

Universidad Nacional Autónoma de México



Posgrado en Ciencias Físicas

**RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL A 3T DE PACIENTES CON
DESORDENES NEUROLOGICOS QUE AFECTAN SU DESEMPEÑO
MOTOR**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS FÍSICA MÉDICA**

PRESENTA:

ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ

COMITÉ TUTORAL

DR. JAVIER MIRANDA MARTÍN DEL CAMPO

DRA. MERCEDES RODRÍGUEZ VILLAFUERTE

DRA. PERLA SALGADO LUJAMBIO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

Agradezco a la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, Dra. Perla Martha Salgado Lujambio, Dr. Miguel Ángel Celis, Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez, Dr. Javier Miranda Martín del Campo, Dr. Jorge Alberto Márquez Flores, Dr. Carlos Villareal Lujan y al M.C. Rafael Favila Humara por haber revisado minuciosamente este trabajo y haber aportado sus sugerencias y comentarios acerca del mismo y que gracias a sus valiosas aportaciones se logro finalizarse este. Agradezco a todas las personas que colaboraron conmigo para realizar esta investigación, no importando la manera en la cual lo hayan hecho. Esto incluye desde mis profesores y amigos los cuales mencione al inicio de estos agradecimientos, quienes me enseñaron las técnicas, procesamientos de imágenes y manejo de un equipo de resonancia magnética, hasta aquéllas que moralmente estuvieron conmigo apoyando para continuar adelante. Entre todas ellas quiero destacar a las que fueron clave a las cuales dedico este trabajo con mucho cariño y respeto: mi maestro y amigo el M.C. Rafael Favila Humara, quien compartió conmigo no sólo su conocimiento en el tema de resonancia magnética, también me dio un par de consejos que me han ayudado bastante y los cuales espero nunca olvidarlos. Mis padres y mis hermanos que a lo largo de esta maestría siempre conté con su apoyo. También quisiera agradecer de manera muy especial a Maria Elena Pérez Ochoa y a Margarita López Corza personas que fueron de gran apoyo durante mis estudios de maestría y las cuales sin ellas no hubiese podido finalizar este trabajo. La Dra. Perla Salgado y el Dr. Fernando Barrios, que también han sido mis maestros y amigos y de los cuales he tratado de aprender y seguir su ejemplo para salir adelante. A la clínica de movimientos anormales del INNN la Dra. Boll y el Dr. Rodríguez por referir pacientes. Al Consejo Nacional de Ciencia Y Tecnología mediante el cual pude sostener mis estudios de postgrado como becario con registro 179703 y al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en el cual se pudo llevar acabo toda la investigación y al donativo PAPIIT UNAM - IN214305 por el apoyo y recursos.

A todos ustedes con mucho cariño y respeto.

ÍNDICE

Introducción	5
CAPÍTULO 1	
1. Conceptos de anatomía fisiológica y funcional del cerebro	6
1.1 Sistema nervioso central.	7
1.2 Áreas de Brodmann	9
1.2.1 Áreas de proyección	9
1.2.2 Áreas de asociación	11
1.3 Conexiones que influyen en los movimientos	12
1.4 Metabolismo neuronal	13
1.4.1 Metabolismo celular	13
1.4.2 Oxidación de la glucosa	14
1.5 Flujo y metabolismo	16
1.5.1 Vascularización	16
1.5.2 Hemoglobina	16
1.5.3 Glia y astrocitos	18
1.5.4 Componentes de la respuesta hemodinámica de BOLD	20
CAPÍTULO 2	
2. Resonancia magnética funcional	23
2.1 Imagen por Resonancia Magnética (IRM)	23
2.1.1 Sistemas de IRM	24
2.1.2 Imán principal	25
2.1.3 Sistema de gradientes	26
2.1.4 Sistema de radio frecuencia	26
2.1.5 Procesamiento de imagen en IRM	28
2.2 El comienzo de fMRI	28
2.2.1 Contraste BOLD en fMRI	29
2.2.2 Neurofisiología de la respuesta BOLD	30
2.3 Adquisición de Imágenes en fMRI	32
2.3.1 Secuencias de pulsos de RF en fMRI	32
2.4 Paradigma	33
2.5 Procesamiento de datos y estadística	34
2.5.1 Realignado espacial (correcciones por movimiento)	34
2.5.2 Normalización	35
2.5.3 Suavizado espacial	36
2.5.4 Mapeo paramétrico estadístico	37

CAPÍTULO 3

3. Método Experimental	44
3.1 Temblor Esencial	44
3.2 Antecedentes	46
3.3 Objetivos	47
3.4 Hipótesis	48
3.5 Relevancia	48
3.6 Equipo utilizado (Infraestructura)	49
3.7 Sujetos	50
3.8 Imagen	51
3.9 Arreglo experimental	52
3.10 Paradigma	52

CAPÍTULO 4

4. Resultados	55
4.1 Grupo control	55
4.2 Pacientes	56
4.3 Análisis individual	57
4.4 Análisis de grupo	57
4.5 Resultados	58

CAPITULO 5

5. Discusión y conclusiones	71
Bibliografía	73

Introducción

La resonancia magnética funcional es una técnica de mapeo funcional cerebral relativamente nueva en México, la cual debido a su laborioso diseño, procesamiento y análisis no es de uso cotidiano en hospitales o centros de investigaciones biomédicos, donde es necesario contar con equipos de un teslaje mayor a la de 1 tesla, ya que la señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) la cual depende del nivel de oxigenación en la sangre, es directamente proporcional a la intensidad de campo magnético del instrumento que se esta usando al adquirir las imágenes funcionales, por esta razón surge la posibilidad de explorar un campo de gran riqueza de contar con un instrumento de 3.0 T , para poder ver “el cerebro en acción” y proponer explicaciones y entender aquellos mecanismos y redes neurales que entran en acción durante la ejecución de tareas cognitivas o motoras como lo es en el caso de esta tecnica. Actualmente, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez es utilizada como ayuda en las planeaciones de abordaje quirúrgico y determinar la lateralidad de lenguaje. En este trabajo de investigación en pacientes con problemas neurológicos, precisamente nos enfocamos en los resultados que nos proporciono la imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI *functional Magnetic Resonance Imaging*) mediante mapas funcionales de dos poblaciones (sujetos control y pacientes) y reportar la diferencia en estructuras funcionales que posiblemente se encuentren afectadas en la población de pacientes. No es el fin de ésta tesis la descripción exacta de la técnica de imagenología por resonancia magnética funcional ya que, como se menciona anteriormente, es muy extensa y nos llevaría a extender este trabajo sin necesidad, para profundizar más le pedimos al lector consulte la bibliografía para una explicación mas detallada. Comenzaremos por describir de manera general en el primer capítulo al “cerebro en acción”, lo cual es de gran importancia ya que necesitamos conocer su funcionamiento básico para poder proponer mecanismos de procesamiento de información efectuados, así como de realizar el diseño de paradigmas adecuados para llevar acabo el experimento y obtener los resultados para poder llegar a una conclusión. En el capítulo 2 nos enfocamos a describir de manera general la fMRI con su procesamiento de imagen y mapeo paramétrico estadístico relativos a esta técnica, continuando en el capítulo 3 con el método experimental utilizado en este trabajo y en el que también se habla de la patología. En el capítulo 4 se muestran los resultados del experimento así como la localización exacta de las áreas encontradas, dejando para el último capítulo la discusión de estos así como la conclusión de este trabajo.

CAPÍTULO 1

1. Conceptos de anatomía fisiológica y funcional del cerebro

En esta sección se hace una breve presentación de algunos conceptos básicos de anatomía fisiológica del cerebro humano, ya que en este trabajo se desea obtener los mapas topográficos funcionales de pacientes con temblor esencial familiar y de sujetos control, para observar las zonas corticales del cerebro que fueron utilizadas durante tareas motoras usando la intensidad de campo magnético de 3.0 T.

1.1 Sistema nervioso central (SNC).

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal. El sistema nervioso periférico está formado por los nervios craneanos y los espinales (que dan origen a los nervios periféricos). El encéfalo tiene cuatro regiones: **cerebro, diencefalo, troncoencéfalo y cerebelo**. Los hemisferios cerebrales están divididos en los lóbulos frontales, parietales, temporales y occipitales.

Las células más importantes del SNC son las neuronas, formadas por un cuerpo celular, axón y dendritas. Los cuerpos neuronales tienden a agruparse en la corteza del cerebro y del cerebelo, los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo, los núcleos de los nervios craneales y el centro de la médula espinal.



Figura 1.1: Wilder Penfield fue el primero en dibujar el mapa cerebral del homúnculo, en sus experimentos realizados mientras sus pacientes estaban despiertos. Durante la neurocirugía estimulaba diferentes áreas de la corteza motora y el paciente manifestaba una respuesta. De este modo, pudo dibujar un peculiar mapa topográfico del cuerpo reflejado en la corteza motora [1].

En el lóbulo frontal está la corteza motora que controla los movimientos voluntarios y la formación de palabras (área de Broca) [1]. En el lóbulo frontal las células motoras se ordenan de modo que la inervación que va a las piernas de la persona (hasta las rodillas) queda en la corteza ubicada hacia el surco inter-hemisférico y la inervación al resto del cuerpo se ubica en la superficie de la corteza (homúnculo motor) figura 1.1. Lo mismo ocurre en el lóbulo parietal para la sensibilidad (homúnculo sensorial).

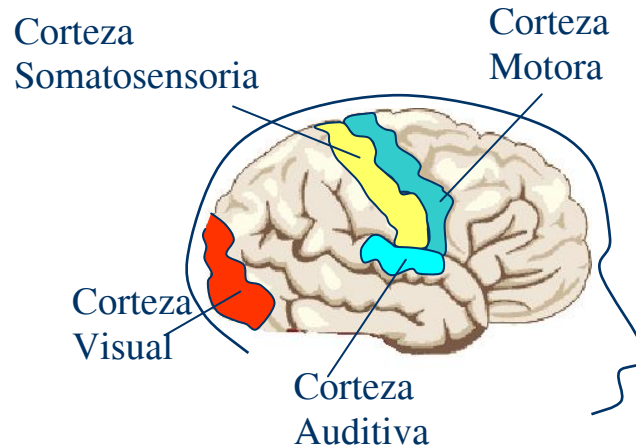


Figura 1.2: Corteza sensorial y motora.

En el lóbulo parietal se interpretan las sensaciones táctiles (dolor, tacto, presión, temperatura, discriminación entre dos puntos). En el lóbulo temporal se interpretan los sonidos y la comprensión del lenguaje hablado y escrito (área de Wernicke). El lóbulo occipital es el centro principal de la visión. La memoria, especialmente la de corto plazo y la capacidad para almacenar y recuperar información depende, del sistema límbico.

El cerebelo está formado por dos lóbulos interconectados por el vermis. Tiene una función importante en el tono muscular, la coordinación de los movimientos y en el equilibrio (junto con el sistema vestibular). El encéfalo y la médula espinal están cubiertos por las meninges. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fluye desde los ventrículos laterales en el interior del cerebro, hacia el tercer y cuarto ventrículos y luego sale al espacio subaracnoideo, donde se reabsorbe. La médula espinal es una formación cilíndrica de tejido nervioso contenida en el canal vertebral, se divide en cinco regiones: cervical, torácica (o dorsal), lumbar, sacra y coccígea. Su extremo inferior llega hasta las vértebras L1-L2 desde dónde se continúan las raíces lumbares y sacras formando la cauda equina (o cola de caballo). Los núcleos de materia gris que agrupan los cuerpos neuronales están en el centro de la médula espinal distribuidos en forma de una letra "H" o como alas de mariposa, con dos astas anteriores y dos posteriores.

1.2 Áreas de Brodmann

Áreas de Brodmann o mapas de Brodmann es una parcelación citoarquitectónica del cerebro humano en los que se identifica una unidad según el tipo celular, fueron propuestos por el autor que lleva su nombre entre 1903-1908. El mapa total cerebral propuesto consta de 52 regiones [2].

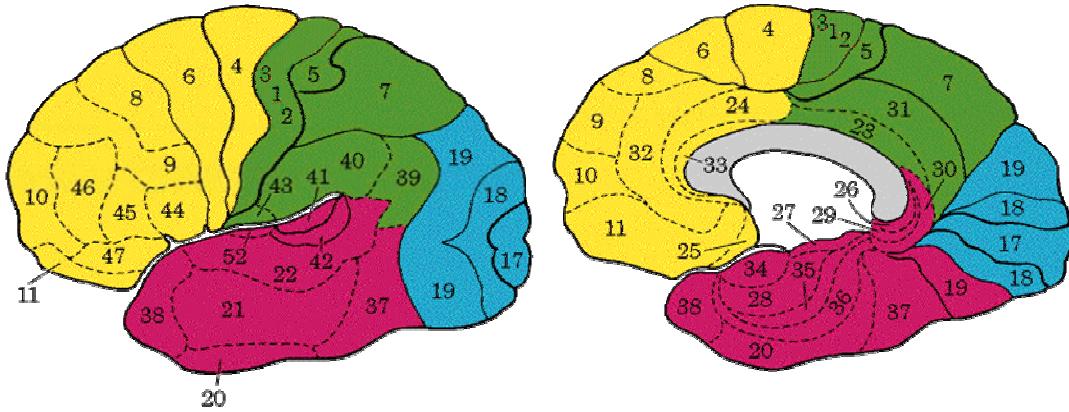


Figura 1.3: Áreas de Brodmann, Derecha vista medial sagital, Vista Sagital. Amarillo lóbulo temporal; verde, lóbulo parietal; azul, lóbulo occipital; rojo, lóbulo temporal. Área 4 motora primaria, área 6 pre-motora y 17, 18 y 19 área visual.

1.2.1 Áreas de proyección

Motoras

Área motora primaria: corresponde al giro precentral (área 4 de Brodmann). Se encarga, como dice su nombre, de los movimientos de nuestro cuerpo: extremidades, tronco, etc. Su estimulación provoca movimientos contralaterales discretos y limitados a una sola articulación o músculo. Digamos que ella inicia el movimiento de manera burda, para ser luego refinado, si es necesario, por otras estructuras cerebrales.

Área pre-motora: corresponde al área 6 de Brodmann. Su función, es la de organizar los movimientos que se originarán o en los que intervendrán los estímulos visual, táctil o auditivo. La ablación o daño de esta área produce apraxia: dificultad para ejecutar movimientos diestros, secuenciales y complejos, tales como caminar. Cabe añadir que los movimientos oculomotores se dan en el área 8 de Brodmann.

Sensitivas

Área somestésica primaria: corresponde a las áreas 1,2 y 3 de Brodmann. En general, se encarga de todas las sensaciones táctiles, articulares y musculares. Los daños a esta área producirán confusiones en la percepción táctil del individuo (temperatura, presión, dolor, tacto).

Área de asociación somatosensorial: la correlación numérica de Brodmann las ubica en las áreas 5 y 7. Estas áreas son esenciales para el área somestésica primaria. Su función es los movimientos voluntarios dirigidos hacia un destino en relación con la integración de los estímulos visuales. Lesiones o daños irreversibles en estas áreas pueden ocasionar ataxia óptica, que es la incapacidad de dirigir los movimientos hacia un objeto que se ve con claridad.

Corteza visual primaria: corresponde al giro calcarino en la corteza occipital (Área 17 de Brodmann). Su función es la que nos permite conocer el mundo desde la perspectiva de las imágenes. Sus daños pueden producir pérdida de la visión en la mitad contralateral del campo de visión (hemianopsia homónima) o cuadrantanopsia (pérdida de sólo un cuarto del campo de la visión). La estimulación de esta corteza ocasiona alucinaciones visuales a manera de destellos brillantes.

Corteza auditiva primaria: áreas 41 y 42 de Brodmann. Se ubica en el lóbulo temporal, dentro de la cisura lateral. Nos permite el sentido de la audición mediante las aferencias talámicas del geniculado medial. La estimulación de esta área produce sensaciones auditivas burdas, como susurros, zumbidos o golpeteo. Las lesiones pueden producir dificultad en la ubicación del sonido en el espacio y pérdida de la audición.

Corteza olfatoria primaria: localizada en la punta del lóbulo temporal (cerca del rinencéfalo), tiene estrecha relación con el sistema límbico. Las lesiones por irritación producen alucinaciones olfatorias generalmente desagradables.

Corteza vestibular: la encontramos en la porción posterior de la insula o isla de Reil. Sus funciones parecen incluir en mayor medida las de la sensación del equilibrio.

1.2.2 Áreas de asociación

Corteza visual secundaria: corresponde a las áreas 18 y 19 de Brodmann y al igual que la corteza visual primaria, se organiza a nivel retinotópico. Su estimulación evoca alucinaciones visuales realistas. Sus daños producen efectos variados e incluyen desde incapacidad para reconocer rostros familiares (prosopagnosia) hasta pérdida del color en ciertas partes del campo de la visión.

Corteza auditiva de asociación: áreas 22 y 24 de Brodmann. Se relacionan con la comprensión del lenguaje oral. Sus lesiones provocan la incapacidad de comprender el lenguaje hablado a pesar de poder escuchar bien (afasia auditiva).

Corteza frontal y prefrontal: áreas 9, 10, 11 y 12 se relacionan en general con los procesos mentales superiores de pensamiento, tales como el juicio, la voluntad o el razonamiento. Daños en estas áreas pueden ocasionar incapacidad en la toma de decisiones o efectos similares a los del retraso mental.

Áreas del lenguaje: localizadas en las áreas 44 y 45 (Broca) Sus funciones son las de comprender y articular el lenguaje hablado y escrito. Los daños en estas áreas pueden producir varios tipos de afasias (estado patológico que consiste en la pérdida completa o incompleta de la facultad de la palabra, con conservación de la inteligencia y de la integridad de los órganos de la fonación), que son dificultades e imposibilidades para entender el lenguaje o incluso emitirlo, a pesar de que nuestros sentidos tanto de la visión como de la audición estén intactos. Cabe destacar que la función del lenguaje se concentra en el hemisferio izquierdo normalmente.

1.3 Conexiones que influyen en los movimientos.

- **Tractos corticoespinales** (piramidales): conectan la corteza motora del cerebro con las motoneuronas inferiores de las astas anteriores de la médula espinal (permiten los movimientos). A nivel del bulbo raquídeo se produce una decusación de las fibras (esto hace que una lesión en un hemisferio se manifieste con parálisis en el otro lado). En la médula espinal las fibras forman los tractos piramidales. Las fibras de la corteza motora que conectan con nervios craneales forman los **tractos corticobulbares** (o corticonucleares).
- **Sistema extrapiramidal**: participa en el tono muscular y movimientos del cuerpo. Es un sistema complejo en el que participan conexiones entre la corteza cerebral, el cerebelo, los ganglios basales, el troncoencéfalo y la médula espinal.
- **Cerebelo**: coordina la actividad muscular, mantiene el equilibrio y ayuda a controlar la postura.

Las vías sensoriales.

- **Dolor y temperatura**: las fibras nerviosas que comunican el estímulo desde la periferia (piel, vísceras) entran a las astas posteriores de la médula espinal, hacen sinapsis con neuronas cuyos axones cruzan al lado opuesto, suben en la médula espinal por los **tractos espinotalámicos** hasta llegar al tálamo y de ahí al cerebro.
- **Posición (propiocepción) y vibración** (al estímulo con un diapasón): los impulsos nerviosos entran a la médula espinal directamente a las **columnas posteriores**, suben hasta el bulbo raquídeo donde hacen sinapsis con neuronas cuyos axones cruzan hacia el lado opuesto en dirección al tálamo, y de ahí a la corteza cerebral.
- **Tacto superficial**: las fibras que permiten el **tacto fino** viajan por las columnas posteriores junto con las fibras que llevan la sensación de posición y vibración. El **tacto grueso**, que permite sentir el estímulo táctil pero sin una localización exacta, va por fibras que hacen sinapsis en las astas posteriores con neuronas cuyos axones cruzan al lado opuesto y suben por los tractos espinotalámicos hasta el tálamo.

1.4 Metabolismo Neuronal

El metabolismo neuronal es muy importante para poder entender cómo podemos atribuir la actividad neuronal a cambios en la oxigenación sanguínea, que es la esencia para poder contrastar nuestras imágenes en fMRI con BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Es por esto que antes de describir el contraste BOLD iniciaremos dando una breve explicación de los procesos metabólicos neuronales. El cerebro es un órgano con un elevado coeficiente metabólico; sin embargo, depende en gran medida de la sangre para recibir los combustibles primordiales (glucosa y oxígeno) para llevar a cabo su actividad.

1.4.1 Metabolismo Celular

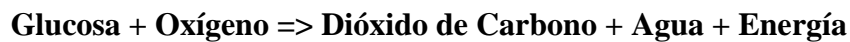
La oxidación de la glucosa es la fuente principal de energía en la mayoría de las células. Cuando la glucosa se degrada en una serie de procesos por medio de enzimas, una proporción significativa de la energía contenida en la molécula vuelve a empaquetarse en los enlaces fosfato de las moléculas de ATP, (Trifosfato de adenosina, molécula que se encuentra en todos los seres vivos y constituye la fuente principal de energía utilizable por las células para realizar sus actividades).

La primera fase en la degradación de la glucosa es la glucólisis que se efectúa en el citoplasma de la célula. La segunda fase es la respiración aeróbica, que requiere **oxígeno** y en las células eucarióticas, tiene lugar en las mitocondrias. La respiración comprende el ciclo de Krebs y el transporte terminal de electrones acoplado al proceso de fosforilación oxidativa. Todos estos procesos están íntimamente relacionados. En condiciones anaeróbicas, el proceso de fermentación transforma al ácido pirúvico producido por la glucólisis o en etanol o en ácido láctico.

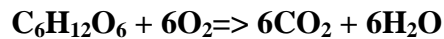
La actividad de la glucólisis y la respiración están reguladas de acuerdo con las necesidades energéticas de la célula.

1.4.2 Oxidación de la Glucosa

La oxidación consiste en la pérdida de un electrón y la reducción es la ganancia de un electrón. Dado que en las reacciones de oxido-reducción espontáneas, los electrones van de niveles de energía mayores a niveles de energía menores, cuando una molécula se oxida, habitualmente libera energía. En la oxidación de la glucosa, los enlaces carbono-carbono (C-C), carbono-hidrógeno (C-H) y oxígeno-oxígeno (O-O) se cambian por enlaces carbono-oxígeno (C-O) e hidrógeno-oxígeno (H-O), a medida que los átomos de oxígeno atraen y acaparan electrones. La ecuación resumida de este proceso es:



O bien,



Los sistemas vivos son expertos en conversiones energéticas. Su organización les permite atrapar esta energía libre, de modo que no se disipe al azar, sino que pueda usarse para hacer el trabajo de la célula. Aproximadamente el 40% de la energía libre desprendida por la oxidación de la glucosa se conserva en la conversión de ADP (Adenosin Difosfato) a ATP [5].

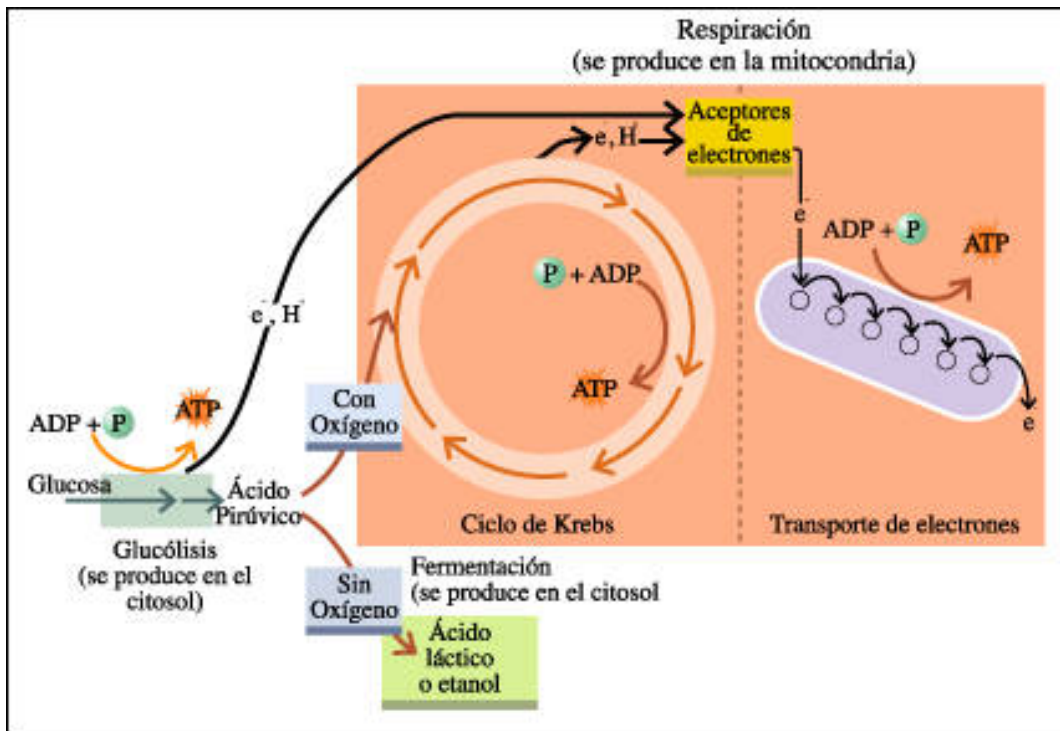


Figura 1.4: Esquema Global de Oxidación de la Glucosa

En presencia de oxígeno, el ácido pirúvico entra en el ciclo de Krebs donde se sintetiza más ATP y se transfieren más electrones y protones a las coenzimas. Estas coenzimas aceptoras de electrones transfieren su carga a la cadena transportadora de electrones a lo largo de la cual, paso a paso, los electrones caen a niveles inferiores de energía. A medida que esto ocurre, se fabrica mucho más ATP. Al final de la cadena transportadora, los electrones se reúnen con los protones y se combinan con el oxígeno, formándose agua. En ausencia de oxígeno, el ácido pirúvico puede convertirse en ácido láctico o etanol. Este proceso, llamado fermentación, no produce ATP, pero regenera las moléculas de coenzima aceptoras de electrones, necesarias para que la glucólisis continúe.

1.5 Flujo y Metabolismo

1.5.1 Vascularización

El oxígeno y la glucosa llegan a las células nerviosas por dos pares de arterias craneales. Justo debajo del cuello, cada una de las dos arterias carótidas comunes se divide en una rama externa, la carótida externa, que lleva sangre a la parte externa craneal y una rama interna, la carótida interna, que lleva sangre al polo anterior del cerebro. Las dos arterias vertebrales, que se unen junto con las dos carótidas internas en la base del cerebro formando una estructura llamada polígono de Willis, irrigan la parte posterior del cerebro. Éste es un dispositivo que sirve como compensación si se obstruyen algunas de las arterias. El 25% del gasto cardíaco llega a los tejidos cerebrales a partir de una enorme red de arterias cerebrales y cerebelosas [6].

A pesar de que el cerebro humano constituye el 2% del peso corporal, los procesos que consumen energía para asegurar su funcionamiento, dan cuenta del 25% del total de la glucosa utilizada en el cuerpo y casi del 20% del consumo de O_2 de todo el organismo [7]. Con un flujo global de 57 ml/100 g/min, el cerebro extrae aproximadamente el 50% del oxígeno y 10% de glucosa de la sangre arterial. Por lo tanto, la utilización de glucosa por parte del cerebro, estimada por mediciones de la diferencia entre sangre arterial y venosa, es de 31 mmol/100 g/min. Como el consumo de oxígeno es prácticamente igual a la producción de CO_2 , el cociente respiratorio (RQ) es cercano a 1, indicando que los carbohidratos son los sustratos utilizados para el metabolismo oxidativo.

1.5.2 Hemoglobina

La hemoglobina es un pigmento especial contenido en los eritrocitos que predomina en la sangre cuya función es el transporte de oxígeno. Participa en el proceso por el que la sangre lleva los nutrientes necesarios hasta las células del organismo y conduce sus productos de desecho hasta los órganos excretores. También transporta el oxígeno desde los pulmones, donde la sangre lo capta, hasta los tejidos del cuerpo. Cuando está saturada de oxígeno, se llama **oxihemoglobina**. Después de liberar esta molécula en los tejidos orgánicos, invierte su función y recoge el principal producto de la respiración celular o dióxido de carbono. La hemoglobina transporta esta molécula hasta los pulmones para su espiración, y en esta forma se denomina **carboxihemoglobina**. La hemoglobina es una proteína que constituye, aproximadamente, el 35% de su peso [8]. Para combinarse con el

oxígeno, los eritrocitos deben contenerla en cantidad suficiente y esto depende de los niveles de hierro que existan en el organismo, los cuales se obtienen de los alimentos por absorción en el tracto gastrointestinal y se conservan y reutilizan de forma continua.

A partir del metabolismo de la glucosa, y a través de las diversas vías ya mencionadas anteriormente, se obtiene dióxido de carbono, agua, piruvato y lactato. Otras propiedades características del metabolismo de la glucosa cerebral son la formación de ácido g-aminobutírico (GABA) y la generación de grandes depósitos de glutamato y aspartato. Aparte de los cuerpos cetónicos, que normalmente sólo existen a bajos niveles en la sangre y difícilmente son utilizados, la glucosa es el sustrato que, a lo largo de toda la vida, suple los requerimientos de energía del cerebro.

Existe una correlación consistente entre los niveles de actividad funcional y los niveles de captación de glucosa y de fosforilación en el sistema nervioso. Esto implica que, durante la respuesta funcional, se está llevando a cabo una modulación rápida, prolongada y efectiva del metabolismo energético, que se acompaña de incrementos equivalentes en el flujo cerebral local. Esto viene a remarcar que los requerimientos energéticos varían constantemente en lo referente a aquellos componentes que utilizan energía del sistema nervioso: los relacionados con la producción de actividad eléctrica, con el tráfico de impulsos nerviosos y con la restauración de los potenciales de membrana neuronal. Esencialmente, este uso de la energía se centra sobre la actividad de la bomba de sodio potasio, Na^+K^+ -ATPasa, que es responsable del transporte interno acoplado del K^+ y del transporte externo de Na^+ para mantener los potenciales de membrana en reposo y restaurar sus gradientes iónicos asociados tras la actividad eléctrica. La proporción de consumo de energía debido a este proceso clave es del 40%. Cuando disminuye la actividad funcional, como ocurre en casos de anestesia por barbitúricos y en la hipotermia, se produce una disminución paralela del flujo sanguíneo cerebral y de la utilización del oxígeno cerebral. En estas situaciones, los niveles tisulares de fosfatos energéticos, ATP, ADP, AMP y fosfocreatina (PhCr) están incrementados o inalterados, mientras que los niveles de los intermediarios de los glucolíticos clave, tales como la glucosa 6-fosfato y la fructosa 6-fosfato, se incrementan considerablemente, lo cual indica la inhibición de la fosfofructoquinasa (enzima limitante del coeficiente glucolítico). Tras un retardo de este tipo en el flujo principal del metabolismo energético, existirá una disminución de la fosforilación oxidativa y un descenso general del flujo metabólico.

1.5.3 Glia y Astrocitos

En el cerebro coexisten muchos tipos de células que permiten un funcionamiento adecuado de un tejido tan complejo, pero básicamente podemos decir que un 20% del total de células son neuronas y el 80% restante corresponde a células denominadas **gliales** [9], de las que existen varios tipos diferentes. Los elementos de sostén más importantes del sistema nervioso son las células gliales. Estas células cumplen funciones de **nutrición de las neuronas**, ayudan a mantener la barrera hematoencefálica y actúan como un mecanismo primario de defensa celular para el sistema nervioso central. Los cuatro tipos de células gliales son: oligodendrocitos, astrocitos, microglía y células ependimarias. En el sistema nervioso periférico, las células oligodendrogliales son denominadas células de Schwann. Las células oligodendrogliales y de Schwann son las que producen la mielina. Provocan la mielinización de las prolongaciones axonales al envolverlas con sus membranas celulares. Una célula de Schwann mieliniza un solo axón, mientras que en el sistema nervioso central un único oligodendrocito puede mielinizar varios axones. La mielina aísla eléctricamente los axones y aumenta la velocidad con que se propaga el potencial de acción a lo largo de estos. La oligodendroglía también brinda apoyo nutricional local a los axones que envuelve, ayuda a inactivar los neurotransmisores y se supone que puede colaborar también con el funcionamiento de la memoria a corto plazo.

El astrocito se encarga de mantener la integridad estructural del sistema nervioso. Tiene también un papel importante en aislar al sistema nervioso del resto del organismo al reforzar la barrera hematoencefálica a nivel estructural y al crear una barrera enzimática que impide la entrada de muchas sustancias al sistema nervioso. Los extremos de las prolongaciones astrocitarias ("pies terminales") rodean los capilares del sistema nervioso, complementando las uniones estrechas de los capilares del sistema nervioso y son así parte importante de la barrera hematoencefálica.

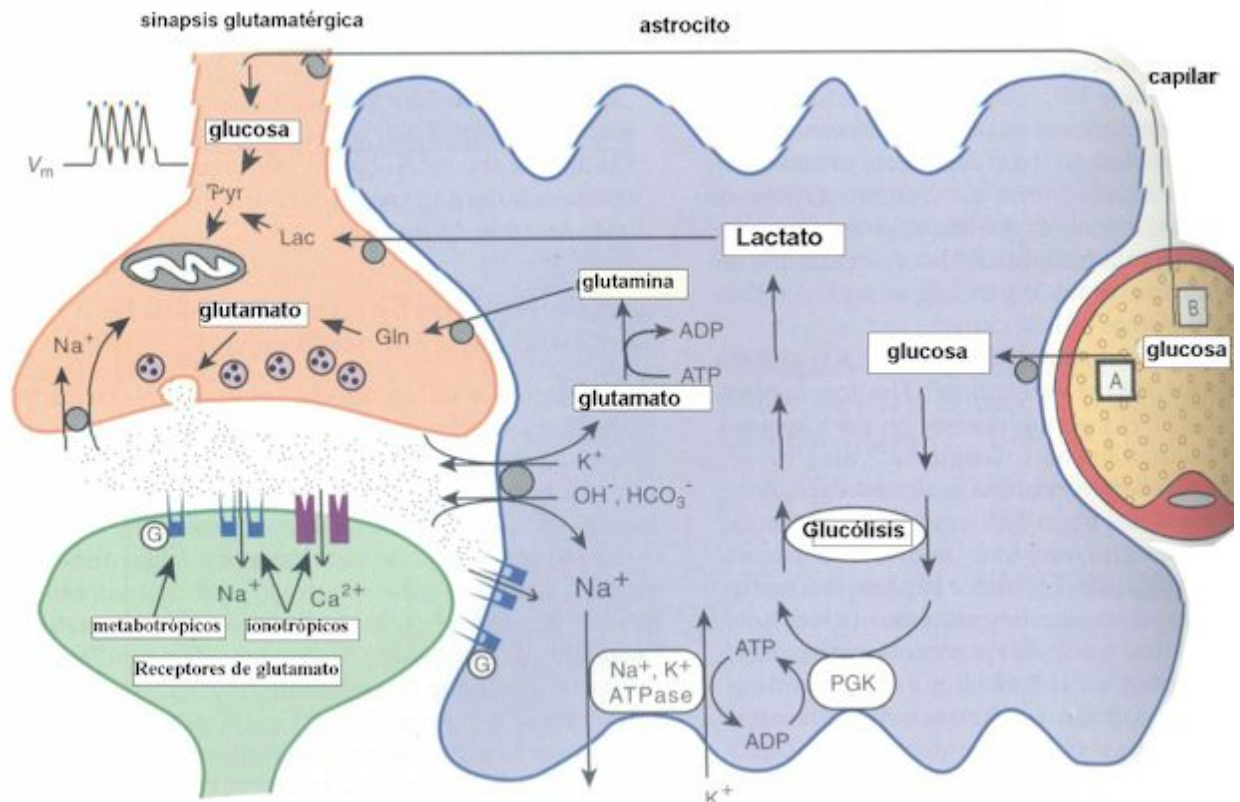


Figura 1.5: Compartimentalización del metabolismo cerebral: astrocito, neurona y capilar sanguíneo.

En condiciones basales, la captura y la metabolización de la glucosa ocurre en todos los tipos celulares presentes en el cerebro, y su captación está mediada por transportadores específicos distribuidos de manera diferencial según el tipo de célula. Aunque básicamente el combustible por excelencia en el cerebro es la glucosa, ésta puede producir intermediarios metabólicos, como el **lactato** y el **piruvato**, los cuales no necesariamente entran al ciclo de los ácidos tricarboxílicos, sino que también pueden liberarse y removerse por la circulación.

Por lo tanto se puede plantear un modelo metabólico en el cual existe una sectorización metabólica: la glucosa tomada de los capilares sanguíneos por los astrocitos se metaboliza glucolíticamente en los mismos, generando lactato, el cual es liberado al espacio extracelular para ser utilizado por las neuronas. (Fig.1.5).

1.5.4 Componentes de la respuesta hemodinámica (HDR) de BOLD

La respuesta hemodinámica (HDR, Hemodynamic Response Function) es el cambio en la señal de RM debida a la actividad neuronal figura 1.6. Sin embargo la forma que adquiere la HDR varía con las propiedades del estímulo evocado así como de la actividad neuronal subyacente. Por lo tanto nosotros esperaríamos que el incremento en la tasa de impulsos neuronales incrementará la amplitud de la HDR, mientras que incrementa la duración de la actividad neuronal, incrementará la amplitud de la HDR. Sin embargo es complicada la relación exacta entre los eventos neuronales que inician la HDR y la forma de la HDR por ser diferente su dinámica. La respuesta neuronal cortical ocurre en décimas de milisegundos, pero los primeros cambios observables en la HDR no ocurren después de 1 o 2 segundos. Así se dice que hay un retardo entre la HDR y los eventos neuronales que la iniciaron.

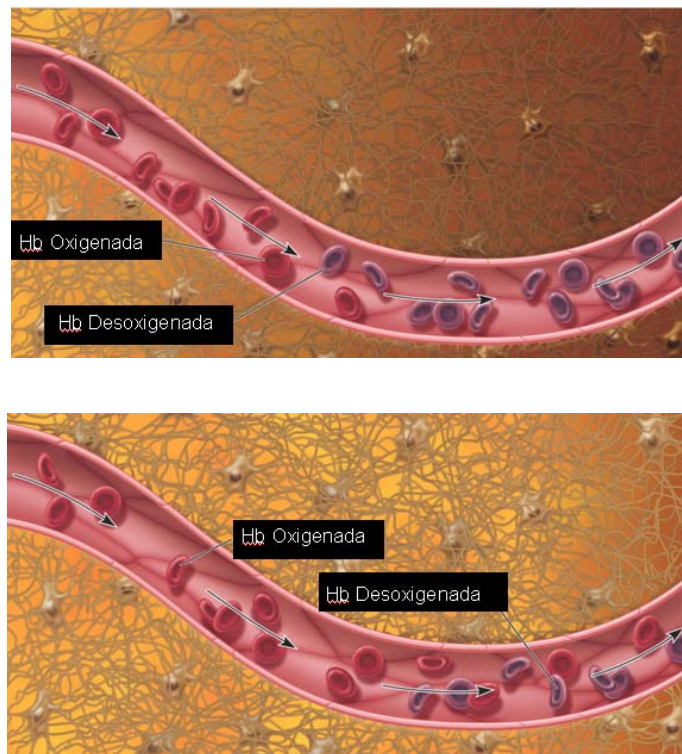


Figura 1.6: generación de la señal BOLD. Bajo condiciones normales es convertida la oxihemoglobina en deoxihemoglobina a una tasa constante en la cama capilares. Arriba (A), cuando se logra activar a las neuronas, existe un incremento en el abastecimiento de oxígeno dependiendo de los requerimientos de las neuronas. Abajo (B): esto resulta en un decremento en la cantidad de deoxihemoglobina y corresponde con la pérdida de señal debido a efectos de T_2^*

En la figura 1.7 se muestra un esquema ilustrativo de la HDR. La señal BOLD en un voxel refleja la cantidad de deoxihemoglobina que esta presente en este, así como también ruido proveniente de diferentes fuentes. Algunos estudios han reportado un declive negativo inicial con una duración de 1 a 2 s que ha sido atribuido a un incremento transiente de la cantidad de hemoglobina desoxigenada. Después de una latencia corta, las demandas metabólicas de la actividad neuronal incrementada sobre los niveles de la línea base resulta en un incremento en la afluencia de sangre oxigenada. Mas oxígeno es suministrado al área donde es requerido y extraído, esto resulta en un decremento en la cantidad de hemoglobina desoxigenada en el voxel. Si nosotros observáramos la señal BOLD de un voxel activo, podremos ver que hay un incremento de la señal con respecto a la línea base alrededor de los 2 s después del estímulo llegando a un máximo alrededor de los 5 s para un estímulo de corta duración. Este máximo es conocido como pico de la HDR. Si la actividad neuronal es extendida a un periodo o bloque de tiempo más largo, el pico puede convertirse en una meseta (figura 1.7).

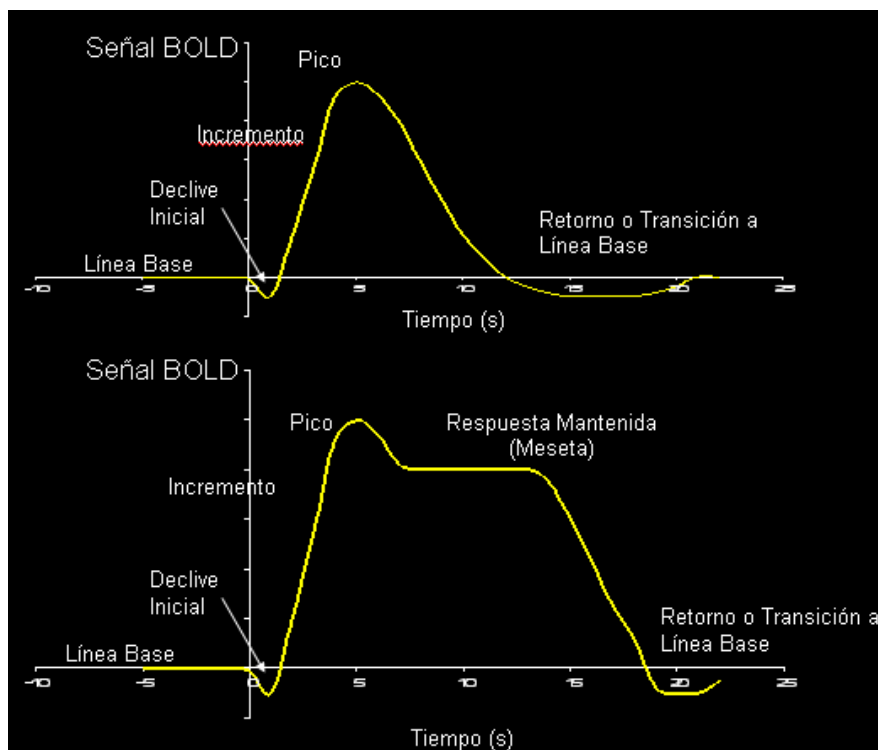


Figura 1.7: esquema de la función de respuesta hemodinámica BOLD, mostrando (arriba) la representación de la HDR para un evento de corta duración y (abajo) la de un bloque de eventos múltiples consecutivos.

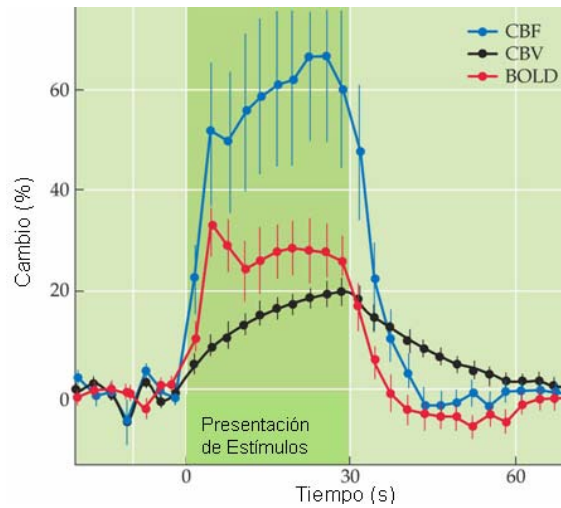


Figura 1.8: Cambios relativos en el flujo cerebral (CBF) y volumen cerebral (CBV) con respecto a la señal BOLD derivados de una actividad neuronal. Esta figura muestra los datos de un experimento en el cual la garra de una pata de rata es estimulada por 30s y fueron medidos los cambios en el CBF y CBV [54]. Note que seguido del termino del estímulo CBF regresa rápidamente a su línea base, mientras que CBV lo hace mas lentamente. Un elevado CBV relativo al CBF causa un incremento en la cantidad total de oxihemoglobina que se encuentra presente, causando así lo que se visualiza en la figura 1.7 como el retorno o transición a la línea base.

CAPÍTULO 2

2. Resonancia Magnética Funcional

2.1 Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La imagen por RM es una técnica imagenológica tomográfica que produce imágenes del interior de un objeto así como de sus características químicas. Físicamente la IRM está basada en el fenómeno de la resonancia magnética nuclear de la materia descrito por Félix Bloch en Standford y Edward Purcell en Harvard en 1946. La formación de imágenes usando la señal de la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) fue descrita originalmente por Paul Lauterbur en 1972, haciendo uso de los principios de codificación espacial de la información, originalmente conocida como *Zeugmatografía* [11], este desarrollo permitió relacionar las diferencias en la señal de RMN con las características de los diferentes tejidos permitiendo asignar distintos contrastes a distintas concentraciones químicas. Como en todos los instrumentos tomográficos digitales, un escáner de RM genera una señal de salida ya codificada en un arreglo multidimensional de datos representando una distribución espacial de alguna propiedad física detectable. La RM genera una imagen bidimensional (corte) de un objeto en cualquier orientación, imágenes volumétricas tridimensionales e imágenes en 4 dimensiones representando la distribución temporal-espacial, entre otras.

Una característica importante de la IRM es que la señal usada para la formación de la imagen viene directamente del objeto en sí; en este sentido, la señal de RM es una forma de “emisión” tomográfica similar a las de PET y SPECT. Pero a diferencia de estas dos últimas en la IRM convencional no se tiene que inyectar ninguna sustancia marcada con trazadores radiactivos dentro del objeto en estudio para poder obtener la señal y consecuentemente generar una imagen (en algunos estudios de angi resonancia y perfusión es utilizado un medio de contraste no radioactivo llamado gadolinio).

Otra característica importante es que la radiación electromagnética usada en la IRM opera en el intervalo de la radiofrecuencia (RF), por lo tanto el proceso de la IRM no conlleva el uso de radiaciones ionizantes y, por lo tanto, no hay ningún efecto radiobiológico no deseado [12]. Finalmente y quizá la característica más importante es que las imágenes en IRM son muy ricas en información, ya que el valor del píxel en la imagen depende de un conjunto de propiedades intrínsecas, incluyendo la densidad de espines nucleares (ρ) constante de tiempo de relajación longitudinal T_1 de los vectores de magnetización, la constante de tiempo de relajación transversal T_2 , movimiento molecular (difusión y perfusión), efectos de susceptibilidad magnética y corrimientos químicos. Los efectos producidos en la imagen debido a estos parámetros pueden ser atenuados o realzados en un experimento específico por un conjunto de parámetros, tal como **TR** (tiempo de repetición), **TE** (tiempo de eco) y ángulo de inclinación α . Por lo tanto, una imagen de resonancia magnética obtenida de una misma región anatómica (ROI, región de interés) puede mostrar diferencias drásticas con diferentes protocolos de adquisición. Así, gracias a esta característica de la imagen, podemos obtener diferentes tipos de contrastes en las imágenes de RM, logrando observar por ejemplo un mapa espacial de la densidad de espines estacionarios o de espines en movimiento (angiografías). También podríamos observar contrastes para cada tiempo de relajación. Así, existen diferentes tipos de estudios como lo es la espectroscopia, imágenes pesadas a tensores de difusión, angiografías e imágenes funcionales. Esta es la flexibilidad en la adquisición de los datos y los ricos mecanismos de contrastes de la IRM.

2.1.1 Sistemas de IRM

En esta sección se dará una breve explicación de las partes principales que componen un equipo de RM y la función que desempeña cada una de éstas, los procesos y principios físicos básicos de la IRM, especificando algunas referencias a seguir por el lector, que requiera una explicación más detallada de los principios básicos de la IRM.

Un escáner de RM consiste de tres componentes principales: **el imán principal, un sistema de gradientes de campo magnético y un sistema de RF.**

2.1.2 Imán Principal

El imán principal puede ser: permanente, resistivo o superconductor. Su principal función es la de generar un campo magnético estático fuerte, referido en la literatura como \mathbf{B}_0 y se usa para la polarización de los espines en un objeto. Se usan principalmente imanes resistivos para generar campos débiles ($<0.15\text{T}$), ciertos imanes permanentes pueden operar en magnitudes de campo magnético arriba de 0.3T y los imanes superconductores se usan normalmente para generar grandes magnitudes de campo magnético [13]. Cabe mencionar que la magnitud de campo magnético óptimo depende de la aplicación y del tipo de estudios que se deseen realizar. Algunas de las ventajas de las altas intensidades es que se obtiene un mejor cociente señal ruido y posibilitan una mejor resolución espectral que los de baja intensidad. Dentro de las desventajas tenemos problemas de penetración de los pulsos de RF y costos más elevados de mantenimiento del equipo. El intervalo de intensidades de los escáneres comerciales de uso clínico varía entre 0.2T y 3T , aunque en la actualidad ya existen escáneres para humanos de hasta 9.4T .

La homogeneidad espacial del campo magnético principal, está definida como la desviación máxima del campo sobre un volumen dado en una región de interés.

$$\text{Homogeneidad} = \frac{B_{0Max} - B_{0Min}}{B_{0Pr omedio}}$$

El imán principal requiere una moderada homogeneidad sobre un gran volumen para producir una imagen con una buena calidad; una medida típica de esta cantidad (para imanes principales de un sistema de IRM) es alrededor de 10 a 50 partes por millón (ppm) sobre un volumen esférico de diámetro entre 30cm y 50cm ; cabe mencionar que para espectroscopia se requiere todavía una mejor homogeneidad, debido a que una pequeña variación de campo podría mentir sobre la medición media de la concentración de un elemento sobre el volumen estudiado, ya que la manera de identificar a cada elemento se debe a su velocidad angular, que es directamente proporcional al campo magnético y a su constante giromagnética [14].

2.1.3 Sistema de Gradientes

El sistema de gradientes del campo magnético consiste normalmente de tres bobinas de gradientes ortogonales. Las bobinas de gradiente son diseñadas para producir campos magnéticos variantes en el tiempo de no uniformidades espaciales controladas, es decir, gracias a estos gradientes es posible la localización espacial, el origen de la señal; es por esto que el sistema de gradientes juega un papel muy importante para adquisición de imágenes en IRM [15].

Especificaciones importantes para un sistema de gradientes sería la magnitud de éste, así como en cuanto tiempo puede aplicarse. Las magnitudes de gradiente se miden normalmente en militeslas por metro (mT/m) y en entre más alto sea es mejor. El límite inferior para la magnitud del gradiente requerida está definido por el criterio de que el campo de gradiente debe de ser más fuerte que las inhomogeneidades del campo magnético principal [16]. El tiempo que tarda en alcanzar completamente su magnitud se llama *tiempo de subida* [17] y entre más pequeño sea será mucho mejor para la adquisición de las imágenes. Para métodos de imágenes convencionales, tiempos de subida de 1 ms de 0 a 10 mT/m se considera bueno. Para algunos métodos de adquisición de imágenes más rápidos (especialmente métodos de imágenes eco-planar) se requiere todavía un tiempo de subida más pequeño.

2.1.4 Sistema de Radio Frecuencia

El sistema de radiofrecuencia consiste de una bobina transmisora que es capaz de generar un campo magnético rotatorio frecuentemente referido en la literatura como \mathbf{B}_1 , que se utiliza para la excitación de un sistema de espines y una **bobina receptora** que convierte la energía del decaimiento de inducción libre del vector de magnetización en una señal eléctrica. A veces una sola bobina puede utilizarse para transmitir y recibir. Tanto las bobinas transmisoras como las receptoras se llaman bobinas de radiofrecuencia (RF) o antenas de RF, debido a que emiten en una radiofrecuencia, como es requerido por los sistemas de espines excitados.

Una característica que se desea en los componentes de la RF es la de proveer un campo uniforme B_1 y una alta sensibilidad. Para lograr esto en los sistemas de IRM, se equipan con bobinas de diferentes formas y medidas para diferentes aplicaciones. Algunos ejemplos comunes son las bobinas solenoidales, de silla, de jaula y de superficie. Una bobina solenoidal consiste de muchas vueltas de su alambre estrechamente espaciadas sobre una forma cilíndrica con un diámetro mucho menor a su longitud y que puede producir un campo uniforme B_1 en su interior (figura 2.1 a). Una bobina de silla tiene un par de bobinas enrolladas sobre una superficie cilíndrica y es capaz de generar una relativa homogeneidad de campo cerca de su centro (Figura 2.1 b). Una bobina de jaula consiste en series de vueltas idénticas conectadas entre sí y localizadas sobre la superficie de un cilindro dando la apariencia de una jaula (Figura 2.1 c). Las bobinas de superficie vienen en diferentes tamaños y formas; la más simple es una vuelta de alambre, que es útil para limitar la región de interés de la imagen.

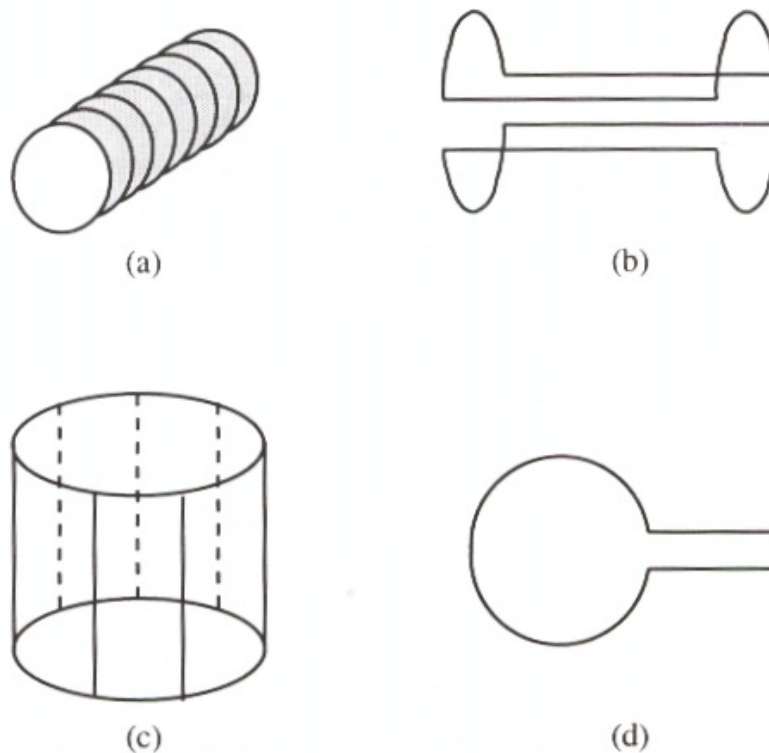


Figura 2.1 Tipo de Bobinas: a) Bobina Solenoidal, b) Bobina de Silla, c) Bobina de Jaula, d) Bobina de Superficie.

2.1.5 Procesamiento de Imagen en IRM

Iniciaremos primero con los momentos magnéticos microscópicos $\vec{\mu}$ en un objeto y entonces como estos paso a paso se convierten en el vector de magnetización total \vec{M} , en una magnetización transversa \vec{M}_{xy} , después en una señal eléctrica $S(t)$, consecuente una señal en espacio-k $S(\vec{k})$ y finalmente la imagen deseada $S(\vec{x})$. Es decir:

$$\vec{\mu} \rightarrow \vec{M} \rightarrow \vec{M}_{xy} \rightarrow S(t) \rightarrow S(\vec{k}) \rightarrow I(\vec{x})$$

donde $\vec{\mu} \rightarrow \vec{M}$ es debido a exponer el objeto al campo B_0 , $\vec{M} \rightarrow \vec{M}_{xy}$ esta hecho por la excitación de la RF, $\vec{M}_{xy} \rightarrow S(t)$ se conoce como la detección de la señal y está basado en la ley de inducción de Faraday, $S(t) \rightarrow S(\vec{k})$ es el principio esencial de la IRM, ya que envuelve el uso de gradientes de campo magnético para codificar la información espacial dentro del transiente de un sistema de espines en una excitación de RF, y finalmente, $S(\vec{k}) \rightarrow I(\vec{x})$ que es el bien conocido problema de reconstrucción de imagen.

2.2 El comienzo de la fMRI

La resonancia magnética se mejoró enormemente durante las décadas de 1980 y 1990 con el desarrollo de su capacidad para captar un organismo en acción (estudiar sus funciones). El gran avance que condujo a la resonancia magnética funcional se produjo a principios de la década de 1980, cuando George Radda y sus colegas de la Universidad de Oxford, Inglaterra, descubrieron que la resonancia magnética se podía utilizar para registrar los cambios en el nivel de oxígeno de la sangre [18], lo que a su vez podía servir para realizar un seguimiento de la actividad fisiológica. El principio en el que se basa la obtención de imágenes con contraste BOLD (del inglés blood oxygen level dependent, dependiente del nivel de oxígeno de la sangre) fue descrito 40 años antes por Linus Pauling. En 1936, Pauling y Charles D. Coryell, ambos del California Institute of Technology (Instituto Tecnológico de California), publicaron un estudio en el que describían las propiedades magnéticas de la hemoglobina [19], el pigmento que transporta el oxígeno y que le da a los glóbulos rojos su color. Mucho antes, en 1845, el físico y químico inglés Michael Faraday, el descubridor de la inducción electromagnética, investigó las propiedades magnéticas de la sangre seca. Casualmente, Faraday nunca llegó a hacerlo, siendo Pauling y Coryell los que lo intentaron más de noventa años después. Ambos químicos descubrieron que la susceptibilidad magnética de la sangre

arterial completamente oxigenada difería hasta en un 20% de la sangre venosa totalmente desoxigenada.

En 1990, Seiji Ogawa de los laboratorios Bell de AT&T informó que en estudios realizados con animales, la hemoglobina desoxigenada colocada en un campo magnético aumentaba la potencia de dicho campo, mientras que la hemoglobina oxigenada no [20]. Ogawa demostró en estudios con animales que una zona que contiene gran cantidad de hemoglobina desoxigenada deforma ligeramente el campo magnético que rodea al vaso sanguíneo, deformación que se ve reflejada en una imagen por resonancia magnética.

Otros investigadores comenzaron a estudiar estos efectos en seres humanos. En 1992, por ejemplo, varios investigadores, entre los que se incluían Ogawa, John W. Belliveau del Massachusetts General Hospital y Peter Bandettini del Medical College of Wisconsin, publicaron los resultados de una serie de estudios acerca de la respuesta cerebral a estimulación sensorial realizados con estas técnicas de obtención de imágenes por resonancia magnética funcional [21]. Actualmente, las imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional se utilizan, entre otras cosas, para guiar a los cirujanos de forma que preserven zonas esenciales del cerebro, para detectar síntomas de infartos cerebrales y para esclarecer el funcionamiento del cerebro.

2.2.1 Contraste BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) en fMRI

Un componente celular de la sangre son los eritrocitos, que contienen a la hemoglobina, proteína responsable para el transporte de oxígeno. Cuando la hemoglobina no contiene oxígeno, cada grupo hemo tiene un momento magnético neto debido a los 4 electrones desapareados de hierro [22]. Tan pronto como el oxígeno está contenido, el momento magnético neto desaparece debido a una redistribución de los electrones disponibles entre hierro y oxígeno. Por lo tanto, el estado magnético de la sangre reflejará su nivel de oxigenación.

T_2^* (también llamado T_2 estrella, tiempo de relajación) está compuesto de las interacciones moleculares (la relajación espín espín) y las no uniformidades de campo magnético locales. A causa de esto los protones precesan a frecuencias ligeramente diferentes. El efecto T_2^* causa una pérdida rápida en la coherencia y magnetización transversal. El tiempo de relajación T_2^* es menor que el

tiempo de T_2 . El T_2^* de los protones de agua es influenciado por las interacciones entre protones y también por inhomogeneidades del campo magnético B_0 local causado por las diferentes propiedades magnéticas de distintas moléculas. Las moléculas paramagnéticas, como la deoxihemoglobina, tienen un gradiente local de campo magnético. Este gradiente local contribuirá al decaimiento de la magnetización transversa y por consiguiente acortará el tiempo de decaimiento T_2^* . Así pues, los cambios en los niveles de deoxihemoglobina (más precisamente, cambios en la proporción de deoxihemoglobina y oxihemoglobina) deben producir cambios en T_2^* . Este efecto se demostró empíricamente *in vivo* en el trabajo con animales llevado a cabo por Ogawa y Turner. Ambos grupos mostraron que la manipulación experimental en la proporción de oxihemoglobina a la de deoxihemoglobina (normalmente por hipoxia) producía los cambios de contraste perceptibles en los vasos sanguíneos y, críticamente, dentro del tejido circundante de los vasos sanguíneos.

2.2.2 Neurofisiología de la Respuesta BOLD

La relación entre el incremento en la actividad eléctrica neuronal y cambios en la oxigenación de la sangre todavía no se entiende completamente [23]. Sin embargo, hay acuerdo en la cadena causal de los siguientes eventos. La actividad neuronal de tareas relacionadas aumenta en áreas específicas de la materia gris del cerebro (fig 1.3). Las proporciones de oxígeno y el uso de glucosa en estas áreas se aumenta [24] causando una disminución en la oxigenación de la sangre en el lecho capilar que proporciona el tejido neuronalmente activo [25] aproximadamente 100 ms después del estímulo sensorial. Esto provoca una descarga de compuestos vasodilatadores, produciendo un incremento en el flujo de sangre para la dilatación de estos capilares [26]. El suministro del oxígeno al tejido eléctricamente activo empieza a exceder la demanda y la oxigenación de sangre aumenta en los capilares y vénulas que los agotan [27]. Si la actividad neuronal continúa, cambios vasculares y metabólicos alcanzan el equilibrio en 1 a 3 minutos. Sin embargo, si la actividad neuronal regresa a su estado basal, y el flujo de sangre también regresa a su estado basal, pero el volumen de sangre en las vénulas drenadas permanecen elevados de 30 s a 60 s después de que el flujo de sangre se ha reequilibrado.

Estas observaciones hacen pensar en un modelo trifásico de la respuesta BOLD. La fase inicial, la disminución transiente en la oxigenación, produce una pequeña disminución en la repuesta BOLD. Después, el volumen de sangre local aumenta y, por último, el flujo de sangre local aumenta entre

500 ms y 1 s después del estímulo sensorial. Esta tercera fase de la respuesta neurovascular causa una disminución mucho más grande en las concentraciones relativas de la deoxihemoglobina que el aumento inicial (alrededor de 4 veces mayor). El aumento del contraste BOLD evocado por esta disminución de la deoxihemoglobina es la señal que se mide típicamente en los experimentos de fMRI. La dinámica de la respuesta neurovascular causa la señal BOLD retardada en el tiempo. Mientras que la dinámica neuronal ocurre en milisegundos, a la respuesta BOLD le toma varios segundos evolucionar. Esto significa que aunque pueden adquirirse varias imágenes de fMRI teóricamente en un segundo, el suavizado temporal de la señal neuronal subyacente, efectuado por la respuesta BOLD, finalmente dicta la resolución temporal eficaz de fMRI. El curso temporal de la respuesta neurovascular debe considerarse en el análisis estadístico de las series en el tiempo de fMRI. Como la sangre ocupa sólo un pequeño fragmento de materia gris, los cambios en la señal BOLD son mínimos. Estos pequeños cambios en la señal requieren la aplicación de procesamiento de imágenes y técnicas del análisis para asegurar que las observaciones reflejan la verdadera señal BOLD y no ruido.

Resumiendo: las neuronas necesitan nutrientes para funcionar y dada su incapacidad para almacenar contenidos energéticos, el cerebro depende del flujo vascular que le entrega glucosa, oxígeno, vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos. Así, el incremento regional de la actividad neural está asociado a un incremento local del metabolismo y perfusión cerebral. Basados en este principio y considerando que la deoxihemoglobina actúa como un agente de contraste endógeno e intravascular, tenemos que este efecto se incrementa en relación directa con la concentración de deoxihemoglobina, que va a afectar la conducta por RM de los protones de hidrógeno contenida en las moléculas de agua, lo que genera un acortamiento de los tiempos de relajación transversal (T_2^* y T_2^*), lo cual atenúa la intensidad de señal en imágenes de RM. El incremento de la actividad neuronal se traduce en dilatación de lechos capilares con el objeto de proveer mayor monto de glucosa y oxígeno al área de actividad neuronal aumentada. No obstante que exista una mayor demanda energética, el consumo de oxígeno permanece más o menos constante, con un aumento de la oferta. Por lo tanto, ocurre un aumento en el flujo sanguíneo sin un incremento (de similar magnitud) de la extracción de oxígeno, con reducción de la deoxihemoglobina y aumento de la oxihemoglobina en el lado venoso del lecho capilar, generando ello un aumento de la intensidad de señal por RM.

2.3 Adquisición de Imágenes en fMRI (Imagenología por resonancia magnética funcional)

2.3.1 Secuencias de Pulsos de RF en fMRI

El primer método de obtención de imágenes rápido era posiblemente la secuencia FLASH (fase low angle shot) desarrollada por Frahm y Haase [51] que ha creado muchas variantes conocidas como técnicas "eco de gradiente". El nombre se refiere al hecho de que en estas secuencias, el pulso de 180° es omitido, y la señal es reenfocada únicamente por los gradientes. Las versiones de EPI son posibles y son el método más comúnmente usado para neuroimaging funcional hoy, la figura 2.2 indica la secuencia EPI de "eco de gradiente" generalizada.

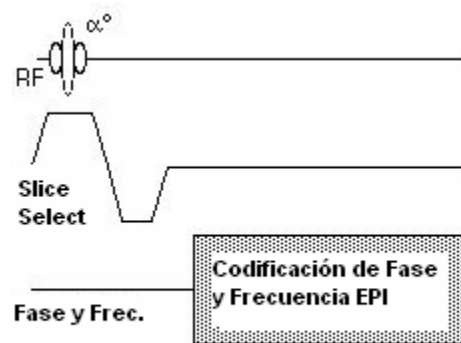


Figura 2.2: secuencia EPI eco de gradiente.

Imágenes Eco-Planares (EPI)

Las imágenes Eco-Planares son una estrategia de adquisición de datos usada en fMRI, que permiten la adquisición de imágenes de una manera muy rápida. El método fue descrito por Mansfield en 1977 y emplea originalmente la siguiente estrategia. Más que adquirir una sola línea de la imagen (en espacio k) después de la fase de preparación (pulso) de la secuencia de pulsos, es adquirida la imagen entera de RM. Se han ideado múltiples variaciones de esta estrategia de adquisición de imágenes desde su inicio, pero el concepto básico es que se adquieren múltiples líneas de la imagen después de un simple pulso de excitación de RF.

En MRI convencional, el espacio k es cubierto línea por la línea, como se muestra en la figura 2.3 de cifra. Luego de cada excitación de RF, una sola línea de datos crudos son adquiridos a lo largo de k_x (el eje de lectura), con líneas adquiridas secuencialmente en diferentes desplazamientos a lo largo del eje de k_y . Debido a que un proceso de excitación es requerido para cada adquisición de línea de datos, el tiempo total de la adquisición de la imagen depende del tiempo entre las excitaciones (TR) así como del número total de líneas de datos a adquirir. Por último depende de la resolución deseada y el campo de la vista (FOV Field of View) en las imágenes finales.

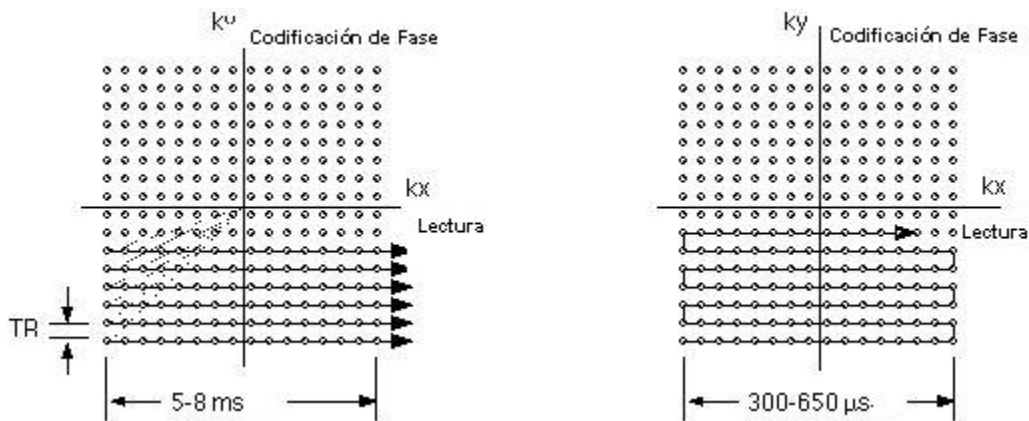


Figura 2.3: patrón transversal de llenado del espacio-k utilizado en imágenes convencionales de RM (izquierda A) e imágenes eco planares (derecha B). Los círculos pequeños representan las muestras de datos requeridas. En imágenes convencionales, cada línea de datos crudos es adquirida por separado después de una excitación de RF. Por consiguiente, el TR transcurre entre la recolección de cada línea de datos. En EPI, las líneas son adquiridas continuamente como se observa en la figura 2.2 B, hasta con 300 μ s transcurridos entre línea a línea.

2.4. Paradigma

Es muy difícil aislar y obtener una estimulación exclusiva del área neuronal de interés, por ello la elaboración del paradigma a aplicar, debe ser cuidadosa en su elaboración y diseño. Además debe considerarse un entrenamiento previo del paciente para que pueda reaccionar adecuada y rápidamente durante el examen.

Una forma de diseñar los paradigmas es hacerlo en bloque. En este caso se realiza una aplicación repetida o seriada de un estímulo seguido de un periodo de descanso. Con lo anterior se puede realizar una sustracción entre el periodo de actividad neuronal y el de descanso o inactividad.

2.5 Procesamiento de Datos y Estadística

El primer paso es realinear los datos para disminuir los efectos del movimiento del sujeto durante la sesión. Después del realineamiento los datos son transformados, usando deformaciones lineales o no lineales en un espacio anatómico estándar. Finalmente, los datos son suavizados espacialmente antes de ingresar al análisis estadístico.

2.5.1 Realineado Espacial (Correcciones por movimiento)

Después de que se realizó el paradigma en un estudio de resonancia magnética funcional los datos son adquiridos en una serie de imágenes dinámicas en el tiempo las cuales llamaremos **volúmenes** y estos a su vez compuestos por cortes o rebanadas que fueron localizadas en una región cerebral específica o en todo el cerebro. El tiempo que dura la adquisición de las imágenes es directamente proporcional al TR y al número de volúmenes. Estas imágenes las podemos ver como “fotografías” cerebrales del sujeto en estudio en un estado basal cada TR, pesadas a inhomogeneidades de campo magnético debidas a la oxi-deoxihemoglobina durante el tiempo que dura la adquisición, que es el número de volúmenes deseados multiplicado por el TR, para realizar toda la estadística y obtener las mapas funcionales suponemos que estas “fotografías” del sujeto son idénticas espacialmente, es decir que sus ubicaciones espaciales de todos los volúmenes es la misma lo cual en la práctica nunca pasa ya que el sujeto tiene movimientos imposibles de suprimir como lo es la respiración o tan simples como un bostezo, comezón o ansiedad por el estudio. Este movimiento debe de ser corregido utilizando **transformaciones de cuerpo rígido** las cuales consiste de la correcciones por traslaciones y rotaciones únicamente ya que el cuerpo se supone indeformable es por esto que toma su nombre como transformaciones de cuerpo rígido.

Las correcciones por movimiento involucran: (1) la estimación de 6 parámetros de transformaciones de **cuerpo rígido** que minimiza (suma de cuadrados) las diferencias entre cada volumen sucesivo y

un volumen de referencia (generalmente la primera o el promedio de todas las adquisiciones de la serie temporal) y (2) que aplicando la transformación por re-muestreo de los datos usando interpolación tri-linear, sinc o de ranura (spline). El cálculo de las transformaciones es usualmente realizado con una aproximación de primer orden de la expansión de Taylor del efecto de movimiento sobre la intensidad de señal usando las derivadas espaciales de las imágenes. Esto permite una solución iterativa simple de mínimos cuadrados que corresponde a una búsqueda de Gauss - Newton [29].

2.5.2 Normalización

Después de realinear los volúmenes, un promedio de imagen de la serie o alguna otra imagen de corrección (por ejemplo una imagen T_1), es usada para calcular algunos parámetros de deformación que los correlacionan en una plantilla que se ajusta a un espacio anatómico estándar [30]. Esta estimación puede usar una variedad de modelos para la correlación o mapeo, incluyendo: (i) una transformación afín de 12 parámetros, donde los parámetros constituyen una matriz de transformación espacial, (ii) funciones espaciales base de frecuencia bajas (generalmente un arreglo de cosenos discretos o polinomiales), donde los parámetros son los coeficientes de las funciones base empleadas y (iii) un campo vectorial especificando el mapeo para cada punto de control (voxel). En el último de los casos, los parámetros son tan grandes en número y constituyen un campo vectorial que es más grande que la imagen misma. El cálculo de los parámetros de todos estos modelos pueden ser acomodados en un marco de referencia simple Bayesiano, en que uno está tratando de encontrar los parámetros de deformación que tienen la máxima probabilidad dado el dato y , dónde uno quiere encontrar la deformación que es más probable a los datos dados. Esta deformación puede ser encontrada maximizando la probabilidad de conseguir los datos, suponiendo que el cálculo aproximado en curso de la deformación es verdadero. En la práctica la deformación es actualizada iterativamente usando un esquema Gauss - Newton para maximizarlo [31]. Esto supone minimizar la probabilidad y potenciales o gradientes previos conjuntamente. El potencial de probabilidad es generalmente la suma de las diferencias de los cuadrados entre la plantilla y la imagen deformada que refleja la probabilidad de conseguir esa imagen si la transformación fuera correcta. El potencial o gradiente previo puede ser usado para incluir la información previa acerca de la probabilidad de una deformación dada.

En la práctica casi siempre se usan funciones afines o funciones bases de deformación espacial y mínimos cuadrados iterativos que minimicen el potencial posterior. Una buena aproximación de este enfoque es que el potencial de probabilidad puede ser refinado y tomado como la diferencia entre la imagen de índice y la mejor combinación (lineal) de plantillas (por ejemplo representar, CSF gris, blanco y particiones de tejido de cráneo).

2.5.3 Suavizado Espacial

El Suavizado Espacial es utilizado como una parte del post-proceso para las imágenes individuales de cada sujeto, en SPM [48] el suavizado espacial es realizado con un filtro gaussiano estacionario en donde podemos seleccionar el tamaño del kernel en mm que es el FWHM (Full width at half maximum).

El propósito del suavizado espacial es el de tratar con las variabilidades anatómicas funcionales que no son compensadas por la normalización espacial (warping) y mejorar la relación señal ruido, en otras palabras, el suavizado incrementa el poder estadístico. Entender cómo influye el suavizado espacial sobre el análisis estadístico no es tan simple, el suavizado no sólo incrementa la relación señal ruido de cada voxel, también reduce el número de elementos de resolución (reseles) que son asumidos como independientes y usados para pruebas de correcciones múltiples.

Existen algunas razones importantes para realizar un suavizado espacial:

- 1.- Por el “teorema del ajuste de filtro” [31], el kernel optimo para el suavizado corresponde al tamaño del efecto que uno anticipa. La escala espacial de la respuesta hemodinámica es, de acuerdo con los experimentos de imagen óptica de alta resolución, alrededor de 2 a 5mm.
- 2.- Por el teorema de “limite central”, suavizando los datos dará errores con distribuciones mas normales y asegurará la validez de las inferencias sobre la base de pruebas paramétricas.
- 3.- Cuando se realizan inferencias acerca de efectos de región usando teoría de campos aleatorios gaussianos, la suposición es que los términos de error son una representación razonable de un campo gaussiano subyacente y suave. Estas necesidades de suavizado son substancialmente más

grandes que el tamaño del voxel. Si los voxeles son grandes, entonces ellos pueden ser reducidos por un sub-muestreo de los datos y suavizado, (con la función original de dispersión puntual) con una pequeña pérdida de resolución intrínseca.

La desventaja del suavizado espacial es una pérdida de resolución espacial. Especialmente cuando es usado un kernel grande uno debe tener en cuenta que la pérdida de resolución espacial es más dramática en los resultados del mapa-t (t-student) que en las imágenes mismas debido a los efectos no lineales sobre las varianzas del voxel [33].

2.5.4 Mapeo de parámetros estadísticos (SPM)

El procesamiento de datos comprende varias etapas: primeros los datos son analizados para realizar una correlación temporal entre los cambios de los niveles de señal por RM y el paradigma impuesto. Después debe trazarse un umbral estadístico para distinguir las regiones inactivas del cerebro de aquellas señales más consistentes con actividad relativa al paradigma empleado. Estos análisis son realizados revisando pixel por pixel, empleando diferentes procedimientos estadísticos como los mapas t (t student), método de correlaciones cruzadas u otros, que permiten trazar un mapa estadístico que provea la medida de localización espacial, extensión y magnitud de la actividad cerebral. Finalmente los resultados del análisis de activación son sobreimpuestos en imágenes anatómicas de alta resolución espacial obtenida en el mismo tiempo de examen generalmente en secuencia T_1 .

Estudios de mapeo funcional por lo general son analizados con alguna forma de mapeo paramétrico estadístico. Implicando la construcción de procesos estadísticos espacialmente muy grandes para probar hipótesis acerca de efectos específicos regionalmente. Los mapas paramétricos estadísticos son un proceso de imagen (modelo de campo aleatorio) con valores de voxeles que están bajo una hipótesis nula, distribuido de acuerdo a una función conocida de densidad de probabilidad usualmente una T de student o una distribución F. Concretamente se analiza cada uno de los voxeles usando cualquier prueba estadística estandar. Los parámetros estadísticos resultantes son montados en una imagen. En SPM son interpretados como procesos estadísticos espacialmente extensos por referirnos al comportamiento probabilístico de campos gaussianos [34].

El mapeo paramétrico estadístico ha llegado a referirse como el uso conjunto del Modelo Lineal General (GLM, General Linear Model) y la teoría de Campos Gaussianos Aleatorios (GRF, Gaussian Random Fields) para analizar y hacer inferencias clásicas sobre datos espacialmente extendidos a través de los mapas paramétricos estadísticos. El GLM se utiliza para estimar algunos parámetros que puedan explicar los datos de la misma manera en que lo haría un análisis convencional de datos discretos. La teoría de GRF provee un método para corregir los valores p para el volumen de búsqueda de un mapeo paramétrico estadístico y juega el mismo rol para los datos continuos.

El método fue llamado SPM por tres razones:

- 1.- Para reconocer el significado de Mapeo de Probabilidad.
- 2.- Por consistencia con la nomenclatura de mapas paramétricos
- 3.- En referencia a la estadística paramétrica que abarca los mapas.

t student

Técnicamente se puede describir la prueba t de Student como aquella que se utiliza en un modelo en el que una variable explicativa (var. independiente) dicotómica intenta explicar una variable respuesta (var. dependiente) dicotómica.

La prueba t de Student como todos los estadísticos de contraste se basa en el cálculo de estadísticos descriptivos previos: el número de observaciones, la media y la desviación típica en cada grupo. A través de estos estadísticos previos se calcula el estadístico de contraste experimental. Con la ayuda de unas tablas se obtiene a partir de dicho estadístico el p -valor. Si $p < 0,05$ se concluye que hay diferencia entre los dos tratamientos.

Las hipótesis o asunciones para poder aplicar la t de Student son que en cada grupo la variable estudiada siga una distribución Normal y que la dispersión en ambos grupos sea homogénea (hipótesis de homocedasticidad=igualdad de varianzas). Si no se verifica que se cumplen estas asunciones los resultados de la prueba t de Student no tienen ninguna validez.

Por otra parte no es obligatorio que los tamaños de los grupos sean iguales, ni tampoco es necesario conocer la dispersión de los dos grupos.

Supongamos que X_1, \dots, X_n son variables aleatorias independientes distribuidas normalmente, con media μ y varianza σ^2 . Sea

$$\bar{X}_n = (X_1 + \dots + X_n)/n$$

la media muestral y

$$S_n^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X}_n)^2$$

la varianza muestral. Entonces, está demostrado que

$$Z = \frac{\bar{X}_n - \mu}{\sigma/\sqrt{n}}$$

se distribuye según una normal de media 0 y varianza 1. Una expresión relacionada

$$T = \frac{\bar{X}_n - \mu}{S_n/\sqrt{n}}$$

T tiene la siguiente función de densidad:

$$f(t) = \frac{\Gamma((\nu+1)/2)}{\sqrt{\nu\pi} \Gamma(\nu/2)} (1 + t^2/\nu)^{-(\nu+1)/2}$$

Con ν igual a $n-1$.

La distribución de T se llama ahora la distribución-t

El parámetro ν se llama convencionalmente el número de grados de libertad. La distribución depende de ν , pero no de μ o σ ; la independencia de μ y σ es lo que hace a la distribución t tan importante en la teoría y en la práctica. Γ es la función Gamma.

El Modelo Lineal General (GLM)

Después de la reconstrucción, realineamiento, normalización y suavizado espacial (smoothing), los datos se encuentran listos para el análisis estadístico. Esto involucra dos pasos: Primero, construir una estadística que muestre evidencia en contra de la hipótesis nula, la cual establece que no existe efecto en cada voxel al realizar el cálculo. Esto da por resultado una "imagen" estadística. Segundo, esta imagen estadística debe examinarse localizando elementos de volumen donde se exhibe un efecto, mientras se limita la posibilidad de falsos positivos.

Los métodos con los que se cuenta actualmente para examinar los datos de cada voxel son predominantemente paramétricos: Se suponen formas específicas de distribuciones de probabilidad para los datos y se hacen hipótesis especificadas en términos de modelos supuestos para los parámetros de estas distribuciones. Se estiman los parámetros y se forma una estadística que refleja evidencia en contra de una hipótesis nula. Se utiliza una estadística con una distribución nula conocida, tal que la probabilidad de obtener una estadística de lo observado pueda calcularse. La mayoría de los modelos estadísticos que cumplen esta condición son casos especiales del GLM.

Supongase que se realiza un experimento durante el cual se medirá una variable de respuesta (tal como el Flujo Sanguíneo, Cerebral Regional) \underline{Y}_j , donde $j = 1, \dots, J$ son los índices de las observaciones. En lenguaje estadístico, \underline{Y}_j es una variable aleatoria, convencionalmente denotada por una letra mayúscula. Suponga también que para cada observación se tiene también un conjunto L ($L < J$) de variables explicativas (cada una de las cuales se mide sin error) denotadas por x_{jl} , donde $l = 1, \dots, L$ son los índices de las variables explicativas. Las variables explicativas pueden ser covariantes continuas (o algunas variantes discretas), funciones de covariantes, o variables mudas que indican los niveles de un factor experimental.

Un Modelo Lineal General explica la variación de Y_j en términos de una combinación lineal de variables explicativas, más un término de error:

$$Y_j = x_{j1}b_1 + \dots + x_{jl}b_l + \dots + x_{jL}b_L + \varepsilon_j$$

En esta expresión b_i son parámetros (desconocidos) que corresponden a cada una de las variables explicativas. Se supone que el modelo se ajusta de tal forma que los términos de error ε_j sean independientes y se encuentran distribuidos normalmente con media cero y varianza σ^2 . Los modelos lineales con otras distribuciones de error son modelos lineales generalizados. Al uso del modelo lineal general se le conoce como análisis de regresión.

Regresión lineal

El ejemplo más simple es una regresión lineal, donde sólo se mide una variable explicativa continua (sin error) para cada observación $j = 1, \dots, J$. El modelo usualmente se escribe como:

$$Y_j = m + x_j b + \varepsilon_j$$

Donde el parámetro desconocido m , el término constante en el modelo, es el valor esperado de Y en $x = 0$. b es la pendiente de regresión (desconocida). Esto puede re-escribirse como un modelo lineal general mediante el uso de una variable muda explicativa, una variable indicadora x_{j1} cuyos valores son todos uno:

$$Y_j = x_{j1} m + x_{j2} b + \varepsilon_j$$

Similarmente la prueba t para 2 muestras es un caso especial de un modelo lineal general: Suponga que Y_{1j} y Y_{2j} son dos grupos independientes de variables aleatorias: La prueba t para 2 muestras supone que las observaciones Y_{qi} se encuentran normalmente distribuidas con media m_q y varianza σ^2 , para $q = 1, 2$ prueba la hipótesis nula $H : m_1 = m_2$. La manera estadística estándar de escribir el modelo es:

$$Y_{qj} = x_{1qj} m_1 + x_{2qj} m_2 + \varepsilon_{qj}$$

Que es de la forma de la forma de la ecuación $Y_j = x_{j1}b_1 + \dots + x_{jl}b_l + \dots + x_{jL}b_L + \varepsilon_j$ para la observación q_j . Aquí las variables mudas indican;

$$x_{1qj} = \begin{cases} 1 & \text{si } q = 1 \\ 0 & \text{si } q = 2 \end{cases} \text{ y } x_{2qj} = \begin{cases} 0 & \text{si } q = 1 \\ 1 & \text{si } q = 2 \end{cases}$$

El modelo lineal general se puede expresar utilizando notación matricial. Considérese un desarrollo completo de la ecuación $Y_j = x_{j1}b_1 + \dots + x_{jl}b_l + \dots + x_{jL}b_L + \varepsilon_j$ para cada observación J, lo cual da por resultado un conjunto ecuaciones simultáneas:

$$\begin{aligned} Y_1 &= x_{11}b_1 + \dots + x_{1l}b_l + \dots + x_{1L}b_L + \varepsilon_1 \\ &\vdots \\ Y_j &= x_{j1}b_1 + \dots + x_{jl}b_l + \dots + x_{jL}b_L + \varepsilon_j \\ &\vdots \\ Y_J &= x_{J1}b_1 + \dots + x_{Jl}b_l + \dots + x_{JL}b_L + \varepsilon_J \end{aligned}$$

Que es equivalente a:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1l} & \dots & x_{1L} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{j1} & \dots & x_{ji} & \dots & x_{jL} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{J1} & \dots & x_{Ji} & \dots & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_j \\ \vdots \\ \beta_J \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_j \\ \vdots \\ \varepsilon_J \end{pmatrix}$$

De la forma $Y = X\beta + \varepsilon$ para Y el vector columna de observaciones, ε el vector columna de términos de error y β el vector columna de parámetros $\beta = [\beta_1 \dots \beta_i \dots \beta_j]^T$. La matriz X de JxL es la matriz de diseño. Esta tiene un renglón por observación y una columna por parámetro.

Cuando un experimento se ha completado, se tienen observaciones de las variables aleatorias Y_j , las cuales se denotan por y_j . Si se supone que no existen dos observaciones iguales y que cada observación tiene las mismas variables explicativas, y además el número de parámetros L es menor que el número de observaciones J , entonces las ecuaciones simultáneas implicadas por el GLM (con $\varepsilon = 0$) no se pueden resolver. Por lo que requiere de un método para estimar los parámetros que mejor se ajustan a los datos. Esto se logra mediante el método de los mínimos cuadrados

CAPÍTULO 3

3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

3.1 Temblor Esencial

El temblor es una contracción muscular involuntaria, rítmica, caracterizada por oscilaciones de una parte del cuerpo. Es el más común de todos los movimientos involuntarios y puede afectar varias partes del cuerpo como son: manos, cabeza, estructuras faciales, cuerdas bucales, tronco y piernas; sin embargo, la mayoría de los temblores ocurren en las manos. El temblor también se acompaña de desórdenes neurológicos asociados con el envejecimiento y puede inhabilitar funcionalmente al individuo.

Existen muchos tipos de temblor que se pueden agrupar en diversas clasificaciones [35]. La clasificación más común es la que se debe al contexto ambiental o a la posición. Existen cinco categorías de temblor asociados con esta clasificación: reposo o estático, postural, cinético, especializado y psicogénico. El temblor debido al reposo o estático ocurre cuando los músculos están en reposo. Este tipo de temblor también se observa en pacientes con mal de Parkinson. El temblor postural ocurre cuando un paciente intenta mantener una postura. Los temblores posturales incluyen: temblor fisiológico, temblor esencial, temblor por enfermedad de los ganglios basales, temblor postural cerebelar, temblor con neuropatología periférica, temblor post-traumático y temblor por alcoholismo. Los temblores cinéticos ocurren durante un movimiento determinado. Los temblores especializados aparecen cuando se realizan tareas con objetivos orientados como son escribir, temblor bucal y temblor ortoestático. Los temblores psicogénicos ocurren tanto en pacientes jóvenes como viejos la característica clave de este temblor es que disminuye dramáticamente cuando el paciente se distrae.

El temblor esencial es la forma más común de temblor anómalo, el cual parece una agitación fisiológica exagerada en una frecuencia de 4 a 10 Hz [36]. El temblor esencial empeora por los

mismos factores que aumenta el temblor fisiológico. Aunque se desconoce la causa, las investigaciones recientes muestran que el cerebelo presenta una disfunción limitada en pacientes que tienen temblor esencial [37]. El cerebelo es la parte del cerebro que coordina los movimientos musculares y por lo tanto da precisión y armonía al movimiento voluntario. Sin embargo, no se han identificado lesiones cerebrales evidentes en pacientes con esta forma de temblor. Existe evidencia de que hay varios tipos diferentes de temblor esencial (como el temblor esencial de inicio en la juventud o el temblor esencial con temblor de la cabeza). Estos tipos difieren en su respuesta al tratamiento. Si el temblor esencial se presenta en más de un miembro dentro de un grupo familiar se denomina temblor esencial familiar [35]. Por lo tanto, parece que el temblor esencial tiene alguna base genética, no solo debido al patrón hereditario observado en algunas familias, sino también a que el gemelo idéntico (que comparte la misma estructura genética) de una persona con temblor esencial tiene dos veces más probabilidades que un gemelo fraternal de tener temblor esencial. Recientemente se ha reportado una susceptibilidad local ligada al temblor esencial dominante heredado. Estos se incluyen localmente en el cromosoma arm 2p (gen ETM) y la banda 3q13 (gen FET1) [38].

Con el paso del tiempo, los temblores pueden afectar las manos, los brazos, la cabeza, las cuerdas vocales (laringe), los párpados u otros músculos. Un temblor esencial casi nunca compromete las piernas o los pies. Puede iniciarse en cualquier parte del cuerpo y progresar involucrando otras partes del cuerpo con el tiempo [39].

No existe prueba de laboratorio para el temblor esencial. El diagnóstico se establece con base en los antecedentes y un examen físico del paciente que revela temblores cuando efectúa movimientos voluntarios y no se presenta ninguna otra anomalía [36]. Sin embargo, se debe hacer una evaluación para descartar otras causas de temblores tales como exceso de cafeína, consumo de tabaco, abstinencia de alcohol, consumo de ciertos medicamentos (algunos medicamentos para el asma, ciertos antidepresivos, litio, algunos medicamentos contra las convulsiones, etc.), hipertiroidismo, enfermedad de Wilson (una extraña condición en la cual se acumula cobre en el cerebro y el hígado) y otros trastornos como el mal de Parkinson [40].

Es posible que no sea necesario el tratamiento, a menos que los temblores interfieran con la capacidad del paciente para llevar a cabo sus actividades diarias o si se consideran embarazosos

para el paciente. Los medicamentos producen mejoría de los síntomas en la mayoría de los pacientes, aunque uno de cada cuatro pacientes puede no beneficiarse del tratamiento. Dos medicamentos se consideran la primera línea terapéutica: propranolol y primidona. El propranolol bloquea la acción de sustancias estimulantes denominadas neurotransmisoras, particularmente compuestos relacionados con la adrenalina, y la primidona es un medicamento contra las convulsiones que también modula la función de algunos neurotransmisores. Los dos medicamentos se consideran igualmente eficaces. En la actualidad se ha reportado también el uso de la Quetiapina en el tratamiento del temblor esencial [41]. Las bebidas alcohólicas en pequeñas cantidades pueden reducir ostensiblemente los temblores, pero pueden conducir a una dependencia del alcohol.

3.2 Antecedentes

La fMRI produce mapas de activación cerebral en áreas cerebrales específicas a través de la detección indirecta de los efectos de la actividad neuronal, en el flujo y oxigenación sanguínea. Como ya se explicó en el capítulo 1 a este tipo de estudios de fMRI se les denomina estudios BOLD [42]. La activación cerebral produce un incremento local en la actividad metabólica (consumo de oxígeno y glucosa, entre otros) que origina un incremento local del flujo sanguíneo. Dicho incremento local de flujo sanguíneo resulta en un cambio en el nivel de oxigenación de la sangre venosa que es mayor localmente con respecto a su estado base; este incremento se asocia con un incremento en la señal T_2^* de RM. Por lo que usando esta técnica, los mapas funcionales que se producen en realidad muestran cambios en el nivel local de oxigenación sanguínea [36]. La magnitud de este cambio en la señal local de resonancia depende de muchos factores y sobre todo de la estabilidad de las secuencias de pulsos sensibles a T_2^* con las que se obtienen las imágenes funcionales, por lo que es necesario hacer un análisis estadístico cuidadoso de los cambios de intensidad en las imágenes por RMf. Distintas regiones cerebrales muestran variación en los niveles del cambio en la señal que se relacionan con los niveles en tonos de gris de las imágenes. Por esta razón el mapeo funcional de algunos procesos es complicado, por lo que se requiere de un factor de amplificación que puede resultar al promediar varias imágenes funcionales usando la misma condición en distintos sujetos, adquiriendo un mapa funcional cerebral promedio [37]. Este tipo de análisis produce imágenes de significancia estadística. En un estudio reciente [45] se encontró que en 5 pacientes de TEF referidos por la clínica de movimientos del INNN (pacientes previamente

estudiados y diagnosticados con TEF, 3 de ellos hermanos consanguíneos y con edades de 32 a 45 y media de 38,6 años), al efectuar una tarea de anudar y desanudar con ambas manos un cordel (con la cabeza fija por motivos del estudio de fMRI), mostraron una activación distinta a la de los sujetos control, sugiriendo una activación modificada o plasticidad cerebral. Los estudios realizados con PET muestran un incremento en la actividad en los olivos inferiores, hemisferios cerebrales, núcleo rojo y tálamo, y esto sugiere que los generadores centrales del temblor esencial se localizan en algún lugar de la trayectoria olivo-cerebelo-rubro-tálamo. Aunque los pacientes típicamente presentan ganglios basales y materia gris normales en estudios de PET o SPECT, los estudios de SPECT que se adquirieron en pacientes con temblor avanzado en reposo encontraron hallazgos de una leve pérdida neuronal en la sustancia negra [46].

Por ello, pretendemos realizar este estudio para observar con una mayor definición áreas como el tálamo que transmite una buena parte de los impulsos del sistema nervioso y los ganglios basales, que participan en la generación de los movimientos cuando se utiliza la retroacción para el control posicional pero, además, incluir áreas como el cerebelo que se encarga principalmente de coordinar los movimientos y del que se sabe podría estar implicado en el origen de esta patología.

3.3 Objetivos

- Establecer las tareas motoras y sensoriales adecuadas para crear un protocolo confiable en la realización de movimientos finos y gruesos, con las que se llevarán a cabo los experimentos de mapeo funcional.
- Determinar las diferencias en los mapas de activación cerebral por fMRI entre pacientes de TEF y sujetos control y determinar si dichas diferencias en los mapas de activación son exclusivas de las tareas motoras finas.
- Evaluar si el cambio en la intensidad de la señal funcional de RM a 3.0 T es suficiente para observar consistentemente la activación de las áreas motoras involucradas, en particular en el núcleo caudado y tálamo.
- Evaluar la sensibilidad de la fMRI para realizar un mapeo de los posibles fenómenos de plasticidad.

3.4 Hipótesis

- Durante la tarea de movimientos finos se espera que los mapas de activación cerebral y cerebelar sean distintos entre sujetos control y pacientes con TEF en zonas como ganglios basales, corteza y cerebelo.
- Para el caso de los movimientos gruesos no se tiene previsto que los mapas muestren diferencias en las áreas activadas entre los pacientes con TEF y sujetos control; en cambio, durante los movimientos finos, se espera una activación diferente, en particular en la corteza motora primaria y de asociación, el núcleo caudado y tálamo.

3.5 Relevancia

Una comprensión y localización de las estructuras que resultan activadas durante tareas motoras en pacientes con TEF y sus diferencias con sujetos control, permitirá conocer de una mejor manera cuáles son los procesos involucrados en el temblor esencial familiar, de tal forma que se puedan proponer tratamientos más específicos y efectivos para este desorden neurológico.

En este proyecto se pueden establecer bases para la creación de un banco de datos que contenga los mapas promedio de un conjunto de individuos con una cierta patología, para lo que se implementará un protocolo institucional que sirva como referencia en el estudio de patologías relacionadas con dicha enfermedad, proponiendo el uso de la fMRI como una nueva herramienta de ayuda para el diagnóstico clínico.

3.6 Equipo Utilizado (Infraestructura)

- Resonancia Magnética del INNN MVZ(Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez) de 3.0 T, con bobina de cabeza de alta resolución GE-EPI, gradientes de 33 mT/m y secuencias de pulsos EPI para más de 512 imágenes por serie, con lo que es posible hacer estudios con voxeles de resolución real de 4mm x 4mm x 6mm. Este instrumento está instalado en el departamento de imagen del INNN.



Figura 3.1: Equipo de Resonancia Magnética de 3.0 T del INNN.

- Computadora de escritorio con procesador pentium IV a 3.2 GHz y 1GB en ram con licencia de MATLAB para ejecutar SPM.
- Equipo para estudios funcional IFIS, equipado con un sistema audiovisual y guantes de respuesta motora, instalado en el INNN.
- Antena de cráneo de 8 canales (MRI Devices).

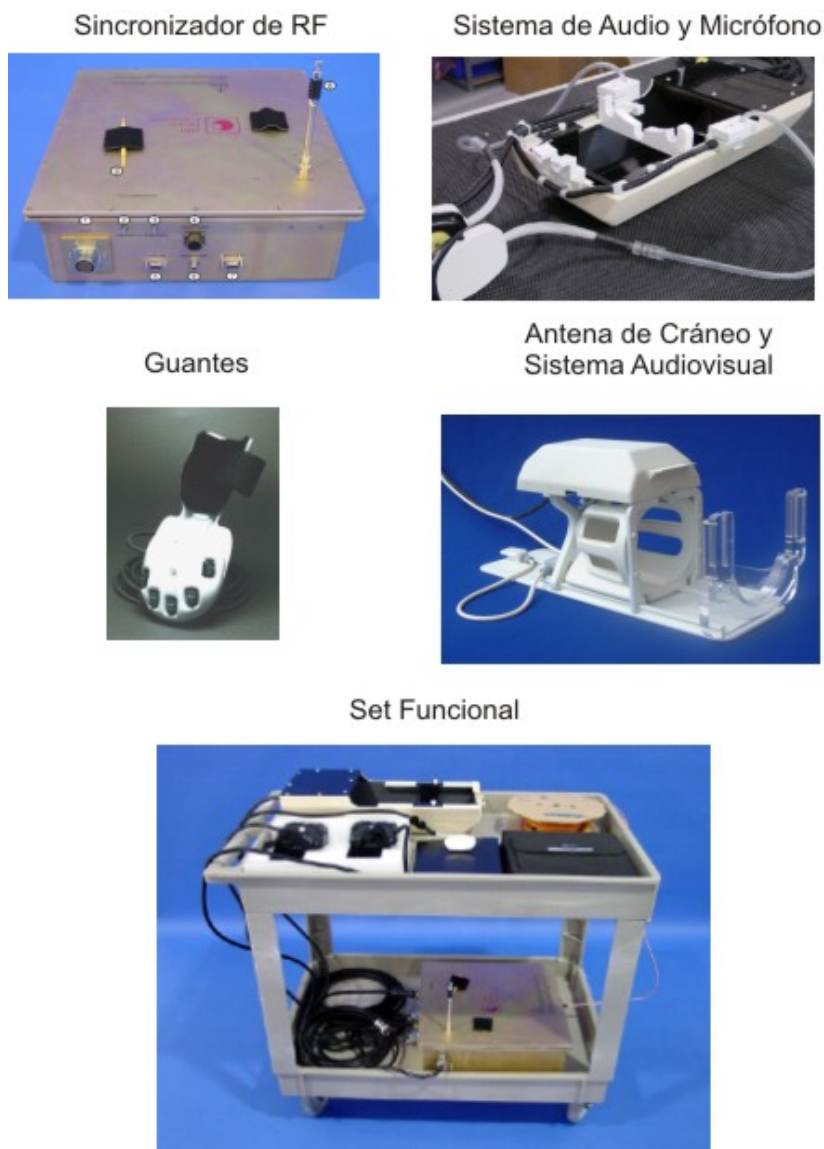


Figura 3.2: Equipo para realizar fMRI del INNN.

3.7 Sujetos.- Todos los sujetos firmaron un acuerdo informado del estudio en el que participan. En los pacientes con TEF se les efectuó una evaluación neurológica independiente (criterios de Marsden) [47] para evaluar en forma cuidadosa el tipo de temblor y la escala de severidad, como un criterio de exclusión/inclusión así como de una prueba de lateralidad (Inventario de Edinburgh [52]) para estar seguro que todos los sujetos fueran diestros, dando un índice de lateralidad mayor a 30 en paciente como en sujetos control. Se estudio un grupo de 6 pacientes con TEF y 10 sujetos control (sin antecedentes psiquiátricos y/o neurológicos) y con edad promedio equivalente. A todos los pacientes seleccionados (y por lo menos a uno de sus familiares también) se les interrogo sobre la presencia de temblores semejantes en la familia y se les realizarán pruebas de escritura y precisión

fina (sostener hojas de papel entre los dedos, vaciar el contenido de un vaso a otro, etc.) para evidenciar la presencia y el grado de afección producido por el temblor.

3.8 Imagen.- En cada individuo se realizaron 5 estudios con pruebas distintas en la misma sesión de fMRI utilizando el instrumento GE de 3 T del INNN. Con un protocolo BOLD EPI-GRE_64, con TE = 40 ms, TR = 3000 ms, *flip angle* 90°, FOV 24 cm, con matriz de 64x64, en 30 cortes de 5 mm de espesor y cero separación, lo que resulto en voxels de resolución espacial aproximada de 4mmx4mmx5mm y temporal de 3 s. Las secuencias fueron realizadas en el siguiente orden.

Localizador 3 planos

- 1) T₁ axial, 30 cortes transversales, 1 volumen, matriz 256x256.
- 2) Secuencia EPI eco de gradiente (Movimiento grueso 1.0 Hz), 30 cortes transversales 120 volúmenes, matriz 64x64.
- 3) Secuencia EPI eco de gradiente (Movimiento fino 1.5 Hz), 30 cortes transversales 120 volúmenes, matriz 64x64.
- 4) Secuencia EPI eco de gradiente (Movimiento fino 2.0 Hz), 30 cortes transversales 120 volúmenes, matriz 64x64.
- 5) SPGR (Spoiled Gradient Echo) 170 cortes transversales 1 volumen, matriz 256x256.

La primera secuencia (Localizador) es una secuencia de muy baja resolución, pero de rápida adquisición, que sirve para poder planear las secuencias restantes en el estudio. Esta secuencia es esencial en todo estudio de RM, ya que el resonador no conoce la localización espacial del volumen del que deseamos obtener las imágenes. La secuencia 2 (Axial T₁) y 9 (SPGR) sirven como referencia anatómica, ya que las secuencias EPI (3,4, 5) son imágenes de muy baja resolución espacial. Además, las secuencias 2 tienen la misma localización espacial que las imágenes EPI, mismo número de cortes y mismos FOV (field of view). Por tanto, tienen una buena referencia corte a corte con las imágenes EPI.

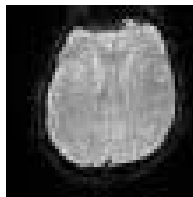


Figura 3.3: Imagen BOLD-EPI GRE.

3.9 Arreglo Experimental

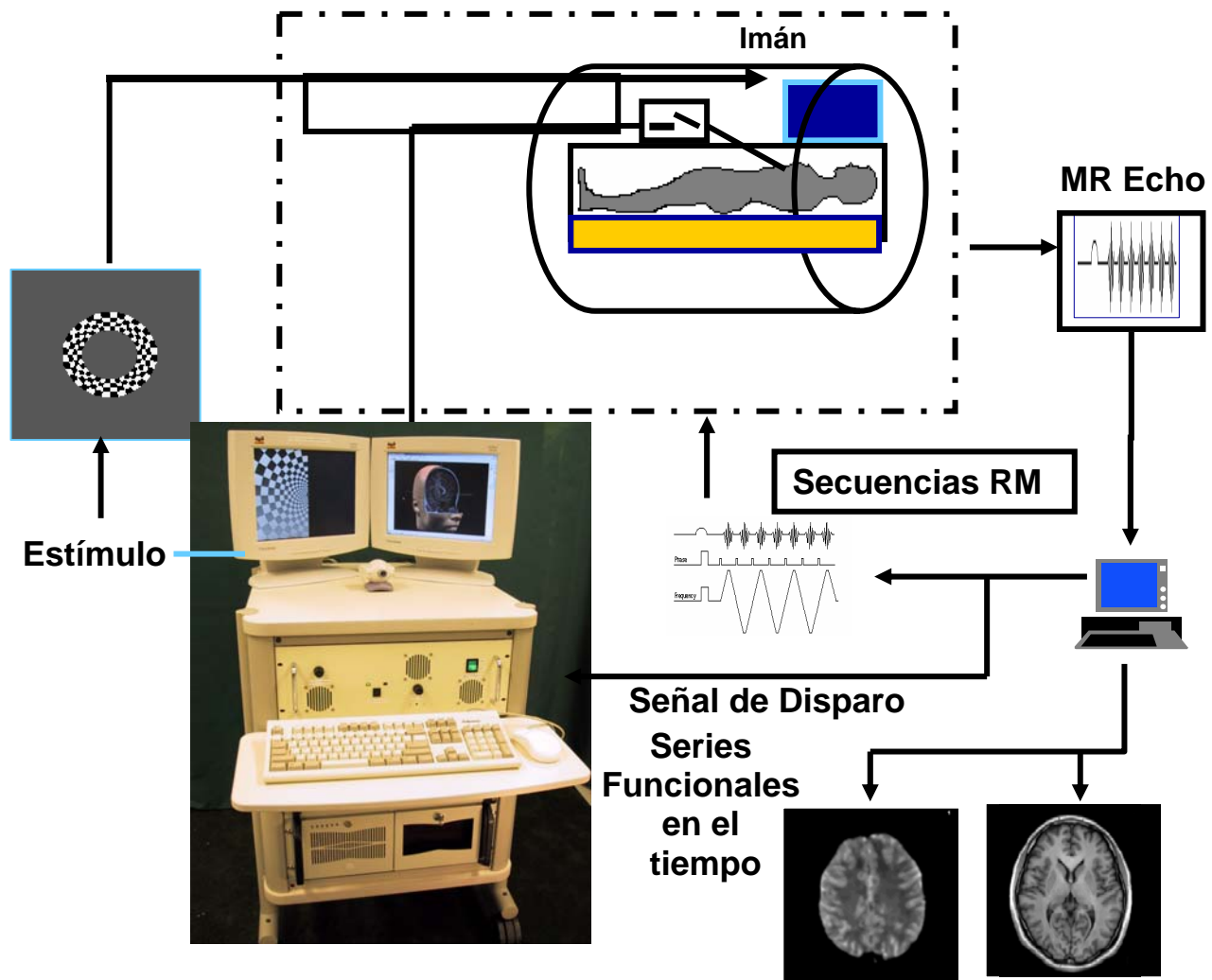


Figura 3.4: Arreglo Experimental.

3.10 Paradigma.- El paradigma para la tarea estuvo estructurado en periodos de activación en bloque reposo/actividad de 15 s, adquiriendo 5 volúmenes por bloque, 120 volúmenes totales lo que resulta en 8 cambios de estado (reposo/actividad). Se les realizaron 3 secuencias funcionales: la primera tarea motora de movimientos gruesos; las dos siguientes, tareas motoras finas, movimientos más complejos semejantes entre sí pero a dos frecuencias distintas.

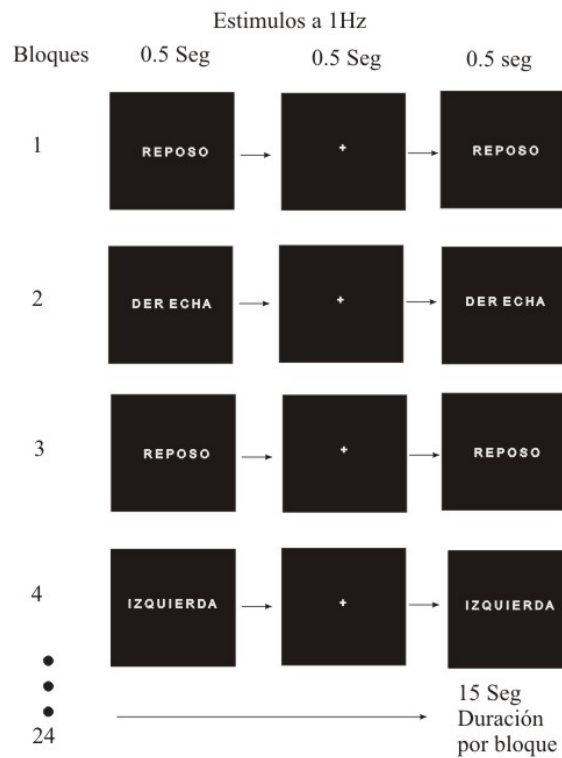


Figura 3.7: Tarea 1 Motora Gruesa 1.0 Hz

La primer tarea (motora gruesa) el sujeto tuvo puestos los guantes de respuesta del equipo funcional (fig. 3.2), en la pantalla del equipo aparecía la palabra “R E P O S O” alternándose con un punto de fijación en el centro de la pantalla “+” durante 15 s, en este periodo el sujeto únicamente observaba la pantalla sin realizar ninguna clase de movimiento y atento a las instrucciones (fig. 3.7). Después de este periodo se inició uno de movimiento de la mano derecha, apareciendo en la pantalla la palabra “D E R E C H A” y alternándose con el punto de fijación “+”, en este período el sujeto presionaba todos los botones de la mano indicada cada vez que visualiza este letrero el cual estará alterándose con un punto de fijación a una frecuencia de 1 Hz entre ellos, con una duración total de 15 s, Después continúo con otro período de reposo (15 s) y ahora se repite la tarea de movimiento; pero ahora con un letrero indicando la mano “I Z Q U I E R D A ”, seguido de otro período de reposo. Así, sucesivamente se alternaron los períodos de movimiento de cada mano quedando entre ellos un periodo de reposo. Antes de realizar cualquiera de las tareas, el sujeto fue instruido en su realización hasta que cada tarea sea dominada y comprendida (fig. 3.7).

La segunda y tercer tarea (motora fina) el sujeto control o paciente de la misma manera que en la tarea motora pasada tuvo periodos de reposos y actividad (figura 3.8): reposos con una pantalla intermitente entre una cruz blanca y el letrero de “R E P O S O”. En los periodos de actividad aparecía una mano (derecha u izquierda intercambiándose) blanca coloreado de color rojo el dedo con el que debe presionar el botón del guante.

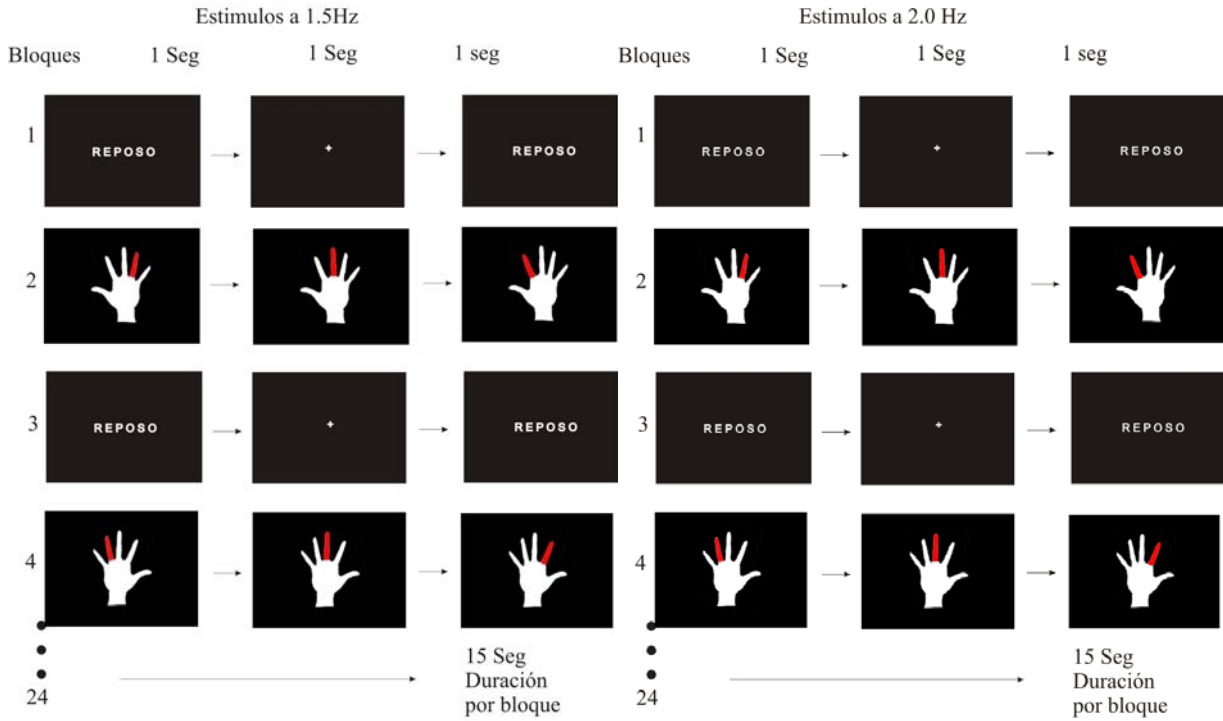


Figura 3.8: Estímulos visuales a 1.5 Hz izquierda y estímulos visuales a 2.0 Hz.

Análisis de Datos.- El análisis para obtener los mapas de estadística paramétrica se hará con el paquete SPM2 *Statistical Parametric Mapping* [48], usando contrastes de cada tarea respecto al reposo para cada sujeto y para el análisis de grupo se utilizará el programa SNPM *Statistical Non Parametric Mapping* [49].

CAPÍTULO 4

4. Resultados

4.1 Grupo Control

Para obtener el promedio del mapa funcional de las 3 tareas diferentes (movimientos gruesos a 1.0 Hz, movimientos finos a 1.5 Hz y 2.0 Hz) se realizaron alrededor de 20 estudios de fMRI, de los cuales sólo pudimos utilizar 10 de ellos, ya que el equipo en el cual se hicieron los estudios tuvo un cambio significativo en su estructura electrónica y se cambiaron piezas importantes, como la bobina de gradientes y la bobina de cuerpo, además de la bobina receptora de RF, que cambió a 8 canales. Esto último permite una adquisición más rápida para la reconstrucción de la imagen. Debido a todos estos cambios solo se utilizaron los últimos 10 estudios de sujetos control que fueron obtenidos en el magneto de 3.0 T.

Sujetos Diestros	Edad (años)	Genero
1	31	M
2	23	M
3	24	M
4	40	M
5	53	M
6	25	M
7	30	F
8	26	F
9	57	F
10	39	F

Tabla 4.1: Características de los sujetos control. Todos los sujetos tuvieron un índice de lateralidad mayor 30, indicándonos que eran completamente diestros según el inventario de Edimburgo [52].

4.2 Pacientes

Para obtener el promedio del mapa funcional de las 3 tareas diferentes en los pacientes (movimientos gruesos a 1.0 Hz y movimientos finos a 1.5 Hz y 2.0 Hz), se canalizaron 10 pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, de los cuales 2 de ellos no pudieron ingresar al resonador por cuestiones técnicas debidas a su temblor en cabeza, pues las imágenes de resonancia magnética y en especial las imágenes EPI son muy sensibles al movimiento. Por ello se realizaron sólo 8 estudios de fMRI, de los cuales solo únicamente se pudieron utilizar 6 de ellos ya que el equipo en el cual se realizaron 2 de estos estudios recibió un servicio de actualización significativa en su estructura electrónica, donde cambiaron subsistemas importantes como la bobina de gradientes y la bobina de cuerpo, además de la bobina receptora de RF que cambio de 4 a 8 canales, esta actualización permite una adquisición mas rápida para la reconstrucción de la imagen, como resultado de todos estos cambios la relación señal ruido cambio y por razones estadísticas sólo utilizamos los últimos 6 estudios de pacientes que fueron obtenidos ya con esta electrónica nueva en el magneto de 3.0 T.

Paciente	Edad (años)	Genero
1	41	H
2	29	M
3	58	H
4	28	M
5	43	M
6	60	H

Tabla 4.2: Características de los pacientes. Todos los pacientes tuvieron un índice de lateralidad mayor 30, indicándonos que eran completamente diestros según el inventario de Edimburgo [52].

En el caso de la población control se obtuvo un promedio de 34.8 de edad, 6 hombres y cuatro mujeres y para los pacientes un promedio de 43 años, a los cuales se les hizo el estudio con las secuencias de RM descritas en la sección 3.8 de imagen del capítulo 3.

4.3 Análisis Individual

Se presentan los promedios de las dos poblaciones (pacientes y sujetos control) en las 5 tareas en el plano axial, coronal y en 3D. Todas las imágenes fueron procesadas con el software SPM2 (Statistical Parametric Mapping) y MRicro[53]. En SPM2 se realizó un procesamiento de imágenes para las secuencias funcionales (3, 4, 5) mencionadas en el capítulo anterior, con las siguientes características para obtener los resultados individuales de cada zona de activación diferencial:

- Correcciones por movimiento 3D utilizando interpolación trilinear.
- Normalización espacial al cerebro estándar del Instituto Neurológico de Montreal.
- Corrección temporal por adquisición de corte, utilizando interpolación sinc.
- Filtro temporal.
- Suavizado espacial con filtro gaussiano con FWHM de 8 mm.

Además, se utilizó el GLM para hacer el ajuste a la función de respuesta hemodinámica (HRF, hemodynamic response function), T-test con $q=0.05$.

4.4 Análisis de Grupo

Ya realineadas, normalizadas y suavizadas las imágenes individuales de cada sujeto control y paciente se tomaron por separada las dos poblaciones de imágenes y se realizó el mapeo paramétrico estadístico ya descrito en el capítulo 2 de este trabajo en donde se toman los datos de cada sujeto de cada población y se obtienen los mapas estadísticos globales de cada población.

4.5 Resultados

Secuencia 3 Paradigma Motor Grueso 1.0Hz Mano Derecha

Regiones Activadas

Pacientes: circunvolución prefrontal izquierda (corteza motora primaria) zona de la mano derecha en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann. Zona de activación diferencial de menor extensión en comparación con la misma tarea ejecutada por los sujetos control.

Sujetos control: circunvolución prefrontal izquierda (corteza motora primaria) zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield área 4 de Brodmann.

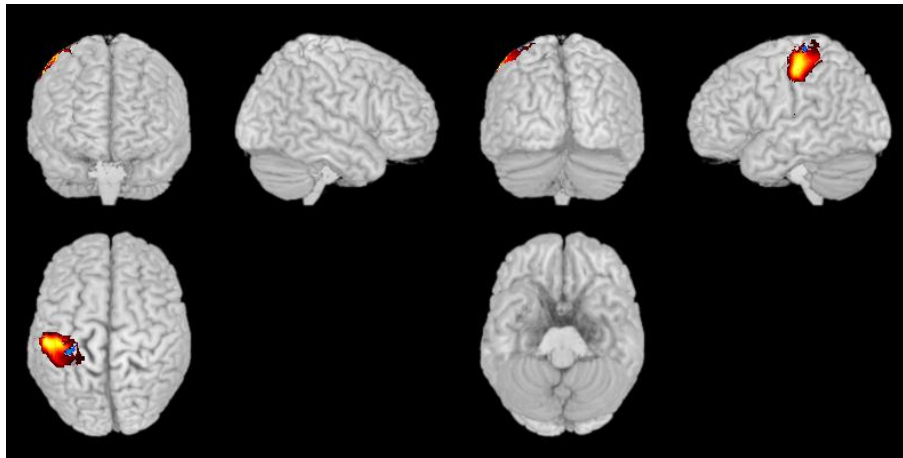


Figura 4.1: Paradigma motor grueso 1.0 Hz mano derecha: imágenes 3D cerebro estándar del instituto neurológico de Montreal (INM), imagen funcional sobrepuesta. En rojo zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

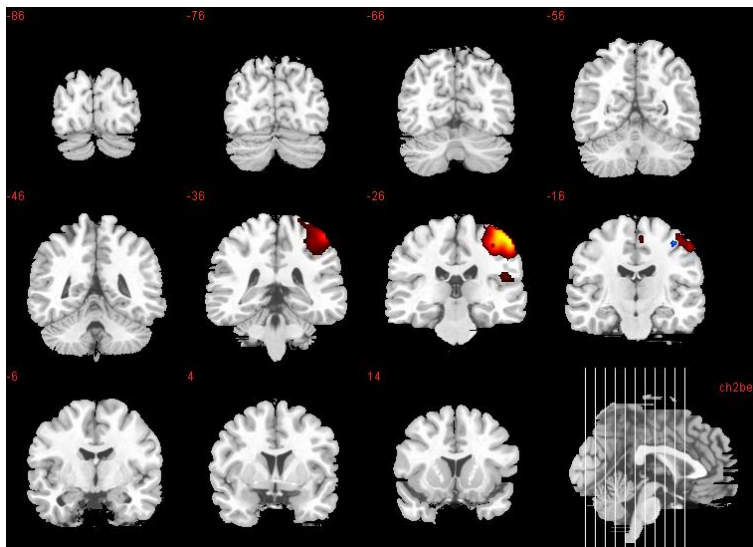


Figura 4.2: Paradigma motor grueso 1.0 Hz mano derecha: imágenes coronales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

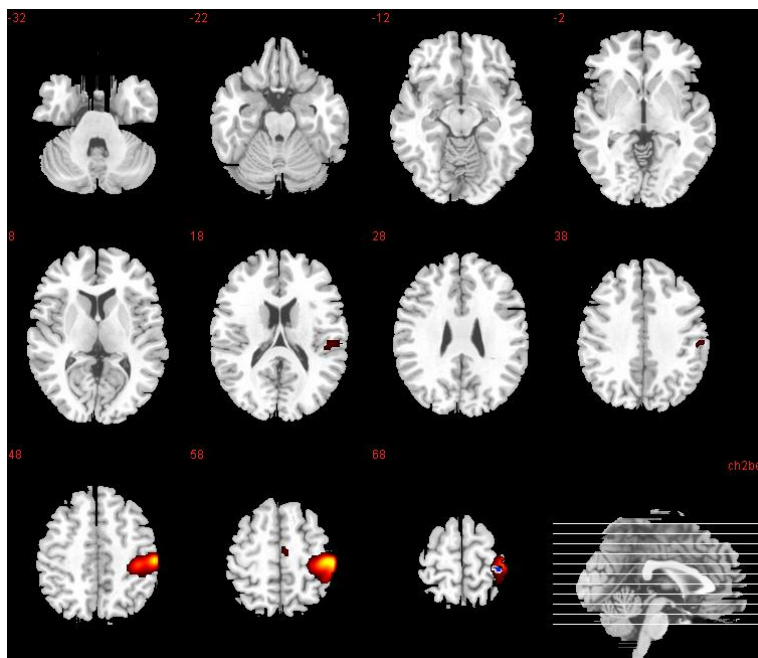


Figura 4.3: Paradigma motor grueso 1.0 Hz mano derecha: imágenes axiales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

Secuencia 3 Paradigma Motor Grueso 1.0Hz Mano Izquierda

Regiones Activadas

Pacientes: circunvolución prefrontal derecha (corteza motora primaria), zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann zona de activación diferencial de menor extension en comparación con la misma tarea ejecutada por los sujetos control.

Sujetos control: circunvolución prefrontal derecha (corteza motora primaria), zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield área 4 de Brodmann. Activación paravermiana de la región medial del lóbulo semilunar superior en el hemisferio cerebeloso izquierdo.

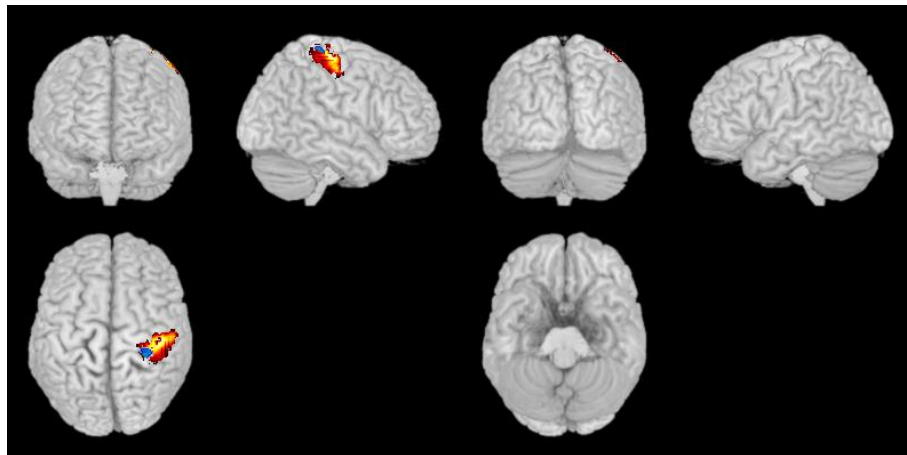


Figura 4.4: Paradigma motor grueso 1.0 Hz mano izquierda: imágenes 3D cerebro estándar **MNI** (Instituto Neurológico de Montreal), imagen funcional sobrepuesta. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

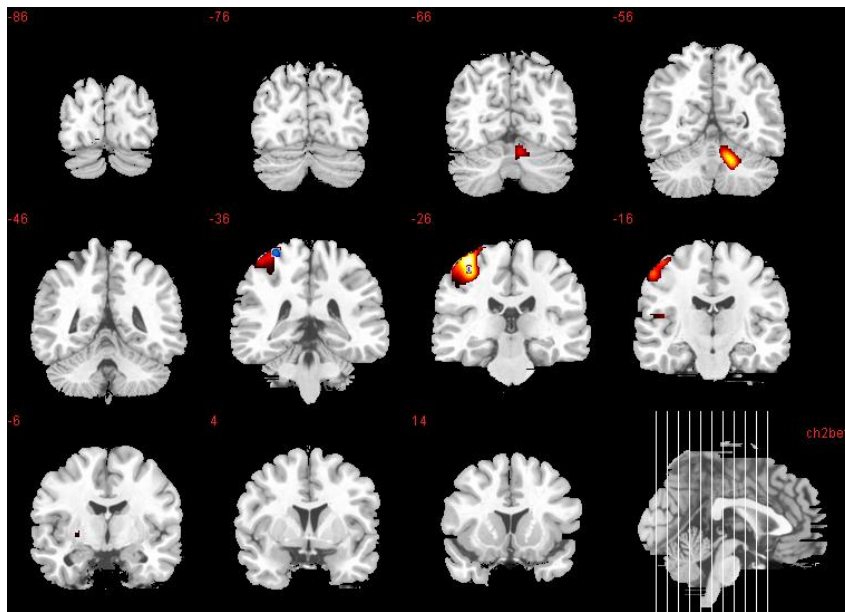


Figura 4.5: Paradigma motor grueso 1.0 Hz mano izquierda: imagen coronal cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

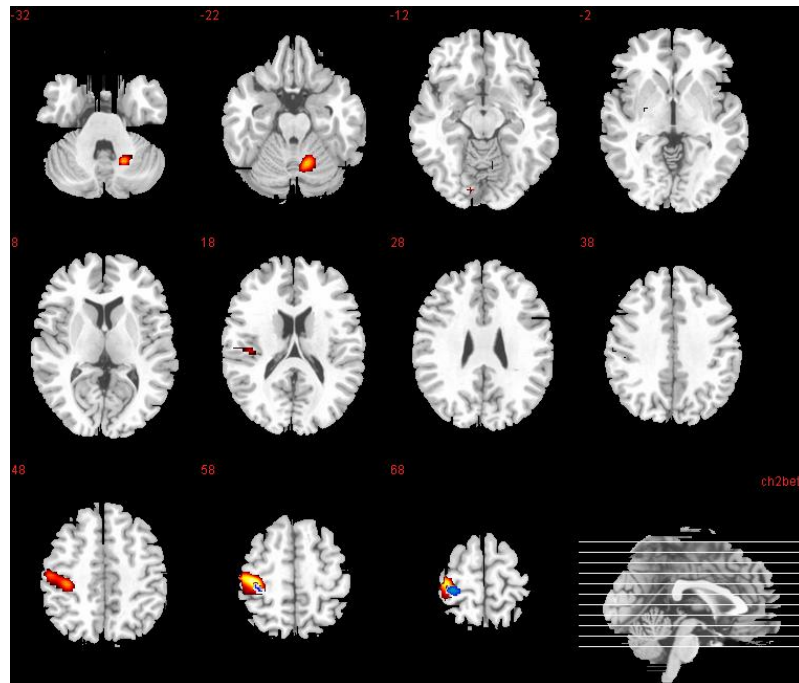


Figura 4.6: Paradigma motor grueso 1.0 Hz mano izquierda: imágenes axiales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes axiales. En rojo zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

Secuencia 4 Paradigma Motor Fino 1.5Hz Mano Derecha

Regiones Activadas

Pacientes: circunvolución prefrontal izquierda (corteza motora primaria) zona de la mano derecha en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann activación de menor extensión en comparación con la misma tarea ejecutada por los sujetos control. Activación en corteza occipital bilateral en áreas 18 y 19 de Brodmann. Activación en Núcleos de la base izquierda (putamen).

Sujetos control: circunvolución prefrontal izquierda (corteza motora primaria) zona de la mano derecha en el homúnculo motor de Penfield Área 4 de Brodmann.

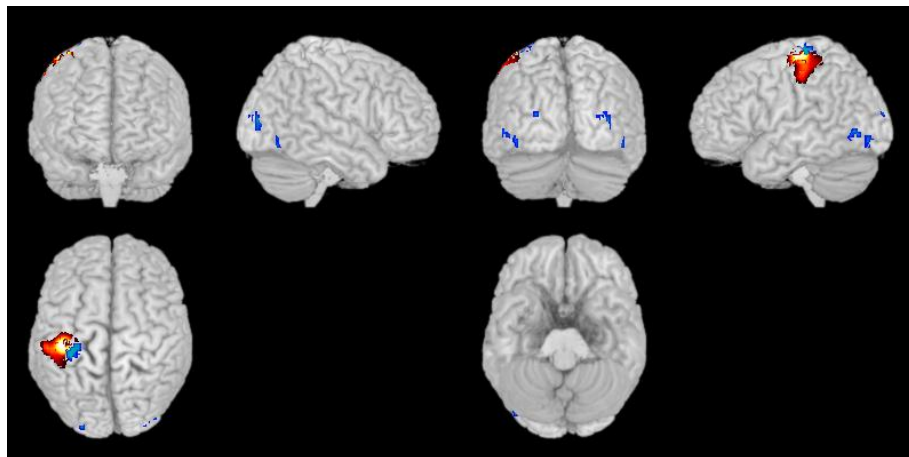


Figura 4.7: Paradigma motor fino 1.5 Hz mano derecha: imágenes 3D cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos controls; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

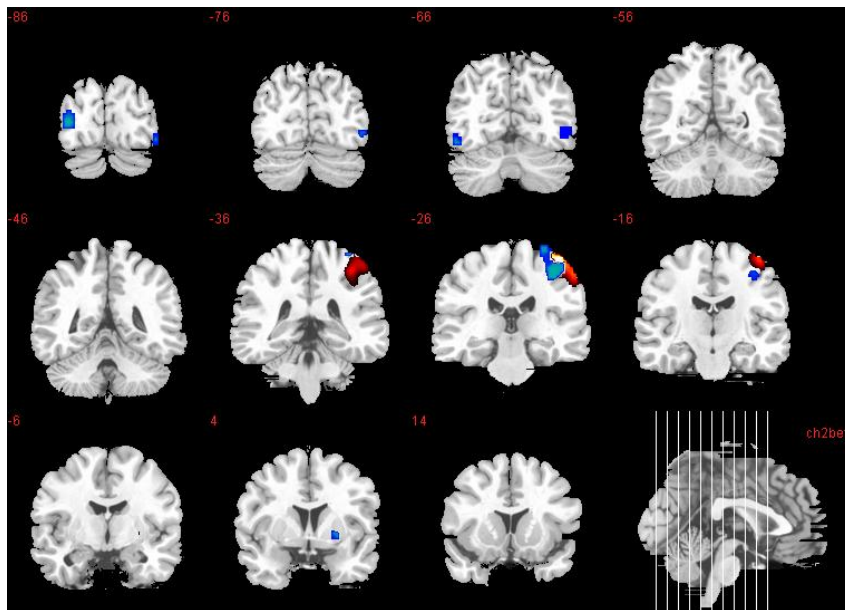


Figura 4.8: Paradigma motor fino 1.5 Hz mano derecha: imágenes coronales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

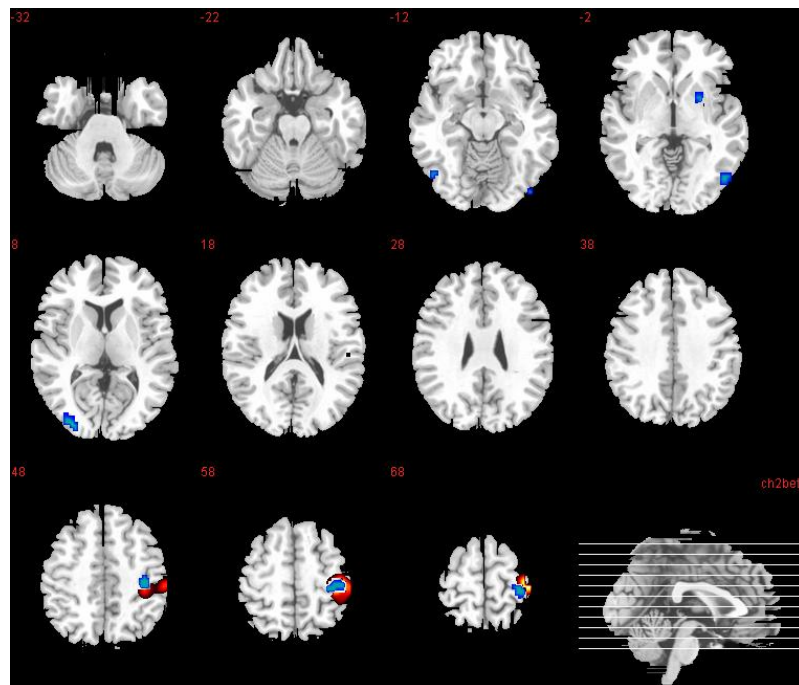


Figura 4.9: Paradigma motor fino 1.5 Hz mano derecha: imágenes axiales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

Secuencia 4 Paradigma Motor Fino 1.5Hz Mano Izquierda

Regiones Activadas

Pacientes: circunvolución prefrontal derecho (corteza motora primaria) zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann zona de activación diferencial de menor extensión en comparación con la misma tarea ejecutada por los sujetos control. Activación en corteza occipital derecha en área 18 de Brodmann.

Sujetos control: circunvolución prefrontal derecho (corteza motora primaria) zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield área 4 de Brodmann. Activación en corteza occipital izquierda en área 18 de Brodmann. Activación paravermiana de la región medial del lóbulo semilunar superior en el hemisferio cerebeloso izquierdo.

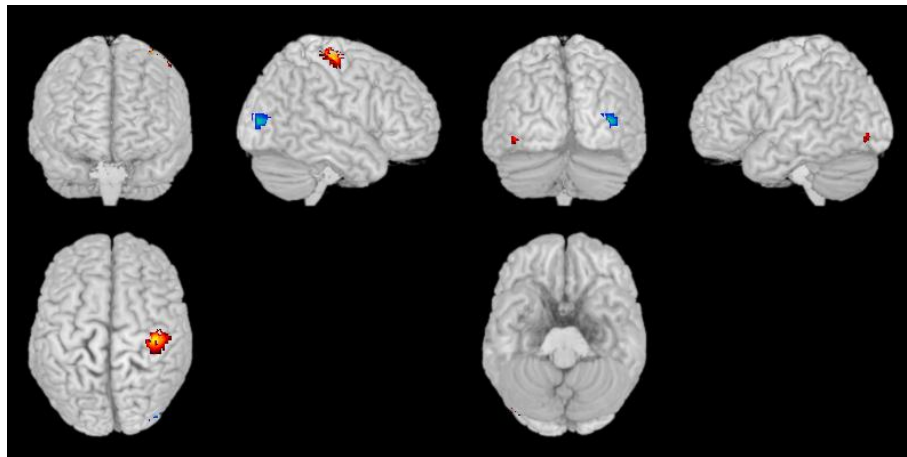


Figura 4.10: Paradigma motor fino 1.5 Hz mano izquierda: imágenes 3D cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

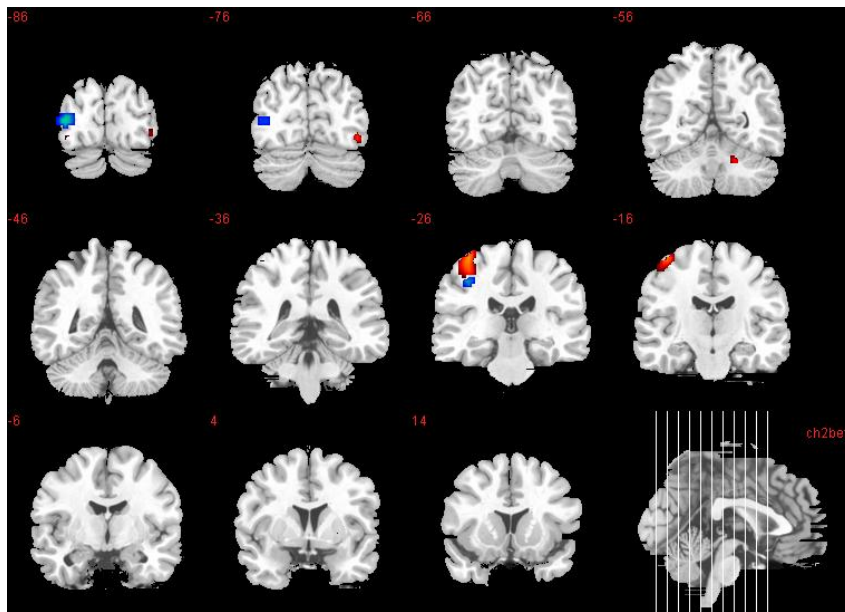


Figura 4.11: Paradigma motor fino 1.5 Hz mano izquierda: imágenes coronales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

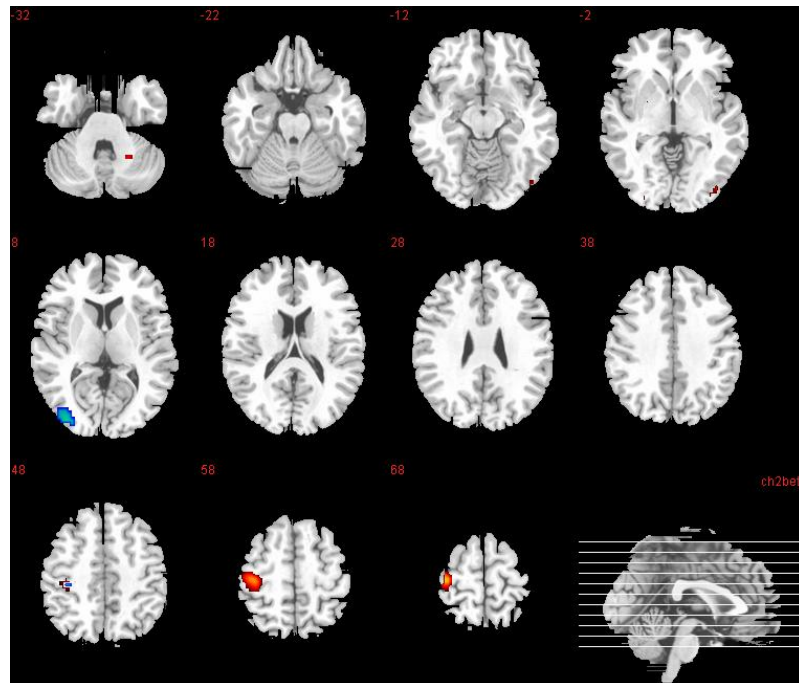


Figura 4.12: Paradigma motor fino 1.5 Hz mano izquierda: imágenes axiales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

Secuencia 5 Paradigma Motor Fino 2.0Hz Mano Derecha

Regiones Activadas

Pacientes: circunvolución prefrontal izquierda (corteza motora primaria) zona de la mano derecha en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann, estando en una posición más medial en comparación a los sujetos control. Activación en corteza occipital derecha en áreas 18 y 19 de Brodmann y con poca extensión núcleos de la base izquierda (putamen).

Sujetos Control: circunvolución prefrontal izquierda (corteza motora primaria) zona de la mano derecha en el homúnculo motor de Penfield, Área 4 de Brodmann, en posición más lateral en comparación con los pacientes.

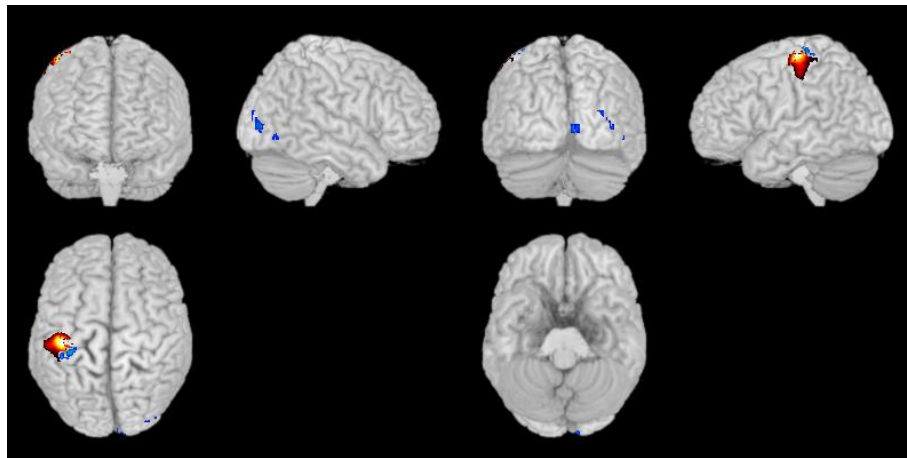


Figura 4.13: Paradigma motor fino 2.0 Hz mano derecha: imágenes 3D cerebro estándar INM, imagen funcional superpuesta. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

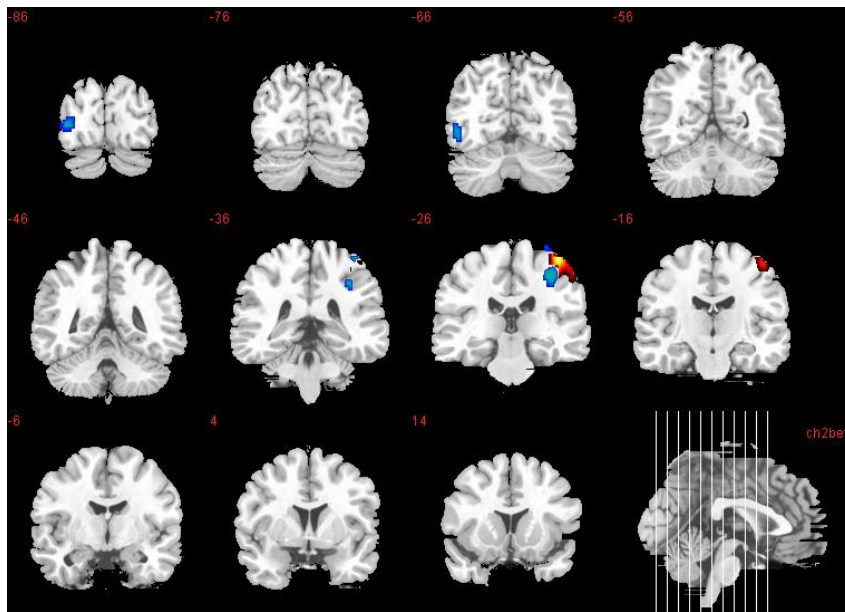


Figura 4.14: Paradigma motor fino 2.0 Hz mano derecha: imágenes coronales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

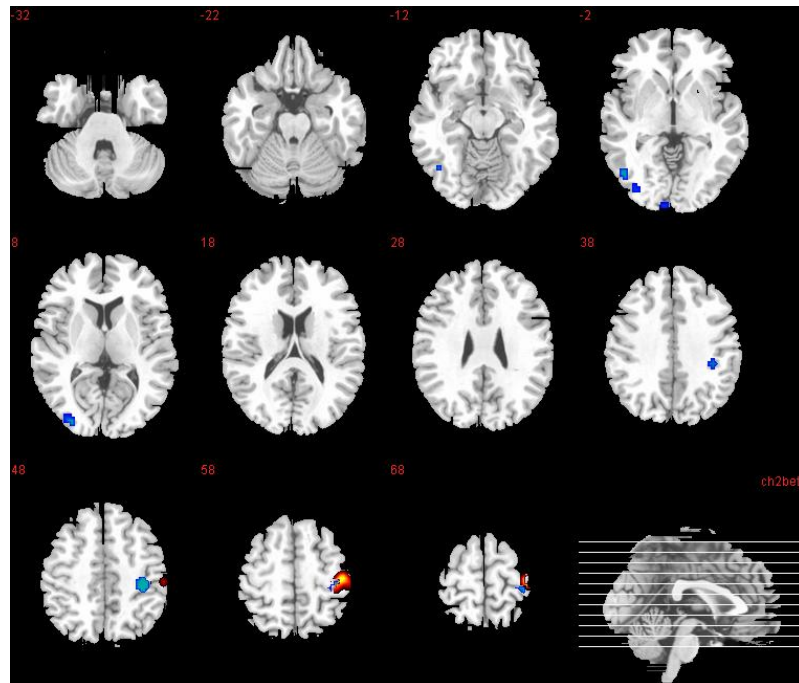


Figura 4.15: Paradigma motor fino 2.0 Hz mano derecha: imágenes axiales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

Secuencia 5 Paradigma Motor Fino 2.0Hz Mano Izquierda

Regiones Activadas

Pacientes: circunvolución prefrontal derecha (corteza motora primaria) zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann, estando en una posición más medial en comparación a los sujetos control.

Sujetos control: circunvolución prefrontal derecha (corteza motora primaria) zona de la mano izquierda en el homúnculo motor de Penfield, área 4 de Brodmann, en posición más lateral en comparación con pacientes. Activación paravermiana de la región medial del lóbulo semilunar superior en el hemisferio cerebeloso izquierdo.

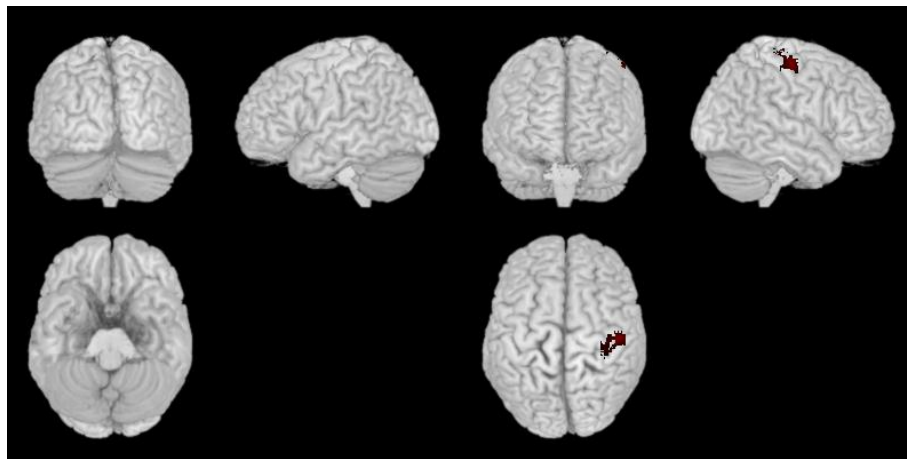


Figura 4.16: Paradigma motor fino 2.0 Hz mano izquierda: imágenes 3D cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

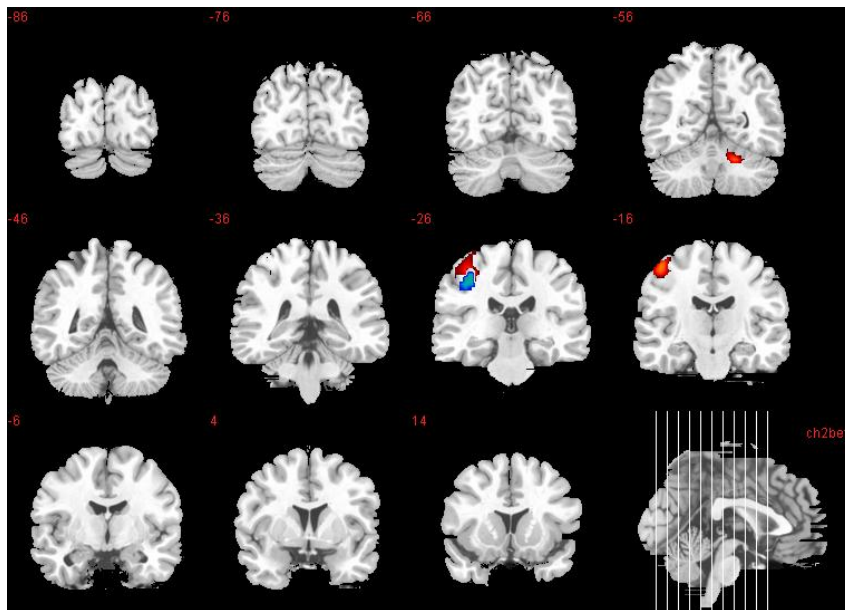


Figura 4.17: Paradigma motor fino 2.0 Hz mano izquierda: imágenes coronales, cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

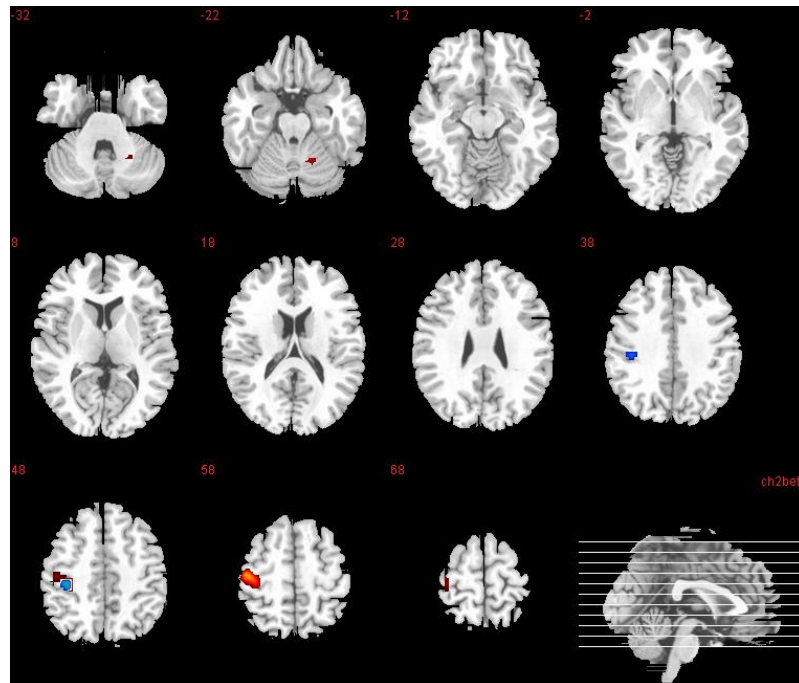


Figura 4.18: Paradigma motor fino 2.0 Hz mano izquierda: Imágenes axiales cerebro estándar INM, imagen funcional sobrepuesta, vista radiológica. Imagen en esquina inferior derecha, corte sagital con la localización espacial de los cortes coronales. En rojo, zona de activación diferencial promedio de sujetos control; En azul, zona de activación diferencial promedio de pacientes con TEF.

	Sujetos control		Pacientes con TEF	
	Mano derecha	Mano izquierda	Mano derecha	Mano izquierda
Tarea motora gruesa a 1.0 Hz	4	4	4	4
Tarea motora fina a 1.5 Hz	4,18	4	4,18	4,18,19
Tarea motora fina a 2.0 hz	4	4	4	4,18,19

Tabla 4.3: Áreas de Brodmann activadas para cada tarea motora y para cada mano.

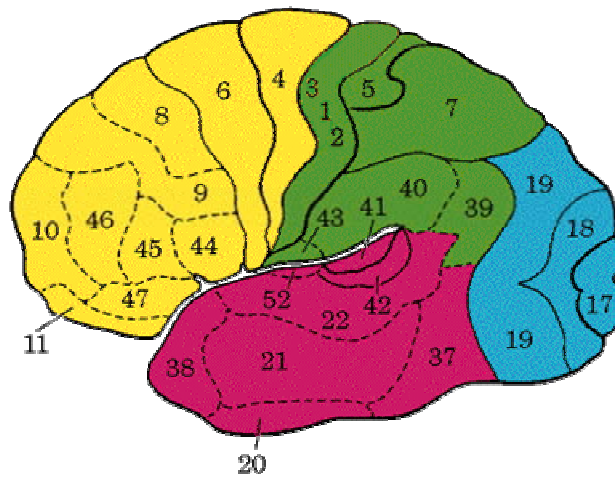


Figura 4.19: Localización de las áreas de Brodamann.

	Sujetos control		Pacientes con TEF	
	Mano derecha	Mano izquierda	Mano derecha	Mano izquierda
Tarea motora gruesa a 1.0 Hz		Cerebelar: Region Paraverminan izquierda		
Tarea motora fina a 1.5 Hz		Cerebelar: Region Paraverminan izquierda	Núcleos de la base izquierda (putamen)	
Tarea motora fina a 2.0 hz		Cerebelar: Region Paraverminan izquierda	Núcleos de la base izquierda (putamen)	

Tabla 4.4: Regiones sub-corticales y cerebelares activadas para cada tarea motora y cada man

CAPÍTULO 5

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La corteza cerebral forma un revestimiento completo del hemisferio cerebral. Está compuesto por sustancia gris y contiene aproximadamente 10.000 millones de neuronas [5]. El área de superficie de la corteza está aumentada por su plegamiento en circunvoluciones separadas por cisuras o surcos. El espesor varía de 1,5 a 4,5 mm [33]. Es más gruesa sobre la cresta de una circunvolución y más delgada en la profundidad del surco. La corteza cerebral al igual que la sustancia gris de cualquier otro sitio del SNC consiste en una mezcla de células nerviosas, fibras nerviosas, neuroglia y vasos sanguíneos.

La función del área motora primaria consiste en llevar a cabo los movimientos individuales de diferentes partes del cuerpo. Para llevar a cabo esta función recibe numerosas fibras aferentes desde el área premotora, la corteza sensitiva, el tálamo, el cerebelo y los ganglios basales. La corteza motora primaria no es responsable del diseño del patrón de movimiento sino la estación final para la conversión del diseño en la ejecución del movimiento.

Algunos hallazgos en estudios donde se encontrara una coherencia entre electroencefalografía y electromiografía [34], especifican que la interfase fisiológica entre los movimientos y los impulsos somatosensoriales no son efectivos e indican que la disfunción de la corteza generadora de la respuesta motora pueden jugar un papel importante en la patogénesis del TE. Los movimientos finos son producidos por asincronías de activación de la motoneurona y participan más motoneuronas en la sincronía de los movimientos. En los resultados se obtuvo que los movimientos finos tienen activación cortical más profunda en los surcos de los pacientes con TEF en ambas manos (en comparación con los sujetos control), Por tanto, posiblemente, en la ejecución de los movimientos finos los surcos más profundos de la corteza motora primaria juegan un rol algo diferente para la ejecución de los movimientos en pacientes con TEF que para la población control (personas sin TEF).

En todas las tareas motoras efectuadas con la mano izquierda en la población de sujetos control se encontró, activación en la región paravermiana medial del lóbulo semilunar superior en el hemisferio cerebeloso izquierdo (ipsilateralmente al movimiento de la mano), probablemente debido a que todos los

sujetos control eran diestros. Esto se supone por que una persona diestra requiere de una mayor coordinación para ejecutar la tarea con la mano izquierda y por esto en estas tareas no se apreció actividad en cerebelo para la mano derecha en esta misma población. Se toman en cuenta que la mayoría de los movimientos ejecutados con esta mano son mas sencillos de realizar que con la mano izquierda para las personas diestras. La zona vermiana influye sobre la musculatura axial del tronco y sobre las cinturas escapular y pelviana, accionando a nivel espinal por medio de las vías descendentes mediales (tractos retículoespinal y vestibular mediales y tracto corticoespinal ventral); la zona paravermiana controla la musculatura de los miembros mediante las vías descendentes laterales (tractos rubroespinal y corticoespinal lateral). A diferencia de los sujetos control los pacientes de TEF no mostraron activación en esta región, lo cual indica una disfuncionalidad de esta área vermiana ipsilateral al movimiento de la mano izquierda para las tres tareas en pacientes con temblor esencial familiar. En algunos estudios se señala que el TEF puede describirse como la falta de la retroalimentación en la propiocepción desde el cerebelo a la corteza por vía talámica [33]. Se pudiera pensar que en los resultados donde se muestra la falta de activación cerebelar resultante en pacientes con TEF en mano izquierda en movimiento finos y gruesos, se debe a la misma falta de la retroalimentación de la propiocepción del cerebelo a la corteza, tal como se menciona en la literatura.

Otras áreas activas durante la ejecución de las tareas motoras, cuya tarea no esta relacionada con procesos motores es el área visual primaria también que también se observó activada en las paredes de la parte posterior del surco calcarino, tanto para sujetos control como para la población de pacientes con TEF. Esta región recibe fibras que vienen de la retina. El área visual secundaria también se activó para las dos poblaciones; pero durante los movimientos finos, ésta estructura rodea el área visual primaria, recibe fibras aferentes del área visual primaria y otras áreas corticales además del tálamo. La función consiste en relacionar la información visual recibida por el área visual primaria con experiencias visuales pasadas, lo que permite reconocer y apreciar lo que se está viendo, por lo cual simplemente concluimos que se activaron por el diseño del paradigma, pues debe recordarse que los estímulos para que los sujetos realizaran la tarea fue de manera visual a través de una pantalla. Así el sujeto debía estar atento a ésta y debería estar interpretando las imágenes percibidas en ella para desempeñar y coordinar el movimiento a la frecuencia precisa.

Bibliografía

1. G. D. Rains, "Principios de Neuropsicología Humana", McGraw Hill, (2002) 11-12.
2. S.A. Huettel, A.W. Song, G. McCarthy, "Functional Magnetic Resonance Imaging", Sinauer Associates inc., USA (2003), 152, 351, 384-5.
3. A. K. Afifi, R. A. Bergman, "Neuroanatomía Funcional" McGraw Hill Interamericana (1999), 15-18.
4. N. S. Barnes, H. Curtis, "Biology", Worth Publishers (1989), 155-6.
5. N. S. Barnes, H. Curtis, "Biology", Worth Publishers (1989), 170-2.
6. N. S. Barnes, H. Curtis, "Biology", Worth Publishers (1989), 184-7.
7. M. S. Gazzaniga, R. B. Ivry, G. R. Mangun, "Cognitive Neuroscience", Second Edition, W. W. Norton & Company (2002), 23-5.
8. R. D. Lockhart, G.E, Hamilton, "Anatomia Humana", McGraw Hill Interamericana (2002), 416-7.
9. S. A. Huettel, A. W. Song, G. McCarthy, "Functional Magnetic Resonance Imaging", Sinauer Associates inc., USA (2003), 149,166-7.
10. N. S. Barnes, H. Curtis, "Biology", Worth Publishers, (1989), 222-5.
11. Z. Liang, P. C. Lauterbur, "Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective", spie press, NY (2000), 12-15.
12. J.H. Bernhardt, "Seguridad de la radiación no ionizante: radiación de radiofrecuencia, campo eléctrico y magnético" Physics in Medicine and Biology, Abril (1992), 37: 807- 844.
13. Z. Liang, P. C. Lauterbur, "Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective", spie press, NY (2000), 20.
14. N, Salibi, M. A. Brown, "Clinical Spectroscopy First Principles" Wiley Liss, (1997), 56, 57.
15. D. G. Michell "MRI Principles" W.B. Saunders Company (1999), 46-49.

16. M. Cohen, Parametric Analysis of fMRI data using linear system methods, *Neuroimage*, (1997), 6: 93-103
17. Zhi-Pei Liang, Paul C. Lauterbur, "Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective", *Wiley-Interscience*, NY (2000), 79-81.
18. S. A. Huettel, A. W. Song, G. McCarthy, "Functional Magnetic Resonance Imaging", *Sinauer Associates inc.*, USA (2003), 201.
19. L. Pauling and C.D. Coryell, "The Magnetic Properties and Structure of the Hemochromogens and Related Substances", *PNAS* (1936), 22: 159-163.
20. S. Ogawa, TM Lee, AS Nayak, "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields", *Magnetic Resonance Medicine* (1990), 14: 68-78.
21. C. Moonen, P.A Bandettini, "Functional MRI", *Springer-Verlag*, Berlin (1999), 94-96.
22. L. Pauling, "Magnetic properties and structure of oxyhemoglobin", *Sci USA* (1977), 74:2612-3.
23. U. Dirnagl, U. Lindauer, A. Them, S. Schreiber, HW Pfister, U Koedel, R Reszka, D Freyer, A. Villringer, "Global cerebral ischemia in the rat: online monitoring of oxygen free radical production using chemiluminescence in vivo", *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* (1995), 15:929-40.
24. F. Hyder, RG Shulman, DL Rothman, "A model for the regulation of cerebral oxygen delivery", *Journal of Applied Physiology* (1998), 85:554-64.
25. I. Vanzetta, A. Grinvald, "Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging", *Science* (1999), 1555-8.
26. R. Duelli, W. Kuschinsky, "Changes in brain capillary diameter during hypocapnia and hypercapnia", *J Cereb Blood Flow Metabolism* (1993), 1025-8.
27. U. Dirnagl, U. Lindauer, A. Them, S. Schreiber, H. W. Pfister, U. Koedel, R. Reszka, D. Freyer, Villringer, "Global cerebral ischemia in the rat: online monitoring of oxygen free radical production using chemiluminescence in vivo", *A. J Cereb Blood Flow Metabolism*, (1995), 929-40.
28. G. D. Michell, "MRI Principles". *W.B. Saunders Company* (1999), 39-42.
29. K. J. Friston, C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak, R. Turner, "Characterizing dynamic brain responses with fMRI: A multivariate approach". *NeuroImage*, (1995), 166-172.
30. J. Talairach, P. Tournoux, "Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain". *Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag* (1988).

31. J. Ashburner, K. Friston, W. Penny. "HUMAN BRAIN FUNCTION 2nd EDITION", Spatial normalization using basis functions chapter 3.
32. K.J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, Frackowiak, "Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change", *RSJ J Cereb Blood Flow Metabolism* (1991), 690–699.
33. M. Reimold, M. Slifstein, A. Heinz, W. Mueller-Schauenburg, R. Bares, "Effect of spatial smoothing on t-maps: arguments for going back from t-maps to masked contrast images", *J Cereb Blood Flow Metabolism*, (2005).
34. K. J. Friston, P. Jezzard, R. Turner, "The analysis of functional MRI time-series". *Human Brain Mapping* (1994), 1:153-171.
35. G. Deuschl, P. Bain, "Classification of tremor", *Aktuelle Neurologie* (2002), 273-281.
36. T.C. Britton., "Essential tremor and its variants". *Curr Opin Neurol* (1995), 314-319
37. G. Deuschl, P. Bain, M. Brin, "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor", *Mov Disord* (1998), 13:2-23.
38. J.J. Higgins, J.M. Loveless, J. Jankovic, "Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families", *Movement Disorder* (1998), 13:972-977.
39. P.D. Charles, G.J. Esper, T.L. Davis, "Classification of tremor and update on treatment", *Am Fam Physician* (1999), 59:1565-1572.
40. K.E. Zeuner, R.O. Shoge, S.R. Goldstein, J.M. Dambrosia, M. Hallet, "Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor", *Neurology* (2003), 61: 548-550.
41. F Micheli, M.G. Cersosimo, G. Raina, E. Gatto, "Quetiapine and essential tremor", *Clin Neuropharmacol* (2002), 25:303-306
42. S. Ogawa, T.M. Lee, A.S. Nayak, "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields", *Magnetic Resonance Medicine* (1990), 14: 68-78.
43. C. Moonen, P.A Bandettini, "Functional MRI", Springer-Verlag, Berlin (1999).
44. K.J. Friston, A.P. Holmes, K.J. Worsley, J.P. Poline, C.D. Frith, RSJ Frackowiak, "Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach", *Hum Brain Map* (1995), 2: 189-210.
45. A. Hernández-Torres. "Mapeo de las cortezas motora y somatosensorial en pacientes con TEF", Tesis Maestría IFUNAM (2003).

46. MS Lee, YD Kim, JH Im, "123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease", *Neurology* (1999), 52:1422-1426.
47. CD Marsden, JA Obeso, JC Rothwell, "Benign Essential tremor is not a single entity", Amsterdam: Excerpta Medic, (1983).
48. Software SPM2 Statistical Parametric Mapping (The wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University Colleague London) (2002).
49. Software SNPM Statistical No Parametric Mapping (a toolbox for SPM, Andrew Colmes & Tom Nichols et al.).
50. J. William, A. Weiner, E. Lang, "Movement Disorders a Comprehensive Survey", Futura Publishing Company Mount Kisco, NY (1989).
51. J. Frahm, A. Haase, D. Matthaei, "Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique", *Magnetic Resonance Medicine* (1986), 321-7.
52. R.C. Oldfield, "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory", *Neuropsychologia* (1971), 97-113.
53. Software MRICro version 1.39, Chris Rorden (1999-2005).
54. J.B. Mandeville, J.J. Marota, B.E. Kosofsky, J.R. Keltner, R. Weissleder, B.R. Rosen, and R.M. Weisskoff, "Dynamic functional imaging of relative cerebral blood volume during rat forepaw stimulation" *MRM* (1998), 39:615-624.