

00362

10



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

POSGRADO DE CIENCIAS FÍSICAS

**“ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) EN
PACIENTES CON HUNTINGTON”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
(FISICA MEDICA)**

P R E S E N T A :

FÍS. JUAN JOSÉ ORTÍZ RETANA

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ**

MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi Hijo José Arturo, como ejemplo de tenacidad.

A mi Madre Felisa, quien siempre impulso mis metas.

A mi esposa, Mónica.

*A mi Padre José y Hermanos Luz María, Jorge, Josefina, Ana, Esther,
Guadalupe y Aáron.*

Quiero agradecer:

Al Dr. Fernando A. Barrios Álvarez por la paciencia y el animo que siempre mostró en la realización de este proyecto. Por las condiciones para la terminación de este trabajo, pero sobre todo por la enorme amistad que me ha brindado traducido en apoyo moral. Muchas gracias Fernando.

A los miembros del jurado por su disposición, valiosas sugerencias y comentarios realizados a este trabajo. Muchas gracias a la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, la Dra. Ma. Esther Brandan Siqués, al Dr. Alfredo Rodríguez González y al Dr. Carlos Virrareal Luján.

Al Dr. Rafael Rojas, la Dra. Perla Salgado y el Dr. Julián Sánchez-Cortazar, por su valioso apoyo en la realización de este trabajo y su invaluable amistad.

A los M. en C. Federico Cazarez Bush y Rafael Fabila por su valiosa ayuda en los procesos de la realización de este trabajo y por su inapreciable amistad.

A los técnicos Gerardo y Susana, por su valioso apoyo y disposición en la obtención de los espectros.

Por último quiero agradecer a las siguientes instituciones:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT, a quien gracias al apoyo económico se realizo este trabajo.

Al Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México (IFUNAM), particularmente al departamento de Física Teórica.

Al Hospital American British Cowdray ABC, particularmente al departamento de imagenología (Resonancia Magnética), por las facilidades brindadas para la obtención de los espectros.

Al Instituto de Neurbiología, campus Juriquilla Querétaro Qro. por las facilidades brindadas en la realización de este trabajo.

Índice general

Resumen	3
Introducción	4
1. Resonancia Magnética Nuclear	6
1.1. Descripción Clásica	8
1.2. Descripción Cuántica	9
1.3. Distribución de Poblaciones	10
1.4. Tiempos de Relajación	13
1.4.1. Relajación Espín-Red	13
1.4.2. Relajación Espín-Espín	14
1.5. Ecuaciones de Bloch	16
1.5.1. Sistema de Coordenadas que está rotando	18
2. Aplicaciones de la Resonancia Magnética a Sistemas Biológicos	23
2.1. Transformada de Fourier	26
2.2. Imágenes por Resonancia Magnética	26
2.3. Espectros por Resonancia Magnética	28
2.3.1. Corrimiento Químico	30
2.3.2. Acoplamiento espín-espín o acoplamiento J	32
2.4. Espectroscopía en Vivo por Resonancia Magnética	34
2.5. Espectroscopía en Vivo por Resonancia Magnética en Núcleos de Hidrógeno	34
2.5.1. Secuencia Point Resolved Spectroscopy	35
2.5.2. Secuencia Stimulated Echo Acquisition Mode	37
2.5.3. Secuencias para Suprimir Agua	38
3. Enfermedad de Huntington y Metabolitos Analizados	41
3.1. Características de la Enfermedad de Huntington	41
3.2. Descripción de los metabolitos más observados en espectroscopía de 1H	43

4. Espectros del Núcleo Caudado por Resonancia Magnética	48
4.1. Caracterización de la Enfermedad de Huntington	48
4.2. Procedimiento para Obtener los Espectros	49
4.3. Procesamiento de Espectros con el Software Análisis de Espectros (SAGE)	51
5. Procesamiento con IGOR por Ajuste de Funciones	54
5.1. Ajuste para dos Espectros	54
5.2. Promedios de Espectros	56
5.3. Ajuste de los Picos en los Espectros	58
5.3.1. Ajuste para SC, Secuencia PRESS	58
5.3.2. Ajuste para Sujetos con la EH, Secuencia PRESS	60
5.3.3. Ajuste para SC, Secuencia STEAM	61
5.3.4. Ajuste para Sujetos con la EH, Secuencia STEAM	62
5.4. Resultados	64
6. Discusión y Conclusiones	66
Bibliografía	69

Resumen

En este trabajo se presenta el análisis del cambio de concentración de algunos metabolitos presentes en el núcleo caudado, que es parte de los ganglios basales del cerebro humano. Los ganglios basales se dañan en sujetos con la enfermedad de Huntington, y este análisis propone una alternativa para caracterizar la enfermedad en base a espectros obtenidos con resonancia magnética nuclear. El análisis consiste en observar variaciones en la concentración de metabolitos y correlacionar estas variaciones con las variaciones en amplitud de la señal del espectro que se obtiene de la región de interés.

La concentración de metabolitos se mide en forma indirecta del área de los picos que presentan estos espectros. Para el análisis se obtienen diez espectros de sujetos sanos, que son el espectro control, y diez espectros de pacientes con la enfermedad de Huntington. Cada espectro se obtuvo dos veces, para la secuencia de pulsos de tiempos de eco (TE) largo "Point Resolved Spectroscopy" (PRESS), y para la secuencia de pulsos de tiempo de eco corto "Stimulated Echo Acquisition Mode" (STEAM). Se hizo un promedio de los espectros control y de los de Huntington, para cada secuencia, y se realizó un ajuste de los picos de la señal para los metabolitos N-acetilaspártato (NAA), Creatina y Fosfocreatina (Cr/PCr), y Colina (Cho), principalmente. También se ajustó otro pico que corresponde a los tres metabolitos mencionados más el metabolito mioinositol (mI). Obtenemos variaciones en la concentración del N-acetilaspártato, creatina/fosfocreatina y Colina. El único metabolito cuya variación resulta estadísticamente relevante es el de NAA, obtenido en la secuencia de pulsos "PRESS". Las variaciones en los otros metabolitos presentan intervalos de error muy grandes, lo que hace que estas variaciones resulten no significativas estadísticamente hablando.

El resultado en la variación del metabolito NAA concuerda con los resultados obtenidos en las referencias [26, 27]. En el sentido de disminución en la concentración de dicho metabolito.

Introducción

Actualmente, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tiene una amplia aplicación en el medio clínico, por ser una herramienta que permite obtener imágenes en humanos de manera no invasiva. Otras aplicaciones clínicas de la RMN son, la resonancia magnética funcional (fRMN), imágenes por difusión en RMN y la espectroscopía por resonancia magnética nuclear (ERM), entre otras. La ERM puede obtener espectros en vivo de regiones bien localizadas, de tal manera que al medir algunos parámetros de esos espectros se puede saber de manera indirecta en qué proporción se encuentran ciertas componentes metabólicas de la región. Los primeros estudios de ERM fueron enfocados a compuestos de organismos vivos que contenían fósforo, sin embargo, gracias al avance tecnológico se ha podido desarrollar nuevo equipo y paquetes de software que permiten realizar estudios de espectroscopía en un sistema de imagenología por resonancia magnética convencional cuyo uso primordial es obtener imágenes. Actualmente existen variantes de la espectroscopía dependiendo de a qué tipo de núcleo estén dirigidas, pero a nivel clínico la más utilizada es la espectroscopía en núcleos de hidrógeno (ERM 1H). La ERM 1H nos permite hacer medidas cuantitativas de concentración de metabolitos en regiones de interés de un sujeto, donde de otra manera sería imposible de realizar sin dañar otras zonas próximas.

En este trabajo se realiza un estudio comparativo del nivel de concentración de tres metabolitos, de los varios que hay, en una región del cerebro conocida como núcleo caudado, para mostrar variaciones cuantitativas en la concentración de alguno o algunos metabolitos en sujetos con la enfermedad neurodegenerativa de Huntington con respecto de la concentración en sujetos control, con lo que hacemos un reporte de variaciones porcentuales por metabolito. Un par de trabajos realizados con la técnica de ERM están dirigidos al daño en el metabolismo del núcleo caudado para pacientes con Huntington [26], y a las variaciones metabólicas correlacionadas con las condiciones clínicas del paciente [27]. En este trabajo, mostramos que al menos la variación en uno de los metabolitos, el N-acetilaspártato (NAA), caracteriza la enfermedad de Huntington debido a que presenta un decremento porcentual en concentración, en la secuencia pulsos de tiempo de eco largo (PRESS). El interés en caracterizar la enfermedad es debido a que la mitad de la población con Huntington en este estudio ha sido clínicamente diagnosticados y otra parte es portadora del gen que produce la enfermedad.

El Capítulo 1 presenta un descripción de los principios del fenómeno de resonancia magnética nuclear. La descripción se realiza de manera clásica y cuántica. Se describe a los tiempos de relajación como dos de los principales parámetros del fenómeno, y se finaliza el capítulo presentado las ecuaciones de Bloch, de cuyo análisis se describe la señal de la RMN.

El Capítulo 2 presenta la utilidad de la RMN en sistemas biológicos, como el concepto de imágenes por RMN y el de espectroscopía en vivo, la herramienta matemática que se utiliza para obtener imágenes a partir de la señal, los fenómenos principales que permiten utilizar la espectroscopía, el corrimiento químico y el acoplamiento J , así como sus aplicaciones clínicas.

En el Capítulo 3 se revisan de manera general las características de la enfermedad de Huntington, y de los metabolitos que se estudian.

El Capítulo 4 presenta el proceso para obtener los espectros, qué tipo de información proporciona el sistema de computo que tiene el escáner, y el proceso de transferencia de los archivos de espectroscopía a una terminal de trabajo independiente del escáner.

El Capítulo 5 presenta el ajuste de curvas que se realiza a los espectros promedios, el procesamiento que se realizó en los mismos y los resultados.

En el Capítulo 6 presentamos las conclusiones a que se llega en este trabajo.

Capítulo 1

Resonancia Magnética Nuclear

Algunos núcleos atómicos adquieren un vector de momento angular \vec{p} , debido a que sus nucleones tienen una propiedad llamada espín o giro. El espín de cada nucleón, al combinarse con los espines de los otros nucleones, genera un vector de momento angular resultante del núcleo. El momento angular del núcleo adquiere diferentes valores como resultado de la configuración de los momentos angulares de los diferentes nucleones, los que se pueden sumar o cancelar produciendo valores de, cero, semientero o entero, para el momento angular nuclear resultante. El momento nuclear está cuantizado, y su cuantización es función del número cuántico del espín I . Por su parte, el valor de I depende del número atómico Z y del número de masa A de cada átomo particular, de tal manera que I es cero si A y Z son pares, I es semientero si A es impar e I es entero si A es par y Z es impar [1].

Se puede describir el comportamiento de un núcleo con espín nuclear como el de una esfera cargada rotando. Desde el punto de vista clásico, una carga rotando se puede analizar como se hace para un flujo de corriente eléctrica i en un lazo cerrado, cuyo comportamiento, a gran distancia, es el de un dipolo magnético con su respectivo vector de momento magnético $\vec{\mu}$. En consecuencia, un núcleo con espín tiene asociado un momento magnético o momento magnético dipolar y un momento angular, ambas cantidades son vectores. Existe una proporcionalidad entre el vector de momento magnético y el vector de momento angular que se obtiene al relacionar el vector $\vec{\mu}$ del lazo y el vector \vec{p} del núcleo.

La magnitud del vector de momento magnético $\vec{\mu}$ de un lazo sobre el que circula una corriente eléctrica (i) y con una geometría circular de radio r es perpendicular a la superficie del lazo y está dada por

$$\mu = i\pi r^2 \quad (1.1)$$

Por otra parte, un núcleo de masa m , con espín, distinto de cero y radio r girando a una razón de ω radianes por segundo ($\omega \text{ rads}^{-1}$), tiene un vector de

momento angular \vec{p} en la dirección de su eje de giro, como se muestra en la Figura (1.1). La magnitud del vector \vec{p} es

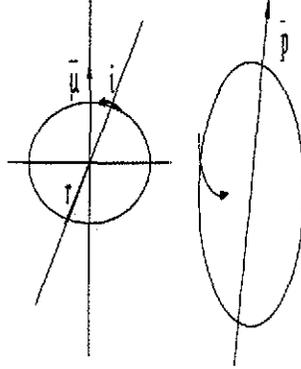


Figura 1.1: Corriente en un lazo cerrado y momento angular \vec{p}

$$p = \omega m r^2 = \frac{2\pi m r^2}{T} \quad (1.2)$$

Puesto que ω es la frecuencia en rad s^{-1} , entonces en una vuelta completa del núcleo $\omega = 2\pi/T$, T es el periodo.

Despejando πr^2 de la ecuación (1.1) para sustituir en la ecuación (1.2), y utilizando el hecho de que $i = dq/dT$, pero para un flujo de carga constante $i = q/cT$, con lo que la ecuación (1.2) se reduce a

$$\mu = \frac{q}{2mc} p = \gamma p \quad (1.3)$$

La ecuación (1.3) muestra la proporcionalidad entre las magnitudes de los vectores $\vec{\mu}$ y \vec{p} , donde $\gamma = q/2mc$ se conoce como razón giromagnética y es una constante para cada núcleo particular, como una huella digital específica. Por otra parte, como el momento magnético y el momento angular son cantidades vectoriales y son iguales, excepto por una constante $\gamma > 0$, entonces ambos vectores son paralelos [1, 2, 3], es decir, $\vec{\mu} = \gamma \vec{p}$.

La dirección del momento magnético de un núcleo con espín distinto de cero está orientada al azar, sin embargo, si se coloca en un campo magnético B_0 estático, experimenta una fuerza que modifica su dirección, produciendo que éste se oriente paralelo o antiparalelo al campo [2, 3]. Esto mismo sucede para un conjunto de núcleos con espín diferente de cero.

Hay dos maneras de describir el comportamiento de los vectores $\vec{\mu}$ y \vec{p} , de cada núcleo, en un campo magnético B_0 , la clásica y cuántica.

1.1. Descripción Clásica

Dado un conjunto de protones con espín nuclear, referidos al espacio cartesiano xyz , y en un campo magnético B_0 dirigido en el eje $+z$, cada vector $\vec{\mu}$ experimenta una torca $\vec{\tau}$, como se muestra en la Figura (1.2).

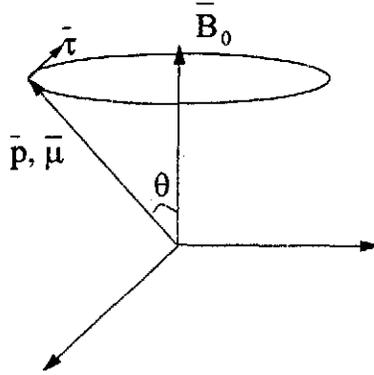


Figura 1.2: Vectores \vec{p} y $\vec{\mu}$ en un campo \vec{B}_0

Esta torca hace que el vector \vec{p} precese alrededor de la dirección del campo B_0 , y representa las variaciones temporales del vector \vec{p} . Debido a que este vector y el vector $\vec{\mu}$ son directamente proporcionales, las variaciones del vector $\vec{\mu}$ son

$$\vec{\tau} = \frac{d\vec{p}}{dt} = \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \quad (1.4)$$

La torca provoca que el vector \vec{p} precese alrededor del \vec{B}_0 a una frecuencia ω rad s^{-1} [2, 3, 6], es decir

$$\frac{d\vec{p}}{dt} = \vec{\omega} \times \vec{p} \quad (1.5)$$

Combinando las ecuaciones (1.3), (1.4) y (1.5) se obtiene la frecuencia de precesión del vector de momento magnético alrededor del campo magnético externo [2, 3]. Esta frecuencia es dada por

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1.6)$$

La ecuación (1.6) es la ecuación de Larmor e indica que los momentos magnéticos de un conjunto de espines nucleares, precesan alrededor del campo con una frecuencia ω_0 , y ésta es proporcional a la magnitud del campo, la constante de proporcionalidad entre el campo y la frecuencia es la razón giromagnética. En el núcleo de hidrógeno el valor de γ es 4257.43 Hertz/Gauss, así que, en un campo $B_0 = 1,5 \text{ Teslas} = 1,5 \times 10^4 \text{ Gauss}$ los protones precesan a la frecuencia de $\nu_L = 63,9 \text{ MHz}$.

1.2. Descripción Cuántica

El momento angular de un protón con espín nuclear está cuantizado, por lo tanto, el momento magnético también está cuantizado [1, 2, 3, 6]. La cuantización del momento angular está dada por $p_I = (I(I+1))^{1/2}\hbar$ donde $\hbar = h/2\pi$ e I es el número cuántico del espín. Ahora bien, para un conjunto de espines en un sistema cartesiano y un campo magnético $\vec{B}_0 = B_z \hat{k}$, como el que usamos para la descripción clásica, la componente del momento magnético, μ_z , en la dirección del campo, está cuantizada por el número cuántico magnético m , de la siguiente manera

$$\mu_z = \gamma m_z \hbar \quad \text{donde} \quad m_z = -I, -(I+1), \dots, I \quad (1.7)$$

La ecuación (1.7) muestra que μ_z sólo puede tomar los valores $(2I+1)$, ya que m_z va de $-I$ a I [1, 3]. Por ejemplo, si $I = 1/2$, entonces, los valores de m_z son $\pm 1/2$ y los valores para μ_z son $\pm \gamma \hbar / 2$.

Por otra parte, la energía U que adquiere el espín nuclear debido al campo magnético externo es [1, 2]

$$U = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\gamma \hbar m_z B_z = -g_N \mu_N m_z B_z \quad (1.8)$$

donde g_N es el factor nuclear y μ_N es el magnetón nuclear [3]. La ecuación (1.8) indica que la energía adquirida por los espines nucleares es mínima cuando se alinean paralelos al campo B_z y máxima cuando se alinean antiparalelos al campo. Esta ecuación también muestra que la energía de cada espín nuclear se desdobra en $(2I+1)$ niveles de energías, como consecuencia del campo externo. Estos niveles están separados entre sí por la magnitud $|g_N \mu_N B_z|$. Por ejemplo, si el espín tiene un $I = 3/2$, los valores de m_z son $-3/2, -1/2, 1/2$, y $3/2$, entonces, cada espín tendrá un desdoblamiento de energía en cuatro niveles. Un diagrama de los niveles, para este caso, se muestra en la Figura (1.3).

Para que suceda una transición entre dos niveles de energía próximos se requiere aplicar una energía $\Delta U = h\nu$, de frecuencia ν , cuyo valor sea igual a la diferencia de energía entre estos niveles [1, 2]. Esta energía es

$$h\nu = \Delta U = |\gamma \hbar B_z \Delta m| \quad (1.9)$$

Usando el hecho de que $\omega_0 = 2\pi\nu$ y $|\Delta m| = 1$ para estados adyacentes, la ecuación (1.9) se reduce a

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad \text{ó} \quad \nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (1.10)$$

La ecuación (1.10) muestra que se requiere una energía de frecuencia ν para producir una transición entre dos niveles próximos. Esta frecuencia es directa-

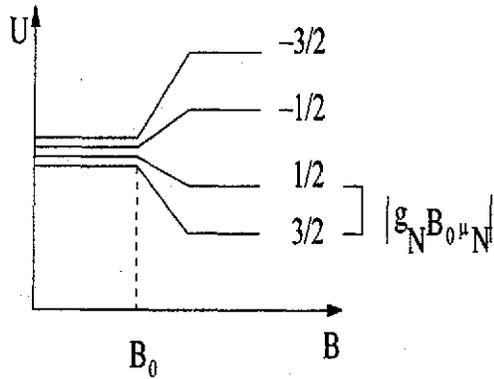


Figura 1.3: Niveles de energía para $I = \frac{3}{2}$

mente proporcional al campo externo aplicado [2, 3]. Esta ecuación, como se vio en el tratamiento clásico, es la ecuación de Larmor.

Las ecuaciones (1.6) y (1.10) son la misma y muestran que un conjunto de protones con espín nuclear, colocados en un campo magnético, precesan alrededor del campo con una frecuencia ν proporcional al campo magnético externo aplicado. Para el caso clásico esto significa que los vectores de momentos magnético de los núcleos precesan alrededor del campo magnético a una frecuencia ν . En el caso cuántico esto indica que los espines se distribuyen en los distintos niveles de energía producidos por el campo magnético. Una transición de un nivel a otro próximo se logra aplicando energía con una frecuencia ν . La distribución de los espines en niveles de energía, cuando $I = 1/2$, es semejante a decir que una parte de los espines están paralelos al campo y otros están antiparalelos, para el caso clásico. Sin embargo, como cada núcleo tiene su propio desdoblamiento de energía, habrá una distribución de los espines en estos niveles. La ley de Boltzmann describe esta distribución en cada subnivel de energía.

1.3. Distribución de Poblaciones

En el equilibrio térmico la distribución de los espines en los diferentes subniveles de energía obedece a la ley de distribución de Boltzmann [2, 3]. El número de subniveles de energía está dado por el número cuántico de espín I . Por ejemplo, para el caso de un sistema de núcleos con $I = 1/2$, el desdoblamiento de energía de cada espín es en dos niveles, U_α y U_β , donde $U_\alpha - U_\beta = \Delta U = |\gamma \hbar B_0 \Delta m|$, como se muestra en la Figura (1.4).

El nivel U_α es el de menor energía, clásicamente esto indica que los momentos magnéticos de la población de espines N_α en ese nivel apuntan en la dirección paralela al campo. Los momentos magnéticos de la población de espines N_β , en

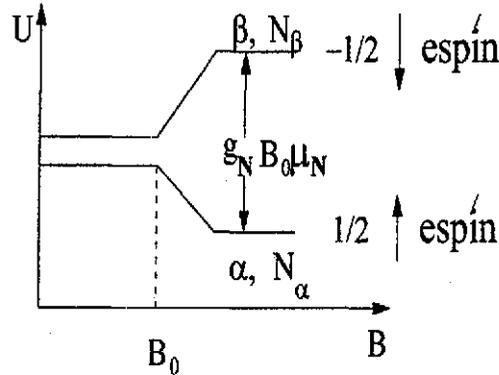


Figura 1.4: Niveles U_α y U_β para $I = \frac{1}{2}$

el nivel U_β , son antiparalelos al campo, y son los de mayor energía. La población total de espines es $N = N_\alpha + N_\beta$, por lo que el cociente de las poblaciones relativas es

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = \frac{\exp\left(\frac{U_\alpha}{kT}\right)}{\exp\left(\frac{U_\beta}{kT}\right)} = \exp\left(\frac{\mu_N g_N \Delta m}{kT}\right) \quad (1.11)$$

donde U_α y U_β son las energías en los niveles α y β , respectivamente, y puesto que $|\Delta m| = 1$, entonces, la ecuación (1.11) se puede aproximar por

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = \exp\left(\frac{g_N \mu_N B_0}{kT}\right) \approx \left(1 + \frac{g_N \mu_N B_0}{kT}\right) + \dots \quad (1.12)$$

Los puntos en la ecuación (1.12) son términos cuadráticos y son de nula contribución. Las flechas en la Figura (1.4) indican que los espines en el nivel de energía U_α están paralelos al campo, mientras los del nivel de energía U_β están antiparalelos al campo. De la ecuación (1.12) se deduce que la distribución en cada nivel no es igual, ya que para un campo magnético de un tesla (1 Tesla) el cociente $(g_N \mu_N B_0)/kT \approx 10^{-5}$, por lo que por cada 10^5 espines en el nivel U_β tenemos $10^5 + 1$ espines en el nivel U_α . Es decir, hay un excedente de espines en el nivel U_α , lo que indica, clásicamente, que tenemos un número neto de espines apuntando en la dirección del campo externo. Esta diferencia de poblaciones es la que produce un vector de magnetización \vec{M} resultante.

El vector \vec{M} es el promedio de los vectores $\vec{\mu}$'s, que precesan fuera de fase unos de otros alrededor del campo externo a una frecuencia ν y en la dirección del campo, por unidad de volumen. Este vector se representa gráficamente en la Figura (1.5).

Para producir el fenómeno de resonancia magnética en un sistema de protones

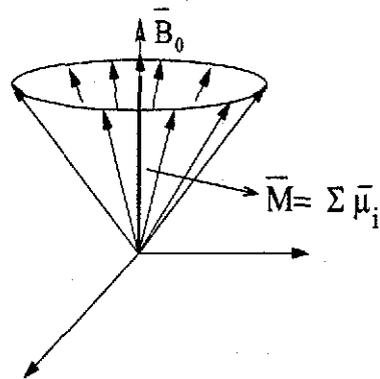


Figura 1.5: Vector de magnetización promedio por unidad de volumen, \vec{M}

con espín, es decir, hacer que los espines precesen en fase, se aplica un campo magnético B_1 que oscila y que sea perpendicular al campo estático \vec{B}_0 . El campo $\vec{B}_1 = B_{x0} \cos \omega_1 t \hat{i}$ y la condición de resonancia se consigue cuando $\omega_1 = \omega_0$. Esto provoca que la magnetización promedio se desvíe un ángulo θ de la dirección del campo magnético estático. En esta situación el vector \vec{M} tiene dos componentes una vertical (M_l), en la dirección del campo B_0 , magnetización longitudinal, y otra horizontal en el plano xy (M_t) que se conoce como magnetización transversal, como se muestra en la Figura (1.6). Por otra parte, si el campo B_1 redirecciona los momentos magnéticos individuales al plano xy , entonces, el vector \vec{M} sólo tendrá la componente transversal, que precesa alrededor del campo B_0 con la frecuencia dada por la ecuación de Larmor.

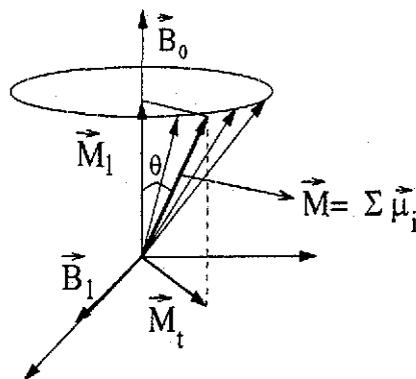


Figura 1.6: El \vec{M} en dos campos, \vec{B}_0 y \vec{B}_1

Después de retirar el campo B_1 la magnetización promedio tiende a regresar a su posición de equilibrio M_0 , para lo cual primero se tiene que perder la componente M_t , es decir, los espines dejan de precesar en fase con lo que va

desapareciendo la componente transversal. Este proceso transcurre a un tiempo constante T_2 , que es el tiempo que se requiere para que los espines se desfasen en el plano transversal y se pierda la magnetización. Este tiempo es conocido como tiempo de relajación transversal o tiempo de relajación espín-espín. Posteriormente, los espines tienden a alinearse con el campo estático B_0 , proceso que sucede durante un tiempo constante T_1 , y que es conocido como tiempo de relajación longitudinal o tiempo de relajación espín-red.

1.4. Tiempos de Relajación

1.4.1. Relajación Espín-Red

Desde el punto de vista cuántico [1, 2, 6], el campo B_1 o campo de excitación, provoca transiciones estimuladas entre los niveles de energía. Por ejemplo, consideremos el caso de $I = 1/2$ con lo que se tienen sólo dos niveles α y β , si N_α y N_β son las poblaciones en cada nivel, entonces, $P_{\alpha\beta}$ es la probabilidad de que un espín transite del nivel α al β y $P_{\beta\alpha}$ es la probabilidad de transición del nivel β al α , como se muestra en la Figura (1.7).

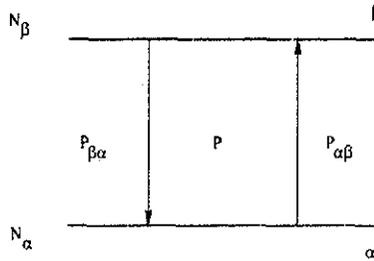


Figura 1.7: Probabilidades de transición, $P_{\alpha\beta}$ y $P_{\beta\alpha}$

La variación temporal de la cantidad de espines N_α es dada por

$$\frac{dN_\alpha}{dt} = N_\beta P_{\beta\alpha} - N_\alpha P_{\alpha\beta} \quad (1.13)$$

Usando la teoría de perturbación [1, 2], la cual dice que para una perturbación $V(t)$ la probabilidad de transición del nivel α al nivel β es

$$P_{\alpha\beta} = \frac{2\pi}{\hbar} | \langle \beta | V(t) | \alpha \rangle |^2 \delta(U_\beta - U_\alpha - h\nu) \quad (1.14)$$

donde $h\nu$ es la energía de la perturbación, y δ es la delta de Dirac. Con base a esta teoría la función δ debe cumplir las siguientes condiciones [1].

$$\delta(U_\beta - U_\alpha - h\nu) = \infty \quad \text{si} \quad h\nu = U_\beta - U_\alpha \quad (1.15)$$

$$\delta(U_\beta - U_\alpha - h\nu) = 0 \quad \text{si} \quad h\nu \neq U_\beta - U_\alpha \quad (1.16)$$

$$| \langle \beta | V | \alpha \rangle |^2 = | \langle \alpha | V | \beta \rangle |^2 \quad (1.17)$$

La ecuación (1.17) indica que $P_{\alpha\beta} = P_{\beta\alpha} = P$. Si hacemos $n = N_\alpha - N_\beta$, además de que $N = N_\alpha + N_\beta$, y utilizamos el hecho deducido por la ecuación (1.17), la ecuación (1.13) se reduce a

$$\frac{dn}{dt} = -2nP \quad (1.18)$$

cuya solución es

$$n(t) = n(0)e^{-2Pt} \quad (1.19)$$

En base a las ecuaciones (1.15) y (1.16), la ecuación (1.19) indica que cuando se aplica una energía $h\nu = U_\beta - U_\alpha$, $P = \infty$, por lo que $n(t) = 0$, y se presenta el fenómeno de saturación, es decir, $N_\alpha = N_\beta$. En otras palabras, no hay magnetización neta y tampoco tendremos absorción de energía. Sin embargo, al aplicar el campo B_1 hay cierta velocidad de absorción de energía por parte del sistema de espines, que es

$$\frac{dU}{dt} = (N_\alpha P_{\alpha\beta} - N_\beta P_{\beta\alpha})(U_\alpha - U_\beta) = nP\Delta U \quad (1.20)$$

Utilizando el resultado para n , ecuación (1.19), la ecuación (1.20) muestra que la velocidad de absorción de energía es cero, o que se requiere de otro medio para absorber esta energía. Este otro medio es la red de los espines y es aquí donde los espines pueden depositar energía para cambiar su orientación. Este proceso de intercambio de energía se conoce como relajación espín-red. En estas condiciones, las probabilidades de transición entre los niveles $P_{\alpha\beta}$ y $P_{\beta\alpha}$ son diferentes, con lo que la ecuación (1.18) ahora es

$$\frac{dn}{dt} = -n(P_{\beta\alpha} + P_{\alpha\beta}) + N(P_{\beta\alpha} - P_{\alpha\beta}) = \frac{n_0 - n}{T_1} \quad (1.21)$$

donde $n_0 = N \left(\frac{P_{\beta\alpha} - P_{\alpha\beta}}{P_{\beta\alpha} + P_{\alpha\beta}} \right)$ y $T_1 = \frac{1}{P_{\beta\alpha} + P_{\alpha\beta}}$, n_0 es la diferencia de poblaciones en el equilibrio, es decir, $P_{\alpha\beta}/P_{\beta\alpha} = e^{\Delta U/kT}$ y T_1 es el tiempo de relajación espín-red.

1.4.2. Relajación Espín-Espín

El campo magnético B_1 , además de poner en fase los momentos magnéticos individuales, desvía el vector de magnetización \vec{M} hacia el plano xy , incrementando el ángulo θ entre el vector \vec{M} y la dirección del campo estático B_0 [1, 3, 4].

El campo B_1 necesita ser aplicado con una frecuencia $\omega_1 = \omega_0$, para los núcleos de hidrógeno, protones, esta frecuencia está en la región de radiofrecuencias del espectro electromagnético, por lo que la aplicación de este campo se refiere como un pulso de radiofrecuencia (RF) en fase al ángulo θ que rota el vector \vec{M} . Así, un pulso de RF de 45° indica que ha rotado el vector \vec{M} 45° de su posición de equilibrio, de tal manera que para redireccionar al vector \vec{M} al plano xy se requiere de un pulso de RF de 90° . El resultado de esto es poner a los momentos angulares de los espines en el plano xy , y por estar en fase se tiene un vector de momento magnético promedio en el plano xy que precesa alrededor del campo estático con una frecuencia ω_0 , dada por la ecuación de Larmor. Una vez retirada la RF, los momentos individuales se van desfasando, y en consecuencia se va perdiendo el momento angular promedio en el plano xy . El tiempo que tarda el desfaseamiento (T_2) es constante y se conoce como tiempo de relajación espín-espín. Este proceso se muestra en la Figura (1.8).

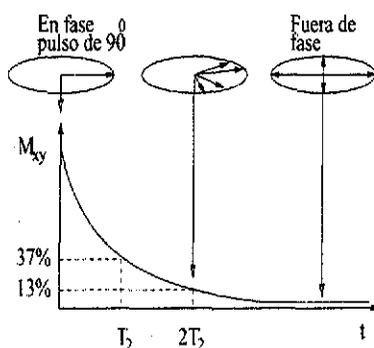


Figura 1.8: Tiempo T_2 de relajación espín-espín

A nivel microscópico este tiempo surge debido a que cada espín nuclear se comporta como un dipolo magnético generando su propio campo dipolar, cuyo campo es

$$B_{dip} = \frac{\mu_z}{4r^3}(3\cos^3\theta - 1) \quad (1.22)$$

Este campo hace que la proximidad de otro dipolo sienta, aparte de los campos externos, el del dipolo que está próximo, y el campo resultante será una superposición del campo estático y la suma de los dipolos vecinos. Por lo cual para que un espín experimente una transición de un estado a otro, el campo magnético local de un segundo espín cambia e induce una transición sobre éste. Si ambos tienen estados de espín contrario, entonces, intercambian energía entre ellos. Este proceso afecta el tiempo en que se mantienen excitados ambos núcleos, provocando, además, un ensanchamiento de la línea de resonancia. Con esto, el tiempo de relajación espín-espín o transversal T_2 se puede entender como el tiempo de

memoria de fase del estado excitado.

Una manera alterna para entender los tiempos T_1 y T_2 es a través de las ecuaciones de Bloch [1, 2, 3], ecuaciones que además describen el comportamiento del vector \vec{M} , y nos permite ver el fenómeno de resonancia magnética desde el punto de vista macroscópico. Para este análisis el vector de magnetización promedio se describe como la magnetización por unidad de volumen $\vec{M} = \sum \vec{\mu}_i$.

1.5. Ecuaciones de Bloch

Desde el punto de vista clásico podemos reescribir la ecuación (1.4) de la siguiente manera [2, 3, 4, 5]

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \quad (1.23)$$

Debido al exceso de espines en la dirección del campo, tendremos una magnetización neta o promedio, $\vec{M} = \langle \vec{\mu} \rangle$ en esta dirección. Con lo que la ecuación (1.23), para el vector \vec{M} , es

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 \quad (1.24)$$

Si el conjunto de espines se analiza en un sistema de coordenadas xyz , donde el campo magnético estático B_0 se aplica en la dirección $+z$ y el pulso de radio frecuencia B_1 en la dirección $+x$, entonces, el vector de magnetización promedio precesa alrededor del campo estático, y en consecuencia, el vector de magnetización tiene tres componentes, una en cada eje coordenado, como se muestra en la Figura (1.9).

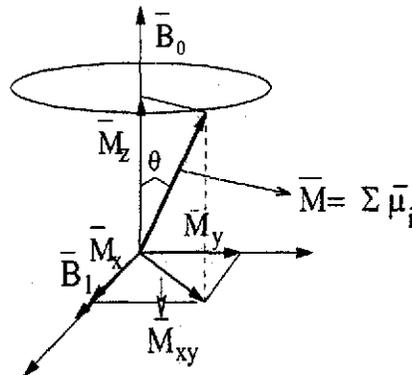


Figura 1.9: Componentes del vector \vec{M}

Ignorando los efectos de relajación espín-espín y espín-red, la componente M_z no cambia, pero la componente M_x tiene un máximo cuando $M_y = 0$, y la componente M_y tiene un máximo cuando $M_x = 0$. Con lo que, las tres componentes de la ecuación (1.24) son

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (1.25)$$

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma M_y B_0 \quad (1.26)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\gamma M_x B_0 \quad (1.27)$$

Sin embargo, el efecto de agitación térmica provoca intercambio de energía entre espín-espín y espín-red [1, 2, 4], provocando que el vector \vec{M} regrese a su valor de equilibrio, M_0 . Para la interacción espín-red, Bloch propone que el vector \vec{M} regresa a su valor de equilibrio en proporción a qué tan lejos estaba de éste valor, en un tiempo T_1 , conocido como relajación longitudinal, es decir

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (1.28)$$

Por último, la interacción espín-espín, provoca un intercambio de energía entre los espines, sin variar la del sistema. Para este proceso Bloch postula que las componentes M_x y M_y decaen exponencialmente a un tiempo T_2 , relajación transversal. Las variaciones de M_x y M_y en función de este tiempo son

$$\frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} \quad (1.29)$$

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \quad (1.30)$$

Al combinar los efectos de los campos magnéticos externos y los procesos de relajación, es decir, las ecuaciones (1.25) a (1.30), obtenemos las ecuaciones de Bloch [1, 2, 3], que son

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} + \gamma(M_y B_z - M_z B_y) \quad (1.31)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} + \gamma(M_z B_x - M_x B_z) \quad (1.32)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} = \gamma(M_x B_y - M_y B_x) \quad (1.33)$$

Las soluciones del sistema de ecuaciones (1.31) a (1.33), para un campo estático $\vec{B}_0 = B_z \hat{k}$ y un pulso de RF variable $B_1 = B_x$ [2, 3, 8], de tal manera que el vector de magnetización promedio precesa a la frecuencia $\omega_0 = \gamma B_0$, son

$$M_x = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \cos(\omega_0 t) \quad (1.34)$$

$$M_y = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \sin(\omega_0 t) \quad (1.35)$$

$$M_z = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.36)$$

Las ecuaciones (1.34) y (1.35) muestran que la magnetización en los ejes x y y decaen como ondas cosenoidales y senoidales amortiguadas, lo que sucede al tiempo T_2 , después de retirar el pulso de RF. Por su parte, la magnetización M_z decae exponencialmente en el tiempo T_1 . El T_2 es el tiempo que necesitan los espines para desfasarse y perder la magnetización transversal. Por su parte, T_1 es el tiempo que le toma al vector de magnetización promedio regresar a la dirección del campo B_0 , lo que muestra que $T_1 \geq T_2$. La señal que se capta de la resonancia magnética es el desfase de los momentos magnéticos individuales, por lo que la antena receptora de la señal se coloca en el eje x o y . Esto indica que la señal es una senoidal o cosenoidal amortiguada, y es lo que se conoce como el decaimiento de inducción libre o Free Induction Decay (FID) por su sigla en inglés. La gráfica para la ecuación (1.35) se muestra en la Figura (1.10).

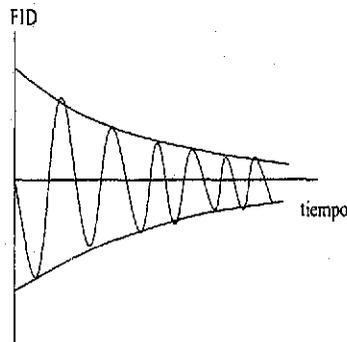


Figura 1.10: Decaimiento de inducción libre (FID)

1.5.1. Sistema de Coordenadas que está rotando

Para ver el perfil que presenta la señal de resonancia magnética se analizan las ecuaciones de Bloch en un sistema de coordenadas que rota alrededor del eje z a una frecuencia ω , y utilizando un campo magnético B_1 constante, que es colocado en el sistema que está rotando [2, 4]. Llamemos $x'y'z'$ al sistema que está rotando como se muestra en la Figura (1.11)

En el sistema fijo el vector $\vec{M} = M_x \hat{i} + M_y \hat{j} + M_z \hat{k}$. El campo estático es $\vec{B}_0 = B_0 \hat{k}$, y el campo B_1 está dirigido en el eje x' , $\vec{B}_1 = B_1 \hat{x}'$. Entonces, la variación temporal del vector \vec{M} es

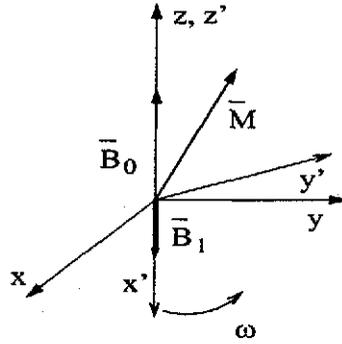


Figura 1.11: Sistema $x'y'z'$ que rota alrededor de z

$$\begin{aligned} \frac{d\vec{M}}{dt} &= \frac{\partial M_x}{\partial t} \hat{i} + M_x \frac{\partial \hat{i}}{\partial t} + \frac{\partial M_y}{\partial t} \hat{j} \\ &+ M_y \frac{\partial \hat{j}}{\partial t} + \frac{\partial M_z}{\partial t} \hat{k} + M_z \frac{\partial \hat{k}}{\partial t} \end{aligned} \quad (1.37)$$

Puesto que el sistema $x'y'z'$ rota a una frecuencia ω alrededor del eje z , entonces, $\frac{\partial \hat{i}}{\partial t} = \vec{\omega} \times \hat{i}$, $\frac{\partial \hat{j}}{\partial t} = \vec{\omega} \times \hat{j}$ y $\frac{\partial \hat{k}}{\partial t} = \vec{\omega} \times \hat{k}$. Con lo que la ecuación (1.37) se reduce a

$$\frac{d\vec{M}}{dt_{fijo}} = \frac{d\vec{M}'}{dt_{rot}} + \vec{\omega} \times \vec{M} \quad (1.38)$$

Entonces, la variación temporal del vector \vec{M}' en el sistema rotando es

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = \gamma \vec{M}' \times \vec{B}_{efec} \quad (1.39)$$

donde $B_{efec} = h_0 + B_1$, $h_0 = B_0 - \frac{\omega}{\gamma}$, y el termino $\frac{\omega}{\gamma}$ surge debido a la rotación del sistema. La dirección del campo B_{efec} se muestra en la Figura (1.12).

Para lograr la condición de resonancia, la frecuencia del sistema que está rotando debe ser $\omega = \omega_0$, con lo que el momento magnético \vec{M} precesa alrededor del campo B_1 . Por otra parte, las componentes de la ecuación (1.39), que son las componentes del vector de magnetización en el sistema $x'y'z'$, con tal que $\omega_0 = \gamma B_0$ y $M_z = M_{z'}$, son

$$\frac{dM_{x'}}{dt} = \gamma h_0 M_{y'} - \frac{M_{x'}}{T_2} \quad (1.40)$$

$$\frac{dM_{y'}}{dt} = -\gamma (B_1 M_z - M_{x'} h_0) \frac{M_{y'}}{T_2} \quad (1.41)$$

$$\frac{dM_{z'}}{dt} = -\gamma B_1 M_{y'} + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (1.42)$$

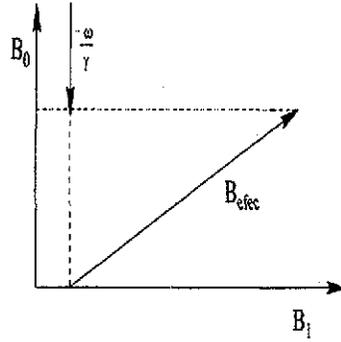


Figura 1.12: Dirección del campo B_{efec}

Las ecuaciones (1.40) a (1.42) son las ecuaciones de Bloch descritas en el sistema $x'y'z'$. Se puede encontrar una solución de las ecuaciones (1.40) a (1.42) considerando que el campo B_1 sea pequeño para evitar el fenómeno de saturación.

Puesto que $M_{x'}$ y $M_{y'}$ deben desaparecer cuando $B_1 \rightarrow 0$, entonces, en el estado estacionario, M_z difiere de M_0 del orden de B_1^2 . Podemos sustituir M_z por M_0 en la ecuación (1.42) e introducir $M_+ = M_{x'} + iM_{y'}$ donde $i = (-1)^{1/2}$, con lo que se obtiene

$$\frac{dM_+}{dt} = -M_+\alpha + i\gamma M_0 B_1 \quad (1.43)$$

con $\alpha = \frac{1}{T_2} + \gamma h_0 i$. La solución de la ecuación (1.43) es

$$M_+ = Ae^{\alpha t} + \frac{i\gamma M_0 B_1}{(1/T_2) + i\gamma h_0} \quad (1.44)$$

Ignorando el término transitorio, $Ae^{t\alpha}$, usando $M_0 = \chi_0 B_0$ y definiendo $\omega_0 = \gamma B_0$, obtenemos las soluciones para $M_{x'}$ y $M_{y'}$

$$M_{x'} = \chi_0(\omega_0 T_2 B_1) \frac{\omega_0 - \omega}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2} \quad (1.45)$$

$$M_{y'} = \chi_0(\omega_0 T_2) \frac{B_1}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2} \quad (1.46)$$

donde χ_0 es la susceptibilidad magnética. Las ecuaciones (1.45) y (1.46) muestran que la magnetización es constante en el sistema de referencia $x'y'z'$. Esta magnetización se mide por la fuerza electromotriz, fem, que se induce en una antena fija. Si la antena se coloca a lo largo del eje fijo x , se puede calcular la fem sabiendo la dependencia temporal de la componente M_x en el sistema xyz fijo. M_x está relacionada con las componentes $M_{x'}$ y $M_{y'}$ por

$$M_x = M_{x'} \cos \omega t + M_{y'} \sin \omega t \quad (1.47)$$

Por su parte, si colocamos el campo B_1 en el eje x fijo, éste debe ser un campo que oscila a una frecuencia que sea igual a la que rota el sistema $x'y'z'$. Para que este campo tenga las mismas condiciones que cuando estaba en el sistema que está rotando debe ser $B_x(t) = B_{x0} \cos \omega t$ donde $B_{x0} = B_1/2$, entonces, $M_{x'}$ y $M_{y'}$ son proporcionales a B_{x0} , con lo que se obtiene

$$M_x(t) = (\chi' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t) B_{x0} \quad (1.48)$$

Utilizando las ecuaciones (1.45), (1.46) y (1.48), obtenemos

$$\chi' = \frac{\chi_0 \omega T_2}{2} \frac{(\omega_0 - \omega) T_2}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2} \quad (1.49)$$

$$\chi'' = \frac{\chi_0 \omega_0 T_2}{2} \frac{1}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2} \quad (1.50)$$

Las ecuaciones (1.49) y (1.50) son una Lorentziana y una Gaussiana, respectivamente, centradas en ω_0 [2, 4]. La ecuación (1.49) se conoce como el modo u y se asocia con la componente disipativa. La ecuación (1.50) se conoce como el modo v y se asocia con la componente de absorción. Esta última tiene un ancho a la mitad de su altura, $FWHM$ (Full Width Half Maximum) por sus siglas en inglés, inversamente proporcional al tiempo en que decae la señal, es decir, $FWHM = 1/T_2$. Las gráficas de χ' y χ'' corresponden a las gráficas para v y u , y se muestran en la Figura (1.13).

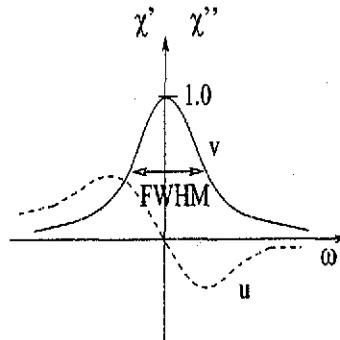


Figura 1.13: Modos v y u

En la práctica, en lugar de utilizar un sistema que rota se utiliza un campo B_1 que rota alrededor de la dirección del campo B_0 . Este campo es generado por un flujo de corriente eléctrica oscilante que circula a través de la antena transmisora, y es $B_1 = B_{01} \cos \omega t$. Este campo se aplica en pulsos y la frecuencia ω del campo se encuentra en el intervalo de radiofrecuencias del espectro electromagnético. Para lograr el fenómeno de resonancia la frecuencia ω del campo B_1 debe ser

igual a la frecuencia de precesión de los momentos magnéticos de los núcleos. Este proceso provoca que el vector \vec{M} sea redireccionado formando un ángulo θ con la dirección del campo B_0 , como se muestra en la Figura (1.6). El ángulo θ está en función del campo B_1 , la razón giromagnética y el tiempo t_p de duración del campo B_1 , como lo muestra la siguiente ecuación.

$$\theta = \gamma B_1 t_p \quad (1.51)$$

En resonancia magnética nuclear aplicada a la clínica, el campo B_1 se aplica en pulsos, es decir, se aplican varios campos en intervalos de tiempo cortos o gradientes. En términos clínicos, el campo B_1 se conoce como pulso de radiofrecuencia (RF) debido a que las frecuencias utilizadas en imágenes por resonancia magnética y espectroscopia por resonancia magnética se encuentran en la región de las RF del espectro electromagnético. Por ejemplo, un campo B_1 que hace girar la magnetización neta 90° se conoce como un pulso de RF de 90° . Para este caso el ángulo θ de la ecuación (1.51) es igual a 90° . La ecuación (1.51) muestra que para cualquier valor del campo B_1 diferente de cero se obtiene el fenómeno de resonancia, ya que siempre habrá una componente del vector \vec{M} en el plano xy .

Capítulo 2

Aplicaciones de la Resonancia Magnética a Sistemas Biológicos

Un conjunto de átomos con núcleos de número cuántico de espín I diferente de cero que se encuentran en un campo magnético estático B_0 y son perturbados por un campo magnético B_1 que oscila a una frecuencia ω , igual a la frecuencia de Larmor provocan que los momentos magnéticos de los núcleos experimenten el fenómeno de resonancia. La ecuación (1.51), Capítulo 1, muestra que el vector de magnetización promedio \vec{M} es redireccionado formando un ángulo θ respecto a la dirección del campo estático B_0 [2, 4]. Esta ecuación muestra que variando el valor del campo B_1 o el tiempo de aplicación del mismo se adquieren diferentes ángulos de desviación del vector \vec{M} , sin embargo, para cualquier ángulo mayor de cero y menor de ciento ochenta grados se tienen dos componentes del vector \vec{M} , una en el plano xy y otra en el eje z , que se conocen como componente transversal y longitudinal, respectivamente.

La mayor transferencia de energía de un pulso de RF se logra cuando el ángulo θ vale 90° , lo que significa que el vector de magnetización promedio es redireccionado al plano xy [6]. Después de haber aplicado el pulso de RF, el vector \vec{M} precesa alrededor del campo B_0 , y se mueve en el plano xy , a la frecuencia de Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$.

La Figura (2.1) muestra un arreglo común para desfasar un conjunto de átomos con espín nuclear, un ángulo de 90° . En este arreglo se toma un sistema de coordenadas xyz , donde la dirección del campo estático está en el eje z , así como la del vector de magnetización promedio \vec{M} . En el eje x positivo se coloca una antena para producir la RF debida al campo B_1 y en el eje y positivo se coloca otra antena para recibir la señal de RF producida por la precesión del vector \vec{M} en el plano xy .

La precesión del vector \vec{M} alrededor del campo B_0 en el plano xy induce una fuerza electromotriz (fem) en la antena receptora, fem que oscila a la frecuencia

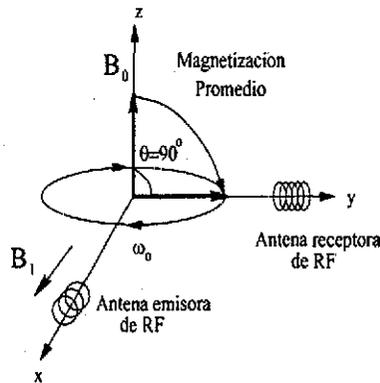


Figura 2.1: Arreglo de las antenas

ω_0 , y tiene una magnitud dada por la ley de Faraday de inducción magnética [6, 8]. Esta fem oscilante indica el decaimiento de la magnetización promedio, después de retirar la RF, en función del tiempo y se conoce como decaimiento de inducción libre FID. La gráfica del FID es una función senoidal amortiguada, como se muestra la Figura (2.2).

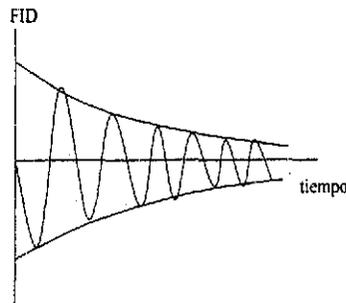
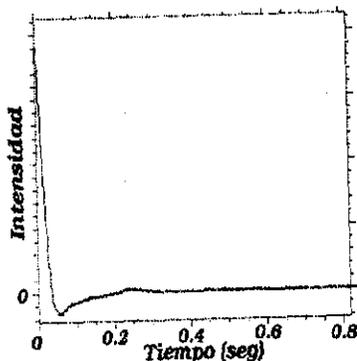


Figura 2.2: Señal, Decaimiento de Inducción Libre (FID)

La aplicación de los pulsos de RF se realiza de manera repetida para prolongar el tiempo de duración de la señal. El tiempo en que se repiten los pulsos se conoce como tiempo de repetición (TR) [3, 6].

Por otro lado, la señal que resulta, Figura (2.2), después de aplicar varios pulsos es la señal del núcleo de un solo elemento que precesa a la misma frecuencia que la frecuencia de la RF aplicada. Sin embargo en tejidos biológicos no se tiene un solo elemento sino que está constituido por varios, por lo que una muestra biológica es heterogénea. Es por esta razón que los pulsos de RF aplicados para excitar tejidos se realiza en un rango de frecuencias, es decir, la frecuencia del campo B_1 es en realidad un intervalo del espectro de RF. [5, 6]. Esto hace que la

señal FID no sea tan simple como en la Figura (2.2). Por lo que para el caso de tejidos la señal FID es una superposición de varias frecuencias como se muestra en la Figura (2.3).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.3: Decaimiento de inducción libre como función del tiempo para una muestra heterogénea

La característica de superposición de frecuencias que muestra la señal FID es precisamente lo que utiliza la resonancia magnética. Por ejemplo, si dos componentes de la muestra tienen una frecuencia resonante que difiere por $\Delta\omega_0$, después de un pulso de 90° precesan a diferente frecuencia, desfasadas una de la otra por un ángulo $\phi = 2\pi\Delta\omega_0 t$, después de un tiempo $t = \phi/\omega$. Tal desfaseamiento es usado por la técnica de imágenes por resonancia magnética (IRM) y la de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) [6, 9].

En IRM se utilizan los gradientes de campo magnético para controlar los desfaseamientos, en ERM se utiliza el desfaseamiento debido a fenómenos de en-cubrimiento por electrones, conocido como corrimiento químico, y el acoplamiento espín-espín o acoplamiento J .

La señal FID de la Figura (2.3) resulta de poca utilidad debido a que las diversas frecuencias que la componen están traslapadas. Para poder obtener información útil se requiere aplicar a la señal FID la Transformada de Fourier (TF). Ahora bien, si la señal se utiliza para imágenes por RM el procesamiento matemático de la TF se realiza en dos dimensiones, pero si lo que se desea es el espectro de las componentes de la muestra la TF comúnmente se realiza en una dimensión [4, 6]. Cabe mencionar que para obtener el FID mostrado en la Figura (2.3) se utilizan gradientes de campo magnético, que son subsistemas internos del escáner.

2.1. Transformada de Fourier

En el caso de IRM el conocimiento de las diversas frecuencias proporcionan información de tipo espacial, en tanto que la ERM proporciona información sobre los compuestos químicos que tiene la muestra [6]. Para mostrar las diversas frecuencias del FID se aplica la transformada de Fourier al FID, proceso que además pasa el FID del espacio del tiempo al espacio de las frecuencias [4]. Para el caso sencillo de la Figura (2.2), la forma que toma la transformada de Fourier es

$$F(\omega) = \int_0^{\infty} M_0 \cos(\omega_0 t) e^{(-t/T_2)} e^{i\omega t} dt \quad (2.1)$$

tomando el límite inferior de la integral cero porque es el tiempo en que se aplica el pulso. Al resolver la integral obtenemos dos funciones que son

$$F_r(\omega) = \frac{M_0}{2} \frac{T_2}{1 + T_2^2(\omega - \omega_0)^2} \quad (2.2)$$

$$F_i(\omega) = \frac{iM_0}{2} \frac{\omega - \omega_0}{1 + T_2^2(\omega - \omega_0)^2} \quad (2.3)$$

Las dos componentes, F_r y F_i , representan la parte real y la parte imaginaria de la solución de la ecuación (2.1). La parte real es el modo v , que resultó en la ecuación (1.50), y que corresponde a la componente de absorción. La parte imaginaria es el modo u , que resultó en la ecuación (1.49), y que corresponde al modo disipativo. Las gráficas de las ecuaciones (2.2) y (2.3) son como las que se muestran en la Figura (1.11) [4, 5].

Al realizar el mismo procedimiento de la TF a la ecuación (1.36) se obtiene el modo de dispersión, parte real y el modo de absorción, parte imaginaria. Ambos modos están desfasados por 90° , por lo que el FID deberá ser representado por una función de la forma $M_0 \cos(\omega_0 t + \phi)$ [8]. En consecuencia, la parte real y la parte imaginaria contienen una mezcla del modo de dispersión y de absorción, por lo que se requiere de una corrección de fase para obtener los modos por separado.

2.2. Imágenes por Resonancia Magnética

El análisis del FID por medio de la TF mostrado en el párrafo anterior se realizó para una señal simple, es decir, de una sola frecuencia y en una dimensión. Este análisis es necesario hacerlo en dos dimensiones cuando se trata de obtener imágenes planas por RM. Algunas de las herramientas que se utilizan para obtener imágenes planas son los gradientes de campo y secuencia de pulsos de RF espín-eco. En la secuencia espín-eco se utilizan pulsos de 90° y 180° . El procedimiento para obtener una imagen plana por resonancia magnética consta de varios pasos que se describen a continuación [6]:

La selección de la rebanada aplicando un gradiente de campo en la dirección z , G_z , entonces, el campo efectivo, B_{efe} , experimentado por los núcleos localizados en la posición z es el campo estático B_0 más el del gradiente, como lo muestra la siguiente ecuación

$$B_{efe} = B_0 + G_z z \quad (2.4)$$

Esto hace que la frecuencia lineal de resonancia de estos núcleos sea una función de su posición a lo largo del eje z , y esta frecuencia es

$$\nu_{efe} = \frac{\gamma}{2\pi} (B_0 + G_z z) \quad (2.5)$$

Entonces, el pulso de RF de selección de frecuencias, aplicado a la frecuencia dada por la ecuación (2.5), sólo excita los espines de la rebanada seleccionada en la posición z . El grueso de la rebanada, es decir lo fino del corte en la imagen, es determinado por la magnitud del gradiente de campo y el ancho de banda de las frecuencias del pulso de RF [6], de tal manera que si el ancho de banda es $\Delta\nu$, el grueso de la rebanada es

$$\Delta z = \frac{2\pi\Delta\nu}{\gamma G_z} \quad (2.6)$$

Por otra parte, como el tiempo de duración del pulso es inversamente proporcional al ancho de la frecuencia $\Delta\nu$, entonces, para pulsos de tiempo de duración largo tenemos cortes muy finos y tiempos cortos dan cortes de imagen gruesos [6].

En el proceso de selección de corte se produce una variación de fase en los núcleos del mismo, provocando una cancelación de la señal. Para superar esto se aplica un gradiente G_z inverso después del pulso, como se muestra en la Figura (2.4) para el gradiente G_z [6, 8]. La intensidad y duración de este último se elige para asegurar, cuando se suprime el gradiente, que la magnetización de los espines de la rebanada se encuentren en fase. Es de notar que se debe esperar hasta que termine el gradiente inverso para la adquisición de datos.

Una vez elegida lo fino del corte se obtiene la dimensión y de la imagen aplicando varios gradientes de codificación de fase G_y , esto se representa con un rectángulo con varias líneas dentro, como se muestra en la Figura (2.4). Este proceso se realiza antes de la recolección de datos para generar un corrimiento de fase como función de la posición y , y provoca que el campo experimentado por los núcleos en esa posición sea

$$B_{efe} = B_0 + G_y y \quad (2.7)$$

Entonces, los espines que se encuentran en la posición y entran en resonancia a una frecuencia lineal de

$$\nu_{efe} = \frac{\gamma}{2\pi}(B_0 + G_y y) \quad (2.8)$$

donde la frecuencia debida al gradiente es

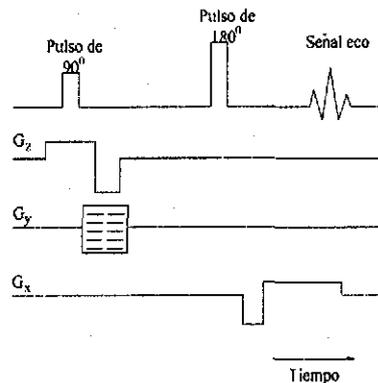
$$\Delta\nu = \frac{\gamma}{2\pi} G_y y \quad (2.9)$$

Lo que provoca que los espines experimenten un corrimiento de fase, después de un tiempo t , dado por

$$\Delta\Phi = 2\pi\Delta\nu t = \gamma G_y y t \quad (2.10)$$

Para adquirir la información en la dirección x se aplica un gradiente de lectura G_x , proceso que se realiza durante la adquisición de datos codificados y sirve para la localización espacial en la dirección del eje x .

Un diagrama de la aplicación de pulsos de RF y la aplicación de los gradientes se muestra en la Figura (2.4)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.4: Diagrama típico de secuencia de pulsos

Con el proceso anterior se obtiene una doble señal FID, una en la dirección x y otra en la dirección y . Por último, se aplica la doble transformada de Fourier, a la señal FID que se obtiene, para desglosar las diferentes frecuencias en cada dirección y obtener una imagen plana en la posición z .

2.3. Espectros por Resonancia Magnética

La señal FID que se obtiene después de un pulso o una serie de pulsos de RF es un espectro en el dominio del tiempo. Sin embargo, esta señal no proporciona información de tipo espacial, para las imágenes, ni de tipo estructural, para los espectros. Esto se complica cuando la señal FID está compuesta por varias frecuencias, como sucede cuando la muestra es heterogénea, como la de la Figura

(2.3). Además, si la distribución de frecuencias es grande en la señal FID, su decaimiento es más rápido debido a que hay una relación inversa entre el tiempo de decaimiento y la distribución de frecuencias [2, 3].

La Espectroscopía por Resonancia Magnética, muestra información cuantitativa de la composición bioquímica de un tejido biológico. Las técnicas desarrolladas para ERM clínica utilizan gradientes de campo, cuya función es la localización del volumen de interés (VOI), y para obtener la señal FID se usan diversas secuencias de pulsos [6]. Aplicando la transformada de Fourier a la señal FID se obtiene el espectro, que es una gráfica de la amplitud de la señal como función de la frecuencia [8, 10]. Para el caso en que la señal FID resulta de un solo elemento, la TF produce un espectro con un solo pico, como se muestra gráficamente en la Figura 2.5

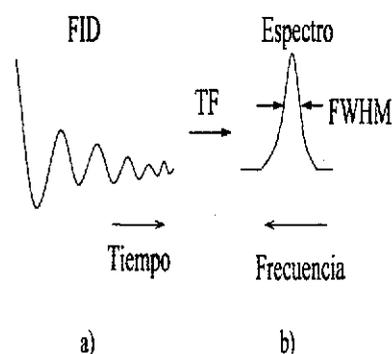


Figura 2.5: Transformada de Fourier de una señal FID. a) Espacio del tiempo, b) Espacio de las frecuencias

El espectro, Figura 2.5b, tiene varios parámetros que proporcionan información, de manera indirecta, de la señal original. Entre los parámetros más importantes tenemos el ancho del espectro a la mitad de su altura máxima, FWHM por sus siglas en inglés. El FWHM es una medida del inverso del tiempo de decaimiento T_2 [2, 6]. La altura máxima del espectro nos indica con qué intensidad contribuye la componente a esa señal. Otro parámetro es el área del espectro, ésta es proporcional al número de elementos que dan señal, los cuales en este caso son protones, núcleos de hidrógeno, que forman parte de las moléculas, de distintos metabolitos presentes en la muestra [2, 6].

El espectro de una muestra heterogénea, que es común en muestras biológicas, tiene varios picos y con diferentes intensidades. La separación de los picos en este tipo de espectros se debe a los fenómenos de corrimiento químico y acoplamiento J . Las frecuencias de cada pico son clasificadas en el proceso de la TF produciendo un espectro con picos en diferentes localizaciones [10, 11].

2.3.1. Corrimiento Químico

El fenómeno de corrimiento químico surge cuando aplicamos un campo magnético B_0 a una muestra, debido a que éste induce corrientes en los electrones de los átomos y moléculas constituyentes de la muestra. Estas corrientes generan pequeños campos magnéticos adicionales que afectan a los espines nucleares. Los campos generados pueden ser paralelos al campo externo B_0 incrementando el campo total experimentado por el espín nuclear, o antiparalelos disminuyendo el campo total experimentado por el espín nuclear [4, 6]. En el primer caso decimos que la muestra se comporta como un material paramagnético y en el segundo caso la muestra es de tipo diamagnético. En el caso de materiales diamagnético, el campo magnético efectivo experimentado por cada espín es dado por

$$B_{efe} = B_0 - B_{loc} \quad (2.11)$$

donde el campo generado por las corrientes de electrones es $B_{loc} = B_0\sigma$. Por lo que el campo efectivo es

$$B_{efe} = B_0(1 - \sigma) \quad (2.12)$$

σ se conoce como la constante de enmascaramiento, debido a que el campo generado por corrientes de electrones es antiparalelo al campo externo, reduciendo el efecto de éste sobre el espín nuclear, y esto se entiende como que el espín está enmascarado. La σ es sensible al medio químico del núcleo, es decir, núcleos en diferentes medios químicos experimentan diferentes campos produciendo señales a diferentes frecuencias, debido a que la frecuencia ω_0 a la que entra en resonancia un espín nuclear es función de σ :

$$\omega_0 = \gamma B_{efe} = \gamma B_0(1 - \sigma) \quad (2.13)$$

Por su parte, σ es una función de la carga del electrón e , la masa del electrón m_e , la densidad de distribución de probabilidad de los electrones, $\rho(r)$, alrededor del núcleo y la distancia de los electrones al núcleo [1, 2], se expresa en términos de la densidad de carga $\rho(r)$ de la siguiente forma

$$\sigma = \frac{e^2}{3m_e c^2} \int \frac{\rho(r)}{r} dv \quad (2.14)$$

La integración se realiza sobre el volumen del espacio ocupado por el átomo. La σ es una cantidad sin unidades y los valores que puede tomar van desde 10^{-6} hasta 10^{-3} .

El corrimiento químico se mide respecto de una frecuencia de referencia [3, 6]. Por ejemplo, la molécula de metano experimenta un corrimiento hacia la derecha respecto a la referencia, que es la frecuencia de resonancia del hidrógeno, en tanto que la molécula de benceno presenta un corrimiento hacia la izquierda, respecto de la misma referencia, como se muestra en la Figura 2.6.

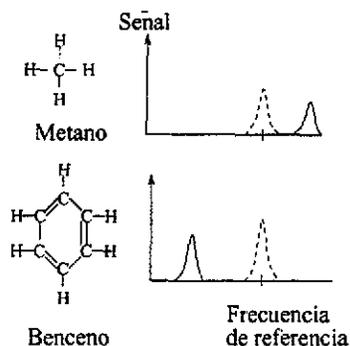


Figura 2.6: Corrimiento químico del Metano y del Benceno respecto a una frecuencia de referencia

Debido a que el corrimiento químico se mide con respecto de una frecuencia de referencia y como el campo magnético generado por las corriente de electrones es muy pequeño, comparado con el campo externo, la separación de las frecuencias también es pequeña, provocando poca resolución espectral. Para mejorar la resolución, el corrimiento químico se expresa en unidades adimensionales de partes por millón (*ppm*), que son independientes de la magnitud del campo externo B_0 . La definición del corrimiento químico δ en función de la frecuencia ω es

$$\delta(ppm) = \frac{\omega_i - \omega_r}{\omega_r} \times 10^6 \quad (2.15)$$

donde ω_i es la frecuencia resonante de la molécula de interés y ω_r es de la molécula de referencia. Utilizando la ecuación (2.13) para $\omega_i = \gamma B_0(1 - \sigma_i)$ y $\omega_r = \gamma B_0 \sigma_r$, obtenemos

$$\delta(ppm) = \frac{\sigma_r - \sigma_i}{1 - \sigma_r} \times 10^6 \quad (2.16)$$

como en general $\sigma \ll 1$, la ecuación (2.16) se reduce a

$$\delta(ppm) = (\sigma_r - \sigma_i) \times 10^6 \quad (2.17)$$

La ecuación (2.15) indica que si $\sigma_i > \sigma_r$, la fase del núcleo de interés tiene un corrimiento hacia la derecha respecto de la fase del núcleo de referencia, pero si $\sigma_i < \sigma_r$ el corrimiento es hacia la izquierda [3]. Para el ejemplo de metano tenemos que $\sigma_i > \sigma_r$ y para el caso del benceno $\sigma_i < \sigma_r$.

Por otra parte, la densidad de electrones alrededor del núcleo depende del medio (estructuras de enlace) y el número de grupos electronegativos cercanos, y puesto que la mayor parte de los protones, núcleos de hidrógeno, en el cuerpo provienen principalmente del agua (H_2O) y de la grasa (del grupo $-CH_2-$), entonces, los átomos de oxígeno electronegativo del agua separan a los electrones del protón del grupo $-CH_2-$ provocando que este último esté menos cubierto

del campo externo, lo que produce un corrimiento de las señales de estos compuestos de aproximadamente 3,5 ppm [3, 6]. Ese fenómeno es utilizado en IRM para lograr contraste en las imágenes.

Debido a que el fenómeno de RMN, para imágenes y espectroscopía, se basa, principalmente, en los núcleos de hidrógeno (H), entonces, en función del número de átomos ligados a éste y de la aportación electrónica de éstos, se producirá un corrimiento de los espectros para una muestra biológica determinada.

El corrimiento químico es la base para la ERM [10, 11]. Gracias a éste se obtiene información sobre los distintos compuestos en la región de interés. Cuando se usa el corrimiento químico de los picos espectrales de una molécula, en conjunción con el acoplamiento J y la medida de la intensidad, se obtiene información sobre la estructura de la muestra [3].

Los efectos que generan el corrimiento químico pueden ser locales o de largo alcance [1, 2]. Para el caso de los locales que sucede en protones con espín, surge el enmascaramiento diamagnético, y es debido a los electrones locales. El corrimiento debido a los fenómenos de largo alcance es causado por el movimiento inducido de electrones asociados a otros átomos o grupos de moléculas, fenómeno que sucede sólo si el movimiento de los electrones es anisotrópico [1], es decir, el movimiento de éstos difiere de la orientación de la molécula en el campo.

2.3.2. Acoplamiento espín-espín o acoplamiento J

El fenómeno de acoplamiento espín-espín o acoplamiento J se debe a la interacción entre espines nucleares vecinos [3, 6]. Este fenómeno produce un desdoblamiento de los espectros, que pueden resultar en dobletes, tripletes, etc., produciendo dos, tres o más picos en una sola frecuencia.

Los desdoblamientos producidos por el acoplamiento J son de gran utilidad en ERM para establecer una relación espacial entre los átomos, con lo que podemos hacer un mapa de la molécula [3]. La intensidad de los picos desdoblados es un resultado de las posibles orientaciones de los espines que constituyen la molécula [6]. Por ejemplo, en dos núcleos A y X , ambos con espín $\frac{1}{2}$ y unidos por enlace covalente, los posibles arreglos de cada par de espín resultan como los que se muestran en la Figura 2.7

Las interacciones mediadas por electrones entre espines nucleares son más probables cuando en el arreglo los espines nucleares están antiparalelos, es decir, el sistema está en su más bajo nivel de energía, caso i y ii de la Figura 2.7, y estas interacciones son menos probables cuando son paralelos, casos iii y iv . La absorción de energía de resonancia por el núcleo A implica que cambie su espín de $\frac{1}{2}$ a $-\frac{1}{2}$, sin modificar el espín de X , esto corresponde a una transición de estado ii al iii o del estado iv al i , como lo indican las líneas punteadas de la Figura 2.7. La cantidad de energía absorbida por esos dos tipos de transición difiere ligeramente una de la otra, debido a que en una hay un incremento neto

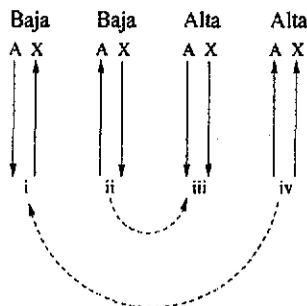


Figura 2.7: Posibles orientaciones de dos núcleos

y en la otra un decremento de energía; así que, la resonancia del núcleo A se desdobla en dos componentes, que son iguales en intensidad debido a que las dos transiciones son igualmente probables.

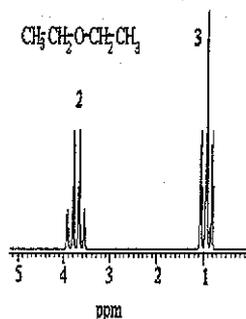
La separación de los desdoblamientos es por la constante de acoplamiento espín-espín, J_{AX} , que se mide en Hz [6]. Esta constante es independiente del campo B_0 , por lo tanto es una característica de la molécula. Esta constante de acoplamiento tiene valores típicos en el intervalo de $1 - 200Hz$.

El acoplamiento espín-espín puede suceder cuando dos núcleos están ligados directamente [3, 6], por ejemplo, $^{13}C - ^1H$, o cuando están separados por varios átomos, por ejemplo, $^1H - C - C - ^1H$, transmitiéndose el efecto del acoplamiento a través de los electrones de enlace. Sin embargo, este efecto decrece cuando crece el número de enlaces.

Debido al acoplamiento J hay una clasificación de los espectros en primer orden y segundo orden [3, 4]. En los primeros, la diferencia de frecuencia entre las resonancias de los núcleos es mucho mayor que la constante J . En los espectros de segundo orden la constante J no es pequeña comparada con la diferencia de frecuencia.

El número de desdoblamientos del espectro es función del número de átomos, n , y del número cuántico de espín I [1, 4], los desdoblamientos son $2nI + 1$. Por ejemplo, para describir el espectro de la molécula de éter dietil, $CH_3 - CH_2 - O - CH_2 - CH_3$ se tiene que la molécula CH_2 está acoplada a tres hidrógenos del grupo CH_3 , por lo que ésta tendrá un desdoblamiento de $2(3)(1/2) + 1 = 4$ picos. Por su parte, el grupo CH_3 está acoplado a dos hidrógenos del grupo CH_2 presentando un desdoblamiento de $2(2)(1/2) + 1 = 3$ picos, pero el grupo CH_2 está ligado directamente al oxígeno, y debido a la electronegatividad de éste los electrones de este grupo son alejados, provocando que esta molécula quede descubierta. Esto último provoca que el grupo CH_2 tenga un corrimiento de fase hacia la izquierda con respecto del grupo CH_3 , que es el corrimiento químico. El espectro de esta molécula se muestra en la Figura 2.8

Hay una proporción entre las intensidades del espectro y la cantidad de núcleos



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.8: Desdoblamientos en el espectro del éter dietil

que contribuyen a la señal [3]. La Figura 2.8 muestra que la proporción de 2:3 en la intensidad de las señales es un reflejo de que hay dos átomos en una parte de la molécula y tres en la otra.

2.4. Espectroscopía en Vivo por Resonancia Magnética

La espectroscopía por resonancia magnética de núcleos empleada en la práctica clínica analiza la bioquímica y fisiología de tejidos vivos. Debido a su carácter no invasivo goza de una amplia aceptación en el medio clínico. Con esta técnica se pueden medir concentraciones, o comportamiento cinético de algunos metabolitos de ciertos tejidos de interés [9, 10, 11]. Existen variantes de la ERM [9, 10, 11], que se clasifican, en función del núcleo al cual esta dirigida, en: a) del núcleo de fósforo 31 (ERM ^{31}P) utilizada para el estudio del metabolismo energético de los tejidos, b) del núcleo de carbono 13 (ERM ^{13}C) utilizada para detectar glucógeno en el hígado y el músculo esquelético o para investigar trayectorias metabólicas específicas con ^{13}C marcado, c) del núcleo de flúor 19 (ERM ^{19}F) utilizada para el estudio de flujo sanguíneo y oxigenación, y c) del núcleo de hidrógeno (ERM 1H) entre otras.

2.5. Espectroscopía en Vivo por Resonancia Magnética en Núcleos de Hidrógeno

La espectroscopía clínica por resonancia magnética en núcleos de hidrógeno (ERM 1H) está enfocada al estudio del metabolismo en el cerebro principalmente. La característica de esta técnica se encuentra en su alta sensibilidad al núcleo de hidrógeno, que se traduce en la capacidad para detectar concentraciones bajas

de metabolitos y se obtiene una alta razón señal a ruido en volúmenes pequeños. Esta técnica se puede realizar con campos magnéticos desde 1.5 teslas que sean homogéneos. Sin embargo, esa característica hace que en el espectro predomine la señal del agua, y en ocasiones la de grasa, ya que la concentración, en moles, del agua respecto de otros metabolitos está en una razón de 10^5 moles [12].

La técnica de ERM 1H se caracteriza por obtener espectros, hasta ahora, de una región volumétrica delimitada que se conoce como vóxel. El vóxel es delimitado por gradientes de campo magnético que se aplican en los tres ejes x , y y z , de tal manera que al aplicar las secuencias de pulsos de RF sólo excitan elementos del vóxel para obtener un espectro del cual se pueda extraer información a través de los parámetros. La técnica de ERM 1H se divide en tres etapas, a) elegir el volumen de interés (VOI), b) obtener el espectro en el espacio del tiempo, c) aplicar la transformada de Fourier para obtener el espectro en el espacio de frecuencias [10, 11].

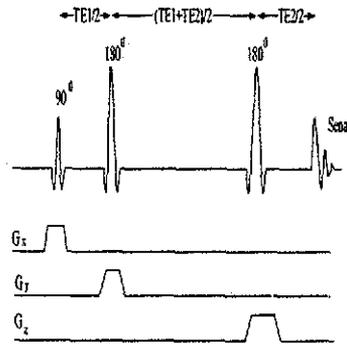
a) La técnica para realizar esto se conoce como localización espacial. Existen varios métodos entre los que están: el uso de antenas de superficie y el uso de gradientes de campo magnético pulsado (GCMP). El método de GCMP también se conoce como single vóxel (SV) [6].

La técnica de antenas de superficie es adecuada para tejidos superficiales, en especial para casos de estudios en músculo esquelético, proporcionando alta sensibilidad para la región que abarca la antena, esto produce un mejoramiento de la razón señal ruido (SNR), con lo que se mejora la calidad del espectro. Sin embargo, tiene las desventajas de no profundizar mucho en el volumen [6], no delimitar bien el contorno de la región elegida. Sin embargo, esta técnica combinada con otras técnicas sigue siendo utilizada [14].

La técnica, que en realidad en una secuencia de pulsos, de SV usa gradientes de campo estático para obtener espectros de un solo volumen (vóxel) de interés [13]. Hay cuatro principales variantes de esta técnica, a) point-resolved spectroscopy (PRESS), b) stimulated echo acquisition mode (STEAM), c) image-selected in vivo spectroscopy (ISIS) y d) depth-resolved surface coil spectroscopy (DRESS). Describimos aquí PRESS y STEAM [6, 10, 11], que son las secuencias utilizadas en el estudio presentado en este trabajo.

2.5.1. Secuencia Point Resolved Spectroscopy

La técnica de espectroscopía de punto resuelto (PRESS) utiliza una secuencia de tres pulsos [6, 14, 15]. Esta inicia con un pulso de 90° , después del tiempo $TE_1/2$, donde TE se conoce como tiempo de eco, se aplica otro pulso de 180° , finalmente, después del tiempo $(TE_1 + TE_2)/2$, se aplica el último pulso de 180° . Durante la aplicación de los pulsos también se aplican gradientes de campo [6], como se muestra en la Figura 2.9



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.9: Diagrama temporal de la secuencia PRESS

El pulso de 90° redirecciona la magnetización al plano xy , excitando solo los espines que se encuentran en un plano yz , que son seleccionados por el gradiente G_x . El pulso de 180° , que produce una señal eco, se aplica justo a la mitad del tiempo de la respuesta eco ($\frac{TE_1}{2}$) y junto con un gradiente G_y . Esta combinación provoca excitación en los núcleos que están en un plano xz . La señal producida por estos dos pulsos es una señal echo pero sólo de los núcleos que quedan en la intersección de ambos planos, y se produce al tiempo $\frac{TE_1}{2}$ después del pulso de 180° . Por último, se aplica otro pulso de 180° al tiempo $\frac{(TE_1+TE_2)}{2}$, y junto con un gradiente G_z , se produce un refasamiento de los espines nucleares que se encuentran en el plano xy . La localización del efecto de la secuencia de pulsos PRESS sobre la magnetización neta se muestra en la Figura 2.10

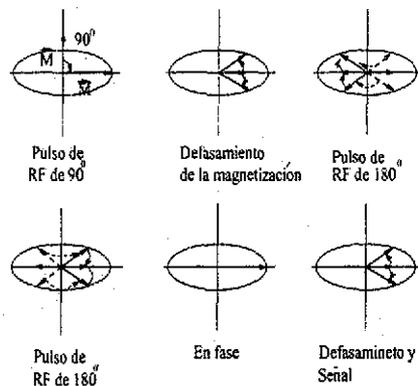


Figura 2.10: Magnetización en la secuencia de pulsos PRESS

Debido a los gradientes, sólo los espines que se encuentran en la intersección de los tres planos producen la señal final. Esta intersección es un volumen que se conoce como vóxel, como se muestra en la Figura 2.11

Esta secuencia de pulsos presenta la desventaja de usar TE largos, con la fi-

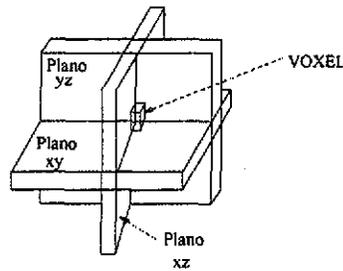


Figura 2.11: Vóxel que resulta de la intersección de los tres planos

alidad de ajustar los pulsos de RF y los gradientes, por tal razón no es apropiada para tiempos T_2 cortos o patrones de acoplamiento complejos, en los cuales hay pérdida considerable de la señal. En la práctica no se usa esta técnica para ERM ^{31}P pero sí para ERM 1H . Esta técnica registra, aproximadamente, un 80 % de la señal disponible total.

2.5.2. Secuencia Stimulated Echo Acquisition Mode

La técnica de modo de adquisición de eco estimulado (STEAM) utiliza una secuencia de tres pulsos de 90° y gradientes de campo magnético [14, 15, 16]. Una vez aplicado el primer pulso se aplica el segundo después de un tiempo $TE/2$, posteriormente se espera un tiempo medio TM para aplicar el tercer pulso. El tiempo TM es manipulable lo que hace que esta secuencia se pueda realizar en tiempos cortos. Con los pulsos también se aplican los gradientes de campo, cuya función, igual que en PRESS, es la selección del vóxel. La secuencia de pulsos y los gradientes se muestra en la Figura 2.12

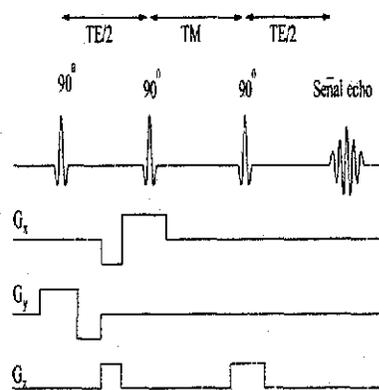


Figura 2.12: Secuencia STEAM

El primer pulso de 90° redirecciona los espines nucleares al plano transversal xy . El segundo pulso, aplicado al tiempo $\frac{TE}{2}$, rota el 50 % de la magnetización

hacia los planos xz , el otro 50 % de la magnetización se mantiene en el plano transversal xy y es desfasado a la mitad del tiempo T_M entre el segundo y el tercer pulso de RF, por lo que no contribuye a la señal eco-estimulada. Por último, el tercer pulso, aplicado al tiempo T_M , regenera la magnetización transversal, donde ésta es reenfozada después de un intervalo de tiempo $\frac{T_E}{2}$ para dar la señal eco estimulada, como se muestra en la Figura 2.13.

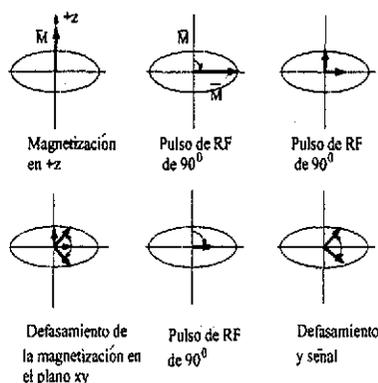


Figura 2.13: Magnetización en la Secuencia STEAM

En esta secuencia se captura sólo la mitad de la señal respecto de la que se captura con la secuencia PRESS, lo que provoca que tenga la mitad de la sensibilidad que la secuencia PRESS, es decir, presenta una pérdida de un factor de dos en la razón señal a ruido. Sin embargo, tiene gran utilidad para tiempos de eco cortos debido a que el intervalo entre el segundo y el tercer pulso no contribuyen al tiempo de eco, por lo que esta secuencia es útil para detectar metabolitos con T_2 cortos o con patrones de acoplamiento complejos, tales como el glutamato y la glutamina para ERM 1H .

En la práctica es imposible detectar el 100 % de los datos de la señal disponible, debido a la pérdida asociada con los pulsos selectivos de corte. Por otra parte, la técnica que registra la mayor cantidad de la señal es la PRESS, incrementando la razón señal ruido. Esto puede ser usado para mejorar la resolución del volumen. Los tiempos de eco para PRESS son del orden de 100-150 ms y para STEAM de 10-40 ms [16].

2.5.3. Secuencias para Suprimir Agua

La alta concentración de agua y lípidos en organismos vivos provoca que en los espectros obtenidos predominen los picos correspondientes al agua y a la grasa. En este trabajo se obtienen espectros del cerebro, lugar donde hay poca grasa, sin embargo la concentración de agua es alta. Esta es la razón por la que se han

diseñado secuencias específicas para quitar la señal del agua de los espectros. Hay varios métodos para suprimir la señal del agua, entre las que están: los pulsos de RF selectivos de corrimiento químico (CHESS), el método T_1 , y el uso de gradientes Crusher [15, 16].

En el método CHESS se usa una banda limitada de frecuencias de RF para excitar sólo aquellos componentes del tejido que tiene las frecuencias resonantes correspondientes a la banda, de tal manera que los espines excitados son determinados por su corrimiento químico, conjuntamente se persigue saturar y reducir el gran pico del agua, aplicando una frecuencia de ancho de banda estrecho y centrado en el pico del agua, que es determinado por el ancho de la señal del agua. Esto último se realiza aplicando uno o varios pulsos de 90° , seguidos por un gradiente de desfase grande para eliminar la señal del agua. Mientras la magnetización del agua se va recuperando, no está en condiciones de ser excitada, es en este momento cuando el resto de la muestra es excitada y se mide su respuesta.

El método T_1 utiliza la diferencia que hay del tiempo de relajación T_1 entre el agua y otros metabolitos. En este método se emplea la secuencia de inversión recuperación, invirtiendo selectivamente los protones del agua con un pulso de RF de 180° . Cuando la magnetización del agua pasa por cero, es cuando son magnetizados los metabolitos de interés.

El método de gradientes Crusher usa pulsos de RF de 90° diseñados para excitar un intervalo de frecuencias de 50 Hz centrado alrededor de la frecuencia pico del agua. Este, redirecciona la magnetización del agua al plano transversal xy , donde es desfasado por un pulso de gradiente Crusher, como se muestra en la Figura 2.14, sin embargo, ocurren relajaciones T_1 entre el final de la secuencia Crusher y la adquisición de los datos, reduciendo la eficiencia de la supresión de la señal del agua. Para superar esto la magnetización del agua es redireccionada ligeramente más de 90° , de manera que no hay excitación del agua en el momento de iniciar la secuencia de excitación de los metabolitos de interés. En la práctica, tres pulsos de RF y tres gradientes Crusher son utilizados para compensar el intervalo de tiempos de relajación T_1 encontrados en humanos. La secuencia de pulsos y los gradientes usados en el método de gradientes Crusher es mostrado en la Figura 2.14

Los pasos b) y c) para el procesamiento de los espectros, que se citan en la sección 2.5 (Espectroscopía en Vivo por Resonancia Magnética en Núcleos de Hidrógeno), los realizan el software incluido en el sistema de computo que esta asociado al escáner.

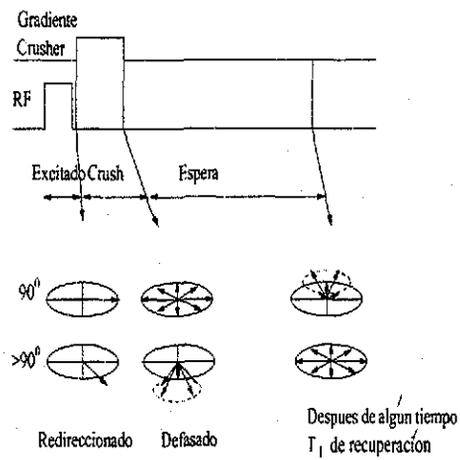


Figura 2.14: Método de gradiente Crusher

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Capítulo 3

Enfermedad de Huntington y Metabolitos Analizados

3.1. Características de la Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un desorden genético que afecta al sistema nervioso central, cuyos síntomas son movimientos involuntarios e incontrolables, anormalidades psiquiátricas y pérdida de la función intelectual (demencia). Estos síntomas generalmente ocurren en la tercera o cuarta década de vida, sin embargo, los síntomas también pueden suceder en jóvenes, debido a que la EH es hereditaria afectando indistintamente al sexo masculino y femenino por igual [12, 19].

Los movimientos involuntarios son causados por anormalidades en los ganglios basales, que están constituidos por el núcleo caudado, el putamen, y el glóbulo pálido [17]. Estas tres grandes masas nucleares se encuentran subyacentes al manto cortical, y regulan los movimientos motores. El cuerpo estriado, constituido por el putamen y el núcleo caudado, muestra un decremento de volumen en la enfermedad de Huntington (EH) [19]. Las anormalidades psiquiátricas y la demencia son debido a la degeneración y pérdida de neuronas en la corteza cerebral, que es una región fuera de los ganglios basales [19].

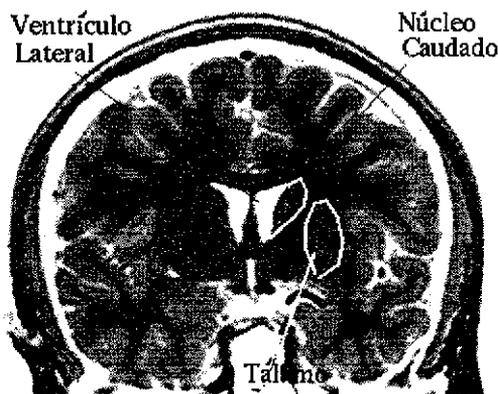
Recientemente se ha encontrado que el gen que provoca la EH se encuentra en la parte corta del cromosoma número 4 [17, 19].

Cada cromosoma es un arreglo de segmentos de la cadena del ácido nucleico (ADN). Por su parte, la cadena de ADN está constituida por moléculas llamadas nucleótidos o bases que son: la adenina (A), la guanina (G), la citosina (C), y la timina (T). Una secuencia mínima de tres bases forman un gen. Un gen se puede repetir consecutivamente en un segmento de ADN muchas veces, por ejemplo, el gen cuya secuencia de bases es CAG se repite hasta por 29 veces en individuos

sanos, sucesión que se conoce como trinucleótido repetido. En individuos con la EH la repetición de esta secuencia puede ser de entre 38 a 70 veces, provocando anomalías en el funcionamiento del cromosoma 4 [12, 17, 19].

Con todo y que se ha descubierto la mutación que experimenta el gen de la secuencia CAG en individuos con la EH no se entienden todavía los mecanismos de cómo esto produce el deterioro a nivel celular, pero se sabe que el proceso final de la muerte de células cerebrales parece ser mediado por una clase de aminoácido, llamado aminoácido excitatorio, liberado de otras neuronas. Este aminoácido produce un exceso de excitación en otras neuronas provocando agotamiento de éstas y conduciéndolas eventualmente a la muerte [19]. Este fenómeno produce una disminución en el volumen del cuerpo estriado, observación que se puede cuantizar midiendo dicho volumen a través de imágenes [19].

El cuerpo estriado está compuesto por el núcleo caudado y el putamen. En particular, este trabajo está dirigido al núcleo caudado (nc). El (nc) se localiza en la parte inferior del ventrículo y arriba del tálamo, en ambos lados del cerebro [17], se puede localizar en una imagen con un corte coronal como se muestra en la Figura 3.1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.1: Localización del núcleo caudado

La ubicación del núcleo caudado dificulta un estudio físico del mismo, de tal manera que el daño que sufre debido a la EH es difícil de caracterizar por una exploración física. Utilizando las técnicas de imagen, tales como tomografía computada e imágenes por resonancia magnética, se han podido observar variaciones en las dimensiones de esta región debido a la EH [19], comparadas con las de individuos normales.

Una manera alterna para averiguar las condiciones del núcleo caudado es analizar su metabolismo a través del estudio de sus componentes bioquímicos.

Para realizar un estudio bioquímico del (nc) se utiliza la técnica de ERM 1H , que actualmente se utiliza para medir de manera indirecta concentraciones en vivo de ciertos metabolitos en diversas regiones del cerebro [23, 26, 27].

Principalmente la ERM 1H aplicada a la clínica se realiza con dos secuencias de tiempo de eco (TE), una larga (TE=144), que es la secuencia PRESS, y otra corta (TE=35) que es la secuencia STEAM. La secuencia con TE=135 atenúa señales con patrones de acoplamiento espín-espín complejos y la señal del lactato se pierde, y la secuencia con TE=35 muestra señales de metabolitos con patrón de acoplamiento J complejo. Con ambas secuencias se observan los metabolitos de N-acetilaspártato (NAA), creatina+fosfocreatina (Cr/PCr), compuestos que contienen colina (Cho), y en algunos casos es posible clasificar la señal del mioinositol (mI). Ambas secuencias presentan una señal que corresponde a una combinación de Cr/PCr, Cho, mI y Lac [6, 10, 15, 20]. Por su parte, la secuencia STEAM muestra señal del metabolito lactato (Lac), que tiene un patrón de acoplamiento complejo [6, 20].

Los metabolitos de NAA, Cr/PCr, Cho, mI, y Lac, contribuyen al espectro en función de los grupos CH_x , NH_x , y H , donde $x = 1, 2, 3$, en diferente localización y con diferente intensidad.

3.2. Descripción de los metabolitos más observados en espectroscopía de 1H

El N-acetilaspártato (NAA) es un aminoácido libre presente en el cerebro en alta concentración. Su función es poco entendida, pero se cree que puede actuar como almacén de aspártato y como precursor del N-acetilaspártatoglutamato (NAAG) [24, 25]. Este metabolito tiene la señal más alta en el intervalo que se registra en el espectro, algún tiempo se usó como marcador neuronal, pero en la actualidad se sabe que también varía para ciertos daños del cerebro [6]. La estructura química del NAA se muestra en la Figura 3.2

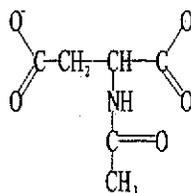


Figura 3.2: Estructura química del N-acetilaspártato (NAA)

Las moléculas del NAA que contribuyen al espectro son: CH , CH_2 y CH_3 . El grupo CH_3 se localiza en 2.05 ppm, el grupo CH_2 en 2.67 ppm y el grupo CH

en 4.38 ppm, como se muestra en la Figura 3.7 y 3.8 para una secuencia STEAM y para una secuencia PRESS, respectivamente.

La creatina (Cr) y la fosfocreatina (PCr) se encuentran en el cerebro, los músculos y la sangre. La Cr es fosforilada para formar la PCr, que funciona como un importante almacén de energía para la síntesis del adenosil trifosfato (ATP), además forma parte de los neurotransmisores [24, 25, 27]. Los espectros en vivo de cerebro muestran solo una señal de Cr y PCr [9, 23]. La estructura química de la Cr y de la PCr se muestra en Figura 3.3

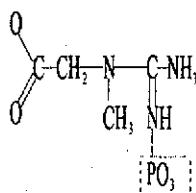


Figura 3.3: Estructura química de la creatina y fosfocreatina (Cr/PCr)

Las señales de resonancia para la Cr/PCr se deben a los grupos CH_3 , CH_2 , NH y NH_3 . El grupo CH_3 y NH_3 presenta señal en 3.02 ppm, con una diferencia entre la Cr y la PCr de 0.002 ppm. La Cr tiene otras dos señales en 3.91 ppm, debido al grupo CH_2 , y en 6.65 ppm, debido al grupo NH . La PCr tiene otras tres señales, una en 3.93, dada por CH_2 , y dos en 6.58 y 7.29 para el NH , como se muestra en las Figuras 3.7 y 3.8, las señales por arriba de 4 ppm no están en el intervalo registrado.

La Colina se requiere para la síntesis del neurotransmisor acetilcolina y es constituyente de la membrana fosfatidicolina [25, 26]. Los cambios en la señal de la colina son asociados con alteraciones de la composición de la membrana celular [27]. La señal del espectro para la colina resulta de la colina, glicerofosforilcolina y la fosforilcolina. La estructura química de la colina se muestra en la Figura 3.4

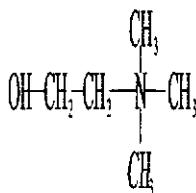


Figura 3.4: Estructura química de la colina (Cho)

El grupo trimetilamina que consta de las tres moléculas CH_3 muestra señal en 3.25 ppm, en tanto que el grupo CH_2 muestra señal en 3.50 y 4.05 ppm, como se muestra en la Figura 3.7 y 3.8, la señal en 3.50 ppm se traslapa con la señal del ml.

La función que desempeña el mI es poco entendida, aunque se cree que es esencial para el crecimiento celular, actúa como osmolito y almacén de glucosa [25, 26]. La estructura química del mI se muestra en la Figura 3.5

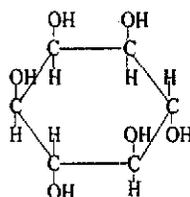


Figura 3.5: Estructura química del mioinositol (mI)

El mI presenta cuatro señales debido al grupo CH en 3.26 ppm , 3.52 ppm , 3.61 ppm y en 4.05 ppm . La primera se traslapa con la señal de la colina, la segunda y la tercera solo están separadas por 0.09 ppm , esto hace que se presenten a la misma frecuencia. La señal en 4.05 se agrupa con una de Cr/PCr, una de Cho y una de Lac para formar un pico muy ancho. La única señal que se puede registrar esta entre 3.5 y 3.6 ppm , como se muestra en las Figuras 3.7 y 3.8

El lactato es el producto final de la glucólisis, sus concentraciones son bajas en el cerebro en condiciones normales. pero presenta una señal poco clara por el ruido de fondo [6, 20] en la secuencia STEAM. Su incremento puede suceder después de una hipoxia, tumor, trauma, etc., [26, 27]. La estructura química del lactato se muestra en la Figura 3.6

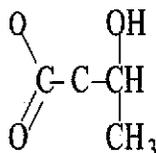


Figura 3.6: Estructura química del lactato (Lac)

Las señales del lactato se deben al grupo CH_3 y se encuentra en 1.41 ppm y al grupo CH que se localiza en 4.97 ppm , como se muestra en la Figura 3.7.

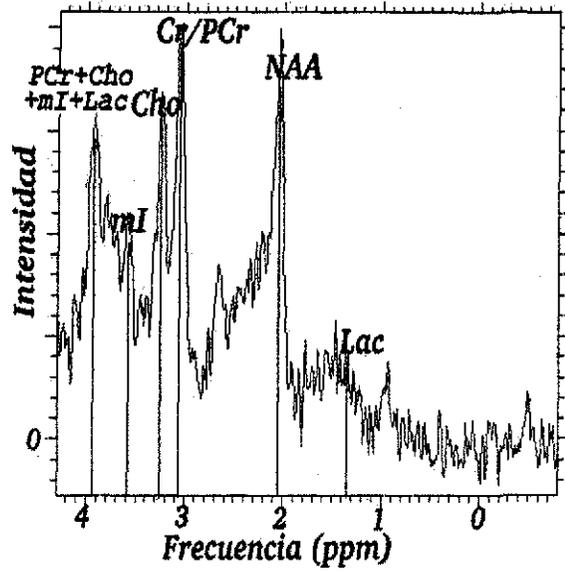
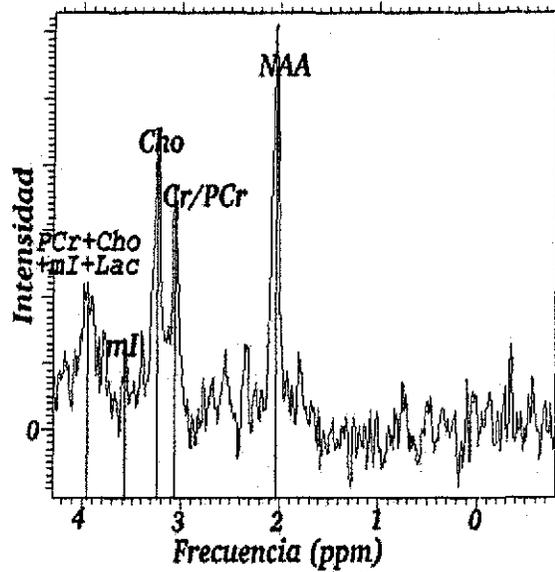


Figura 3.7: Localización de los metabolitos en una secuencia STEAM



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.8: Localización de los metabolitos en una secuencia PRESS

La localización de las señales de los metabolitos se agrupan en la Tabla 3.1, donde se resaltan en negritas las amplitudes de los picos con mayor valor.

Metabolito	<i>ppm</i>	<i>ppm</i>	<i>ppm</i>	<i>ppm</i>
NAA	2.05	2.67	4.38	-
Cr/PCr	3.03	3.91	6.64	7.29
Cho	3.25	3.50	4.05	-
mI	3.26	3.52	3.61	4.05
Lac	1.31	4.09	-	-

Tabla 3.1 Localización de los metabolitos

Capítulo 4

Espectros del Núcleo Caudado por Resonancia Magnética

4.1. Caracterización de la Enfermedad de Huntington

Mencionamos en el capítulo anterior que la Enfermedad de Huntington (EH) se puede caracterizar con el uso de imágenes, a través de una disminución en las dimensiones del cuerpo estriado, estas imágenes se obtiene con tomografía computada o resonancia magnética. La disminución del cuerpo estriado implica disminución del volumen del núcleo caudado [26, 27].

En este trabajo se caracteriza la EH analizando variaciones en concentración de ciertos metabolitos. En el estudio se comparan concentraciones de metabolitos en sujetos control, es decir, sujetos sanos, contra concentraciones de metabolitos en sujetos con la EH. La caracterización se plantea en el sentido de mostrar variaciones porcentuales entre la concentración de algún o algunos metabolitos del promedio de concentración en sujetos control contra el promedio en concentración de los sujetos con la EH. Estos resultados permitirán que esta técnica sea utilizada en vez de las ya utilizadas o que sirva como complemento de las ya utilizadas, debido a que, para variaciones pequeñas en el volumen, la técnica de imágenes es poco útil.

Para obtener las concentraciones de los metabolitos utilizamos la técnica de ERM 1H . En los espectros registrados del núcleo caudado con esta técnica, para el caso control y EH, calculamos el área de las señales de interés, área que es proporcional al metabolito que contribuye a la señal [6, 19, 21].

Los experimentos para obtener los espectros, e imágenes, se realizaron en un resonador Signa LX de 1.5 T, General Electric (Sistemas Médicos GE, Milwaukee, WI), equipo que pertenece al Departamento de Imágenes del American British

Cowdray Medical Center, de la Ciudad de México.

El estudio consistió en registrar espectros de diez sujetos control y diez con la enfermedad de Huntington, para obtener el promedio de cada conjunto por separado, y calcular las áreas de los picos de interés, áreas que serán comparadas. La población de los sujetos control tiene una edad de 40 ± 5 años, se toma esta edad debido a que es en este intervalo de años donde se manifiesta la enfermedad de Huntington de manera clínica. La edad para los sujetos con la EH fue de 42 ± 20 años, debido a que contamos con cinco casos con un cuadro clínico avanzado de la EH y otros cinco casos de sujetos, que al ser sometidos a pruebas de ADN mostraron ser portadores del gen que provoca la EH. El criterio para tomar a los sujetos con la EH de esta manera se debe a que el interés es mostrar variaciones en concentraciones metabólicas y no una evolución clínica de la enfermedad.

4.2. Procedimiento para Obtener los Espectros

Para obtener un espectro primero se adquiere una imagen por resonancia magnética. Esta imagen se adquiere utilizando una secuencia de pulsos spoiled de gradientes de adquisición en estado estacionario, SPGR GRASS (Spoiled Gradient Recalled Acquisition in the Steady State). La secuencia SPGR GRASS utiliza un tiempo de eco de 1600 ms y tiempo de repetición de 1800 ms , esta secuencia provoca excitación selectiva para definir 124 cortes en una plano coronal, donde cada corte es una imagen de 256×256 píxeles. En el proceso las imágenes son ponderadas por los tiempos T_1 y T_2 para generar diferencias en intensidades de gris y lograr una mejor localización del núcleo caudado. El médico elige el corte que muestre el núcleo caudado con mejor claridad, para marcar una de las caras del vóxel, como se muestra en la Figura 4.1.

Los lados del cuadrado de la Figura 4.1 miden aproximadamente 20 mm , la tercer dimensión del vóxel es dada por el grosor del corte, que para el caso de espectroscopía de resonancia magnética se toma de 20 mm , por lo que las dimensiones del vóxel son aproximadamente de $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$, y estas dimensiones están automatizadas por software del resonador.

Como ya mencionamos, las dos secuencias que se tiene para espectroscopía, en el resonador mencionado, son la de tiempo de eco corto (STEAM) y la de tiempo de eco largo (PRESS), ambas descritas en el capítulo 2, y los gradientes de campo que se aplican con estas secuencias son los que define el vóxel, para que las secuencias sólo exciten el vóxel definido. Los parámetros de la secuencia STEAM son el tiempo de eco y tiempo de repetición TE/TR de $30 \text{ ms}/1500 \text{ ms}$, y para PRESS el TE/TR de $150 \text{ ms}/1500 \text{ ms}$. De la misma manera que las dimensiones del vóxel, el software del resonador también automatizadas las secuencias STEAM y PRESS.

La señal obtenida por la secuencia PRESS y STEAM es procesada con soft-

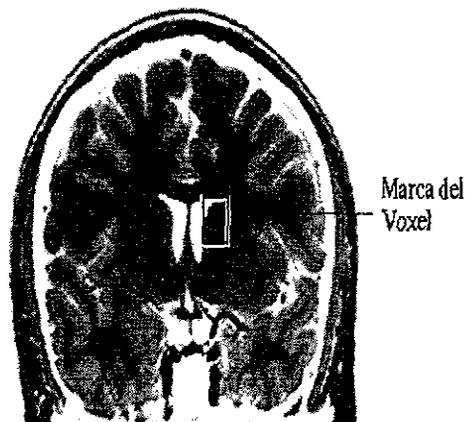


Figura 4.1: Marca del vóxel en el núcleo caudado, en una imagen de corte coronal y realizado en un voluntario sano

ware del resonador y nos proporciona un espectro en el espacio de frecuencias sin escalas como el mostrado en la Figura 4.2

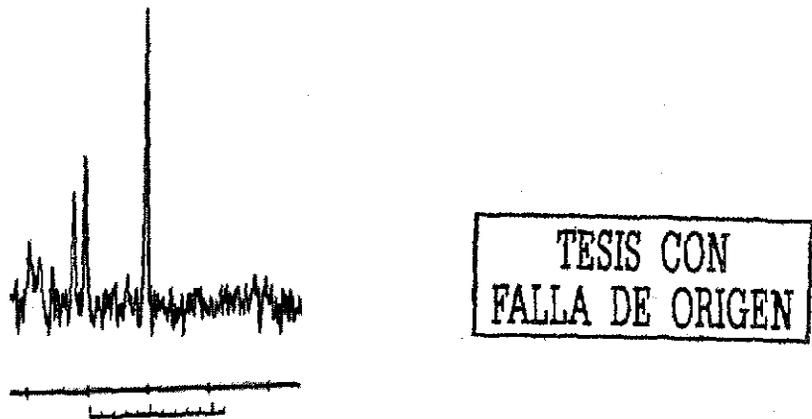
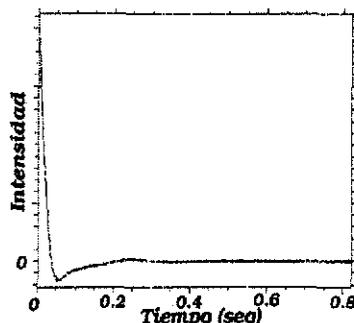


Figura 4.2: Espectro en el monitor del resonador

La Figura 4.2 muestra que la única información disponible es la variación en las intensidades de las diferentes señales, es decir, la altura de cada señal. Pero, si las variaciones son imperceptibles no se puede obtener información directamente de este tipo de espectros.

La alternativa que propone este trabajo es realizar un análisis cuantitativo de un parámetro del espectro que es la integral de cada señal del espectro, que nos proporcione el área, cantidad que se utiliza para las comparaciones.

Para obtener estas áreas fue necesario transferir los espectros en su forma cruda (raw), es decir, la señal FID que se obtiene después de aplicar las secuencias STEAM o PRESS, a una estación de trabajo Sun Solaris en línea, en donde se ha instalado y configurado un software desarrollado por Sistemas Médicos de la General Electric, este software se llama Análisis Espectroscópico de General Electric, SAGE por sus siglas en inglés. La gráfica de una señal FID se muestra en la Figura 4.2



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.3: Espectro en el espacio del tiempo (FID)

4.3. Procesamiento de Espectros con el Software Análisis de Espectros (SAGE)

En SAGE podemos realizar de diversas maneras el procesamiento de la señal FID para obtener el espectro en el espacio de frecuencias. Una de las rutinas obtiene el espectro con señal del agua. Esta última domina sobre las señales de los metabolitos de interés, y se localiza arriba de 4 ppm [5, 6], como se puede ver en la Figura 4.4

El espectro de la Figura 4.4 no proporciona información útil sobre los metabolitos. Pero el software SAGE permite ajustar una ventana en cierta región de frecuencias de interés. Esto se realiza en una ventana de -0.5 ppm hasta 4 ppm. Es en esta región donde se encuentran los metabolitos de interés, con lo que se obtiene un espectro como el mostrado en la Figura 4.5

Otra rutina de SAGE, conocida como Proton Brain Exam Q (PROBE-Q), nos permite obtener un espectro de la ventana de frecuencias de interés directamente. Esta rutina es similar a la rutina Proton Brain Exam by Single Vóxel (PROBE/SV), que es implementada en el sistema de cómputo conectado directamente al resonador. La rutina PROBE-Q utiliza una apodización, proceso por el cual se multiplica el espectro por funciones exponenciales para ajustar la base del espectro, un filtro pasa altos para retirar la señal del agua. Un espectro con la

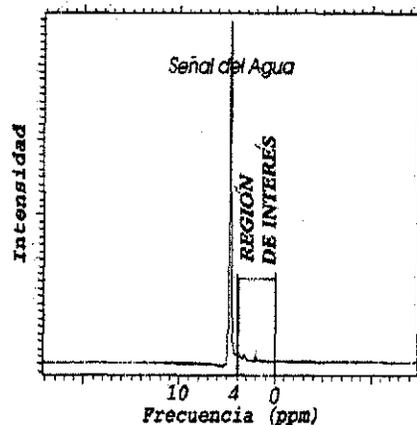
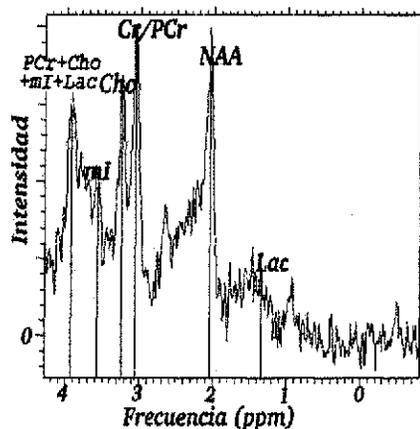


Figura 4.4: Transformada de Fourier del espectro de la Figura 4.3



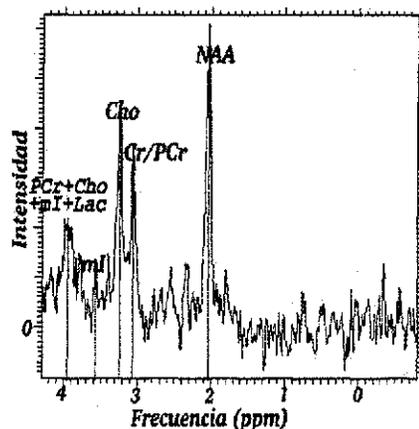
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.5: Región de interés, secuencia STEAM en sujeto control

secuencia PRESS que se obtiene con la rutina PROBE-Q se muestra en la Figura 4.6

El área de los metabolitos del espectros que se obtiene con PROBE-Q se calcula con una rutina de SAGE que proporciona otros parámetros que son: la localización, la amplitud, y el ancho de cada señal. En este proceso SAGE permite hacer una selección de los picos colocando un marcador en cierta altura para los picos, de tal manera que en este estudio se coloca la marca seleccionando los picos del NAA, Cr/PCr, Cho, mI, Lac cuando es relevante, y Cho+Cr/PCr+mI+Lac.

Algunos de los parámetros mencionados para el espectro mostrado en la Figura 4.6 se muestran en la Tabla 4.1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.6: Espectro con PROBE-Q, secuencia PRESS en sujeto control

Metabolito	Posición (ppm)	Amplitud	Ancho	Área
NAA	2.05	78782	4.88	46.58
Cr/PCr	3.07	42172	5.49	27.89
Cho	3.25	49079	4.88	32.57
Cr/PCr+Cho+mI+Lac	3.96	34256	6.71	45.2

Tabla 4.1, Cuatro parámetros que se obtienen con SAGE, para un sujeto con la EH.

En conclusión el software SAGE nos proporciona información sobre localización de cada pico, áreas de cada pico y otra información que no es relevante para este trabajo. Sin embargo, con SAGE no podemos hacer un promedio de espectros ni ajuste de curvas sobre el promedio de los espectros, para una mejor aproximación de las áreas. La idea de presentar un análisis con SAGE es que éste se encontraba en desarrollo cuando fue utilizado. El análisis de los promedios los realizamos en otro software y se presenta en el siguiente Capítulo.

Capítulo 5

Procesamiento con IGOR por Ajuste de Funciones

En el Capítulo 4 utilizamos SAGE para el procesamiento de espectros. Este software es muy útil cuando se quiere obtener información para un solo espectro, pero es limitado para ajustar curvas en cada pico del espectro y para la manipulación de los datos numéricos que forman el espectro. En este trabajo estamos interesados en manipular los datos de cada espectro ya que requerimos hacer promedios de diez espectros y posteriormente ajustar curvas a cada pico de interés de los promedios obtenidos. En el proceso de ajuste de cada curva también obtenemos la integral de la misma que es el área bajo la curva ajustada. Las áreas de los picos, que son proporcionales a la concentración de metabolito en cada localización, son las que se comparan en espectros de sujetos control (SC), contra áreas de los picos para espectros de sujetos con la enfermedad de Huntington.

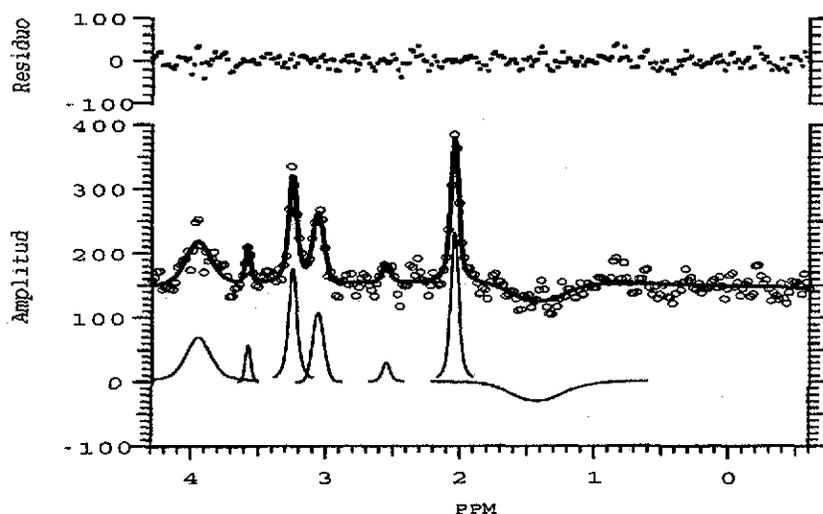
El ajuste de curvas se realiza en IGOR (Wave Metrics Inc, Oregon USA), software que se encuentra en una estación de trabajo fuera de línea, Macintosh G3 (Apple Computer Mountain View California). Este equipo está instalado en el Centro de Neurobiología Campus Juriquilla, Querétaro Qro., de la UNAM. IGOR cuenta con rutinas de ajuste de multipicos (Multi-Peak Fitting 1.3), que se pueden realizar con tres módulos diferentes, ajuste Gaussiano, Lorenziano, y una combinación de ajuste Gaussiano-Lorenziano.

En la siguiente sección se describe el ajuste que se realiza en dos espectros, para sujetos con la EH, para la secuencia PRESS y para la secuencia STEAM.

5.1. Ajuste para dos Espectros

Los datos numéricos que forman el espectro se transfieren a la estación de trabajo Macintosh G3 y se cargan en IGOR como una tabla de valores. Estos datos son graficados y están representados como círculos en la gráfica que muestra

la Figura 5.1, y la línea negra sobre dichos datos es el resultado del ajuste. El ajuste se realiza con el módulo de multipicos Gaussiano-Lorenziano, y consiste en ir colocando curvas, debajo de la gráfica de puntos, que mejor dibujen la línea negra sobre los datos. La precisión del ajuste es marcada en función de la reducción de la banda de residuo que se encuentra en la parte superior de la gráfica, como se muestra en las Figuras 5.1 y 5.2, que corresponden a la secuencia PRESS y STEAM, respectivamente.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5.1: Ajuste de curvas, secuencia PRESS en un espectro de Huntington

La parte inferior de la Figura 5.1 y 5.2 muestra varias curvas de ajuste, sin embargo, sólo tres curvas son relevantes para este trabajo, y éstas corresponden a las curvas ajustadas en las localizaciones de aproximadamente dos partes por millón (2 ppm), 3 ppm y 3.25 ppm. Debido a que el ajuste hecho para estos dos únicos espectros lo utilizamos para describir el proceso de ajuste, es por esto que la banda de residuo en los ajustes es muy amplia, aproximadamente del 50 por ciento.

En este trabajo se presenta el análisis de cuarenta espectros, veinte para sujetos control, diez de los cuales se obtuvieron con la secuencia PRESS y diez con la secuencia STEAM, y veinte para sujetos con la EH, diez con PRESS y diez con STEAM. La población de los sujetos control cuenta con una edad de 40 ± 5 y la población de los sujetos con la EH cuenta con una edad de 42 ± 20 . Las edades tomadas en los sujetos con la EH se debe a que es en este periodo de la vida cuando se desarrolla clínicamente la enfermedad y un cuarenta por ciento de esta población sólo es portadora del gen causante de la enfermedad, en tanto que el resto tiene la enfermedad desarrollada clínicamente. El criterio para tomar a los sujetos con la EH de esta manera es que el interés de este trabajo es mostrar variaciones

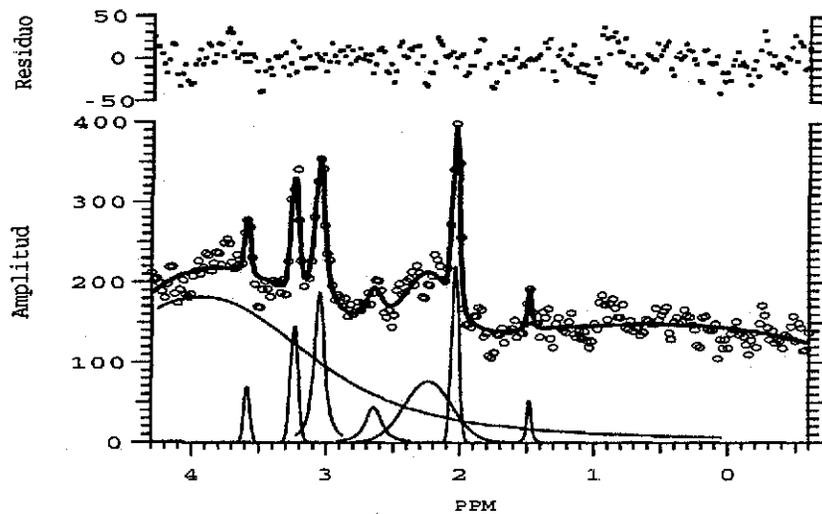


Figura 5.2: Ajuste de curvas, secuencia STEAM en un espectro de Huntington

en concentraciones, a través de variaciones en áreas, y no una evolución clínica de la enfermedad.

5.2. Promedios de Espectros

El conjunto de datos de los espectros es transferido a una hoja de cálculo para obtener cuatro promedios de diez espectros cada uno. Dos promedios para la secuencia PRESS, uno para sujetos control (SC) y otro para sujetos con la EH. Otros dos promedios para la secuencia STEAM, uno para SC y otro para sujetos con la EH. Esto se hace con la finalidad de mostrar una banda de error en dos espectros. En las Figuras 5.3 y 5.4 se presenta las gráficas de dos promedios con sus intervalos de error para la secuencia PRESS y STEAM en sujetos con la EH, respectivamente.

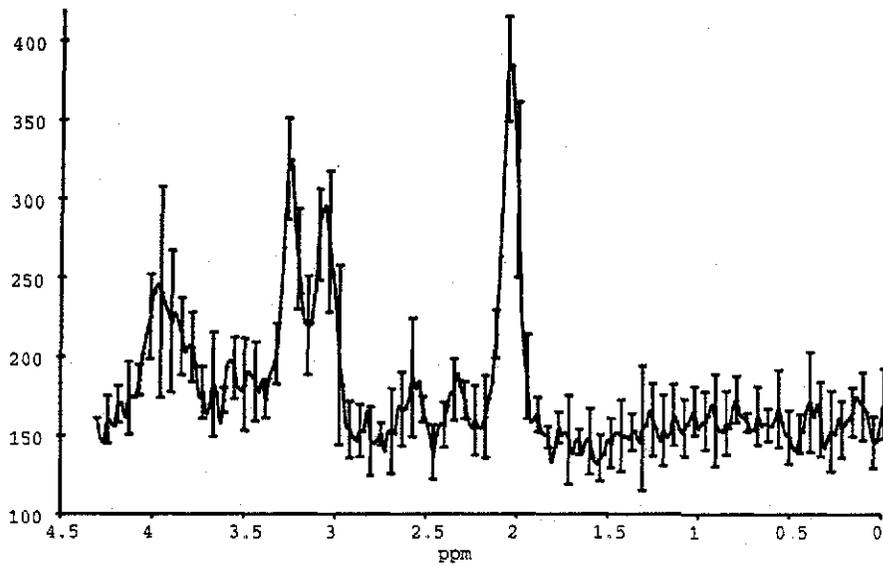


Figura 5.3: Promedio de Espectro con Banda de Error, Secuencia PRESS, en Sujetos con la EH

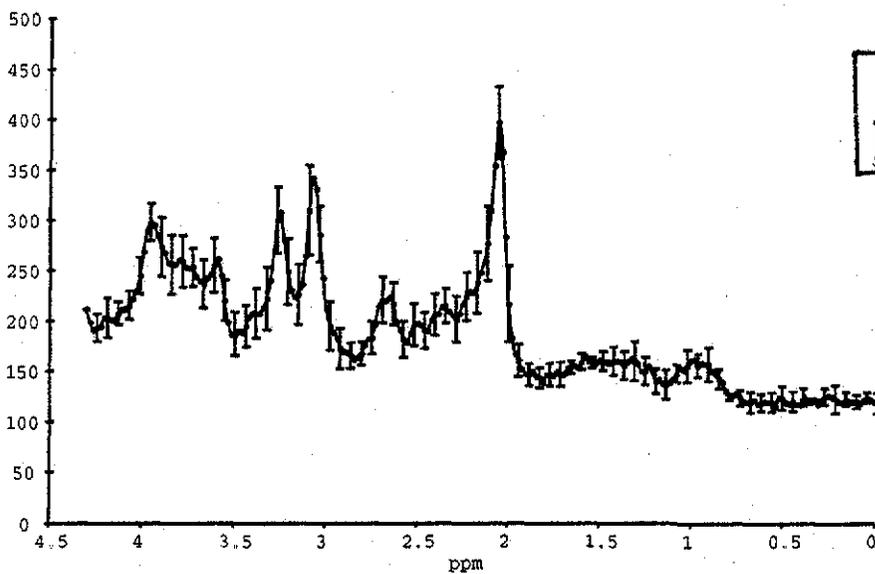


Figura 5.4: Promedio de Espectro con Banda de Error, Secuencia STEAM, en Sujetos con la EH

Las Tabla I y II presentan las localizaciones, en partes por millon (ppm), del máximo de cada curva promedio, para los cuatro picos más relevantes, localizados en las Figuras 5.1 y 5.2, respectivamente.

Metabolito	Posición (ppm)
NAA	2.05
Cr/PCr	3.07
Cho	3.24
NAA+Cr/PCr+Cho+mI+Lac	3.95

TABLA I: Localización de cuatro picos, Secuencia PRESS en Sujetos con la EH

Metabolito	Posición (ppm)
NAA	2.05
Cr/PCr	3.07
Cho	3.24
NAA+Cr/PCr+Cho+mi	3.95

TABLA II: Localización de cuatro picos, Secuencia STEAM en Sujetos con la EH.

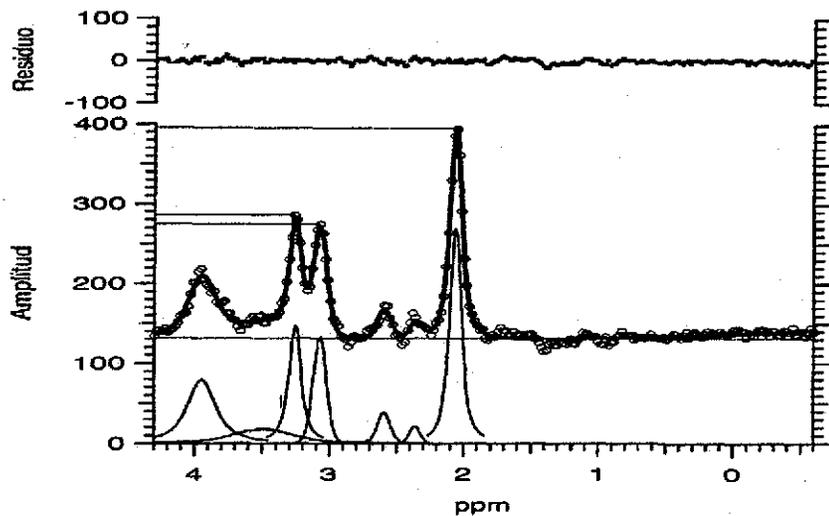
Las figuras 5.3 y 5.4 muestran que la curva promedio es uniforme dentro de la banda de error. Esto nos permite trabajar sobre la curva promedio, de tal manera que el ajuste de los picos se realizara en los espectros promedios.

5.3. Ajuste de los Picos en los Espectros

En esta parte se presenta el ajuste realizado a cada espectro promedio, para lo cual se transfieren los espectros promedios a IGOR y se grafican como un conjunto de círculos. Posteriormente colocamos picos, en la parte inferior de los datos, que van ajustando una curva, línea negra, en los datos, como se muestra en la Figuras 5.1 y 5.2, antes citadas.

5.3.1. Ajuste para SC, Secuencia PRESS

Para el ajuste de este espectro utilizamos siete picos, que son los dibujados en la parte inferior de la Figura 5.5. Estos proporcionan un curva ajustada, línea negra, sobre los círculos, y van reduciendo la banda de residuo que se encuentra en la parte superior de la Figura 5.5, de tal manera que los dos parámetros



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 5.5: Ajuste de Picos, Secuencia PRESS en Sujetos Control

para medir la calidad de ajuste son: que la línea negra concida óptimamente con los datos en la región de interés y que la banda de residuo sea lo más estrecha posible. En este caso la banda de residuo es de ± 20 . Aún cuando el número de picos de ajuste puede variar, lo importante es que la curva negra ajuste sobre los datos por lo menos en las regiones de interés. La forma de todos los picos es una Gaussiana-Lorenziana y su ancho fue ajustado para optimizar el acuerdo con las medidas.

En este trabajo nos enfocamos en tres picos que, hasta la fecha, y para la región anatómica que estamos estudiando, están bien documentados como indicadores clínicos de daño celular [13]. Estos picos corresponden al N-acetilaspártato (NAA), Creatina-Fosfocreatina (Cr/PCr) y Colina (Cho). En este proceso lo importante no es obtener la curva perfectamente ajustada a todos los datos promedio sino lograr el mejor ajuste a las curvas de interés que corresponden a los metabolitos NAA, Cr/PCr y Cho.

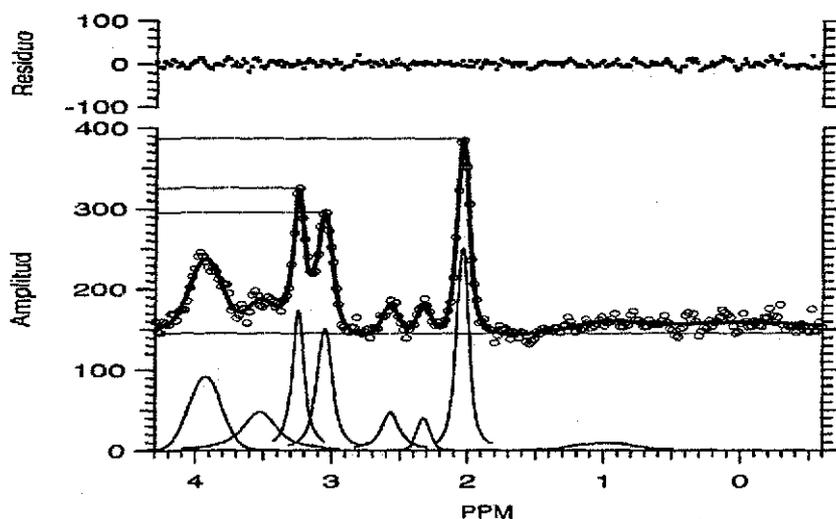
Los tres parámetros relevantes del ajuste son: la localización del pico, la integral del pico que se ajusta, que corresponde a el área del pico, y la amplitud de los picos de interés referidos a una línea base. La línea base se toma desde la parte más baja del espectro que resulta en los datos. Esta línea se toma por que en la actualidad sólo usando esta referencia se evalúan variaciones en las amplitudes. Para el caso de la Figura 5.5 la línea base es de 131 en amplitud. Los datos de localización, área, con la incertidumbre dada por el programa de ajuste, y amplitud neta (altura máxima menos línea base) con incertidumbre, se presentan en la Tabla III.

Metabolito	Posición (ppm)	Área $\pm \delta A$	Amplitud neta $\pm \delta Amp.$
NAA	2.05	38.05 ± 1.26	264 ± 4
Cr/PCr	3.07	16.93 ± 3.2	144 ± 4
Cho	3.25	22.62 ± 2.7	154 ± 4

TABLA III: Valores de posición, áreas y amplitud neta, SC, Secuencia PRESS.

5.3.2. Ajuste para Sujetos con la EH, Secuencia PRESS

El ajuste realizado para el espectro promedio de sujetos con la EH fue con ocho picos, lo que nos proporciona una curva mejor ajustada de los datos en los tres metabolitos de interés. La banda de residuo tiene de ancho de ± 20 , para los picos de interés del espectro. Esta diferencia en el ajuste de los datos es aceptable considerando que el tamaño de la señal va de 150 a 390 en amplitud.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 5.6: Ajuste de Curvas, Secuencia PRESS en Sujeto con la EH

Para este caso la línea base es de 145 ± 2 , de tal manera que la amplitud es diferente que en el caso de los sujetos control. Los datos del ajuste son: el área \pm incertidumbre, de las curvas ajustadas, la localización de dicha curva y la amplitud neta. En la Tabla IV se presentan las localizaciones para los tres picos de interés, las áreas de los mismos y la amplitud neta, para los tres picos que corresponden al NAA, Cr/PCr y Cho.

Metabolito	Posición (<i>ppm</i>)	Área $\pm \delta A$	Amplitud neta $\pm \delta Amp.$
NAA	2.04	28 \pm 2.34	241 \pm 4
Cr/PCr	3.05	16.31 \pm 3.15	150 \pm 4
Cho	3.24	27.40 \pm 2.63	179 \pm 4

TABLA IV: Valores de las áreas, Sujeto con la EH, Secuencia PRESS

Para el caso de la secuencia PRESS podemos ver que tenemos variaciones tanto en las áreas de los picos ajustados para los tres metabolitos de NAA, Cr/PCr y Cho, así como variaciones en amplitud de los mismos, entre los sujetos control y los Huntington.

En la Tabla V presentamos las diferencias en las amplitudes, entre los dos grupos estadísticos, que resultan de restar la amplitud en los picos del espectro con Huntington menos el espectro control, para cada pico. Se reporta una posición promedio para cada pico.

Metabolito	Posición (<i>ppm</i>)	Δ Amplitud $\pm A$
NAA	2.05	-23 \pm 8
Cr/PCr	3.06	6 \pm 8
Cho	3.24	25 \pm 8

TABLA V: Diferencia en Amplitud, Secuencia PRESS.

5.3.3. Ajuste para SC, Secuencia STEAM

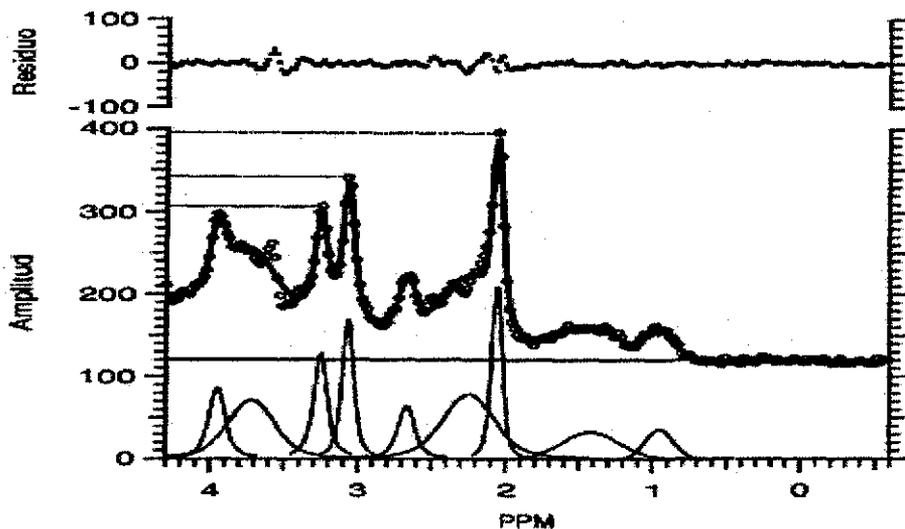
Los espectros en secuencia STEAM, por tener menor tiempo de eco, y por lo tanto menor señal, no tienen una línea base bien definida debido a que el pico del agua levanta más la región del espectro que está próxima a éste (aproximadamente localizado en 4.5 *ppm*). En este caso la región de los picos que se encuentran arriba de 2.2 *ppm* es más alta en su línea base que los que se encuentran por detrás de este valor. La Figura 5.7 muestra que el ajuste del espectro promedio se hizo con nueve curvas.

Para este caso la línea base tiene una altura de 121 \pm 2. En la tabla VI se presentan los resultados de las localizaciones, las áreas y las amplitudes, ambas con incertidumbres, referidas a la línea base de 121, para el ajuste de este espectro.

Metabolito	Posición (<i>ppm</i>)	Área $\pm \delta A$	Amplitud neta $\pm \delta Amp.$
NAA	2.05	22.69 \pm 2.98	274 \pm 4
Cr/PCr	3.06	17.85 \pm 3.78	220 \pm 4
Cho	3.24	14.72 \pm 3.12	186 \pm 4

TABLA VI: Valores para Sujeto Control, Secuencia STEAM.

La línea base se toma paralela a la parte más horizontal de los datos ajustados.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 5.7: Ajuste de Curvas, Secuencia STEAM en Sujeto Control

5.3.4. Ajuste para Sujetos con la EH, Secuencia STEAM

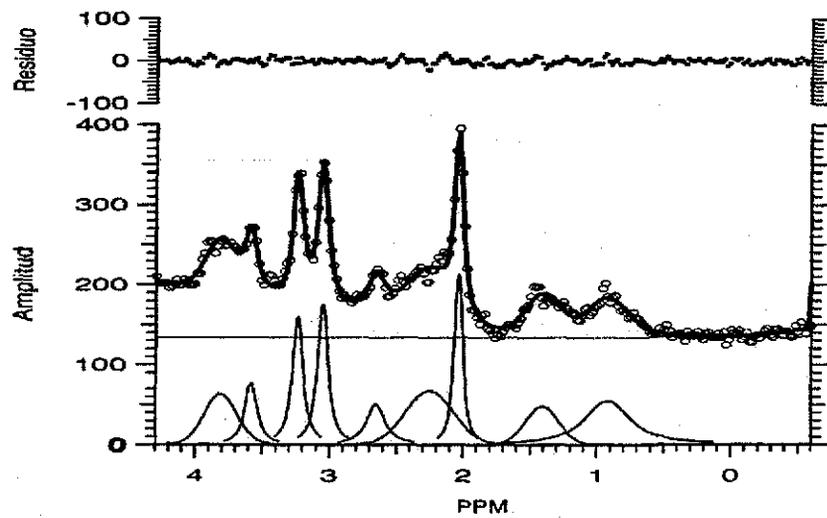
En este caso el número de curvas para el ajuste fue de 9. Se utilizó este número tratando de localizar otro metabolito, el lactato que se localiza en 1.31 ppm o 4.09 ppm, sin embargo, no fue posible delimitar bien este pico. Igual que en el caso control para la secuencia STEAM la línea base no es bien definida y se toma en base a la parte más recta que presenta la curva ajustada a los datos, esta línea tiene una amplitud de 134. En este caso, y en el de control para la secuencia STEAM, la amplitud de la banda de residuo es de ± 20 .

Metabolito	Posición (ppm)	Área $\pm \delta A$	Amplitud neta $\pm \delta$ Amplitud
NAA	2.03	21.51 ± 2.59	259 ± 4
Cr/PCr	3.05	24.55 ± 2.17	221 ± 4
Cho	3.23	21.30 ± 3.38	207 ± 4

TABLA VII: Valores para Sujeto con la EH, Secuencia STEAM.

La diferencia entre las amplitudes de de los sujetos con la EH y los control se muestra en la Tabla VIII.

Metabolito	Posición (ppm)	Δ Amplitud $\pm A$
NAA	2.05	-15 ± 8
Cr/PCr	3.06	1 ± 8
Cho	3.24	21 ± 8



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 5.8: Ajuste de Curvas, Secuencia STEAM en Sujeto con la EH

TABLA VIII: Diferencia en Amplitud, Secuencia STEAM.

Para este caso tenemos variaciones en áreas y en amplitud, principalmente en dos de los tres picos, que se están analizando. Estos son para los de NAA y Cho.

5.4. Resultados

Las tablas V y VIII, que muestran los resultados en las diferencias de las amplitudes para cada secuencia, se resumen en la tabla IX.

Secuencia	NAA $\pm\delta$	Cr/PCr $\pm\delta$	Cho $\pm\delta$
PRESS	-23 \pm 8	6 \pm 8	25 \pm 8
STEAM	-15 \pm 8	1 \pm 8	21 \pm 8

TABLA IX, Diferencia de amplitud para cada Secuencia, entre Sujetos con la EH y Controles.

En esta tabla vemos que la amplitud para el pico que corresponde al NAA disminuye para sujetos con la EH respecto de los controles en un valor por arriba de la incertidumbre. El pico que corresponde al metabolito Cr/PCr presenta una diferencia en las amplitudes que resultan ser estadísticamente insignificantes, debido a que el valor en la diferencia es mucho más pequeño que la incertidumbre. El pico que corresponde al metabolito Cho aumenta en ambas secuencias de manera apreciable, por encima de la incertidumbre.

Estos resultados muestran un comportamiento uniforme para los metabolitos de NAA y Cho cuando se utiliza la secuencia PRESS.

El otro resultado que obtenemos es una medida de la diferencia porcentual de las áreas para ambos grupos de sujetos. Para realizar estas comparaciones tomamos las integrales de las curvas ajustadas en los picos que corresponden a los metabolitos de interés, y que corresponden a las áreas de los mismos, para los SC y los sujetos con la EH. En este caso tomamos como el cien por ciento el área de las curvas para los sujetos control, y en base a esto calculamos la diferencia porcentual de los sujetos con la EH respecto de los SC, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\Delta\text{Metabolito \%} = \frac{\text{Metabolito en la EH} - \text{Metabolito en SC}}{\text{Metabolito en SC}} \times 100 \% \quad (5.1)$$

Con la ecuación (5.1) calculamos estas diferencias con los errores que tiene cada cálculo de área. Estos resultados se muestran en la Tabla X.

Secuencia	(Δ NAA $\pm\delta$) %	(Δ Cr/PCr $\pm\delta$) %	(Δ Cho $\pm\delta$) %
PRESS	-26.4 \pm 10	-3.7 \pm 37.6	21.5 \pm 26
STEAM	-5.2 \pm 24.7	37.5 \pm 41	44.7 \pm 53.7

TABLA X, Variaciones porcentuales en áreas de los tres metabolitos para sujetos con EH respecto de control.

La tabla X muestra las diferencias porcentuales, más o menos el error, para cada uno de los metabolitos en ambas secuencias.

El metabolito NAA presenta un decremento porcentual del área en la secuencia PRESS. Este resultado concuerda con el decremento en la amplitud del pico correspondiente al mismo metabolito y en la misma secuencia, tal como se muestra en la tabla IX. Contrariamente, para el caso de la secuencia STEAM dicha variación porcentual en el área, con todo y que ésta disminuye, no es estadísticamente significativa. Al comparar este resultado con el decremento en la amplitud del pico, Tabla IX, tenemos correlación en el sentido de que un decremento en el pico implica un decremento en la variación porcentual del área.

El comportamiento de la variación porcentual para el área correspondiente al metabolito Cr/PCr en la secuencia PRESS es un decremento de la misma, en tanto que para la secuencia STEAM presenta un incremento en la variación porcentual. Esto ya no presenta correlación con las variaciones en amplitud ya que en la secuencia PRESS la amplitud aumenta y en STEAM disminuye, Tabla IX. Por otro lado, los resultados en las variaciones porcentuales del área no son estadísticamente confiables, debido a sus incertidumbres.

El metabolito Colina presenta un incremento en la variación porcentual de las áreas para ambas secuencias. Esto concuerda con el incremento en las amplitudes de los picos, Tabla IX, para ambas secuencias. Sin embargo, las incertidumbres en las medidas de las diferencias de las áreas son muy grandes, en STEAM mayor que la diferencia. Esto hace que el resultado para este metabolito sea estadísticamente no significativo.

Capítulo 6

Discusión y Conclusiones

Para los tres metabolitos analizados tenemos que: el NAA presenta un decremento en el área para los sujetos con la enfermedad de Huntington respecto de los controles en la secuencia PRESS. Este resultado correlaciona con la diferencia encontrada en la amplitud de este metabolitos. Este resultado también concuerda con el obtenido en [27, 28], donde muestran una disminución en la densidad neuronal correlacionada con el disminución en el metabolito NAA, y el obtenido en [26], pero correlacionado con el metabolito Cho.

El metabolito Cho, por su parte, presenta un incremento en el área y también en amplitud, en ambas secuencias, sin embargo, los errores en el cálculo de las áreas son muy grandes debido que en el ajuste se traslaparon varias curvas de ajuste con la curva principal del metabolito. Es por esta razón que este resultado no puede ser estadísticamente significativo.

El caso de variaciones en el metabolito Cr/PCr no resulta concluyente por dos razones, la primera es que no hay correlación de las variaciones en amplitud y las variaciones porcentuales en las áreas, y la segunda es que los errores son mucho mayores que todas las variaciones observadas.

Los errores en ambas secuencias para el caso del metabolito NAA no son iguales. Este resultado concuerda con el hecho de que en la secuencia STEAM sólo utiliza la mitad de la señal comparada con la señal que utiliza la secuencia PRESS, esto también provoca que la línea base en la secuencia STEAM no sea bien definida, tal como se muestra en las gráficas. En las gráficas de la secuencia STEAM los picos de los metabolitos que se encuentran por arriba de 2 ppm tiene una línea base más alta que los que están por debajo, así que debido a la baja señal de los metabolitos la señal del pico del agua afecta a esta región del espectro ya que está más próxima a esta. El error grande en el cálculo de áreas en la secuencia STEAM, comparado con la secuencia PRESS, se debe al traslape de las curvas ajustadas con la curva principal del pico. Esto hace prácticamente incierto el cálculo a partir sólo de amplitudes y en consecuencia poco útil la secuencia STEAM para tal fin.

Los resultados obtenidos para las variaciones porcentuales de las áreas no son absolutos, ya que las mismas áreas obtenidas no resultan ser absolutas, debido a que no contamos con los metabolitos de referencia, y mucho menos bajo las condiciones en que se encuentran éstos en la región anatómica que se está analizando. Por eso, en este trabajo sólo manejamos medidas relativas de concentraciones. Para poder obtener medidas absolutas cuantitativas y directas se requiere de un maniquí con las concentraciones, y en condiciones muy parecidas a como se encuentran en la región anatómica que se esté estudiando.

En la actualidad la espectroscopía clínica por resonancia magnética es interpretada observando, básicamente, en un espectro las posibles variaciones en amplitud. Si estas variaciones no se ven no hay resultado concluyente de un espectro por RM. Este trabajo, con todo y que no tiene medidas absolutas, presenta una alternativa para el análisis de los espectros, que es a través de las áreas de picos ajustados a los datos experimentales.

Un resultado importante de este trabajo es la recomendación de utilizar la secuencia PRESS, por lo menos para obtener resultados más confiables. Esto no significa descartar la secuencia STEAM ya que esta es utilizada cuando en cierta región anatómica se desea encontrar el Lactato, un metabolito que no se reporta aquí y que es importante para destacar daño celular.

La correlación presentada por los metabolitos NAA en la secuencia PRESS muestra, al menos cualitativamente, que un decremento en amplitud debe de ir acompañado de un decremento en el área de los picos referidos a estos metabolitos, y esto es una clara referencia del decremento en la concentración metabólica de dicho metabolito.

Este resultado indica que el espectro en sujetos con la enfermedad de Huntington presentará un decremento en la amplitud, dicho decremento es cotejado con el decremento en el área del pico que corresponde a dicho metabolito. Esto siempre que se haya realizado el espectro con la secuencia PRESS, resultado que estadísticamente es significativo.

El análisis de la enfermedad de Huntington, con esta técnica, constituye uno de los primeros realizados en México. Se han realizado trabajos de espectroscopía en el núcleo caudado para sujetos con la EH enfocados a la correlación clínica de la enfermedad con los cambios metabólicos observados en el espectro y al daño en el metabolismo energético, pero no en México.

Debido a lo costoso que resultaron los estudios para los sujetos con la EH no se pudo contar con una mayor población, ya que en los casos con la EH avanzada se requirió de un equipo muy sofisticado para los estudios. Sin embargo, el resultado fue posible ya que contamos con 10 individuos con la enfermedad de Huntington cuyos espectros individuales se pudieron promediar para realizar un

análisis sobre el promedio de estos datos. A futuro se plantea formar un banco de datos más amplio para poder realizar una mejor correlación.

El trabajo fue posible debido a que se cuenta con un grupo amplio de investigación que tiene las facilidades de acceso a un escáner con la tecnología para desarrollar ERM, y una variedad de equipo de cómputo.

Bibliografía

- [1] Principles of Magnetic Resonance, Third Enlarged and Updated Edition.
Charles P. Slichter. Ed. Springer, 1996.
- [2] Spectroscopy Volumen One
B.P. Straughan y S. Walker, M. A.
John Wiley and Sons Inc. New York, 1976
- [3] Introduction to Magnetic Resonance, Principles and Applications.
Robert T. Schumecher. Feliz Villars, Massachusetts Institute of Technology,
1970.
- [4] Fourier Transform N.M.R. Spectroscopy (Second Edition)
Derek Shaw
Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo, 1984
- [5] The Interpretation of Proton Magnetic Resonance Spectra, A Programmed
Introduction.
Edmon J. Haws, R.R. Hill, D.J. Mowthorpe.
Heyden & Son Ltd., 1979.
- [6] NMR and its Applications to Living Systems (Second Edition).
David G. Gadian
Oxford University Press, Oxford-New York-Tokyo, 1995
- [7] Nuclear Induction.
F Bloch.
Physical Review, Vol. 70, Number 7 and 8, October 1 and 15, 1944
- [8] Intermediate Physics for Medicine and Biology.
Russel K. Hobbie, University of Minnesota.
Second Edition, John Wiley & Son, 1978, 1988.
- [9] The Use of NMR Spectroscopy for the Understanding of Disease.
George K. Radda.
Science, Vol. 233, Agosto, 1986. 576-592.

- [10] Fundamental of Human Spectroscopy.
Peter B. Banker, D. Phil Department of Radiology, Johns Hopkins University
School of Medicine, Baltimore, MD 21287.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Seventh Scientific
Meeting. 22-28 May 1999
- [11] MR Spectroscopy.
Robert. E. Lenkinski, PhD.
Radiological Society of North America, Categorical Course in Physics: The
Basic Physics of MR Imaging, 1997, 163-174.
- [12] Fisiología Médica
Decimotercera Edición
DR. William F. Ganong.
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., México, D.F., 1992.
- [13] Single Voxel Spectroscopy.
Linda Chang, M.D. and Thomas Ernst, Ph. D., Department of Neurology
and Radiology, UCLA School of Lindaine Harbor-UCLA Medical Center, Tor-
rance, CA.
International Society for Magnetic resonance in Medicine, Seventh Scientific
Meeting, 22-28 May 1999
- [14] Spatial Localization for in vivo Magnetic Resonance Spectroscopy: Concepts
and Commentary.
Jefery R. Alger.
NMR In Physiology and Biomedicine Edited By Robert. J. Gillies. Academy
Press, INC. 1994.
- [15] Spatial Localization in NMR Spectroscopy in Vivo.
Paul A. Bottomley.
General Electric Cop. Research and Development Center Schertady, New York
12301.
- [16] Localized High-resolution Proton NMR Spectroscopy, Using Stimulated
Echos: Initial Applications to Human in Vivo.
J. Frahn, H. Bruhn, M.L.Gyngell, K.D. Melbouldt, W. Hancke and R. Sauter.
Magnetic Resonance in Medicine 9, 79-93, 1989.
- [17] Neuropsychological Correlates Brain Atrophy in Huntington's Disease.
Starkstein S.E., Brandt J., Bylism F. et al.
Neuroradiology 34:487-489, 1998.
- [18] MR of Human Post-Mortem Brain Tissue: Correlative study between T_2 an
assay of iron and ferretin in Parkinson and Huntington disease.

- Chen J.C., Hardy P.A., Kucharczyk W. et al.
American Journal of Neuroradiology 14:275-281, 1993.
- [19] *Neurorradiología Diagnóstica*.
Anne G. Osborn.
Segunda Edición, 1998, pag. 743. Harcourt Brace.
- [20] Proton NMR Chemical Shifts and Coupling Constant for Brain Metabolites.
Varanavasi Govindaraju, Karl Young and Andrew A. Moudslay.
NMR in Biomedicine, NMR Biomed. 2000, 13:129-153.
- [21] Review Paper in Vivo Quantitation of Metabolite concentration in the Brain
by Means of Proton MRS.
Ole Henriksen.
NMR in Biomedicine, Vol. 8, 139-148 (1995).
- [22] A Critical Assessment of Methods of Measuring Metabolite Concentration
by NMR Spectroscopy.
Paul S. Toft and Susan Wray.
NMR in Biomedicine, Vol. 1 No. 1, 1998.
- [23] In Vivo Spectroscopy Quantification of the N-acetyl Moiety Creatin, and
Cholin form Large volumen of Brain Gray and White Matter: Effects of Nor-
mal Aging.
Adolf Pfefferbaun, Elfar Adalsteisson, Daniel Spelman, Edith V. Sullivan and
Kelvin O. Lin.
Magnetic Resonance in Medicine 41:276-284, 1999.
- [24] In Vivo Single Voxel Proton MR spectroscopy in Intracranial Cystic Masses.
Kee-Hyun, Chang, In Chang Song, Sung Hyun Kym, Moon Hee Han, Hong
Dae Kim, Su OK Seong, Hee Won Jung and Man Chung Han.
American Journal of Neuroradiology 19:401-405, March 1998.
- [25] Localized Proton NMR Spectroscopy in Different Regions of the Human
Brain in Vivo. Relaxation Times and Concentration of Cerebral Metabolites.
J. Frahm, H. Bruhn, M. L. Gyngell, K. D. Merboldt, W. Hanicke, and R.
Sauter.
Magnetic Resonance in Medicine 11, 47-63 (1989).
- [26] Evidence for Impairment of Energy Metabolism in Vivo In Huntington's
Disease using localized HNMR Spectroscopy.
Bruce G. Jenkins, PhD, Walter J. Koroshetz, MD. M. Flint Beal, M, And
Bruce R. Rosen, MD, PhD.
Neurology 43:2689, December 1993. 234-267

- [27] Clinical Correlation of Striatal HMRS Changes in Huntington's Disease.
R. Sanchez-Pernaute, MD, J. M. Garcia-Segura, PhD, A. del Barrio Alva,
PhD, J. Viaño, MD, and J. G. de Yébenes, MD.
American Academy of Neurology, 1999. 324-256
- [28] Evidence for an energy metabolism defect in Huntington's disease using lo-
calized proton spectroscopy. Jenkins BG, Koroshetz WJ, Beal MF Rosen BR.
Neurology 1993, 43, 2689-2695.