ejemplo, en la conectometría entre los pacientes control y los pacientes con TDL, la correlación positiva de la componente radial de la difusividad con el diagnóstico, solo mostró un 2.3 %, lo cual francamente es muy pequeño para impactar en un diagnóstico clínico.

Por esta razón, se prestará especial atención en dos grupos de regiones dentro de las tablas: las regiones cuyas fibras de materia blanca presenten porcentajes de correlación por arriba del 50 % (señaladas con letras azules) y las regiones cuyas fibras de materia blanca presenten porcentajes de correlación entre el 25 % y 50 % (señaladas en letras rojas).

Dentro de la tabla 5.16, en el estudio entre los pacientes control y los pacientes con TDL, 3 regiones aparecen con correlaciones entre el 25 % y 50 %.

Positivamente, la QA se correlacionó con el diagnóstico en fibras del **cuerpo calloso** y el **cerebelo derecho**, mientras que la anisotropía fraccional se correlacionó positivamente con el diagnóstico en fibras del **cerebelo izquierdo**.

En la conectometría entre los pacientes control y los pacientes con TEA, como se puede ver, no hubo resultados significativos.

El último estudio de conectometría entre los pacientes con TDL y TEA, se pueden observar dos regiones con fibras de materia blanca correlacionadas positiva y negativamente con la anisotropía cuantitativa. Con un porcentaje de correlación del 27 % positivamente se correlacionaron fibras del pedúnculo cerebelar medio y negativamente con un porcentaje del 64 % lo hicieron fibras del cuerpo calloso.

En cuanto a los resultados de los parámetros de difusividad, dentro de la tabla 5.17, en la primera conectometría entre pacientes sanos y pacientes con TDL, dos regiones presentaron fibras de materia blanca con porcentajes de correlación mayores al 50 %, el **cerebelo derecho** presentó un 72 % de correlación positiva entre la RD y el diagnóstico y el **pedúnculo cerebelar medio** un 68 % de correlación negativa entre la RD y el diagnóstico. Con porcentajes de correlación positivos, entre el 25 y 50 por ciento, se observan en este mismo estudio fibras de materia blanca de ambos hemisferios cerebrales, ambas correlacionadas en la componente axial de la difusividad.

En la segunda conectometría, entre los pacientes control y los pacientes con TEA, fibras de materia blanca de dos regiones se correlacionaron con porcentajes significativos, ambas en la componente axial de la difusividad, el **cerebelo izquierdo** con un 51 % y el **cerebelo derecho** con un 35 %.

Finalmente el estudio entre pacientes con TDL y pacientes con TEA, arrojó fibras dentro del

hemisferio izquierdo del cerebelo con un porcentaje de correlación del 51 % entre la componente axial de la difusividad y el diagnóstico.

Aunque ya se explicó la razón, para centrar la atención en las regiones donde los cúmulos de fibras, presentan porcentajes de correlación significativos, es interesante observar, por ejemplo, en el caso de los parámetros de anisotropía tanto fraccional como cuantitativa los tractos restantes con porcentajes de correlación más pequeños.

Por ejemplo, la QA presentó correlaciones con el diagnóstico, en el fascículo inferior fronto occipital en el hemisferio derecho, del cual se cuantificaron los parámetros tanto de anisotropía como de difusividad en todos los pacientes los tres grupos de estudio, ya que forma parte de las vías ventras del sistema de organización del lenguaje, sin embargo, recordando el análisis estadístico realizado en la sección 5.2, este cúmulo de fibras no presentó diferencias significativas.

Del cíngulo cuyo porcentaje de correlación no alcanzó a ser superior al 25 %, se puede destacar, que corresponde a un cúmulo de fibras que se encuentran cercanas al cuerpo caloso y a su vez forma parte del sistema límbico (ver figura 5.8) y el tracto parietopontino son fibras que conectan regiones corticales con la medula espinal (ver la figura 5.9).

Los tractos parietopontinos son fibras que conectan los lóbulos parietales con los núcleos pontinos y a su vez mediante fibras cerebelosas comienzan a constituir el pedúnculo cerebelar medio.

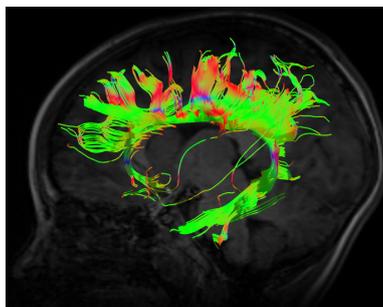


Figura 5.8: Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes al **cíngulo**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

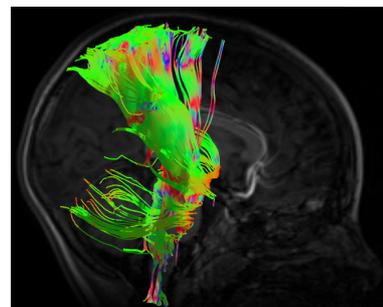


Figura 5.9: Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes al **tracto parietopontino en el hemisferio derecho**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

En la tabla que condensa la información de los parámetros de difusividad de las tres conectometrías (tabla 5.17), también se puede realizar el mismo ejercicio observacional que se hizo con los parámetros de anisotropía. Algunos cúmulos de fibras no presentaron porcentajes de correlación

importantes pero se les puede hechar un vistazo.

En la primer conectometría por ejemplo, aparece la vía corticotalamica, una vía de conectividad entre la región de la corteza cerebral y el tálamo y una de las que cuentan con el mayor número de fibras (ver figura 5.10). De igual modo aparecen fibras de tractos estudiados en la sección 5.2, que son parte de los modelos de organización del lenguaje como: el fascículo inferior longitudinal o el fascículo arcuato.

Solo restaría hacer una observación sobre un hallazgo singular. En las conectometrías que involucran a los pacientes con TEA aparecen fibras de una región en las correlaciones positivas de la componente axial de la difusividad y en una de la componente radial, el **vermis**, que corresponde a una estructura que se localiza entre los hemisferios del cerebelo (ver figura 5.11).

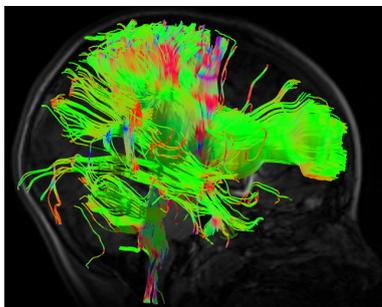


Figura 5.10: Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes a la **vía corticotalamica en el hemisferio derecho**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

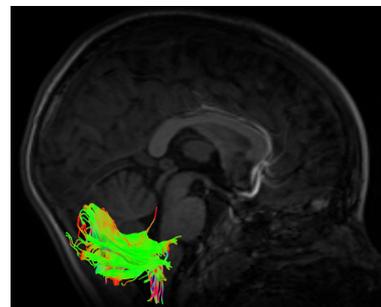


Figura 5.11: Fibras de materia blanca reconstruidas en un paciente sano correspondientes al **vermis**. Los colores representan la direccionalidad de las fibras, en verde las fibras que siguen una dirección a lo largo del eje Y, en rojo las fibras cuya dirección va a lo largo del eje X y en azul las fibras cuya dirección esta a lo largo del eje Z.

Capítulo 6

Discusión

6.1. Introducción

En este capítulo se discutirán los resultados observados en el comportamiento de los parámetros derivados del tensor de difusión y las tractografías correlacionales (conectometrías) entre los tres grupos de estudio, poniéndose especial atención en las regiones resultantes observadas con una mayor frecuencia.

6.2. Análisis de Resultados

Siguiendo el orden lógico de la tesis, primero se presentaron los resultados del análisis de difusividad y posteriormente se mostraron los resultados de las conectometrías para comparar estos últimos, con la literatura especializada.

6.2.1. Tensor de difusión

Las regiones de interés (ROI's) analizadas y descritas en la metodología, correspondientes a los fascículos: arcuato, superior longitudinal, medio longitudinal, inferior longitudinal, inferior fronto occipital y uncinado en ambos hemisferios, fueron estudiadas debido a que son las vías consideradas en el modelo de vías ventrales y dorsales para el lenguaje.

Vydrova *et al.*, 2015[80], estudiaron alteraciones estructurales en las vías del lenguaje de niños con problemas específicos del lenguaje, analizaron la FA, MD, AD y RD, de los fascículos arcuato, inferior fronto occipital, inferior longitudinal y uncinado, de niños entre los 6 y 12 años, a diferencia de este trabajo sus estudios se realizaron en un escaner de 1.5 Teslas.

Encontraron una disminución significativa en la FA de los cuatro cúmulos de fibras que analizaron.

Reportaron también, que la difusividad media en los fascículos arcuato izquierdo y derecho, inferior fronto occipital izquierdo e inferior longitudinal izquierdo presentó incrementos en el grupo de pacientes con problemas de lenguaje comparados con el grupo de control. Mientras que la componente radial también presentó incrementos bilaterales en el fascículo arcuato, en el inferior fronto occipital izquierdo, el inferior longitudinal izquierdo y bilateralmente en el fascículo uncinado. Finalmente es ese mismo trabajo la componente axial de la difusividad tuvo una disminución en los pacientes con problemas de lenguaje en el fascículo uncinado del hemisferio izquierdo y en el inferior fronto occipital del hemisferio derecho.

En contraste en este trabajo las diferencias significativas entre los pacientes control y los pacientes con TDL se observaron en el fascículo superior longitudinal, una vía dorsal además esta se encuentra en el hemisferio derecho. La tendencia es similar, se presentó un incremento en los valores tanto de MD como de RD en el grupo de pacientes con problemas de lenguaje

El fascículo arcuato en el hemisferio izquierdo por otra parte tuvo diferencias significativas entre los pacientes control y los pacientes con TEA, el patrón de comportamiento fue el mismo hubo un incremento, solo es importante destacar que en este caso además de la MD, la componente de la difusividad observada fue la axial.

Verhoeven *et al.*, 2011[81] utilizaron imágenes por tensor de difusión para analizar la FA y el ADC (coeficiente aparente de difusión, análogo a la MD) del fascículo superior longitudinal en pacientes con problemas de lenguaje y pacientes con TEA, con la finalidad de encontrar una diferencia estructural entre ambas patologías, encontrando una reducción en el valor medio de la FA y un incremento en el ADC, del fascículo estudiado en los pacientes con problemas de lenguaje, comparado con su grupo de control, lo que no se observó en pacientes con TEA. En este trabajo no se obtuvo información de la FA, además aunque la diferencia entre el grupo de control y los pacientes con TDL estuvo en el mismo cúmulo de fibras, en este caso fue en el hemisferio derecho.

Es importante señalar que por la naturaleza de la muestra y la característica de los datos se vuelve muy complicado aplicar pruebas de estadística descriptiva en muchos casos, uno de los principales problemas es la inhomogeneidad en las varianzas, lo que motiva a utilizar estadísticas más robustas que permitan solucionar ese problema como lo son el bootstrapping o el remuestreo, que se utiliza en el análisis por conectometrías.

6.2.2. Conectometrías

Podemos comenzar la discusión de las conectometrías guiados por la tabla 5.16. La segunda columna que corresponde a las correlaciones entre los parámetros de anisotropía y el diagnóstico,

se encuentran vacías, lo cual puede deberse a los pocos estudios que se dispusieron, de pacientes diagnosticados con TEA, aunque también puede deberse a que no es tan factible utilizar un parámetro que sondea la estructura, como lo es la anisotropía, con la finalidad de buscar diferencias entre pacientes que presentan características típicas de un paciente con TEA. Por otra parte, ninguno de los tractos de materia blanca que se estudiaron a partir del tensor de difusión destacan como vías con correlaciones importantes, las diferencias aparecen en regiones que apuntan al cerebelo, lo cual nos cuestiona si los problemas de lenguaje o las características conductuales impactan más en regiones encargadas de la parte motora, que en regiones encargadas del procesamiento del lenguaje.

La tabla 5.17 por otra parte, induce a centrar la región cerebelosa, en las tres columnas, ambos hemisferios del cerebelo presentaron fibras con los porcentajes de correlación más alto, en el caso de la componente axial, con porcentajes particularmente altos. Lo que plantea la cuestión supuesta en el párrafo anterior.

El hemisferio derecho del cerebelo, presentó fibras con correlaciones en los estudios de conectometría que involucraron a los pacientes con TEA, ambos en la componente axial de la difusividad, curiosamente si se verifican las tablas 5.2, 5.3, se puede observar que el mismo parámetro mostró significancia entre el grupo de control y los pacientes con TEA.

Por otra parte, en el caso de los parámetros de anisotropía, solo la cuantitativa mostró correlaciones por arriba del 50 % y lo hizo en otra región inesperada, el cuerpo caloso, esto en el estudio entre pacientes con TDL y TEA.

De las regiones señaladas en las tablas 5.16 y 5.17, con letras rojas y azules, tres de ellas corresponden a regiones cerebelosas (cerebelo izquierdo, cerebelo derecho y pedúnculo cerebelar medio), un hecho sumamente interesante, considerando que los modelos de organización del lenguaje que se abordaron en este trabajo, no asocian esta región a procesos de la comunicación. La pregunta evidente es ¿por qué observamos esta región con correlaciones tan altas y con tanta frecuencia? y ¿qué se ha dicho de ella dentro de la literatura en el contexto del lenguaje?

Para entenderlo con claridad, primero es necesario explicar la organización del cerebelo en función del origen de la fuente de información que incide en él[82]. A la subdivisión más grande se le denomina **cerebrocerebelo** y será quizá la que más interese. Se conforma principalmente, por la porción lateral de los hemisferios cerebelosos y recibe información de muchas regiones en la corteza cerebral. Esta región se encarga de regular la habilidad en la ejecución de los movimientos, así como la planeación de su ejecución en el tiempo, incluida el habla.

La segunda subdivisión recibe el nombre de **espinocerebelo**, se localiza en la región media

de los hemisferios cerebelosos y como su nombre lo sugiere, recibe la información de la médula espinal. Su parte lateral, se encarga de los movimientos en los músculos distales realizados al caminar, mientras que su parte central llamada **vermis** se encarga de los movimientos en los músculos proximales, así como de la regulación de los movimientos oculares cuando hay entrada de información de algún estímulo vestibular.

Dentro de las tres subdivisiones, la última y más antigua filogenéticamente hablando, corresponde al **vestibulocerebelo**, la información que recibe procede de núcleos vestibulares que se localizan en el tronco encefálico y se encarga principalmente de regular los movimientos responsables de la postura y el equilibrio.

El cerebelo a su vez se conecta con otras partes del sistema nervioso central vía los pedúnculos cerebelares, que son tres (superior, medio e inferior), no se considera parte de este trabajo hablar de todos ellos, pero remitiéndose a los resultados de las tablas 5.16 y 5.17 en ellas se observa al pedúnculo cerebelar medio, éste corresponde a una vía aferente, es decir transporta los impulsos de algún órgano sensorial al sistema nervioso central, esta vía tiene su origen en la base del puente troncoencefálico, donde se forman los núcleos pontinos, que a su vez reciben información de casi todas las regiones de la corteza cerebral. Los pedúnculos cerebelares medios se consideran las vías más grandes del cerebro pues contienen más de 20 millones de axones, si se compara con los tractos ópticos o la vía corticotalámica, éstas últimas solo contienen un millón de axones.

A groso modo se han mencionado las principales funciones cerebelares, que se tienen establecidas clásicamente sin embargo, aunque se cree que participa en el habla existe aún suspicacia en tal hipótesis.

Históricamente, en los años ochentas, fue cuando comenzó a gestarse la idea de la participación del cerebelo en el proceso del lenguaje, se pensó que la evolución filogenética de este cuerpo, estaba motivada principalmente por la integración de nuevas habilidades[83], un par de años más tarde, mediante estudios funcionales por PET (Positron Emission Tomography), se observó por primera vez, que aunada a la región de Broca (asociada con la producción del habla), el hemisferio derecho (contralateral al área de Broca), se activaba cuando se producían verbos semánticamente relacionados con sustantivos que se presentaban visualmente a los sujetos de estudio[84, 85]. Esta primera observación se confirmaría en otro estudio realizado utilizando la misma técnica de imagen[86], aunque con una tarea a ejecutar un tanto distinta. En el primer estudio, la generación de palabras se hacía a partir de sustantivos que se mostraban visualmente, mientras que en el segundo se evaluó la activación producida al escuchar una historia y generar verbos semánticamente relacionados con sustantivos escuchados por el paciente.

Curiosamente en otro estudio, donde se contrastaron a dos pacientes uno diestro y otro zurdo, se observó la activación contralateral del cerebelo, en el sujeto diestro con lateralización dominante izquierda en el lenguaje, mostraba la activación del hemisferio derecho, mientras que el sujeto zurdo presentó una activación en el hemisferio izquierdo del cerebelo[87].

Hasta este punto se ha hablado de la participación del cerebelo en tareas relacionadas con el procesamiento del lenguaje, sin embargo también se ha estudiado mediante estimulación magnética transcraneal[88], su participación en otros procesos como la fluencia semántica y fonémica, además se han reportado déficits en la producción de palabras de pacientes con daño cerebelar[89].

Si se es bastante simplista, estos últimos dos procesos corresponderían a la producción de habla, lo que clásicamente corresponde a la región de Broca, solo que en el caso particular de la fluencia semántica, se utilizan listados de palabras que pueden ser generadas por el paciente. Por ejemplo, si se indican colores, las posibles palabras a generar pueden ser: azul, rojo, verde, etcétera. La fluencia fonémica por otra parte es un tanto más flexible pues regularmente se pide al paciente generar una serie de palabras, bajo un fonema, por ejemplo, usando la letra b.

Se han reportado más problemas específicos de lenguaje que se han correlacionado con lesiones o daño en el cerebelo, entre los que han sido motivo de investigación se encuentran: desórdenes gramaticales, sintácticos, afasias, dislexias, agrafias e incluso algunos síndromes[90], lo que de alguna manera, sin dejar de lado las consideraciones clásicas sobre su participación en el control motor, ha empujado a considerarlo como una parte del sistema nervioso central que también se está involucrando en procesos más complejos.

La información que se utilizó en este trabajo para ejemplificar el empuje que ha tenido la hipótesis de ver al cerebelo como un órgano involucrado en el procesamiento de información más compleja, podría considerarse con resultados contundentes, sin embargo, aún es un terreno que no se ha establecido bien, en algunos casos los análisis se realizan sobre muestras muy pequeñas (dos pacientes) o las muestras como en éste caso no se pueden parear adecuadamente entre pacientes femeninos y masculinos y los rangos de edades generan valores de desviación estándar significativos.

Se ha discutido mucho acerca del cerebelo y se han descrito a grandes rasgos sus vías de comunicación (los pedúnculos cerebelares), lo que abarca de algún modo las regiones que aparecieron con porcentajes de correlación importantes en los tres estudios de conectometría. Solo restaría tratar de entender por qué se observó a la región del cuerpo calloso y al tracto cortico espinal.

Respecto al cuerpo calloso, se sabe que es un conjunto de fibras de materia blanca que conecta ambos hemisferios en el cerebro[91]. El lenguaje como se mencionó en capítulos anteriores, es una

tarea fuertemente lateralizada al hemisferio dominante del cerebro, donde en los pacientes diestros regularmente se presenta en el hemisferio izquierdo. Anatómicamente, todas las regiones que se consideran en los modelos de organización del lenguaje en el hemisferio dominante, existen en el hemisferio contrario sin embargo tienen otra funcionalidad, por ejemplo, como en la mayoría de los pacientes si la producción y percepción del habla se encuentra lateralizada en el hemisferio izquierdo, el hemisferio derecho se encarga de dotar al lenguaje de emociones por decirlo de alguna manera, en particular se ocupa de generar la prosodia, que corresponde a la entonación en las palabras que les asigna un significado ya sea como pregunta o respuesta y en algunos otros casos permite asignar un tono a las palabras que muestren alegría, enojo, frustración o cualquier otro sentimiento que se trate de expresar mediante la comunicación.

Este proceso de lateralización aún no se tiene bien comprendido, existe una hipótesis que considera que dicha lateralización se debe a genes que establecen en que hemisferio se lateralizará el lenguaje, otra hipótesis y la que se considera podría explicar el por qué se observó al cuerpo calloso, supone que a priori el lenguaje es un sistema que se genera en los dos hemisferios y la lateralización surge por una comunicación entre los dos hemisferios a través del cuerpo calloso[92]. Algunos estudios realizados por varios investigadores, han vinculado las habilidades lingüísticas con la estructura funcional del cuerpo calloso, aunque no es del todo claro en qué sentido se relacionan. En adultos se han reportado principalmente asociaciones positivas entre la estructura del cuerpo calloso y las habilidades verbales, mientras que en niños se ha asociado la integridad estructural con mejores capacidades fonológicas y de lectura.

Capítulo 7

Conclusiones

Fue un reto importante aplicar la conectometría al estudio de una variable ordinal como es el diagnóstico, sobre todo, al momento de realizar la interpretación de los resultados, dado que las correlaciones aparecen en segmentos de fibras, lo que no necesariamente corresponde a todo un tracto que podría ser una vía ventral o dorsal, mediante la que se transmite información, deja lugar a realizar un estudio complementario de tipo funcional, que podría guiarse por las vías de materia blanca que se obtienen y pueden verse en las imágenes de la sección 5.3, donde se busquen las zonas de activación y al superponer las imágenes pueda observarse si es que existen vías de conexión entre las distintas zonas.

Esta tesis es novedosa en el sentido, de que no existe en la literatura, un trabajo que realice un análisis comparativo, utilizando el diagnóstico como una variable de estudio, sin embargo, abusando de la formación como físico, que busca respuestas a problemas complejos tratando de atacarlos en primer instancia de forma simplista, se buscó aplicar una prueba robusta que le diera la vuelta a la dificultad de los pocos y diferentes tamaños de las muestras, para poder concluir con algún resultado que se pudiera sostener o contrastar con lo reportado en la literatura.

Además, de los resultados obtenidos, es posible concluir un par de cosas: primero, los estudios de conectometría tenían como su principal objetivo, explotar la técnica de tractografía correlacional, para poder rastrear en todo el cerebro, aquellos cúmulos de fibras que (si bien aunque de manera muy simplificada), se correlacionaran con un diagnóstico, que permitiría diferenciar a los pacientes según sus rasgos conductuales.

Era lógico esperar que los parámetros de estudio se pudieran correlacionar fuertemente en alguna de las regiones consideradas en alguno de los modelos de organización del lenguaje, sin embargo fue una sorpresa observar que la región que se observó con mayor frecuencia, no correspondía a lo que en principio se podría esperar y quizá esto abone a toda esa información que

se ha vertido en la literatura que soporta la hipótesis de pensar en el cerebelo como esa parte del sistema nervioso central, que no solo es el eje rector en la coordinación de los movimientos, sino que además procesa información compleja y este trabajo en particular, genera dicha información sin considerar a pacientes con lesiones particulares o estímulos en la región cerebelosa, tampoco se diseñó pensando en una prueba funcional. Solo se buscó sondear indirectamente la estructura de las fibras y ver que parte de ellas se correlacionaba con las características cualitativas de los pacientes.

Si bien en este trabajo de tesis solo se dispuso de información de 41 pacientes, lo cual no es nada despreciable, considerando que en muchos estudios en ocasiones se muestra un solo caso, sigue siendo aún un primer paso en la consolidación de una hipótesis que sustente al cerebelo como un centro de procesamiento de tareas más complejas. En un futuro se espera incrementar la cantidad de estudios disponibles, para volver más robusta la muestra y observar la variabilidad de un mismo análisis con una muestra de datos considerablemente más grande, así mismo y en virtud de haber observado la participación de nuevas regiones, sería de mucha utilidad enriquecer con alguna técnica de imagen adicional, los resultados observados.

Finalmente, es necesario recordar que las técnicas de imagen que se han utilizado en este trabajo, por si solas, no pueden considerarse lo suficientemente sólidas para explicar el comportamiento observado en los parámetros de difusividad, o el ¿por qué? de la correlación con dichos parámetros de las regiones resultantes, pues como se mencionó en el segundo capítulo, toda técnica tiene sus fortalezas y debilidades y sería muy osado no tomar con cautela estos resultados. Por estas razones, es que se considera este trabajo como una fuente de información, que se espera sea útil en la comprensión del proceso del lenguaje en pacientes hispanohablantes.

Bibliografía

- [1] Mukherjee P., Berman J. I., Chung S. W., Hess C. P., y Henry R. G. *Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings*. AJNR Am Neuroradiol 29:632-41, 2008.
- [2] Yeh Fang-Cheng, Badre David y Verstynen Timothy. *Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome*. NeuroImage 125:162-171, 2016.
- [3] *Método de reconstrucción DSI studio Oct 2019*. <http://dsi-studio.labsolver.org>
- [4] Hickok Gregory and Poeppel David. *The cortical organization of speech processing*. Nature Reviews, Neuroscience, Volume 8, May 2007. doi:10.1038/nrn2113
- [5] Johansen-Berg Heidi y Behrens Timothy E. J. *Diffusion MRI from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Wiley Liss, 1999.
- [6] Winklewski Pawel J., Sabisz Agnieszka, Naumczyk Patrycja, Jodzio Krzysztof, Szurowska Edyta y Szarmach Arkadiusz. *Understanding the Physiopathology Behin Axial and Radial Diffusivity Changes-What Do We Know?*. Frontiers in Neurology: Vol. 9 No. 92, Febrero 2018.
- [7] Beaulieu Christian. *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system- a technical review*. NMR IN BIOMEDICINE 2002; 15:435-455. DOI:10.1002/nbm.782
- [8] *XII Censo General de Población y Vivienda 2000. Las personas con discapacidad en México: Una visión censal. Discapacidad del Lenguaje* Instituto Nacional de Estadística y Geografía (México), INEGI, 2004.
- [9] *Las personas con discapacidad en México: una visión al 2010*. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (México), INEGI, 2013.

- [10] Reynoso César, Rangel María José y Melgar Virgilio. *El trastorno del espectro autista: aspectos etiológicos, diagnósticos y terapéuticos*. Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social, 1999.
- [11] Fombonne Eric, Marcin Carlos, Manero Ana Cecilia, Bruno Ruth, Diaz Christian, Villalobos Michele, Ramsay Katrina y Nealy Benjamin. *Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey*. J Autism Dev Disord, 2016.
- [12] SPECTRUM. <https://prevalence.spectrumnews.org/>
- [13] SPECTRUM. <https://prevalence.spectrumnews.org/> <https://www.sfari.org/>
- [14] Bammer R. *Basic principles of diffusion-weighted imaging*. European Journal of Radiology 45 (2003) 169-184.
- [15] Carroll Julia M. & Critten Sarah. *Developmental Language Disorder*. The Encyclopedia of Child and Adolescent Development. JohnWiley & Sons. 2020. DOI 10.1002/9781119171492.wecad132
- [16] Mark D., Simms MD. y MPH. *Language Disorders in Children: Classification and Clinical Syndromes*. Pediatric Clinics of North America 54 (2007). 437-467.
- [17] Tremblay Pascale y Dick Anthony Steven. *Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology*. Brain & Language 162:60-71, 2016.
- [18] Yeh Fang-Cheng y Tseng Wen-Yih Isaac. *NTU-90: A high angular resolution brain atlas constructed by q-space diffeomorphic reconstruction*. NeuroImage 58:91-99, 2011.
- [19] Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song SK. *Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum*. Magn Reson Med (2006) 55:302-8. doi:10.1002/mrm.20774
- [20] Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. *Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia*. Neuroimage (2003) 20:1714-22. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.07.005
- [21] P. J. *Nuclear Magnetic Resonance, Second Edition*. Oxford, 2015.
- [22] Haacke E. Mark, Brown Robert W., Thompson Michael R. y Venkatesan Ramesh. *Magnetic Resonance Imaging physical principles and sequence design*. Wiley Liss, 1999.

- [23] Nouredini Zettili. *Quantum Mechanics Concepts and Applications 2nd Edition*. Wiley Liss, 2009.
- [24] Griffiths David J. *Introduction to Electrodynamics*. Prentice Hall, 1999.
- [25] Bloch F. *Nuclear Induction*. Physical Review Vol. 70, No. 7 y 8, 1946.
- [26] Méndez-Moreno R. M. *Sistemas de referencia en rotación*. Revista Mexicana de Física 38 No. 4, (1992) 627-637.
- [27] Jackson John David *Classical Electrodynamics, Third Edition*. John Wiley & Sons, Inc., 1999
- [28] Bernstein Matt A., King Kevin F. & Zhou Xiaohong *Hanbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, 2004
- [29] Hinshaw Waldo S., & Lent Arnold H. *An Introduction to NMR Imaging: From the Bloch Equation to the Imaging Equation*. Proceedings of the IEEE, Vol. 71, No. 3, Marzo 1983
- [30] Calvo Pérez Eloy. *Resonancia Mganética para Técnicos Conceptos Básicos*. Liberlibro.com.
- [31] Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, *et al.* *Artifacts and pitfalls in diffusion MRI*. J Magn Reson Imaging 2006;24:478-88.
- [32] Alexander AL, Tsuruda JS, Parker DL. *Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients*. Magn Reson Med 1997;38:1016 -21
- [33] Jones DK. *The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study*. Magn Reson Med 2004;51:807-15.
- [34] Fick A. *Concerns diffusion and concentration gradient*. Ann Phys Lpz, 170:59, 1855.
- [35] Blundell Stephen J. y Blundell Katherine M. *Concepts in Thermal Physics Second Edition*. Oxford, 2010.
- [36] Reichl Linda E. *A Modern Course in Statistical Physics*. Wiley-VCH, 2016.
- [37] Kuchel Philip W., Pages Guilhem, Nagashima Kaz, Velan Sendhil, Vijayaragavan Vimalan, Nagarajan Vijayasarithi y Chuang Kai Hsiang. *Stejskal-Tanner Equation Derived in Full*. Concepts in Magnetic Resonance Part A, Vol. 40(A)(5) 205-214, 2012.
- [38] Onozuka M. y Yen C. T. *Novel Trends in Brain Science*. Springer, Japon, 2008.

- [39] Carr H. Y. y Purcell E. M. *Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments*. *Physical Review Volume 94 No. 3, Mayo 1, 1954*.
- [40] Hahn E. L. *Spin Echoes*. *Physical Review Vol. 80, No. 4, Noviembre 15, 1950*.
- [41] Mattinello James, Basser Peter J. y Lebihan Denis. *Analytical Expressions for the b Matrix in NMR Diffusion Imaging and Spectroscopy*. *Journal of Magnetic Resonance, Series A* 108, 131-141, 1994.
- [42] Stejskal E. O. y Tanner J. E. *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient*. *The Journal of Chemical Physics, Vol. 42 No. 1, Enero 1, 1965*.
- [43] Basser Peter J. y Pierpaoli Carlo. *Microstructural and Physiological Features of Tissue Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI*. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 209-219, 1996.
- [44] Basser Peter J., Mattinello James y Le Bihan Denis. *Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from NMR Spin Echo*. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 103, 247-254, 1994.
- [45] Löbel Ulrike, Sedlacik Jan, Güllmar Daniel, Kaiser Werner A., Reichenbach Jürgen R. y Mentzel Hans-Joachim. *Diffusion Tensor Imaging: The normal evolution of ADC, RA, FA and eigenvalues studied in multiple anatomical regions of the brain*. *Neuroradiology*, 51:253-263, 2009.
- [46] Le Bihan Denis, Mangin Jean François, Poupon Cyril, Clark Chris A., Pappata Sabina, Molko Nicolas y Chabriat Hughes. *Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13:534-546, 2001.
- [47] Watanabe Memi, Sakai Osamu, Ozonoff Al, Kussman Steven y Jara Hernán. *Age-related Apparent Diffusion Coefficient Changes in Normal Brain*. *Radiology: Vol. 266, No. 2, Febrero 2013*.
- [48] Eluvathingal Thomas J., Chugani Harry T., Behen Michael E., Juhász Csaba, Muzik Otto, Maqbool Moshin, Chugani Diane C. y Makki Malek. *Abnormal Brain Connectivity in Children After Early Severe Socioemotional Deprivation: A Diffusion Tensor Imaging Study*. *Vol. 117, No. 6, Junio 2006*.

- [49] Lee Dong-Hoon, Park Ji Won, Park Sung-Hee y Hong Cheolpyo. *Have you Ever Seen the Impact of Crossing Fibert in DTI?: Demonstration of the Corticospinal Tract Pathway*. Plos One 10(7):e0112045. doi:101371/journal.pone0112045, 2015.
- [50] Wiegell Mette R., Larsson Henrik B. W. y Wedeen Van J. *Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging*. Radiology 217: 897-903, 2000.
- [51] Yeh Fang-Cheng, Wedeen Van Jay y Tseng Wen-Yih Isaac. *Generalized q-Sampling Imaging*. IEEE Transactions On Medical Imaging, Vol. 29, No. 9, Septiembre 2010.
- [52] USC Mark and Mery Stevens Neuroimaging and Informatics Institute, Human Connectome Project. <http://www.humanconnectomeproject.org/>
- [53] Essen David C. Van, Smith Stephen M., Barch Deanna, Behrens Timothy E. J., Yacoub Essa y Ugurbil Kamil. *The WU-Minn Human Connectome Project: An overview*. NeuroImage 80:62-79, 2013.
- [54] Brett Matthew, Johnsrude Ingrid S. y Owen Adrian M. *The problem of functional localization in the human brain*. Nature Reviews, Neuroscience, Volume 3, March 2002.
- [55] Ashburner John y Friston Karl J. *Nonlinear Spatial Normalization Using Basis Functions*. Human Brain Mapping 7:254-266 (1999)
- [56] Otsu Nobuyuki. *A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms*. IEEE TRANSACTIONS ON SYSTEMS, MAN, AND CYBERNETICS, VOL. SMC-9, No. 1, JANUARY 1979
- [57] Yeh F-C, Verstynen TD, Wang Y, Fernández-Miranda JC, Tseng W-YI (2013). *Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy*. PLoS ONE 8(11):e80713. doi:10.1371/journal.pone.0080713
- [58] Broca P. *Remarques sur le siege de la faculte du langage articule, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole)*, Bull Soc Anthropol 6:330-357.
- [59] Eimas Peter D., Siqueland Einar R., Jusczyk Peter & Vigorito James *Speech Perception in Infants*, Science, New Series, Vol. 171, No. 3968, 303-306.
- [60] Kandel Eric R., Schwartz James H., Jessell Thomas M., Siegelbaum Steven A. y Hudspeth A. J. *Principles of Neural Science Fifth Edition*. Mc Graw Hill Medical, 2013.
- [61] Petrides Michael. *Neuroanatomy of Language Regions of thr Human Brain*, Academic Press, 2014.

- [62] Wernicke C. *The Aphasic Syptom-Complex. A psychological Study on an Anatomical Basis.* Arch Neurol Vol. 22:280-282, 1970.
- [63] Hickok Gregory y Poeppel David. *Towards a functional neuroanatomy of speech perception.* Trends in Cognitive Science Vol. 4 No. 4, abril 2000.
- [64] Hickok Gregory y Poeppel David. *Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language.* Congition 92:67-99, 2004.
- [65] Catani Marco, Jones Derek K. Ffytche Dominic H. *Perisylvian Language Networks of the Human Brain* Ann Neurol 2005;57:8-16.
- [66] Saur Dorothee, Kreher Björn W., Schnell Susanne, Kümmerer Dorothee, Kellmeyer Philipp, Vry Magnus-Sebastian, Umarova Roza, Musso Mariacristina, Glauche Volkmar, Abel Stefanie, Huber Walter, Rijntjes Michel, Henning Jürgen y Weiller Cornelius. *Ventral and dorsal pathways for language.* PNAS Vol. 105 No. 46:18035-18040, 2008.
- [67] Chang Edward F., Raygor Kunal P. y Berger Mitchel S. *Contemporary model of languages organization: an overview for neurosurgeons.* J Neurosurg 122:250-261, 2015.
- [68] Vendrell J. M. *Las afasias:semiología y tipos clínicos.* Rev Neurol 32(10):980-986, 2001.
- [69] Archibald, L. M. D. y Gathercole, S. E.. *Short-term and working memory in specific language impairment.* International Journal of Language e Communication Disorders,41(6), 675-693.
- [70] McArthur, G. M., Hogben, J. H., Edwards, V. T., Heath, S. M. y Mengler, E. D. *On the "specifics" of specific reading disability and specific language impairment.* Journal of Child Psychology and Psychiatry, 41(7), 869-874, 2000.
- [71] Hall Nancy E. *Developmental Language Disorders.* Seminars in Pediatric Neurology, Vol 4, No. 2 (June) 1997: pp 77-85.
- [72] Lovaas O. I, Schreibman Laura y Koegel Robert L. *A behavior modification to the treatment of autistic children.* Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 4 111-129, 1974.
- [73] Lovaas O. I. *Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children.* Journal of Consulting and Clinical Psychology, 55 3-9, 1987

- [74] Wing Lorna & Gould Judith *Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification*. Journal of Autism and Developmental Disorders, Vol. 9, No. 1, 1979.
- [75] Barragan Perez Eduardo, Alvarez Amado Daniel, García Beristain Juan Carlos, Garfias Rau Carlos, Peinador Oliva Montserrat, Ladron de Guevara Mariana, Acevedo Betancourt Alejandra y Chapa Koloffon Gina. *Midiendo el espectro: De los trastornos del lenguaje a los trastornos del espectro autista: Consenso Latinoamericano Delphi Modificado*. Revista Médica Clínica Las Condes 2021; 32(1) 112-127. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.012>
- [76] Schilling Kurt G., Yeh Fang-Cheng, Nath Vishwesh, Hansene Colin, Williams Owen, Resnick Susan, Anderson Adam W. & Landman Bennett A. *A fiber coherence index for quality control of B-table orientation in diffusion MRI scans*. Magnetic Resonance Imaging 58 (2019) 82-89.
- [77] Evans A.C., Collins D.L., Mills S.R., Brown E.D., Kelly R.L., Peters T.M. *3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes*. Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf., 1813-1817. 1993
- [78] Yeh Fang-Cheng, Liu Li, Hitchens T. Kevin & Wu Yijen L. *Mapping Immune Cell Infiltration Using Restricted Diffusion MRI*. Magnetic Resonance in Medicine 00:00-00 () 2016. DOI 10.002/mrm.26143
- [79] Yeh Fang-Cheng, Vettel Jean M., Singh Aarti, Poczos Barnabas, Grafton Scott T., Erickson Kirk I., Tseng Wen-Yih I. & Verstynen Timothy D. *Quantifying Differences and Similarities in Whole-Brain White Matter Architecture Using Local Connectome Fingerprints*. PLoS Comput Biol 12(11):e1005203. doi:10.1371/journal.pcbi.1005203
- [80] Vydrova Rosa, Komarek Vladimir, Sanda Jan, Sterbova Katalin, Jahodova Alena, Maulisova Alice, Zackova Jitka, Reissigova Jindra, Krsek Pavel, y Kyncl Martin *Structural alterations of the language connectome in children with specific language impairment* Brain & Language 151 (2015) 35-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2015.10.003>
- [81] Verhoeven Judith S., Rommel Nathalie, Prodi Elena, Leemans Alexander, Zink Inge, Vandewalle Ellen, Noens Ilse, Wagemans Johan, Steyaert Jean, Boets Bart, Van de Winckel Ann, De Cock Paul, Lagae Lieven y Sunaert Stefan. *Is There a Common*

Neuroanatomical Substrate of Language Deficit between Autism Spectrum Disorder and Specific Language Impairment? Cerebral Cortex October 2012;22:2263-2271. doi:10.1093/cercor/bhr292

- [82] Purves Dale, Augustine George J., Fitzpatrick David, Hall William C., LaMantia Anthony-Samuel, McNamara James O. y Williams S. Mark. *NEUROSCIENCE THIRD EDITION* Sinauer Associates, Inc.
- [83] Leiner Henrietta C., Leiner Alan L. y Dow Robert S. *Does the Cerebellum Contribute to Mental Skills?* Behavioral Neuroscience 1986, Vol. 100, No. 4, 443-454.
- [84] Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M. A., & Raichle, M. E. (1988) *Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing* Nature, 331, 585-589.
- [85] Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1989). *Positron emission tomographic studies of the processing of single words*. Journal of Cognitive Neuroscience, 1, 153-170.
- [86] Papathanassiou, D., Etard, O., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2000) *A common language network for comprehension and production: A contribution to the definition of language epicenters with PET*. NeuroImage, 11, 347-357.
- [87] Hubrich-Ungureanu, P., Kaemmerer, N., Henn, F. A., & Baus, D. F. (2002) *Lateralized organization of the cerebellum in silent verbal fluency task: A functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers*. Neuroscience Letters, 319, 91-94.
- [88] Arasanz, C. P., Staines, W. R., Roy, E. A., & Schweizer, T. (2012) *The cerebellum and its role in word generation: A cTBS study*. Cortex, 48, 718-724.
- [89] Leggio, M. G., Silveri, M. C., Petrosini, L., & Molinari, M. (2000). *Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: A verbal fluency study*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 69, 102-106.
- [90] Silveri, M. C., Leggio, M. G., & Molinari, M. (1994) *The cerebellum contributes to linguistic production: A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion*. Neurology, 44, 2047-2050.
- [91] Banich, M. T. (1995a). *Interhemispheric processing: Theoretical considerations and empirical approaches*. In Davidson, R. J., and Hugdahl, K. (eds.), Brain Asymmetry, MIT Press, Cambridge, MA. pp. 427-450.

- [92] Hinkley Leighton B.N., Marco Elysa J., Brown Ethan G., Bukshpun Polina, Gold Jacquelyn, Hill Susanna, Findlay Anne M., Jeremy Rita J., Wakahiro Mari L., Barkovich A. James, Mukherjee Pratik, Sherr Elliott H. & Nagarajan Srikantan S. *The Contribution of the Corpus Callosum to Language Lateralization*. The Journal of Neuroscience, April 20, 2016 36(16):4522- 4533
- [93] Friederici Angela D., Alter Kai. *Lateralization of auditory language functions: A dynamic dual pathway model*. Brain and Language, Agosto 2003.
- [94] Nichols Thomas E. y Holmes Andrew P. *Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging: A Primer with Examples*. Human Brain Mapping 15:1-25, 2001.
- [95] Efron Bradley y Tibshirani Robert J. *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall, 1993.

Apéndice A

Método de Mínimos Cuadrados

Considerese una matriz \mathbb{X} de tamaño $(n \times k)$, donde se puede almacenar información de n observaciones de las k variables independientes. Generalmente en estos modelos se puede incluir un término constante, de modo que un vector columna en la matrix \mathbb{X} contendrá solo unos. Aunque lo manipularemos del mismo modo que al resto de los vectores columna

- Sea \vec{y} un vector de tamaño $(n \times 1)$ de observaciones sobre la variable dependiente.
- Sea $\vec{\epsilon}$ un vector de tamaño $(n \times 1)$ de perturbaciones o errores.
- Sea $\vec{\beta}$ un vector de tamaño $(k \times 1)$ de parámetros desconocidos que se busca obtener.

El modelo estadístico en este tipo de problemas generalmente toma la forma:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1k} \\ 1 & x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2k} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{n1} & x_{n2} & \cdots & x_{nk} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_k \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_k \end{bmatrix} \Rightarrow \vec{y} = \mathbb{X}\vec{\beta} + \vec{\epsilon}. \quad (\text{A.1})$$

A la estimación de los parámetros se le etiquetará como $\hat{\beta}$, recuerdese que en el método de mínimos cuadrados, se busca encontrar el $\hat{\beta}$ que minimice la suma de los cuadrados, en este caso residuales¹ $\sum e_i^2$. En este caso el vector de los residuales esta dado por la expresión:

$$\vec{\epsilon} = \vec{y} - \mathbb{X}\hat{\beta}. \quad (\text{A.2})$$

¹No se debe confundir el error o perturbación ϵ con los residuales, son dos cosas distintas.

La suma de los residuales cuadrados se obtiene al tomar $\vec{e}^* \vec{e}$, donde el *, significa que hemos tomado la matriz o vector traspuesto.

$$[e_1 \quad e_2 \quad \dots \quad e_n] \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix} = e_1^2 + e_2^2 + \dots + e_n^2. \quad (\text{A.3})$$

Por otra parte es posible escribir la misma suma de la siguiente manera:

$$\vec{e}^* \vec{e} = (\vec{y} - \mathbb{X} \hat{\beta})^* (\vec{y} - \mathbb{X} \hat{\beta}) = \vec{y}^* \vec{y} - \hat{\beta}^* \mathbb{X}^* \vec{y} - \vec{y}^* \mathbb{X} \hat{\beta} + \hat{\beta}^* \mathbb{X}^* \mathbb{X} \hat{\beta}. \quad (\text{A.4})$$

Usando el hecho de que la traspuesta de un escalar es el mismo escalar, se puede simplificar A.4

$$\vec{e}^* \vec{e} = \vec{y}^* \vec{y} - 2 \hat{\beta}^* \mathbb{X}^* \vec{y} + \hat{\beta}^* \mathbb{X}^* \mathbb{X} \hat{\beta}. \quad (\text{A.5})$$

Como se busca obtener los parámetros que minimicen el problema, debemos calcular

$$\frac{\partial \vec{e}^* \vec{e}}{\partial \hat{\beta}} = 0. \quad (\text{A.6})$$

De modo que la ecuación que se obtiene al realizar los cálculos respectivos y por lo tanto minimiza la suma de los residuales es:

$$(\mathbb{X}^* \mathbb{X}) \hat{\beta} = \mathbb{X}^* \vec{y}, \quad (\text{A.7})$$

a esta última ecuación se le conoce como "ecuación normal" y tiene una característica importante, el producto de las matrices $\mathbb{X}^* \mathbb{X}$, siempre arroja una matriz cuadrada y simétrica, además de obtenerse de parámetros conocidos en el problema. La cantidad $\mathbb{X}^* \vec{y}$, también es conocida, de modo que si el producto de las matrices tiene inversa, el problema se resuelve calculando:

$$\hat{\beta} = (\mathbb{X}^* \mathbb{X})^{-1} \mathbb{X}^* \vec{y} \quad (\text{A.8})$$

Apéndice B

Prueba de Permutación

Son un tipo de prueba de remuestreo[94]. Las pruebas de muestreo se basan en técnicas computacionales intensivas que permiten evitar los cálculos tradicionalmente complejos de la estadística. Las pruebas de permutación son un tipo de pruebas no-paramétricas y son muy populares actualmente, gracias a que las computadoras son más económicas y potentes que en años anteriores.

La idea general de la prueba es un tanto intuitiva, lo mostraremos con un experimento simple. Supongase un conjunto de sujetos, que se distribuyen entre dos conjuntos A y B , los conjuntos son de tamaño n_A y n_B respectivamente y sus medias muestrales después de realizar el experimento son \bar{x}_A y \bar{x}_B . Se desea averiguar si existe una diferencia significativa entre la media de los dos conjuntos o dicho de otra manera, comprobar si hay evidencia que refute la hipótesis nula, de que la diferencia observada, se debe únicamente a la asignación aleatoria de los sujetos a los dos conjuntos y que ambos conjuntos provienen de uno inicial. Para resolver el problema se aplica una prueba de permutación, que consisten de los siguientes pasos:

- Se calcula la diferencia entre las medias de los dos conjuntos, a esta diferencia se le llama diferencia observada D_o .
- Todas la observaciones se combinan juntas, sin tener en cuenta el conjunto al que pertenezcan.
- Se calculan todas las permutaciones posibles en las que las observaciones pueden ser distribuidas en dos conjuntos del mismo tamaño n_A y n_B .
- Para cada permutación se calcula la diferencia entre medias D_c . El conjunto de valores calculados genera una distribución exacta de las posibles diferencias, siendo cierta la hipótesis nula. A la distribución que se genera se le conoce como *Permutation Distribution of the Mean Difference*.

- El *p-value* de las dos colas se calcula como la proporción de permutaciones en las que, el valor absoluto de la diferencia calculada, es mayor o igual al valor absoluto de la diferencia observada.

$$|D_c| \geq |D_o| \quad (\text{B.1})$$

Apéndice C

Bootstrapping

El bootstrapping es un método de remuestreo que se propuso en 1979 por Bradley Efron[95] y es utilizado para aproximar la distribución en un muestreo estadístico, se utiliza comunmente para construir intervalos de confianza o contrastar hipótesis en los parámetros de interés. En general la idea detras del bootstrap es que una inferencia sobre una población a partir de los datos de una muestra se puede modelar mediante un nuevo muestreo de los datos de la muestra y se realiza la inferencia sobre los datos remuestreados. Para dejar más clara la metodología vamos a utilizar un ejemplo. En todo experimento estadístico es necesario primero obtener los datos del experimento, hacer una síntesis de ellos y finalmente una inferencia. Supongamos que se ha realizado un estudio sobre la efectividad de pequeñas dosis de aspirina para prevenir los ataques al corazón en personas de mediana edad y que los datos obtenidos en el estudio fueron adquiridos de una manera eficiente, es decir de una forma controlada. La mitad de las personas de la muestra escogidas aleatoriamente, recibio un placebo, de modo que los datos estadísticos obtenidos se pueden resumir de la siguiente forma: Ahora calculemos el cociente de probabilidades

	Con ataques al corazón	Sin ataques al corazón
Con aspirina	104	11037
Con placebo	189	11034

$$\hat{\theta} = \frac{104/11037}{189/11034} \approx 0,55 \quad (\text{C.1})$$

Según el cociente de probabilidades, las personas que tomen aspirina tienen la mitad del riesgo de sufrir un ataque al corazón.

Vamos a analizar el experimento con un bootstrap. Primero consideremos dos poblaciones:

- 11037 observaciones de las cuales 119 se etiquetan con unos y 10918 con ceros.
- 11034 observaciones de las cuales 98 se etiquetan con unos y 10936 con ceros.

Posteriormente se genera una muestra con remplazamiento de 11037 elementos para la primera población y 11034 para la segunda población y se calcula el cociente de probabilidades de que aparezcan unos en ambas muestras que etiquetaremos como $\hat{\theta}'$.

Se repite este proceso una gran cantidad de veces por ejemplo, $N = 5000$, obteniendo una muestra de 5000 valores de $\hat{\theta}'$, este proceso se puede implementar computacionalmente y a partir de la muestra de $\hat{\theta}'$ se puede realizar una inferencia que proviene de los datos reales. Por ejemplo, si una vez ordenados los valores de los cocientes, tomamos los que se encuentran en las posiciones 100 y 4900.



Análisis por tensor de difusión y conectometría en pacientes con trastornos del espectro autista y pacientes con trastornos en el desarrollo del lenguaje.

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 14:00 horas del día 23 del mes de septiembre del año 2021 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DR. OSCAR ARIAS CARRION
DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON
DRA. ELSA YAZMIN LEON MARROQUIN

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: FERNANDO VILLANUEVA JUNES

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.

FERNANDO VILLANUEVA JUNES
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA BERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. OSCAR ARIAS CARRION

VOCAL

DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON

SECRETARIA

DRA. ELSA YAZMIN LEON MARROQUIN