



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS**

**ANÁLISIS CUANTITATIVO DE IMÁGENES DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA PESADAS POR DIFUSIÓN EN PACIENTES CON  
COREA DE HUNTINGTON**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**(FÍSICA MÉDICA)**

P R E S E N T A:

**LUIS ANTONIO MELÉNDREZ RODRÍGUEZ**

**DIRECCIÓN DE TESIS POR: DR. FERNANDO BARRIOS ÁLVAREZ**

**Comité Tutorial: Dr. Alfredo Rodríguez González**

**Dr. Rafael Rojas Jasso**

**México D.F.  
2003**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Es importante señalar que para la elaboración de un trabajo de tesis, están involucrados muchos factores que ayudan a desarrollar un objetivo particular y específico en la formación académica de todo aquel que desea contribuir con su granito de arena para un fin común, dentro de una área específica. Para ello, es importante contar con la participación de todo un grupo que comparten intereses similares, por lo que estoy en deuda con todos los que me apoyaron en este sinuoso camino, agradeciendo de antemano por su apoyo y confianza que me brindaron para cumplir con mi trabajo de tesis de maestría.

A los Drs. Fernando Barrios y Alfredo Rodríguez por ser mis tutores principales en la dirección de la tesis.

Al comité de Sinodales: Dr. José Luis Boldú, Dra. María Ester Brandan, Dr. Rafael Rojas Jasso, Dr. Arnulfo Martínez, por sus sugerencias y comentarios en la tesis.

Al Dr. y Director del Departamento de Imagenología del Hospital ABC, Julián Sánchez Cortazar y a todo el grupo con los que trabaje durante un año completo en el Departamento de Resonancia Magnética del Hospital ABC (American British Cowdray).

Técnicos Radiólogos: Susana Estrada, Gerardo Reynoso, Hugo Prieto y Gustavo Pérez  
Médicos Radiólogos: Dra. Perla Salgado, Dr. Armando López, Dr. Roque Ferreyro.

A mis compañeros de generación en la maestría:

Juan José Ortiz Retana, Ricardo Martín Hernández, Jorge Jaime García Guerrero, Miguel Ángel, Guerda Masillón y Ángel Hernández por compartir su amistad y apoyo en todo momento en nuestra disciplina.

A la UNAM y a la UAM Iztapalapa por ser dos instituciones importantes formadoras de gente con proyectos interesantes en el futuro de nuestro país.

Al personal de las grandes compañías en Sistemas Médicos: General Electric, Schering y Siemens por sus comentarios y aportaciones en la tesis.

A Familia Reyes Zúñiga por motivarme y brindarme su amistad en todo momento.

A mis Padres Maria Marcos Rodríguez, Luis Meléndrez y mis hermanos Jorge, Martín y Manuel por su confianza y apoyo incondicional toda la vida.

A la Ingeniera Biomédica Victoria Eugenia González y familia por su amistad.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b>	(iii-v)
<b>CAPÍTULO I</b>	
<b>PRINCIPIOS FÍSICOS DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA</b>	(1)
1.1 Conceptos Fundamentales de la RM	(2)
1.1.1 Características de los elementos	(2)
1.1.2 La Magnetización neta	(3)
1.2 Precesión de Larmor	(6)
1.3 Resonancia y Excitación	(7)
1.4 Fenómeno de Relajación	(10)
1.4.1 Tiempo de relajación longitudinal o espín red T1	(10)
1.4.2 Tiempo de relajación transversal o espín – espín T2	(12)
1.5 La Señal de Decaimiento Libre Inducido (FID)	(14)
1.6 Construcción de la Imagen en RM	(15)
1.7 Selección de Corte	(18)
1.8 Codificación de la fase y la frecuencia	(20)
1.8.1 El gradiente de codificación de la fase	(21)
1.9 Secuencias de pulsos	(21)
1.9.1 Secuencia Espín- Eco	(22)
1.9.2 Secuencia Eco de Gradiente (GRE)	(24)
1.9.3 Concepto del espacio k	(26)
1.9.4 Secuencia EPI (Echo Planar Imaging)	(29)

**CAPITULO II**

<b>FENÓMENO DE DIFUSIÓN E IMÁGENES DE DIFUSIÓN POR RM</b>	(32)
Introducción	(33)
2.1 Fenómeno de Difusión	(34)
2.2 Primera ley de Fick	(35)
2.3 Segunda ley de difusión de Fick	(37)
2.4 Difusión en tejidos biológicos	(41)
2.5 Principios de las Imágenes de difusión en RM	(42)
2.5.1 Mapas de Difusión “Coeficiente de Difusión Aparente” (CDA)	(45)
2.6 Difusión Anisotrópica	(47)
2.7 Hipótesis	(49)
2.8 Objetivos	(49)

**CAPÍTULO III**

<b>METODOLOGÍA, ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS</b>	(50)
3.1 Metodología	(51)
3.2 Técnicas de Imagen	(52)
3.3 Resultados	(57)
3.4 Análisis de los Resultados	(63)
3.5 Discusión de los resultados	(65)

**CAPÍTULO IV**

<b>CONCLUSIONES</b>	(67)
---------------------	------

<b>APÉNDICE A</b>	(70)
-------------------	------

**ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

<b>APÉNDICE B</b>	(76)
-------------------	------

**ECUACIONES DE BLOCH**

<b>Referencias Bibliográficas</b>	I - III
-----------------------------------	---------

### INTRODUCCIÓN GENERAL

En los últimos 10 años la Imagen por Resonancia Magnética ha sido favorecida por avances técnicos y capacidad de información que la sitúan como uno de los mejores sistemas de imagenología clínica. En ese tiempo la adquisición de las imágenes de los estudios eran muy prolongados de entre 10 a 20 minutos y la presencia de los pulsos de radiofrecuencia necesarios para la difusión eran mayores. Además, las imágenes eran demasiado sensibles a las distorsiones debidas a los movimientos macroscópicos, como aquellos inducidos por el movimiento voluntario e involuntario de la cabeza, la respiración, etc; de las personas durante el estudio. En particular en la imagen por difusión los avances han sido tan notables que en la actualidad es una de las metodologías considerada como estándar para evaluación de isquemias, infartos cerebrales y otras enfermedades.

Las imágenes de difusión de RM tienen un gran interés clínico, el cual ha mejorado recientemente con el surgimiento de los nuevos dispositivos de RM que están equipados con la secuencia de pulsos EPI (ecoplanares), donde con un simple “disparo” de EPI es posible adquirir una imagen completa en unas cuantas décimas de milisegundos y un estudio completo del cerebro se realiza en menos de un segundo, congelando virtualmente el movimiento macroscópico. Los principios de EPI fueron establecidos en los años 70, pero su implementación en los equipos de imágenes de RM para usos clínicos fueron hasta los años 90 debido al requerimiento de un hardware especial para la adquisición de las imágenes, desde entonces EPI simplificó la detección de la difusión en los tejidos.

En este trabajo se utiliza la capacidad de la imagen por difusión para estimar el estado del tejido en tres regiones cerebrales relacionadas con la enfermedad neurodegenerativa de Huntington para ser comparado con los resultados en las mismas regiones de imágenes de sujetos control.

Además la tesis aporta una forma novedosa en la aplicación de la imagen por difusión como una manera indirecta de hacer una evaluación fisiológica a través de imagen y evaluar el estado de regiones que se sabe que son zonas afectadas por la Enfermedad de Huntington y comparar con una población control.

Para poder comprender la teoría y los conceptos necesarios para la realización de este trabajo, los temas en la tesis están desarrollados de la siguiente forma:

El Capítulo I contiene principalmente los conceptos físicos de la Resonancia Magnética, es decir del comportamiento de los espines de una muestra o tejido biológico bajo la interacción de un campo magnético muy intenso. Se discute la frecuencia de precesión de Larmor y su relación matemática que establece la dependencia de la intensidad del campo y de la constante giromagnética del elemento en estudio. Se enfatiza en los fenómenos de excitación y relajación es decir en la absorción y liberación de la energía de la muestra o tejido así como de sus principales parámetros como son  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  y la densidad protónica  $N[H]$ , que están íntimamente relacionados con la señal inducida (FID).

Se describen básicamente las secuencias de pulsos más importantes en Imágenes de Resonancia Magnética para la construcción de las imágenes. Asimismo, se ofrece una explicación breve en el concepto del espacio k, en el cual se almacena la información proporcionada por los gradientes de codificación espacial de fase y de frecuencia, empleados para la obtención de los diferentes cortes anatómicos.

En el Capítulo II se mencionan las leyes de Fick que describen el concepto físico del fenómeno de difusión, considerando a la difusión como la capacidad que poseen las moléculas de agua en los tejidos biológicos (movimiento Browniano) y su aplicación en el análisis en imágenes de Resonancia Magnética en el diagnóstico médico.

El Capítulo III está relacionado con la metodología empleada para la adquisición de las imágenes pesadas a difusión, explicándose el análisis cuantitativo de los datos y los resultados obtenidos de las imágenes de los pacientes de Huntington comparadas con las imágenes de los estudios denominados control, mediante de un procedimiento estadístico conocido como prueba T de Student que proporciona las diferencias significativas entre los controles y los enfermos de Corea de Huntington.

En el Capítulo IV se presentan las conclusiones que se derivan de la comparación de los resultados de ambas poblaciones en este trabajo.

Finalmente, las dos últimas secciones consisten del Apéndice A en que se describen las principales características de la enfermedad de Corea de Huntington, así como sus causas, sintomatología, y exámenes presintomáticos, que ayuden al tratamiento y a una investigación más exhaustiva de esta enfermedad. El apéndice B consiste en el desarrollo físico-matemático de las ecuaciones de Bloch del fenómeno de Resonancia Magnética.

**CAPÍTULO I**  
**PRINCIPIOS FÍSICOS DE LAS IMÁGENES POR**  
**RESONANCIA MAGNÉTICA**

### 1.1 CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE LA RM

Las propiedades magnéticas del núcleo atómico están relacionadas al espín y su distribución de carga. El protón tiene un campo magnético propio, llamado dipolo magnético, como resultado de su espín nuclear y de su carga. El momento magnético  $\mu$  describe la intensidad y dirección del dipolo magnético, es decir, es una cantidad vectorial.

Tanto los protones como los neutrones poseen momento magnético, dentro del núcleo del átomo existe un fenómeno conocido como apareamiento, por lo que el momento magnético total del núcleo depende del número de protones y neutrones que lo constituyen.

Si el número total de protones y neutrones presentes en el núcleo atómico se presenta en números pares, sus espines se cancelan unos con otros, y generan un momento magnético total nulo. Mientras que los átomos que poseen nucleones en número impar tienen un espín nuclear resultante distinto de cero, obteniéndose así un momento magnético. De esta forma se puede concluir que los átomos con número de nucleones impar presentan tanto un momento angular o espín como un momento magnético.

#### **1.1.1 Características de los elementos.**

De la gran diversidad de elementos existentes en la naturaleza, algunos de ellos son muy importantes en aplicaciones biológicas debido a que tienen un momento magnético distinto de cero, como se puede observar de la Tabla 1.1 [6]. Para poder elegir un elemento que permita obtener imágenes con la resonancia magnética, éste debe de cumplir con las siguientes características: un alto porcentaje de abundancia isotópica, un momento magnético de buena magnitud, así como una excelente constante giromagnética. Como se puede ver en la Tabla 1.1, el hidrógeno tiene un momento magnético relativamente alto en comparación con los demás elementos y es el más abundante en el cuerpo humano debido a la alta concentración de agua contenida en la mayoría de los tejidos. Estas características del hidrógeno son lo que permite considerarlo como uno de los elementos de mayor utilidad clínicamente para la RM.

**Tabla 1.1**  
**Características de algunos de los elementos más utilizados en Resonancia Magnética**

Núcleo	# de espín cuántico	% en abundancia isotópica	Momento Magnético ( J / T)	Constante giromagnética $\gamma/2\pi$ (MHz/T)
<sup>1</sup> H	1/2	99.98	2.79	42.57
<sup>13</sup> C	1/2	1.11	0.69	10.7
<sup>17</sup> O	5/2	0.04	1.89	5.8
<sup>19</sup> F	1/2	100.0	2.63	40.1
<sup>23</sup> Na	3/2	100.0	2.22	11.3
<sup>31</sup> P	1/2	100.0	1.13	17.2

### 1.1.2 La Magnetización neta

En condiciones normales, los momentos magnéticos de los núcleos del material que se utiliza como muestra se encuentran en un estado de desorden; es decir, sus momentos magnéticos están apuntando aleatoriamente en todas las direcciones, debido a la agitación térmica dentro de la muestra en ausencia de un campo magnético externo. Al no existir un campo magnético intenso que afecte el comportamiento de los núcleos de los átomos de la muestra se considera que no existe un vector de magnetización neto que representaría la suma global de todas las direcciones en las que se encuentran los momentos magnéticos individuales y específicos de cada núcleo ( $\vec{M} = \sum \mu_i$ ). En términos físicos esto se expresa señalando que el momento magnético total  $\mathbf{M}$  de la muestra es nulo y se representa mediante la expresión  $\mathbf{M} = 0$ . Sin embargo, si el material que se utiliza como muestra es expuesto a un campo magnético externo  $\mathbf{B}_0$ , se obtuviese como resultado que los momentos dipolares magnéticos de los núcleos de los átomos que conforman la muestra o el material tome la misma dirección del campo magnético, es decir tiendan a alinearse como lo ilustra la Figura 1.1. [3,6,28].

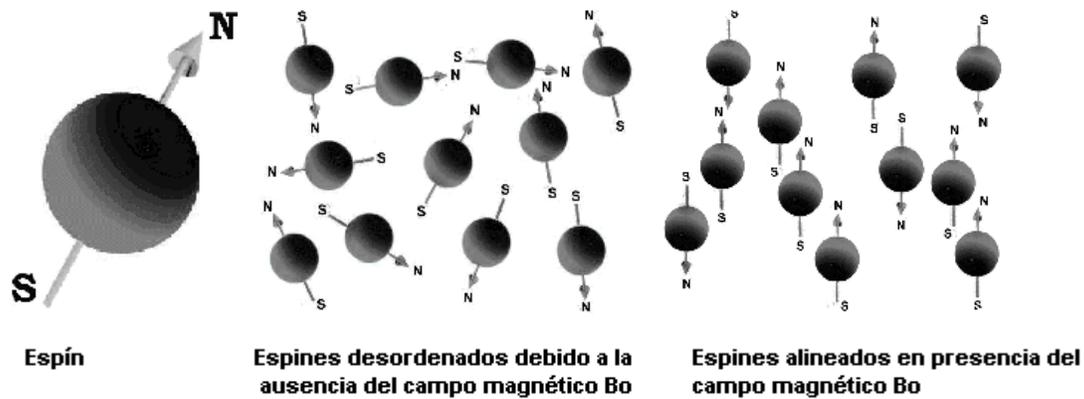


Figura 1.1 Representación de los espines en ausencia y presencia del campo magnético externo  $B_0$ .

Sin embargo, no todos los momentos magnéticos de los núcleos individuales tendrán el mismo sentido que el campo magnético externo, sino que algunos tendrán la misma dirección pero su sentido será opuesto. Este efecto se describe en la literatura como las direcciones paralela y antiparalela de los núcleos. Así mismo, la interacción del campo magnético externo con el material en general y con los núcleos en particular generará que los núcleos se puedan caracterizar como pertenecientes a dos diferentes poblaciones cada una de las cuales posee un estado de energía propio, como lo indica la Figura 1.2.



Figura 1.2 Espines paralelos y antiparalelos con sus respectivos estados de energía en ausencia y presencia del campo magnético externo  $B_0$ .

Los espines de los núcleos del material que son paralelos al campo magnético externo aplicado tienen un estado de menor energía mientras que los espines de los núcleos que son antiparalelos se encuentran en un estado de mayor energía. Esta diferencia en los estados de energía genera que el momento magnético total de la muestra sea diferente de cero, lo cual se puede expresar, en términos simbólicos, mediante  $\mathbf{M} \neq \mathbf{0}$ .

Es importante señalar que la diferencia en el número de ambas poblaciones es muy pequeña y que depende principalmente de la intensidad del campo. A su vez, que la población que tiene el estado de menor energía es la que contribuye a la formación de esta magnetización, ya que existen más protones cuyos espines se encuentran en esta dirección. De esta manera, se puede definir el momento magnético total  $\mathbf{M}$  como la suma vectorial de los momentos magnéticos individuales de cada núcleo de átomo que conforma a la muestra y su valor estará fuertemente determinado por la existencia de una cantidad superior de espines en la dirección paralela al campo que los que están en dirección opuesta; es decir, existen más momentos magnéticos en estado de menor energía que los que se encuentra en un estado de mayor energía.

Como el vector de magnetización  $\mathbf{M}$  tiene tres direcciones características se representa en forma gráfica empleando un sistema tridimensional cartesiano o un espacio 3D. Estas tres direcciones que son las componentes principales del vector generalmente corresponden a las direcciones de los ejes que conforman el sistema tridimensional y se denominan x, y, z; sin embargo, también se pueden considerar solamente dos parámetros tomando en cuenta una dirección principal y el plano formado por las otras dos direcciones, lo cual sería equivalente a considerar una hoja que se mueve en el plano o en un sistema de ejes coordenados. Siguiendo este criterio de representación de una dirección y un plano, para los propósitos de este trabajo se descompondrá al vector de magnetización en dos componentes: la primera que se denomina como la componente longitudinal  $M_z$  cuyo eje está en la dirección del campo magnético principal y la segunda que se denomina como la componente transversal  $M_{xy}$  perpendicular a la componente longitudinal, es decir;  $M_{xy}$  es ortogonal a  $M_z$ . En la Figura 1.3(a) se ilustra esta representación vectorial del vector de magnetización  $\mathbf{M}$  en sus componentes  $M_z$  y  $M_{xy}$  [6,28].

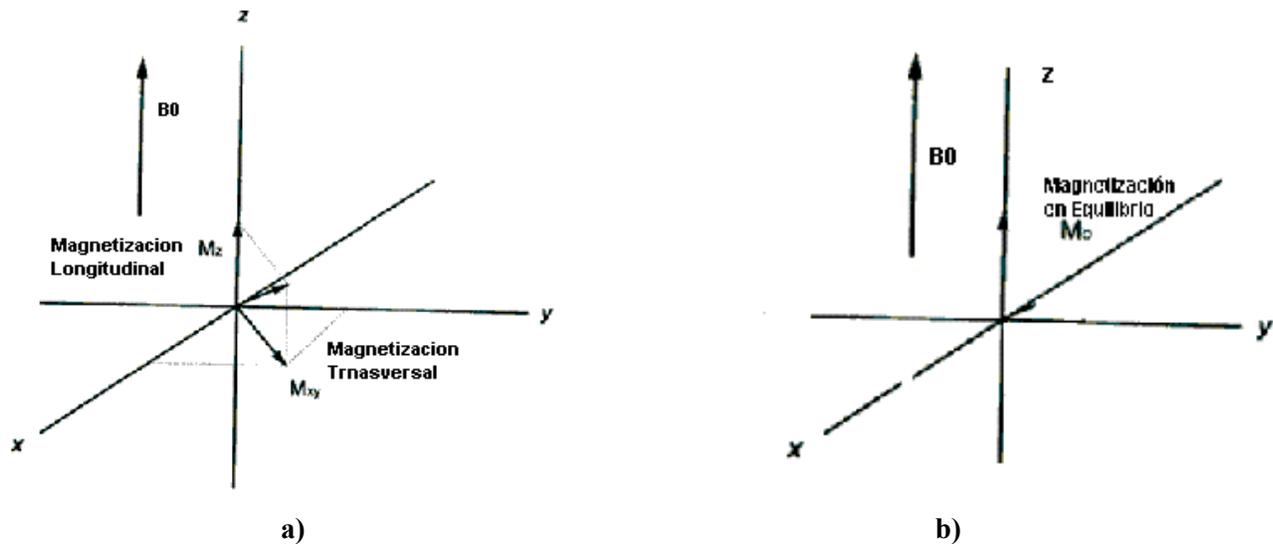


Figura 1.3 a) Representación del vector de magnetización  $M$  en sus componentes  $M_{xy}$  y  $M_z$  en un sistema de coordenadas 3D. b) El vector de Magnetización en equilibrio  $M_0$ .

Si se coloca una muestra dentro del campo magnético externo se inducirá como resultado que el vector de magnetización  $M$  tendrá únicamente la componente longitudinal  $M_z$ ; o bien, sólo estará orientado en la dirección longitudinal. Esto provoca que en su estado de equilibrio termodinámico  $M_0$  todos los protones de la muestra precesen a su frecuencia de Larmor debido a la presencia del campo magnético  $B_0$ , Figura 1.3(b)

## 1.2 PRECESIÓN DE LARMOR

El fenómeno de precesión se produce por la interacción del campo magnético externo y los campos magnéticos de cada uno de los núcleos de los átomos de la muestra. Todos los núcleos de la muestra obedecen a la relación  $\omega = \gamma B_0$ , conocida como ecuación de Larmor.

La ecuación de Larmor describe la dependencia entre la intensidad del campo magnético aplicado ( $B_0$ ) en Tesla (T) y la frecuencia angular  $\omega$  medida en radianes / segundos. Sin embargo, esta ecuación permite determinar la frecuencia lineal, la cual se puede obtener dividiendo la ecuación de Larmor entre  $2\pi$ , cuyas unidades son los Hertz. A la constante de proporcionalidad  $\gamma$  de la ecuación de Larmor se le conoce como la razón giromagnética y es característica de cada núcleo.

Es decir, el valor de la constante depende del tipo de núcleo que se este utilizando. De esta manera, si se conoce la magnitud del campo magnético y el tipo de núcleo o elemento se puede determinar la frecuencia de precesión o de Larmor. La razón giromagnética expresa también la relación entre el momento angular y el momento magnético de cada núcleo. [2,3,4,9]

Por ejemplo, la razón giromagnética del hidrógeno es de 42.57 MHz / T, como se puede ver en la Tabla 1.1, pero presenta diferentes valores de la frecuencia de precesión cuando se le aplican intensidades de campo con distinta magnitud. Los valores de la frecuencia de precesión o de Larmor para el átomo de Hidrógeno para intensidades de campo de 0.5 y 1.5 Tesla son de 21.28 MHz y 63.86 MHz respectivamente. En la Tabla 1.1 se presentan los valores de las constantes giromagnéticas de los elementos que son más utilizados en la resonancia magnética, considerando que los núcleos de tales elementos se encuentran interactuando en un campo magnético de 1 Tesla.

### 1.3 RESONANCIA Y EXCITACIÓN

La resonancia es un fenómeno que ocurre cuando un sistema se expone a una perturbación oscilante que tiene una frecuencia cercana o semejante a su frecuencia natural de oscilación del sistema; es decir, existe un intercambio de energía entre el sistema y la fuente de perturbación a una cierta frecuencia específica.

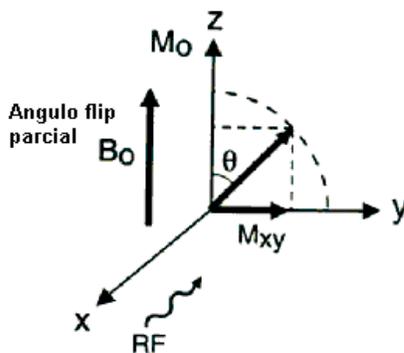
Si se considera que los átomos de un material forman un sistema que será sometido a una perturbación externa que tiene una frecuencia similar a su frecuencia natural de oscilación, los núcleos de los átomos absorberán energía de la fuente externa. Es decir, estos núcleos ganan energía y estarán en resonancia mientras la energía es liberada exactamente a su frecuencia de precesión. Si esta energía se libera a una frecuencia de Larmor diferente a la de la frecuencia de los núcleos, la resonancia no ocurre. En el espectro electromagnético la frecuencia de precesión del hidrógeno, corresponde a una energía que está en la banda de Radiofrecuencia (RF) para cualquier magnitud de campo magnético. Para que ocurra resonancia del hidrógeno, el pulso de RF que transfiere energía debe tener exactamente la frecuencia que la de Larmor propia del hidrógeno.

El efecto principal del pulso de RF sobre una muestra que contiene una gran cantidad de núcleos, será la absorción de la energía del pulso aplicado, de tal manera que los momentos magnéticos que se encontraban en un estado de menor energía absorben energía transformándose en momentos magnéticos de mayor energía. La diferencia de energía entre las dos poblaciones corresponde a la energía requerida para producir resonancia mediante la excitación. Cuando la intensidad del campo magnético aumenta, la diferencia de energía entre las dos poblaciones también aumenta, por lo que se requiere de más energía para producir resonancia. [26]

En imágenes medicas el pulso de RF para la excitación de los protones de los tejidos se encuentra en el rango de las ondas de radio o hertzianas del espectro electromagnético, cuyos valores de la frecuencia son del orden de 1 a 100 MHz, el cual corresponde a valores de energías muy pequeñas.

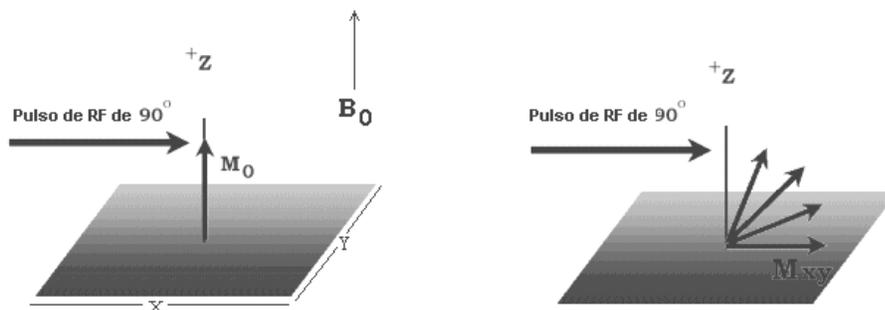
Desde el punto de vista de la Mecánica Clásica el fenómeno de resonancia magnética ocurre si se aplica un pulso de RF emitido por una antena transmisora, originando que el vector de magnetización de la muestra se desplace de su estado de equilibrio,  $\mathbf{M}_0$ .

Para que exista resonancia, la energía del pulso de RF conocido también como el campo de oscilación  $\mathbf{B}_1$  posee una frecuencia igual a la frecuencia de precesión de los protones y se aplica perpendicularmente al campo magnético estático, denominado  $\mathbf{B}_0$ . Este campo  $\mathbf{B}_1$ , es simplemente una onda electromagnética cuya frecuencia de oscilación coincide precisamente con la frecuencia de la transición de energía entre los espines de los protones; es decir, produce que los momentos magnéticos de menor energía absorban la energía suficiente para pasar a un estado de mayor energía. El primer efecto de la resonancia al aplicar el campo  $\mathbf{B}_1$  en los núcleos de los átomos es que la magnetización neta  $\mathbf{M}$  producida por el campo  $\mathbf{B}_0$  al que está sometido el material, se desplaza de su estado de equilibrio, alejándose del plano longitudinal, formando un ángulo ( $\theta$ ) de separación, como lo ilustra la Figura 1.4, cuya magnitud depende de la amplitud y duración del pulso de RF.



**Figura 1.4** Al aplicar un pulso de RF la magnetización longitudinal  $M_z$  se desplaza a un cierto ángulo dependiendo de la intensidad y duración del pulso.

El pulso de RF referido comúnmente como pulso  $\alpha$  tiene la energía suficiente para que el vector de magnetización longitudinal se desvíe a un ángulo de  $90^\circ$ , de tal manera que el vector de magnetización longitudinal  $M_z$  es completamente transferido al vector de magnetización transversal  $M_{xy}$ ; girando a la frecuencia de Larmor, (Figura 1.5)



**Figura 1.5** Al aplicar un pulso de RF de  $90^\circ$  a la componente longitudinal  $M_z$  se desplaza al plano X-Y obteniendo la componente transversal  $M_{xy}$  del vector de magnetización  $M$ .

El segundo resultado de la resonancia es que los momentos magnéticos de los núcleos, en el caso del hidrógeno, se mueven todos en fase. La fase es la posición de cada momento magnético en la trayectoria de precesión alrededor de  $\mathbf{B}_0$ . Los momentos magnéticos que están en fase, están en la misma posición de la trayectoria de precesión alrededor de  $\mathbf{B}_0$  en cualquier instante, mientras que los que están fuera de fase no se encuentran en el mismo lugar de la trayectoria de precesión. Cuando ocurre la resonancia, todos los momentos magnéticos se mueven en la misma posición de la trayectoria de precesión y por consiguiente están en fase o sincronizados. [3,4,26]

## 1.4 FENOMENO DE RELAJACIÓN

Una vez aplicado el pulso de RF a la muestra, los núcleos que la componen tienden a regresar a su estado de equilibrio  $\mathbf{M}_0$ , manifestándose como la pérdida de la energía absorbida, que se transfiere a las moléculas circundantes. A este proceso se le llama relajación y se inicia justamente al termino de la aplicación del pulso de RF. La magnetización longitudinal,  $M_z$ , retorna gradualmente en el tiempo hasta alcanzar su valor inicial de equilibrio  $\mathbf{M}_0$ . Al mismo tiempo, la magnetización transversal,  $M_{xy}$  disminuye gradualmente a cero en forma relativamente rápida, considerando que el regreso al equilibrio de la muestra excitada toma mayor tiempo. Los tiempos de relajación longitudinal y transversal tienen valores que dependen, por ejemplo, de la estructura molecular del material, de su estado físico ya sea líquido o sólido y temperatura [6,28] Además, estos tiempos de relajación aumentan cuando la magnitud del campo se incrementa.

### 1.4.1 Tiempo de relajación longitudinal o espín red $T_1$

Un instante después de aplicar el pulso de RF, los núcleos de la muestra excitada comienzan a liberar su energía y al tiempo que le toma al vector de magnetización  $\mathbf{M}$  restablecerse al 63 % de su estado de equilibrio,  $\mathbf{M}_0$ , se le conoce como tiempo de relajación espín red y se representa simbólicamente por  $T_1$ . Este tiempo está relacionado por el crecimiento de la componente de magnetización longitudinal  $M_z$  y se expresa matemáticamente como una función del tiempo mediante la siguiente ecuación:

$$M_z = \mathbf{M}_0 (1 - \exp(-t / T_1)) \quad (1.1)$$

Al sustituir  $t = T_1$  en la ecuación (1.1) se obtiene que  $M_z = 0.63\mathbf{M}_0$ . En la Figura 1.6 se ilustra la recuperación de la componente longitudinal  $M_z$  en función del tiempo.

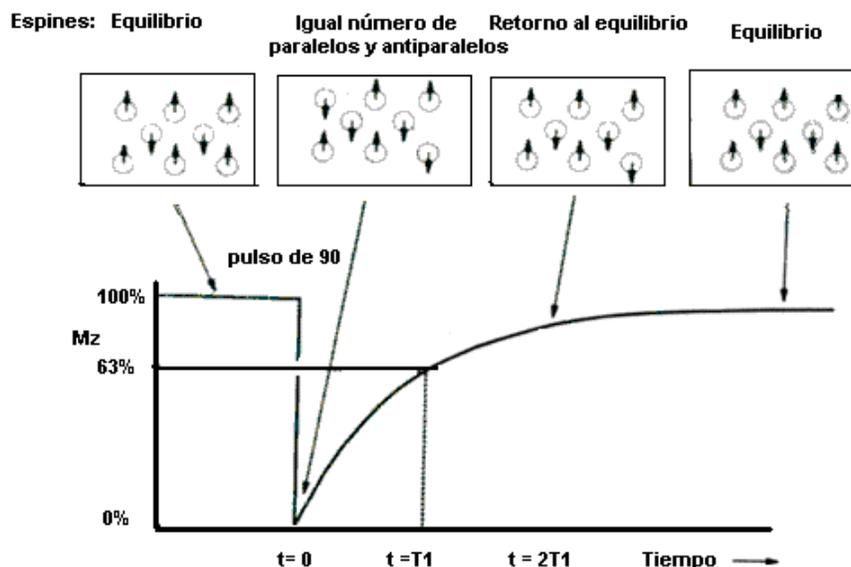


Figura 1.6 Una vez aplicado el pulso de RF la magnetización  $M_z$  tiende a regresar a su estado de equilibrio.

El tiempo para el restablecimiento completo de la magnetización longitudinal depende directamente de la constante de tiempo  $T_1$  como lo indica la ecuación (1.1). Por ejemplo, si se considera que  $t = 3T_1$ , el vector de magnetización longitudinal se restablece al 95 % de su estado de equilibrio. En cambio, si  $t$  es mayor que  $5T_1$ , se considera que la muestra casi ha regresado completamente a su estado de equilibrio. A  $T_1$  se le conoce también como el tiempo de relajación espín – red debido a que el estado de equilibrio es alcanzado a través de un intercambio de energía con sus alrededores o la red en el cual están contenidos los espines. La constante de relajación  $T_1$  representa una medida de rapidez con que la energía es transferida desde los núcleos, a la red durante las colisiones aleatorias entre moléculas. El término, “tiempo de relajación longitudinal” se refiere al hecho de que  $T_1$  caracteriza el comportamiento de la componente  $M_z$  del momento magnético en la proyección longitudinal al campo magnético  $B_0$ .

Los tejidos biológicos tienen valores de  $T_1$  que se encuentran en el rango de aproximadamente 50 ms hasta unos pocos segundos. Los valores reales dependen de la clase de núcleos que son estimulados y de su ambiente físico químico, incluyendo la intensidad del campo magnético empleado. Así,  $T_1$  tiene valores del orden de segundos para los líquidos, del orden de minutos para un sólido, debido a que la redistribución magnética ocurre más rápidamente en los líquidos por la movilidad de las moléculas y

por su rapidez en la transferencia de energía térmica. Sin embargo, los líquidos puros tienen valores de  $T_1$  mayores que los líquidos impuros, tales como las soluciones salinas.

#### 1.4.2 Tiempo de relajación transversal o espín – espín $T_2$

Inmediatamente, después de la excitación todos los protones precesan en fase en la componente transversal del vector de magnetización. Sin embargo, debido a las interacciones entre los espines se producen cambios aleatorios del campo magnético local, por lo que la frecuencia de precesión fluctúa aleatoriamente, originando un desfase entre los espines y por consiguiente, la componente de la magnetización transversal  $M_{xy}$  decae exponencialmente como una función del tiempo cuya representación matemática se expresa en la ecuación (1.2):

$$M_{xy} = M_0 \exp(-t / T_2) \quad (1.2)$$

Si se considera que  $t = T_2$  en la ecuación (1.2) se obtiene que  $M_{xy} = 0.37 M_0$ . Esto significa que el valor de  $T_2$  es la constante de tiempo asociada a la curva exponencial de la magnetización transversal  $M_{xy}$  cuando decae al 37% de su valor inicial. En un período de tres veces este valor  $T_2$ , la magnetización transversal casi ha desaparecido, como lo ilustra la Figura 1.7 (a) El tiempo que caracteriza la relajación de la magnetización transversal es conocido como tiempo de relajación espín – espín que representa de cierta manera una medida de cuanto tiempo los núcleos resonantes permanecen magnetizados transversalmente, por lo que también se le conoce como tiempo de relajación transversal e indica el desfase entre los espines de la magnetización neta en el plano X – Y.

Si se utiliza una bobina para detectar la medida de la magnetización en el plano transversal, la señal inducida tendrá una componente básica a la frecuencia de Larmor, y la magnetización ocurrirá a esta frecuencia. Por otro lado, si solamente los factores que afectan al desfase son la interacción espín – espín, la envolvente de la señal decaerá en amplitud con una constante de tiempo  $T_2$ . Sin embargo, otro factor, debido a las inhomogeneidades del campo magnético, origina un desfase adicional. Por lo que la envolvente de la señal decae con una constante de tiempo menor que  $T_2$  y se conoce comúnmente como  $T_2^*$ , representado en la Figura 1.7

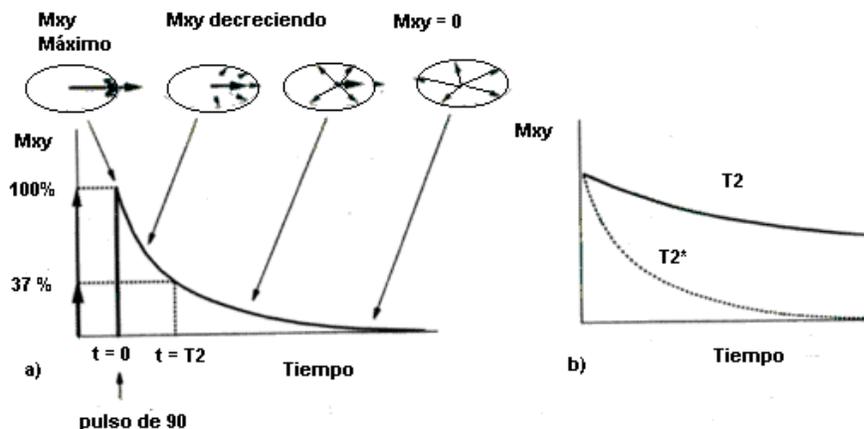


Figura 1.7 a) Decaimiento exponencial del vector de magnetización transversal  $M_{xy}$  respecto del tiempo b) Curvas representativas de  $T_2$  y  $T_2^*$ .

El tiempo  $T_2$  es muy corto en sólidos (del orden de micro segundos) ya que sus moléculas están fijas por lo que mantienen las variaciones de campo locales, produciendo una pérdida rápida de la coherencia mientras que en los líquidos el tiempo es mayor (segundos). En los tejidos biológicos los valores de  $T_2$  se encuentran en un intervalo que varia desde 40 milisegundos hasta 1 segundo. Las medidas de  $T_2$  y  $T_1$  que se describen en la Tabla 1.2 son los valores promedio que se encuentran en el tejido.

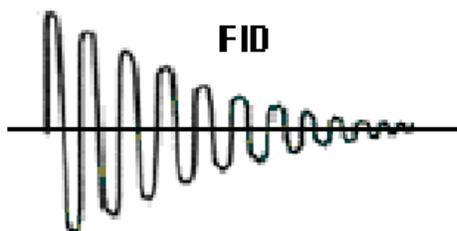
Tabla 1.2  
Valores de  $T_1$  y  $T_2$  para diferentes tejidos

Tejido	$T_1(0.5 T)$ ms	$T_1(1.5 T)$ ms	$T_2$ ms
Grasa	210	260	80
Músculo	550	870	45
Materia blanca	500	780	90
Materia gris	650	900	100

Es importante señalar que las ecuaciones (1.1) y (1.2) son en realidad la solución de las ecuaciones diferenciales de Bloch que representan el fenómeno físico de Resonancia Magnética que se describen con mayor detalle en el Apéndice B.

### 1.5 LA SEÑAL DE DECAIMIENTO LIBRE INDUCIDO (FID)

Cuando ocurre el proceso de relajación, la energía liberada por cada uno de los núcleos excitados es detectada mediante una bobina receptora localizada en el plano transversal, conocida comúnmente como señal de decaimiento libre inducido (FID) cuya representación gráfica se muestra en la Figura 1.8, presentando un decaimiento gradual en amplitud con respecto al tiempo.



**Figura 1.8 Representación de la señal de decaimiento libre inducido, conocida comúnmente como Free Induction Decay (FID)**

Esta señal de decaimiento es muy importante porque presenta las siguientes características:

- Los núcleos excitados oscilan a la frecuencia de Larmor.
- Tiene una magnitud inicial relacionada con la densidad de núcleos detectados.
- Disminuye en amplitud con el tiempo, principalmente como una función de los procesos de relajación transversal.
- En general, la duración de la señal es más corta que el tiempo de relajación  $T_1$ .
- La señal de relajación se detecta por medio de una bobina en la que se induce una corriente, generando una señal de RM. El fenómeno observado es conocido como la resonancia magnética nuclear.

En términos generales la señal de RM es una señal analógica y se mide con un convertidor analógico-digital, para obtener una versión digital de la señal para su almacenamiento y post procesado. La conversión del dominio temporal al dominio de las frecuencias se realiza utilizando el algoritmo de la Transformada Rápida de Fourier (FFT). Esta transformación produce una desventaja, porque al utilizar la Transformada de Fourier impide la posibilidad de relacionar directamente las intensidades con el número de núcleos. Sin embargo, la intensidad de la señal a una cierta frecuencia dada se puede comparar con otra intensidad a otra frecuencia, dentro de la misma medición. Cualquier

señal puede ser descrita en términos de sus componentes de frecuencia espacial o temporal. El espectro de frecuencias es esencialmente una representación gráfica de la señal. La distribución espacial de la densidad nuclear y particularmente las propiedades de la relajación forman las bases de la producción de las imágenes de RM [13,14,26].

Esta señal decae en amplitud a una velocidad que depende del desfase de los núcleos, es decir, a una velocidad relacionada con  $T_2$ . Debido a la buena coherencia de los espines individuales en los líquidos se obtiene una señal de decaimiento libre inducido mayor que la que se puede representar como una onda senoidal o una banda angosta de frecuencias de ondas senoidales superpuestas.

### 1.6 CONSTRUCCIÓN DE LA IMAGEN EN RESONANCIA MAGNÉTICA

Las señales emitidas por el sujeto de estudio contienen la información espacial necesaria de los distintos tejidos, con las que se obtiene la imagen, esto se realiza por tres procedimientos distintos, denominados *excitación selectiva o selección de corte*, *codificación de frecuencia* y *codificación de fase*, con el propósito de obtener la imagen se selecciona primero el corte, enseguida la señal es codificada a través de los ejes de la imagen mediante gradientes de campo magnético. [3,4,26].

Los gradientes de campo magnético se activan brevemente como pulsos en momentos perfectamente sincronizados durante una sesión de RM y se utilizan con la finalidad de modificar el campo magnético principal ( $\mathbf{B}_0$ ), mediante bobinas conductoras que se encuentran dentro de la cavidad del imán. Se activan corrientes eléctricas a través de las bobinas de gradiente induciendo un campo magnético, de tal manera que la intensidad de este campo magnético se puede superponer, ya sea en forma constructiva o destructiva, a la intensidad del campo magnético principal ( $\mathbf{B}_0$ ); esto se realiza generalmente en forma lineal, de tal manera que la frecuencia de precesión de los núcleos es predecible y a esto se le conoce como codificación espacial. En otras palabras, estos núcleos experimentarán un cambio en la intensidad y en su frecuencia de precesión debido a la manipulación de los gradientes. Así, se puede conocer mediante la precesión la posición de los núcleos a lo largo de un gradiente en función de su frecuencia de precesión. En la Tabla 1.3 se muestra los cambios de la frecuencia a lo largo de un gradiente lineal que altera o modifica la intensidad del campo magnético en un Gauss por centímetro (1G/cm). Es importante señalar que 1 Tesla es equivalente a 10 000 Gauss.

Tabla 1.3 Valores de los cambios de la frecuencia y de la intensidad del campo magnético principal a lo largo de un gradiente lineal en un campo magnético de 1 Tesla.

Posición en el gradiente	Intensidad del campo	Frecuencia de Larmor
2cm a la der. del isocentro	10002 G	42.5785 MHz
1cm a la der. del isocentro	10001 G	42.5742 MHz
En el isocentro	10000 G	42.5700 MHz
1cm a la izq. del isocentro	9999 G	42.5657 MHz
2cm a la izq. del isocentro	9998 G	42.5614 MHz
10cm a la izq. del isocentro	9990 G	42.5274 MHz

La magnitud de un gradiente se interpreta como la razón de cambio del campo magnético con respecto a la distancia. Los sistemas de IRM, de uso médico, generalmente tienen tres bobinas de gradientes conductoras situadas dentro de la cavidad del imán y se denominan en función de la posición del eje por el cual actúan. Estos gradientes se simbolizan como:  $G_x$ ,  $G_y$  y  $G_z$ , al gradiente  $G_z$  se le suele orientar en la misma dirección del campo magnético principal  $B_0$  (Figura 1.9).

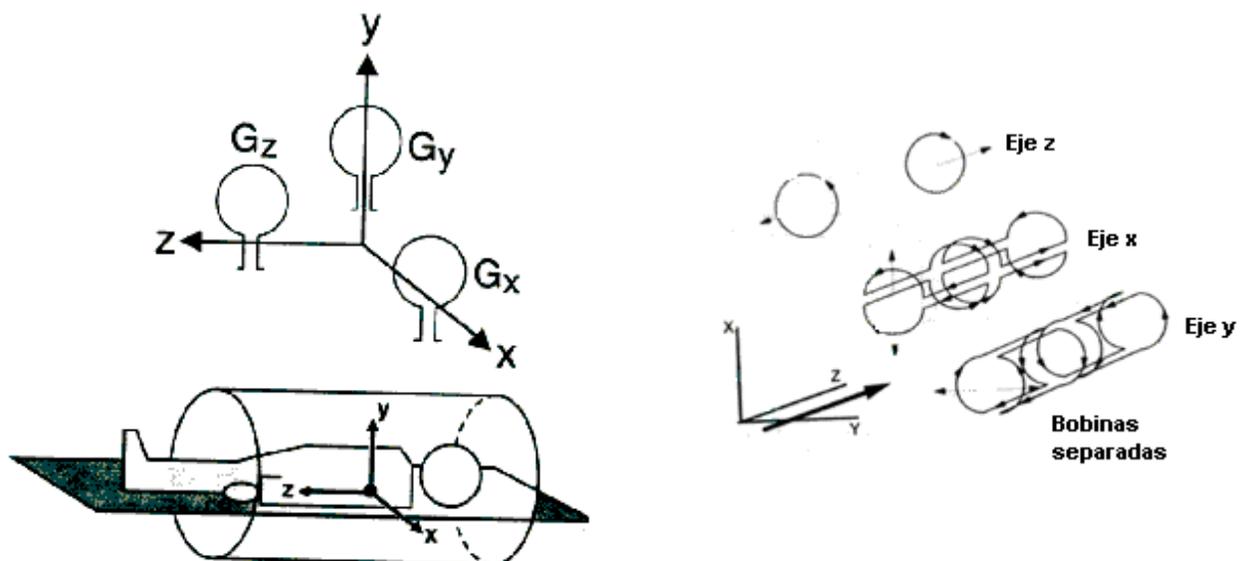


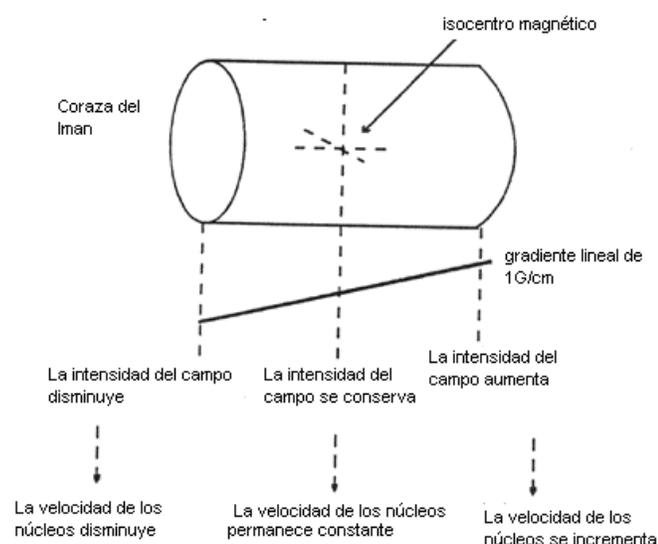
Figura 1.9 Gradientes de codificación espacial

- El gradiente Z altera la intensidad del campo magnético y la frecuencia de precesión de los núcleos a lo largo del eje Z del imán seleccionando cortes en la dirección Z.
- Los gradientes X y Y realizan la misma función pero seleccionando cortes sobre sus ejes correspondientes.

Los cortes oblicuos se realizan mediante cualquier combinación de dos de los gradientes mencionados. Además, estos gradientes realizan tareas muy importantes durante una secuencia de pulsos, se emplean para desfasar o reenfasar a los momentos magnéticos de los núcleos, por lo que también son conocidos de la siguiente manera:

- a) El gradiente de selección de corte (**G<sub>s</sub>**)
- b) El gradiente de codificación de la frecuencia o de lectura (**G<sub>f</sub>**)
- c) El gradiente de codificación de la fase (**G<sub>θ</sub>**)

En el interior de la cavidad del imán existe un punto central que indica la intersección de los tres ejes de los gradientes llamado isocentro magnético, (Figura 1.10). En este punto la intensidad del campo magnético permanece constante aún cuando se activan los gradientes. Cuando los gradientes se aplican, generalmente la intensidad del campo magnético principal se modifica con relación al del isocentro dependiendo de la intensidad del campo magnético principal.



**Figura 1.10 Representación del isocentro magnético en la cavidad del imán.**

La pendiente del campo magnético resultante (**Gradiente +  $B_0$** ) es la amplitud del campo magnético local y determina la razón de cambio de la intensidad del campo magnético a lo largo del eje del gradiente. La intensidad del campo resultante en dos puntos depende de la inclinación de la pendiente; mientras mayor sea la pendiente el valor de la intensidad del campo resultante será más pronunciado y esto tendrá una consecuencia inmediata en la frecuencia de precesión de los núcleos entre estos dos puntos como se observa en la Figura 1.11

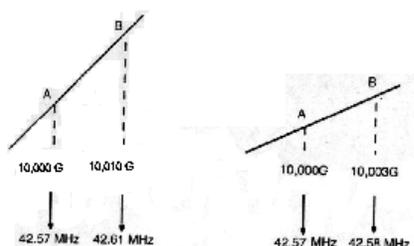


Figura 1.11 Variación de las pendientes y de sus intensidades de campo

## 1.7 SELECCIÓN DE CORTE

Una vez que se introduce al sujeto en la maquina de RM, en presencia del campo magnético homogéneo, el objetivo principal es seleccionar o examinar un corte específico y se realiza superponiendo gradientes combinados con un pulso de RF modificando la frecuencia de precesión de los núcleos en la dirección deseada; es decir un punto específico en la dirección del gradiente tiene una frecuencia de precesión específica. Para seleccionar un corte se transmite un pulso de RF en un cierto ancho de banda de frecuencias que coincidan con la frecuencia de Larmor de los espines. Los núcleos situados fuera del corte seleccionado no resonarán porque su frecuencia de precesión es diferente. Por lo tanto el corte seleccionado del tejido en estudio es excitado y localizado en una secuencia de pulsos, Figura 1.12.

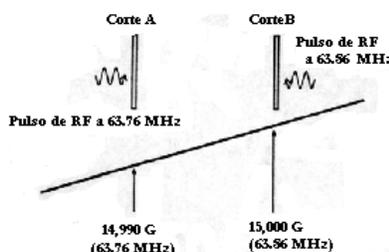
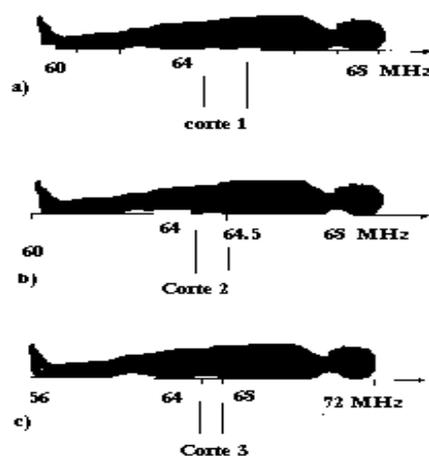


Figura 1.12 Representación del corte de selección excitado.

En la Figura 1.13, se puede observar cómo la magnitud del campo magnético aumenta en diferentes secciones transversales desde los pies a la cabeza. De esta manera, los protones en los diferentes cortes experimentan distintos campos magnéticos y por consiguiente tienen frecuencias de precesión diferentes. Los gradientes de campo se pueden superponer en cualquier dirección con el objeto de poder definir los cortes transversales en cualquier plano (sagital, coronal o axial) sin necesidad de mover al paciente. Al gradiente de campo que permite examinar un corte específico se le conoce también como gradiente de selección de corte. Además permite seleccionar el grosor o espesor del corte de dos maneras distintas:

- a) Si se utiliza un cierto ancho de banda en lugar de enviar un pulso de RF específico, es decir, un rango amplio de frecuencias, cuanto más grande sea este rango, más grueso será el corte en el que serán excitados los protones; si se usa un pulso de RF, con frecuencias que van desde 64 a 65 MHz, se obtendrá un grosor de corte 1 (Figura 1.13a); sin embargo, si se varía el rango de las frecuencias de 64 a 64.5, los protones resonarán en un corte más pequeño, corte2 (Figura 1.13b).
- b) La segunda manera es dejar el mismo ancho de banda, para modificar la pendiente del gradiente de campo, por lo que el grosor del corte también se modificará (Figura 1.13c).



**Figura 1.13** En a) y en c) el pulso de RF tiene el mismo ancho de banda, con frecuencias entre 64 y 65. En b) El grosor del corte es más fino debido a la mayor diferencia del gradiente de campo.

Una vez que se ha seleccionado la posición y el grosor de corte se necesita conocer qué punto del corte origina una determinada señal; es decir, alguna información que permita construir la imagen. Para esto se aplican los pulsos de RF llamados gradiente de codificación de las frecuencias y gradiente de codificación de la fase respectivamente. Esto generará como resultado final una mezcla de diferentes señales, [3,4].

### 1.8 CODIFICACIÓN DE LA FASE Y LA FRECUENCIA

Inmediatamente de la selección del corte, su señal debe ser localizada en ambos ejes de la imagen. Esta señal generalmente se localiza a través del eje longitudinal anatómico por el proceso conocido como codificación de la frecuencia mediante la aplicación de su gradiente alterando la intensidad del campo magnético de forma lineal y produciendo una diferencia en la frecuencia o corrimiento de la señal a lo largo de su eje [3,4,25,26]. Por lo que, la señal puede ser localizada en este eje de acuerdo a su frecuencia, indicado en la Figura 1.14.



**Figura 1.14 Núcleos precesando a las frecuencias x, y, y z respectivamente**

La dirección de la codificación de la frecuencia es seleccionada por el operador, pero generalmente se realiza a lo largo del eje longitudinal anatómico o eje largo.

- En imágenes coronales y sagitales, el eje longitudinal anatómico coincide con el eje Z del imán y por consiguiente, el gradiente Z codifica a la frecuencia.
- En imágenes axiales, el eje longitudinal anatómico usualmente coincide con el eje horizontal del imán, por lo que el gradiente X ejecuta la codificación de la frecuencia.

### 1.8.1 El gradiente de codificación de la fase

El gradiente de codificación de fase se activa inmediatamente después de que se haya desactivado el pulso de excitación de RF, con lo que la frecuencia de Larmor pasa a depender de la posición espacial en la dirección de codificación de fase. El gradiente de codificación de fase se aplica en un tiempo muy corto en la dirección del eje X, cuyos protones precesan con diferentes frecuencias, de tal forma que una vez que se aplica este gradiente los protones retornan a sus frecuencias de precesión iniciales. Sin embargo, debido a este gradiente de codificación de fase, los protones y sus correspondientes señales están desfasadas, por lo cual éstas señales se pueden detectar fácilmente (Figura 1.15).

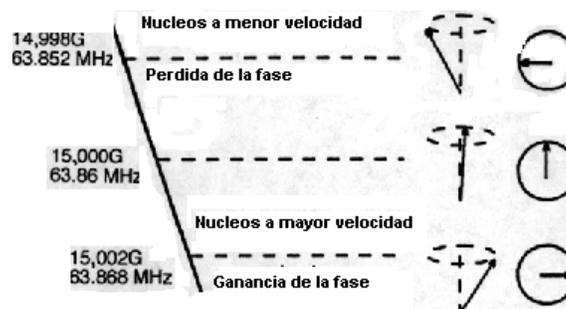


Figura 1.15 Gradiente de codificación de la fase

## 1.9 SECUENCIAS DE PULSOS

En la actualidad la mayoría de los equipos clínicos de RM están equipados con secuencias rápidas de eco de gradiente, de eco de espín, ecoplanar, entre otras, que son técnicas que se emplean con mucha frecuencia y de fácil manipulación por los médicos radiólogos y técnicos que operan los equipos de RM, en estudios de diagnóstico clínico.

Hoy en día existen en el mercado equipos que proporcionan una amplia variedad de secuencias de pulsos diseñadas para ciertos propósitos específicos con una gran aplicación en la medicina clínica para diagnóstico; cada una de estas secuencias se emplea de acuerdo al estudio que se desee realizar. Algunas de estas secuencias de uso común son: la secuencia espín eco o eco de espín (SE Spin - Eco), que se puede dividir

en  $T_1$ ,  $T_2$ , la secuencia de inversión de recuperación (IR), la secuencia eco de gradiente y las secuencias para estudio de Angio-resonancia.

Sin embargo una de las secuencias de mayor importancia es la secuencia EPI o ecoplanar (del inglés, Echo Planar Imaging), cuya aplicación se realiza generalmente en estudios funcionales de Difusión, Perfusión, entre otros, como se mencionó anteriormente.

El interés especial en este trabajo consiste en la adquisición de imágenes de resonancia magnética pesadas a difusión mediante una secuencia EPI, de estructuras subcorticales en pacientes de una enfermedad neurodegenerativa y compararlas con las imágenes de los sujetos control. Por esta razón es importante entender en forma precisa los procesos que hacen de EPI una secuencia de imagen única. Para ello es importante entender las características esenciales de las secuencias: Espín Eco (SE), Eco de gradiente (Gradient Recall Echo, GRE), y el concepto del espacio k que se describen a continuación.

### **1.9.1 Secuencia Espín Eco (SE)**

La secuencia de pulsos eco de espín o de espín eco (SE, del inglés, Spin-Echo) propuesta inicialmente por Hahn para estudios en espectroscopía de resonancia magnética nuclear en el año de 1950 es una de las más comunes en la RM clínica. Esta secuencia está compuesta básicamente por dos pulsos de RF: uno de  $90^\circ$  y otro de  $180^\circ$  respectivamente. El primer pulso establece una magnetización transversal de tal manera que al término de la aplicación del pulso de  $90^\circ$  los espines tienden a realinearse a su estado de equilibrio debido a la presencia del campo magnético principal  $B_0$ , por consiguiente los momentos magnéticos comienzan a desfasarse. Después de un periodo igual a la mitad del tiempo de eco ( $TE/2$ ) se aplica un segundo pulso de  $180^\circ$  cuyo objetivo es colocar nuevamente en fase a los momentos magnéticos y de esta manera generar un eco a un tiempo TE. El término TE representa al tiempo de eco, y se define como el tiempo que transcurre entre el pulso de  $90^\circ$  y el eco (Figura 1.16), [6,24, 27]

La expresión matemática de la señal en técnicas de imagen de eco de espín para un vóxel con parámetros de tejido  $T_1$ ,  $T_2$  y  $N(H)$ , es la siguiente:

$$S_{SE}(TE, TR) = N[H] \left[ 1 - 2e^{-\frac{(TR-TE/2)}{T_2}} + e^{-\frac{TR}{T_1}} \right] e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (1.3)$$

En esta ecuación la expresión de la señal de eco de espín se puede ver como el producto de tres factores:  $N[H]$  es el factor de la densidad de espines, el término  $\left[ 1 - 2e^{-\frac{(TR-TE/2)}{T_2}} + e^{-\frac{TR}{T_1}} \right]$  es el factor  $T_1$  y el término  $e^{-\frac{TE}{T_2}}$  es el factor  $T_2$ .

El factor de densidad de espines  $N[H]$  es proporcional al número de núcleos de hidrógeno por unidad de volumen en la muestra, contribuye en un factor fijo y es independiente de los valores de TE y TR de la señal en cada vóxel. Como el tiempo de repetición TR es el parámetro dominante de selección por el usuario que aparece junto a  $T_1$  en el factor  $T_1$ , controla la magnitud de la ponderación en  $T_1$  de la secuencia de pulsos de eco de espín. Asimismo, al ser el tiempo de eco TE el único parámetro que está relacionado con  $T_2$  es el que controla la magnitud de ponderación en  $T_2$  de la señal de eco de espín para cada vóxel.

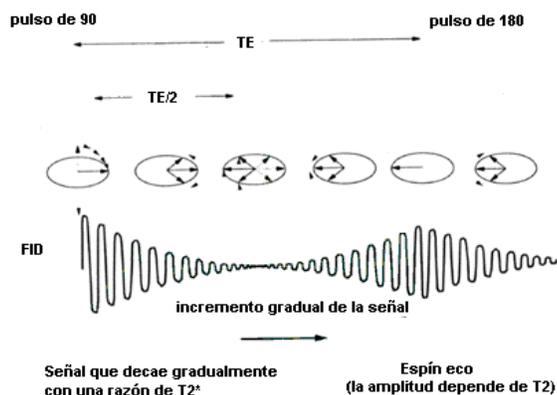


Figura 1.16 Secuencia Espín Eco (SE)

El tiempo de repetición TR se define como el intervalo de tiempo que existe entre dos secuencias de pulsos, [10,24,27,28], (por ejemplo, desde un pulso de 90° al siguiente

pulso de 90°). Los tiempos TR y TE son parámetros de gran importancia para la obtención de las imágenes y son manipulados por el operador del equipo.

Es decir, para obtener una imagen de RM es necesario modificar o variar los valores de los parámetros TE y TR para resaltar los efectos de los factores de ponderación  $T_1$ ,  $T_2$  o densidad de espines ya que de esta manera se realizan los protocolos del resonador, a este proceso se le llama definir la secuencia que permite controlar la manera en la cual se desea que trabaje el sistema.

El tiempo total de la secuencia de pulsos (TS) de esta técnica se representa por la siguiente expresión:

$$TS = \alpha(TR)(No. \text{Total de codificación de las fases})$$

Se ha encontrado experimentalmente que para un TR de 2 a 3 segundos y codificación de la fase de 128 a 256, en veinte cortes, el tiempo de adquisición (TS) es de aproximadamente de 2 a 3 minutos

### **1.9.2 Secuencia Eco de gradiente (GRE)**

En la técnica de imagen de eco de gradiente se adquieren imágenes en tiempos totales mucho menores que los necesarios en las secuencias de imágenes convencionales de eco de espín. Esta secuencia fue introducida por Hasse y colaboradores en el año de 1985. La idea básica del empleo de estas secuencias consiste en sustituir los pulsos de recuperación de fase de 180 grados utilizados para formar ecos en las secuencias de espín eco convencionales mediante las inversiones de los gradientes, en particular el de codificación de frecuencia o de lectura (Figura 1.17). El lóbulo inicial negativo del gradiente de codificación de frecuencia desfasa la magnetización transversal; al invertirlo como lóbulo positivo, se produce una recuperación de fase en las componentes reversibles de la magnetización transversal, con lo que se forma un eco en el tiempo TE cuando el área situada bajo el lóbulo positivo del gradiente de codificación de frecuencia equivale a la superficie situada bajo el lóbulo negativo. Las restantes manipulaciones de gradientes usadas en imágenes de eco de gradiente coinciden con las de eco de espín.

Al igual que en la técnica anterior, la secuencia básica de pulso de eco de gradiente debe repetirse varias veces (por ejemplo de 128, 192 o 256, según la resolución espacial que se desee en la dirección de codificación de fase para formar una imagen.).

La siguiente expresión matemática representa una señal de imagen mediante la técnica de eco de gradiente:

$$S_{EGSS}(\theta, TE, TR) = N[H]e^{-TE/T_2^*} \frac{[1 - e^{-TR/T_1}] \text{sen} \theta e^{-TE/T_2}}{[1 - e^{-TR/T_1} e^{-TR/T_2} - (e^{-TR/T_2} - e^{-TR/T_2^*}) \cos \theta]} \quad (1.4)$$

La señal de eco de gradiente de cada vóxel es una función de cuatro parámetros de vóxel intrínseco relativos al tejido;  $N[H]$ ,  $T_1$ ,  $T_2$  y  $T_2^*$ , además del TR, TE y  $\theta$  que son parámetros independientes y son seleccionados por el operador. Los dos primeros términos de esta expresión de la señal son semejantes a los factores de densidad de espines y  $T_2$  de las imágenes de eco de espín, sustituyendo  $T_2$  (en el factor  $T_2$  de la secuencia SE) por  $T_2^*$  (para eco de gradiente), ya que  $T_2^*$  rige la declinación de la magnetización transversal en las imágenes de eco de gradiente. Los otros dos factores de esta expresión en la señal muestran una dependencia más compleja con los parámetros de tejido intrínsecos  $T_1$  y  $T_2$  y con los parámetros TR y  $\theta$ .

En otras palabras, la secuencia eco de gradiente utiliza un pulso de radiofrecuencia variable por lo que el vector de magnetización puede tomar diferentes valores a cualquier ángulo; generalmente estos pulsos de RF son menores de  $90^\circ$  por lo que se obtiene una componente transversal del vector de magnetización. Al aplicar el pulso se genera una señal desfasada en el tiempo debido a las inhomogeneidades locales del campo magnético; este desfaseamiento que se representa por  $T_2^*$  indica una señal más corta en el tiempo; posteriormente se aplica el gradiente para regresar a fase los momentos dipolares magnéticos y de esta manera adquirir la señal común que permite obtener información de los parámetros  $T_1$  y  $T_2$ , [4,6,10,24].

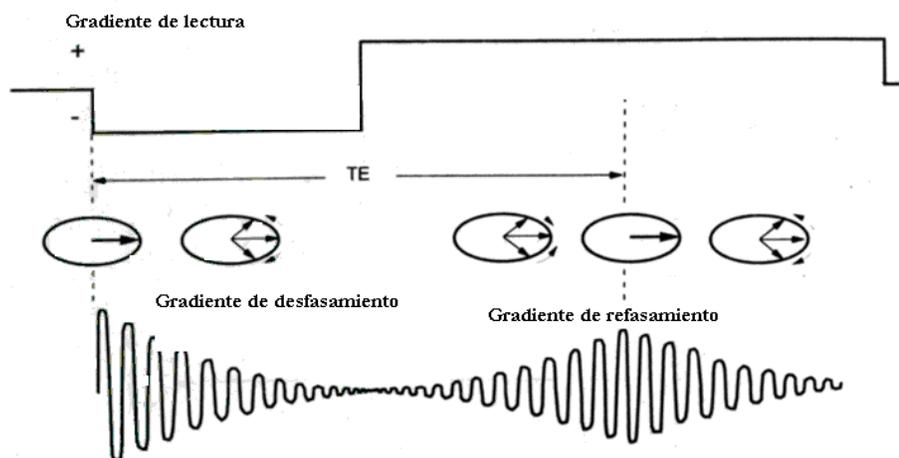


Figura 1.17 Secuencia de Eco de Gradiente (GRE)

### 1.9.3 Concepto del espacio $k$

El espacio  $k$  es un término que se menciona frecuentemente en las secuencias de pulsos de Resonancia Magnética para la obtención de las imágenes. El espacio  $k$  o de frecuencias generalmente se representa en forma rectangular por dos ejes perpendiculares entre sí, al eje horizontal se le conoce como el eje de las fases y al eje vertical es el eje de las frecuencias (Figura 1.18). El espacio  $k$  proporciona información de la frecuencia de las señales que provienen del tejido del sujeto y ésta a su vez es almacenada.

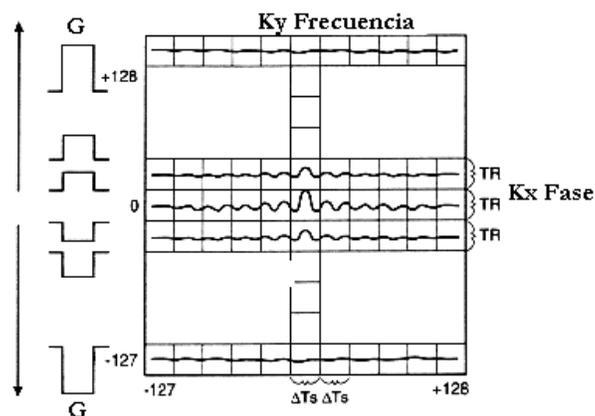
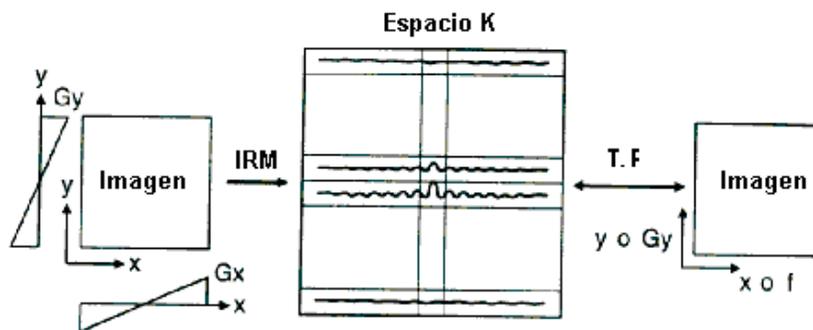


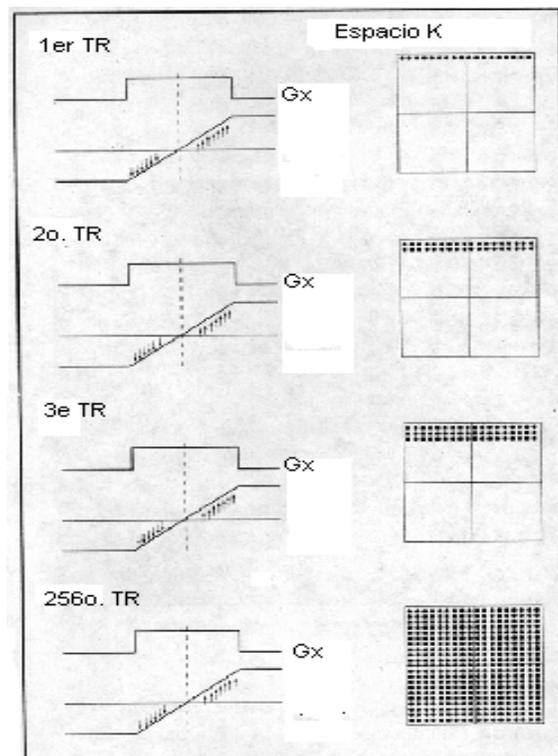
Figura 1.18 Representación del Espacio  $k$

En términos más simples, el espacio k es el lugar donde se almacenan los datos “crudos” que se adquieren mediante una secuencia de pulsos a los cuales se les aplica una Transformada de Fourier para transformarlos a la imagen, esto está representado en la Figura 1.19. A las coordenadas del espacio k se les denomina frecuencias espaciales, y se miden en ciclos por unidad de longitud.



**Figura 1.19 Procesamiento de la imagen mediante la TF al espacio k**

Cada una de las líneas del espacio k se adquieren mediante la aplicación del gradiente de codificación de frecuencia, también conocido como el gradiente de lectura, al cual corresponde un valor del gradiente de codificación de la fase; es decir, existe una relación entre estas dos variables, por consiguiente a cada valor de la frecuencia se le asigna un valor de fase. El método por el cual el espacio k se llena tiene un efecto directo en la apariencia de la imagen. Por ejemplo, en una secuencia espín eco convencional, una de las líneas del espacio k se llena mediante un período de tiempo equivalente a un tiempo de repetición TR. En otras palabras, una vez codificada la frecuencia y la fase, la línea del espacio k se llena y esto generalmente se realiza de arriba hacia abajo. Por ejemplo, si se usa una secuencia espín eco que requiere de 256 pasos de la codificación de la fase, el TR se debe de repetir 256 veces para cada imagen, es decir cada línea del espacio k se llena por cada uno de los pasos de codificación de la fase. Además este proceso se realiza de manera secuencial, esto significa que cada línea se llena de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo, representado en la Figura 1.20.



**Figura 1.20** Espacio k para una secuencia espín eco convencional

Por otra parte, se debe señalar que la información de la posición dentro del espacio k no corresponde a la posición espacial en la imagen; es decir, la información en la esquina superior derecha del espacio k no representa la esquina superior derecha de la imagen. Es decir en el centro del espacio k se codifican las propiedades generales de una imagen, mientras que en las regiones apartadas del centro del espacio k contienen la información codificada sobre los detalles finos de la imagen, así las frecuencias espaciales bajas y a las frecuencias espaciales altas representan la forma global de un objeto y su detalle, respectivamente. En otras palabras, la transición desde las estructuras generales al detalle fino se produce de forma gradual, desde el centro del espacio k a los bordes.

Por lo que una imagen de RM producida a partir de solamente frecuencias espaciales bajas aparecerá de forma borrosa, mientras que si sólo se tienen frecuencias espaciales altas, la imagen asociada posee una resolución espacial mayor, es decir, cada línea del espacio k contiene información de la imagen completa, por lo que en términos generales, se puede señalar que no existe una relación directa entre la imagen y su matriz de datos codificada.

### 1.9.4 Secuencia EPI (Echo Planar Imaging )

En principio los estudios de Resonancia Magnética funcional, RMf, se pueden realizar con el sistema de imágenes convencionales y con secuencias rápidas de eco de gradiente, sin embargo hoy en día existe una familia de secuencias muy importante que posee características excepcionales que las hacen diferentes de las demás, ya que presenta una extraordinaria resolución temporal utilizando un sistema de gradientes intensos para la adquisición de las imágenes en tiempos rápidos, esta secuencia fue propuesta por Sir Peter Mansfield en el año de 1977 dándole el nombre de EPI o secuencia ecoplanar.

La secuencia EPI comienza con un pulso de RF de sección de corte, de la misma manera que las secuencias convencionales de eco de espín y de eco de gradiente. Inmediatamente después de la excitación se utiliza un gradiente de lectura oscilante para enfocar de forma rápida y repetitiva una serie individual de ecos de codificación de fase, es decir por cada gradiente de lectura se adquiere una línea diferente del espacio mediante la aplicación de un nuevo gradiente de codificación de fase entre cada lectura. EPI utiliza gradientes de lectura positivos y negativos para recoger líneas de datos separadas de codificación de fase de cada imagen. Cada nueva línea de datos de la imagen se debe invertir antes de la reconstrucción. Para ello, se debe invertir rápidamente el gradiente de lectura desde su máximo positivo a su máximo negativo 128 veces durante una única declinación de  $T_2^*$ . Durante cada inversión del gradiente  $G_x$ , se produce un eco de gradiente. Cada lóbulo del gradiente de lectura o de presentación de datos situado por encima o por debajo de la línea base (Figura 1.17), corresponde a una línea independiente  $k_y$  del espacio  $k$ .

El sistema de EPI permite obtener gradientes más intensos y una adquisición de datos con mayor rapidez, consiguiendo reconstruir una imagen completa entre 25 y 60 ms. No obstante, se puede utilizar un TR de 1 a 3 segundos que permite la recuperación de la magnetización longitudinal.

La secuencia EPI tiene una mayor resolución temporal que las imágenes convencionales, lo que supone una ventaja directa para estudios de RMf debido a que se puede coleccionar

un conjunto de datos de imagen completo en 60 ms que permite estudiar el encéfalo completo en 2 a 3 segundos entre 15 a 20 cortes aproximadamente. Esta técnica de imagen tiene la particularidad de obtener la información necesaria para la adquisición de las imágenes de forma casi instantánea en los estudios de IRM. Además, la colección rápida de conjuntos completos de datos de RMf minimiza la posibilidad de movimientos del individuo. Otra ventaja de esta técnica en comparación con las técnicas rápidas de eco de gradiente es que tiene una mejor Relación Señal Ruido (RSR). Las técnicas rápidas de eco de gradiente utilizan un TR de 60 a 75 ms y suelen tener grandes efectos de saturación de RF que disminuyen la RSR. Sin embargo, el TR de la RMf ecoplanares oscila entre 130 y 6000 ms, lo que ofrece más tiempo para que se recupere la magnetización longitudinal, reduciendo la saturación de la señal y aumentando la RSR.

La idea básica de esta técnica es llenar el espacio k en un solo disparo de radiofrecuencia (**single shot EPI**) con el gradiente de lectura durante un decaimiento  $T_2^*$  o en múltiples disparos (**multishot EPI**) usando excitación múltiple. Un disparo simple de EPI permite pulsos oscilatorios del gradiente de codificación de la frecuencia llenando completamente el espacio k después de un pulso simple de RF.

Por lo regular, las magnitudes de los gradientes son de 20 mT/m y se incrementan en menos de 300  $\mu$ s (Figura 1.21), dependiendo de las características de los equipos. Además, se requiere usar computadoras extremadamente rápidas para poder manipular el procesamiento digital de las señales de una manera instantánea.

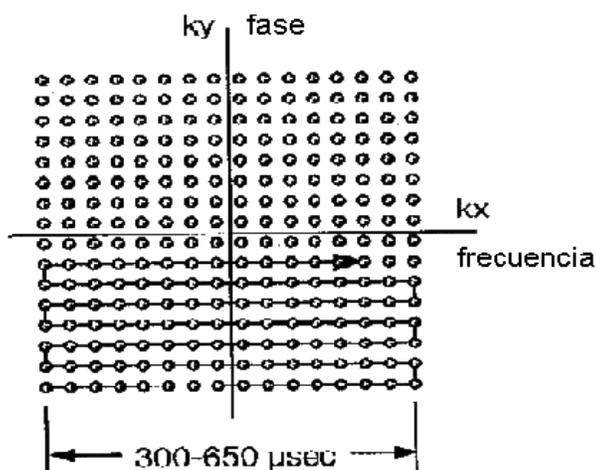


Figura 1.21 Llenado del espacio k con la secuencia EPI

En la Figura 1.22 se muestra cómo se registran los datos de una secuencia EPI durante un simple TR. El gradiente de la frecuencia oscila rápidamente en amplitud desde la parte positiva a la negativa, formando un tren de ecos (ETL). En cada eco, este tren codifica la fase una manera diferente debido a la forma en que se detecta la señal. En la Figura 1.23b se muestra como se registran o colectan los datos de la imagen en el espacio k; al inicio del tren de ecos esta adquisición se realiza de la esquina izquierda del espacio k y continua el barrido hacia abajo, como lo indican las flechas. A cada oscilación del gradiente de lectura le corresponde una línea de los datos de la imagen y cada señal detectada por la codificación de la fase corresponde a una transición de una línea a la siguiente. La más importante diferencia EPI y una secuencia espín eco es la manera en que se adquieren las múltiples líneas de la imagen durante un solo TR.

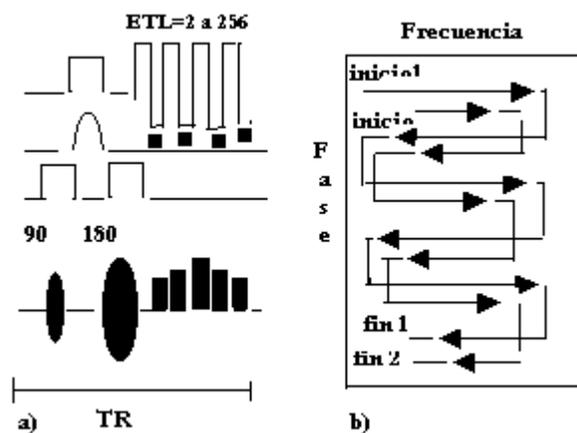


Figura 1.22 a) Secuencia EPI b) Adquisición de los datos en el espacio k

El tiempo de exploración  $TS$  para una secuencia EPI está dada por:

$$TS \propto (TR) \frac{(No. Total de codificación de las fases)}{ETL} = TR (No. de disparos)$$

Es decir, el tiempo de exploración para la secuencia EPI es proporcional al tiempo de repetición  $TR$  multiplicado por el número de codificación de la fase, e inversamente proporcional a la longitud del tren de ecos, [3,4,10,11,24,27].

**CAPÍTULO II**  
**FENÓMENO DE DIFUSIÓN**  
**E**  
**IMÁGENES DE DIFUSIÓN POR RESONANCIA**  
**MAGNÉTICA**

### INTRODUCCIÓN

En términos generales la difusión molecular se refiere a los desplazamientos aleatorios de las moléculas de agua debidos a la energía térmica que poseen, la cual se disipa en forma de energía cinética (*movimiento browniano*). El concepto de difusión se introdujo por primera vez cuando se observó la vibración y la traslación de las moléculas de una gota de tinta en un vaso con agua, esparciéndose gradualmente en todo el volumen de agua. En RM para que se detecten estos pequeños movimientos, se aplican intensos gradientes para sensibilizar la adquisición de la imagen ponderada a difusión, generando que las moléculas que atraviesan estos gradientes de campo, experimenten un cambio de fase que depende de su dirección y de su velocidad. Estos cambios de fase vistos como grupos locales de espines pueden actuar de forma constructiva para retener la señal, o destructivamente, reduciendo su magnitud. La pérdida de señal se relaciona con el producto del coeficiente de difusión aparente del tejido por el valor del factor b de la secuencia que viene determinado, tal como se explica más adelante, por la amplitud, la duración y la separación de los pulsos de gradiente adicionales.

El hecho de que la difusión se observa como un acortamiento de la señal de eco de espín promovió el desarrollo de múltiples métodos de RM para medir el coeficiente de difusión en los líquidos. En la actualidad el método más utilizado es la técnica de campo magnético pulsado de Stejskal- Tanner que permite hacer mediciones cuantitativas y más sensibles a la difusión.

El propósito de esta sección es presentar los conceptos físicos de la difusión involucradas en las imágenes ponderadas en RM, así como sus aplicaciones clínicas en especial para el estudio de la difusión en dos grupos o poblaciones diferentes formados por aquellos que padecen de la Enfermedad de Huntington y un grupo Control de personas sanas.

Las imágenes de RM de difusión proporcionan una herramienta poderosa para estudiar el movimiento microscópico del agua tisular de las estructuras de los tejidos biológicos en vivo. Además, se consideran las bases físico matemáticas del fenómeno de difusión (Leyes de Fick) y de los principios de las imágenes de difusión utilizando la secuencia de Stejskal –Tanner así como el tensor de difusión y de los varios índices que describen la anisotropía.

## 2.1 FENÓMENO DE DIFUSIÓN

### (Movimiento Browniano)

Existe un movimiento en las moléculas de un soluto cuando el agua se encuentra en estado de reposo. Si la solución es diluida, las partículas del soluto se separan y chocan entre sí unas con otras ocasionalmente, resultando un movimiento aleatorio continuo. Cada molécula del soluto está influenciada por las moléculas de agua, pero no por moléculas de otro soluto.

La probabilidad relativa de una partícula que tiene una energía  $U$  en equilibrio térmico con un depósito a una temperatura  $T$ , considerando el factor de Boltzmann; se expresa como:

$$P \propto e^{-U/kT} \quad (2.1)$$

Por consiguiente, cualquier partícula en equilibrio térmico en el depósito se moverá con una velocidad cuadrática media dada por:

$$\overline{v^2} = \frac{3kT}{m} \quad (2.2)$$

La raíz cuadrada de  $\overline{v^2}$  se conoce como la raíz cuadrática media, o velocidad rms, la cual disminuye cuando aumenta la masa de la partícula.

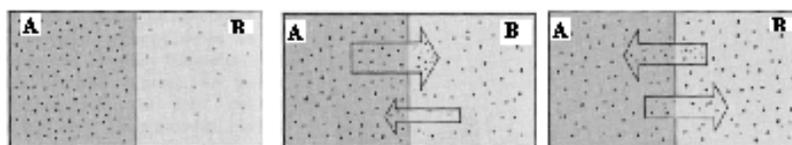
Este movimiento microscópico de las partículas, es producto del constante bombardeo de los átomos, que fue observado por el botánico Ingles Robert Brown, en 1827, por ello este movimiento es conocido como *Movimiento Browniano* [16]. Las partículas del soluto están también sujetas a este movimiento aleatorio. Si la concentración de las partículas no es uniforme, las partículas están moviéndose de una región de alta concentración hacia una región de baja concentración y viceversa, a este movimiento se le llama difusión. [19,22,23].

## 2.2 Primera Ley de Fick

La difusión se define como el transporte aleatorio de las partículas de una región de alta concentración a una región de menor concentración. Cada una de las partículas se mueve difundiéndose de una manera independiente; de tal forma que pueden existir frecuentes colisiones con las moléculas del fluido en el cual están inmersos, aunque ellas raramente colisionan entre sí. Cuando el fluido está en reposo, la difusión es el único mecanismo de transporte del soluto.

Si se considera a la difusión desde un punto de vista macroscópico es posible describir el fenómeno de difusión mediante una ecuación diferencial aproximada, obteniéndose una segunda forma de la ecuación de difusión al combinarla con la ecuación de continuidad. En esta sección se discute brevemente una de las soluciones de estas ecuaciones, planteándose el problema desde un punto de vista microscópico, considerando el movimiento aleatorio de las partículas, para demostrar que se obtienen los mismos resultados.

Primeramente se debe suponer que el solvente circundante no se mueve y que la concentración del soluto es completamente uniforme, por consiguiente; no existe flujo neto. Aunque muchas de las partículas viajan tanto de izquierda a derecha como de derecha a izquierda, la concentración permanece constante, generándose fluctuaciones locales en la concentración. Sin embargo, si la concentración es superior en la región A que en la región B, hay más partículas vagando del lado derecho de A hacia la región B que partículas de izquierda vagando de B hacia A, (Figura 2.1).



**Figura 2.1** La concentración de moléculas de una sustancia en la región A es mayor que en la región B, serán más las moléculas de A que se dirigen hacia B que las de B hacia A, de ahí que cada instante irá aumentando la concentración en B hasta llegar al momento en que la concentración de A y B es la misma, la difusión cesa no así el movimiento de las moléculas.

Si el problema se considera en una sola dimensión sobre el eje de las x, se sabe que cuando la derivada parcial de la concentración es cero,  $\partial C/\partial x = 0$ , no existirá flujo neto

por el contrario existirá flujo cuando sea distinto de cero,  $\partial C/\partial x \neq 0$ . Si la diferencia de concentración es muy pequeña, la densidad de flujo  $j$  es linealmente proporcional al gradiente de concentración  $\partial C/\partial x$ , a la densidad de flujo  $j$  también se le conoce como la cantidad neta o total del material que se difunde a través de una sección transversal unitaria perpendicular a la dirección de flujo que en este caso es en la dirección  $x$ , representado por la siguiente expresión:

$$j_x = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.3)$$

En donde la constante  $D$  es el *coeficiente de difusión* expresado en  $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ , las unidades de  $j$  son  $\text{m}^{-2} \text{s}^{-1}$  y las unidades de  $\partial C/\partial x$  son  $\text{m}^{-4}$ . A la relación (2.3) se le conoce como *la primera ley de difusión de Fick*, en honor al fisiólogo Alemán Adolfo Fick que desarrollo esta teoría en la segunda mitad el siglo XIX. El signo negativo de la ecuación (2.3), indica que el flujo o material es transportado en la dirección de la mayor concentración a la de menor concentración; en caso de que  $\partial C/\partial x$  sea positivo, significaría que el flujo es transportado en el sentido opuesto a la dirección de  $x$ .

La ecuación de difusión se emplea para analizar el transporte de sustancias de un punto a otro en un gradiente de concentración. Por ejemplo, la sustancia puede ser partículas, masa, energía, carga eléctrica, o momento; para cada caso la razón de cambio depende de la cantidad de la sustancia. A esta razón de cambio se le llama gradiente de la sustancia de que se trate. Así un gradiente de concentración origina la difusión de las partículas, el gradiente de temperatura causa el flujo de calor, al gradiente de voltaje eléctrico produce el flujo de corriente, y al gradiente de velocidades genera el flujo del momento; etc. Estos flujos son en realidad causados por el movimiento aleatorio del material.

Si se considera la difusión de una sustancia en el caso tridimensional, el flujo de las partículas se puede dar en cualquiera de las tres direcciones cuyas componentes son  $j_x$ ,  $j_y$ , y  $j_z$ . Por lo que se puede escribir una ecuación análoga a la ecuación (2.3), que

considere a cada componente. Es decir, se puede escribir una ecuación vectorial en lugar de las tres ecuaciones definiendo los vectores unitarios,  $\hat{x}$ ,  $\hat{y}$ , y  $\hat{z}$  a lo largo de los ejes correspondientes:

$$j_x \hat{x} + j_y \hat{y} + j_z \hat{z} = -D \left[ \frac{\partial C}{\partial x} \hat{x} + \frac{\partial C}{\partial y} \hat{y} + \frac{\partial C}{\partial z} \hat{z} \right] \quad (2.4a)$$

Ahora el nuevo vector  $\mathbf{J}$  depende de la concentración espacial y temporal  $C(x, y, z, t)$  realizando las diferenciaciones en  $C$  y multiplicando los resultados por los vectores unitarios apropiados. Esta función vectorial se conoce como el gradiente de  $C$ ; representado por  $\text{grad } C$  como se muestra a continuación:

$$\text{grad } C = \nabla C = \left[ \frac{\partial C}{\partial x} \hat{x} + \frac{\partial C}{\partial y} \hat{y} + \frac{\partial C}{\partial z} \hat{z} \right] \quad (2.4b)$$

Por lo tanto, la ecuación de difusión se expresa de la siguiente manera:

$$\mathbf{J} = -D \text{grad } C = -D \nabla C \quad (2.5)$$

### 2.3 Segunda Ley de Difusión de Fick

Como se mencionó en la sección anterior, la primera ley de la difusión de Fick trata de la observación de pequeños gradientes de concentración, en donde la densidad de flujo es proporcional al gradiente de la concentración de partículas:

$$j_x = -D \frac{\partial C}{\partial x}$$

Si esta expresión es diferenciada respecto de  $x$  se obtiene:

$$\frac{\partial j_x}{\partial x} = -D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.6)$$

Análogamente realizando esta misma operación en las direcciones  $y$  y  $z$ ; y tomando en cuenta que la ecuación de continuidad es:

$$-\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial j_x}{\partial x} + \frac{\partial j_y}{\partial y} + \frac{\partial j_z}{\partial z} \quad (2.7)$$

Al combinarse estas dos ecuaciones, se obtiene la *segunda ley de difusión de Fick*:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right] \quad (2.8)$$

Se puede apreciar que la primera ley de Fick relaciona el flujo de las partículas con el gradiente de concentración y la segunda ley de Fick establece el cambio de la concentración de las partículas en un punto respecto al tiempo. A la función encerrada en los paréntesis cuadrados del lado derecho de la ecuación (2.8), se le conoce como el Laplaciano de la concentración  $C$ , que frecuentemente se abrevia como  $\nabla^2 C$ .

En principio, si la concentración  $C(x, y, z)$  se conoce en un tiempo  $t = 0$ , la ecuación (2.8), se puede resolver para un cierto tiempo  $t$  posterior,  $C(x, y, z, t)$ . En otras palabras se puede determinar la variación de  $C$  con el tiempo en un cierto punto si se conoce los cambios de la concentración en el espacio en la vecindad del punto. El cambio de concentración con la posición determina el flujo,  $\mathbf{J}$ . Los cambios del flujo respecto a la posición, determinan cómo la concentración cambia con el tiempo.

Existe en la literatura una extensa variedad de soluciones de la ecuación de difusión, [12]. Una de ellas consiste en sustituir una función de distribución normal o Gaussiana. Una importante característica de la solución mediante la Gaussiana es que el centro de la distribución de la concentración no se mueve. La razón de utilizar este camino de solución se debe a que el fluido es isotrópico, es decir, la difusión es simétrica en todas las direcciones si la distribución inicial de la concentración es simétrica.

Por simplicidad, si la distribución se toma centrada en el origen y se encuentra en aquellas condiciones bajo las que

$$C(x,t) = \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma(t)}} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2(t)}} \quad (2.9)$$

representa una solución de la versión en una sola dimensión de la ecuación (2.8). Al expresar una sola dimensión en la ecuación (2.8) se obtendrá la expresión:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.10)$$

Para realizar esto es necesario derivar varias veces la ecuación (2.7), y puede ser evaluada usando la regla de la cadena:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= C_0 \left[ -\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} + \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \left( \frac{x^2}{\sigma^3} \right) e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \right] \frac{d\sigma}{dt} \\ \frac{\partial C}{\partial x} &= -\frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma}} \left[ e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \right] \left( \frac{x}{\sigma^2} \right) \\ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} &= -\left( \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma^3}} \right) e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} + \left( \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma}} \right) \left( \frac{x}{\sigma^2} \right) \left[ e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \right] \left( \frac{x}{\sigma^2} \right) \end{aligned} \quad (2.11)$$

Sustituyendo estas expresiones en la ecuación (2.10), el resultado es:

$$\frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \left( e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \right) \left( -1 + \frac{x^2}{\sigma^2} \right) \frac{d\sigma}{dt} = D \left( \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma^3}} \right) \left( e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \right) \left( -1 + \frac{x^2}{\sigma^2} \right) \quad (2.12)$$

Si se divide ambos lados de la ecuación anterior por el siguiente factor:

$$\frac{C_0 e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \quad (2.13)$$

Ya que este factor nunca es cero.

El resultado es:

$$\left(\frac{x^2}{\sigma^2} - 1\right) \frac{d\sigma}{dt} = \frac{D}{\sigma} \left(\frac{x^2}{\sigma^2} - 1\right) \quad (2.14)$$

Por lo que se puede dividir por,  $\left(\frac{x^2}{\sigma^2} - 1\right)$ , para todos los valores de  $x$  excepto para  $x = \pm\sigma$ .

Estos valores de  $x$  son aquellos en los cuales la segunda derivada de  $C$  desaparece; en estos puntos,  $\partial C/\partial t = 0$ , para cualquier valor de  $\sigma$ . Para todos los demás puntos, la solución satisface a la ecuación solamente si

$$\sigma \frac{d\sigma}{dt} = D \quad (2.15)$$

Integrando esta ecuación de ambos lados

$$\int \sigma d\sigma = \int D dt$$

*o*

$$\frac{1}{2} \sigma^2(t) = Dt + \text{constante}$$

Si se multiplica por 2 y se sabe que  $\sigma^2(0) = \text{constante}$ , por consiguiente:

$$\sigma^2(t) = 2Dt + \sigma^2(0) \quad (2.16)$$

Si la concentración inicialmente es Gaussiana con varianza  $\sigma^2(0)$ , después de un cierto tiempo  $t$  continuará siendo una Gaussiana, centrada en el mismo punto, con una varianza grande dada por la última ecuación.

En el límite cuando  $\sigma(t) \rightarrow 0$ , todas las partículas están en el origen, dando una concentración infinita. Esto es, por supuesto, imposible. Sin embargo, todas las partículas estarán muy cercanas al origen, produciendo una curva muy alta y estrecha de  $C(x)$ .

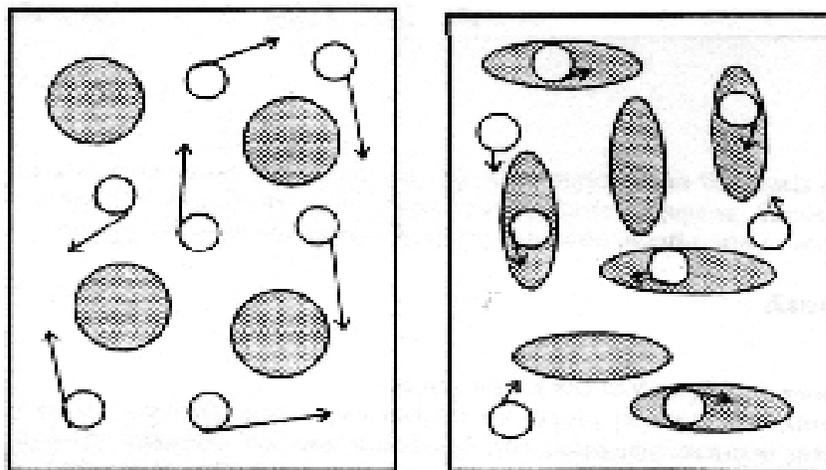
## 2.4 DIFUSIÓN EN TEJIDOS BIOLÓGICOS

Las distancias recorridas por las moléculas de agua durante una medición mediante IRM, por ejemplo de 100 ms son del orden de unos pocos micrómetros, el cual es de las

dimensiones de las células. Se ha encontrado que el valor del coeficiente de difusión del agua en los tejidos biológicos es de 2 a 10 veces menor que en el agua pura,[3,4,22,23]. Por ejemplo, en el cerebro, los valores normales de la difusión del agua en la materia gris es de alrededor de  $0.8 - 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{seg}$ , mientras que es de  $3.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{seg}$  para agua pura a  $37^\circ\text{C}$ . Los valores de la difusión en la materia blanca pueden variar considerablemente (ejemplo, de  $0.3 - 1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$ .), debido a la dependencia de la orientación de los tractos fibrosos con respecto a la dirección de la difusión de los gradientes con relación a la difusión anisotrópica.

La diferencia de la difusión que se observa entre el agua pura y el agua en los tejidos se puede comprender perfectamente considerando que las moléculas del agua en los tejidos están obligadas a desviarse alrededor de las obstrucciones presentadas por las fibras, organelos intracelulares o macromoleculares, aunque algunos sistemas biológicos son muy heterogéneos y presentan muchos compartimientos (Figura 2.2). Dependiendo de la permeabilidad de las barreras que limitan estos compartimientos, se debe considerar el intercambio y transporte microdinámicos que existe entre ellos. Desafortunadamente, la relación en vivo entre la medición del coeficiente de difusión y el desplazamiento molecular actual no es directa. Muchos factores a nivel celular pueden afectar la medición. Por ejemplo, la difusión puede estar prohibida en subcompartimientos en el tejido. Las moléculas de agua pueden o no tener el tiempo para alcanzar los límites de estos compartimientos, o pueden intercambiarse entre estos compartimientos. En esta situación, la medición de la difusión puede depender de la medición del intervalo de tiempo (conocido como tiempo de difusión). Debido a lo señalado se acuñó el término “coeficiente de difusión aparente” (CDA), que fue inicialmente sugerido en lugar de “coeficiente de difusión”, para caracterizar las medidas obtenidas en los tejidos con imágenes de difusión de RM.

El uso del término anterior es justificado, como difusión en los tejidos biológicos que difiere del comportamiento ideal que puede ser observado en un medio isotrópico libre ilimitado.



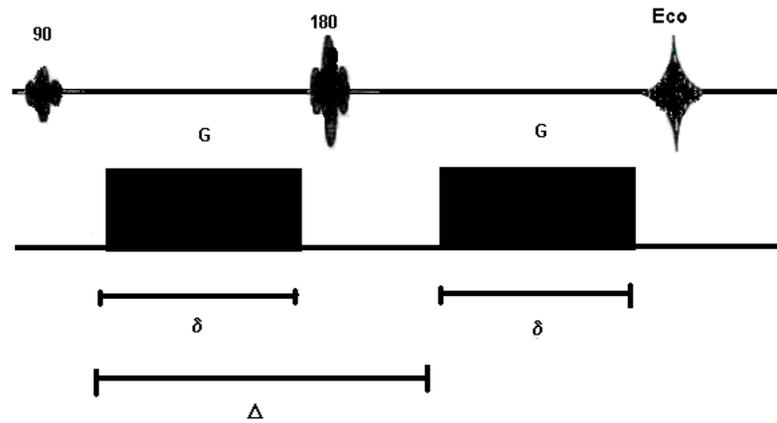
a) Difusión libre

b) Difusión restringida

Figura 2.2 Difusión de las moléculas de agua

## 2.5 PRINCIPIOS DE LAS IMÁGENES DE DIFUSIÓN EN RM

La imagen de difusión por RM fue propuesta por LeBihan y es sensible al movimiento microscópico de los protones del agua en presencia de un gradiente de campo magnético, los protones de las moléculas de agua móviles sufren una desviación de fase en su magnetización transversal. Existe una secuencia de pulsos en Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) propuesta por Stejskal y Tanner (ST), quienes fueron los pioneros en introducir el método de gradiente de campo bipolar pulsado, en la cual la intensidad y la duración de los lóbulos del gradiente son muy altas (Figura 2.3). El propósito de estos pulsos de gradiente es etiquetar magnéticamente a los protones que son transportados por las moléculas difusoras; la duración y la separación de estos gradientes son clásicamente representadas por  $\delta$  y  $\Delta$ , respectivamente. La secuencia de ST funciona desfasando y volviendo a poner en fase a los protones. Los protones que se hayan movido durante o después del primer gradiente de desfase, cambian aleatoriamente su fase de espín a medida que se difunden o se mueven de una región de campo magnético a otra [19,22,23].



**Figura 2.23** Secuencia de Stejskal-Tanner

En otras palabras, para los protones en movimiento, existe un desfase neto que depende de la historia de los protones durante el intervalo de tiempo entre pulsos. Este movimiento está relacionado con el corrimiento de fase que se ha utilizado para producir imágenes de los protones que fluyen en los vasos sanguíneos. El resultado de la aplicación de los gradientes produce que los tejidos con una alta movilidad de agua, como el Líquido Ceforraquídeo (LCR) que presenta una fuerte difusión, se manifiesta como la aparición de regiones oscuras en las imágenes adquiridas como consecuencia de los fuertes gradientes de difusión, reflejando el desfase de los espines.

El efecto final es una atenuación de la amplitud de la señal con respecto a la señal que será observada en la ausencia de la difusión o de los gradientes del campo magnético. En este proceso de difusión, la señal  $S$  es atenuada de la siguiente manera:

$$S = S_0 \exp\left[-(\gamma G \delta)^2 (\Delta - \delta/3) D\right] \quad (2.17)$$

Donde  $\gamma$  es la razón giromagnética del hidrógeno que tiene un valor de 42.5 MHz /Tesla,  $G$  representa la magnitud o intensidad del gradiente, y  $D$  el coeficiente de difusión.

Sin embargo, en los tejidos las trayectorias de la difusión son mucho más complejas y son difíciles de relacionarlas con las medidas de los coeficientes de difusión. [14,18,19].

En general, la solución de la ecuación (2.17) es analíticamente más compleja por lo que se sugiere que todos los efectos de los gradientes se sinteticen mediante un parámetro,

muy importante en imágenes de difusión, conocido como el “factor  $b$ ”. El valor de este factor  $b$  se puede calcular a partir de la secuencia de difusión; y la expresión resultante está representada por la siguiente ecuación:

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta / 3) \quad (2.18)$$

La sensibilidad de una secuencia en el proceso de difusión depende de la magnitud, la duración y de la separación de los gradientes pulsados, donde un valor grande del factor  $b$  indica una fuerte detección de difusión. La sensibilidad es controlada mediante este parámetro, el cual determina la atenuación de la difusión modificando la amplitud y la duración del gradiente. Por consiguiente la señal atenuada se representa por la siguiente expresión:

$$S = S_0 \exp(-bD) \quad (2.19)$$

En esta ecuación la imagen de difusión contiene contribuciones de la densidad de espines y de los tiempos de relajación  $T_1$  y  $T_2$ , en donde  $S$  es la señal medida,  $S_0$  es la señal sin los gradientes de difusión, y los parámetros  $b$  y  $D$  se les conoce como factor  $b$  y coeficiente de difusión aparente (CDA), análogo al coeficiente de difusión real, pero incorporando adicionalmente a todos los mecanismos de movimiento. El valor del factor  $b$  está expresado en unidades de segundos /  $\text{mm}^2$ . Los valores del factor  $b$  varían en un intervalo de 500 a 1000 segundos /  $\text{mm}^2$ .

Como la señal no solamente depende de la difusión sino que también de otros parámetros de RM, para determinar cuantitativamente el coeficiente de difusión es necesario contar con por lo menos de dos imágenes adquiridas a diferentes sensibilidades de difusión ( a diferentes valores del factor  $b$ ); es decir, si se tienen más imágenes se obtendrá un valor más exacto del coeficiente de difusión. Con los valores del factor  $b$  asociados a cada imagen, es posible calcular la difusión de las imágenes (es decir, las imágenes en las que el coeficiente de difusión es determinado para cada píxel).

El cálculo de la difusión de las imágenes se obtiene colocando las intensidades de las señales en cada píxel obtenida mediante diferentes valores de  $b$  con la ecuación (2.19) a través de un análisis de regresión lineal, cuanto más valores de  $b$  haya en la curva, más precisa será la medida del CDA. Esto influye de forma importante en la duración de los exámenes, en los que se necesita una serie de valores  $b$  para obtener un mapa de CDA o para demostrar la presencia y el efecto de la “anisotropía” de difusión.

El examen de “difusión” consiste en adquirir una imagen ponderada a difusión (IPD) con un valor  $b = 0$  (sin ponderación), seguido por la adquisición de imágenes con valores superiores, que se agrupan para trazar el mapa de CDA o de difusión.

Una sola imagen no es suficiente para obtener un mapa de difusión porque la intensidad de señal de cada IPD contiene información de imagen ponderada en densidad protónica,  $T_1$  y  $T_2$ . Cuando se modifica el valor de  $b$ , el resto de las variables permanece constante, lo que permite obtener un mapa CDA.

La diferencia entre la difusión rápida y lenta se aprecia mejor con los valores altos de  $b$ , a costa de una disminución de la relajación señal ruido (RSR). La diferencia entre los tejidos normales y anormales se observa mejor con los valores de  $b$  altos, que tengan una RSR suficiente. Para distinguir valores de difusión altos y bajos se necesitan gradientes intensos (es decir, cuanto más intensos sean los gradientes de sensibilización a la difusión, mejor). Por esta razón se ha mejorado el diseño y se han comercializado gradientes más intensos. En las imágenes Ponderadas a Difusión (IPD) existen desarrollos constantes en el valor  $b$ , en la demostración de las alteraciones patológicas y en la RSR.

### 2.5.1 Mapas de Difusión “Coeficiente de Difusión Aparente” (CDA).

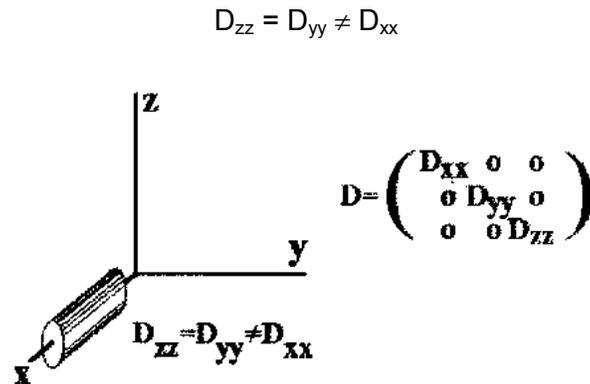
#### Mapas de Difusión

Anteriormente se ha señalado que la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas a difusión depende de los parámetros  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $TR$ ,  $TE$  y de la densidad de espines,  $N(H)$ . Para poder eliminar estas influencias y obtener información de difusión pura, se puede realizar o calcular los mapas de coeficiente de difusión. Un mapa de difusión se calcula combinando por lo menos de dos imágenes ponderadas a difusión que se adquieren con distintos valores de  $b$  sensibles a la difusión pero permanecen idénticas con respecto a los otros parámetros,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $TR$ ,  $TE$  y  $N(H)$ . Utilizando, por ejemplo, la imagen de  $S_0$  ( $b = 0$ ) y una imagen pesada a difusión ( $b > 0$ ), de esta manera se puede calcular un valor de  $D$  para cada píxel mediante la siguiente ecuación:

$$D = -\frac{1}{b} \ln \frac{S}{S_0}$$

Una imagen que contiene estos datos se le llama mapa de difusión o mapa de coeficiente de difusión aparente (CDA). El último término enfatiza el hecho de que los valores obtenidos de  $D$  mediante este procedimiento dependen de las condiciones experimentales. Existen dos casos principalmente para calcular los valores de  $D$  mediante el tensor de difusión:

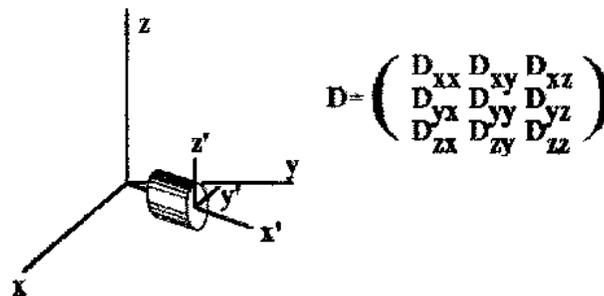
Primer caso, la orientación de la fibra corresponde a uno de los ejes del sistema de referencia.



En este caso el tensor de difusión muestra a los coeficientes de difusión en la diagonal. El tensor se puede medir usando los gradientes de detección a la difusión a lo largo de los ejes  $x$ ,  $y$ , y  $z$ .

Segundo caso, cuando la orientación de la fibra no corresponde a un eje de referencia.

En este caso el tensor de difusión no muestra a los coeficientes de difusión sobre la diagonal por lo que es necesario un proceso adicional para realizar la diagonalización, para recuperar las cantidades de difusión intrínsecas del tejido.



Una vez diagonalizado al tensor tenemos:

$$D' = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

Este corresponde al nuevo marco de referencia que coincide con  $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$  de acuerdo a la figura del segundo caso.

Como una consecuencia de la estructura espacial, muchas sustancias y tejidos biológicos exhiben un comportamiento anisotrópico: es decir los coeficientes de difusión medidos con la secuencia de pulsos de Stejskal -Tanner depende de la dirección de detección de los gradientes.

## 2.6 DIFUSIÓN ANISOTRÓPICA

La difusión es un proceso tridimensional, en la que la movilidad no se presenta en todas las direcciones. Esta anisotropía se debe al arreglo físico del medio o a la presencia de obstáculos que limitan a la difusión en algunas direcciones. La anisotropía de la difusión del agua ha sido claramente identificada en la materia gris del cerebro, y cuyo resultado depende de la orientación respectiva de los tractos fibrosos de la mielina en la dirección del gradiente de cada posición diferente de la imagen. Los coeficientes de difusión son mucho menores cuando estos tractos son perpendiculares a la dirección de los gradientes del campo magnético usados para medir los desplazamientos moleculares. Esta anisotropía se debe a la disminución de la movilidad de las moléculas de agua que viajan perpendicularmente a las fibras. La difusión anisotrópica aparece a una etapa temprana del desarrollo de la materia blanca, antes de la mielinación y prosigue con la maduración de la materia blanca.

Una manera de estudiar la difusión anisotrópica y deducir la orientación de las microestructuras del cerebro es considerar el tensor de difusión en lugar del coeficiente de difusión. En el marco de referencia que coincide con las direcciones principales de

difusividad ( $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$ ) el tensor es reducido a sus términos de la diagonal -  $D_{x'x'}$ ,  $D_{y'y'}$ ,  $D_{z'z'}$  - y representa la movilidad molecular a lo largo de los ejes.

La señal  $S$  se convierte en:

$$S = S_0 \exp\left(\sum_{i=x',y',z'} b_{ii} D_{ii}\right) \quad (2.20)$$

Donde  $b_{ii}$  son los elementos de la matriz  $b$  (el cual reemplaza al factor  $b$ ) expresado en coordenadas de este sistema de referencia ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ). En la práctica, las medidas se realizan en el marco de referencia de los gradientes, el cual usualmente no coincide con el tensor.

Por lo tanto, los elementos que no están sobre la diagonal,  $b_{ij}$ , de la matriz  $b$  deben ser considerados con los términos no diagonales,  $D_{ij}$  ( $i \neq j$ ), del tensor de difusión (expresado en el marco gradiente ahora) y reflejan la correlación entre los desplazamientos moleculares en direcciones perpendiculares ( $j$ ). Los cálculos son demasiado complejos cuando se usan muchos pulsos gradiente, pero es necesaria la determinación completa del tensor de difusión para evaluar adecuadamente la difusión anisotrópica. En los recientes estudios encontrados se ha demostrado la veracidad de las imágenes del tensor de difusión en vivo en modelos animales, así como también del cerebro humano[18,19].

Los efectos de la difusión anisotrópica se pueden remover, si es necesario, limitando el estudio a invariantes (es decir, a cantidades que son independientes de la orientación de los marcos de referencia). Entre varias combinaciones de los elementos del tensor, la traza del tensor de difusión  $\text{Tr}(D) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}$ , es una invariante y se ha propuesto para el uso de estudios con isquemia cerebral. Varios grupos han diseñado secuencias que cancelan las contribuciones de los términos de la diagonal y obtienen el tensor de difusión directamente.

El efecto de anisotropía se emplea, sin embargo, para obtener información útil de la orientación de los tejidos.

## **2.7 HIPÓTESIS**

La imagen por difusión en Resonancia Magnética de 1.5 Tesla es capaz de detectar cambios en las estructuras afectadas por la Enfermedad de Corea de Huntington, como son el putamen y la cabeza del núcleo caudado. Estos cambios son suficientemente fuertes para distinguir la diferencia entre sujetos control y pacientes Huntington.

Es decir, la resolución en imágenes por difusión a 1.5 Tesla es suficientemente buena para hacer estudios comparativos de estructuras como el putamen y el núcleo caudado, entre poblaciones de sujetos control y pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington.

## **2.8 OBJETIVOS**

Adquirir imágenes de Resonancia Magnética pesadas a difusión en 1.5 Tesla de una población de pacientes con la Enfermedad de Corea de Huntington y una población de sujetos controles sanos.

Comparar áreas de interés situadas en estructuras que se sabe son afectadas por la Enfermedad de Corea de Huntington con resultados en áreas equivalentes de sujetos controles sanos.

Comparar las mediciones de las dos poblaciones; tanto de sujetos control y pacientes de la enfermedad de Huntington; y establecer si las diferencias son estadísticamente significativas para poder concluir si esta modalidad de imagen por Resonancia Magnética tiene la capacidad de detectar diferencias derivadas de cambios fisiológicos por la enfermedad de Huntington.

**CAPÍTULO III**  
**METODOLOGÍA, ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS**

### 3.1 METODOLOGÍA

En este capítulo se presentan las técnicas de adquisición y el análisis de imagen, de las secuencias de IRM pesadas a difusión que se tomaron a pacientes con la enfermedad de Corea de Huntington (Apéndice A) y sujetos control en condiciones controladas. El fin de este análisis es estudiar si, a partir, de la imagen por RM pesada a difusión se pueden caracterizar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington, observando si existen cambios o alteraciones en la imagen en las regiones que contienen las estructuras específicas de cerebro donde se tiene conocimiento que son afectadas en este tipo de enfermedad.

Para la adquisición de las imágenes de este estudio se consideraron dos grupos de 5 individuos cada uno. El primer grupo lo integran aquellos individuos pacientes de la enfermedad de Huntington, a quienes se identificó con las etiquetas H1, H2, H3, H4 y H5, para mantener su anonimato. El segundo grupo lo forman los sujetos control C1, C2, C3, C4 y C5, que está compuesto por personas voluntarias sanas con un promedio de edad igual al del grupo uno. A todos los individuos se les informó del estudio y se solicitó su aceptación libre de participar en él. Posteriormente a cada individuo se le interrogó utilizando el protocolo de seguridad por el médico a cargo para decidir si el individuo no presentaba alguna contraindicación para participar en el estudio. A todos los sujetos control se les informó del estudio y se les pidió reconocieran su participación voluntaria, de acuerdo a las políticas éticas de experimentación. A continuación, el sujeto se posicionó en el resonador del Departamento de Imagenología del Hospital ABC de la Ciudad de México. Este equipo de resonancia es un sistema superconductor GE Signa LX (General Electric) de campo magnético permanente de 1.5 Tesla (Figura 3.1), que cuenta con un sistema de gradientes de 23 mT/m y varios juegos de antenas receptoras.



Figura 3.1 Resonador Signa LX (GE Medical Systems).

### 3.2 TÉCNICAS DE IMAGEN

Como se describió en los primeros capítulos, la técnica de imagen por resonancia magnética tiene distintas propiedades y aplicaciones dependiendo de la secuencia de pulsos que se utilice. En este trabajo se utilizaron tres secuencias principalmente; una de localización pesada a  $T_1$ , una secuencia EPI pesada a difusión, y una secuencia de inversión recuperación tipo Fast FLAIR.

El protocolo de las secuencias de pulsos que se utilizó es:

Secuencia de pulsos pesada a difusión, GE-EPI de  $TE = 98$  ms,  $TR = 1,000$  ms con una saturación,  $b = 1000$  s /  $mm^2$ , con  $NEX = 1$  (número de excitaciones), un campo de vista,  $FOV = 24$  cm (ventana de adquisición), en matriz de  $128 \times 128$ , tiempo total de la serie  $T = 44$ s, adquiriendo 44 imágenes en el plano axial, que cubren la parte principal del cerebro, de 5.0 mm de espesor y cero separación.

La secuencia Fast FLAIR: de TE = 160 ms, TR = 8000 ms, con NEX = 4, en un FOV = 24 cm, con matriz de 256x160 con 12 cortes axiales de 7.0 mm de espesor y 2.5 mm de separación.

Las series de imágenes pesadas a T1 se tomaron con la secuencia TE = 14 ms, TR = 300 ms, con dos excitaciones NEX = 2, con FOV = 24 cm, una fase por ventana de observación (phase FOV = 1.0) en matriz de 256x192 en cortes axiales de 7.0 mm de espesor y 2.5 mm de separación en 12 rebanadas.

Todas las secuencias se adquirieron con la bobina o antena de recepción de cuadratura para cabeza completa. Para cada estudio completo, las secuencias utilizadas tiene una duración total de aproximadamente cuarenta y cinco minutos. Simultáneamente, las imágenes son grabadas y almacenadas en el disco duro de la consola del equipo, y transferidas a una estación de trabajo fuera de línea para ser procesadas y analizadas con los programas adecuados.

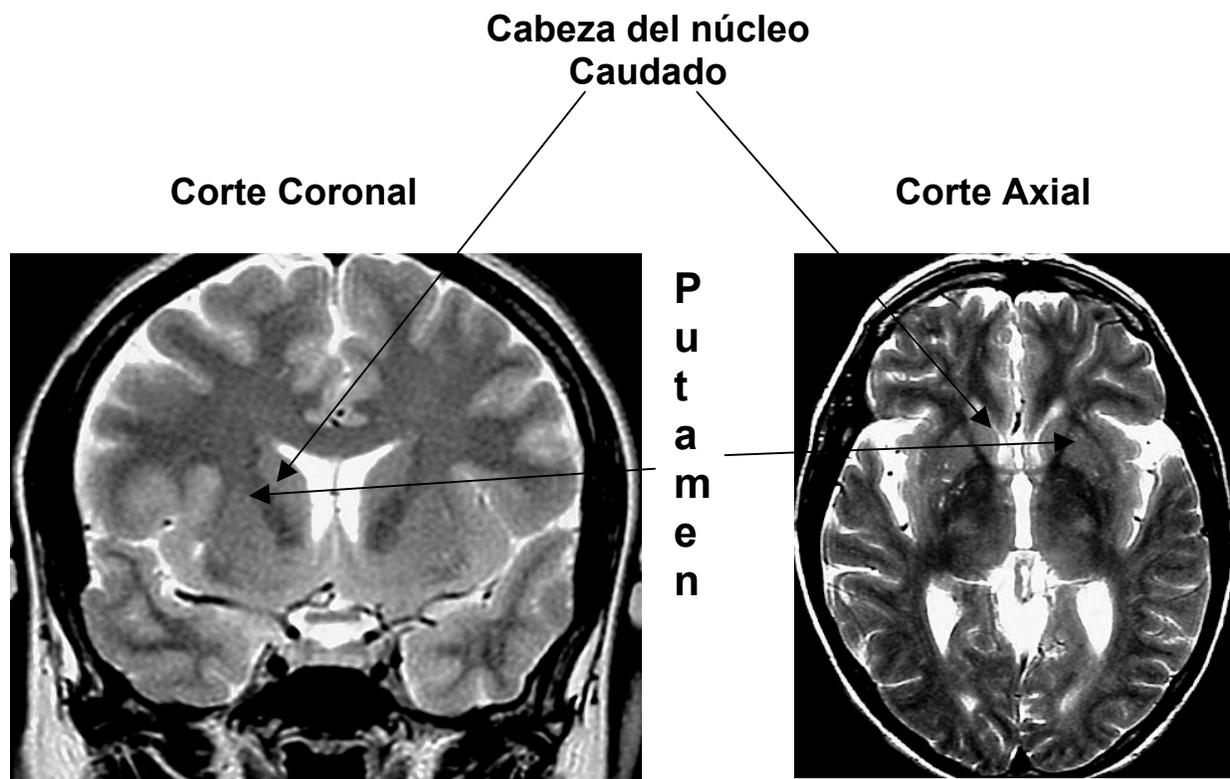
Una vez transferidos los estudios a esta estación de trabajo, se utilizó el programa NIH\* IMAGE para seleccionar las áreas de interés en las estructuras estudiadas. El análisis de los datos adquiridos se llevaron a cabo usando un software del dominio público. Dicho programa fue transferido a la arquitectura PC por la compañía SCION. Usando este paquete se pueden abrir los archivos de imagen con formato TIFF, para desplegar las imágenes.

Para cada individuo se adquirieron 22 imágenes de difusión en cortes axiales que abarcan casi en totalidad el parénquima cerebral. De este conjunto de imágenes se seleccionaron las más representativas que contienen las estructuras de interés, para realizar las mediciones, es decir, solamente se tomaron las imágenes en donde se observaron la cabeza del núcleo caudado y el putamen de ambos hemisferios del cerebro.

Las dimensiones de estas estructuras son relativamente grandes comparadas con el tamaño del cerebro, por lo que se pueden visualizar en cualquiera de los tres ejes anatómicos: coronal, sagital y axial.

\* NIH (National Institute of Health)

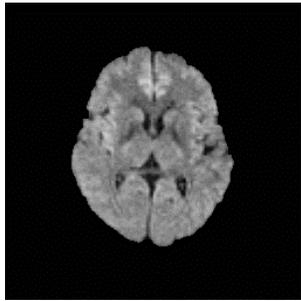
El putamen y el núcleo caudado forman parte de los ganglios basales. En la Figura 3.2 se indica la anatomía de estas estructuras en los planos axial y coronal.



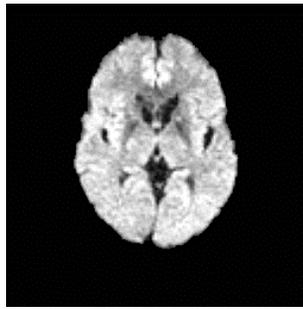
**Figura 3.2 Anatomía de los ganglios basales en plano coronal y axial**

De las 22 imágenes de difusión de cada estudio, solamente se aprecia el putamen y la cabeza del núcleo caudado en tres imágenes, en promedio, que corresponden a la altura de los parietales. Los cortes presentados en la Figura 3.3, muestran solamente una imagen de cada individuo, considerada como la de mayor confiabilidad que ayuda a visualizar mejor las estructuras mencionadas, y de esta manera tener información cuantitativa de los valores de gris (intensidad de la imagen) con una mejor certeza, así como también se tomaron las medidas de cada uno de los dos grupos para normalizar los resultados.

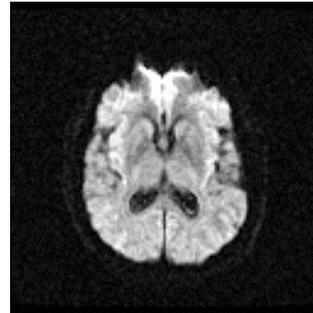
HUNTINGTON 1 IMA11



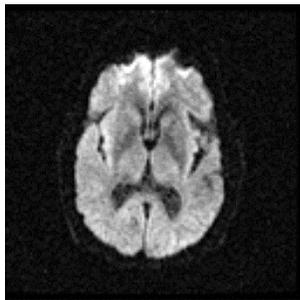
HUNTINGTON 2 IMA11



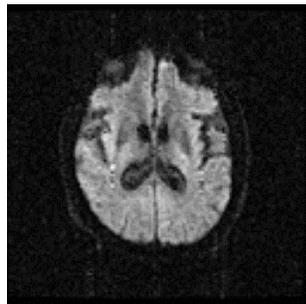
HUNTINGTON 3 IMA11



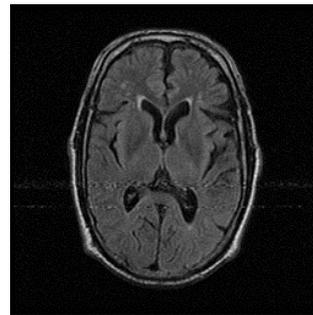
HUNTINGTON 4 IMA12



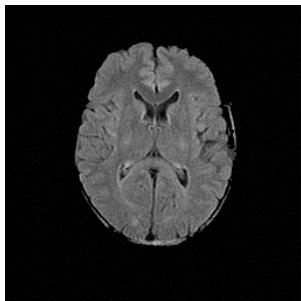
HUNTINGTON 5 IMA 15



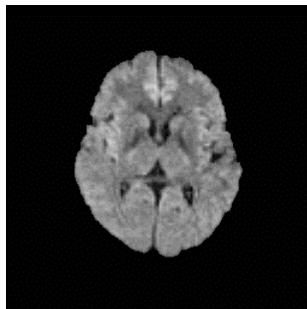
FLAIR H4



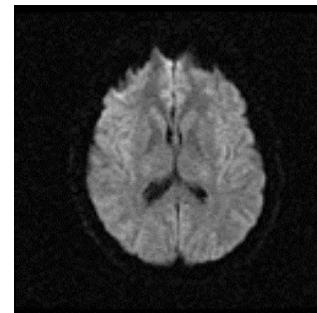
FLAIR H1



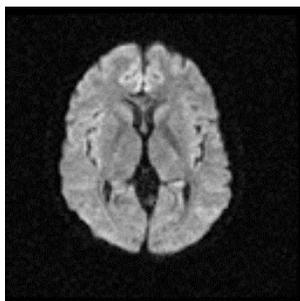
CONTROL 1 IMAGEN 11



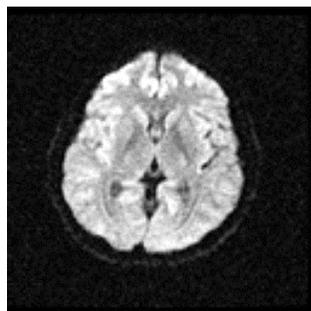
CONTROL 2 IMAGEN 12



CONTROL 3 IMAGEN 10



CONTROL 4 IMAGEN 10



CONTROL 5 IMAGEN 11

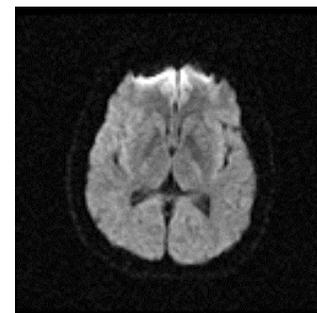
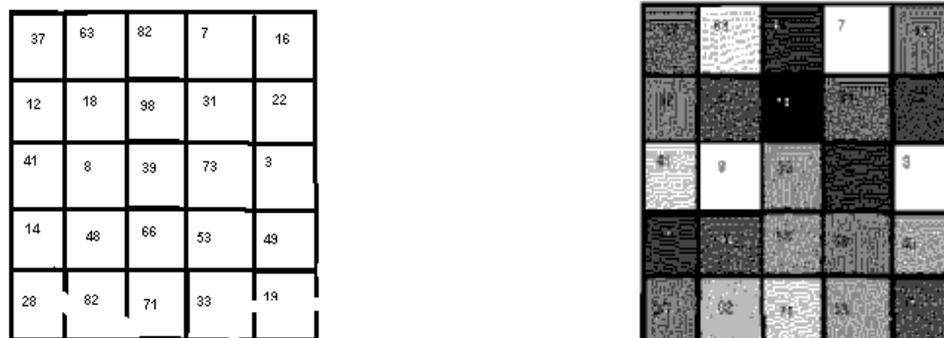


Figura 3.3 Imágenes seleccionadas de los sujetos Huntington y Control

En la Figura 3.3 se pueden observar dos imágenes diferentes a las imágenes de difusión que son adquiridas utilizando la técnica de Fast Flair. Estas imágenes presentan mejor resolución que las imágenes de difusión. Además de que las estructuras resaltan a simple vista, muestran un mejor contraste, por lo que se utilizaron como imágenes de referencia para localizar e identificar a las estructuras de interés, debido a que como se puede observar directamente de las imágenes de difusión, son más difíciles de interpretar. En general, las imágenes de los sujetos control muestran fácilmente las estructuras de interés para este estudio. Los pacientes Huntington muestran cambios en las estructuras de los ganglios basales lo que dificulta definir la zona de interés. Por ejemplo, la imagen HUNTINGTON 5 IMA15, en la Figura 3.3 presenta el problema de identificar el núcleo estriado.

Las mediciones de las áreas de las estructuras de interés se realizaron de la forma siguiente: se midieron los valores numéricos de la matriz que indican los diferentes tonos de gris de la imagen de los principales ganglios basales, que son, la cabeza del núcleo caudado, y el putamen izquierdo y derecho. El software ofrece un menú que calcula la media, la moda y la desviación estándar de la densidad en tonos de gris de los píxeles, de una cierta área seleccionada (región de interés, ROI). Ello permite saber cuántos píxeles hay en una cierta región específica, lo que está en función de los diferentes valores de tonos de gris en dicha área, como lo muestra la Figura 3.4. Al color blanco le corresponde el tono gris 0 y al negro, 255.



**Figura 3.4 Representación gráfica de los valores numéricos de la matriz que representan a los diferentes tonos de gris de la imagen.**

### 3.3 RESULTADOS

En la Tabla 3.1 se muestran los datos que representan a los valores de los píxeles en las imágenes completas (rebanadas) de los sujetos control etiquetados con C1TH, C2TH, C3TH, C4TH y C5TH, así como también de los sujetos con la enfermedad de Huntington, etiquetados como H1TH, H2TH, H3TH, H4TH y H5TH.

Además, la Tabla 3.1 muestra las medidas de intensidad en tonos de gris, de la media, la desviación estándar y la moda en cada imagen completa en el corte que contiene las estructuras de interés.

**Tabla 3.1 MEDIDAS DE LA INTENSIDAD EN TONOS DE GRIS POR REBANADA PARA INDIVIDUOS CONTROL Y HUNTINGTON**

		<b>SUJETOS CONTROL</b>				
<b>Rebanadas</b>	<b>ROI</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Moda</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
C1TH	15381	131.5	32.50	142	1	181
C2TH	18996	135.04	21.15	136	23	196
C3TH	19900	110.74	27.76	106	14	196
C4TH	17327	70.59	35.07	65	17	186
C5TH	12491	123.39	13.10	126	100	150
		<b>PACIENTES HUNTINGTON</b>				
<b>Rebanadas</b>	<b>ROI</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Moda</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
H1TH	17484	126.94	29.20	119	32	252
H2TH	17546	65.97	42.00	41	7	192
H3TH	16106	86.11	39.28	76	17	191
H4TH	16562	94.93	35.66	93	5	179
H5TH	13758	114.2	26.55	102	30	172

Los valores de las medias de ambas poblaciones, control y Huntington de la tabla anterior, se utilizaron para normalizar los datos. Es decir, una vez adquiridos estos datos, se procedió a realizar las mediciones de los valores de los tonos de gris de los píxeles en las regiones de interés, para el putamen y los núcleos caudados de ambos hemisferios, tanto para los pacientes como los controles. La Tabla 3.2 indica, análogamente a la Tabla 3.1, las medidas de intensidad en tonos de gris, media, desviación estándar y moda en cada área de interés (ROI) que se seleccionó en cada estructura cerebral específica.

**TABLA 3.2 MEDIDAS DE LA INTENSIDAD DE TONOS DE GRIS EN ESTRUCTURAS DE ESTUDIO, PARA SUJETOS CONTROL Y PACIENTES HUNTINGTON.**

SUJETOS CONTROL						
Cauds Izq	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
C1	53	113.81	9.46	108	98	134
C2	95	123.85	6.24	124	109	142
C3	89	103.37	25.75	87	71	193
C4	48	32.81	18.65	25	5	109
C5	116	131.29	13.31	133	104	176
Cauds Der	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
C1	51	112.39	11.68	104	89	136
C2	62	120.50	12.70	118	92	167
C3	42	87.71	8.7	81	72	111
C4	39	21.00	14.01	23	1	83
C5	36	120.72	13.53	113	103	152
Putam Izq	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
C1	127	128.31	14.64	129	107	177
C2	191	136.43	7.54	140	116	152
C3	140	114.01	9.94	113	91	138
C4	155	73.81	17.53	58	38	117
C5	189	134.30	9.17	126	112	153
Putam Der	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
C1	112	125.88	11.41	132	103	159
C2	102	130.08	6.98	135	115	147
C3	128	106.95	9.92	110	84	132
C4	125	61.66	9.93	63	43	97
C5	139	123.17	9.58	120	103	159
PACIENTES HUNTINGTON						
Cauds Izq	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
H1	89	102.82	18.74	121	92	173
H2	28	133.86	14.16	127	111	171
H3	72	75.39	20.10	68	41	145
H4	58	112.28	26.65	98	81	197
H5	33	137.70	11.80	132	119	164
Cauds Der	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
H1	40	105.93	18.36	95	89	158
H2	37	139.76	18.39	149	106	178
H3	58	65.47	31.00	48	32	177
H4	44	94.36	20.68	70	59	142
H5	42	101.83	14.30	112	76	131
Putam Izq	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
H1	49	128.78	9.78	140	109	149
H2	52	77.42	15.48	73	27	120
H3	84	83.88	11.94	93	59	113
H4	67	112.48	9.87	109	85	136
H5	96	119.08	13.84	113	80	159
Putam Der	ROI	Media	DS	Moda	Min	Max
H1	63	124.43	4.20	123	111	135
H2	73	91.36	12.94	95	58	122
H3	108	75.22	8.84	72	55	99
H4	92	107.43	9.25	100	82	131
H5	100	138.78	15.97	134	95	175

Como se mencionó en el párrafo anterior, en la Tabla 3.2 se muestran los valores de las regiones de interés de ambas poblaciones. La columna **ROI** representa el área seleccionada de la imagen, la cual proporciona el número de píxeles en esa región. Cada píxel tiene asociado un cierto tono de gris, indicado con un número específico de acuerdo a los distintos valores de intensidad de las señales, mientras que en la columna **Media** se encuentran los valores promedio de todos los tonos de gris que existen en la región seleccionada. La columna **Moda**, indica los tonos de gris que más predominan o que más se repiten en la muestra, mientras que las columnas **Min** y **Max** contienen los datos de los tonos de gris de menor y mayor intensidad en el área de interés, respectivamente. Por ejemplo, en la Tabla 3.2, para el control C1 la columna ROI muestra un área de 53 píxeles del núcleo caudado izquierdo, la media es de 113.81, que es la suma de los tonos de gris de los píxeles divididos entre 53 (promedio), el píxel predominante tiene un tono de gris equivalente a 108 (moda) y los valores mínimos y máximos del caudado izquierdo dentro de los 53 píxeles de la ROI son de 98 y 134, respectivamente. Es importante señalar que el rango de los tonos de gris en cada imagen varía de 0 a 255 tonos e indican las intensidades de las señales en donde por convención el cero es un tono claro y el 255 es oscuro.

Una vez que se tienen las medidas de todos los datos de los Huntington y Controles, los valores promedios o **Medias** de las muestras de las estructuras de interés se normalizan utilizando los valores de las medias correspondientes a las Tablas 3.1, que son los valores de las rebanadas completas.

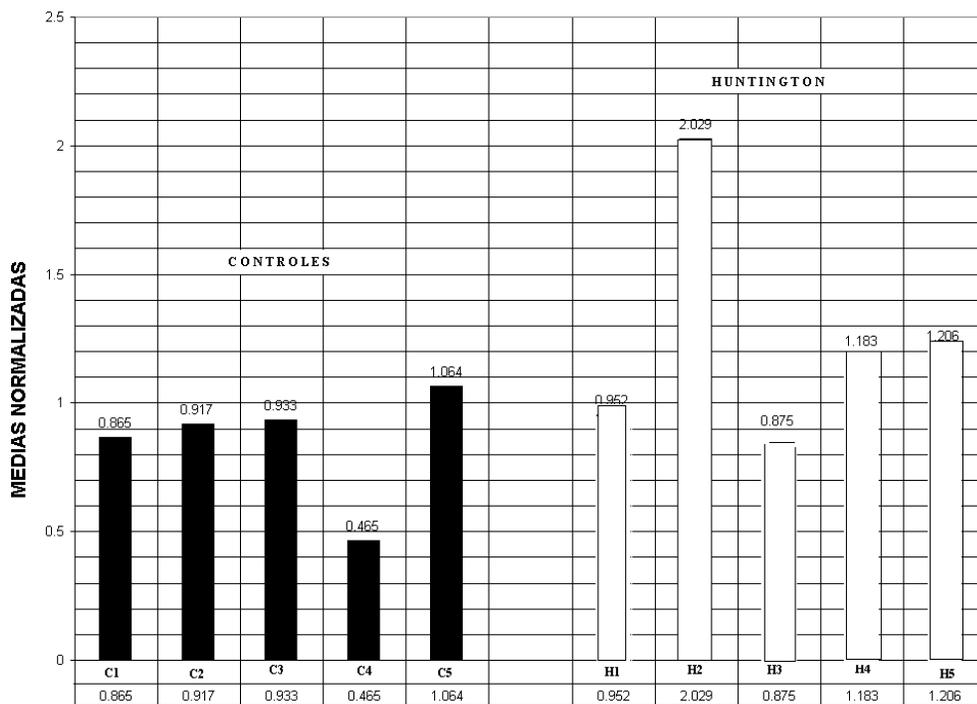
A continuación se presenta la Tabla 3.3 que muestra los resultados de las medidas en las áreas de estudio, normalizados por sujeto para poder hacer una comparación global, de los sujetos control y los enfermos de Huntington respecto a sus medias.

**TABLA 3.3 DATOS AUTONORMALIZADOS POR SUJETO PARA LOS CONTROLES Y PACIENTES CON HUNTINGTON**

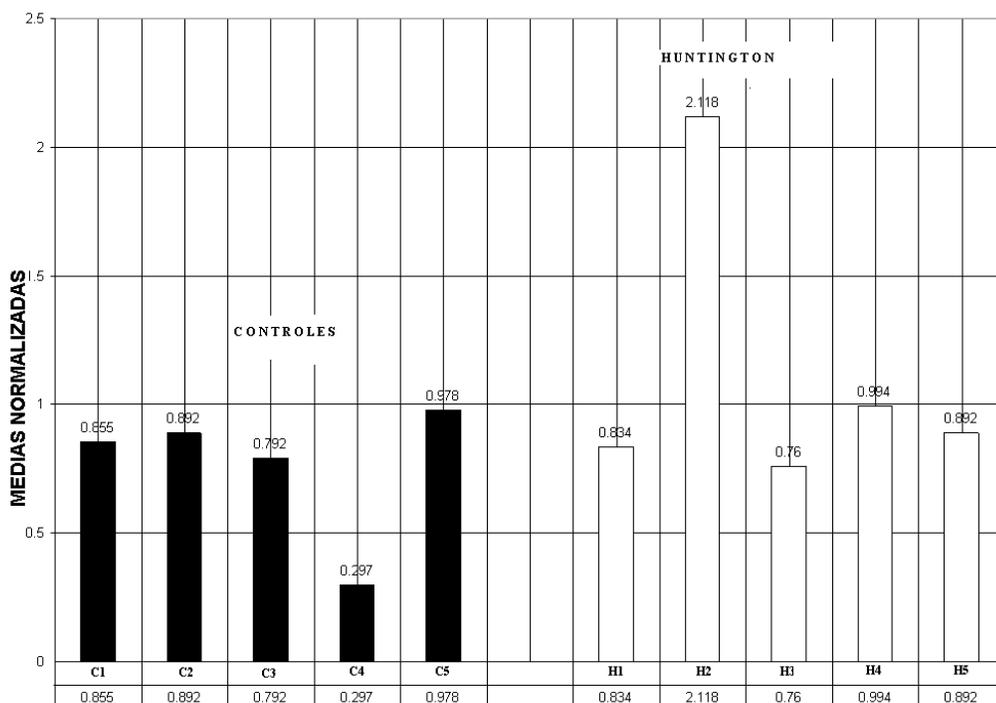
		DATOS NORMALIZADOS				
<b>Controles</b>	Caudados	<b>Medias</b>		<b>Huntington</b>	Caudados	<b>Medias</b>
C1/C1TH	Izquierdos	0.865		H1/H1TH	Izquierdos	0.952
C2/C2TH		0.917		H2/H2TH		2.029
C3/C3TH		0.933		H3/H3TH		0.876
C4/C4TH		0.465		H4/H4TH		1.183
C5/C5TH		1.064		H5/H5TH		1.206
<b>Controles</b>	Caudados	<b>Medias</b>		<b>Huntington</b>	Caudados	<b>Medias</b>
C1/C1TH	Derechos	0.855		H1/H1TH	Derechos	0.834
C2/C2TH		0.892		H2/H2TH		2.119
C3/C3TH		0.792		H3/H3TH		0.760
C4/C4TH		0.297		H4/H4TH		0.999
C5/C5TH		0.978		H5/H5TH		0.892
<b>Controles</b>	Putamen	<b>Medias</b>		<b>Huntington</b>	Putamen	<b>Medias</b>
C1/C1TH	Izquierdos	0.976		H1/H1TH	Izquierdos	1.014
C2/C2TH		1.010		H2/H2TH		1.174
C3/C3TH		1.030		H3/H3TH		0.974
C4/C4TH		1.046		H4/H4TH		1.185
C5/C5TH		1.088		H5/H5TH		1.043
<b>Controles</b>	Putamen	<b>Medias</b>		<b>Huntington</b>	Putamen	<b>Medias</b>
C1/C1TH	Derechos	0.957		H1/H1TH	Derechos	0.098
C2/C2TH		0.963		H2/H2TH		1.385
C3/C3TH		0.966		H3/H3TH		0.874
C4/C4TH		0.873		H4/H4TH		1.132
C5/C5TH		0.978		H5/H5TH		1.215

Las gráficas que se presentan a continuación indican esquemáticamente la comparación de los resultados obtenidos de la Tabla 3.2 de las dos poblaciones, para cada una de las estructuras: caudado izquierdo, caudado derecho, putamen izquierdo y putamen derecho, respectivamente de los sujetos Huntington y control.

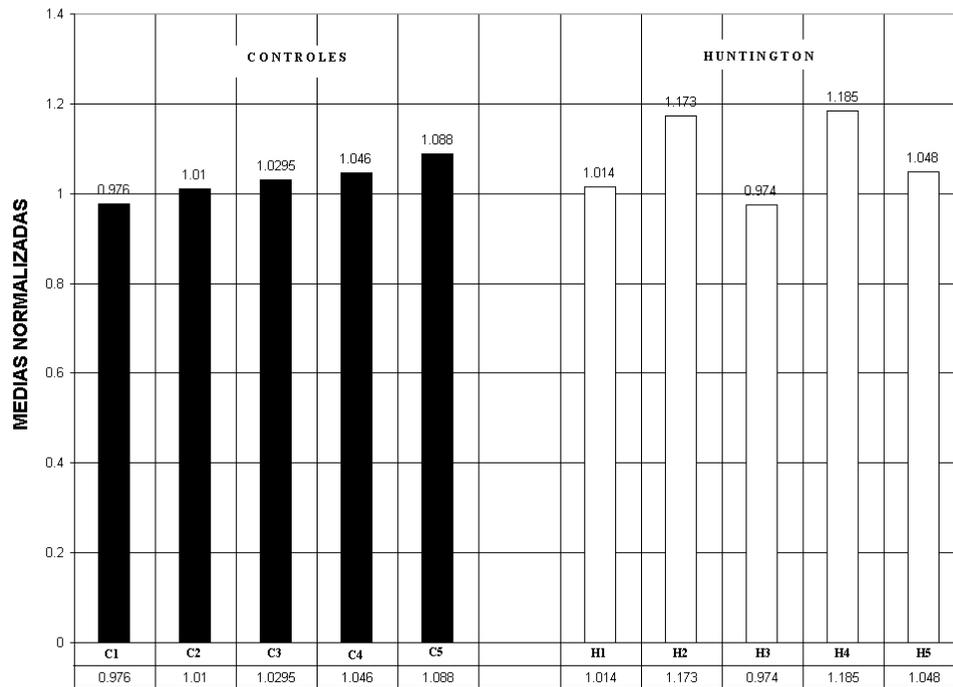
CAUDADO IZQUIERDO



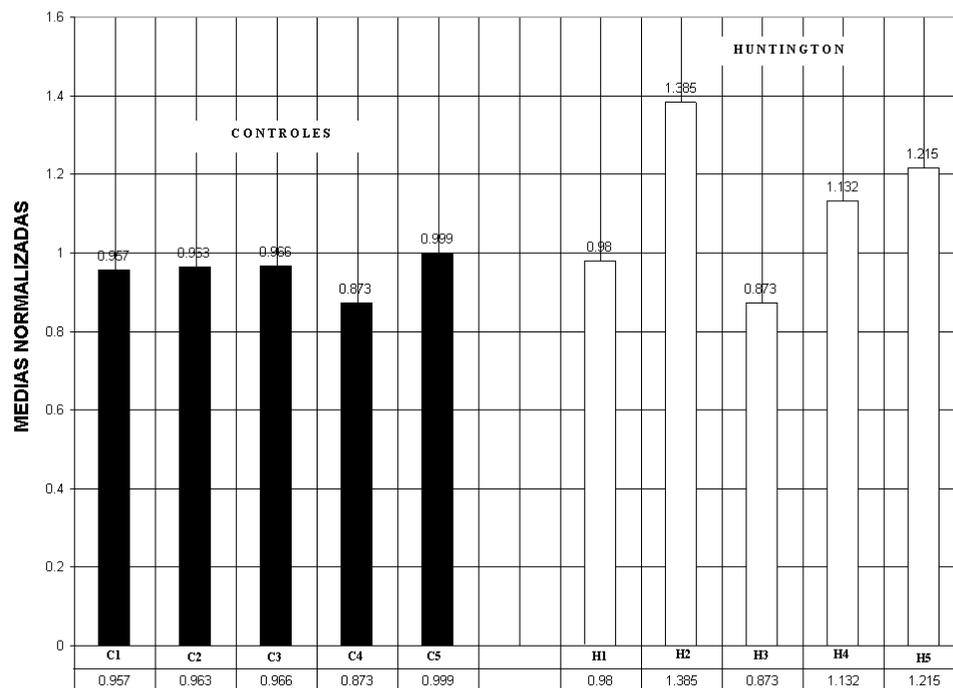
CAUDADO DERECHO



PUTAMEN IZQUIERDO



PUTAMEN DERECHO



### 3.4 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El análisis de los datos normalizados se realizó en una hoja de cálculo de Excel, mediante la estadística de la Prueba t de Student. La Prueba t de Student es una herramienta estadística para evaluar si dos grupos o poblaciones difieren entre sí de manera significativa respecto a sus **Medias**, tomando en cuenta sus varianzas respectivas. La prueba se aplica a las columnas de las **Medias** de los dos grupos de la Tabla 3.3. En la Tabla 3.4 se muestran los resultados de las pruebas t. La hipótesis de investigación propone que los grupos difieren significativamente entre sí y la hipótesis nula propone que no difieren significativamente.

La comparación se realiza sobre una variable, aunque la razón que motiva la creación de los grupos puede ser una variable independiente. Por ejemplo: un experimento con dos grupos, uno al cual se le aplica el estímulo experimental y el otro grupo el de control.

El valor "t" se obtiene en muestras mediante la fórmula:

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}}} \quad (3.1)$$

Donde  $\bar{X}_1$  barra es la media de un grupo,  $\bar{X}_2$  barra es la media del otro grupo,  $S_1^2$  es el cuadrado de la desviación estándar del primer grupo,  $N_1$  es el tamaño del primer grupo,  $S_2^2$  es el cuadrado la desviación estándar del segundo grupo y  $N_2$  es el tamaño del segundo grupo. En realidad, el denominador de la ecuación anterior es el *error estándar de la distribución muestral de la diferencia entre ellas*.

Para saber si el valor "t" es significativo, se aplica la fórmula (3.1) y se calculan los *grados de libertad*. La prueba "t" se basa en una distribución muestral o poblacional de diferencia de medias conocida como la distribución "t" de Student. Esta distribución es identificada por los *grados de libertad*, los cuales *constituyen el número de maneras como los datos pueden variar libremente*. Son determinantes, ya que nos indican qué valor debemos esperar de "t" dependiendo del tamaño de los grupos que se comparan. Entre *mayor*

número de grados de libertad se tengan, la distribución "t" de Student se acerca más a ser una distribución normal. Los grados de libertad (*gl*) se calculan de la siguiente manera:

$$gl = (N_1 + N_2) - 2$$

$N_1$  y  $N_2$  son el tamaño de los grupos que se comparan

Una vez calculados el valor "t" y los grados de libertad, se elige el *nivel de significancia* y se compara el valor obtenido contra el valor que le correspondería en la *Tabla de la Distribución "t" de Student* [ 14 ]. Si el valor calculado es igual o mayor al que aparece en la tabla, se acepta la hipótesis de investigación. Pero si el valor calculado es menor al que aparece en la tabla, se acepta la hipótesis nula.

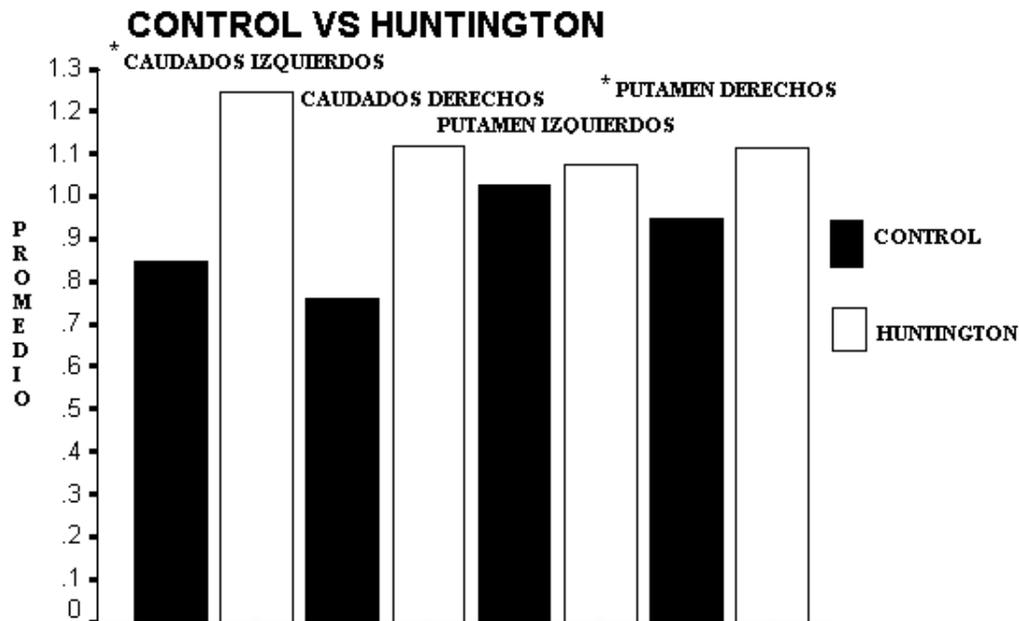
En la tabla se busca el valor con el cual vamos a comparar el que hemos calculado, basándonos en el nivel de confianza elegido (0.05 o 0.10) y los grados de libertad. La tabla contiene como columnas los niveles de confianza y como renglones los grados de libertad. Los niveles de confianza adquieren el significado del que se ha mencionado (el 0.05 significa un 95% de confianza que los grupos en realidad difieren significativamente entre sí, y un 5 % de probabilidad de error).

Cuanto mayor sea el valor "t" calculado respecto al valor de la tabla y menor sea la probabilidad de error, mayor será la certeza en los resultados.

**Tabla 3.4**

	MEDIA		VARIANZA		P(T≤ t) Una cola
	Huntington	Control	Huntington	Control	
Estructuras					
Caudado Izquierdo	1.249	0.849	0.211	0.051	0.059
Caudado Derecho	1.120	0.763	0.319	0.072	0.119
Putamen Izquierdo	1.078	1.030	0.009	0.002	0.167
Putamen Derecho	1.117	0.952	0.040	0.002	0.054

La gráfica A, presenta el promedio de las medias de todas las estructuras de interés de las poblaciones control y Huntington.



**Gráfica A. \*Estructuras que presentan diferencias significativas al 90 % de confianza**

En la Tabla 3.4 se puede observar que, según la prueba T de Student, suponiendo varianzas desiguales para ambas poblaciones, para una cola,  $P(T \leq t)$ , las medidas en caudado izquierdo y putamen derecho presentan una diferencia estadística significativa al nivel de confianza del 90 %. Este resultado indica que se puede usar este tipo de imágenes de caudado izquierdo y putamen derecho para estudiar esta clase de enfermedad.

### 3.5 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

De las gráficas que se mostraron anteriormente, se puede observar que las diferencias en caudado izquierdo y putamen derecho provienen principalmente de los pacientes H2 y H4, apreciándose además que el control C4 se ve notablemente “bajo” en caudado izquierdo y derecho. El efecto de esta variabilidad entre los Huntington y controles se debe en primer lugar a que no todos los pacientes están en el mismo estado de la

enfermedad, por lo que, el grado de degeneración no es el mismo para todos, y esto explica la gran variabilidad que hay, principalmente en los pacientes.

En otras palabras, la degeneración del tejido en el cerebro tiene como consecuencia pérdida de masa encefálica, y por lo tanto, la presencia de una mayor cantidad de líquido, que probablemente genera cambios importantes en la señal de difusión. La técnica o secuencia de pulsos de difusión que se utilizó proporciona precisamente la construcción de imágenes que a partir de la señal indican cómo se difunden las partículas de agua en el tejido. Si no hay tejido en el organismo, el espacio se reduce y hay una mayor cantidad de líquido encefalorraquídeo (agua), incrementándose la variabilidad en las imágenes, de las medidas en tonos de gris, entre otros.

Por consiguiente: “Sí hay diferencias significativas en las estructuras, pero no son absolutas en todas las estructuras medidas”, de acuerdo con la explicación anterior.

**CAPÍTULO IV**  
**CONCLUSIONES**

### CONCLUSIONES:

La imagen pesada a difusión en la actualidad forma parte de los protocolos básicos de imagen que se practican diariamente en todos los departamentos de radiología que cuentan con instrumentos de resonancia magnética con capacidad de gradiente para efectuarlos, por ello está reconocida como la técnica fundamental para distinguir entre áreas de tejido necrótico y áreas de penumbra (con potencialidad de recuperación) y la distinción de edema. En el caso de daño en eventos vasculares agudos, se ha demostrado ampliamente la gran potencialidad de este tipo de imagen; sin embargo, el uso de esta herramienta en estudios de enfermedades neurodegenerativas y en particular de estudios cuantitativos para diferenciar estructuras afectadas, hasta donde se conoce, apenas ha iniciado.

Este trabajo se encuentra entre los pioneros en realizar una comparación cuantitativa de la señal de resonancia pesada a difusión, entre un grupo de controles y un grupo de pacientes de la enfermedad de Huntington, en las estructuras cerebrales conocidas como los ganglios de la base, en particular el núcleo caudado y putamen.

De acuerdo a la hipótesis se concluye que:

- La metodología de imagen pesada a difusión ha hecho posible realizar la cuantificación de interés en los ganglios basales en forma satisfactoria. Se efectuaron medidas directas de intensidad a partir de tonos de gris en los dos grupos de individuos estudiados, obteniéndose medias y varianzas.
- El análisis estadístico realizado mediante una prueba T de Student para la comparación de dos poblaciones, permitió demostrar que las diferencias en las mediciones en el núcleo caudado izquierdo y el putamen derecho, son estadísticamente significativas con un 90% de confianza.

- Este estudio mostró una variabilidad relativamente alta entre los individuos de cada grupo. En particular, en el caso de un paciente Huntington, las medidas tomadas en las estructuras de interés presentaron resultados con valores muy distintos del resto de pacientes. Este tipo de problemas puede ser común en pacientes en un estadio avanzado ya que la degeneración de las estructuras causa lecturas con un alto grado de volumen parcial de otros tejidos, como puede ser líquido encefalorraquídeo.

En este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una confianza mayor al 95% en ninguna de las estructuras, las cuales son dañadas por la enfermedad de Huntington. Esto es posible explicarlo por la gran variabilidad que presentan las lecturas de los datos en las estructuras. Esta variabilidad se cree que está generada por la pérdida de masa cerebral en algunos de los sujetos, ya que no todos los pacientes presentan el mismo grado de avance de la enfermedad. Aquí cabe mencionar que los pacientes que estudiamos fueron referidos por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), y se sabe que son pacientes Huntington, debido a que tienen estudios de genética en los que han demostrado ser positivos a la enfermedad, además que las evaluaciones neurológicas presentan cuadros típicos de la misma.

El problema es que se trata de una enfermedad poco común que, al ser de carácter genético afecta a familias y no se tienen muchas oportunidades para seleccionar mejor a los pacientes. Por lo tanto, los estudios como en este caso, presentan un alto grado de variabilidad y sólo se puede pensar en comparar los resultados mediante técnicas de estadística y validar por pruebas aceptadas en la comparación de dos poblaciones distintas, ya que no es completamente válido disminuir el tamaño de la muestra, sin un estimador más robusto.

Una continuación de este trabajo sería realizar estudios cuantitativos y comparativos a otro tipo de enfermedades neurodegenerativas o bien trasladarlo al análisis del hígado y/o riñón.

\* La dirección de INNN se encuentra ubicada en Insurgentes Sur # 3877 en México D.F, C.P. 14269.

**APÉNDICE “A”**  
**ENFERMEDAD DE COREA DE HUNTINGTON**

## **ENFERMEDAD COREA DE HUNTINGTON**

### **A) DEFINICIÓN**

La enfermedad de Huntington (EH), es el resultado de una degeneración genéticamente programada de las células del cerebro o neuronas, en ciertas áreas específicas del mismo. Esta degeneración provoca movimientos incontrolados, pérdida de las facultades intelectuales y problemas emocionales.

Específicamente las células afectadas son las del ganglio basal, una estructura profunda del cerebro que tiene importantes funciones, incluyendo la coordinación de los movimientos. En el ganglio basal, la enfermedad de Huntington ataca específicamente a las neuronas del estriato especialmente al núcleo caudado, al núcleo pálido así como también es afectada el cortex, que controla el pensamiento, la percepción y la memoria.

### **B) DISTRIBUCIÓN**

La EH se encuentra en cualquier país del mundo. Es una enfermedad familiar, que se transmite de padres a hijos a través de una mutación o error en el gen normal. Es decir es una enfermedad genética.

### **C) ETIOLOGÍA (Causas)**

Un único gen anormal produce la Enfermedad de Corea de Huntington, este gen se encuentra en el cromosoma 4, el cual es uno de los 22 pares de cromosomas no ligados al sexo o "autosómicos", por lo que tanto al hombre como a la mujer tienen el mismo riesgo de adquirir la enfermedad. Se dice que la EH es una enfermedad autosómica dominante porque una sola copia del gen defectuoso, heredado de uno de los progenitores, es necesaria para producir la enfermedad.

El defecto genético responsable de la EH es en una pequeña secuencia del ADN en el cromosoma 4 en el cual varias bases de pares se repiten muchas veces. El gen normal tiene tres bases de ADN, compuesta por la secuencia CAG. En las personas con la enfermedad, la secuencia se repite anormalmente docenas de veces. Con el tiempo y en

sucesivas generaciones el número de repeticiones de CAG se puede expandir mucho más. Cada padre tiene dos copias de cada cromosoma pero sólo transmite una copia a cada hijo. Cada hijo de un padre con el gen de la EH tiene el 50% de posibilidades de heredar al gen de la enfermedad. Si no lo hereda, no la desarrollará y tampoco la transmitirá a sus descendientes. Una persona que haya heredado el gen de la EH y viva el tiempo suficiente, tarde o temprano desarrollará la enfermedad. En algunas familias, todos los niños heredan el gen de la EH; en otras, ninguno. El hecho de que uno de los hijos herede el gen no significa que sus hermanos vayan a heredarlo.

Es posible que para un pequeño número de casos de la EH sean esporádicos, es decir, ocurren aunque no haya una historia familiar de la enfermedad. Se cree que estos casos son debidos a una nueva mutación genética - una alteración en los genes que ocurre durante el desarrollo del esperma y que convierte el número de repeticiones de CAG en el requerido para causar la enfermedad.

#### **D) CUADRO CLÍNICO**

Los primeros síntomas de la EH varían mucho de una persona a otra, lo que si es común es que cuanto antes aparecen los síntomas mas rápidamente progresa la enfermedad. Los miembros de la familia pueden notar al principio cambios en el carácter, los enfermos pueden volverse irritables, apáticos, pasivos, depresivos o enfadados. Estos síntomas pueden desaparecer con el avance de la enfermedad, o en algunos individuos pueden continuar e incluir además explosiones de hostilidad o profundos ataques de depresión o demencia. La EH puede afectar al raciocinio, la memoria y otras funciones cognitivas. Los primeros síntomas pueden incluir dificultad para hablar, así como para aprender cosas nuevas, recordar hechos, responder a preguntas, o tomar decisiones. Algunos pueden incluso tener cambios en la escritura. Cuando la enfermedad progresa, la concentración para desarrollar funciones intelectuales se convierte en una gran dificultad.

En algunas personas, la enfermedad puede comenzar con movimientos incontrolados, en los dedos, pies, cara o tronco. Estos movimientos - que son signos del Corea- a menudo se intensifican cuando la persona está ansiosa. La EH puede también comenzar con torpeza o problemas con el equilibrio. Otras personas desarrollan movimientos incontrolables posteriormente cuando la enfermedad va progresando. Pueden tropezar o

tener movimientos no coordinados. La Corea normalmente ocasiona graves problemas para caminar, incrementando las caídas. Con el progreso de la enfermedad el lenguaje puede convertirse en incomprensible, y funciones vitales tales como comer, hablar y especialmente caminar pueden empeorar grandemente. Algunas personas pueden llegar a no reconocer a otras, aunque muchas reconocen su entorno y pueden seguir expresando sus sentimientos.

Algunos médicos emplean un sistema recientemente desarrollado llamado UHDRS (Unified HD Rating Scale) o Escala Unificada Clasificatoria de la EH para valorar los rasgos clínicos, las etapas y el curso de la enfermedad. En general el curso de la enfermedad abarca desde 10 a 30 años. La causa más común de muerte es debido a las infecciones (sobre todo neumonía), heridas debidas a caídas, u otras complicaciones.

## **E) DIAGNÓSTICO**

Con el descubrimiento del gen de la EH se facilitó desarrollar un examen para confirmar el diagnóstico de la enfermedad en un individuo que exhibía síntomas. Usando una muestra de sangre el examen genético analiza el ADN de la mutación de la EH, contando el número de repeticiones. Los individuos que no tienen la enfermedad normalmente tienen menos de 28 repeticiones CAG. Las personas con la EH normalmente tienen mas de 40 repeticiones. Un pequeño porcentaje de individuos, sin embargo, tienen un número de repeticiones que se encuentra en lo que se ha dado llamar zona dudosa.

Por otra parte, se debe realizar un examen neurológico, incluyendo exploraciones auditivas, movimientos de ojos, fuerza, sensibilidad, reflejos, equilibrio, movimientos y estado mental, y probablemente también se pedirá una serie de análisis clínicos. Todo junto constituye el examen neurológico. Además el médico preguntará sobre posibles problemas recientes de tipo intelectual o emocional, que también pueden ser indicios de la EH. Además del examen, otra herramienta usada por los médicos para diagnosticar la enfermedad, es la historia familiar, algunas veces llamada pedigrí o genealogía. Es extremadamente importante que los miembros de la familia sean completamente sinceros con el médico al narrar esta historia familiar.

Normalmente las personas con la enfermedad tienen desarreglos en la forma en que el ojo sigue o se fija en un objeto en movimiento. Estas anormalidades en el movimiento de los ojos varían de una persona a otra y difieren también según la fase en la que se encuentra la enfermedad y la duración de la misma.

También se puede pedir un examen radiológico del cerebro normalmente una tomografía computarizada (TC) con la que se obtendrán unas excelentes imágenes de las estructuras cerebrales y que no presenta ninguna molestia al paciente. Las personas con la EH presentan contracciones en algunas partes del cerebro - particularmente dos áreas llamadas núcleo caudado y putamen - y un ensanche en unas cavidades del cerebro llamadas ventrículos. Estos cambios no significan necesariamente la existencia de la enfermedad, porque también se dan en otros trastornos. Además una persona puede tener síntomas tempranos de la EH y todavía mostrar un cerebro normal en un escáner. Cuando esta prueba se usa en conjunto con la historia familiar y la exploración neurológica, puede ser una herramienta muy importante de diagnóstico.

Las principales técnicas para la visualización del cerebro son las imágenes por resonancia magnética (IRM), y la tomografía por emisión de positrones (PET), ambas modalidades forman una parte importante en la investigación de la EH.

#### **E) EXAMEN PRESINTOMATICO**

El examen presintomático es un método para identificar a las personas portadoras del gen de la EH antes de que aparezcan los síntomas. Antes, era imposible identificar a las personas portadoras con un examen de laboratorio antes de que empezaran los síntomas. Esta situación cambió en 1983, cuando un equipo de científicos apoyados por el NINDS localizó el primer marcador genético para la EH, el primer paso para el desarrollo de un examen de laboratorio para esta enfermedad.

Un marcador o registro es una pieza de ADN cercana al gen y normalmente heredada con él. El descubrimiento del primer marcador de la EH permitió a los científicos localizar el gen de la EH en el cromosoma 4. Este descubrimiento enseguida condujo al desarrollo de un examen presintomático para ciertos individuos, pero este tipo de examen requería sangre o muestras de tejido de personas afectadas y también de familiares no afectados

para poder identificar los marcadores únicos de una familia en particular. Por esta razón, personas que habían sido adoptadas, huérfanos o personas que tenían pocos familiares todavía vivos no podían hacer el examen.

El descubrimiento del gen de la EH en 1993 hizo posible el desarrollo de un examen presintomático mucho más simple, barato y que podía ser aplicable a la mayoría de las personas en riesgo de tener la enfermedad. Este nuevo examen analiza la longitud de las repeticiones de CAG para detectar la presencia de la mutación de la EH en la sangre.

En un pequeño porcentaje de individuos con la EH - del 1 al 3 %- no hay indicios de una historia familiar relacionada con la EH. Algunas personas pueden no saber nada de sus antepasados, o algún miembro de la familia puede haber ocultado un trastorno genético por miedo a problemas sociales o laborales.

Un padre puede no querer preocupar a sus hijos, asustarlos o disuadirlos de contraer matrimonio. En otros casos el familiar puede haber muerto de cualquier otra enfermedad antes de que empezaran a manifestarse los síntomas de la EH. Algunas veces, la causa de la muerte de un familiar puede ser desconocida. Los niños adoptados pueden no saber nada sobre su herencia genética, o los primeros síntomas en un individuo pueden ser demasiado ligeros como para llamar la atención. Estos son algunos de los factores que reflejan la complejidad en el diagnóstico de la enfermedad.

**APÉNDICE “B”**  
**ECUACIONES DE BLOCH**

## ECUACIONES DE BLOCH

En 1946 Félix Bloch publicó un conjunto de ecuaciones diferenciales que describen la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) desde un punto de vista vectorial. Estas ecuaciones predicen el comportamiento de un sistema de espines nucleares a través de un vector de magnetización  $\mathbf{M}$  inmerso en un campo magnético externo  $\mathbf{B}$ .

En este modelo, la magnetización nuclear se describe como un vector en el espacio 3D, en donde  $M_x$ ,  $M_y$ , y  $M_z$  son las componentes del vector a lo largo de los ejes cartesianos. Sin embargo, un resultado importante de la mecánica cuántica es que el promedio o valor esperado de un espín obedece la ecuación

$$\frac{d\langle \hat{\mu} \rangle}{dt} = \gamma [\langle \hat{\mu} \rangle \times \hat{B}] \quad (\text{A1})$$

Al multiplicar el número de espines por unidad de volumen, se obtiene:

$$\frac{d\langle \hat{M} \rangle}{dt} = \gamma [\langle \hat{M} \rangle \times \hat{B}] \quad (\text{A2})$$

Las soluciones analíticas a esta expresión en coordenadas cartesianas son:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y B_z \\ \frac{dM_y}{dt} &= -\gamma M_x B_z \\ \frac{dM_z}{dt} &= 0 \end{aligned} \quad (\text{A3})$$

En donde una posible solución a las ecuaciones (A3) es:

$$\begin{aligned} M_x &= M_{\perp} \cos(-\omega t) \\ M_y &= M_{\perp} \sin(-\omega t) \\ M_z &= M_{\parallel} = \text{constante} \end{aligned} \quad (\text{A4})$$

Estas soluciones son para valores arbitrarios de  $M_{\parallel}$  y  $M_{\perp}$  así como  $\omega = \omega_0 = \gamma B_z$ , recordando que esta expresión representa a la ecuación de precesión Larmor. En este caso cuando  $t = 0$  los valores de  $M$  son  $M_x(0) = M_{\perp}$ ,  $M_y(0) = 0$  y  $M_z(0) = M_{\parallel}$ .

Es necesario considerar otros efectos adicionales al campo magnético en la ecuación (A2) ya que al presentarse la agitación térmica los cambios en las poblaciones de los niveles de energía conducirán a que el vector de magnetización  $\mathbf{M}$  regrese a su estado de equilibrio  $M_0$ .

La rapidez con la cual la componente  $M_z$  regresa al equilibrio se representa por:

$$\frac{dM_z}{dt} = \left(\frac{1}{T_1}\right)(M_0 - M_z) \quad (\text{A5a})$$

A la cantidad  $T_1$  se conoce como tiempo de relajación longitudinal o espín red.

De la misma manera se obtienen las siguientes ecuaciones para las otras componentes:

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \quad (\text{A5b})$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2}$$

En donde al valor  $T_2$  se le conoce comúnmente como tiempo de relajación transversal o espín-espín. Un cambio de  $M_z$  requiere un intercambio de energía en el sistema. Las componentes  $M_x$ ,  $M_y$  pueden cambiar cuando  $M_z$  cambia, aunque cambian por otros mecanismos, tales como cuando los espines individuales precesan a frecuencias ligeramente diferentes, proceso conocido como desfaseamiento.

La velocidad angular de precesión de  $\mu$  puede ser distinta para diferentes espines debido a las variaciones locales en el campo magnético estático, el cual fluctúa cuando el campo cambia con respecto al tiempo. Estas variaciones se deben a cambios en los momentos magnéticos nucleares de los espines de los átomos vecinos o a las inhomogeneidades en el campo magnético externo  $\mathbf{B}$ .

Al combinar estas ecuaciones aproximadas para la relajación en ausencia de un campo magnético con la ecuación (A2) encontramos a las ecuaciones de Bloch:

$$\begin{aligned}\frac{dM_z}{dt} &= \left(\frac{1}{T_1}\right)(M_0 - M_z) + \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z \\ \frac{dM_x}{dt} &= -\frac{M_x}{T_1} + \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_x \\ \frac{dM_y}{dt} &= -\frac{M_y}{T_1} + \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_y\end{aligned}\tag{A6}$$

Estas ecuaciones no son rigurosas y no existe razón para que la relajación sea estrictamente exponencial, se utilizan para poder explicar muchas características relacionadas con el fenómeno de la RMN.

Las soluciones a las ecuaciones (A6) son:

$$\begin{aligned}M_x &= M_0 \exp\left(\frac{-t}{T_2}\right) \cos(-\omega_0 t) \\ M_y &= M_0 \exp\left(\frac{-t}{T_2}\right) \text{sen}(-\omega_0 t) \\ M_z &= M_0 \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{T_1}\right)\right]\end{aligned}\tag{A7}$$

En donde  $\omega_0 = \gamma B$

### Sistema rotante o giratorio

El movimiento de  $\mathbf{M}$  es más fácil de describir en un sistema de coordenadas que se encuentra rotando a la frecuencia de Larmor. Las componentes del vector de magnetización  $\mathbf{M}$  cambian a un nuevo sistema de coordenadas  $x'y'$  por lo que sus componentes transversales son:

$$\begin{aligned}M_x &= Mx' \cos \theta - My' \text{sen} \theta \\ My &= Mx' \text{sen} \theta + My' \cos \theta\end{aligned}\tag{A8}$$

En este nuevo sistema giratorio rota alrededor del eje z, y  $\theta = -\omega t$ , por lo que la componente  $M_z$  permanece invariable a la rotación, transformándose las ecuaciones estáticas (A3) de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 M_x &= M_x' \cos(-\omega t) - M_y' \text{sen}(-\omega t) \\
 M_y &= M_x' \text{sen}(-\omega t) + M_y' \cos(-\omega t) \\
 M_z &= M_z'
 \end{aligned}
 \tag{A9}$$

Al derivar cada una de las componentes respecto del tiempo se obtiene:

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_x}{dt} &= \frac{dM_x'}{dt} \cos(-\omega t) - \frac{dM_y'}{dt} \text{sen}(-\omega t) + \omega M_x' \text{sen}(-\omega t) + \omega M_y' \cos(-\omega t) \\
 \frac{dM_y}{dt} &= \frac{dM_x'}{dt} \text{sen}(-\omega t) + \frac{dM_y'}{dt} \cos(-\omega t) - \omega M_x' \cos(-\omega t) + \omega M_y' \text{sen}(-\omega t) \\
 \frac{dM_z}{dt} &= \frac{dM_z'}{dt}
 \end{aligned}
 \tag{A10}$$

Se pueden utilizar estas expresiones para describir a las ecuaciones de movimiento en el marco de referencia giratorio. Primero se debe considerar un sistema sin efectos de relajación y en un campo magnético estático sobre el eje z. La expresión  $\frac{dM_x}{dt}$  de la ecuación (A3), en términos de las variables del marco de referencia giratorio, se transforma en la ecuación :

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_x'}{dt} \cos(-\omega t) - \frac{dM_y'}{dt} \text{sen}(-\omega t) + \omega M_x' \text{sen}(-\omega t) + \omega M_y' \cos(-\omega t) &= \\
 &= \gamma [M_x' \text{sen}(-\omega t) + M_y' \cos(-\omega t)] B_z
 \end{aligned}
 \tag{A11}$$

Si el marco de referencia rota a la frecuencia de Larmor de  $\omega_0 = \gamma B_z$ , la ecuación anterior se transforma en:

$$\frac{dM_x'}{dt} \cos(-\omega_0 t) - \frac{dM_y'}{dt} \text{sen}(-\omega_0 t) = 0
 \tag{A12}$$

De la misma manera la  $\frac{dM_y}{dt}$  se transforma es:

$$\frac{dM_x'}{dt} \text{sen}(-\omega_0 t) + \frac{dM_y'}{dt} \cos(-\omega_0 t) = 0
 \tag{A13}$$

En donde las soluciones a estas dos ecuaciones (A14) y (A15) son respectivamente:

$$\frac{dM_x'}{dt} = 0 \quad \text{y} \quad \frac{dM_y'}{dt} = 0
 \tag{A14}$$

Por lo tanto, en el sistema de referencia giratorio  $Mx'$  y  $My'$  son constantes y la ecuación (A3) muestra que  $M_z$  también es constante.

Por otro lado si se considera un campo magnético adicional al campo estático, expresado como  $B_1 \cos \omega_1 t$  a lo largo del eje x fijo en el sistema estático. De las ecuaciones (A2) se tiene:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma M_y B_z - \gamma M_z B_y \quad (A15)$$

Se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{dMx'}{dt} \cos(-\omega_0 t) - \frac{dMy'}{dt} \text{sen}(-\omega_0 t) + \omega_0 Mx' \text{sen}(-\omega_0 t) + \omega_0 My' \cos(-\omega_0 t) = \\ = \gamma B_0 [Mx' \text{sen}(-\omega_0 t) + My' \cos(-\omega_0 t)] \end{aligned} \quad (A16)$$

Recordar que el sistema giratorio  $x'$  y  $y'$  gira a la frecuencia de Larmor, en donde  $\omega_0 = \gamma B_0$ , y se puede observar que los dos últimos términos del lado izquierdo de la ecuación se cancelan con los del lado derecho, obteniéndose la expresión:

$$\frac{dMx'}{dt} \cos(-\omega_0 t) - \frac{dMy'}{dt} \text{sen}(-\omega_0 t) = 0 \quad (A17)$$

De la misma manera, la ecuación  $\frac{dM_y}{dt} = \gamma M_z B_x - \gamma M_x B_z$  se transforma en:

$$\begin{aligned} \frac{dMx'}{dt} \text{sen}(-\omega_0 t) + \frac{dMy'}{dt} \cos(-\omega_0 t) - \omega_0 Mx' \cos(-\omega_0 t) + \omega_0 My' \text{sen}(-\omega_0 t) = \\ = \gamma M_z B_1 \cos(\omega_1 t) - \gamma B_0 [Mx' \cos(-\omega_0 t) - My' \text{sen}(-\omega_0 t)] \end{aligned}$$

reduciéndose a

$$\frac{dMx'}{dt} \text{sen}(-\omega_0 t) + \frac{dMy'}{dt} \cos(-\omega_0 t) = \gamma M_z B_1 \cos(\omega_1 t) \quad (A18)$$

Por lo que la ecuación  $\frac{dMz'}{dt} = \gamma M_x B_y - \gamma M_y B_x$  se convierte en

$$\frac{dMz'}{dt} = -\gamma Mx' B_1 \cos(\omega_1 t) \text{sen}(-\omega_0 t) - \gamma My' B_1 \cos(\omega_1 t) \cos(-\omega_0 t) \quad (A19)$$

Es posible eliminar  $M_{x'}$  de las ecuaciones (A17) y (A18) al multiplicarlas por  $[-\text{sen}(\omega_0 t)]$  y por  $[\text{cos}(-\omega_0 t)]$  respectivamente y al sumarlas posteriormente se obtiene:

$$\frac{dM_{y'}}{dt} = \gamma B_1 M_{z'} \cos(\omega_1 t) \cos(-\omega_0 t) \quad (\text{A20})$$

De manera similar se aplica la misma técnica para eliminar  $M_{y'}$  de estas dos ecuaciones resultando:

$$\frac{dM_{x'}}{dt} = \gamma B_1 M_{z'} \text{sen}(\omega_1 t) \cos(-\omega_0 t) \quad (\text{A21})$$

En donde las ecuaciones (A19) y (A21) son ecuaciones de movimiento de las componentes de M en el sistema rotante. Para el análisis, se debe de tener presente que una relación esencial entre el campo magnético B y el vector de intensidad magnética H es una constante, que es característica del material, o que también equivaldría a una relación con la magnetización M del material y la intensidad magnética H. Estas relaciones dependen de la naturaleza del material magnético y generalmente se obtienen mediante experimentación. Una relación encontrada es:  $M = \chi_m H$  donde  $\chi_m$  es la susceptibilidad magnética. En principio se puede proponer una relación lineal entre B y H de la forma:  $B = \mu' H$  donde  $\mu'$  es conocida como la permitividad magnética del medio.

Si se realiza un cambio de variable  $h_0 = B_0 - \frac{\omega}{\gamma}$  y se sustituyen en las ecuaciones (A6) y restringiendo al campo  $B_1$  en la dirección de  $x'$ , las ecuaciones de Bloch se simplifican de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{dM_{x'}}{dt} &= \gamma M_{y'} h_0 - \frac{M_{x'}}{T_2} \\ \frac{dM_{y'}}{dt} &= \gamma (M_{z'} B_1 - M_{x'} h_0) - \frac{M_{y'}}{T_2} \\ \frac{dM_{z'}}{dt} &= -\gamma (M_{y'} B_1) - \frac{M_{z'} - M_0}{T_1} \end{aligned} \quad (\text{A22})$$

Las soluciones a las ecuaciones (A22) son de la siguiente forma:

$$M_x' = \frac{\chi_0 \omega_0 T_2 B_1 [(\omega_0 - \omega) T_2]}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2 + \gamma^2 H_1^2 T_1 T_2}$$

$$M_y' = \frac{\chi_0 \omega_0 T_2 B_1}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2 + \gamma^2 H_1^2 T_1 T_2} \quad (A23)$$

Donde  $M_0 = \chi_0 B_0$ ,  $\omega_0 = \gamma B_0$  y el campo de radio frecuencia es  $2B_1 \cos \omega_1 t$ . En la práctica, el campo de radio frecuencia  $2B_1 \cos(\omega t)$  esta linealmente polarizada a lo largo del eje x del laboratorio. Esto se aprecia como la suma de la intensidad de dos campos, en el que solo uno de los campos es eficaz, otro gira opuesto al giro de la precesión. La componente de RF,  $2B_1 e^{-i\omega t}$  y su magnetización  $2\chi(\omega) B_1 e^{-i\omega t}$  están relacionadas por la susceptibilidad magnética compleja  $\chi(\omega)$ :

$$\chi(\omega) = \chi'(\omega) - i\chi''(\omega) \quad (A24)$$

Relacionando la susceptibilidad magnética con la magnetización  $M_x$  la ecuación queda de da forma siguiente:

$$M_x = 2H_1(\chi'(\omega) \cos(\omega t) - \chi''(\omega) \sin(\omega t)) \quad (A25)$$

Haciendo la comparación entre las ecuaciones  $M_x$  y  $M_y$

$$\chi'(\omega) = \frac{1}{2} \chi_0 B_0 T_2 \frac{[(\omega_0 - \omega) T_2]}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2 + \gamma^2 B_1^2 T_1 T_2} \quad (A26)$$

$$\chi''(\omega) = \frac{1}{2} \chi_0 B_0 T_2 \frac{1}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2 + \gamma^2 B_1^2 T_1 T_2} \quad (A27)$$

La susceptibilidad tiene diferentes valores en las componentes de vector H. Para la componente  $B_z$  la susceptibilidad tiene un valor estático  $\chi_0$ , esto implica que no ocurre el fenómeno de resonancia en esta dirección. Si se analizan las ecuaciones (A23) al someterlas a un campo de radiofrecuencia muy intenso ocurrirá el fenómeno de saturación, donde la susceptibilidad decrecería por el factor  $(\gamma^2 H_1^2 T_1 T_2)$ . También pueden ocurrir transiciones externas que compitan con las transiciones causadas por el mecanismos de relajación inducidas. En el caso de que  $B \rightarrow 0$  donde  $\gamma^2 H_1^2 T_1 T_2 \ll 1$ , la saturación en el sistema será despreciable y este se comportará como un oscilador armónico amortiguado.

Entonces las ecuaciones (A23) quedan:

$$\begin{aligned}\chi'(\omega) &= \frac{1}{2} \chi_0 B_0 T_2 \frac{[(\omega_0 - \omega)T_2]}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2} \\ \chi''(\omega) &= \frac{1}{2} \chi_0 B_0 T_2 \frac{1}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^2}\end{aligned}\tag{A28}$$

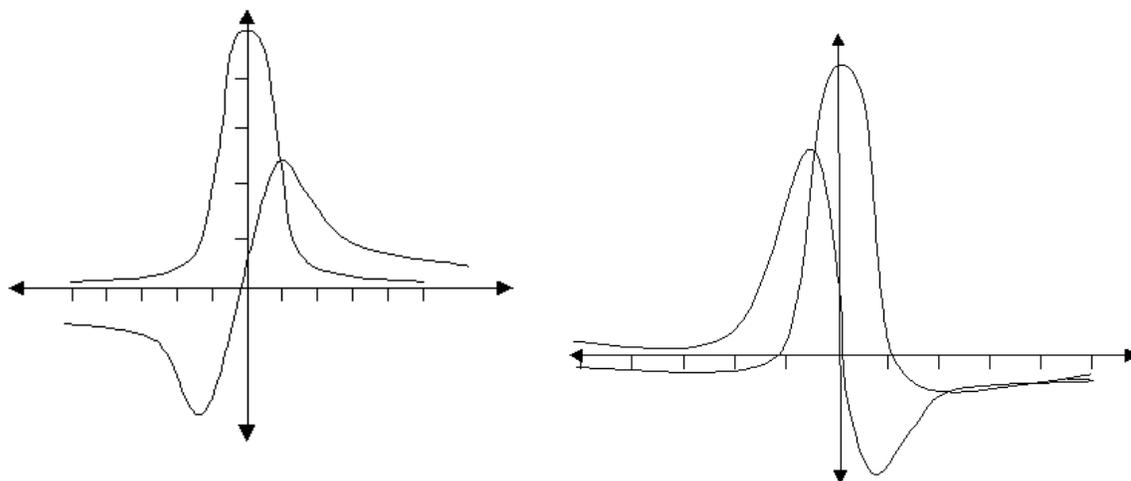
Usando la transformación:  $\omega = \gamma B$  y  $\omega_0 = \gamma B_0$  estas expresiones se transformarán en dependientes del campo magnético:

$$\begin{aligned}\chi'(B) &= \left[ \frac{\chi_0 B_0}{\Delta B_{\frac{1}{2}}} \right] \frac{\left( \frac{B - B_0}{\frac{1}{2} \Delta B_{\frac{1}{2}}} \right)}{1 + \left( \frac{B - B_0}{\frac{1}{2} \Delta B_{\frac{1}{2}}} \right)^2} \\ \chi''(B) &= \left[ \frac{\chi_0 B_0}{\Delta B_{\frac{1}{2}}} \right] \frac{1}{1 + \left( \frac{B - B_0}{\frac{1}{2} \Delta B_{\frac{1}{2}}} \right)^2}\end{aligned}\tag{A29}$$

Donde el ancho medio de la curva  $\Delta B_{1/2}$  es una cantidad análoga a  $\Delta \omega_{1/2}$  en unidades de frecuencia y para el tiempo de relajación  $T_2$  o espín-espín esta dado por:

$$T_2 = 2/\gamma \Delta B_{1/2} = 2/\Delta \omega_{1/2}$$

Las curvas de las ecuaciones de susceptibilidad y sus respectivas primeras derivadas son mostradas en las Figura A1(a y b respectivamente).



**Figura A1 a) Comparación de la curvas Lorentzianas de dispersión  $\chi'$  y de absorción  $\chi''$  como función de  $y = T_2(\omega_0-\omega)=2(B-B_0)/ \Delta B_{1/2}$  b) Comparación de la curvas Lorentzianas de dispersión  $d\chi'/dt$  y de absorción  $d\chi''/dt$  como función de  $y = T_2(\omega_0-\omega)=2(B-B_0)/ \Delta B_{1/2}$ .**

Las derivadas de primer orden tiene valores analíticos específicos  $1/2 y_m$ . La derivada de la curva completa de pico a pico  $\Delta B_{pp}$  esta relacionada con la amplitud media del ancho  $\Delta B_{1/2}$  por una curva Lorentziana:  $\Delta B_{1/2} = \sqrt{3} \Delta B_{pp}$ .

Estos anchos están definidos en la Figura A2. Para completar se mencionan aquí la absorción y la derivada de la absorción para una curva Gaussiana.

De esta forma:  $\Delta H_{1/2} = (2 \ln 2)^{\frac{1}{2}} \Delta H_{pp} = 1.178 \Delta H_{pp}$ . Al integrar el área de las curvas de absorción que es proporcional al número de espines en la muestra se tiene:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \chi''(\omega) d\omega = \int_{-\infty}^{\infty} \chi''(B) dB = \int_{-\infty}^{\infty} dB \int_{-\infty}^H \left( \frac{d\chi''}{dB'} \right) dB' = \left\{ \frac{1}{2} \pi \chi_0 B_0 = \left\{ \frac{1}{2} \left( \frac{\pi}{\ln 2} \right)^{\frac{1}{2}} \chi_0 B_0 \right. \right.$$

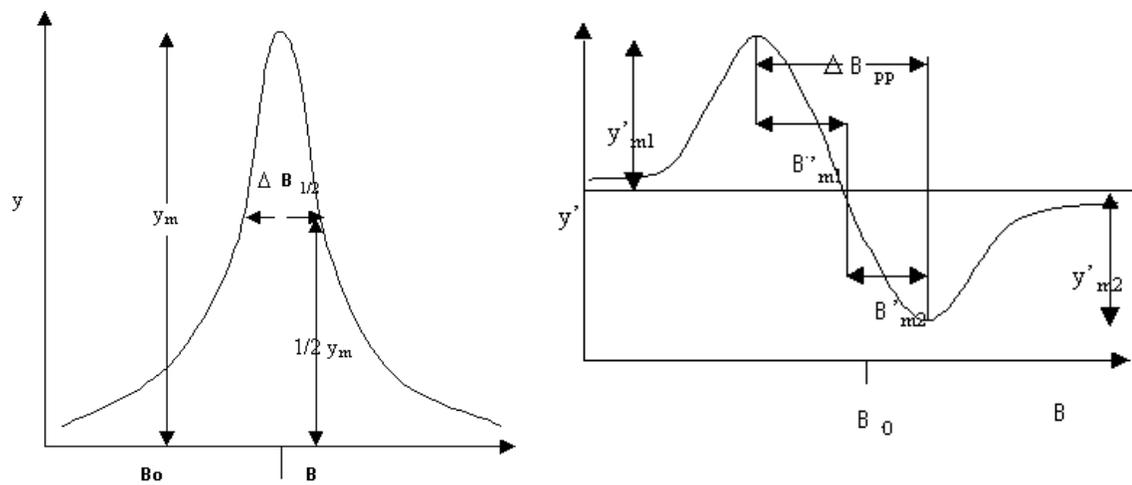


Figura A2. Muestra como se definen los anchos de las curvas  $\Delta H_{1/2}$  y  $\Delta H_{pp}$  y amplitudes para (a) Absorción y (b) La derivada de la absorción.

### **Referencias bibliográficas:**

- 1) E.M. Haacke, R. W. Brown, M.R. Thompson and R. Venkatesan, "*Magnetic Resonance Imaging*", Physical Principles and Sequence Design -. A John Wiley and Sons, 1990.
- 2) M. A. Brown, and R. C. Semelka, "*MRI Basic Principles and Applications*", Second Edition, Editorial Wiley- Liss; (1999). Pp. 141-143.
- 3) C. Westbrook y C. Kaut, "*MRI in Practice*," Second Edition 1998. Pp. 292-294.
- 4) R. H. Hashemi y W. G. Bradley Jr, "*MRI the basics*", Lippincott, Williams & Wilkins, 1997.
- 5) A. L. Horowitz. S. Verlag, "*MRI Physics for Radiologist a visual approach*" Second Edition, 1995.
- 6) Bushberg et al, "*The Essential Physics of Medical Imaging*", Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Second Edition 1994. Pp. 291-366.
- 7) R. K. Harris Longman Scientific Technical, "*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* ,1995.
- 8) A. Carrington, "*Introduction to Magnetic Resonance with applications to chemistry and chemical physics*", A Harper International Edition 1996, Pp.176-182.
- 9) S. C Bushong, "*Magnetic Resonance Imaging, Physical and Biological Principles*", Second Edition, 1996 by Mosby -Year Book, Inc.
- 10) D. D. Stark, W. G. Bradley Jr, "Resonancia Magnética" Volumen 1, Tercera Edición, Editorial Harcourt, edición en español 2000, Pp. 147-148, 1515-1517.
- 11) E. R. Andrew, NMR in Physiology and Biomedicine, "*Introduction to Nuclear Magnetic Resonance*", 1994 by Academic Press, Pp 1-22.
- 12) R. K. Hobbie, "Intermediate Physics for Medicine and Biology", Second Edition, University of Minnesota; Edit John Wiley & Sons, 1995, Pp 83-98, 516-523.
- 13) R. V. Cristerna, J. A. Leehan, E. H. Mateos, M. C. M. Méndez, "*Imagenología Médica*", Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, Primera Edición 1995, Pp. 115-179.
- 14) R. H. Sampieri, C. F. Collado, P. B. Lucio, "*Metodología de la Investigación*", Editorial Mc Graw Hill -Interamericana de México 1991, Pp. 391-393.
- 15) A. C. Guyton, "Tratado de Fisiología Medica", 7ª. Edición; Editorial Interamericana, Mc Graw Hill. Impreso en México, Copyright 1986 por W..Saunders Company. Pp. 88-101.

- 16) E.Braun, "*Un movimiento en Zigzag*", colección de la Ciencia Para Todos del Fondo de Cultura Económica, 1986.

### Publicaciones o artículos

- 17) *Basics of Magnetic Resonance Imaging*, James G. Pipe, PhD. Barrow Neurological Institute (BNI) of St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix Arizona, QUATERLY, Vol. 16 No. 2, 2000, Pp 1-24.
- 18) *Pediatric MR Imaging*, Ameet Patel, Md. C. Roger Bird, MD. Erin Prenger, DO. Division of Neuroradiology, Barrow National Institute (BNI), St Joseph's Hospital and Medical Center Phoenix Arizona, Vol. 16 No. 2, 2000, Pp. 25 – 32.
- 19) *Perfusion and Diffusion Weighted Imaging*, Can Novel MR Techniques Aid Management of Acute Cerebral Ischemia? Kritten P.N Forbes, MD. FRCR, Shaharam Partovi, MD, Joseph E. Heiserman, MD, PhD, BNI. St Joseph's Hospital and Medical Center Phoenix Arizona, Vol. 16 No. 2, 2000, Pp 37-43.
- 20) Review Article: Imaging by Nuclear Magnetic Resonance, Journal of Physics, Pp. 18 - 30 (1988), P. Mansfield, Department of Physics, University of Nottingham, Nottingham.
- 21) MRI Clinics of North America, Vol. 7 No.4 November 1999, Physics of MR Imaging.
- 22) Diffusion and Perfusion with MR Imaging, Denis Le Bihand, MD, PhD. RSNA Categorical Course in Physics: The Basic Physics of MR Imaging, 1997, Pp. 131-144.
- 23) Diffusion MR Imaging Theory and Applications Howard A. Rowley, MD, P. Ellen Grant, MD, and Timothy P.L Roberts PhD "Neuroimaging Clinics of North America, Fast Scan and Echo Planar MR Imaging, Vol. 9 No. 2 May 1999." Pp 313-356.

### Manuales

- 24) EPI General Electric Medical systems by Thomas Schrack Advanced MR Applications GE Medical Systems Milwaukee, WI. Copyright General Electric Company 1996.
- 25) Introduction to Magnetic Resonance Imaging, Physical principles of MRI, Magnevist, 1996.
- 26) MRI "Made easy (...almost) " Schering. Dr. Hans H. Schild, Radiologische Univesitatsklinik Bonn Berlin/Bergkamon 1990.
- 27) MR: Physics and Applications of Eco Planar Imaging Program Supplement, GE Medical Systems Rev 0. Appendix B , David M. Weber, PhD. Thomas Schrack.1993.

- 28) "Principles of Magnetic Resonance Imaging" Phillips Medical Systems.
- 29) Artículo: Imaging, Diffusion, Perfusion , and Flow, Gregory Karczmar; NMR in Physiology and Biomedicine Pp. 39 y 40, 1994 by Academic Press.
- 30) Internet dirección: <http://ej.rsna.org/ej3/0095-98.fin/abstract.htm> Diffusion Imaging: From Basic Physics to Practical Imaging (Tadeusz Stadnik, Rob Luyptaert, TjeerdJager, Michael Osteaux).

- Fuente de información para IRM, en la web:
- <http://www.ismrm.org/>
- <http://mri.if.sc.usp.br/> (Panepucci)
- [www.erads.com/mrimod.htm](http://www.erads.com/mrimod.htm)
- <http://www.cs.sfu.ca>
- <http://www.mri.sc.usp.br>
- <http://www.sunnybrook.utoronto.ca:8000/gawright/mrphys/node9.html>
- <http://atpibm6000.tuwien.ac.at/~mweber/node7.html>
- <http://www.hdsa.org> (Huntington)
- <http://www.fonar.com/glossary.htm>
- <http://www.sanjuanmri.com/process.htm>
- [http://www.t2star.com/basic\\_mr/basic.html](http://www.t2star.com/basic_mr/basic.html)
- [http://www.simplyphysics.com/page2\\_1.html](http://www.simplyphysics.com/page2_1.html)
- <http://www.radsce.com/basic.html>
- <http://www.dkfz.de/mrphys>
- <http://spinwarp.ucsd.edu/Neuroweb/text/br-phys.html>
- <http://www.tama.or.jp/~sawakaze/strtxt-e.html>
- <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>