



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

CIENCIAS BASICAS E INGIENERÍA

POSGRADO EN CIENCIAS (FÍSICA)

**“ESTUDIO DE DISTROFIA MUSCULAR EN  
PEDIATRÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA  
NUCLEAR”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRAFO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA)

PRESENTA

FÍS. VERENISSE NAJERA DELGADO

MATRÍCULA: 2211800496

vere\_9@outlook.com

DIRECTORA DE TESIS: DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBÓN

JURADO

PRESIDENTE: DR. ROBERTO OLAYO GONZALEZ

SECRETARIA: DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON

VOCAL: DR. DANIEL EDUARDO ALVAREZ AMADO

México, Ciudad de México, 03 de octubre de 2024

# Agradecimientos

Agradezco primeramente a Dios que me ha permitido realizar este proyecto en mi vida, a mis padres Agustín y Ma. Félix quienes siempre han sido mi mayor soporte y fortaleza y que siempre me han brindado su apoyo incondicional, cariño y comprensión. A mis hermanos y hermanas que siempre estuvieron animándome e impulsándome a creer en mis sueños y a cumplir mis metas, a toda mi familia que siempre han sido el soporte e impulso de mi vida.

A mi asesora de tesis, Dra. Silvia S. Hidalgo Tobón, gracias por su paciencia, su dedicación y esfuerzo para impulsarme hacer no solo una mejor investigadora si no también una mejor persona. Quien siempre estuvo para guiarme, motivarme y enseñarme las bases fundamentales de mi formación académica, por todas sus enseñanzas, comprensión y su calidez siempre le estaré agradecida.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, al departamento de resonancia magnética que formaron una parte importante en este trabajo. Al Dr. Eduardo Barragán, Dr. Daniel Eduardo Álvarez por su tiempo, esfuerzo y conocimiento para hacer posible la realización de este trabajo de tesis.

A la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, por brindarme la oportunidad de formar parte del programa de posgrado.

Al CONACYT por el apoyo económico durante el tiempo de duración de esta tesis.

A todos los amigos y compañeros que siempre me estuvieron apoyando y animando para terminar satisfactoriamente todos los proyectos de mi vida.

# INDICE GENERAL

Agradecimientos .....	
Índice de figuras .....	IV
Resumen.....	VII
Introducción .....	1
I Bases físicas de imagen por resonancia magnética .....	3
1.1 Introducción .....	3
1.2 El fenómeno de la NMR .....	4
1.3 Precesión de Larmor .....	9
1.4 Ecuación de Bloch .....	12
1.5 Tiempos de relajación .....	23
1.5.1 Tiempo de relajación T1 .....	24
1.5.2 Tiempos de relajación T2 .....	24
1.6 Formación de imágenes .....	25
1.7 Espacio K.....	27
1.8 Secuencias de pulsos.....	30
1.8.1 Secuencias de pulso espín-eco.....	30
1.8.2 Secuencias gradiente-eco.....	32
1.8.3 Imagen Eco Planar (EPI).....	33
1.9 Escáner de resonancia magnética.....	34
II Difusión .....	38
2.1 RM de difusión .....	38
2.2 Mediciones basadas en DTI.....	44
III Conectometría.....	46
3.1 Matriz de conectoma local asociado a las variables de estudio .....	49
IV Antecedentes de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).....	51
V Metodología.....	62
5.1 Adquisición de Imágenes de resonancia magnética .....	62
5.2 Análisis de conectometría .....	62
VI Resultados.....	64
6.1 Difusividad axial.....	64
6.2 Difusividad Media.....	65
6.3 Difusividad radial.....	66

6.4 Anisotropía fraccional .....	67
VII Discusión .....	70
VIII Conclusiones .....	73
Referencias .....	76
Apéndice A .....	i
Abreviaturas .....	i

# Índice de figuras

1.1 Energía Zeeman para $I/2$ .....	5
1.2 El vector $\vec{\mu}(t)$ se obtiene girando $\vec{\mu}(0)$ en el sentido de las agujas del reloj un ángulo $\xi = \omega_0 t$ alrededor del eje $z$ ( $\phi = -\xi + \phi_0$ ). Las coordenadas cartesianas de $\vec{\mu}(t)$ , mostradas en(a), pueden hallarse rotando los componentes individuales de $\vec{\mu}(0)$ , como se muestra en (b). Obsérvese que $\mu_x^0 \equiv \mu_x(0)$ , $\mu_y^0 \equiv \mu_y(0)$ . La componente $z$ del vector no se modifica; en las figuras sólo se muestran las componentes transversales. La rotación en el sentido de las agujas del reloj corresponde a la precesión del momento magnético respecto al campo estático $B_0 \hat{z}$ .....	11
1.3 El rebrote de la componente longitudinal de magnetización desde el valor inicial $M_z(0)$ hasta el valor de equilibrio $M_0$ . (b) Decaimiento de la magnitud de la magnetización transversal a partir de un valor inicial.....	16
1.4 La secuencia superior muestra el extremo de $90^\circ$ de un grupo de espines (isocromáticos) en el plano transversal, de modo que están a lo largo del eje $y$ (marco de laboratorio) en todo momento, como se puede observar en la figura. La precesión de los espines individuales en el plano $x$ - $y$ es instantánea (se ignora la recuperación de la magnetización longitudinal ya que la atención se centra en los efectos de fase de la magnetización transversal). En la secuencia inferior se observa el mismo proceso en términos de la magnetización transversal neta, que disminuye en amplitud durante la precesión debido al abanico de los espines.....	17
1.5 La trayectoria de la punta del vector de magnetización que muestra el crecimiento combinado de la magnetización longitudinal y la desintegración de los componentes transversales. El valor inicial estaba a lo largo del eje $y$ y el marco de referencia en el laboratorio.....	20
1.6 Aplicación de un campo de gradiente lineal a una muestra, b) proyección de la distribución de espín de la muestra, y c) excitación selectiva de un plano de espín en una muestra cilíndrica.....	27

1.7	Trayectorias en el espacio k correspondientes a esquemas de imagen bien conocidos: a) Reconstrucción de proyección (PR), b) Transformada de Fourier bidimensional (2D-FT), c) Imagen ecoplanar (EPI).....	29
1.8	Secuencia de pulsos espín-eco.....	30
1.9	Un cilindro que contiene una distribución arbitraria de núcleos de hidrógeno, donde se obtiene un eco al aplicar dos pulsos gradientes.....	33
1.10	Diagrama de secuencia de pulso EPI.....	34
1.11	Diagrama de un generador de imágenes por resonancia magnética de cuerpo entero.....	37
2. 1	Secuencia de pulsos de Stejskal-tanner para mediciones de difusión.....	42
2. 2	Principios de difusión. Difusión isotrópica (A) y difusión restringida (B y C)...	43
3. 1	Diagrama de la tubería de conectometría. (a) Los datos de difusión de cada sujeto se reconstruyen en un espacio estándar común, y las funciones de distribución de espín calculadas se muestrean luego por las direcciones de fibra locales de un atlas común para estimar el conectoma local. El conectoma local de un grupo de sujetos se puede compilar como una matriz de conectoma local. (b) La matriz del conectoma local se asocia luego con las variables de estudio usando procedimientos estadísticos relevantes (por ejemplo, usando un modelo de regresión múltiple). (c) Los conectomas locales que expresan una asociación positiva o negativa con la variable de estudio se pueden rastrear a lo largo de una ruta común para revelar los subcomponentes de los fascículos que tienen asociaciones significativas. Se calcula el histograma de longitud de estos subcomponentes y se puede obtener la inferencia estadística comparando los hallazgos con una distribución nula para estimar la tasa de descubrimiento falso.....	47
4. 1	El gen DMD y sus múltiples distrofinas cerebrales como las de extensión completa (Dp427(B) se encuentran en el hipocampo y corteza cerebral, Dp427(M) y Dp427(P) están en células de Purkinje que son características del cerebelo). Cuatro promotores internos (Dp260, Dp140, Dp116 y Dp71) donde Dp140 y Dp71 son proteínas más cortas de la distrofina que también se encuentran en el cerebro.....	52

4. 2	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo parietal.....	55
4. 3	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo frontal.....	56
4. 4	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo frontal.....	57
4. 5	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo temporal.....	57
4. 6	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del cuerpo calloso.....	58
4. 7	Imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del pedúnculo cerebeloso superior.....	58
4. 8	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del cerebelo.....	59
4. 9	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del hipocampo.....	60
4. 10	Imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona de tractos corticoespinales.....	60
4. 11	imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del fascículo longitudinal inferior.....	61
6. 1	Pistas con AD correlacionadas positivamente con DMD.....	64
6. 2	Pistas con AD correlacionadas negativamente con DMD.....	65
6. 3	Pistas con MD correlacionadas positivamente con DMD.....	66
6. 4	Pistas con MD correlacionadas negativamente con DMD.....	66
6. 5	Pistas con RD correlacionadas positivamente con DMD.....	67
6. 6	Pistas con RD correlacionadas negativamente con DMD.....	67
6. 7	Pistas con FA correlacionadas positivamente con DMD.....	68
6. 8	Pistas con FA correlacionadas negativamente con DMD.....	68

## Resumen

La imagen por resonancia magnética (MRI) es una importante herramienta de diagnóstico médico, es una técnica de imagen no invasiva que permite visualizar y analizar diferentes características de órganos y tejidos internos como ligamentos, cartílago, ojos, cerebro y el corazón por medio de imágenes. La MRI se basa en el fenómeno de resonancia magnética nuclear que exhiben los núcleos atómicos cuando son sometidos a un campo magnético estático y excitados por ondas de radiofrecuencia conocida como frecuencia de Larmor, produciendo una señal de radiofrecuencia, que es captada con una antena receptiva que al aplicarle la transformada de Fourier se convierten en imágenes. [24,76,85,86]

Cada procedimiento de obtención de imágenes se rige por un protocolo que consiste en una selección de métodos de obtención de imágenes, una técnica relativamente nueva de obtención de imágenes por resonancia magnética es la de imágenes por tensor de difusión (ITD), que permite medir el grado de anisotropía en la difusión de protones de agua en el tejido como la sustancia blanca del cerebro. Una propiedad del tejido cerebral normal cuya orientación depende de la dirección de las moléculas de agua y de la integridad de las fibras de materia blanca es la anisotropía. Los primeros experimentos con ITD despertaron interés y expectativas con respecto a su utilidad diagnóstica [21,85].

El procesamiento de la ITD es un método de tractografía que proporciona una representación tridimensional de las fibras nerviosas que conectan distintas partes del cerebro [71].

Uno de los usos de la tractografía es en el estudio de las afecciones de la distrofia muscular (DM) en el cerebro y cuáles son los déficits que representa. La presencia de la distrofia muscular en el cerebro provoca una alta incidencia de problemas de aprendizaje y de conducta y se asocia con trastornos del neurodesarrollo [16].

El uso de ITD y la tractografía se analizan las conexiones de estructura y función de diferentes regiones del cerebro, a este campo se le conoce como conectometría. Las ITD se utilizan para apreciar la orientación de los tractos de materia blanca en

el cerebro, y la tractografía se utiliza para representar estos tratos en 3D. La conectometría se emplea para estudiar los patrones de conectividad y función del cerebro, en condiciones sanas y enfermos.

En este trabajo de investigación nos centramos en la distrofia muscular de Duchenne (DMD) que tiene la segunda incidencia más alta de todas las enfermedades hereditarias, es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que afecta principal mente a los nacimientos masculinos vivos. La DMD se manifiesta entre los 3 y 4 años de edad presentando debilidad muscular debido a la pérdida continua e irreversible de músculo esquelético <sup>[31]</sup>.

Cuando Duchenne describió la enfermedad, una de las características que incluyó en su descripción fue la aparente discapacidad intelectual observada en algunos niños con DMD, aunque históricamente ha habido controversia sobre si los niños realmente presentan deterioro cognitivo, ahora hay evidencia sustancial que respalda las observaciones iniciales de Duchenne. Estudiaremos el papel de la distrofina en el cerebro, realizando un estudio de conectometría para cuantificar la integridad cerebral, es decir, analizaremos si existe algún cambio estructural de la materia blanca, comparándolo con los hallazgos de la literatura.

# Introducción

Desde su primera implementación, la resonancia magnética nuclear (MNR) se convirtió en una de las más importantes herramientas para la obtención de imágenes de forma no invasiva. La resonancia magnética (MR) es aplicada a diversos campos como por ejemplo la biología, la medicina, entre otros. Debido a que proporciona contrastes únicos de los tejidos blandos y una alta resolución espacial, la MR ha revolucionado el diagnóstico por imágenes de la ciencia médica. Una ventaja importante en las imágenes de resonancia magnética es que no utiliza radiación ionizante.

Las imágenes por resonancia magnética (MRI) se basa en el fenómeno de MNR descubierto de forma independiente por dos grupos de investigadores Bloch y Purcell. La MNR es un fenómeno por el cual ciertos núcleos atómicos con espín no nulo, al ser colocados en un campo magnético y estimulados con ondas de radio frecuencia específica, libera parte de la energía absorbida en forma de señal de radio. La señal emitida está codificada espacialmente y al aplicarle una transformada rápida de Fourier se obtiene una imagen.<sup>[72]</sup> En MRI el núcleo activo es el núcleo de hidrógeno ya que posee un único protón lo cual lo hace más susceptible al campo magnético y es el elemento más abundante que se encuentra en el cuerpo humano.<sup>[73]</sup>

Una de las técnicas más novedosas en MRI es la obtención de imágenes por tensor de difusión basada en la capacidad de difusión de moléculas de agua, que permite la evaluación de la integridad de las fibras nerviosas de la materia blanca del cerebro. La difusividad del agua se mide dentro de los voxels que puede ser sin restricciones y en todas las direcciones, es decir, difusión isotrópica o en una dirección particular, difusión anisotrópica. Los voxels son las unidades mínimas que se pueden procesar a nivel tridimensional en MRI. El grado de difusión del agua y el tiempo de relajación determinan la señal de cada voxel. La representación tridimensional de la variabilidad de la difusión del agua en cada voxel es el tensor de difusión.<sup>[70]</sup> Lo que se refleja en un vector el cual indica la dirección principal del movimiento del agua, este método determina diversos parámetros como la

anisotropía y la difusión, los cuales se pueden ver afectados en enfermedades o lesiones que comprometen la integridad de la materia blanca. Además, con el uso del software especializado (DSI: Studio) es posible delimitar el trayecto de los tractos nerviosos (tractografía).

Al estudio de tractografía correlacional se le conoce como conectometría, este método analítico proporciona información estructural de la sustancia blanca del cerebro, dado a la existencia de muchas patologías que afectan esta estructura. Una de las enfermedades que puede afectar la integridad de sustancia blanca es la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).<sup>[33,70]</sup>

La enfermedad genética ligada al cromosoma X es la distrofia muscular de Duchenne es causada por la ausencia o mutación de la proteína distrofina que codifica la DMD y se encuentra en una variedad de tejidos, más notablemente en el músculo esquelético y neuronas en regiones particulares del sistema nervioso central (CNS).<sup>[74]</sup> Los problemas de aprendizaje y comportamiento en la DMD se describen cada vez más; puede ocurrir tanto en afectados con deterioro cognitivo como aquellos con coeficiente intelectual de rango menor o alto, y puede detectarse temprano en el desarrollo. Algunos de los problemas incluyen dificultad en la fluidez y pérdida de memoria verbal a corto plazo. Además de los hallazgos sobre la función cognitiva y el comportamiento, las modalidades de neuroimagen han mostrado un volumen menor total de cerebro y materia gris, una microestructura de materia blanca alterada y un flujo sanguíneo cerebral reducido.

# CAPÍTULO 1

## I Bases físicas de imagen por resonancia magnética

### 1.1 Introducción

Una herramienta importante en la obtención de imágenes anatómicas de órganos y tejidos internos del cuerpo humano es la resonancia magnética. El fundamento de la resonancia magnética es la absorción de energía por un núcleo magnético activo, en MRI es el núcleo de hidrógeno, cuando estos núcleos atómicos son colocados dentro de un campo magnético estático, tienden a alinearse paralelo o antiparalelo con este campo y son excitados por ondas de radiofrecuencia específica para cambiar la alineación núcleos activos, al término de esta estimulación los núcleos se alinean nuevamente con el campo magnético estático al que están expuestos, liberando parte de la energía absorbida como una señal de radio, que es detectada por bobinas receptoras de radiofrecuencia y procesadas en un equipo de cómputo donde se la aplica la transformada de Fourier a la señal medida para obtener las imágenes. La imagen de RMN fue realizada por primera vez por Lauterbur en 1973.

[73]

Este método en lugar de conocerse como Imagen por Resonancia Magnética Nuclear es conocido solamente como Imagen por Resonancia Magnética, esto es debido a las aplicaciones desfavorables que se asociaron a la palabra nuclear a fines de la década del 70. La MRI inicia como una técnica tomográfica de imágenes, produciendo una imagen de una sección delgada del cuerpo humana a partir de NMR

Edward Purcell y Félix Bloch obtuvieron conjuntamente el Premio Nobel de 1952 por su hallazgo independiente del fenómeno de resonancia magnética de estado sólido. Bloch llevó a cabo una extensa investigación sobre la RMN del agua, sentando las bases para el desarrollo que más tarde condujo a la obtención de imágenes por resonancia magnética. Bloch es considerado el padre de la MRT. Sugirió que el núcleo se comportaba como un pequeño imán. Describió este

magnetismo nuclear usando las ecuaciones ahora conocidas como las ecuaciones de Bloch. Raymond Damadian demuestra en 1971 que los tiempos de en tejidos y tumores eran diferentes, promoviendo que científicos consideraran este método de IRM para detección de enfermedades. En 1973, Paul Lauterbur adquiere las primeras imágenes por RM en pequeñas muestras. En 1975, Richard plantea la obtención de MRI aplicando Transformada de Fourier a la codificación de fase y frecuencia. La técnica de imagen eco-planar (EPI) fue desarrollada en 1977 por Peter Mansfield, posteriormente se perfecciona este método para producir imágenes rápidas. En 2003, Paul C. Lauterbur y Sir Peter Mansfield reciben el premio nobel en medicina por sus hallazgos en la obtención de imágenes por resonancia magnética [73,75].

Esta modalidad de imágenes es una herramienta de valiosa gracias a su flexibilidad y sensibilidad a una amplia gama de propiedades del tejido biológico. Dado que es una técnica no invasiva, es muy requerida para el diagnóstico de unas múltiples enfermedades [1].

## 1.2 El fenómeno de la NMR

El núcleo atómico contiene protones y neutrones. Cada nucleón constituyente tiene un momento angular intrínseco, o "espín"; sin embargo, los pares de protones o neutrones están dispuestos de tal manera que sus espines se cancelan, por lo que cuando un núcleo contiene un número impar de protones, un número impar de neutrones o ambos, sólo habrá un espín neto. En ausencia de cualquier campo aplicado externamente, la dirección del giro es aleatoria.

Para inducir fenómenos de resonancia nuclear, se aplican pulsos de radiofrecuencia (RF) a través de una bobina alrededor de la muestra en un campo magnético estático  $B_0$ . La radiación del pulso de RF equivale a aplicar un segundo campo magnético mucho más pequeño, provocando el fenómeno de la resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>[82]</sup> La condición siguiente debe ser cumplida por la frecuencia  $\omega$  del campo oscilante:

$$\frac{h}{2\pi}\omega = |E_i - E_f| \quad (1)$$

En esta ecuación  $E_i$  y  $E_f$  son energías Zeeman de la interacción magnética entre  $B_0$  y un núcleo. Para la determinación de frecuencia de resonancia en (1), recordemos que la interacción se describe mediante el hamiltoniano:

$$\vec{H} = - \vec{\mu}\vec{B}_0 \quad (2)$$

donde  $\mu$  es el momento magnético de un núcleo, que se puede expresar como

$$\vec{\mu} = \gamma \frac{h\vec{I}}{2\pi} \quad (3)$$

donde  $h\vec{I}/2\pi$  es el momento angular del núcleo, donde  $\vec{I}$  es el número de espín nuclear y  $\gamma$  es la constante giromagnética, característica de un núcleo dado.

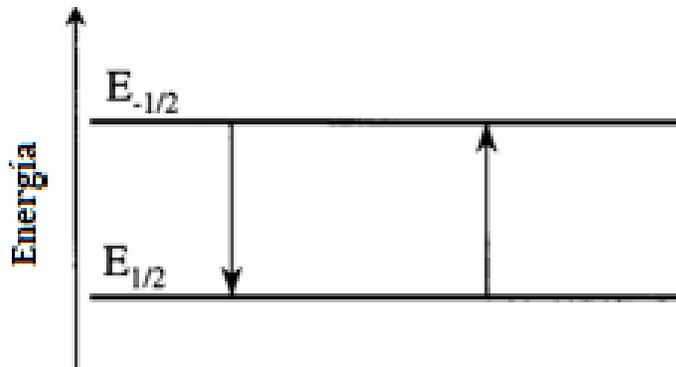


Figura 1.1 energías Zeeman para  $I = 1/2$

La energía de interacción depende de la dirección del momento magnético respecto al campo, es decir, si los núcleos tienen espín 1/2 (Figura 1.1), las energías emitidas están dadas por:

$$E = \begin{cases} -\frac{\gamma B_0 \hbar}{4\pi} & \text{si } \vec{\mu} \vec{B}_0 \text{ es paralelo a } \vec{B}_0 \\ \frac{\gamma B_0 \hbar}{4\pi} & \text{si } \vec{\mu} \text{ es anti paralelo a } \vec{B}_0 \end{cases} \quad (4)$$

En un caso general, las energías Zeeman pueden ser expresar como

$$E_m = -\frac{m\gamma\hbar B_0}{2\pi} \quad (5)$$

donde  $m = -I, -I + 1, \dots, I$ . La energía de Zeeman también se llama energía de interacción del espín con el campo magnético. Los niveles de energía están igualmente espaciados porque los valores consecutivos de  $m$  difieren en 1. En otras palabras, sólo se permiten transiciones entre niveles Zeeman adyacentes separados por:

$$\Delta E = \frac{\gamma\hbar B_0}{2\pi} \quad (6)$$

Es evidente a partir de este resultado que la frecuencia de resonancia en (1) viene dada por <sup>[76]</sup>

$$\omega = \omega_0 = \frac{\Delta E 2\pi}{\hbar} = \gamma B_0 \quad (7)$$

La diferencia en la población de los dos estados de espín está relacionada con la diferencia de energía. Según la conocida relación de Boltzmann,

$$\frac{n_2}{n_1} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad (8)$$

En la práctica,

$$\Delta E \ll \frac{\Delta E}{kT} \quad (9)$$

En consecuencia, por aproximación de primer orden

$$\exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \approx 1 + \frac{\gamma B_0 h}{2\pi kT} \quad (10)$$

por lo tanto

$$\frac{n_2}{n_1} = 1 + \frac{\gamma B_0 h}{2\pi kT} \quad (11)$$

y para un núcleo con espín  $1/2$ , la expresión de la diferencia fraccional de población es

$$\frac{n_2 - n_1}{n} = \tanh\left(\frac{\gamma B_0 h}{2\pi kT}\right) \quad (12)$$

donde  $n = (n_1 + n_2)$  es el número total de núcleos,  $\kappa$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura absoluta y  $n_1, n_2$  son las poblaciones de los dos niveles de

Zeeman que obedecen a la distribución de Boltzmann.  $M_0$  (magnetización de equilibrio longitudinal) es proporcional a  $n_1 - n_2$ . En equilibrio térmico hay una diferencia de población neta entre los estados de energía. El pequeño tamaño de  $\gamma h/2\pi B_0$  significa que  $M_0$  es pequeño y, en consecuencia, la sensibilidad de RMN es muy baja a temperatura ambiente, incluso con campos magnéticos elevados, como 1 Tesla. Tenemos una ecualización (todos los componentes tienen la misma fase al inicio del proceso) de las poblaciones de espín para un pulso de  $90^\circ$  y una inversión de población para un pulso de  $180^\circ$ . Aunque es muy pequeña, la diferencia de población entre los dos estados de espín genera un vector de magnetización macroscópico observable  $M$  a partir de un sistema de espín. Se dice que dicho sistema de espín está magnetizado.

La magnitud del vector de magnetización total apunta exactamente a lo largo de la dirección positiva del eje  $Z$  en el equilibrio y es:

$$M_z^0 = |M| = \frac{\gamma^2 B_0 h^2 n}{4\pi^2 kT} \quad (13)$$

A partir de esto, se puede decir que la magnetización es directamente proporcional a la intensidad del campo externo  $B_0$  y  $n$ . Los experimentos de resonancia magnética a menudo se realizan con el objeto a temperatura ambiente, uno se limita a aumentar la magnitud del campo aplicado para aumentar la magnetización total. Ecuación (13) solo es válida para un sistema de espín  $1/2$ , por lo que para un sistema general de espín  $I$ , la magnetización se convierte en

$$M_z^0 = \frac{\gamma^2 B_0 h^2 n I(I + 1)}{12\pi^2 kT} \quad (14)$$

De la ecuación (13) se puede apreciar que la resonancia magnética es un método de baja sensibilidad ya que para una fuerza de campo magnético de 1 Tesla y usando protones como fuente, se pueden activar tres en un millón de protones en un objeto para generar la señal de RM.

### 1.3 Precesión de Larmor

Se ha referido a la idea de que la resonancia magnética está basada en el momento angular intrínseco de los protones (nos centramos en el protón ya que el núcleo activo de IRM es el átomo de hidrogeno que contiene un solo protón) a lo que a menudo se le denomina espín. El espín del protón conduce a una corriente eléctrica circulante y, por tanto, a un momento magnético asociado. La relación directa entre el momento magnético ( $\vec{\mu}$ ) y el vector de momento angular  $\vec{J}$  está dado por la ecuación (15)

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad (15)$$

El momento magnético de una serie de núcleos contenidos en una muestra, en la que se aplican dos campos externos: un campo estático intenso aplicado en dirección del eje Z y un campo de radiofrecuencia (RF) ortogonal. Suponemos que estos campos externos, mencionados anteriormente, generan las únicas fuerzas que modifican la orientación de cada núcleo y que son uniformes en toda la muestra. Nos interesa esencialmente la variación con el tiempo de ( $\vec{\mu}$ ). La precesión de Larmor de la magnetización esta descrita por ecuaciones que se derivan mediante un argumento clásico. Un momento magnético ( $\vec{\mu}$ ) en presencia de un campo magnético ( $\vec{B}$ ), está sujeto a una torca  $\vec{\tau}$ :

$$\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B} \quad (16)$$

Si aplicamos el teorema de conservación del momento angular a la Ec. (16), entonces  $\tau$  se convierte en

$$\vec{\tau} = \frac{d\vec{J}}{dt} \quad (17)$$

Utilizando la ecuación (15) y (16) para la torca en un momento magnético producido por un campo magnético externo  $\vec{B}$ , encontramos que (17) se reduce a

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma\vec{\mu} \times \vec{B} \quad (18)$$

Se pueden hacer algunas observaciones generales sobre el movimiento predicho por la “torca magnética” (18). Si la tasa de cambio temporal de un vector es proporcional al producto cruzado que involucra este vector, inmediatamente vemos que su magnitud  $\mu = |\vec{\mu}|$  no cambia. El tamaño puede ser fijo, pero la orientación cambia. Una inversión instantánea de la dirección del momento magnético corresponde a una rotación instantánea en sentido antihorario alrededor de  $\vec{B}$ , el otro vector del producto vectorial<sup>[1,3]</sup>. Para ver la rotación y obtener la frecuencia de rotación instantánea, considere la Fig. 1.2, indica que

$$|d\vec{\mu}| = \mu \sin \theta |d\phi| \quad (19)$$

Por otro lado,

$$|d\vec{\mu}| = \gamma|\vec{\mu} \times \vec{B}|dt = \gamma\mu B \sin \theta dt \quad (20)$$

Una comparación da  $\gamma B|dt| = |d\phi|$  con  $B \equiv |\vec{B}|$ , dando la conocida fórmula de precesión de Larmor,

$$\omega = \left| \frac{d\phi}{dt} \right| = \gamma B \quad (21)$$

Si el campo se encuentra a lo largo del eje z y es constante en el tiempo,  $\vec{B} = B_0\hat{z}$ , la frecuencia de Larmor para un campo constante se define como

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (22)$$

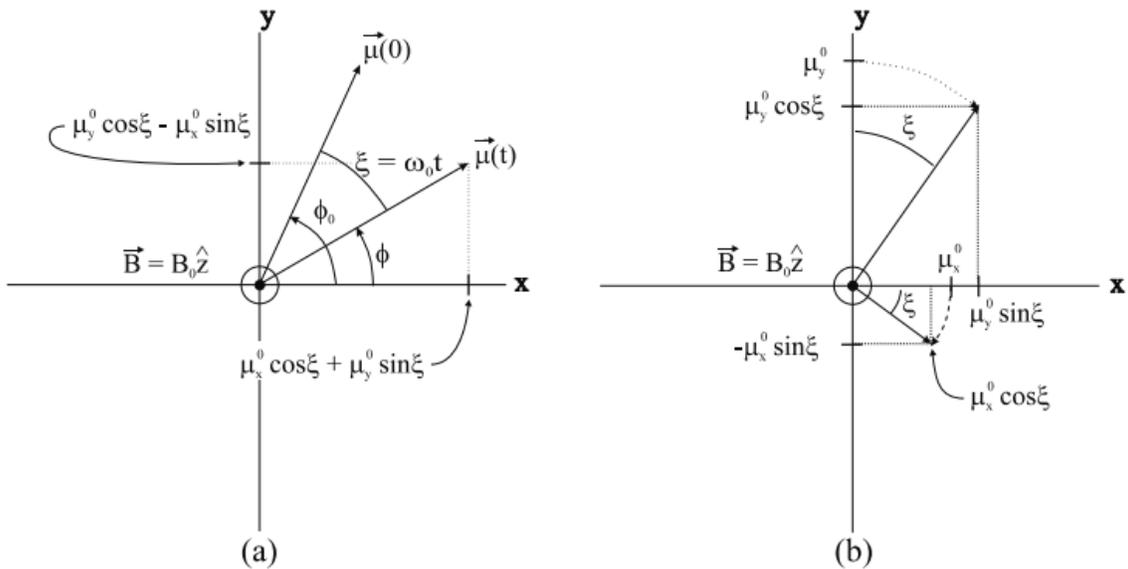


FIGURA 1.2. El vector  $\vec{\mu}(t)$  se obtiene girando  $\vec{\mu}(0)$  en el sentido horario a través de un ángulo  $\xi = \omega_0 t$  alrededor del eje z ( $\phi = -\xi + \phi_0$ ). Las coordenadas cartesianas de  $\vec{\mu}(t)$ , mostradas en(a), pueden hallarse rotando los componentes individuales de  $\vec{\mu}(0)$ , como se muestra en (b). Obsérvese

que  $\mu_x^0 \equiv \mu_x(0)$ ,  $\mu_y^0 \equiv \mu_y(0)$ . La componente z del vector no se modifica; en las figuras sólo se muestran las componentes transversales. La rotación en el sentido horario corresponde a la precesión del momento magnético respecto al campo estático  $B_0 \hat{z}$ <sup>[3]</sup>.

## 1.4 Ecuación de Bloch

Las ecuaciones de Bloch explican que un núcleo, al girar sobre un eje imaginario, se crea un campo magnético asociado, este campo se denomina momento magnético.

Para las imágenes de un cuerpo macroscópico, nos centramos en los protones, en el momento que se coloca un cuerpo macroscópico bajo el efecto de un campo magnético, en cada volumen de su organismo diremos que ha aparecido una magnetización como  $\vec{M}(\vec{r}, t)$ . Consideremos un elemento de volumen ('voxel') con un volumen V lo suficientemente pequeño como para que los campos externos sean constantes en V, pero lo suficientemente grande como para contener una gran cantidad de protones. Se define la magnetización, que es la suma de los momentos magnéticos individuales dividida por el volumen total<sup>[1,3]</sup>.

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{\text{protones en } V} \vec{\mu}_i \quad (23)$$

El conjunto de giros en V tiene la misma fase. Si se ignoran las interacciones de los protones con el entorno, se puede establecer la suma de las ecuaciones de movimiento para los espines individuales como

$$\frac{1}{V} \sum_i \frac{d\vec{\mu}_i}{dt} = \frac{\gamma}{V} \sum_i \vec{\mu}_i \times \vec{B}_{ext} \quad (24)$$

o

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext} \quad (\text{protones que no interactúan}) \quad (25)$$

Es conveniente estudiar la ecuación diferencial de la magnetización, en términos de componentes paralelos y perpendiculares en relación con el campo magnético principal estático,  $\vec{B}_{ext} = B_0 \hat{z}$ . El componente longitudinal y transversal de la magnetización son

$$M_{||} = M_z \quad (\text{componente longitudinal}) \quad (26)$$

$$\vec{M}_{\perp} = M_x \hat{x} + M_y \hat{y} \quad (\text{componente transversal}) \quad (27)$$

Las componentes correspondientes del producto cruzado en (26) conducen a ecuaciones desacopladas

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (28)$$

(protones que no interactúan)

$$\frac{d\vec{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \vec{M}_{\perp} \times \vec{B}_{ext} \quad (29)$$

Ahora considerando la interacción del protón con su entorno conduce a términos adicionales en (28) y (29) que dependen de los parámetros de desintegración, y estos parámetros son diferentes en las dos ecuaciones <sup>[1,3]</sup>. Esta diferencia se relaciona con el hecho de que la magnitud de la magnetización macroscópica no es fija, ya que es la suma vectorial de muchos espines de protones. Las componentes de  $\vec{M}$  longitudinal y transversal al campo externo se "relajan" de forma diferente en la aproximación a sus valores de equilibrio.

Para los protones en interacción, la ecuación (28) es incorrecta, a medida en que sus momentos intentan alinearse con el campo externo a través del intercambio de energía con el entorno. Para entender el origen del término que falta, se introduce un argumento energético. La fórmula clásica de la energía potencial que está relacionada con un momento magnético dentro de un campo magnético es

$$U = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} \quad (30)$$

Esto implica que el momento tenderá a alinearse en paralelo al campo para alcanzar su estado de energía mínima.

La versión de magnetización de (30) es la densidad de energía potencial

$$U_M = -\vec{M} \cdot \vec{B} = -M_{\parallel} B_0 \quad (31)$$

involucrando solo el componente longitudinal de la magnetización. El valor de equilibrio relevante para la temperatura ambiente obedece a la ley de Curie en su dependencia de la temperatura absoluta T y del campo externo,

$$M_0 = C \frac{B_0}{T} \quad (32)$$

La constante C es tanto para protones como para otras partículas con diferentes espines.

Una tasa de crecimiento de interacción constante de la interacción de espín-red implica una tasa de cambio de la magnetización longitudinal,  $dM_z(t)/dt$ , es proporcional a la diferencia  $M_0 - M_z$ . La ecuación (28) se reemplaza por

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z) \quad (\vec{B}_{ext} || \hat{z}) \quad (33)$$

donde  $T_1$  es el tiempo de relajación de la red-espín experimental. El parámetro de relajación  $T_1$  varía de decenas a miles de milisegundos para protones en tejido humano sobre las intensidades de campo de interés  $B_0$  (0.01T y más).

La solución de (33) correspondiente a la situación donde  $\vec{B} = B_0\hat{z}$  y  $M_0$ , es

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (\vec{B}_{ext} || \hat{z}) \quad (34)$$

La solución para un punto de partida arbitrario será valiosa en múltiples experimentos de pulsos de RF:

$$M_z(t) = M_z(t_0)e^{-\frac{t-t_0}{T_1}} + M_0\left(1 - e^{-\frac{t-t_0}{T_1}}\right) \quad (\vec{B}_{ext} || \hat{z}) \quad (35)$$

La fórmula (34) es clave para comprender el crecimiento de la magnetización longitudinal después de la perturbación inicial. En la Fig. 1.3a se presenta una ilustración del recrecimiento exponencial para un valor inicial dado. Se ve que la escala de tiempo para el recrecimiento está determinada por  $T_1$ .

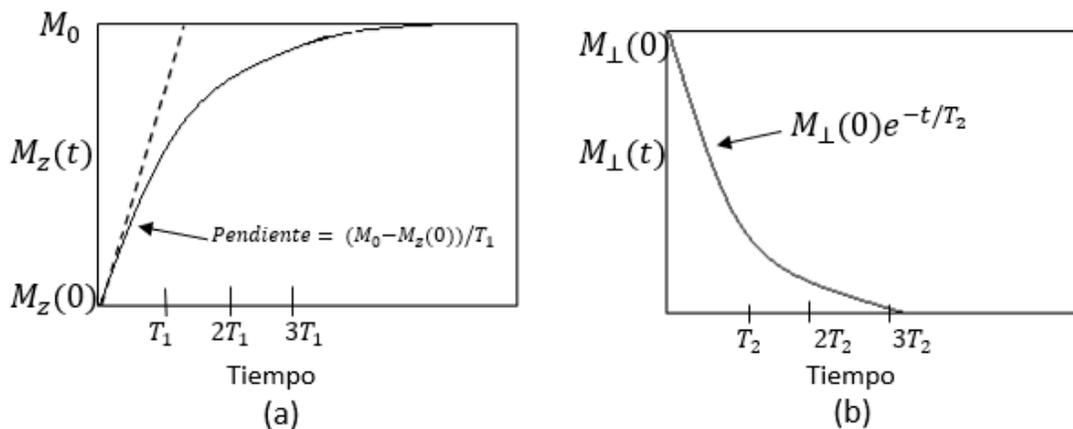


Fig. 1.3: (a) El crecimiento de la componente longitudinal de magnetización desde el valor inicial  $M_z(0)$  hasta el valor de equilibrio  $M_0$ . (b) Decaimiento de la magnitud de la magnetización transversal a partir de un valor inicial <sup>[1,3]</sup>.

Un mecanismo importante para el decaimiento transversal de la magnetización es que los espines están sujetos a campos locales que son una combinación del campo aplicado y los campos de sus vecinos. Dado que los cambios en los campos locales dan como resultado diferentes frecuencias de precesión locales, los giros individuales tienden a crecer con el tiempo, como se muestra en la Figura 1.4, reduciendo el vector de magnetización neta. El "despliegue en abanico" se suele denominar "desfasaje". La magnetización transversal total es la suma vectorial (o compleja) de todos los componentes transversales individuales.

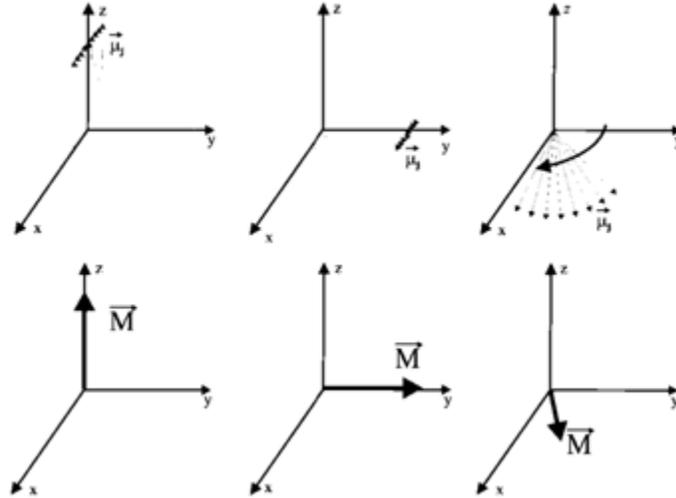


Fig.1.4: La secuencia superior muestra el extremo de 90° de un grupo de espines (isocromáticos) en el plano transversal, de modo que están a lo largo del eje y (marco de laboratorio) en todo momento. La precesión de los espines individuales en el plano x-y es instantánea (se ignora la recuperación de la magnetización longitudinal ya que la atención se centra en los efectos de fase de la magnetización transversal). En la serie inferior se observa el mismo procedimiento en términos de la magnetización transversal neta, que disminuye en amplitud durante la precesión debido al abanico de los espines.

La determinación de la tasa global de disminución en la magnetización transversal produce otro parámetro experimental,  $T_2$  que es el tiempo de relajación "espín-espín". La ecuación diferencial (29) se cambia mediante la suma de un término de tasa de desintegración

$$\frac{d\vec{M}_\perp}{dt} = \gamma \vec{M}_\perp \times \vec{B}_{ext} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp \quad (36)$$

La expresión adicional hace que cualquier valor inicial de  $M_\perp$  disminuya exponencialmente. La forma estándar de tasa de decaimiento de la ecuación diferencial es más evidente en el sistema de referencia giratorio.

$$\left(\frac{d\vec{M}_\perp}{dt}\right)' = -\frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp \quad (\text{marco giratorio}) \quad (37)$$

con la solución

$$\vec{M}_\perp(t) = \vec{M}_\perp(0)e^{-t/T_2} \quad (\text{marco giratorio}) \quad (38)$$

El decaimiento exponencial de la magnitud  $M_\perp \equiv |\vec{M}_\perp|$  de la magnetización transversal en el laboratorio o en el marco de referencia rotatorio esta descrito por la ecuación (38). En la Fig. 1.3b se modela una curva muestra para el decaimiento.

En la práctica, existe un desfase adicional en la magnetización introducido por inhomogeneidades del campo externo. Esta reducción en el valor inicial de  $\vec{M}_\perp$  en ocasiones puede caracterizarse por un tiempo de caída independiente  $T_2'$ , que es la suma de las tasas de relajación interna y externa. En términos de un tiempo de relajación total  $T_2^*$ ,

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (39)$$

la pérdida de magnetización transversal debida a  $T_2'$  se puede recuperar. En la medida en que los efectos  $T_2'$  dominen el 'abanico' que se muestra en la figura 1.4, se puede diseñar y agregar un pulso para conducir a un cambio de fase de los espines, una inversión del desfase causado por las inhomogeneidades del campo externo.

Las ecuaciones diferenciales (33) y (36) para la magnetización en presencia de un campo magnético y con términos de relajación pueden combinarse en una ecuación vectorial,

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext} + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp \quad (40)$$

A esta ecuación vectorial se llama ecuación de Bloch. El retorno al equilibrio está descrito por los términos de relajación, pero solo para un campo que apunta a lo largo del eje z.

Resolviendo la ecuación de Bloch para el caso de campo constante,  $\vec{B}_{ext} = B_0 \hat{z}$ . Un cálculo de los componentes del producto cruzado en (40) produce las ecuaciones de tres componentes

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (41)$$

$$\frac{dM_x}{dt} = \omega_0 M_y - \frac{M_x}{T_2} \quad (42)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\omega_0 M_x - \frac{M_y}{T_2} \quad (43)$$

La solución de la primera ecuación es (34). Para las dos últimas ecuaciones, los términos de relajación pueden eliminarse fácilmente mediante la carga de las variables,  $M_x = m_x e^{-t/T_2}$  y  $M_y = m_y e^{-t/T_2}$  (es decir, mediante la introducción de factores integradores). En términos de las variables originales, el conjunto completo de soluciones es, por lo tanto

$$M_x(t) = e^{-t/T_2} (M_x(0) \cos \omega_0 t + M_y(0) \sen \omega_0 t) \quad (44)$$

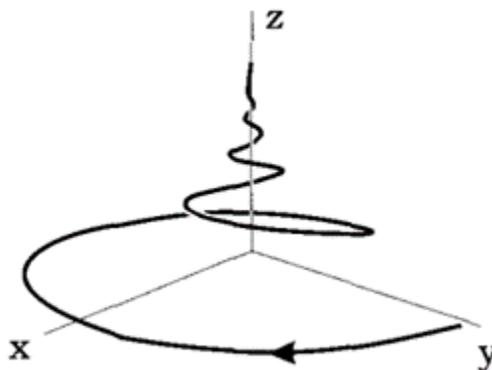
$$M_y(t) = e^{-t/T_2} (M_y(0) \cos \omega_0 t + M_x(0) \sen \omega_0 t) \quad (45)$$

$$M_z(t) = M_z(0) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (46)$$

La solución de equilibrio o de estado estacionario se puede encontrar a partir del límite asintótico  $t \rightarrow \infty$  de (44) - (46). En ese límite, todas las exponenciales se desvanecen, lo que implica la solución de estado estacionario.

$$M_x(\infty) = M_y(\infty) = 0, \quad M_z(\infty) = M_0 \quad (47)$$

Los términos sinusoidales corresponden al movimiento precesional y el coeficiente de amortiguamiento resulta del efecto de relajación transversal. La magnitud  $|\vec{M}|$  no es fijo: la componente longitudinal se relaja desde su valor inicial hasta el valor de equilibrio  $M_0$ ; la componente transversal gira en el sentido horario y disminuye en magnitud. Recuerde que el tiempo de desintegración transversal  $T_2$  es en general diferente (menor que) el tiempo de desintegración longitudinal  $T_1$ . En la figura 1.5 se muestra un ejemplo de la trayectoria de 'sacacorchos' resultante para una magnetización inicial que se encuentra en el plano transversal.



*Fig. 1.5: La trayectoria de la punta del vector de magnetización que muestra el recrecimiento combinado de la magnetización longitudinal y la desintegración de los componentes transversales. El valor inicial estaba a lo largo del eje y y el marco de referencia es el laboratorio.*

Las soluciones generales también se pueden simplificar empleando la representación compleja

$$M_+(t) \equiv M_x(t) + iM_y(t) \quad (48)$$

La solución para un campo estático en esta representación es

$$M_+(t) \equiv e^{-i\omega_0 t - t/T_2} M_+(0) \quad (49)$$

La fase de la representación compleja de la magnetización

$$M_+(t) = |M_+(t)| e^{i\phi(t)} = M_{\perp}(t) e^{i\phi(t)} \quad (50)$$

observando que la magnitud de la magnetización compleja (49) es la misma que la magnitud  $M_{\perp}$  del vector transversal (26). Para la solución de campo estático,

$$M_{\perp}(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} M_{\perp}(0) \quad (51)$$

Y

$$\phi(t) = -\omega_0 t + \phi(0) \quad (52)$$

Además, la fase a menudo se da con referencia a marcos rotativos donde, para el caso de campo estático en el marco rotatorio de Larmor, se convierte en una constante,  $\phi(t) = \phi(0)$ .

Es necesario agregar un campo de RF al campo estático para inclinar  $M$  desde su dirección de equilibrio. Agregando un campo de RF polarizado circularmente a la izquierda  $\vec{B}_1$  que está en reposo en el marco giratorio y paralelo a  $\hat{x}'$ . El campo externo total es

$$\vec{B}_{ext} = B_0 \hat{z} + B_1 \hat{x}' \quad (53)$$

El campo efectivo en ese marco es

$$\vec{B}_{eff} = \left(B_0 - \frac{\omega}{\gamma}\right) \hat{z} + B_1 \hat{x}' \quad (54)$$

Para encontrar las ecuaciones de los componentes de Bloch para (54), se supone que el campo de RF  $B_1$  tiene magnitud mucho menor que  $B_0$ . Se supone que todavía existe un valor de equilibrio de componente  $z$   $M_0$  y constantes de desintegración  $T_1$  y  $T_2$ .

$$\left(\frac{dM_z}{dt}\right)' = -\omega_1 M_{y'} + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (55)$$

$$\left(\frac{dM_{x'}}{dt}\right)' = \Delta\omega M_{y'} - \frac{M_{x'}}{T_2} \quad (56)$$

$$\left(\frac{dM_{y'}}{dt}\right)' = -\Delta\omega M_{y'} + \omega_1 M_z - \frac{M_{y'}}{T_2} \quad (57)$$

con

$$\Delta\omega \equiv \omega_0 - \omega \quad (58)$$

donde  $\omega_0$  es la frecuencia de Larmor,  $\omega_1$  es la frecuencia de giro debida al campo de RF y  $\omega$  es la frecuencia de oscilación de RF de laboratorio. Los términos  $\Delta\omega$  en las ecuaciones anteriores son contribuciones 'fuera de resonancia'.

Para la mayoría de las mediciones de MR, los pulsos de RF están diseñados para tener una duración de tiempo muy pequeña. Las soluciones de las ecuaciones (55) - (57), se pueden obtener, ignorando los términos de relajación en relación con los términos de frecuencia, y considerando que el pulso de radiofrecuencia está apagado ( $\omega_1 = 0$ ).

El movimiento en el marco giratorio se describe mediante

$$M_{x'}(t) = e^{-t/T_2}(M_{x'}(0) \cos\Delta\omega t + M_{y'} \text{sen}\Delta\omega t) \quad (59)$$

$$M_{y'}(t) = e^{-\frac{t}{T_2}}(M_{y'}(0)\cos\Delta\omega t - M_{x'} \text{sen}\Delta\omega t) \quad (60)$$

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (61)$$

Para pulsos de RF de larga duración, el campo de este pulso se mantiene durante un tiempo relativamente largo en algunas aplicaciones. Entonces se dice que la muestra está "saturada" y el comportamiento a largo plazo de la magnetización puede describirse mediante soluciones de estado estacionario.<sup>[1,3]</sup>

## 1.5 Tiempos de relajación

Un factor importante en la intensidad de la señal es el decaimiento o relajación de la señal debido a las interacciones de los espines con su entorno. Después de que la magnetización haya girado en el plano transversal, tenderá a crecer de nuevo a lo largo de la dirección del campo estático  $B_0$ , es decir, en la dirección Z. esta velocidad de rebrote puede caracterizar por una constante de tiempo  $T_1$  denominada tiempo de relajación longitudinal y surge de la interacción entre los espines.

El reconocimiento de otro efecto de relajación permite una evaluación más realista de la señal de RM. Lo “desfasado” de los grupos de espines representa un decaimiento “spin-spin” de la magnetización transversal antes de que pueda producirse el muestreo de datos. Este proceso de decaimiento spin-spin está definido por T2 [1].

### 1.5.1 Tiempo de relajación T1

La relajación de la red-espín, que se caracteriza por T1, el tiempo de relajación de red-espín es el resultado del intercambio de energía entre el sistema de espín y la red. La cual se define como el conjunto de moléculas de muestra tratadas como un reservorio de energía térmica, determinada por el movimiento de las moléculas.

Para una situación inicial en la que  $M_z(0) = 0$  (por ejemplo, el estado obtenido después de aplicar un pulso  $\pi/2$ ), el crecimiento posterior de  $M_z$  viene dado por

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (62)$$

Si los datos se muestran tras la aplicación de otro pulso de radiofrecuencia de  $\pi/2$  en un tiempo  $\tau$  corto en comparación con T1, la magnetización  $M_z(\tau)$  se suprimirá de acuerdo con (62). Por lo tanto, también se suprime cualquier magnetización transversal producida por la rotación de  $M_z(\tau)$  en la dirección del plano transversal.

### 1.5.2 Tiempos de relajación T2

La magnetización transversal es independiente de la energía de los espines y su evolución está influenciada por las transiciones cuánticas, que provocan la transferencia de energía entre los espines, dejando inalterada la energía total. Este proceso se denomina relajación espín-espín y está definido por T2.

Consideremos un experimento en el que se aplica un pulso RF de  $\pi/2$  en un intervalo de tiempo TR en el que cualquier magnetización transversal previa ha decaído debido al efecto spin-spin y sólo queda la magnetización longitudinal

correspondiente a (62) para ser rotada en el plano transversal. Si los datos de la señal se muestrean instantáneamente en un tiempo TE tras el pulso de RF, la señal es proporcional a la magnitud de la magnetización transversal dada por

$$M_{\perp}(T_E) = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}} \right) e^{-\frac{T_E}{T_2}} \quad (63)$$

En (63) el termino  $e^{-\frac{T_E}{T_2}}$  representa el factor de decaimiento spin-spin caracterizado por la constante de tiempo T2; está causado por una pérdida de coherencia entre diferentes espines (esto se le conoce como espines desfasados). Sus fases se dispersan debido a variaciones en las frecuencias locales de precesión.

En general, las señales sufrirían una supresión adicional debido al desfase de las inhomogeneidades del campo externo (T2 se sustituiría por un tiempo de relajación menor  $T_2^* < T_2$ ). Pero en (63) se ha supuesto un 'rephasing' o 'eco' de esta fuente de dispersión de forma que se ha evitado la supresión adicional. Esto puede lograrse mediante la aplicación de un pulso de RF adicional, donde la idea básica es voltear todos los espines 180° en el plano transversal. El desfase se invierte y el reenfoque de cualquier dispersión de campo externo se produce en TE.

Los tiempos de relajación T1 y T2 son los parámetros básicos detrás de la resonancia magnética nuclear (RMN) [1,77].

## 1.6 Formación de imágenes

Para generar una imagen, es necesario medir la variación espacial de los parámetros de RM, como la densidad de espín o el tiempo de relajación de la red-espín, T1. Estas variables no son independientes de las coordenadas espaciales del sistema de giro. Estas medidas se realizan reduciendo la homogeneidad del campo magnético estático de modo que la magnetización preceda a diferentes frecuencias. Por tanto, existe una variación de la frecuencia de resonancia a lo largo de la muestra. La homogeneidad del campo magnético  $B_0$  se puede cambiar

aplicando gradientes de campo magnético lineal a lo largo de la muestra. El hamiltoniano describe la interacción de espines aislados en la posición  $r$  en un gradiente de campo magnético de la siguiente manera

$$H = \frac{h}{2\pi} (\omega_0 I_z + \gamma I \cdot G \cdot r) \quad (64)$$

donde  $G$  es un tensor de gradiente de campo magnético con contiene nueve componentes. Los únicos términos que tienen un efecto significativo son los términos en el eje  $Z$ . Por lo tanto, el gradiente hamiltoniano efectivo es

$$H_1 = \gamma \sum_i (G \cdot r_i) I_{zi} \quad (65)$$

donde  $G$  tiene las componentes

$$G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x} \quad (66)$$

$$G_y = \frac{\partial B_z}{\partial y} \quad (67)$$

$$G_z = \frac{\partial B_z}{\partial z} \quad (68)$$

Para generar una imagen unidimensional simplemente adquirimos la señal de RMN en presencia de un campo magnético espacialmente variable que se suma al campo magnético uniforme. Si se emplea un gradiente lineal en la dirección  $Z$ , el campo magnético resultante paralelo al campo magnético uniforme es

$$B_z = B_0 + z \frac{\partial B_z}{\partial x} \quad (69)$$

Por lo tanto, la variación de la frecuencia de resonancia magnética con la posición puede expresarse

$$B_z = B_0 + z \frac{\partial B_z}{\partial x} \quad (70)$$

De la ecuación (70) podemos apreciar que el gradiente da una variación lineal de frecuencia con la posición. El campo magnético ahora tiene una amplitud variable para giros a lo largo de la dirección X. Para un objeto unidimensional, el FID es la suma de todas las contribuciones individuales de los espines en diferentes posiciones. La descomposición de la FID en un espectro de frecuencias se obtiene mediante la transformación de Fourier de la intensidad de la señal de RM. El efecto de un gradiente lineal aplicado a través de una muestra bidimensional se muestra en la Fig. 1.6.

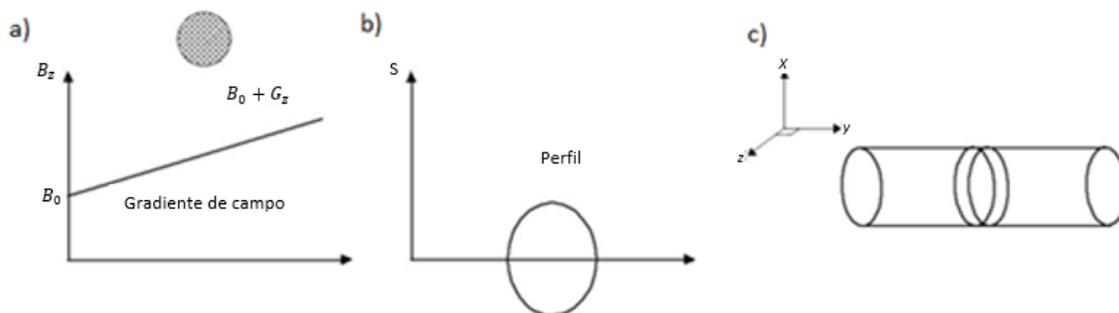


FIGURA 1.6. a) Aplicación de un campo de gradiente lineal a una muestra, b) proyección de la distribución de espín de la muestra, y c) excitación selectiva de un plano de espín en una muestra cilíndrica

## 1.7 Espacio K

El espacio k es un concepto muy importante en IMR porque le permite manipular cómo se adquieren, manipulan y reconstruyen los datos para su visualización. El espacio k se puede definir simplemente como una plataforma abstracta donde los

datos se capturan, organizan y transforman en una imagen. Otros métodos de obtención de imágenes (imágenes de rayos X, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada, ultrasonido) no disponen de tales medios. La elección de la letra  $k$  se basa en la tradición entre físicos y matemáticos de usar esa letra para representar la frecuencia espacial en otras ecuaciones similares, y no tiene ningún significado particular.

La señal de RM producida por la sección en función del tiempo, excluyendo los efectos de relajación, viene dada por

$$S(t) = \int \rho(r) \exp\left(i\gamma \int_0^t r \cdot G(t') dt'\right) dr \quad (71)$$

donde  $\rho(r)$  es la densidad de espín en la posición  $r$ . Mansfield y Grannell reconocieron la similitud entre las señales de resonancia magnética y los patrones de difracción dispersiva de ondas planas de Fraunhofer. Se genera un patrón de difracción y su transformada de Fourier se convierte en una imagen del objeto. En este contexto, una onda plana es más un concepto teórico que una onda real, pero es útil para estudiar y diseñar secuencias de pulsos. Mansfield y Grannell introdujeron el concepto de vector de onda espacial inverso.

$$\vec{k} = \gamma \int_0^t r \cdot G(t') dt' \quad (72)$$

donde  $\vec{k}$  es un vector en el espacio  $k$ . De la ecuación (71) y la ecuación. (72) la señal se puede escribir como:

$$S(t) = \int \rho(r) \exp(i\vec{k} \cdot r) dr \quad (73)$$

No es muy difícil ver que el parámetro  $k$  representa una trayectoria que a través del espacio  $k$  como el tiempo  $t$  de la ecuación (73). El espacio  $k$  contiene toda la información necesaria para formar una imagen y nos permite representar gráficamente la mayoría de las técnicas de resonancia magnética. En la Fig. 1.7 se muestran algunas trayectorias en el espacio  $k$  de técnicas de imagen comunes. La resolución espacial alcanzable en IMR se establece mediante la longitud de onda  $\lambda = 2\pi |k|^{-1}$ . Este parámetro indica que la resolución espacial es independiente de la longitud de onda de la RF en la frecuencia de operación. La resolución de una imagen en la dirección  $X$  se puede medir en función de la frecuencia espacial máxima  $k_{max}$  muestreada en el experimento:

$$\Delta x = \frac{\pi}{k_{max}} \quad (74)$$

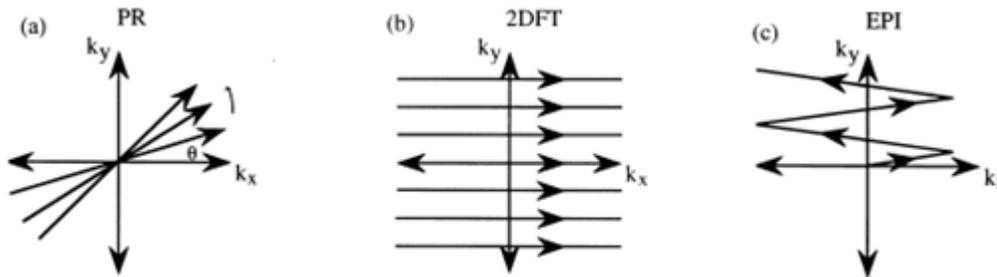


FIGURA 1.7. Trayectorias en el espacio  $k$  que se refieren a esquemas de imagen bien conocidos: a) Reconstrucción de proyección (PR), b) Transformada de Fourier bidimensional (2D-FT), c) Imagen ecoplanar (EPI).

Para un gradiente  $G$  independiente del tiempo, que se aplica durante un tiempo  $t_d$ ,  $k_{max}$  se puede escribir como:

$$k_{max} = \gamma G t_d \quad (75)$$



de hidrógeno apunten a lo largo del plano  $\hat{y}'$ , así, aquellos que se encuentren en diferentes posiciones espaciales  $\vec{r}$  comienzan a desfasarse relativamente unos a otros en sus respectivas frecuencias de Larmor, pues experimentan diferentes magnitudes del campo magnético ya que no es exactamente igual a  $B_0$ .

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

Después de este pulso, los núcleos de hidrógeno continúan, después de un tiempo  $\tau$ , a acumular fase de forma que en el tiempo  $2\tau$  lleguen al mismo punto de donde partieron, es decir, apuntando en la misma dirección que inmediatamente después de aplicado el pulso  $\pi/2$ , el tiempo en el que se refasan es conocido como tiempo-eco ( $TE$ ), dado por  $TE = 2\tau$ . Como el ritmo en el que la fase es acumulada por cada núcleo de hidrógeno no cambia, todos los núcleos regresarán a  $\varphi = 0$  al mismo tiempo, el tiempo eco ( $TE$ ) y a este realineamiento de los núcleos de hidrógeno es llamado espín-eco<sup>[83]</sup>.

La señal de la secuencia espín eco (SE) se obtiene entonces al tiempo eco. En general, se requiere de una señal obtenida adecuadamente, por lo que es necesario repetir el experimento un número  $N$  de veces y promediar las mediciones para obtener un adecuado resultado final. Para un experimento repetido, la magnetización transversa (y por tanto la señal) depende del tiempo de repetición TR, que determina la cantidad de recuperación de la magnetización longitudinal, pues se ha supuesto que se ha volcado inicialmente al plano transverso. Consecuentemente se debe hacer una adecuada elección del TR, pues si es muy corto, no dará tiempo suficiente para que  $M_z(t)$  se relaje a su máximo y si es muy largo la señal será ineficiente<sup>[3]</sup>.

## 1.8.2 Secuencias gradiente-eco

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

Para lograr el re-fase de los núcleos de hidrógeno se puede describir con un caso específico como se describe en la Figura 1.9 un gradiente constante negativo ( $G_z = -G$  para  $G > 0$ ) está presente en el intervalo del tiempo ( $t_1, t_2$ ), esto creara una acumulación de la fase debido a los gradientes para un núcleo de hidrógeno que se encuentra en  $z$ , y al tiempo  $t$ , durante la aplicación de un lóbulo del primer gradiente. El segundo lóbulo del gradiente es positivo ( $G_z = G$  en términos del mismo parámetro  $G$ ) el cual se aplica durante el intervalo del tiempo ( $t_3, t_4$ ), que es el doble del intervalo ( $t_1, t_2$ ). El gradiente eco se ve en la mitad del intervalo de tiempo ( $t_3, t_4$ ) que es donde la fase regresa a cero. El eco corresponde al tiempo durante el segundo lóbulo gradiente donde el área cubierta bajo el segundo lóbulo justo cancela el área del primer lóbulo.

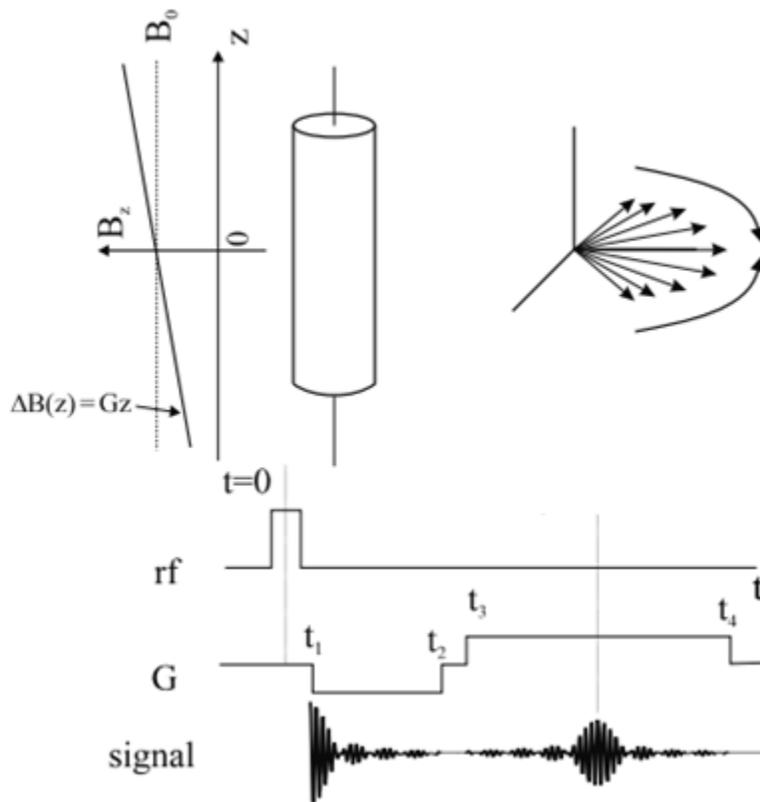


Figura 1.9: Un cilindro que contiene una distribución arbitraria de núcleos de hidrógeno, donde se obtiene un eco al aplicar dos pulsos gradientes

### 1.8.3 Imagen Eco Planar (EPI)

Mansfield introdujo la imagen eco planar (EPI) en 1977, una técnica de imagen por resonancia magnética ultra rápida que permite la adquisición de imagen en 20-100 ms.

En una secuencia EPI, los datos de la imagen se recopilan después de una única excitación de RF, la recopilación de todos los datos necesarios para construir una imagen razonable se debe al gradiente de codificación de frecuencia que oscila rápidamente de una amplitud positiva a una negativa, formando un tren de ecos de gradiente.

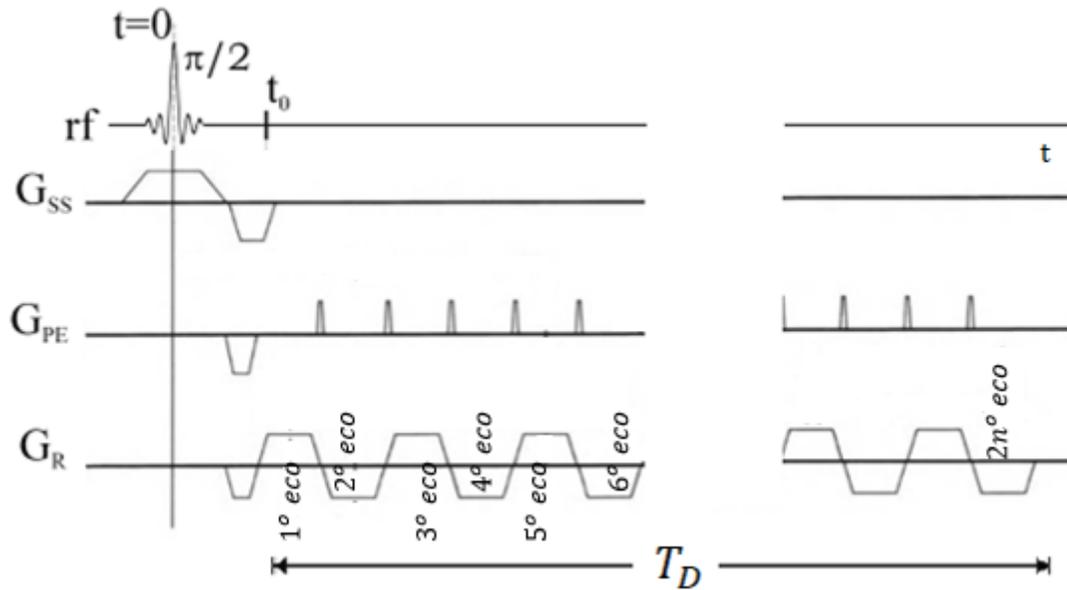


FIGURA 1.10: Diagrama de secuencia de pulso EPI

Un diagrama de secuencia de la codificación de fase y las formas de onda de gradiente de lectura para una secuencia EPI se muestra en la figura 1.10, agregando un gradiente triangular entre los dos gradientes de eco de gradiente de codificación de fase de modo que la siguiente línea espacial k sea codificada por el segundo eco. Si se aplica una serie de trenes de ecos de modo que el espacio k se complete después de un solo pulso de activación de RF y se utiliza una matriz de baja resolución, con esto la adquisición de imágenes es de entre 50 y 100ms

Por lo tanto, es posible obtener imágenes anatómicas del cuerpo como el cerebro, el corazón, el abdomen, etc. otra de las aplicaciones de las imágenes eco planares es visualizar la anatomía de la sustancia blanca para supervisar la mielinización [1,78,79].

## 1.9 Escáner de resonancia magnética

Se deben completar una serie de procesos para producir imágenes de RM. Estos procesos incluyen alineación nuclear, excitación de RF, codificación espacial y

formación de imágenes. En términos simples, un sistema de resonancia magnética consta de cinco componentes principales [2]

La finalidad de los imanes utilizados para la IRM es producir un campo magnético (principal) estático, fuerte y homogéneo,  $B_0$ .

**imán.** La finalidad de los imanes utilizados para la IRM es producir un campo magnético (principal) estático, fuerte y homogéneo,  $B_0$ . Un imán de alto campo proporciona una mejor resolución SNR tanto en dominios de frecuencia como espaciales. Sin embargo, el requisito principal para el campo  $B_0$  es que su uniformidad de campo sea muy buena. Se requieren unas pocas partes por millón sobre un volumen esférico de 50 cm de diámetro para una gran variedad de aplicaciones clínicas. La intensidad de campo óptima y el tipo de imán para la formación de imágenes dependen de la aplicación, por lo que se pueden utilizar imanes permanentes, resistivos o superconductores. Para la mayoría de los sistemas de resonancia magnética clínica,  $B_0$  varía de 0.05 a 3.0 Tesla, y se utilizan principalmente imanes permanentes y superconductores. Los imanes superconductores están hechos de una aleación de niobio-titanio y se enfrían a temperaturas inferiores a 12 K por inmersión en helio líquido, cuyo punto de ebullición es de 4,2 K. El imán principal rara vez produce un campo de suficiente uniformidad por sí mismo, por lo que para mantener la homogeneidad del campo magnético es necesario un sistema de calzas.

**Bobinas de gradiente.** Todo tipo de modalidades de resonancia magnética requieren alterar deliberadamente la uniformidad del campo aplicando un gradiente de campo magnético  $G_z(r)$  que varía linealmente con la posición  $r$  para codificar espacialmente la señal de RMN. Dichos gradientes se generan al pasar corrientes a través de bobinas de alambre especialmente dispuestas, colocadas en un formador que rodea al sujeto de la imagen. Se requieren tres bobinas separadas para producir un cambio lineal del componente Z del campo magnético a lo largo de cada una de las tres direcciones cartesianas. Muchos sistemas clínicos de RM son capaces de producir gradientes de  $40 \text{ mT } m^{-1}$  para este fin.

**Sistema de bobina de RF.** En MRI es necesario irradiar la muestra bajo prueba con un campo de RF ( $B_1$ ), para alejar la magnetización de su estado de equilibrio y generar una señal de RMN detectable. Esto generalmente se hace con un transmisor de RF que es responsable de la forma del pulso, la duración, la potencia y el tiempo (tasa de repetición). Dado que el sujeto de la imagen está excitado con un campo de RF, cada giro produce una señal sinusoidal a una frecuencia que depende del campo magnético local. Para detectar la señal proveniente de los espines es necesario un dispositivo para acoplar los núcleos a algún circuito externo. Estos dispositivos se denominan bobinas de RF, resonadores de RF o sondas de RF. Las bobinas de RF se pueden dividir en dos grupos principales: bobinas de volumen y de superficie. Las bobinas de volumen son típicamente estructuras de forma cilíndrica, y la bobina de volumen más eficiente hasta el momento es la denominada bobina de jaula de pájaro. Las bobinas de superficie se pueden subdividir en bobinas de bucle único y bobinas de matriz (bobinas de matriz en fase y matriz de bobinas independientes para esquemas de imágenes ultrarrápidas).

**Sistema receptor.** Para convertir la señal de RF recibida de la bobina de RF en una forma adecuada para un convertidor de analógico a digital (ADC) o digitalizador, a menudo se emplean algunos circuitos de receptor. La señal se amplifica primero con un amplificador de bajo ruido, luego se transmite a una ubicación remota para formar una imagen a través de un procesamiento de computadora. El resto del proceso implica la demodulación de la señal mediante un circuito de estilo superheterodino. Esto normalmente se hace con respecto a la misma frecuencia que la radiación RF emitida.

**Sistema informático.** Este sistema representa la interfaz a través de la cual el usuario activa las funciones del sistema de medición (prueba del sistema, visualización de imágenes, funciones de medición) y, por lo general, recupera imágenes. Particularmente durante el proceso de reconstrucción, los requisitos informáticos varían según el método de obtención de imágenes utilizado, pero casi universalmente se requiere alguna forma de transformada de Fourier (FT). El mejor

algoritmo para FT es la transformada rápida de Fourier (FFT), que se puede utilizar para imágenes bidimensionales o tridimensionales. El sistema informático también debería poder mostrar imágenes en un monitor de alta calidad. [2]

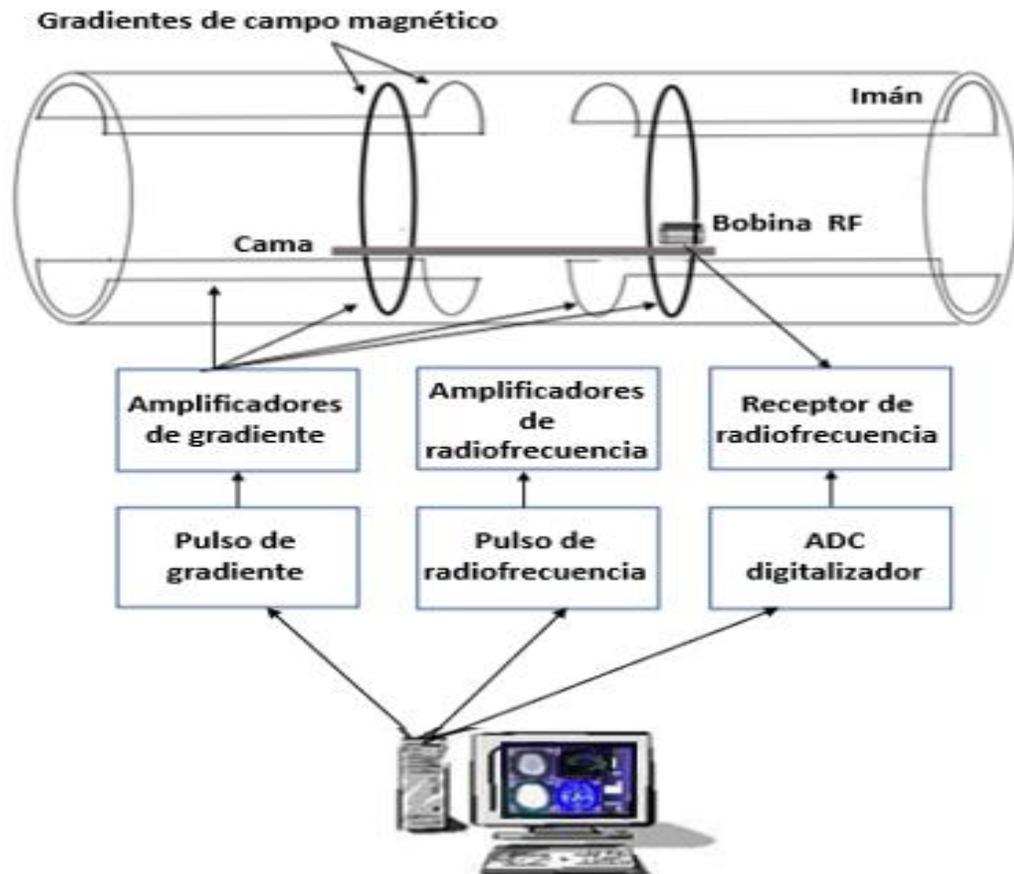


FIGURA 1.11: Diagrama de un generador de imágenes por resonancia magnética de cuerpo entero.

# Capítulo 2

## II Difusión

### 2.1 RM de difusión

La difusión sienta las bases para uno de los métodos de contraste más sólidos en MRI. La resonancia magnética ponderada por difusión (DWI) y los métodos más avanzados, como las imágenes por tensor de difusión (DTI), han pasado de ser una herramienta experimental a un método de uso frecuente para la evaluación clínica y para una mejor comprensión de la fisiopatología de ciertas enfermedades.<sup>[36]</sup>

Las imágenes por tensor de difusión (ITD) son una técnica de neuroimagen que se utiliza para visualizar la estructura de las fibras nerviosas en el cerebro. La ITD está basada en la medición de difusión del agua en el tejido cerebral a partir del tensor de difusión, que genera mapas de anisotropía fraccional (FA) que indican la dirección y la coherencia de las fibras nerviosas en cada punto del cerebro. También se pueden generar mapas de tractografía que muestran la trayectoria de las fibras nerviosas a lo largo de todo el cerebro.

Las imágenes por tensor de difusión (DTI) se basan en mediciones de la difusión del agua en diferentes direcciones dentro del cerebro. Estas medidas permiten calcular el tensor de difusión, que describe la dirección y la magnitud de la difusión del agua en cada punto del cerebro y, por tanto, los elipsoides de difusión. Aquí, el tensor de difusión (D) se expresa mediante una matriz diagonal simétrica de 3x3 que consta de seis elementos únicos. El tensor es la representación matemática del elipsoide de difusión: uno para cada vóxel. Se requieren escaneos DWI con codificación a lo largo de al menos seis direcciones para determinar los seis parámetros desconocidos del elipsoide. Sin embargo, la difusión a menudo se mide a lo largo de muchas direcciones; unas pocas decenas de direcciones ya mejorarán la calidad de la imagen de las estimaciones del tensor y evitarán el sesgo de orientación. La medición de la difusión a lo largo de una determinada dirección se realiza combinando los gradientes de campo magnético x, y y z que conducirán a

un gradiente de campo neto a lo largo del vector de dirección definido por  $(G_x, G_y, G_z)$  T. En la forma más simple de DWI, estos los gradientes de codificación se agregan a una secuencia de eco de espín y conducirán a una atenuación de la señal observable que está relacionada con la difusividad de los protones. Los gradientes no tienen efecto sobre los protones estáticos. Sin embargo, los protones que se mueven a lo largo de la dirección del gradiente de codificación de difusión acumularán una fase no eliminable durante el intervalo de observación de difusión. Debido al patrón de movimiento aleatorio de cada espín, esta acumulación de fase dará como resultado, en el nivel de escala macroscópica, un desfase de espín neto y una pérdida de señal relacionada con el grado de difusividad dentro del vóxel.<sup>[70]</sup>

La capacidad de delinear haces de fibras axonales en redes neuronales es importante para la comprensión de los procesos normales y patológicos que afectan la función cerebral. Por ejemplo, los procesos cognitivos y motores que involucran una variedad de áreas funcionales están mediados por dichas redes neuronales. Junto con fMRI la disponibilidad de una técnica no invasiva que delinea fascículos podría mejorar la comprensión de la interacción espaciotemporal de la función cerebral normal y los procesos adaptativos como la plasticidad cerebral. Por último, la DTI puede desempeñar un papel importante en la planificación del tratamiento de neurocirugía o el esculpido de dosis en radioterapia al agregar esta técnica a la batería de diagnóstico disponible para el oncólogo.

La difusión es una poderosa herramienta de diagnóstico que mide el desplazamiento de moléculas de agua del orden del tamaño de las estructuras celulares (unos pocos micrómetros) <sup>[38]</sup>. Por lo tanto, es sensible a los cambios microestructurales en el tejido cerebral, incluso antes de que estos cambios puedan ser detectados por otros tipos de imágenes de resonancia magnética (MRI).

Las imágenes por difusión proporcionan un contraste tisular relacionado con el movimiento aleatorio impulsado térmicamente (movimiento browniano) de las moléculas de agua en el tejido cerebral. La difusión del agua está fuertemente restringida por la microestructura del tejido cerebral, y esta restricción es mayor cuando ocurre perpendicular a las fibras de la materia blanca (anisotropía de

difusión). La orientación de la difusión más rápida en un vóxel, se pueden reproducir las trayectorias de la materia blanca. Este es el principio detrás de la tractografía de difusión.

## **Movimiento Browniano**

Debido a la energía térmica, las moléculas de agua en estado líquido están en constante movimiento, siguiendo un camino aleatorio donde la dirección del movimiento cambia con las colisiones de las moléculas de agua. Este tipo de movimiento se llama movimiento browniano, llamado así por el botánico Robert Brown, quien lo describió por primera vez en 1827 después de observar el movimiento del polen suspendido en el agua. En 1906, Albert Einstein describió matemáticamente este movimiento, introduciendo la idea de la caminata aleatoria y el coeficiente de auto difusión  $D$ . En esta caminata aleatoria es imposible predecir la distancia que una molécula de agua dada se difundirá en un lugar en determinado tiempo, pero es posible obtener un valor estadístico de cómo se difundirá un grupo completo de moléculas de agua. Este valor es el desplazamiento cuadrático medio  $\langle r^2 \rangle$  que refleja la media de la distribución gaussiana de los desplazamientos que realizan las moléculas de agua en un período de tiempo determinado. Como lo establece la ecuación de Einstein de difusión en una dimensión,  $\langle r^2 \rangle$  aumenta con el tiempo de difusión  $\Delta$  (el tiempo de observación en la medida), y el coeficiente de difusión  $D$  es la constante de proporcionalidad, con unidad física  $mm^2/s$  :

$$\langle r^2 \rangle = 2D\Delta \quad (76)$$

En 1965, se introdujo la idea de medir el coeficiente de difusión de líquidos mediante resonancia magnética nuclear (RMN) usando gradientes pulsados antes y después de la aplicación del pulso de 180 grados en la secuencia SE (fig.2.1). El primer gradiente pulsado provoca un rápido y controlado desfasaje de los espines, posteriormente se aplica un pulso de 180 grados, que invierte todos los espines e

inicia el proceso de desfasaje de espines para la posterior formación del eco. Pero, para que ocurra el cambio de fase completo de los espines, es necesario volver a aplicar exactamente el mismo gradiente de campo pulsado (con la misma amplitud  $G$  y duración  $\delta$ ) que se aplicó antes del pulso de 180 grados, para compensar el desfase causado por el primer gradiente pulsado. Si los espines no cambian de posición en relación con el gradiente de campo aplicado durante el intervalo de tiempo  $\Delta$ , el tiempo entre los dos gradientes de campo pulsado, todos los espines cambiarán de fase correctamente y contribuirán a la señal de eco. Sin embargo, la mayor parte de la señal de eco proviene del agua, que está en constante movimiento, y por la ecuación de Einstein sabemos que, después de un tiempo dado,  $\Delta \langle r^2 \rangle$  será distinto de cero. Por lo tanto, la ubicación de las moléculas de agua en relación con el gradiente pulsado aplicado cambiará y, como consecuencia, los espines que difunden el agua no cambiarán de fase correctamente y no contribuirán a la señal del eco. Al medir la intensidad de la señal del SE con ( $s$ ) y sin ( $s_0$ ) la aplicación de los gradientes de campo pulsado, el coeficiente de difusión  $D$  se puede calcular a partir de la ecuación:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD} \quad (77)$$

donde  $b$  se conoce como el factor de la adquisición de difusión y depende de los parámetros de la secuencia de pulso como se muestra en la siguiente ecuación,

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (78)$$

siendo  $\gamma$  la relación giro magnética.

Para estudios cerebrales, se usa comúnmente un valor  $b$  de 1000 s/mm<sup>2</sup> y da como resultado un compromiso efectivo entre la sensibilidad de difusión y la SNR.

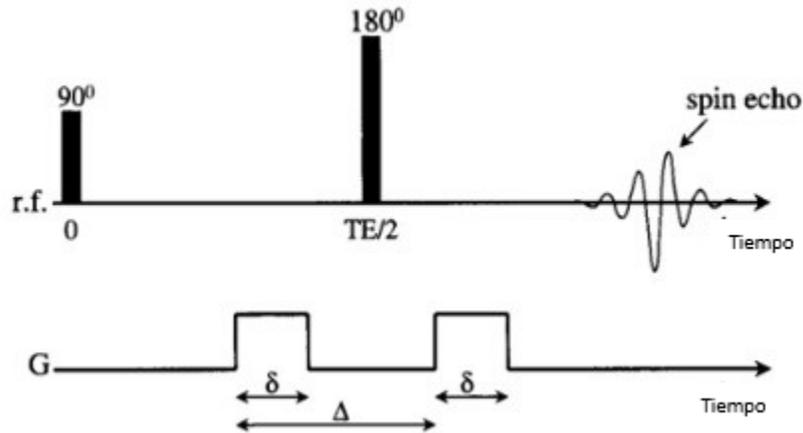


Figura 2.1. Secuencia de pulsos de Stejskal-tanner para mediciones de difusión

La difusión de agua en el cerebro es anisotrópica, lo que significa que se facilita de forma paralela a las fibras de mielina y los axones y se restringe de forma perpendicular a ellos. El modelo de tensor se adopta para describir esta anisotropía de difusión y permite cuantificar los parámetros de anisotropía (relacionados con la integridad de la materia blanca) y reconstruir la trayectoria de las fibras de la sustancia blanca (tractografía de difusión).

La difusión de moléculas de agua sigue los principios del movimiento browniano. Por lo tanto, cuando no se restringe, el movimiento de la molécula de agua es aleatorio e igual en todas las direcciones. Este movimiento aleatorio se describe como "isótropo". Sin embargo, el movimiento de las moléculas de agua en ambientes estructurados está restringido debido a su entorno físico. En el cerebro, la microestructura dentro de la materia gris y blanca restringe el movimiento de las moléculas de agua. En promedio, las moléculas de agua tienden a moverse paralelas a los tractos de materia blanca, en lugar de perpendiculares a ellos. Este movimiento se describe como "anisotrópico", ya que no es igual en todas las direcciones. El movimiento de las moléculas en los planos x, y y z y la correlación entre estas direcciones se describe mediante una construcción matemática, conocida como tensor de difusión. En matemáticas, un tensor define las propiedades de un elipsoide tridimensional. Para determinar el tensor de difusión,

se requieren datos de difusión en un mínimo de seis direcciones no colineales. Este proceso se conoce como imagen de tensor de difusión (DTI).

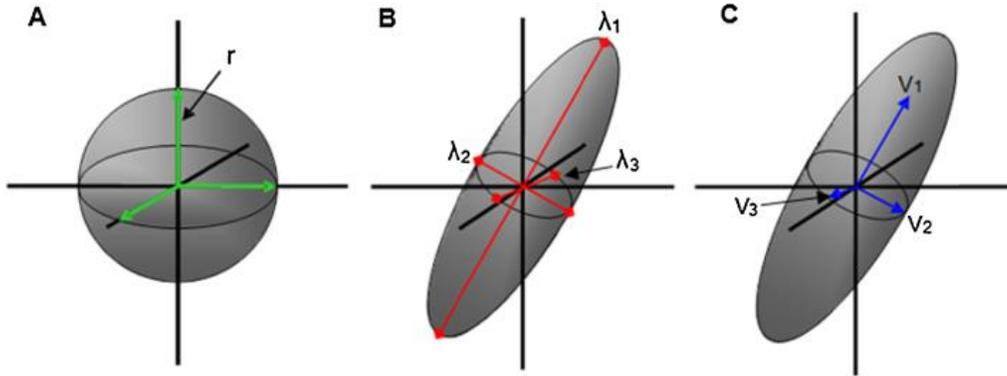


Figura 2.2. Representación gráfica de un tensor de difusión, como un elipsoide tridimensional; el eje mayor representa la dirección primaria del movimiento. Difusión isotrópica (A) y difusión restringida (B y C).

Sin restricciones, una molécula de agua se movería al azar e igualmente en todas las direcciones, difusión isotrópica (figura 2.2 a). El radio "r" del rango de movimiento esférico define la probabilidad de movimiento en una dirección dada. La difusión anisotrópica ocurrirá en un ambiente ordenado, por ejemplo, dentro de la materia blanca, y formará un rango de movimiento elíptico (figura B y C). Tres valores propios,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ , y  $\lambda_3$  y tres vectores propios  $v_1$ ,  $v_2$  y  $v_3$  definen la forma y la orientación del elipsoide, respectivamente, describiendo la magnitud y las direcciones de los tres planos principales del elipsoide de difusión. Durante el DTI, el tensor se calcula en cada ubicación de píxel, lo que permite producir un mapa de difusión, que muestra la magnitud y la dirección dominante del proceso. Cuando se sigue a través de un número de píxeles, las direcciones dominantes trazan las líneas a lo largo de las cuales es más probable que ocurra la difusión [22].

## 2.2 Mediciones basadas en DTI

Se ha demostrado que la resonancia magnética (MR) de difusión caracteriza el movimiento de las moléculas de agua y revela la microestructura subyacente. El modelo de difusión se puede modelar utilizando el tensor de difusión, que puede indicar la orientación general de la fibra y proporcionar indicadores cuantitativos como la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad [25].

El DTI es capaz de caracterizar la dirección principal de difusión de las fibras en el cerebro humano. El detalle de la implementación del DTI en DSI Studio es una poderosa herramienta desarrollada por el equipo de MRI de Johns Hopkins. La reconstrucción realiza un análisis en el tensor calculado, y también se exportan los índices como FA, MD, y tres eigenvalores.

Ninguna característica única de la integridad de la sustancia blanca se mide directamente mediante una medida de DTI individual; por lo tanto, múltiples variables basadas en DTI ofrecen información sobre aspectos multifactoriales de la fisiología de la materia blanca. Estos cálculos cuantitativos proporcionan información independiente de la orientación sobre la arquitectura del cerebro y la integridad de la materia blanca sobre la base de una construcción de matriz matemática de tensor de difusión. Los siguientes valores surgen de los cálculos de los tres vectores propios que constituyen el tensor de difusión del elipsoide.

**Difusividad radial (RD):** Se cree que es calculada a partir de la difusividad perpendicular al primer vector propio representa un indicador de la integridad de la mielina porque la difusión del agua a través de los axones sería más fácil con la ruptura de las estructuras de mielina normales. En general, se piensa que RD representa un mayor contribuyente a los cambios de FA.

$$\frac{(\lambda_1 + \lambda_3)}{2} \quad (79)$$

**Anisotropía fraccional (FA):** es un índice que mide la coherencia intra vóxel (esencialmente, la desviación estándar normalizada de las tres difusividades) donde el valor varía de isotrópico (0), un vector esférico, a anisotrópico (1), un vector elipsoide. El FA refleja la integridad de la microestructura.

$$\sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{\sqrt{2}\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (80)$$

**Difusividad media (MD):** brinda información de la difusión general como el promedio de los tres ejes del tensor (valores propios) dentro de un volumen seleccionado.

$$(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)/3 \quad (81)$$

**Difusividad axial (AD):** se infiere medida a partir de la difusividad paralela al primer vector propio indican la integridad axonal como una medida del diámetro y la organización de la fibra.

$$\lambda_1 \quad (82)$$

DTI proporciona información anatómica detallada sobre el estado y la direccionalidad de los tractos de materia blanca. Debido a que la coordinación integrada de la actividad neuronal en regiones cerebrales distantes es esencial para la cognición, la determinación de la integridad axonal podría proporcionar información sobre los mecanismos por los cuales se interrumpen las funciones cognitivas. La práctica de esta técnica se conoce como tractografía, debido a la teoría de que la difusión probable de estos caminos representa los tractos de materia blanca [22].

## Capítulo 3

### III Conectometría

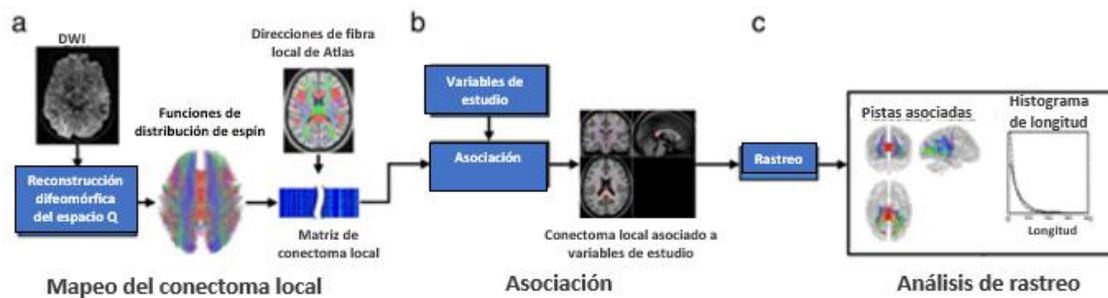
La conectometría es el método estadístico que utiliza una prueba de permutación para obtener una inferencia estadística para la tractografía correlacional. La tractografía correlacional rastrea los seguimientos precisos del tracto que tiene anisotropía correlacionada con una variable de estudio en los estudios de grupo.

La conectometría es un método de análisis de imágenes por resonancia magnética que se utiliza para estudiar la conectividad de los tractos de materia blanca en el cerebro. La mayoría de los análisis conectómicos estructurales humanos se puede generalizar como la búsqueda de modelos de conectividad global en cualquier extremo de las vías anatómicas, el análisis de los conectomas locales, denominado conectometría, rastrea los patrones de conectividad local a lo largo de las vías de fibra para identificar los subcomponentes de las vías que expresan asociaciones significativas con una variable de estudio. La conectometría también utiliza un enfoque de atlas para analizar las mediciones de imágenes de resonancia magnética de difusión en un espacio estereotáxico estandarizado, lo que permite comparar los resultados entre múltiples estudios.

Un conectoma es un mapa completo de las conexiones neuronales en el cerebro. Es decir, es una representación gráfica de todas las conexiones entre las neuronas y las regiones cerebrales. El conectoma se puede obtener mediante técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética de difusión, que permiten visualizar la estructura de la materia blanca del cerebro y las conexiones entre las diferentes regiones cerebrales, utilizando un algoritmo de seguimiento de fibra, y el recuento optimizado de las conexiones se puede utilizar como una medida de conectividad global en varios estudios conectómicos. Los estudios conectómicos estructurales de “encontrar diferencia en las pistas” se basan en gran medida en la tractografía de resonancia magnética de difusión para cuantificar la conectividad de extremo a extremo.

Dado que el seguimiento de fibra de extremo a extremo tiene limitaciones, se introduce el concepto de conectoma local: el grado de conectividad entre vóxeles adyacentes dentro de un tracto de materia blanca definido por la densidad de espín difuso. Dado que el conectoma completo se define como el mapa completo de conexiones en el cerebro, el conocimiento de la orientación local y la integridad de los tractos de fibra a medida que atraviesan los núcleos de sustancia blanca es tan importante como el conocimiento de sus orígenes y destinos [32].

Más que mapear todo el conectoma de extremo a extremo, la conectometría rastrea solo los segmentos de haces de fibras que tienen asociaciones significativas con las variables del estudio. En la figura 3.1 se muestra una ilustración del método de conectometría.



*Figura 3.1: Diagrama de la tubería de conectometría. (a) Los datos de difusión de cada sujeto se reconstruyen en un espacio estándar común, y las funciones de distribución de espín calculadas se muestrean luego por las direcciones de fibra locales de un atlas común para estimar el conectoma local. El conectoma local de un grupo de sujetos se puede compilar como una matriz de conectoma local. (b) La matriz del conectoma local se asocia luego con las variables de estudio usando procedimientos estadísticos relevantes (por ejemplo, usando un modelo de regresión múltiple). (c) Los conectomas locales que expresan una asociación positiva o negativa con la variable de estudio se pueden rastrear a lo largo de una ruta común para revelar los subcomponentes de los fascículos que tienen asociaciones significativas. Se calcula el histograma de longitud de estos subcomponentes y se puede obtener la inferencia estadística comparando los hallazgos con una distribución nula para estimar la tasa de descubrimiento falso.*

Los datos de difusión se reconstruyen en un espacio común utilizando el algoritmo de reconstrucción difeomórfica del espacio q (QSDR) (Yeh y Tseng, 2011), que es

un enfoque de reconstrucción sin modelo que aplica la normalización espacial a los datos de difusión. QSDR transforma la distribución de espines de difusión a un espacio de plantilla basado en un campo de deformación dado, y la distribución transformada se puede utilizar para calcular la función de distribución de espín (SDF), que cuantifica la cantidad de espines que se difunden en cualquier orientación. La SDF es similar a la función de distribución de la orientación de la difusión estimada mediante DSI, pero la diferencia es que la SDF escala con la densidad de espín, lo que la hace comparable entre vóxeles y menos susceptible a señales corruptas debido al efecto de volumen parcial (Yeh et al., 2011). Además, el SDF tiene una solución analítica y es menos susceptible a errores en la estimación numérica (Yeh et al., 2010). Los SDF de la población normal se pueden utilizar como norma para obtener los rangos percentiles de las cantidades de difusión en un individuo, y las orientaciones de los tractos locales con un rango percentil sustancialmente bajo indican un posible cambio de conectividad.<sup>[33,41]</sup>

Los datos de difusión de cada sujeto se reconstruyen en un espacio estereotáxico común utilizando la reconstrucción difeomórfica del espacio  $q$  (QSDR) (Yeh y Tseng, 2011), un método que satisface la conservación de los espines difusibles y se puede aplicar a los conjuntos de datos de difusión adquiridos con diferentes esquemas de muestreo de difusión, incluyendo el esquema de imágenes de difusión de alta resolución angular (HARDI). QSDR utiliza señales de difusión para calcular la función de distribución de espín (SDF),  $\psi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{u}})$ , que se define como el número de espines en la localización  $\mathbf{r}$  que se difunden a lo largo de la orientación  $\hat{\mathbf{u}}$ . La fórmula para el cálculo de la SDF es la siguiente:

$$\psi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{u}}) = |J_{\varphi}(\mathbf{r})| Z_0 \sum_i W_i(\varphi(\mathbf{r})) \operatorname{sinc} \left( \sigma \sqrt{6Db_i} < \hat{g}_i \frac{J_{\varphi}(\mathbf{r}) \hat{\mathbf{u}}}{|J_{\varphi}(\mathbf{r}) \hat{\mathbf{u}}|} > \right) \quad (83)$$

donde  $\mathbf{r}$  representa las coordenadas en el espacio plantilla, y la función  $\varphi$  es una función de mapeo que mapea unas coordenadas  $\mathbf{r}$  del espacio plantilla a sus

coordenadas correspondientes en el espacio nativo del sujeto. La función de mapeo  $\varphi$  se obtuvo registrando los mapas FA del sujeto en la plantilla FA de 1 mm utilizando un registro no lineal implementado en DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>). El ajuste se evaluó utilizando el  $R^2$  entre la imagen deformada y la imagen plantilla.  $J_\varphi(r)$  es la matriz Jacobiana de la función de mapeo en  $r$ , y  $|J_\varphi(r)|$  es el determinante Jacobiano.  $W_i(\varphi(r))$  son las señales de RM de difusión en  $\varphi(r)$ .  $b_i$  y  $\hat{g}_i$  son el valor  $b$  y la dirección del gradiente de difusión de la señal de difusión, respectivamente.  $\sigma$  es la relación de muestreo de difusión.  $\sigma$  es la difusividad del agua.  $Z_0$  es la constante estimada por las señales de difusión de la difusión libre del agua. [32,33]

### **3.1 Matriz de conectoma local asociado a las variables de estudio**

Para cada vóxel, las direcciones de fibra local de un atlas de resonancia magnética de difusión común proporcionaron las direcciones principales para muestrear las magnitudes de los SDF sujetos como las propiedades del conectoma local. Los conectomas locales de los sujetos se estimaron por la densidad de giros anisotrópicos que se difunden a lo largo de la orientación de la fibra local (Fig. 3.1a).

Los conectomas locales de un sujeto se estiraron en un vector de fila y los vectores de un grupo de sujetos se compilaron en una única matriz de conectoma local (Fig. 3.1b). Cada fila de la matriz representa el conectoma local de un sujeto, mientras que cada columna corresponde a una dirección de fibra común del atlas. La matriz del conectoma local calculada tenía una dimensión de  $n$  por  $m$ , donde  $n$  es el recuento de sujetos y  $m$  es el número total de valores del conectoma local.

Los conectomas locales de los sujetos se compilan en una matriz de conectomas locales, donde cada fila de la matriz representaba el conectoma local de un sujeto, y cada columna correspondía a cada dirección de fibra local en el atlas. Se correlacionamos la matriz del conectoma local con el siguiente modelo de regresión (Fig. 3.1b):

$$Y = XB \quad (84)$$

donde  $Y$  es una matriz de conectoma local  $n$  por  $m$ .  $n$  es el número de sujetos y  $m$  es el número total de direcciones de fibras locales en el atlas de dMRI.

La hipótesis central en la conectometría es que las asociaciones entre los conectomas locales y las variables de estudio tienden a propagarse a lo largo de una vía de fibra común.<sup>[32]</sup>

La conectometría es una técnica de neuroimagen que se utiliza para estudiar la conectividad estructural y funcional del cerebro. Se basa en la construcción de mapas de conexiones neuronales midiendo la actividad eléctrica o la difusión de agua dentro del tejido cerebral. La conectometría se utiliza para estudiar cómo se comunican las diferentes áreas del cerebro y cómo afectan la función cognitiva y el comportamiento.

## Capítulo 4

### **IV Antecedentes de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)**

Las enfermedades neuromusculares (ENM) son enfermedades del sistema nervioso periférico que provocan la pérdida de fuerza y se caracterizan por una debilidad progresiva de los músculos esqueléticos, defectos en las proteínas musculares y muerte de células y tejidos musculares. La mayoría de las ENM comienzan en la niñez, no tienen tratamiento curativo, producen como un comportamiento funcional significativo y conducen a una discapacidad progresiva. [14,27,28,35,37,58]

Entre las ENM infantiles, la distrofia muscular de Duchenne (DMD) es de las más representativas, siendo la más prevalente.<sup>[26]</sup>

La enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica la distrofina, es decir, el gen DMD se presenta 65% de forma hereditaria y un 35% por mutación espontánea.

La DMD es una enfermedad genética que afecta principalmente a los hombres, afectando aproximadamente a uno de cada 3600-10000 niños y causa debilidad muscular progresiva y pérdida de la función muscular. Es causada debido a una mutación en el gen que produce la proteína distrofina, que es esencial para mantener la integridad de las células musculares. Es el gen humano más grande (el gen DMD) que mide 2.4 MB. Los síntomas generalmente aparecen de los 4-6 años de vida y empeoran con el tiempo, lo que puede llevar a discapacidad, problemas respiratorios y cardíacos graves. [14,27,28,35,37,58,80].

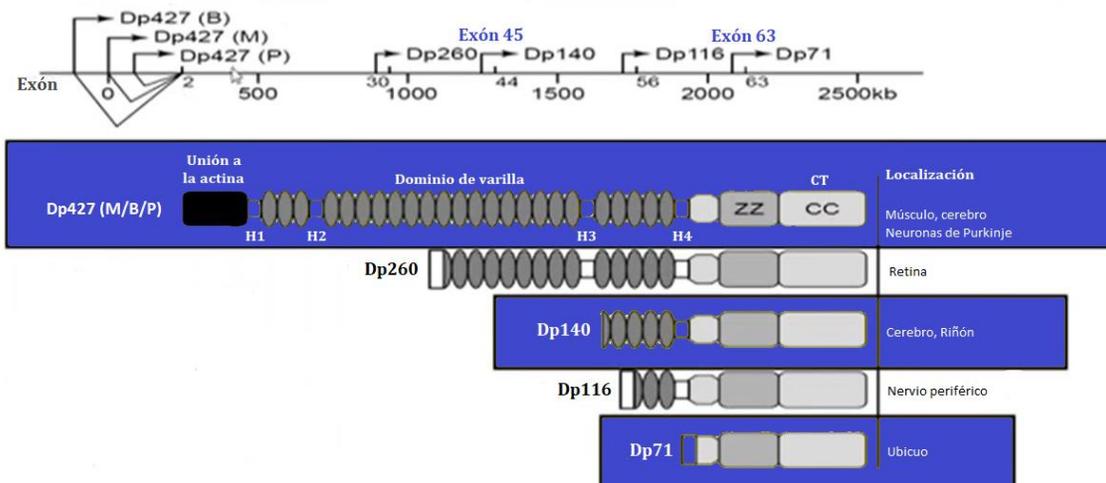


Figura 4.1: El gen DMD y sus múltiples distrofinas cerebrales como las de extensión completa (Dp427(B) se encuentran en el hipocampo y corteza cerebral, Dp427(M) y Dp427(P) están en células de Purkinje que son características del cerebelo). Cuatro promotores internos (Dp260, Dp140, Dp116 y Dp71) donde Dp140 y Dp71 son proteínas más cortas de la distrofina que también se encuentran en el cerebro.

La DMD es hereditaria con un patrón recesivo ligado al cromosoma X [40]. Un hijo afectado hereda la mutación de su madre (que es portadora de la mutación en una copia del gen. La DMD afecta predominantemente a los hombres, porque solo tienen un cromosoma X. Por lo tanto, una mutación en una copia del gen es suficiente para provocar la afección. En las mujeres, que tienen dos cromosomas X, una mutación en un cromosoma X las convertiría en portadoras. Tendría que ocurrir otra mutación en la segunda copia del gen para dar como resultado la DMD, que es extremadamente rara [15,39].

La distrofina es esencial para mantener la integridad estructural de las membranas musculares durante la contracción; su ausencia da como resultado daño de las fibras musculares, lo que provoca debilidad muscular progresiva y muerte, generalmente en la tercera década, debido a complicaciones cardíacas y pulmonares. [50,51,52,53,54,55,56]

Muchos informes de casos han sugerido la participación significativa del sistema nervioso central en la DMD, presentando alteraciones cognitivas. El mismo Duchenne (1806-1875) al describir el trastorno, una de las características que

incluyó en la descripción fue la discapacidad intelectual aparentes en algunos niños con DMD. Numerosos datos ahora indican que el cociente intelectual medio (CI) es significativamente más bajo en los niños con DMD que en la población normal, y un metaanálisis reveló que, en promedio, está una desviación estándar por debajo de la media, su memoria verbal a corto plazo está afectada, presentan problemas de memoria a largo plazo y alteraciones del lenguaje. [50,53,17,34]

La distrofina tiene un papel esencial en el desarrollo y funcionamiento del cerebro.<sup>[51]</sup> En el sistema nervioso central (SNC), la distrofina de longitud completa (Dp427) se expresa principalmente en las neuronas corticales y las células de Purkinje del cerebelo, pero se sabe poco sobre su función. Al menos 4 isoformas más cortas de distrofina también están presentes en el SNC, con pesos moleculares de 260, 140, 116 y 71 kDa, respectivamente. El deterioro cognitivo es más prominente en pacientes con mutaciones en la parte distal del gen DMD (aguas abajo del exón 44) que están asociadas con la pérdida de expresión de Dp140. Esto sugiere una correlación genotipo-fenotipo entre la mutación y la afectación cerebral.<sup>[52]</sup>

La distrofina normalmente se expresa a nivel de las terminales neuronales postsinápticas de las áreas de la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo, regiones que juegan un papel significativo en el razonamiento, la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, aún se desconoce la función precisa de la distrofina en el cerebro. El deterioro cognitivo en pacientes con DMD probablemente esté relacionado con los niveles reducidos de distrofina en el sistema nervioso central (SNC); en los músculos esqueléticos y cardíacos, la distrofina desempeña funciones tanto funcionales como estructurales.<sup>[57]</sup>

Desafortunadamente, se sabe muy poco sobre la función de las isoformas de distrofina expresadas en el cerebro.

Rosman y Kakulas (1966) observaron anomalías en el cerebro, incluyendo neuronas en la materia blanca cerebral, en todos sus casos de distrofia muscular con evidencia clínica de retraso mental. Atribuyeron los cambios a un trastorno del desarrollo cortical durante la vida fetal. Zellweger y Hanson (1967) reportaron retraso mental en un tercio de sus casos de DMD, incluso aquellos en las fases

tempranas de la enfermedad, y concluyeron que el retraso mental es una manifestación intrínseca del gen mutante. Cohen, Molnar, y Taft (1968) también han enfatizado la relación genética de la patología muscular con el retardo mental en DMD. Dubowitz (1969) quedó impresionado por el papel del sistema nervioso en el desarrollo de la distrofia muscular.<sup>[30]</sup>

Smith y sus colegas informaron que los niños menores de 6 años con DMD tenían un retraso general en el desarrollo, particularmente grave en las regiones locomotoras y del lenguaje, mostraban una leve mejoría con la edad. Déficit en expresión verbal y en memoria, lectura, matemáticas y ortografía se han informado en pacientes con DMD

Hinton y sus colegas reportaron que un perfil cognitivo específico estaba presente en una muestra de 80 niños con DMD, independientemente del coeficiente intelectual, incluyendo disminución de la extensión de los dígitos, la memoria y la comprensión de historias. Aunque hubo un perfil consistente de deterioro cognitivo, fue de grado variable, posiblemente debido a las diferentes mutaciones del gen de la distrofina en los niños de la muestra.

La resonancia magnética cerebral puede brindar información valiosa sobre el estado estructural y funcional del cerebro en pacientes con DMD.

Las imágenes de Tensor de Difusión (DTI) es una técnica de resonancia magnética que mide la difusión en los tejidos cerebrales vivos a lo largo de los axones de haces de neuronas en una serie de diferentes direcciones espaciales, son excepcionalmente sensibles a los cambios en la microestructura de la materia blanca (MB), incluida la coherencia axonal, la densidad de la fibra y la integridad de la mielina.<sup>[57]</sup> Un índice común derivado de DTI de la microestructura de WM es la anisotropía fraccional (FA), una medida escalar indirecta de la direccionalidad coordinada y la coherencia de las fibras dentro de los haces de MB. Una FA más baja también puede indicar una reducción en la densidad de las fibras WM, una pérdida en la coherencia del haz axonal (pérdida de organización estructural) o una variación en la permeabilidad de la membrana al agua.<sup>[50]</sup> Usando DTI, esta

investigación buscó encontrar cambios microestructurales del cerebro en pacientes con DMD y explorar la relación entre dichos cambios y la disfunción cognitiva.

Esta tesis se centra en el deterioro cerebral en pacientes con DMD. La motivación de este trabajo es conocer el deterioro que se pueda presentar en el cerebro de pacientes diagnosticados con DMD y comprobar lo que se encuentra en la literatura, que los pacientes diagnosticados con DMD tienen un coeficiente intelectual más bajo en comparación con niños sanos.

**Lóbulo parietal:** está involucrado en la integración de la información sensorial interoceptiva (de nuestro cuerpo: los músculos, articulaciones, tendones) y exteroceptiva (del exterior). Se le relaciona con funciones sensitivas, asociativas, así como de reconocimiento del espacio [67].

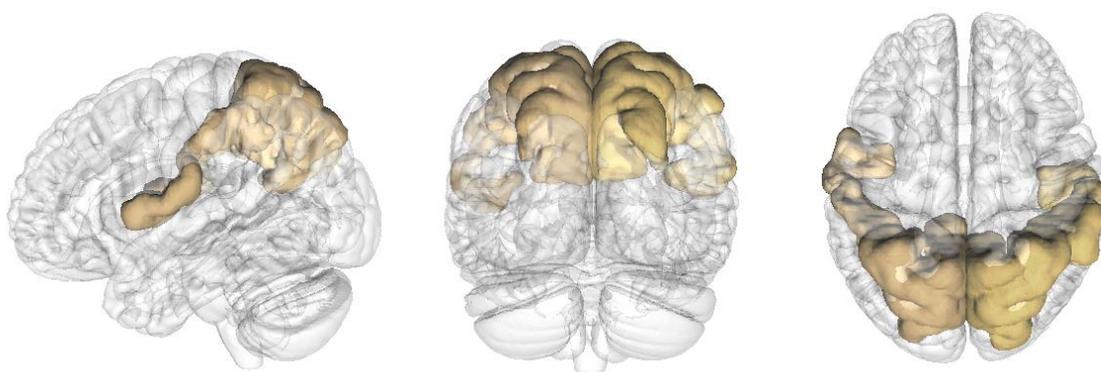


Figura 4.2 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo parietal

Tabla 4.1: zonas cerebrales encontradas con deterioro en la literatura

Literatura	Zonas cerebrales con deterioro						
Mavrogeni, Sophie, et al. (2017)	Lóbulo parietal	Lóbulo frontal	Lóbulo occipital	Lóbulos frontales	cuerpo calloso	cíngulo anterior y posterior	Pendúculo cerebeloso superior y medio
Fu, Ya, et al. (2016).	cuerpo calloso	Lóbulo frontal	Lóbulo occipital	Lóbulos frontales	cíngulo		

<i>Anderson, Jennifer L., et al. (2002)</i>	<i>cerebelo</i>	<i>hipocampo</i>	
<i>Angelini, Corrado, and Elena Pinzan. (2019)</i>	<i>cuero calloso</i>	<i>Tractos corticoespinales</i>	<i>Lóbulos frontales y cerebelo temporales</i>
<i>Fu, Ya, et al. (2016).</i>	<i>Corteza occipital y parietal</i>	<i>Regiones temporales inferior y medial</i>	
<i>Preethish-Kumar, V., et al. (2020)</i>	<i>cuero calloso</i>	<i>Tracto corticoespinal</i>	<i>Fascículo longitudinal inferior</i>
<i>Anderson, J. L., Head, S. I., Rae, C., &amp; Morley, J. W. (2002).</i>	<i>Cerebelo</i>	<i>Hipicampo</i>	
<i>Doorenweerd, N., Straathof, C. S., Dumas, E. M., Spitali, P., Ginjaar, I. B., Wokke, B. H., ... &amp; Kan, H. E. (2014).</i>	<i>Lóbulo occipital</i>	<i>Cuerpo calloso</i>	

**Lóbulo frontal:** se encargado de determinar la conducta motora apropiada en cada caso <sup>[67]</sup>.

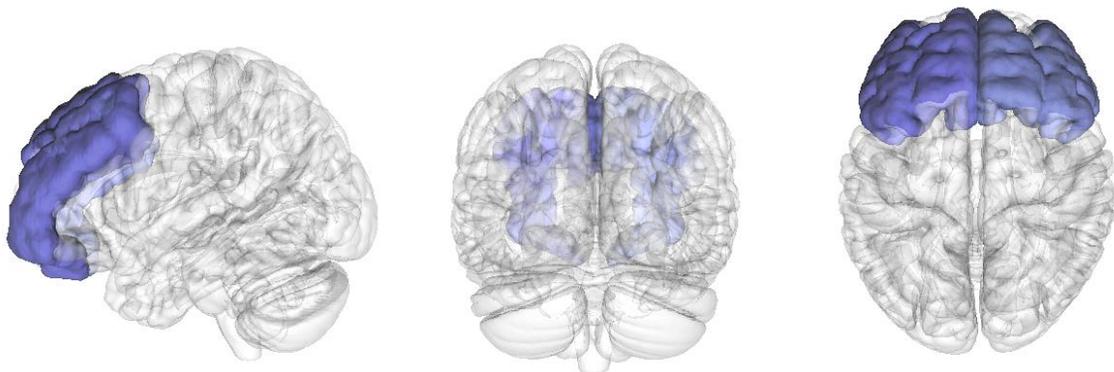


Figura 4.3 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo frontal

**Lóbulo occipital:** esencialmente se encarga de la visión, generando información visual, aunque esta trasciende a los lóbulos parietales y temporales [67].

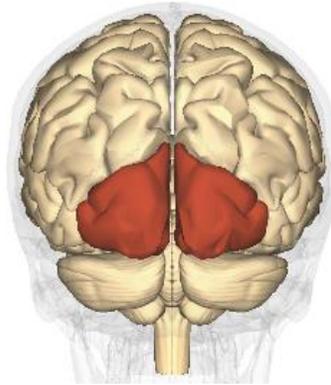


Figura 4.4 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo frontal

**Lóbulo temporal:** es la sede de los pasos finales del procesamiento auditivo y el lugar donde se ubican en su lado medial estructuras importantes de la memoria (hipocampo), y del sistema emotivo inconsciente (sistema límbico) [67].

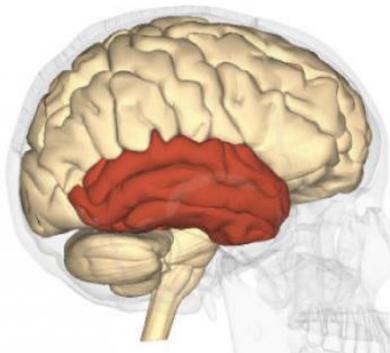


Figura 4.5 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del lóbulo temporal

**Cuerpo calloso:** contiene axones que participan en la transferencia de información desde áreas auditivas primarias y secundarias. La zona entre el cuerpo calloso y el esplendíó conecta fibras de áreas motoras, somatosensoriales y auditivas primarias [65].

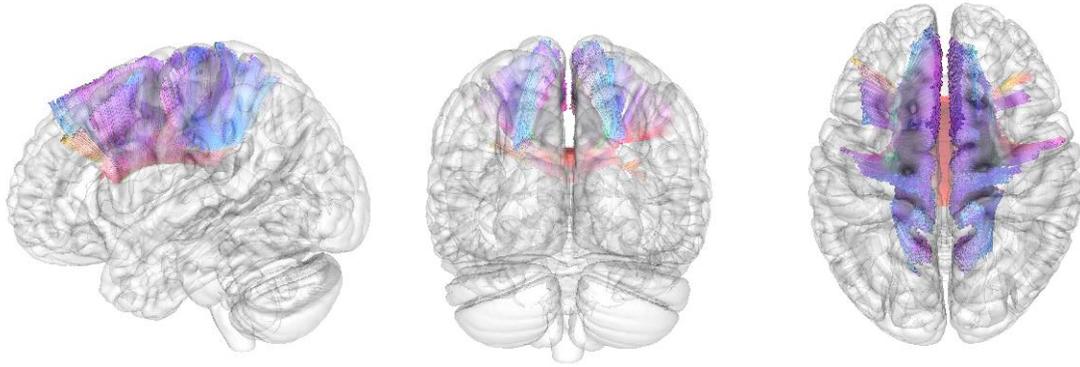


Figura 4.6 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del cuerpo calloso

**Cíngulo anterior:** se conoce como el interfaz entre cognición y la emoción, lo que permite a los humanos regular las funciones necesarias para provocar respuestas eficientes y adaptativas para lograr las metas y objetivos para la vida diaria [68].

**Cíngulo posterior:** están asociados a tareas de memoria episódica, navegación espacial y cambio de atención [60].

**Pedúnculo cerebeloso superior:** El deterioro de las fibras del pedúnculo cerebeloso superior ocasiona temblor intencional ipsilateral, disimetría y trastornos del movimiento.

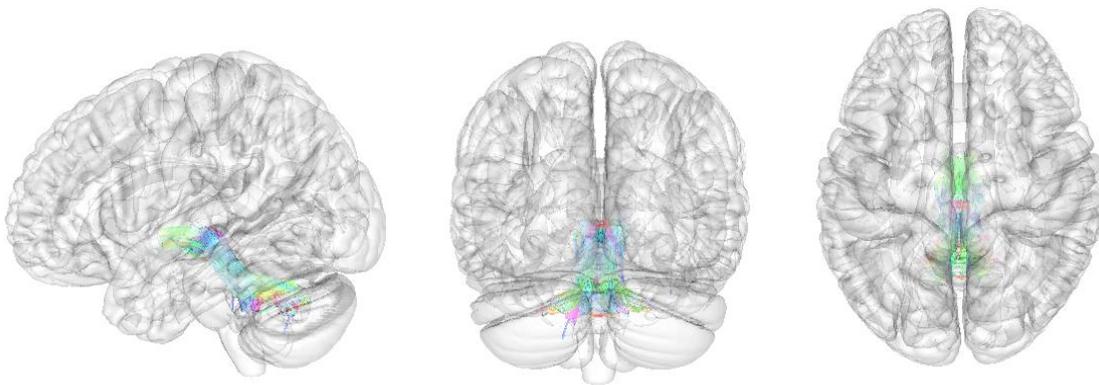


Figura 4.7 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del pedúnculo cerebeloso superior

**Pedúnculo cerebeloso medio:** es más delicado de afectarse durante los abordajes a la cisura pontocerebelosa. La lesión de este pedúnculo provoca ataxia y dismetría durante movimientos voluntarios de extremidades ipsilaterales e hipotonía.

**Cíngulo:** es una estructura de red compleja con fibras de asociación cortas que conectan diferentes regiones de la corteza cingulada y fibras de asociación largas que se extienden a la corteza prefrontal, parietal, temporal y al hipocampo <sup>[59,60]</sup>.

**Cerebelo:** se encarga de organizar la fluidez de los movimientos durante el lenguaje oral y escrito <sup>[84]</sup>.

El Cerebelo es la estructura anatómica más grande del sistema nervioso después del cerebro, ocupando un alojamiento propio denominado tentorium o tienda del cerebelo. Está situado en la parte posterior del encéfalo por encima del tronco cerebral y por debajo de los lóbulos occipitales. Se conecta con el tronco cerebral a través de los pedúnculos cerebelosos. Sus funciones son: a) Regulación del equilibrio y del tono muscular. b) Control y corrección de la actividad motora voluntaria, interviniendo en la planificación y corrección de los movimientos durante su ejecución. c) Regulación del aprendizaje a través del condicionamiento motor.

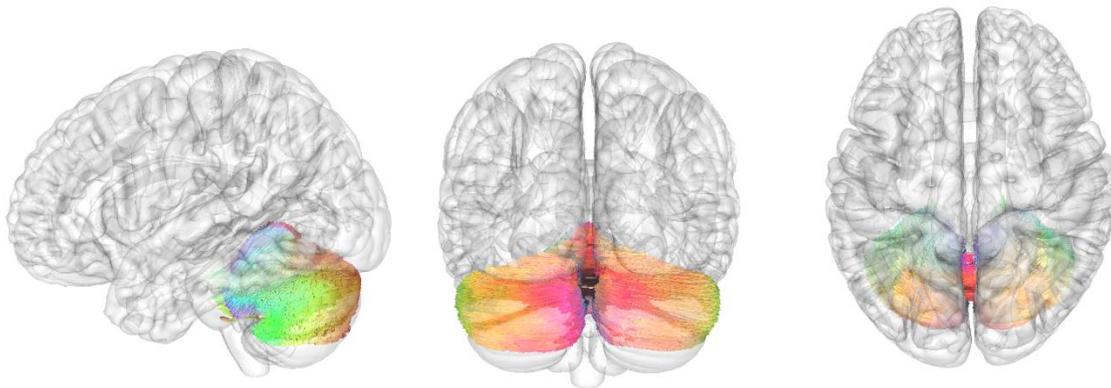


Figura 4.8 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del cerebelo

**Hipocampo:** el hipocampo juega un papel fundamental en la consolidación de la memoria, el procesamiento y la transferencia de información. La memoria declarativa se almacena en el hipocampo.

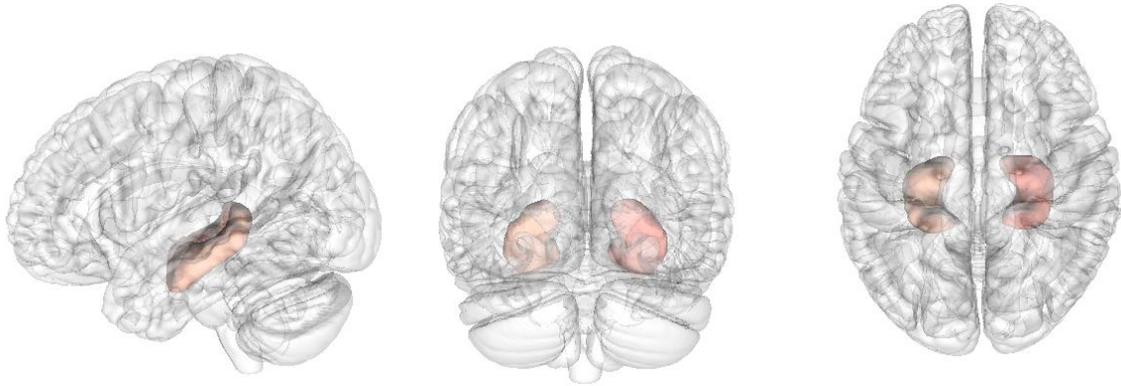


Figura 4.9 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del hipocampo

**Tractos corticoespiniales:** El tracto corticoespinal (CST) desempeña un papel importante en el control cortical de la actividad de la médula espinal. En particular, es la vía motora principal para los movimientos voluntarios [61].

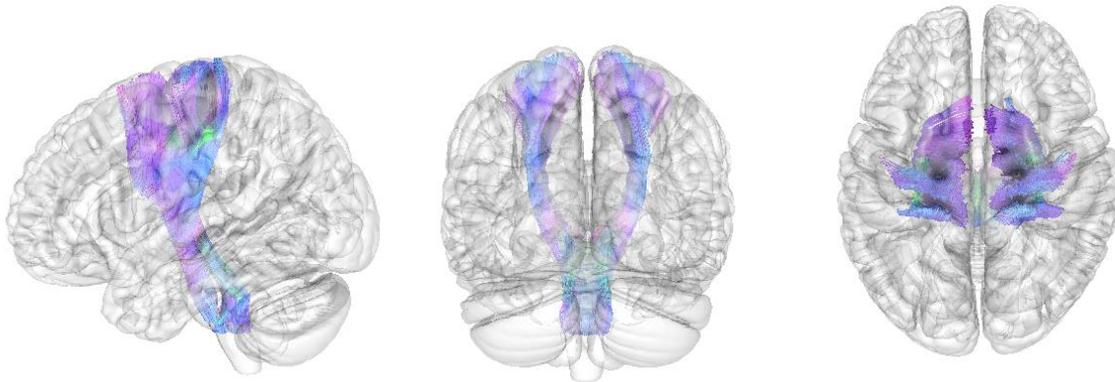


Figura 4.10 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona de tractos corticoespiniales

**Corteza parietal:** es una corteza multimodal típica de orden superior, que recibe señales visuales, somatosensoriales y auditivas. Generalmente se piensa que su principal función es la transformación de señales sensoriales en señales motoras [62].

**Corteza occipital:** La corteza occipital humana contiene varias representaciones foveales distintas, incluidas al menos dos que se extienden hacia la superficie ventral: una región que se cree que es crítica para la visión del color [63].

**Regiones temporales inferior:** es fundamental para el mantenimiento a corto plazo de la información sobre los objetos visuales [64].

**Regiones temporales medial:** Los estudios de neuroimagen sugieren que la región temporal medial también podría ser fundamental para el mantenimiento de la memoria visual cuando es necesario mantener activamente la información sobre objetos nuevos y complejos [64].

**Fascículo longitudinal inferior:** conecta la región occipital con el lóbulo temporal, donde está representada la memoria semántica [66].

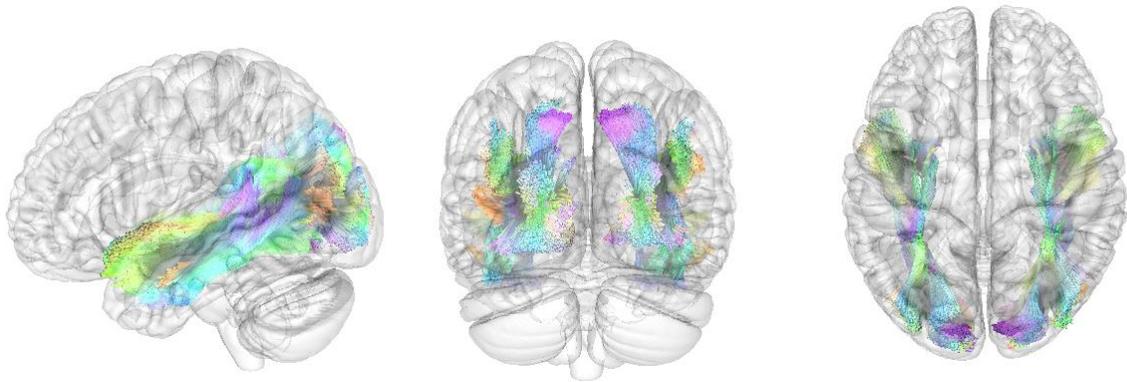


Figura 4.11 imagen de un cerebro en 3D, marcando la zona del fascículo longitudinal inferior

# Capítulo 5

## V Metodología

### 5.1 Adquisición de Imágenes de resonancia magnética

Se analizaron imágenes ponderadas por difusión en un total de 40 sujetos de los cuales 14 son pacientes (sujetos diagnosticados con DMD) y 26 controles (sujetos sanos)

Las imágenes de difusión fueron obtenidas en un escáner SIEMENS Skyra (Hospital Infantil Federico Gómez de la Ciudad de México). Se utilizó una secuencia de Difusión EPI 2D con un tiempo eco (TE) de 106 ms, y un tiempo de repetición (TR) de 3200 ms. Se empleó un esquema HARDI y se adquirieron un total de 128 direcciones de muestreo por difusión. El valor b fue de  $1000 \text{ s/mm}^2$ . La resolución en el plano fue de 0.651042 mm y el grosor de la rebanada fue de 5.2 mm. La tabla b fue verificada por una rutina de control de calidad automático para garantizar su precisión (Schilling et al. MRI, 2019). Los datos de difusión fueron reconstruidos en el espacio MNI utilizando la reconstrucción difeomorfa del espacio q (Yeh et al., Neuroimage, 58(1):91-9, 2011).

### 5.2 Análisis de conectometría

Se incluyeron las resonancias de difusión un total de 40 sujetos en la base de datos de conectometría. Se utilizó la conectometría por resonancia magnética de difusión (Yeh et al. NeuroImage 125 (2016): 162-171) para analizar el efecto de la DMD. Se empleó un modelo de regresión múltiple para evaluar la DMD en los 40 sujetos. Se asignó un umbral de puntuación T de 2 para seleccionar los conectomas locales, y se rastrearon los conectomas locales utilizando un algoritmo de seguimiento de fibra determinista (Yeh et al. PLoS ONE 8 (11): e80713, 2013). Las SDF se normalizaron. La poda informada por topología (Yeh et al. Neurotherapeutics, 16(1), 52-58, 2019) se realizó con 1 iteraciones para eliminar conexiones falsas. Se incluyeron todas las pistas generadas a partir del Re-muestreo de bootstrap. Se utilizó un umbral de longitud de 20 vóxel de distancias para seleccionar pistas. El número de siembra

para cada permutación fue 50000. Para estimar la tasa de descubrimiento falso, se aplicaron un total de 2000 permutaciones aleatorias a la etiqueta del grupo para obtener la distribución nula de la longitud de la pista.

Después de la reconstrucción de las imágenes, se compilaron en una matriz de conectoma local. Las entradas de la matriz de conectoma local son los valores promedio de los parámetros de difusión sobre cada vóxel obtenidos de mapas de difusión a partir de DTI y por espacio q (AD, MD, RD, FA) que fueron usados en el algoritmo de seguimiento de la tractografía diferencial usado en DSI Studio.

La reconstrucción difeomórfica del espacio Q (QSDR) es la generalización de GQI que permite la construir de funciones de distribución de espín (SDFs, un tipo de ODF) en cualquier espacio de plantilla dado (por ejemplo, el espacio MNI). Al reconstruir las SDFs en el espacio de la plantilla, QSDR proporciona una forma directa de analizar la diferencia de grupo.

La matriz de variables de estudio se compiló con los datos clínicos reportados por los médicos para cada niño, es decir, pacientes diagnosticados con DMD y pacientes sanos.

La conectometría se realizó buscando asociaciones positivas (aumento del parámetro de difusión debido al aumento de la variable de estudio) y asociaciones negativas (decremento en el parámetro de difusión debido al decremento de la variable de estudio) con las variables de estudio entre los grupos sobre el cerebro completo, solo las regiones del cerebro con tractos de materia blanca que cumplieran con la condición  $FDR < 0.5$  se tomaron en cuenta.

*Tabla 5.1: Datos demográficos de los sujetos de estudio*

<i>Datos demográficos</i>	<i>Controles</i>	<i>Pacientes</i>
<i>Numero de sujetos</i>	26	14
<i>Edad</i>	7-10	6-16
<i>Genero (hombres: mujeres)</i>	26:0	13:1

# Capítulo 6

## VI Resultados

En este capítulo se presentarán los resultados obtenidos en el estudio de las conexiones cerebrales por conectometría con imágenes por tensor de difusión, analizadas mediante el procesamiento con el software DSI: Studio, es una herramienta para analizar los datos de las imágenes de resonancia magnética por difusión. Está diseñado para estudiar los tractos de materia blanca en el cerebro y se pueden realizar diversos análisis como las imágenes con tensor de difusión (DTI), seguimiento de fibras basado en regiones y una variedad de tractografía.

DSI: Studio tiene la característica de visualizar y cuantificar los tractos de materia blanca en el cerebro. Puede rastrear las conexiones para comprender la organización estructural del cerebro.

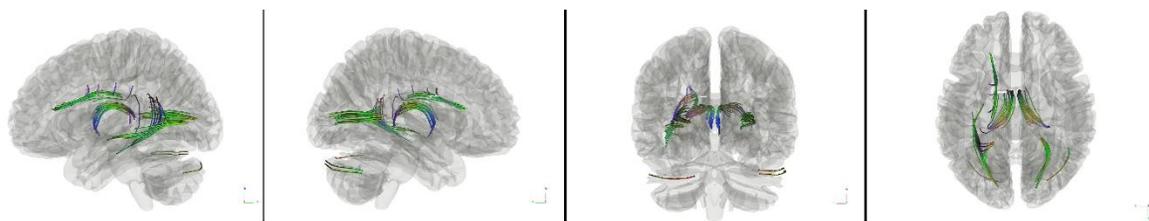
El seguimiento de fibras en DSI Studio proporciona una evaluación prequirúrgica superior de los tractos de fibras para pacientes con lesiones cerebrales complejas y evaluación del daño neuro estructural.<sup>[81]</sup>

Se mostrará las zonas con mayor porcentaje en las correlaciones tanto positivas como negativas, en las regiones con resultados con un FDR menor a 0.5 en cada parámetro de las medidas DTI (AD, MD, RD y FA)

### 6.1 Difusividad axial

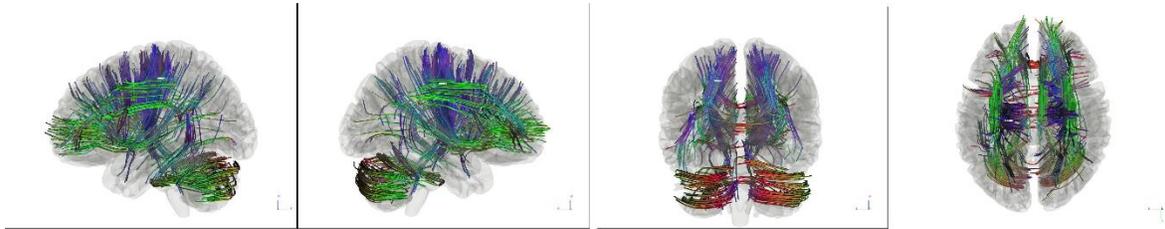
Los valores de AD se utilizaron en el análisis de conectometría

Imagen 6.1: Pistas con AD correlacionadas positivamente con DMD



El análisis de conectometría encontró fórnix izquierdo (25%), cuerpo calloso (22%), fórnix derecho (20%), cíngulo izquierdo (8,4%), fascículo fronto-occipital inferior izquierdo (7%), fascículo arqueado izquierdo (1%) mostrando AD correlacionada positivamente con DMD.

Imagen 6.2: Pistas con AD correlacionadas negativamente con DMD

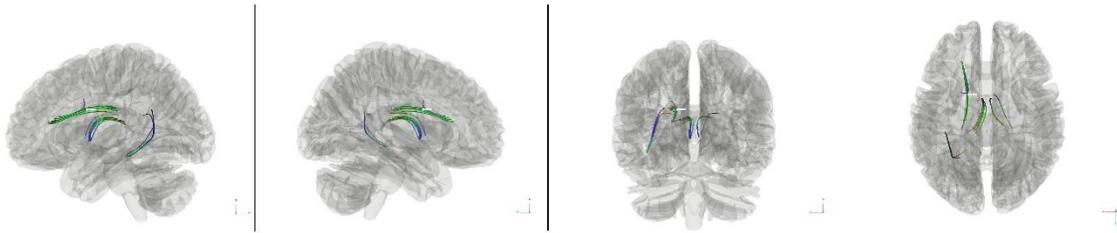


El análisis de conectometría encontró cuerpo calloso (14%), cerebelo derecho (10%), tracto parietopontino derecho (9,1%), vía cortico talámica derecha (9,1%), tracto espinal cortico izquierdo (5%), cíngulo derecho (5%), tracto parietopontino izquierdo (4,2%), vía cortico talámica izquierda (3,9%), cerebelo izquierdo (3,7%), fascículo occipital fronto inferior izquierdo (3,5%), tracto espinal cortico derecho (3,4%), pedúnculo cerebeloso medio (3,2%), cíngulo izquierdo (2,9%), vía estriatal cortico derecha (2,7%), fascículo arqueado izquierdo (2,3%), tracto frontopontino derecho (2,1%), vía estriatal corticórica izquierda (1,8%), fascículo longitudinal superior derecho (1,8%), fascículo longitudinal superior izquierdo (1,7%), vermis (1,7%), fascículo fronto occipital inferior derecho (1,3%), comisura anterior (1,2%), tracto aslante frontal izquierdo (1,1%) mostrando AD correlacionada negativamente con DMD.

## 6. 2 Difusividad Media

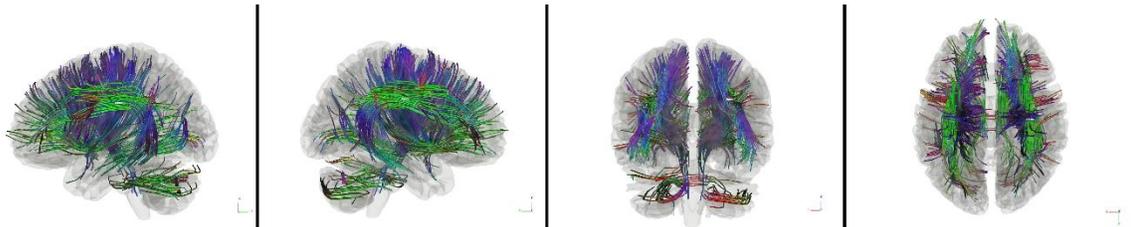
Los valores de MD se utilizaron en el análisis de conectometría

Imagen 6.3: Pistas con MD correlacionadas positivamente con DMD



El análisis de conectometría encontró cíngulo izquierdo (26%), fórnix izquierdo (12%), cuerpo caloso (7%), fórnix derecho (5.3%), fascículo arqueado izquierdo (1.8%) mostrando MD positivamente correlacionada con DMD.

Imagen 6.4: Pistas con MD correlacionadas negativamente con DMD

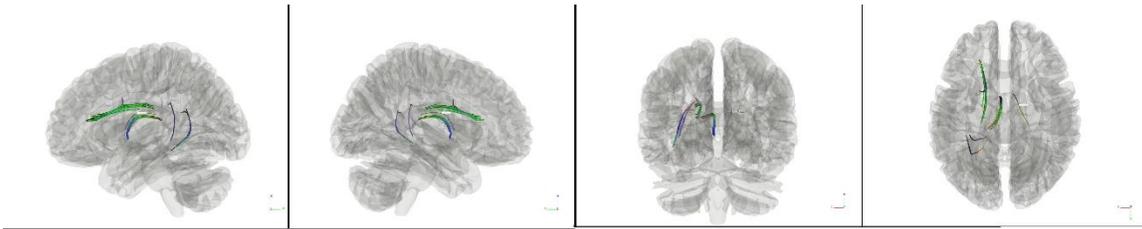


El análisis de conectometría encontró tracto parietopontino derecho (15%), vía cortico talámica derecha (11%), tracto espinal cortico derecho (9%), vía cortico talámica izquierda (6.2%), tracto parietopontina izquierda (4.7%), vía estriatal cortico derecha (4.7%), tracto frontopontino derecho (4.6%), tracto espinal cortico izquierdo (4.4%), fascículo longitudinal superior derecho (4.2%), cuerpo caloso (4.1%), vía estriatal cortico izquierda (3.9%), fascículo arqueado derecho (3.7%), tracto frontopontino izquierdo (3,4%), tracto inclinado frontal izquierdo (3,1%), fascículo longitudinal superior izquierdo (2,2%), fascículo arqueado izquierdo (1,8%), cíngulo derecho (1,8%), fascículo fronto occipital inferior izquierdo (1,7%), fascículo occipital fronto inferior derecho (1,7%), pedúnculo cerebeloso medio (1,5%) mostrando MD correlaciones negativamente con DMD .

### 6.3 Difusividad radial

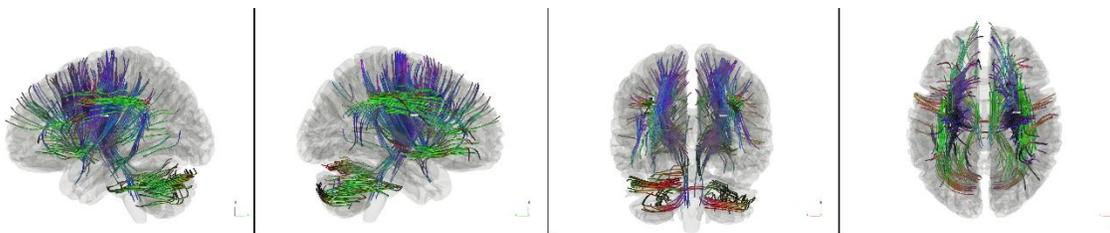
Los valores de RD se utilizaron en el análisis de conectometría

Imagen 6.5: Pistas con RD correlacionadas positivamente con DMD



El análisis de conectometría encontró cíngulo izquierdo (25%), fórnix izquierdo (16%), cuerpo caloso (5.8%), fascículo arqueado izquierdo (2.9%), fórnix derecho (1.4%) mostrando RD positivamente correlacionada con DMD.

Imagen 6.6: Pistas con RD correlacionadas negativamente con DMD

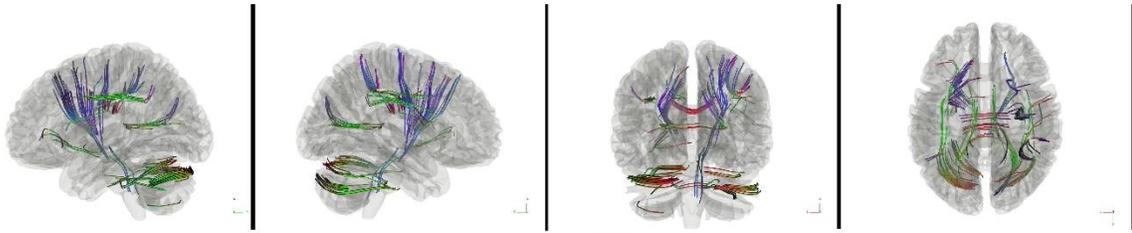


El análisis de conectometría encontró tracto parietopontino derecho (17%), tracto espinal cortico derecho (12%), tracto frontopontino izquierdo (7.5%), vía cortico talámica izquierda (6.4%), tracto frontopontino derecho (6.1%), tracto parietopontino izquierdo (5.8%), vía cortico talámica derecha (5.7%), tracto espinal cortico izquierdo (5%), vía estriatal cortico derecha (3.9%), vía estriatal cortico izquierda (3.5%), pedúnculo cerebeloso medio (3.3%), cerebelo izquierdo (2.7%), culfasciso longitudinal superior derecho (2.4%), tracto aslante frontal izquierdo (1,8%), cíngulo derecho (1,7%), fascículo longitudinal superior izquierdo (1,5%), cuerpo caloso (1,4%), fascículo occipital fronto inferior derecho (1,3%), fascículo arqueado derecho (1,2%), fibra u derecha (1%) mostrando RD correlacionada negativamente con DMD.

## 6.4 Anisotropía fraccional

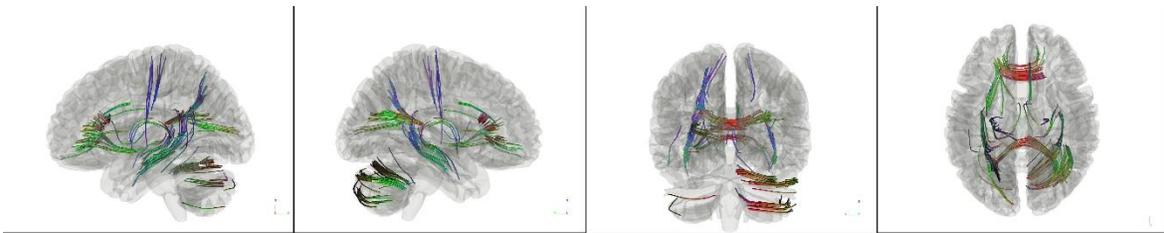
Los valores de FA se utilizaron en el análisis de conectometría

Imagen 6.7: Pistas con FA correlacionadas positivamente con DMD



El análisis de conectometría encontró cerebelo izquierdo (19%), cuerpo caloso (16%), pedúnculo cerebeloso medio (7.3%), cerebelo derecho (6.3%), tracto espinal cortico derecho (4.5%), fascículo longitudinal superior izquierdo (2.1%), cíngulo derecho (1.7%), fascículo longitudinal superior derecho (1.4%), que muestra FA correlaciona positivamente con DMD.

Imagen 6.8: Pistas con FA correlacionadas negativamente con DMD



El análisis de conectometría encontró cuerpo caloso (60%), cerebelo derecho (23%), fascículo occipital fronto inferior izquierdo (5%), vía cortico-talámica izquierda (2.4%), vía cortico-talámica derecha (1,8%), fórnix derecho (1.5%), cíngulo derecho (1.2%) mostrando FA correlacionada negativamente con DMD.

*Tabla 6.1 correlaciones positivas de las medidas DTI con DMD*

<i>MD</i>	<i>RD</i>	<i>AD</i>	<i>FA</i>
Cuerpo calloso	Cuerpo calloso	Cuerpo calloso	Cuerpo calloso
Cíngulo izquierdo	Cíngulo izquierdo	Cíngulo izquierdo	Cerebelo izquierdo
Fórnix izquierdo	Fórnix izquierdo	Fórnix izquierdo	Pedúnculo cerebeloso medio
Fascículo	Fascículo	Fascículo	Cerebelo derecho
Arqueado izquierdo	Arqueado izquierdo	Arqueado izquierdo	Tracto corticoespinal derecho
Fórnix derecho	Fórnix derecho	Fórnix derecho	Fascículo longitudinal superior izquierdo
			Cíngulo derecho
			Fascículo longitudinal superior derecho

# Capítulo 7

## VII Discusión

En este capítulo se discutirán los resultados obtenidos enfocándose en las correlaciones positivas de las medidas DTI con la variable de estudio DMD, comparando los resultados obtenidos por el software DSI: Studio (<https://dsi-studio.labsolver.org/>) con los resultados publicados por diversos autores en la literatura, para analizar si coincidimos con algunos de ellos.

En imágenes con tensor de difusión se aplica un modelo del tensor de difusión a cada voxel en un conjunto de imágenes ponderadas por difusión, que se utilizan como una herramienta para encontrar áreas con difusión de agua limitada que pueden ser indicativas de condiciones neurológicas. La implementación de esta técnica, para la obtención de imágenes del cerebro nos conduce a la visualización de la microestructura cerebral. La sustancia blanca se aparece a tubos o túneles, es decir, los protones de hidrogeno en los axones pueden moverse libremente en la dirección del axón, pero está mucho más restringida de lado a lado, los axones en el tejido de sustancia blanca forman las conexiones entre las neuronas, mediante el estudio de conectometría se construye un mapa de estas fibras, que nos permiten comprender que áreas del cerebro están afectadas o alteradas.

Diferentes estudios previos han investigado las funciones de la distrofina en el cerebro y han encontrado la aparición de déficits neurocognitivos en la DMD está bien descrita y parece estar relacionada con el nivel reducido de isoformas de distrofina y su ubicación en los tejidos del SNC. Sin embargo, el papel de la distrofina en el cerebro no está bien establecido. Las mutaciones dentro del gen DMD dan como resultado la ausencia de isoformas de distrofina específicas. La ubicación de las isoformas de distrofina se ha relacionado con el deterioro cognitivo en la DMD. La falta de distrofina en el cerebro se localiza en las neuronas y células gliales en las regiones del hipocampo, corticales y subcorticales, y en las células de Purkinje del cerebelo. [28,34]

La técnica DTI cuantifica microestructuras de materia blanca (MB) analizando la magnitud y direccionalidad de las propiedades de difusividad de las moléculas de agua en los tejidos. Algunas condiciones patológicas pueden alterar las propiedades de difusión del agua en los tractos de fibra reduciendo, por ejemplo, la propiedad anisótropa de las moléculas de agua dentro de la MB. DTI es una variante de MRI utilizada para mapear el proceso de difusión e identificar cambios en la organización en la microestructura de MB, como la densidad de fibra y la integridad de MB.

La anisotropía fraccional (FA) es una medida indirecta de la direccionalidad y coherencia de las fibras. Un FA más bajo muestra una reducción en la densidad de MB, una pérdida de organización estructural o una variación en la permeabilidad de la membrana al agua. La difusividad media mide la magnitud general de la difusión del agua sin ninguna información direccional. Otros parámetros como la difusividad a lo largo del eje principal (DA) y el promedio de las difusividades a lo largo de los dos ejes menores (DR) permiten evaluar el daño estructural. El primero podría reflejar cambios patológicos axonales, el segundo podría estar más relacionado con la desmielinización y alteración de las membranas axonales.<sup>[34]</sup>

En la literatura encontramos que el estudio de DTI han demostrado un daño microestructural difuso de la MB con una reducción generalizada de la anisotropía fraccional y un aumento de la difusividad media en las fibras (es decir, cuerpo calloso, tractos corticoespinales) incluso para niños y adolescentes. En particular, se encontró una asociación entre los valores de difusividad y la puntuación de CI y entre los valores de FA y distrofia muscular en los lóbulos frontal y temporal y el rendimiento de la memoria de trabajo.<sup>[34]</sup>

El déficit cognitivo central en la DMD es el "lapso verbal limitado". Algunos investigadores han notado que los niños con DMD tienen mayor dificultad en las pruebas que requieren atención y repetición de material verbal.<sup>[37]</sup>

El objetivo de este estudio fue corroborar lo encontrado en la literatura, donde se dice que los niños diagnosticados con DMD tienen un coeficiente intelectual más bajo en comparación con los niños sanos, esto mediante la comparación de las fibras neuronales de materia blanca entre pacientes con DMD y controles (niños

sanos) (de edad entre 7-15 años) con un atlas del software DSI: Studio, determinando las correlaciones positivas y negativas. Para encontrar correlaciones neurobiológicas que pueda ayudar a explicar las dificultades con las habilidades motoras, cognitivas y el proceso de información de esta afección. Los resultados obtenidos por el software DSI: Studio nos arrojó el análisis de conectometría encontrado de las diferentes medidas de ITD y QA relacionadas tanto positiva y negativamente con DMD, nos enfocamos en las correlaciones positivas de QA y las medidas de ITD (MD, RD, AD Y FA), donde observamos que las correlaciones con mayor porcentaje fueron cíngulo izquierdo (26% para MD y 25% para RD) su función involucra el procesamiento de textos <sup>[42]</sup>, fórnix izquierdo (25% para AD, 16% RD y 12% MD) transporta principalmente información de memoria verbal <sup>[44,45]</sup>, cuerpo calloso (22% para AD y 16% para FA) es el tracto de materia blanca más grande del cerebro y sirve como su principal comisura interhemisférica, integrando información de los dos hemisferios cerebrales para facilitar el lenguaje, la función afectiva y sensoriomotora. El cuerpo calloso juega un papel importante en la atención, el lenguaje y la memoria <sup>[43]</sup>. Fórnix derecho (20% para AD) derecho transporta información de memoria visuoespacial <sup>[44]</sup> y cerebelo izquierdo (19% para FA) se relaciona con el aprendizaje de actividades motoras <sup>[46,47,48]</sup>. Algunos autores plantean la hipótesis que la vía funcional responsable del control periférico de la escritura podría incluir el cerebelo izquierdo.<sup>[49]</sup>

Estas correlaciones que tienen un mayor porcentaje juegan un papel fundamental en la regulación, coordinación, realización y aprendizaje de los conductos motores. Ya que permiten conectar diferentes estructuras haciendo posible así la transmisión de información, cuando estas conexiones cerebrales tienen algún daño las uniones de dichas conexiones ya no se pueden realizar ocasionando una pérdida de información.

# Capítulo 8

## VIII Conclusiones

En este capítulo se compararán los resultados obtenidos con los publicados en diversas investigaciones, con que autores se coincide y cuáles son las partes del cerebro que encontramos con daño o alteración y las zonas afectadas encontradas, se mencionara si tienen la función que los autores encontraron con déficits mediante pruebas neurológicas.

La distrofina es un gen de gran tamaño constituido de 2.6 millones de pares de bases de ADN y contiene 79 exones. La mutación del gen de la distrofina es consecuencia de la DMD, la distrofina comprende casi el 0.1 % de todo el genoma humano y tiene una alta tasa de mutación, y un tercio de los casos nuevos de DMD son resultado de una mutación espontánea.

En los estudios del gen de DMD se encuentran múltiples distrofinas cerebrales que son la de extensión completa Dp427(B) que se encuentra en el hipocampo y corteza cerebral, Dp427(P) que está en las células de Purkinje que son las células características del cerebelo, hay dos proteínas de tamaño menor tienen igualmente niveles de expresión elevados a nivel cerebro que son la Dp140 y Dp71.

En los últimos años se ha encontrado en la literatura un mayor número de artículos que intentan explicar la función de la distrofina y sus isoformas en el cerebro, para descubrir cómo afecta en la parte motora y cognitiva la ausencia de las diversas isoformas de la distrofina.

En muchos de los informes de casos de DMD indican una afección significativa del SNC. Incluso Duchenne en la descripción original de esta enfermedad reportó que algunos de los pacientes presentaban algún grado de deterioro cognitivo. Aunque a través de la historia se ha debatido si realmente existe un déficit cognitivo en los niños, ahora existen una gran cantidad de evidencia que respalda la observación

original de Duchenne, donde observo que en muchos de los pacientes existe un deterioro cognitivo significativo.

Aunque son pocos los estudios que han evaluado las posibles asociaciones entre el daño microestructural en la DMD y el deterioro cognitivo. Con la herramienta DSI: Studio se pudo obtener las correlaciones positivas de la mediadas de ITD con DMD, es decir, los resultados obtenidos muestran los porcentajes de alteración en las diferentes regiones del cerebro, y en base a esto se pudo comparar con la literatura cuáles son las funciones de las zonas encontradas con alteraciones microestructurales.

Los resultados obtenidos coincidieron con lo encontrado en la literatura, es decir, los hallazgos con alteraciones como cuerpo calloso (Fu, Ya, et al. (2016)), cerebelo (Anderson, J. L., (2002).), cíngulo (Mavrogeni, Sophie, et al. (2017)), pedúnculo cerebeloso (Mavrogeni, Sophie, et al. (2017)), tracto corticoespinal (Preethish-Kumar, V., et al. (2020)) y fascículo longitudinal (Preethish-Kumar, V., et al. (2020)).

La distrofina se encuentra en el sistema central nervioso (SNC), las isoformas de la distrofina Dp71 y Dp140 también se encuentran en el cerebelo (Blake, D.J., & Kröger, S (2000). Se encontró que el esplenio del cuerpo calloso (CC) se cambia en pacientes con DMD. El CC es la estructura de materia blanca más grande del cerebro y desempeña un papel integrador de facilitar la transferencia rápida y coordinada de información involucrada en los procesos sensoriomotores de atención, del lenguaje y otros procesos cognitivos. Las fibras del CC conectan las cortezas occipital y parietal, así como las regiones temporales inferior y medial, que se ha sugerido que juegan un papel en procesamientos de lenguaje. En consecuencia, la falta de expresión de distrofina puede contribuir a los cambios en la materia blanca (Fu, Y, et al. (2016)).

En conclusión, encontramos conexiones de materia blanca alteradas (es decir, hay una reducción en el número de fibras axonales) en pacientes con DMD en comparación con los controles. Se observo que las funciones de las conexiones cerebrales con correlaciones positivas de las medidas ITD con DMD, juegan un papel importante con la parte cognitiva como el habla, las emociones, el aprendizaje

y la memoria a corto y largo plazo. Coincidiendo así con la literatura donde se expresa que los niños diagnosticados con DMD tienen un coeficiente intelectual más bajo que los niños sanos, es decir, hay una aparente relación entre la integridad de materia blanca (conexiones) y el rendimiento cognitivo (intelectual) en pacientes con DMD.

Aunque ahora existe una abrumadora evidencia de la presencia de distrofina en el cerebro, todavía queda un largo camino por recorrer para comprender las posibles relaciones entre las isoformas del gen de la distrofina y el perfil cognitivo

## Referencias

- [1] Haacke, E. M. (1999). Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design. (*No Title*).
- [2] A.O. Rodríguez. 2004. Principles of magnetic resonance imaging. *Revista mexicana de física* 50 (00 2004), 272 – 286. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0035-001X2004000300010&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-001X2004000300010&nrm=iso)
- [3] Brown, Robert W., et al. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. John Wiley & Sons, 2014.
- [4] Choudhri, Asim F., et al. "Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: technique, anatomy, and pathologic patterns." *Radiologic Clinics* 52.2 (2014): 413-425.
- [5] Hinton, V. J., et al. "Investigation of poor academic achievement in children with Duchenne muscular dystrophy." *Learning Disabilities Research & Practice* 19.3 (2004): 146-154.
- [6] Hinton, V. J., et al. "Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy." *Developmental Medicine & Child Neurology* 49.2 (2007): 123-128.
- [7] Hinton, Veronica J., et al. "Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy." *Journal of the International Neuropsychological Society* 7.1 (2001): 45-54.
- [8] Huisman TA. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain made easy. *Cancer Imaging*. 2010;10 Spec no A(1A): S163-S171. Published 2010 Oct 4. doi:10.1102/1470-7330.2010.9023
- [9] Huisman, T. A. G. M. "Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy." *Cancer Imaging* 10.1A (2010): S163.
- [10] Netto, Carlos A., et al. "Response of the rat brain  $\beta$ -endorphin system to novelty: importance of the fornix connection." *Behavioral and neural biology* 43.1 (1985): 37-46.

- [11] Preethish-Kumar, V., et al. "Evaluación in vivo de anomalías de la sustancia blanca en niños con distrofia muscular de Duchenne mediante DTI". *Revista estadounidense de neurorradiología* 41.7 (2020): 1271-1278.
- [12] Wingeier, Kevin, et al. "Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy." *Journal of Clinical Neuroscience* 18.1 (2011): 90-95.
- [13] Fang-Cheng Yeh, David Badre, Timothy Verstynen, Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome, *NeuroImage*, Volume 125, 2016, Pages 162-171, ISSN 1053-8119
- [14] Emery, A. E. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), 687-695.
- [15] Snow, W. M., Anderson, J. E., & Jakobson, L. S. (2013). Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(5), 743-752.
- [16] Doorenweerd, N., Mahfouz, A., van Putten, M. *et al.* Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep* 7, 12575 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12981-5>
- [17] Doorenweerd, N., de Rover, M., Marini-Bettolo, C. *et al.* Resting-state functional MRI shows altered default-mode network functional connectivity in Duchenne muscular dystrophy patients. *Brain Imaging and Behavior* 15, 2297–2307 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00422-3>
- [18] Koenig, M., Beggs, AH, Moyer, M., Scherpf, S., Heindrich, K., Bettecken, T., ... y Kunkel, LM (1989). La base molecular de la distrofia muscular de Duchenne frente a la de Becker: correlación de la gravedad con el tipo de deleción. *Revista americana de genética humana*, 45 (4), 498.
- [19] Chamova, T., Guergueltcheva, V., Raycheva, M., Todorov, T., Genova, J., Bichev, S., ... & Todorova, A. (2013). Association between loss of dp140 and cognitive impairment in duchenne and becker dystrophies. *Balkan journal of medical genetics: BJMG*, 16(1), 21.

- [20] Yoshioka, M. I. E. K. O., Okuno, T. A. K. E. H. I. K. O., Honda, Y. O. S. H. I. H. I. T. O., & Nakano, Y. O. S. H. I. H. I. S. A. (1980). Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*, 55(8), 589-594.
- [21] Romero, C., Ghisi, J. P., Mazzucco, J., & Ternak, A. (2007). Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Revista argentina de neurocirugía*, 21(1), 0-0.
- [22] Grover, V. P., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. (2015). Imágenes por Resonancia Magnética: Principios y Técnicas: Lecciones para Médicos. *Revista de hepatología clínica y experimental*, 5(3), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>
- [23] Pebet, N. (2004). Resonancia nuclear magnética. *XIII Seminario de Ingeniería Biomédica*, 1-5.
- [24] Elguero, J., Alkorta, I., Pardo, C., Claramunt, R., & Santa María, M. (2013). Resonancia magnética nuclear de protón; Aplicaciones en química orgánica. *Libro disponible en [http://www.uned.es/dpto-quim-org-bio/pdf/RMN% 20Parte1. pdf](http://www.uned.es/dpto-quim-org-bio/pdf/RMN%20Parte1.pdf)*.
- [25] Yeh, Fang-Cheng, Van Jay Wedeen, and Wen-Yih Isaac Tseng, "Generalized-sampling imaging." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 29.9 (2010): 1626-1635
- [26] Escobar, R. G., Lucero, N., Solares, C., Espinoza, V., Moscoso, O., Olguín, P., ... & Rosas, R. (2016). Escala de evaluación funcional de extremidades superiores en niños con distrofia muscular de Duchenne y Atrofia músculo espinal. *Revista chilena de pediatría*.
- [27] Emery, A. E. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), 687-695.
- [28] Poysky, J. (2007). Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscular Disorders*, 17(11), 986-994.
- [29] Osorio, A. N., Cantillo, J. M., Salas, A. C., Garrido, M. M., & Padilla, J. V. (2019). Consensus on the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurología (English Edition)*, 34(7), 469-481.

- [30] Dastur, D. K., & Razzak, Z. A. (1973). Possible neurogenic factor in muscular dystrophy: its similarity to denervation atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 36(3), 399-410.
- [31] Anderson, J. L., Head, S. I., Rae, C., & Morley, J. W. (2002). Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain*, 125(1), 4-13.
- [32] Yeh, F. C., Badre, D., & Verstynen, T. (2016). Connectometry: a statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *Neuroimage*, 125, 162-171.
- [33] Yeh, F. C., Tang, P. F., & Tseng, W. Y. I. (2013). Diffusion MRI connectometry automatically reveals affected fiber pathways in individuals with chronic stroke. *NeuroImage: Clinical*, 2, 912-921.
- [34] Angelini, C., & Pinzan, E. (2019). Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12, 1756286419845567.
- [35] Preethish-Kumar, V., Shah, A., Kumar, M., Ingahalikar, M., Polavarapu, K., Afsar, M., ... & Saini, J. (2020). In vivo evaluation of white matter abnormalities in children with Duchenne muscular dystrophy using DTI. *American Journal of Neuroradiology*, 41(7), 1271-1278.
- [36] Arrigoni, F., De Luca, A., Velardo, D., Magri, F., Gandossini, S., Russo, A., ... & D'angelo, G. (2018). Multiparametric quantitative MRI assessment of thigh muscles in limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2B. *Muscle & nerve*, 58(4), 550-558.
- [37] Fu, Y., Dong, Y., Zhang, C., Sun, Y., Zhang, S., Mu, X., ... & Wu, S. (2016). Diffusion tensor imaging study in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Translational Medicine*, 4(6).
- [38] Chianca, V., Albano, D., Messina, C., Cinnante, C. M., Triulzi, F. M., Sardanelli, F., & Sconfienza, L. M. (2017). Diffusion tensor imaging in the musculoskeletal and peripheral nerve systems: from experimental to clinical applications. *European radiology experimental*, 1(1), 1-8.

- [39] Mavrogeni, S., Pons, R., Nikas, I., Papadopoulos, G., Verganelakis, D. A., Kolovou, G., & Chrousos, G. P. (2017). Brain and heart magnetic resonance imaging/spectroscopy in duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(12), e12842.
- [40] Xu, S., Tang, S., Li, X., Iyer, S. R., & Lovering, R. M. (2020). Abnormalities in Brain and Muscle Microstructure and Neurochemistry of the DMD Rat Measured by in vivo Diffusion Tensor Imaging and High Resolution Localized 1H MRS. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 739.
- [41] Yeh, F. C., Tang, P. F., & Tseng, W. Y. I. (2013). Diffusion MRI connectometry automatically reveals affected fiber pathways in individuals with chronic stroke. *NeuroImage: Clinical*, 2, 912-921.
- [42] Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2016). Área cerebral del lenguaje: una reconsideración funcional. *Rev Neurol*, 62(3), 97-106.
- [43] Walterfang, M., Malhi, G. S., Wood, A. G., Reutens, D. C., Chen, J., Barton, S., ... & Pantelis, C. (2009). Corpus callosum size and shape in established bipolar affective disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(9), 838-845.
- [44] Senova, S., Fomenko, A., Gondard, E. y Lozano, AM (2020). Anatomía y función del fórnix en el contexto de su potencial como diana terapéutica. *Diario de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 91 (5), 547-559.
- [45] Thomas, AG, Koumellis, P. y Dineen, RA (2011). El fórnix en la salud y la enfermedad: una revisión de imágenes. *Radiografías*, 31 (4), 1107-1121.
- [46] García, R., Hernández, E., Concha, A., Pérez, C. A., García, L. I., Hernández, M. E., & Manzo, J. (2009). El cerebelo y sus funciones. *Rev Med UV*, 1, 25-30.
- [47] Delgado-García, J. M. (2001). Estructura y función del cerebelo. *Rev Neurol*, 33(7), 635-642.
- [48] Barco, A. N., Engeby, T. W., & Ribal, J. B. (2004). Cerebelo y procesos cognitivos. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 20(2), 205-221.
- [49] De Smet, H. J., Baillieux, H., De Deyn, P. P., Marien, P., & Paquier, P. (2007). The cerebellum and language: the story so far. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 59(4), 165-170.

- [50] Fu, Y., Dong, Y., Zhang, C., Sun, Y., Zhang, S., Mu, X., ... & Wu, S. (2016). Diffusion tensor imaging study in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Translational Medicine*, 4(6).
- [51] Iskandar, K., Triono, A., Dwianingsih, E. K., Indraswari, B. W., Kirana, I. R., Ivana, G., ... & Herini, E. S. (2022). Dp71 and intellectual disability in Indonesian patients with Duchenne muscular dystrophy. *Plos one*, 17(10), e0276640.
- [52] Doorenweerd, N., Straathof, C. S., Dumas, E. M., Spitali, P., Ginjaar, I. B., Wokke, B. H., ... & Kan, H. E. (2014). Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Neurology*, 76(3), 403-411.
- [53] Kogelman, B., Khmelinskii, A., Verhaart, I., Vliet, L. V., Bink, D. I., Aartsma-Rus, A., ... & Weerd, L. V. D. (2018). Influence of full-length dystrophin on brain volumes in mouse models of Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 13(3), e0194636.
- [54] Yiu, E. M., & Kornberg, A. J. (2015). Duchenne muscular dystrophy. *Journal of paediatrics and child health*, 51(8), 759-764.
- [55] Duan, D., Goemans, N., Takeda, S. I., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1-19.
- [56] Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., ... & DMD Care Considerations Working Group. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*, 9(1), 77-93.
- [57] Mavrogeni, S., Pons, R., Nikas, I., Papadopoulos, G., Verganelakis, D. A., Kolovou, G., & Chrousos, G. P. (2017). Brain and heart magnetic resonance imaging/spectroscopy in duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(12), e12842.
- [58] Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., ... & DMD Care Considerations Working Group. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*, 9(1), 77-93.

- [59] Fani, N., King, T. Z., Reiser, E., Binder, E. B., Jovanovic, T., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2014). FKBP5 genotype and structural integrity of the posterior cingulum. *Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1206-1213.
- [60] Lin, Y. C., Shih, Y. C., Tseng, W. Y. I., Chu, Y. H., Wu, M. T., Chen, T. F., ... & Chiu, M. J. (2014). Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study. *Brain topography*, *27*, 393-402.
- [61] Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2017). The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders. *Developmental neurobiology*, *77*(7), 810-829.
- [62] Orban, G. A., Claeys, K., Nelissen, K., Smans, R., Sunaert, S., Todd, J. T., ... & Vanduffel, W. (2006). Mapping the parietal cortex of human and non-human primates. *Neuropsychologia*, *44*(13), 2647-2667.
- [63] Wade, A. R., Brewer, A. A., Rieger, J. W., & Wandell, B. A. (2002). Functional measurements of human ventral occipital cortex: retinotopy and colour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *357*(1424), 963-973.
- [64] Ranganath, C. (2006). Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, *139*(1), 277-289.]
- [65] van der Knaap, L. J., & van der Ham, I. J. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural brain research*, *223*(1), 211-221.
- [66] González, R., & Hornauer-Hughes, A. (2014). Cerebro y lenguaje. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, *25*(1), 144-153.
- [67] Geffner, D. Capítulo 2: El cerebro. Organización y función. *Guía de información al paciente con ICTUS*, 17-25.
- [68] GUZMÁN RAMÍREZ, W. G., RÍOS MUÑOZ, L., ABUNDIS GUTIERREZ, A., VÁZQUEZ MORENO, A., & Villaseñor-Cabrera, T. J. (2018). Corteza del cíngulo anterior: Un área imprescindible para el control cognitivo y emocional. *Archivos de CIENCIA*, *10*(2), 1-6.

- [69] Yeh, F. C., Wedeen, V. J., & Tseng, W. Y. I. (2011). Estimation of fiber orientation and spin density distribution by diffusion deconvolution. *Neuroimage*, 55(3), 1054-1062.
- [70] Rubiano, E. O., Muñoz, J. M., Hernández, J., Dávila, M. B., Ordóñez, J., Saavedra, K., ... & Mora, E. O. (2019). Principios de tractografía cerebral. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 28(1).
- [71] Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic resonance in medicine*, 44(4), 625-632.
- [72] Pykett, I. L., Newhouse, J. H., Buonanno, F. S., Brady, T. J., Goldman, M. R., Kistler, J. P., & Pohost, G. M. (1982). Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology*, 143(1), 157-168.
- [73] Parra, R., & García, C. (2002). Resonancia magnética en pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 73(4), 341-347.
- [74] Anderson, J. L., Head, S. I., Rae, C., & Morley, J. W. (2002). Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain*, 125(1), 4-13.
- [76] Kuperman, V. (2000). *Magnetic resonance imaging: physical principles and applications*. Elsevier.
- [77] Bojorquez, J. Z., Bricq, S., Acquitter, C., Brunotte, F., Walker, P. M., & Lalande, A. (2017). What are normal relaxation times of tissues at 3 T? *Magnetic resonance imaging*, 35, 69-80.
- [78] Schmitt, F., Stehling, M. K., & Turner, R. (2012). *Echo-planar imaging: theory, technique and application*. Springer Science & Business Media.
- [79] Poustchi-Amin, M., Mirowitz, S. A., Brown, J. J., McKinstry, R. C., & Li, T. (2001). Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics*, 21(3), 767-779.
- [80] Naidoo, M., & Anthony, K. (2020). Dystrophin Dp71 and the neuropathophysiology of Duchenne muscular dystrophy. *Molecular neurobiology*, 57(3), 1748-1767
- [81] <https://dsi-studio.labsolver.org/>
- [82] Pykett, I. L., Newhouse, J. H., Buonanno, F. S., Brady, T. J., Goldman, M. R., Kistler, J. P., & Pohost, G. M. (1982). Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology*, 143(1), 157-168

- [83] Jung, B. A., & Weigel, M. (2013). Spin echo magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(4), 805-817.
- [84] Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGrawHill.
- [85] Sprawls, P. (2000). *Magnetic resonance imaging: principles, methods, and techniques*. Madison: Medical Physics Publishing
- [86] Hage, M. C. F. N. S., & Iwasaki, M. (2009). Magnetic resonance imaging--basics/Imagem por ressonancia magnetica: principios basicos. *Ciência rural*, 39(4), 1287-1296

# Apéndice A

## Abreviaturas

- (RMN) resonancia magnética nuclear
- (ITD) imágenes por tensor de difusión
- (RM) resonancia magnética
- (DMD) distrofia muscular de Duchenne
- (DWI) imágenes ponderadas por difusión
- (MRI) imágenes por resonancia magnética
- (EPI) imagen eco-planar
- (RF) radio frecuencia
- (FID) decaimiento por inducción libre
- (SE) secuencia espín-eco
- (TE) tiempo eco
- (TR) tiempo de repetición
- (GE) secuencia gradiente-eco
- (SNR) relación señal-ruido
- (ADC) convertidor de analógico a digital
- (FT) transformada de Fourier
- (FFT) transformada rápida de Fourier
- (FA) anisotropía fraccional
- (RD) difusividad radial
- (MD) difusividad media
- (AD) difusividad axial
- (QSDR) reconstrucción difeomorfa del espacio  $q$
- (SDF) función de distribución de espín
- (HARDI) imágenes de difusión de alta resolución angular
- (ENM) enfermedades neuromusculares

(SNC) sistema nervioso central

(WM) materia blanca

(FDR) tasa de descubrimiento falso

(CC) cuerpo calloso



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00143

Matrícula: 2211800496

ESTUDIO DE DISTROFIA MUSCULAR EN PEDIATRÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 9:00 horas del día 3 del mes de octubre del año 2024 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. ROBERTO OLAYO GONZALEZ  
DR. DANIEL EDUARDO ALVAREZ AMADO  
DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON

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

MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA)

DE: VERENISSE NAJERA DELGADO

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 a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



VERENISSE NAJERA DELGADO  
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. ROBERTO OLAYO GONZALEZ

VOCAL

DR. DANIEL EDUARDO ALVAREZ AMADO

SECRETARIA

DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON