



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA

**CARACTERIZACIÓN DE LA CONECTIVIDAD DE NEONATOS CON RESTRICCIÓN
DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO BASADA EN IMÁGENES DE DIFUSIÓN.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

PRESENTA:

HÉCTOR EDUARDO ZEPEDA REYES

TUTORES

DR. THALÍA HARMONY BAILLET (INB)
DR. JORGE BOSCH BAYARD

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. ERIK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ (INB)
DR. OSCAR DALMAU CEDEÑO (CIMAT)

MIEMBROS DEL JURADO

DR. OCTAVIO CÉSAR GARCÍA GONZÁLEZ (FP)
DR. VÍCTOR HUGO DE LAFUENTE FLORES (INB)
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO (INB)

JURIQUILLA, QUERÉTARO.
OCTUBRE DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por el alumno: Héctor Eduardo Zepeda Reyes, cuyo título es: "CARACTERIZACIÓN DE LA CONECTIVIDAD DE NEONATOS CON RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO BASADA EN IMÁGENES DE DIFUSIÓN". Se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México

Firma

Presidente _____
Dr. Octavio César García González

Secretaria _____
Dra. Thalía Harmony Baillet

Vocal _____
Dr. Víctor Hugo de Lafuente Flores

Suplente _____
Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz

Suplente _____
Dr. Sarael Alcauter Solórzano

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

Resumen

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se define como aquellos recién nacidos que presentan un peso y longitud inferior al 10° percentil de acuerdo a su edad gestacional ocasionado por influencias ambientales y condiciones genéticas adversas (Wollman, 1998). Actualmente la RCIU afecta del 5-10% de todos los embarazos en los países desarrollados y es un problema de salud pública importante, asociado con disfunciones cognitivas y deficiente desarrollo neurológico a corto y a largo plazo (Arcangeli, 2012, Baschat, 2013, Løhaugen et al., 2013. Beukers, 2017, Miller, 2016).

Hasta ahora se han descrito cambios estructurales en el cerebro por medio de diferentes técnicas de resonancia magnética (Arthurs, 2017, Padilla, 2014) y métodos de conectividad estructural en todo el cerebro (Battalle, 2012). Existen pocos trabajos sobre circuitos cerebrales específicos como son la red motora y cortico - estriatal - talámica (Eixarch, 2016).

Es muy interesante establecer si la organización de la conectividad anatómica en el Cuerpo Calloso y de estos circuitos en lactantes afectados por la RCIU puede o tiende a retomar condiciones de microestructura en la materia blanca cercanas a la normalidad, sobre todo en aquellos lactantes que fueron sometidos a terapias de neuro-habilitación tempranas, en los primeros meses de vida (Harmony, 2016).

Actualmente en la Unidad de Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla, se desarrolla un proyecto dirigido a detectar los progresos y cambios que llegan a tener los neonatos con una neuro-habilitación temprana; los cuales son evaluados de forma clínica, psicológica, mediante electroencefalograma y resonancia magnética.

En esta investigación nos propusimos encontrar las diferencias relacionadas con las métricas obtenidas mediante la tractografía del tracto Corticoespinal (TCE), el Cuerpo Calloso (CC) y la red motora descrita por Eixarch (2016) mediante estudios de resonancia magnética en lactantes que presentaron RCIU y llevaron terapia neuro-habilitatoria Katona y una muestra control.

En el presente trabajo se estudian 17 casos, nacidos con RCIU con un promedio de (34.471 ± 2.477) Semanas de Gestación (SG) que presentan estudio Doppler confirmatorio, un percentil de peso por debajo de 3 y que fueron sometidos a terapia neurohabilitatoria Katona. Se comparó con 8 controles nacidos a término, con un peso mayor de 2500 gramos al nacer, que no llevaron terapia durante su neuro-desarrollo y que presentan un percentil de peso mayor a 10.

Ambas muestras tienen estudio de resonancia magnética a los 12 meses. Se adquirieron imágenes T1, T2 y de difusión con 36 direcciones con un valor $b=1000$. Cada sujeto fue segmentado y posteriormente parcelado en 116 áreas por medio de un atlas de etiquetado automático anatómico (AAL). Se realizó tractografía determinística de cada uno de los tractos (TCE, CC) y de la red motora, de los cuales se obtuvo el promedio de Fracción de Anisotropía (FA), Coeficiente de Difusión Aparente (CDA), Difusión Axial(DA), Difusión Radial (DR), Integridad (IN) y número de líneas o fibras.

También evaluamos las diferencias entre los dos grupos y exploramos las correlaciones entre las métricas de tractografía con diferentes variables clínicas, particularmente con la escala motora y cognitiva de la prueba Bayley II al año de edad, así como con los hitos del neurodesarrollo al año de edad.

En el CC observamos diferencias significativas con una FA de 0.402 ± 0.014 en la población control y una FA de 0.3895 ± 0.011 en la población con RCIU y TNH Katona, incluso encontramos algunas correlaciones e hitos del neurodesarrollo en la población control.

Para el TCE, se obtuvo que la FA promedio del TCE derecho de 0.444 ± 0.020 y el TCE izquierdo 0.444 ± 0.015 en grupo CONTROL. En niños con RCIU con TNH Katona la FA del TCE derecho fue de 0.429 ± 0.019 y la del TCE izquierdo fue de 0.432 ± 0.025 . Sin embargo no encontramos diferencias significativas.

Estos resultados en su conjunto sugieren que los lactantes con RCIU y que llevaron TNH a los 12 meses de EC presentan un menor FA en el CC. También es posible que exista una relación entre una menor FA en el CC y presentar gateo temprano.

En lo que respecta a la red motora nos parece indicar que el efecto de la terapia normaliza los valores cuantitativos obtenidos por imágenes de tensor de difusión a los 12 meses de EC. Pese a todos estos hallazgos no tenemos información suficiente para determinar el efecto total de la terapia, pero nos comprueba la gran plasticidad del cerebro en estas edades y las ventajas de promover esta terapia de manera temprana.

Summary

Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as those newborns who have a weight and length less than the 10th percentile according to their gestational age caused by environmental influences and adverse genetic conditions (Wollman, 1998). Currently, IUGR affects 5-10% of all pregnancies in developed countries and is an important public health problem, associated with cognitive dysfunction and poor neurological development (Arcangeli, 2012, Baschat, 2013, Løhaugen et al. al., 2013. Beukers, 2017, Miller, 2016).

Structural changes in the brain have been described by different magnetic resonance techniques (Arthurs, 2017, Padilla, 2014), other studies include methods of structural connectivity throughout the brain (Battalle, 2012). However, contrary to the large number of studies of global functional connectivity, there are few analyzes of specific brain circuits such as the motor and cortico-striatal-thalamic network (Eixarch, 2016).

It is interesting to establish whether the organization of the anatomical connectivity in the corpus callosum and these circuits in infants affected by IUGR and if this circuits can restart the conditions of microstructure in the white matter close to normal, especially in those infants who were subjected to early neuro-habilitation therapies (Harmony, 2016).

Currently in the Neurodevelopment Unit of the Institute of Neurobiology of the UNAM, Juriquilla campus, a project is developed to detect the progress and changes that newborns have with an early neuro-habilitation; this population are evaluated in a clinical, psychological, electroencephalogram and magnetic resonance image.

In this research, we want to find the differences related to the metrics obtained by the tractography of the Corticospinal Tract (TCE), the Corpus Callosum (CC) and the motor network described by (Eixarch, 2016) in a sample of infants who presented IUGR that took Katona neuro-habilitative therapy and a control sample.

We have a 17 cases, born with IUGR with an average of (34,471 + - 2,477) weeks of gestation (SG) that present Doppler confirmatory study, a weight percentile below 3 and that were subjected to Katona neuro-rehabilitation therapy . It was compared with 8 controls born at term, with a weight greater than 2500 grams at birth, that did not have therapy during their neurodevelopment and have a weight percentile higher than 10.

Both samples have magnetic resonance imaging at 12 months. T1, T2 and diffusion images were acquired with 36 directions with a value of $b = 1000$. Each subject was segmented and then parceled into 116 areas with an anatomically automatic labeling atlas (AAL). Deterministic tractography of each of the tracts (TCE, CC) and the motor network were performed. The average of Fraction of Anisotropy (FA), Coefficient of Apparent Diffusion (CDA), Axial Diffusion (DA), Radial Diffusion (DR), Integrity (IN) and the number of fibers was obtained.

Finally, we evaluated the differences between the two groups and we explored the correlations between the tractography metrics with different clinical variables, particularly with the motor and cognitive scale of the Bayley II test at 1 year of age, as well as with the neurodevelopment milestones at 1 year of age.

In the CC we observed significant differences with an AF of 0.402 ± 0.014 in the control population and an AF of 0.3895 ± 0.011 in the population with RCIU and TNH Katona, we even found some correlations and milestones of neurodevelopment in the control population.

For the CST, the average FA of the right CST of 0.444 ± 0.020 and the left CST of 0.444 ± 0.015 in the CONTROL group were obtained. In children with RCIU with TNH Katona, the FA of the right CST was 0.429 ± 0.019 and that of the left CST was 0.432 ± 0.025 . However we found no significant differences.

These results as a whole suggest that infants with RCIU and who carried TNK at 12 months have a lower FA in the CC. It is also possible that there is a relationship between a lower FA in the CC and early crawling.

With regard to the motor network, it seems to us that the effect of the therapy normalizes the quantitative values obtained by diffusion tensor images at 12 months. Despite all these findings, we do not have enough information to determine the total effect of the therapy, but it shows us the great plasticity of the brain at these ages and the advantages of promoting this therapy early.

Agradecimientos

Primero que nada quiero agradecerle a Dios por haberme dado el tiempo, la felicidad y la sabiduría. Agradezco su protección sobre todo lo que amo en esta vida y por seguirme brindando la oportunidad de aprender día a día, de tener una vida tan maravillosa, rodeándome de gente y experiencias increíbles.

Quiero agradecer especialmente a mi madre (Marina) y a mi padre (Héctor), sobre todo por el amor y cuidado que sin medida siempre me han regalado. Por estar brindándome su apoyo incondicional una y otra vez, por ser un excelente ejemplo de vida y enseñarme a no rendirme jamás, este trabajo es un regalo para ellos.

A mis hermanos con quienes he compartido valiosos momentos y que siempre me animan haciéndome reír, además de qué me motivan a dar lo mejor siempre. Gracias Juan y Paola. Al resto de mi familia que siempre se preocupaba por mí, sin ellos no podría lograr esto, también en memoria de mi primo César quien siempre ha sido lo más cercano a un hermano y a mi mejor amigo, por todo lo que compartimos de niños, prometo honrar todo lo que era valioso para ti, como si aún estuvieras aquí, siendo una mejor persona.

De manera destacada a mis tutores, el Dr. Jorge F. Bosch Bayard y la Dra. Thalía Harmony Baillet, gracias por permitirme formar parte de su equipo de trabajo, por ser mi guía, dedicarme su tiempo y en general por ser parte fundamental en mi formación científica.

También a los miembros de mi comité tutorial, a el Dr. Erik Humberto Pasaye Alcaraz, a el Dr. Óscar Dalmau Cedeño estoy muy agradecido por su disposición y ayuda semestre a semestre. A los miembros del jurado el Dr. Octavio García González, el Dr. Sarael Alcauter Solórzano, el Dr. Víctor Hugo de Lafuente Flores por sus valiosas aportaciones y comentarios que me enriquecieron y me hicieron crecer como profesionista, muchas gracias.

Particularmente me encuentro muy agradecido con el Dr. Luis Concha Loyola, el Dr. Jorge Riera Díaz, el Dr. Pedro Antonio Valdés Hernández y el Dr. John D. Lewis por todo el apoyo y asesoría con el presente trabajo.

A mis compañeros de área: M. en C. Astrid Cancino Briseño, M. en C Benito Javier Martínez Briones, Lic. Jerónimo Ramos Mendivil. Gracias por su apoyo, compañía, asesoría y entusiasmo contagiado durante las arduas horas de trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología, por brindarme todo el apoyo necesario para mi formación profesional. Gracias a Leonor Casanova, la Dra. Maricela Luna, la Dra. Nuri Aranda y a todo el excelente personal académico, administrativo que tuve la dicha de conocer, sin duda todos me han demostrado lo que significa ser parte de la mejor Universidad del país.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
CVU No: 743389

A los miembros de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, cuyo trabajo y esfuerzo siempre sirvieron de ejemplo y guía para seguir adelante. Destaco particularmente al Ing. Héctor Belmont y todo su equipo de trabajo a Paulina y a Jhonny, muchas gracias por su invaluable apoyo y ayuda cada vez que lo necesitaba.

También agradezco de manera importante a la Dra. Josefina Ricardo Garcell, a Manuel Hinojosa, a Eliseo, a Laura, Alejandro, al Dr. Jesús Barrera Resendiz, Fernanda, Berenice, Yahir, Susy, la Dra. Yuria y sus crayolas, Andrea, Florentina, Siomara, Anaisa, Gabriela, a Cynthia, a la Dra. Thalía Fernández, Elsa, Alejandra, Tere, a la Dra. Cristina, Sharon, Daniela, Oliver, en fin a toda la gente que trabajó y trabaja en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, cuyo esfuerzo me permitió realizar este trabajo, todo esto es gracias a ustedes.

A toda la Unidad de Resonancia Magnética.

También quiero agradecer a mis amigos de la maestría por haberme dado su apoyo incondicional siempre que los necesité y sobre todo por hacerme tan amenos los días en Juriquilla. Gracias a Marco, Fidel, al Jerry, al Flaco, a Ricardo, Ana, Raúl, Zeus, Miguel Ángel, Rogelio, Juan Jose, Polet, Hugo, Mauricio, Gil, Carolina, Gaby, Thalía, Jonathan, Abraham, Juan Pablo, Fernando, Marisol, Jalil, Rebeca, Richi, Mayra, Alejandro Estrella, Ilse, Ginna, Mcfly, Bolita, Alexis, Sebastián, Boll, Nutritoño y a todos los jaladores.

Finalmente a todos los que formaron parte del trabajo de forma directa o indirecta, incluyendo a los padres y a los pacientes de la unidad.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	3
Summary.....	5
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Restricción del crecimiento intrauterino.....	11
1.2 Terapia Neurohabilitatoria.....	14
1.3 El sistema motor	18
1.4 Resonancia magnética.	24
1.41 Imágenes ponderadas a difusión.....	25
1.42 Atlas cerebrales.....	30
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	33
2.1 Antecedentes en prematuros.....	33
2.2 Antecedentes en RCIU	37
2.3 Planteamiento del problema.	39
2.4 Justificación.....	40
2.5 Hipótesis	40
2.6 Objetivos.....	41
CAPÍTULO 3. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL	41
3.1 Sujetos, material y métodos.....	41
3.11 Muestra	41
3.12 Parámetros de adquisición	43
3.13 Pre-procesamiento.	44
3.14 Cuerpo Calloso (CC)	46
3.15 Tracto Corticoespinal (TCE)	47
3.16 Red Motora.....	47
3.17 Análisis estadístico	48
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	49
4.1 Cuerpo calloso	49
4.11 Longitudinal	53
4.2 Tracto Corticoespinal (TCE).	58
4.3 Red motora.	61
4.4 Discusión	65
4.5 Limitantes	69
4.6 Conclusiones.....	70

CAPÍTULO 5. ANEXO	71
5.1 Tabla de abreviaturas.....	71
5.2 Figuras suplementarias	72
5.3 Índice de Figuras	75
5.4 Índice Tablas.....	76
5.5 Pre-procesamiento	77
5.6 Preprocesamiento de imágenes T1 y T2.....	79
5.7 Procesamiento, estimación del tensor y tractografía.	79
5.8 Bibliografía.....	80

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Restricción del crecimiento intrauterino.

La mayoría de las complicaciones motoras y cognitivas se originan en el periodo prenatal. Durante esta etapa el crecimiento fetal es un factor clave en el desarrollo del cerebro. A esta patología se le conoce como Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) o Restricción de Crecimiento Fetal.

Dependiendo de la definición que se usa la RCIU afecta del 3% al 10% de los nacimientos en países desarrollados, sin embargo la incidencia se reporta hasta 6 veces mayor en países subdesarrollados. Con esto se estima que alrededor del mundo la RCIU afecta a unos 30 millones de infantes al año. (Bernstein *et al.* 2000; Chauhan & Magann, 2006; de Onis *et al.* 1998; Fang, 2005; Figueras & Gratacos, 2014; Lackman *et al.* 2001).

Además de que la RCIU se asocia con el nacimiento prematuro, la muerte perinatal y para los sobrevivientes con un aumento en el riesgo de déficits motores y sensoriales durante el neurodesarrollo, así como discapacidades cognitivas y de aprendizaje e incluso parálisis cerebral (Blair, 2000). El resto de complicaciones estructurales y funcionales se resume en la (Figura 1).



Deficiencias Estructurales

- Circunferencia de la cabeza disminuida.
- Volumen total de materia gris disminuido.
- Volumen del hipocampo y del cerebelo disminuido.
- Número de total de células disminuido.
- Contenido de mielina disminuido.
- Adelgazamiento de la corteza con girificación alterada.
- Retraso en la mielinización.
- Conectividad reducida.

Deficiencias Funcionales

- **Motores:** Habilidades motoras finas y gruesas disminuidas. Habilidades visomotoras disminuidas. Torpeza motora, Parálisis cerebral.
- **Cognitivas:** IQ y funciones ejecutivas reducidos, IQ verbal disminuido, Poca memoria.
- **Comportamiento:** Alteraciones en la atención e interacción social, Hiperactividad, Mal humor e irritabilidad, Desarrollo de ansiedad.

Figura 1. Deficiencias estructurales y funcionales en niños con RCIU. Se enlista arriba las deficiencias estructurales más importantes observadas en RCIU. Abajo se enlistan las deficiencias funcionales observadas en la RCIU (Tomado de Miller, 2016).

La RCIU surge como una complicación de la función placentaria. Las resistencias de flujo sanguíneo que se presentan causan deterioro cardiovascular, prematuridad y hemorragia intracraneal, lo que conlleva un retraso psicomotor e incluso puede ocasionar una parálisis cerebral (Bernstein, 2000).

Para diagnosticar la RCIU es necesario realizar una ecografía Doppler de las arterias uterina, umbilical, cerebral media, ducto venoso y vena umbilical. Estos datos, en combinación con parámetros biométricos, permiten determinar si se trata de un feto con bajo peso para la edad gestacional (BPEG) o de un feto con RCIU (Figueras 2012 y 2014).

En la RCIU se ve afectado principalmente el aporte de oxígeno. Esto provoca que el feto redireccione la sangre desde órganos menos esenciales hacia órganos más esenciales. También se manifiesta en la circulación cerebral como un aumento de la velocidad del flujo diastólico a medida que decrece la resistencia vascular y se incrementa el flujo sanguíneo (Figueras, 2014).

Estas adaptaciones hemodinámicas son consideradas como un mecanismo para proteger el cerebro del feto, sobre todo cuando la disponibilidad de oxígeno es baja. Los estudios de neurodesarrollo temprano indican que la RCIU presentan índices adversos tanto motores, como cognitivos y de comportamiento, sin embargo de manera confusa estos resultados suelen atribuirse a el nacimiento prematuro *Per se* (Baschat, 2014).

Sin embargo se ha demostrado que los lactantes con RCIU muestran resultados motores y cognitivos significativamente deficientes a los 2 años de edad y en edad escolar, comparados con los lactantes prematuros de crecimiento apropiado (Morsing *et al.* 2011; Vossbeck *et al.* 2001).

Existen diferentes tipos de RCIU, como se muestra la tabla 1.

La RCIU simétrica (tipo I) presenta un patrón de crecimiento en el cual tanto la cabeza como el abdomen están disminuidos proporcionalmente y es causado por una alteración de la fase de hiperplasia celular en todos los órganos fetales. Se debe principalmente a aneuploidias cromosómicas e infecciones congénitas. Las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal son más altas en este tipo de restricción (Arango Gómez, 2010).

La RCIU asimétrica (tipo II) presenta una disminución en el tamaño del abdomen respecto al de la cabeza. Representa del 70% al 80% de los casos de RCIU. Es causado por factores que tienen mayor efecto durante la etapa de hipertrofia celular fetal y por cambios en el sistema circulatorio (Arango Gómez, 2010).

<i>Clasificación</i>	<i>PFE</i>	<i>Doppler</i>	<i>Seguimiento (Doppler y PBF)</i>	<i>Finalización</i>	<i>Vía del parto</i>
PEG anormal	<p10	Normal	En función de la patología	No electiva	Vaginal
PEG normal	<p10	Normal	Cada dos semanas	40 semanas	Vaginal
Tipo I	<p3	Normal	Semanal	37 semanas	Vaginal
Tipo II	<p10	RCP <percentil 5	Semanal	37 semanas	Vaginal
Tipo III	<p10	Flujo ausente en AU	Dos veces por semanas	34 semanas	Cesárea
Tipo IV	<p10	IPACM <percentil 5 Persistente (>2ocasiones separadas 24 horas)	Dos veces por semanas Ingreso > 32 semanas	34 semanas Si AEDV 32 semanas	Vaginal
Tipo V	<p10	Presencia criterios de gravedad PBF patológico persistente (>2ocasiones separadas 12 horas) Presencia de REDV en AU. RCTG desacelerativo o silente en ausencia de medicación sedante. Alteraciones severas y persistentes flujos venosos (>2ocasiones separadas 12 horas) IPDV >percentil 95 Presencia de pulsaciones dicrotas en la vena umbilical.	Cada 12-48 horas Ingreso a partir de la viabilidad y desde el momento del diagnóstico	> 28 semanas si: REDV en AU >28 semanas si: DV reverso RCTG descel. PBF < 4	Si AEDV cesárea

Tabla 1. Clasificación de tipos de RCIU. Se muestra la clasificación, el manejo y la finalización de las gestaciones con alteraciones del crecimiento. p3: percentil 3, p10: percentil 10, RCP: radio cerebro placentario, IP: índice de pulsatilidad, ACM: arteria cerebral media, PBF: perfil biofísico, REDV: flujo diastólico reverso, RCTG: registro cardiotocográfico, DV: ductus venoso (modificado de Figueras 2010).

Por tales motivos es de vital importancia la implementación de tratamientos y/o terapias neuroprotectoras que permitan contrarrestar los efectos de la RCIU con el fin de que el lactante pueda desarrollar una vida plena. Teniendo esto en cuenta se han desarrollado diferentes terapias de neuro-habilitación de atención temprana como la terapia Katona (Katona, 1988; 1989).

1.2 Terapia Neurohabilitatoria

La metodología de Katona es tanto diagnóstica como terapéutica (Barrera, 2015). Katona basó el procedimiento de neurohabilitación en los llamados "patrones neuromotores elementales". Estos movimientos complejos integrados son procesos en los que el cuello, el tronco y las extremidades realizan movimientos complejos y continuos en ciertos patrones repetitivos. Estos patrones motores se caracterizan por un alto grado de organización, persistencia y estereotipia. Se pueden dividir en dos grupos: (1) movimientos complejos dirigidos a la verticalización del cuerpo y (2) movimientos complejos dirigidos a la locomoción (Katona 1988; 1989, Barrera 2010; 2015).

Estos movimientos están controlados por las estructuras subcorticales durante el desarrollo y pueden activarse por determinadas posiciones de la cabeza y el cuerpo que desencadenan la activación de los núcleos vestibulares y sus proyecciones a la médula espinal, la formación reticular, el tálamo, el cerebelo, los ganglios basales (Kirsch, 2015). Además de que casi todas estas vías se proyectan hacia la corteza motora (Hyam, 2012). Esta constante retroalimentación favorece la organización del control motor.

El programa terapéutico consiste en el entrenamiento de una serie de patrones neuromotores diarios durante un tiempo determinado. La generación de estos movimientos repetidos varias veces, producen engramas cerebrales que posteriormente ayudan a mejorar el desarrollo motor (Ivanenko, 2009).

Al inicio del tratamiento, los terapeutas especializados deben realizar las evaluaciones de Katona para obtener un diagnóstico y programar los ejercicios que los padres deberán aprender a aplicar a sus bebés en casa (Figura 2).

La evaluación Katona consiste en realizar algunas de las maniobras utilizadas en la terapia. Se deben tener en cuenta varios parámetros de evaluación, como: tono muscular (pasivo y activo); tanto simetría como coordinación en los movimientos a lo largo de la maniobra; atención, seguimiento ocular y seguimiento auditivo; Los signos neurológicos de alarma son estrabismo, irritabilidad, hiperextensión axial.

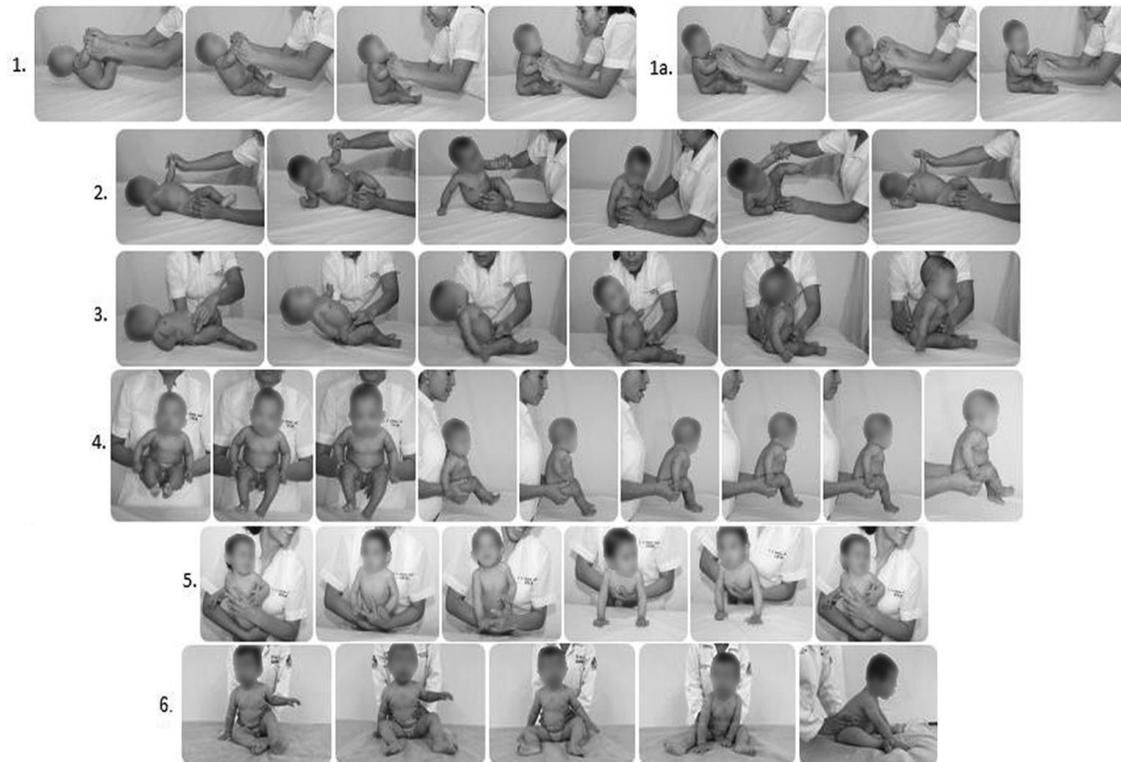


Figura 2. Entrenamiento terapéutico con el método Katona. Maniobras de verticalización. (1) Levantar el tronco con ayuda manual. (2) De estar acostado a sentarse. (3) Levantar el tronco con apoyo de espalda y cadera. (4) Sentarse en el aire. (5) Apoyo frontal para apoyar muslos y pecho. (6) Apoyos laterales y anteriores (Tomado Barrera, 2015).

Las diferentes posiciones para generar los patrones neuromotores específicos se describen en Barrera (2010; 2015). Se recomienda ver en el ANEXO las figuras suplementarias (A1-A4) para conocer el resto de las maniobras.

Durante los primeros 3 meses de terapia, los padres deben ir diariamente con el terapeuta para aprender cómo estimular al bebé bajo la supervisión del terapeuta. La terapia consiste en la elaboración de un programa individual. Una sesión consiste en la repetición, de 4 a 8 veces, de 6 a 9 patrones senso-motores.

Una sesión tiene una duración aproximada de 45 minutos y las sesiones deben repetirse 3 o 5 veces al día. Los padres aprenden cómo realizar correctamente los ejercicios, y realizan las sesiones faltantes con el bebé en casa.

La terapia debe estar integrada al horario del bebé y dividida en períodos de acuerdo con los patrones de sueño y vigilia, así como los horarios de alimentación y de enfermería.

Cada mes, el infante es examinado. Se evalúa el rendimiento motor, por medio de la prueba psicomotora Bayley II. Además de que se registran las edades (en meses) en las que el infante dominó los diferentes hitos del neurodesarrollo.

La prueba Bayley es una prueba psicomotora por excelencia que sirve para evaluar la integridad del sistema nervioso central en desarrollo y comúnmente se utiliza para la detección de los lactantes e infantes con problemas de desarrollo (Bayley, 1993).

Los hitos consisten en los logros motores, cognitivos y de comportamiento que se van adquiriendo en las diferentes etapas durante el neurodesarrollo, además proporcionan un puntaje de evaluación motora desarrollada de manera interna por expertos de la unidad de Investigación en Neurodesarrollo de la UNAM (tabla 2).

El presente trabajo se enfoca en el efecto de esta terapia durante el desarrollo motor. El desarrollo motor es el proceso a través del cual un niño adquiere patrones de movimiento y habilidades. Es un proceso continuo de modificación que involucra las interacciones de varios factores: (1) maduración neuromuscular; (2) el crecimiento físico y las características de comportamiento del niño; (3) el ritmo del crecimiento físico, la maduración biológica y el desarrollo del comportamiento; (4) además de los efectos residuales de las experiencias previas de movimientos; y (5) las experiencias nuevas de movimientos.

HITOS DE MOVIMIENTOS POSTURALES Y/O MOTORES GRUESO	EDAD (MESES)
Control cefálico	2-4
Sobre el abdomen levanta tórax apoyando brazos	2-4
Sentado con reacción de protección delantera	4-5
Cambio de decúbito prono a decúbito supino	4-6
Sentado sin apoyo	5-8
Reacciones de protección laterales y delanteras	7-8
Cambio de posición sedente a decúbito prono	7-8
Patrón de arrastre	7-8
Cambio de posición cuatro puntos a hincado	8-9
Patrón de gateo independiente	8-10
Gateo en diferentes niveles (colchón, planos, etc.)	10-11
Transición gateo a bipedestación	10-14
Comienza el patrón de marcha	11-15
Se pone de pie momentáneamente sin apoyarse	13-15
Camina hacia atrás	13-15
Camina solo (cae frecuentemente)	13-15
Sube escaleras apoyándose en ambas manos	14-17
Patea una pelota	15-19
Sube escaleras gateando	16-19
Corre (con rigidez)	17-20
Camina solo (cae rara vez)	18-20
Sube y baja escaleras sostenido de una mano	18-21
Lanza la pelota	19-21
Salta en el sitio	20- 24
Juega en cuclillas	21-24
Corre bien (no se cae)	23-25
Sube y baja escaleras solo sin alternar	23-25
Cacha una pelota (examinador a cinco pasos)	25-26
Camina en la punta de los pies (cuatro pasos)	26-28
Se para en un pie (sin apoyo y con demostración)	26-30
Corre rápido	28-30
Salta de un escalón con las dos piernas	29-32
Camina sobre una línea trazada en el piso	29-32
Salta a longitud	29-32
Salta obstáculos	33-35
Sube las escaleras alternando los pies	34-37

HITOS MOTORES FINOS	EDAD (MESES)
Lleva las manos a la línea media	2-4
Sostiene y mantiene firmemente un objeto con la mano.	2-4
Se estira para tomar un objeto con ambas manos	3-6
Estruja papel, sábanas, ropa, etc.	4-6
Toma un objeto y lo transfiere entre sus manos	4-8
Toma objetos que están a su alcance y los examina	5-8
Comienza a desarrollar agarre índice-pulgar	7-11
Inserta objetos en un agujero grande	9-11
Pinza superior	10-13
Señala con el dedo índice	12-13
Forma una torre de dos cubos	13-15
Garabatea espontáneamente por imitación	13-16
Toma dos cubos en una mano	14-17
Forma una torre con tres o cuatro cubos	15-17
Introduce bolitas en la botella	15-18
Da vuelta a las páginas de un libro (dos o tres a la vez)	15-18
Intenta quitar la rosca o tapa de un frasco pequeño	17-20
Imita trazo vertical	19-22
Arma torre de seis cubos	22-24
Arma tren de tres cubos	23-24
Da la vuelta a la página de un libro hoja por hoja	23-25
Forma una torre de ocho cubos	26-31
Toma el lápiz con los dedos (a la manera adulta)	31-34
Construye un tren de 10 cubos	32-34
Ensarta tres cuentas en una agujeta	34-36
Construye torre de 10 cubos	35-38

Tabla 2. Hitos motores gruesos y finos. Se muestran los hitos motores obtenidos durante el neurodesarrollo, con su edad correspondiente en meses, La tabla de la izquierda corresponde a los hitos motores gruesos y la de la derecha a los hitos motores finos.

1.3 El sistema motor

Durante el embarazo se ha observado por medio de ultrasonido que los primeros movimientos ocurren entre las primeras 5 y 6 semanas después de la última menstruación (UM). Mientras que los movimientos de los brazos y las piernas se pueden detectar entre 8 y 9 semanas después de la UM. Posteriormente, hay un rápido aumento en la cantidad y complejidad de los movimientos en el vientre de la madre (Saint-Anne Dargassies 1966, Smotherman and Robinson 1988).

Al nacer las respuestas motoras del neonato son extensiones de las establecidas durante la vida fetal. Estas respuestas toman la forma de reflejos y reacciones que están presentes al nacer (Malina, 2004). Algunos de los reflejos son bastante simples y están mediados a nivel de la médula espinal; mientras que otros son más complejos y requieren de la consecuente integración de los centros de los tallos cerebrales y otros centros nerviosos en desarrollo.

Los reflejos de la infancia a menudo se consideran primordiales (aquellos asociados con el reflejo de alimentación y los ojos, los reflejos de agarre, los reflejos de sobresalto) y los posturales (reflejos de cuello tónico y los reflejos de ajuste). Los reflejos primordiales están muy bien desarrollados entre el nacimiento y alrededor de los 3 meses de edad, después de lo cual se produce un descenso en la frecuencia e intensidad de estos. Es entonces cuando los reflejos posturales comienzan a surgir aproximadamente a los 10 meses de edad y aumentan su intensidad durante la infancia. Finalmente a medida que se desarrolla el control cerebral durante la infancia, la actividad refleja específica se inhibe gradualmente y se incorporan los movimientos voluntarios (Capute, 1978).

Todo movimiento requiere la contracción de un músculo (estriado) y que es generado por las “neuronas motoras inferiores o neuronas motoras alfa”. Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan en el asta ventral de la sustancia gris de la médula espinal y en los núcleos motores de los nervios craneales del tronco del encéfalo. Los patrones espacial y temporal de activación de las neuronas motoras inferiores están determinados sobre todo por los circuitos locales en el interior de la médula y el tronco encéfalo (Purves, 2012).

Las vías descendentes comprenden los axones de las neuronas motoras superiores que se encargan de modular la actividad de las neuronas motoras inferiores al influir en este circuito local. Los cuerpos celulares de las neuronas motoras superiores están ubicadas en la corteza cerebral o en los centros del tronco del encéfalo como el núcleo vestibular, el colículo superior y la formación reticular (tomado de Purves, 2012).

Las neuronas motoras superiores que se originan en el tronco del encéfalo son responsables de regular el tono muscular y orientar los ojos, la cabeza y el cuerpo en relación con la información vestibular, somática, auditiva y visual. Estas contribuciones son fundamentales para controlar la postura (Purves, 2012).

Por otra parte el tronco del encéfalo contiene, dos vías principales que fueron clasificadas por el neuroanatomista holandés Hans Kuyper: las vías medial y lateral del tallo cerebral.

Las vías mediales proporcionan el sistema de control postural básico sobre el cual las áreas motoras corticales pueden realizar movimientos más complejos. Filogenéticamente son el componente más antiguo del sistema motor descendente y constan de tres vías principales: la vía vestibuloespinal (medial y lateral), reticuloespinal (medial y lateral) y tectoespinal. Estas vías descienden en las columnas ventrales ipsilaterales de la médula espinal donde terminan predominantemente en interneuronas y neuronas propriospinales largas en la parte ventromedial de la zona intermedia lo que influye en las neuronas motoras que inervan los músculos axiales y proximales (Kandel, 2000).

Las vías laterales del tallo cerebral terminan en interneuronas en la parte dorsolateral de la materia gris espinal y, por lo tanto, en las neuronas motoras que controlan los músculos distales de las extremidades. La principal vía de descenso lateral desde el tallo cerebral es el tracto rubroespinal, que se origina en la porción magnocelular del núcleo rojo en el cerebro medio. En gatos y monos, el tracto rubroespinal es importante en el control de los músculos de las extremidades distales utilizados para manipular objetos. En los simios y en humanos, esta función es asumida en gran medida por el sistema corticoespinal (Kandel, 2000).

El tracto corticoespinal (TCE) está compuesto aproximadamente por un millón de axones, estos axones provenientes de las neuronas corticales proyectan hasta la médula espinal. Alrededor de un tercio del tracto corticoespinal se origina en el giro precentral del lóbulo frontal o área 4 de Brodmann, otro tercio se origina en el área 6 de Brodmann y el resto se origina en las áreas de Brodmann 3, 2 y 1 (Kandel, 2000).

Las fibras corticoespinales descienden junto con las fibras cortico-bulbares a través de la extremidad posterior de la cápsula interna para alcanzar la porción ventral del mesencéfalo (figura 3).

En la protuberancia penetran en los núcleos pontinos. Y finalmente se reagrupan en la médula para formar la pirámide medular donde tres de las cuartas partes de las fibras corticoespinales decusan. Las fibras cruzadas descienden en la parte dorsal de la columna lateral de la médula espinal, mientras que las fibras que no cruzaron descienden a las columnas ventrales (Kandel, 2000).

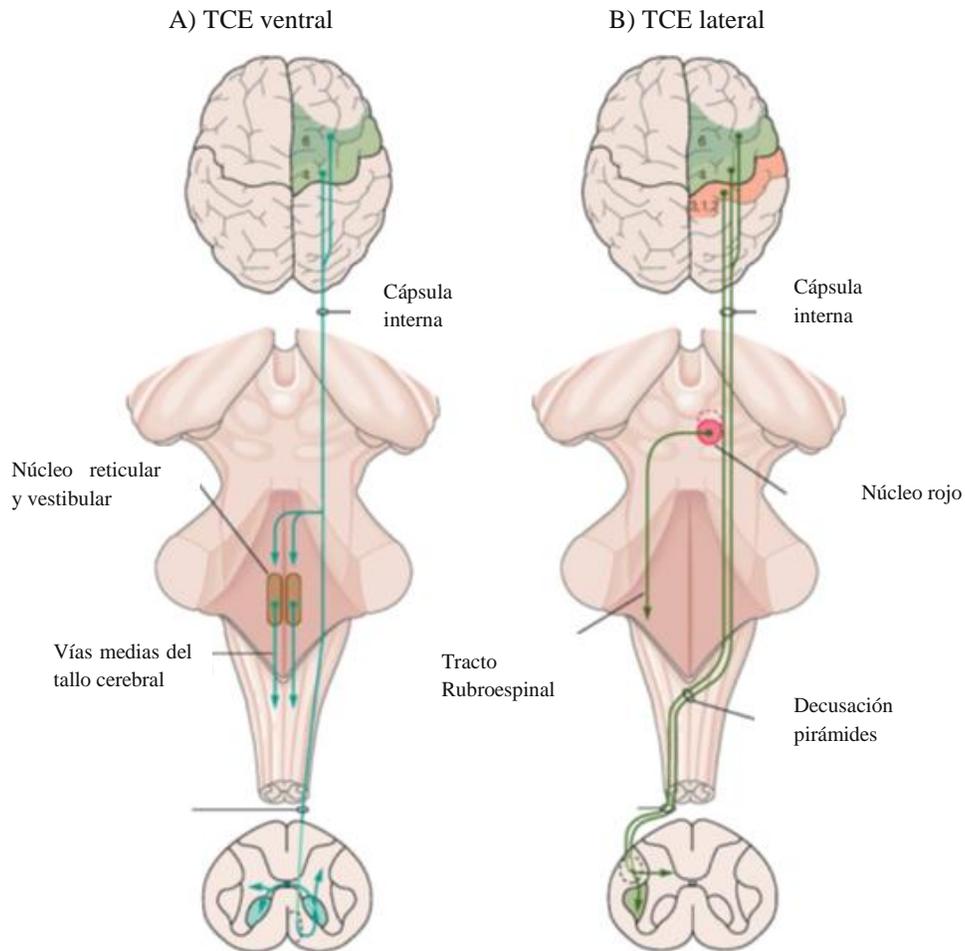


Figura 3. En A. se muestra el tracto corticoespinal ventral que se origina a partir de las neuronas premotoras en el área 6 y 4 de Brodmann controlan principalmente el cuello y el tronco. En B se describe el tracto corticoespinal lateral que se origina en dos áreas motoras (áreas 4 y 6 de Brodmann) y tres áreas sensoriales (3, 2 y 1). Se decusa en la estructura piramidal, desciende en la columna dorsolateral y termina en la materia gris de la médula espinal (Modificado de Kandel 2000).

A principios del siglo XX, se utilizó la estimulación eléctrica para identificar los efectos motores específicos de sitios discretos en el lóbulo frontal en diferentes especies, incluidos primates y humanos. Los mapas motores resultantes se correlacionaron con observaciones clínicas y anatómicas sobre los efectos de las lesiones locales.

Se descubrió que la circunvolución precentral (área 4 de Brodmann), la región ahora denominada corteza motora primaria, demostró ser el área en la que la estimulación de menor intensidad provocó movimientos. Estos axones surgen de neuronas piramidales grandes especializadas en la lámina V. Al igual que la corteza motora primaria, las áreas premotoras contienen neuronas piramidales (de salida) en la capa V que se proyectan hacia la médula espinal, aunque los cuerpos celulares son más pequeños que los de la corteza motora primaria (Kandel, 2000).

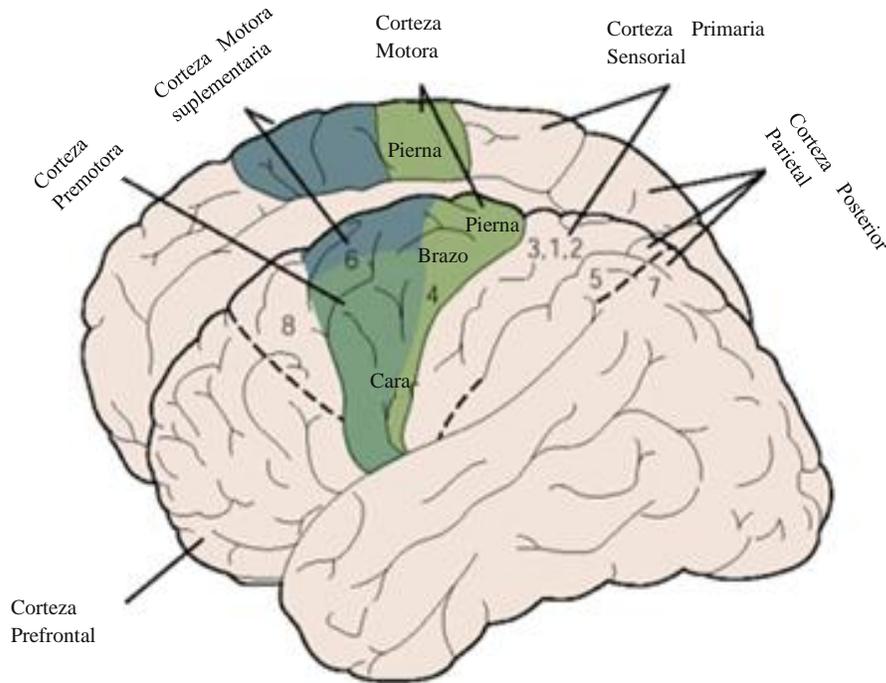


Figura 4. Cortezas motoras y sensoriales. Se muestra un cerebro con la citoarquitectura de Brodmann en humanos describiendo las cortezas motora primaria, premotora, motora suplementaria y sensorial. (Modificado de Woolsey 1958).

Los mapas motores producidos por estos experimentos muestran una disposición ordenada a lo largo del giro de las áreas de control de cara, dedos, mano, brazo, tronco, pierna y pie (Figura 4). Donde se destacan los dedos, las manos y la cara, ya que utilizan predominantemente esta área de la corteza, se ha observado que las lesiones en el área que representa el brazo conducen a la degeneración de las fibras mielinizadas en el cordón cervical, mientras que las lesiones en la pierna producen una degeneración que se extiende hasta la médula espinal en la región lumbar (Kandel, 2000).

También es posible delinear los mapas motores de la cara y las extremidades en el área premotora. Sin embargo, la estimulación de las áreas premotoras a menudo evoca movimientos más complejos. Las áreas premotoras se proyectan tanto en la corteza motora primaria como en la médula espinal, aunque hay menos proyecciones desde las áreas premotoras hacia la médula espinal que desde la corteza motora primaria. Los axones corticoespinales de las neuronas en el área motora suplementarios terminan en los núcleos motores y superpuestos a los músculos que activa la corteza motora primaria (Kandel, 2000).

Las proyecciones corticoespinales del área premotora dorsal terminan principalmente en los núcleos motores que inervan la musculatura de las extremidades proximales. La existencia de estas conexiones mono-sinápticas directas sugiere que las neuronas premotoras pueden controlar los movimientos de las manos independientemente de la corteza motora primaria (Kandel, 2000).

Hay que destacar que el córtex motor primario recibe entradas del córtex somatosensorial primario (áreas 1, 2 y 3 de Brodmann). Por ejemplo, algunas neuronas en la corteza motora reciben información propioceptiva de los músculos a los que se proyectan y muchas neuronas en la región de la mano del mapa motor responden a estímulos táctiles aplicados a regiones específicas de los dedos y las palmas (Kandel, 2000).

Las áreas parietales posteriores 5 y 7 están involucradas en la integración de múltiples modalidades sensoriales para la planificación motora. Además cada área motora cortical parece tener un patrón único de entrada cortical y subcortical. La principal entrada subcortical a las áreas corticales motoras proviene del tálamo, donde núcleos separados transmiten entradas de los ganglios basales y al cerebelo (Figura 5) (Kandel, 2000).

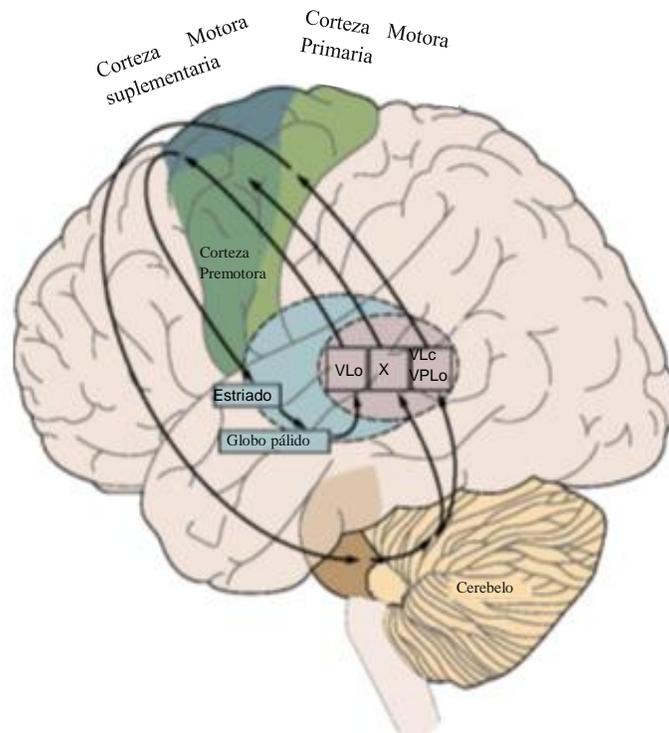


Figura 5. Entradas subcorticales a las cortezas motoras. La corteza motora recibe entradas del cerebelo a través del tálamo. VLo = Núcleo ventrolateral oral (rostral). VLc = Núcleo ventrolateral caudal. VPLo = Núcleo posterolateral ventral oral. X = Núcleo X. (Modificado de Kandel 2000).

Las principales entradas corticales a las áreas motoras de la corteza cerebral provienen de las áreas de asociación prefrontal, parietal y temporal. Estos se centran principalmente en la corteza premotora y el área motora suplementaria. Además de otras entradas cortico-corticales que surgen del hemisferio opuesto y se desplazan a través del cuerpo caloso (CC). Las fibras callosas interconectan áreas homólogas en los dos hemisferios (Kandel, 2000).

El CC está compuesto de millones de fibras y es la estructura de materia blanca más grande del cerebro humano. Es una estructura esencial para la función cerebral entre los dos hemisferios en información motora, sensorial y cognitiva. De hecho el CC es una de las estructuras más afectadas por el nacimiento prematuro. Esto se debe a que las fibras del CC se extienden a lo largo de diferentes regiones del cerebro, su gran estructura puede subdividirse en subregiones que son estructuralmente y funcionalmente únicas. La mayoría de los anatomistas segmentan el CC en siete RI: esplenio, istmo, parte posterior del cuerpo, parte anterior del cuerpo, cuerpo rostral, genu o rodilla y rostro. Su crecimiento durante el tercer trimestre del embarazo es rápido y madura dos años después del nacimiento (Kandel, 2000).

En el neurodesarrollo de humanos se considera que las semanas 23-33 de gestación son críticas ya que ocurren varios procesos en la formación citoarquitectónica del cerebro. Durante este tiempo, la migración neuronal, la formación de conexiones estructurales y funcionales, así como la mielinización activa están ocurriendo en todo el cerebro (Kandel, 2000).

Por lo que un parto muy prematuro interrumpe bruscamente estos procesos. Lo que por ejemplo da como resultado una tasa de crecimiento del CC considerablemente menor que en el útero. Además de un desarrollo microestructural aberrante, que da como resultado conexiones interhemisféricas más débiles, lo que probablemente se traduce en una función motora y cognitiva más deficiente. Este tipo de descubrimientos se han podido obtener con diversas técnicas, pero actualmente destaca el uso de la resonancia magnética particularmente los análisis de resonancia funcional, los métodos de conectividad y las imágenes ponderadas a difusión.

1.4 Resonancia magnética.

Las imágenes encefálicas dieron un gran paso hacia adelante en la década de los 80 con el desarrollo de la Resonancia Magnética (RM). Esta técnica se basa en que los núcleos de los átomos actúen como imanes que giran, y que si se colocan en un campo magnético muy fuerte, cubrirán el campo magnético mientras giran a una frecuencia que depende de la propia fuerza del campo magnético.

Si estos átomos reciben entonces un pulso breve de radiofrecuencia (RF) ajustado a su frecuencia de giro se alejan de su alineación con el campo y luego emiten energía en forma oscilatoria a medida que se realinean gradualmente con el campo. La fuerza de la señal emitida depende de la cantidad de núcleos que participan en este proceso. Para poder obtener la información espacial en la RM, el campo magnético se distorsiona ligeramente imponiendo gradientes magnéticos a lo largo de tres ejes espaciales diferentes de modo que solo los núcleos en ciertas localizaciones están ajustados a la frecuencia del detector en cualquier momento dado (Purves, 2012).

El campo magnético fuerte y los pulsos de RF utilizados en la RM son inocuos, lo que hace esta técnica no invasiva. Además una manipulación adecuada de los gradientes de campo magnético y los pulsos de RF permiten construir imágenes extraordinariamente detalladas del encéfalo en cualquier localización y orientación, con una resolución milimétrica (Purves, 2012). E incluso manipulando los

parámetros de adquisición se pueden obtener diferentes contrastes, las más conocidas son las obtenidas por las secuencias T1 y T2 (Figura 6) que se aprovechan de los diferentes tiempo de relajación que tienen los átomos de hidrogeno en los diferentes tejidos.

Casi todos los resonadores utilizan detectores ajustados a las RF de los núcleos de hidrogeno giratorios en moléculas de agua, creando así imágenes basadas en la distribución del agua en diferentes tejidos. Una de las técnicas más famosas que aprovechan este principio son las imágenes ponderadas a difusión o Imágenes de Difusión (ID).

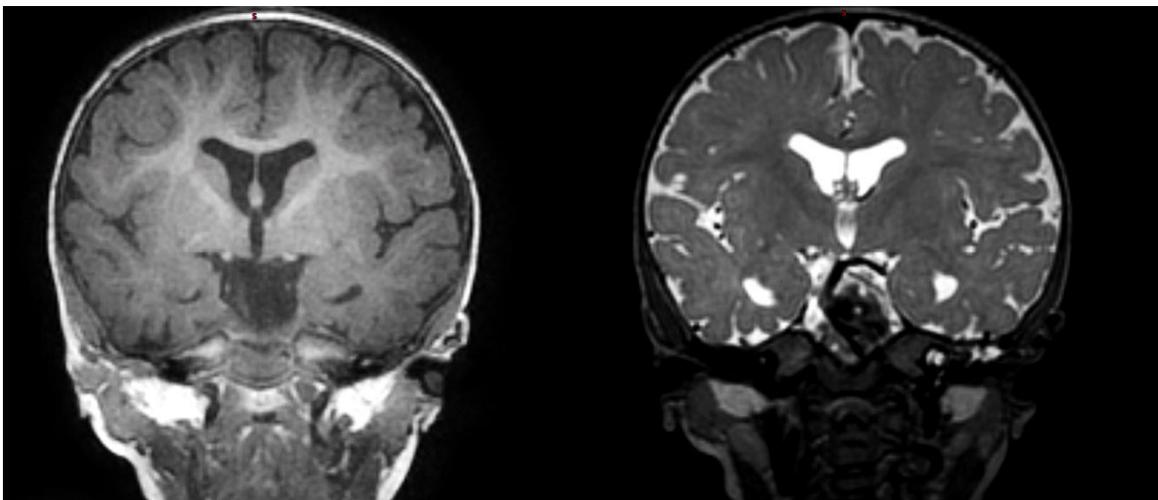


Figura 6. Diferentes contrastes estructurales T1 y T2. Se observa una imagen de un lactante al año de edad en contraste T1 a la izquierda, y una imagen con contraste T2 a la derecha.

1.41 Imágenes ponderadas a difusión

La difusión es el proceso que describe el movimiento aleatorio de las moléculas a lo largo del tiempo, este fenómeno es impulsado térmicamente y conocido como movimiento browniano. El perfil de difusión de las moléculas de agua puede variar a través del cerebro debido a las estructuras biológicas.

Por ejemplo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) la difusión se describe como isotrópica; es decir, que el desplazamiento promedio de las moléculas de agua es igual en todas las direcciones. Mientras que en la materia blanca (MB), el movimiento del agua está restringido en ciertas direcciones por la presencia de la arquitectura celular, lo que hace que la difusión sea anisotrópica.

La influencia del tejido cerebral en el movimiento del agua permite que la difusión por medio de resonancia magnética sea altamente sensible a los cambios asociados con el desarrollo prematuro y sus respectivas complicaciones neuropatológicas.

Una muestra suficientemente grande e isotrópica a temperatura fija, es necesaria para describir la difusión utilizando la siguiente ecuación (Einstein, 1905).

$$r^2 = 6Dt$$

Donde r , es una variable aleatoria de una distribución gaussiana y describe el desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo del tiempo t , mientras que D representa el coeficiente de difusión del medio.

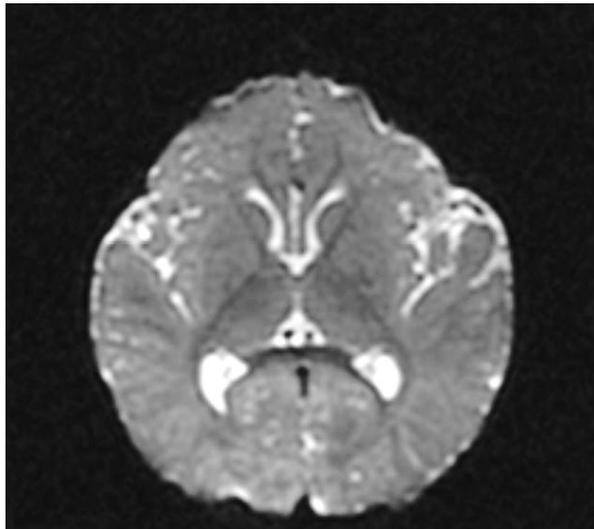


Figura7. Imágenes ponderadas a difusión. Se observa una imagen ponderada a difusión de un lactante al año de edad con valor $b = 0$.

El coeficiente de difusión se puede estimar a través de la siguiente ecuación.

$$D = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right)$$

Donde S y S_0 (Figura 7) son los valores de intensidad de la señal en las imágenes ponderadas por difusión y de referencia respectivamente. Estas imágenes son obtenidas por medio de la secuencia de eco de spin con gradiente de fase.

Finalmente b representa la variable de difusión ponderada y se calcula utilizando la siguiente ecuación (Stejskal, 1965).

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

Donde γ representa la tasa giro-magnética de los núcleos de hidrógeno, mientras G , δ y Δ representan la fuerza, la duración y el tiempo entre los gradientes de difusión respectivamente. En la MB, el CDA depende en gran medida de la dirección del gradiente de codificación (Moseley, 1990).

Es un hecho que la organización de los axones largos en la MB se inhibe preferentemente la difusión de agua de modo que parece relativamente libre cuando el gradiente de codificación se coloca a lo largo de la dirección de un tracto, pero restringido cuando el gradiente se coloca de forma ortogonal al tracto. Por lo que la señal anisotrópica revela la naturaleza ordenada de la estructura subyacente de la MB (Figura 8).

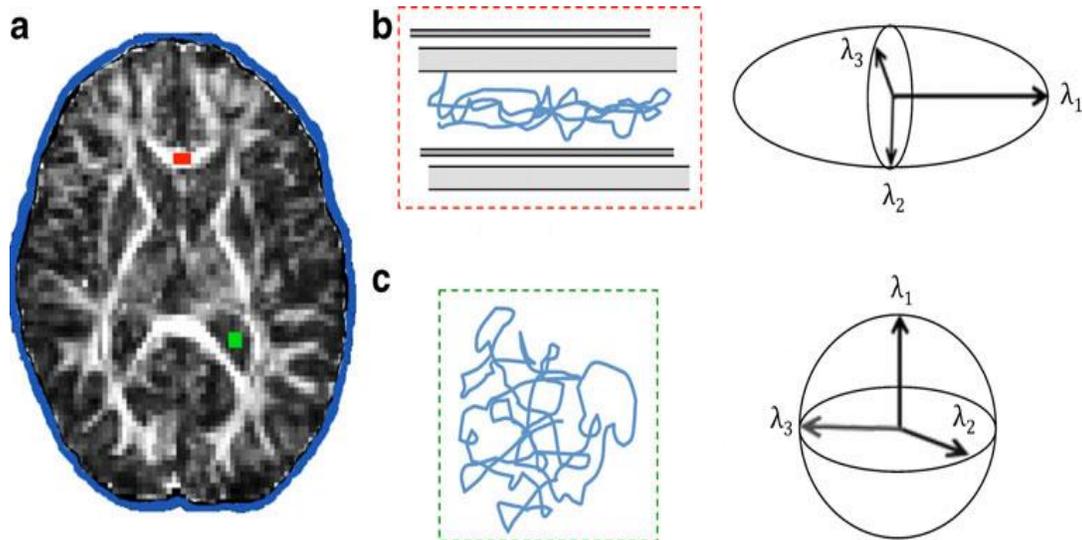


Figura 8. Difusión isotrópica y anisotrópica en el cerebro. La imagen de anisotropía fraccional de un niño nacido prematuro revela la naturaleza de la difusión del agua dentro de los diferentes compartimentos del tejido cerebral (a) en la sustancia blanca del cuerpo calloso (rojo), la difusión se produce preferentemente a lo largo de las fibras axonales, lo que produce una difusión anisotrópica (b). En el líquido cefalorraquídeo ventricular (verde), la difusión no tiene obstáculos y se puede describir como isotrópica (c). Las elipsoides del modelo del tensor de difusión representan la difusión anisotrópica e isotrópica y se muestran en b y c, respectivamente. Cada tensor está expresado por tres auto vectores con los valores λ_1 , λ_2 y λ_3 (tomado de Pandit 2013).

Debido a esto, capturar el comportamiento de las moléculas de agua en la MB con una sola dirección de gradiente es inadecuado. Así que al menos se requiere de un mínimo de seis direcciones de gradiente. Con este fin se diseñó el modelo del tensor de difusión (TD) (Basser, 1996) que nos ofrece el modelo adecuado para describir esto mediante una matriz de forma gaussiana como la siguiente.

$$D = \begin{matrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix}$$

La matriz simétrica de 3 × 3 describe los elementos diagonales del tensor (Dxx, Dyy, Dzz) que corresponden a las difusividades a lo largo de los ejes espaciales ortogonales del escáner (X, Y, Z).

La difusión isotrópica se puede modelar como una esfera, cuyo tamaño corresponde a la cantidad de desplazamiento en un tiempo dado. Por el contrario, la anisotropía se representa de forma elipsoidal, donde el eje más largo indica la dirección en la que la difusión es mayor (Figura 8).

Este modelo (tensor) nos permite obtener los valores a lo largo de cada eje (X, Y, Z), que se pueden separar en componentes direccionales y escalares. El coeficiente de difusión promedio a lo largo de un eje está representado por una magnitud escalar conocida como valor propio (*eigen value*). Los ejes con las magnitudes más largas, medias y más cortas se indican con los valores propios λ_1 , λ_2 y λ_3 respectivamente, y los vectores propios (*eigen vector*) v_1 , v_2 y v_3 que son sus correspondientes componentes direccionales.

Por otra parte, la difusividad promedio en las tres direcciones se conoce como 'CDA total' o difusividad media (DM), y se define con la siguiente ecuación.

$$DM = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

La difusividad a lo largo del eje principal se conoce como difusividad principal o axial (λ_1 o DA), mientras que el promedio de λ_2 y λ_3 se conoce como difusividad perpendicular o radial (λ_{\perp} o DR).

La fracción de anisotropía (FA) captura el grado en que el elipsoide del tensor es isotrópico o anisotrópico (Basser, 1996). El cálculo FA se encuentra normalizado, de modo que toma valores de cero (puramente isotrópico) a uno (puramente anisotrópico) y se define en la siguiente ecuación.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}}$$

El modelo del tensor representa una forma de caracterizar la difusión entre varios modelos que existen y la describen; sin embargo, sigue siendo el más utilizado por el amplio uso de medidas cuantitativas descritas anteriormente.

Las imágenes de difusión pueden ser realizadas en recién nacidos, desde los primeros días de vida, sin efectos adversos peligrosos. Clínicamente, las imágenes muestran una buena señal-ruido y son adecuadas para identificar características anormales en el cerebro.

A partir del modelo del tensor se ha podido desarrollar la técnica conocida como tractografía. Básicamente los algoritmos de tractografía comienzan a rastrear a partir de un conjunto de voxeles conocido como región semilla o de interés (RI), y se detienen al entrar en contacto con un conjunto de voxeles objetivo que cumplen con un criterio de detención, por ejemplo con el contacto con la materia gris (MG) o LCR.

Se han desarrollado dos métodos principales por los cuales se puede realizar la tractografía: los métodos deterministas y los probabilísticos.

Los algoritmos deterministas propagan las líneas de corriente de las RI a lo largo de la principal orientación del *eigenvector* (v_1) en un voxel y secuencialmente en los demás voxeles (Conturo, 1999) de acuerdo con valor de FA umbral determinado.

Mientras que los probabilísticos tienen en cuenta la incertidumbre de este tipo de estimaciones, reconstruyendo el tracto a partir de la probabilidad de que la RI se propague a través de un conjunto de datos (Parker, 2004).

Los análisis con RI comparan las medidas de ID en áreas anatómicas específicas, definidas a priori. Las regiones generalmente son delineadas manualmente por un experto. Sin embargo, la delineación manual puede consumir mucho tiempo en muestras grandes, sufre de baja repetitividad y alta variabilidad (Bonekamp, 2007; Bisdas, 2008), siendo esta última una preocupación destacada en la población de pretérmino (Lepomaki, 2011).

1.42 Atlas cerebrales

Los métodos de segmentación automatizados superan algunas de estas limitaciones. Las RI se delinean mapeando la información anatómica de un atlas, o cerebro previamente segmentado manualmente, en un cerebro objetivo o sujeto.

Detrás de este procedimiento de mapeo se encuentran los algoritmos de registro, que intentan alinear la anatomía del atlas con el objetivo particular y la propagación de la información de etiquetado desde el atlas a la imagen de destino.

Al combinar la información de múltiples atlas para segmentar, los RI creados por enfoques automatizados pueden mostrar un alto grado de similitud con los estándares manuales (Cabezas, 2011).

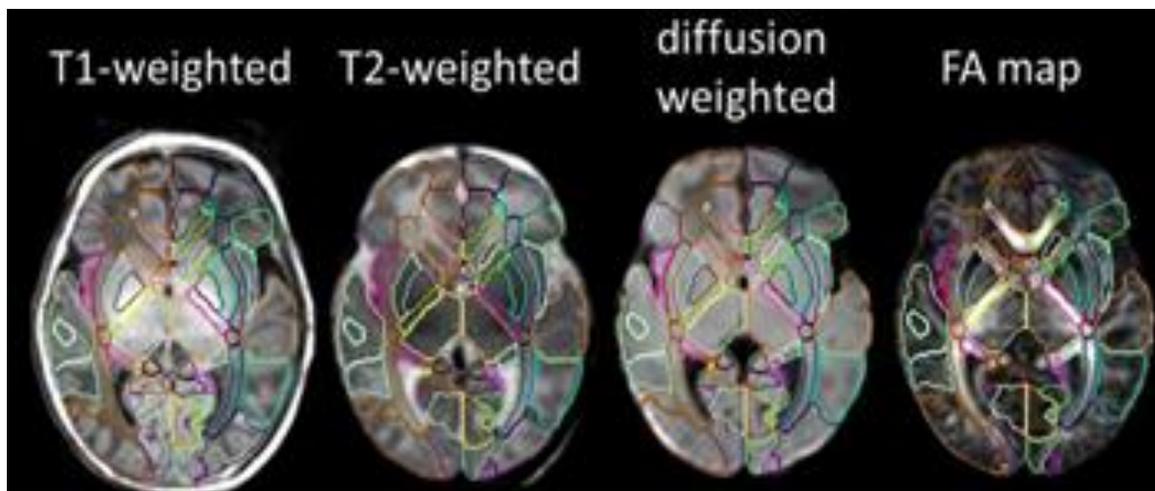


Figura 9. Mapa de FA y parcelación cerebral con atlas *JHU-neonate*. Se muestra en plano axial la parcelación cerebral utilizando el atlas cerebral *JHU-neonate* de un sujeto con diferentes contrastes T1, T2, difusión e incluso con mapas de FA (tomado de Oishi 2017).

Los atlas cerebrales en adultos comenzaron a desarrollarse desde principios de los años 90 (Collins et al., 1998; Lehmann et al., 1991; Mazziotta et al., 1995; Tzourio-Mazoyer et al., 2002), con el objetivo de disponer de imágenes estandarizadas, que representaran las características morfológicas poblacionales, que pudieran ser utilizadas como modelos de referencia de la anatomía del cerebro humano.

El atlas de Talairach (Talairach, 1988), que se creó a partir de secciones de cerebro post mortem de una mujer de 60 años, es uno de los atlas más referenciados y se ha utilizado como la referencia anatómica "estándar de oro".

El atlas de Talairach introdujo un sistema de coordenadas único, utilizando las comisuras anterior y posterior en el plano medio sagital. Las imágenes cerebrales se pueden normalizar alineando las comisuras anterior y posterior y aplicando el atlas de Talairach como referencia para estimar las ubicaciones de regiones anatómicas específicas del cerebro.

Los atlas de resonancia magnética en la década de 1990 se basaron principalmente en imágenes ponderadas en T1. Sin embargo, la información que se utilizaba del contraste ponderado en T1 fue limitada a las características morfológicas macroscópicas de las estructuras de la materia gris. Un aspecto importante de los atlas más nuevos es la inclusión de información más allá de la morfología de la materia gris.

Actualmente los atlas incluyen imágenes ponderadas por difusión, imágenes de tensor de difusión, mapas T2, secuencias de recuperación de inversión por atenuación de fluidos y mapas de susceptibilidad cuantitativa (Lim et al., 2013; Miller et al., 2013; Mori et al., 2013), además de las imágenes convencionales ponderadas en T1 y T2 (Figura 9).

Durante la última década, se han publicado varios tipos de atlas cerebrales de bebés, basados en el conocimiento de la imagen de la neuroanatomía y las funciones de los cerebros en desarrollo (Oishi, 2017). Los atlas cerebrales de bebés que están abiertos para uso público, se enumeran a continuación y se resumen en la Tabla 3.

Atlas	Estado	Rango edad	Modalidades	# Participantes	Cantidad /Tipo de parcelación
JHU-neonate-SS atlas	A Terminó	2 días post-nacimiento	T1, T2, DTI	1	130
In utero 3D statistical atlas	Feto	20.57-22.86 EG	T2	14	4 (MG, MB, V)
Spatiotemporal atlas of the fetal brain	Feto	20.57-22.86 EG	T2	40	4 (MG, MB, V)
Dynamic 4D probabilistic atlas of the developing brain	Pretérmino	29-44 EPM	T2	153	6 (C, MB, Sng, LCR, PC, Cerebellum)
Multi-channel 4D probabilistic atlas of the developing fetal brain	Feto	21.7-38.7 EPM	T2	80	4 (C, hemisferios, LCR, V)
Typical 6-Month-Old Infants Atlas	Infantes	177-230 días	T1	60	AAL
Consistent high-definition spatiotemporal neonatal brain atlas	Pretérmino	28 y 44	T1 Y T2	204	ALBERT
UNC Infant 0-1-2 Atlases	A Terminó	0 meses – 2 años	T1 Y T2	95	AAL
UNC detail-preserved longitudinal 0-3-6-9-12 months-old atlas	A Terminó	0 meses – 1 año	T1 Y T2	35	3 (MG, MB, LCR)
UNC 4D Infant Cortical Surface Atlas	A Terminó	1-72 meses	Superficie	50	Desikan-Killiany multimodal
JHU-neonate-linear and JHU-neonate-nonlinear atlases	A Terminó	0-4 días postnacimiento	T1, T2, DTI	20 (DTI, T2), 14 (T1)	130
UNC/UCI neonate hippocampus amygdala multiatlas	A Terminó	5 semanas postnacimiento	T1 Y T2	6	7 (MG, MB, LCR, Hipocampo, Amígdala)
A label-based encephalic ROI template (ALBERT)	Término y pretérmino	36-45 EPM	T1 Y T2	20	50
Edinburgh neonatal atlas (ENA33)	A Terminó	37-41 EPM	T1, T2, DTI	33	107
M-CRIB atlas	A Terminó	40-43 EPM	T2	10	100 (Desikan-Killiany)

Tabla 3. Atlas cerebrales neonatales y lactantes. (EG) Edad Gestacional, (EPM) Edad Post-Menstrual, (MG) Materia Gris, (MB) Materia Blanca, (LCR) líquido cefalorraquídeo, (V) ventrículos, (PC) Pedúnculos cerebrales.

Finalmente pese a que la adquisición de imágenes cerebrales de bebés es un desafío, los avances recientes de hardware, las novedosas secuencias de escáner en conjunto con el desarrollo de metodologías de control y corrección de movimiento durante la adquisición (Cordero-Grande 2017; Gumus 2014; Herbst 2015, 2017; Kuklisova-Murgasova 2012; Li 2015; Singh 2015; Zahneisen 2014, 2016) nos han permitido superar en parte los problemas relacionados con la adquisición de imágenes, lo que nos ofrece una resolución de imagen más alta, tiempos de escaneo más cortos y corrección del movimiento más precisa de lo que era posible anteriormente.

Con todos estos métodos presentes se han podido desarrollar un gran número de estudios en poblaciones de prematuros. A continuación se abordan algunos de los hallazgos más destacados en prematuros y posteriormente se presenta los antecedentes de estudios en sujetos con RCIU.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes en prematuros

Actualmente se piensa que la lesión y la maduración anormal de la MB son los principales contribuyentes a las discapacidades del neurodesarrollo observadas en niños y adolescentes que nacieron prematuros. La detección temprana de la maduración anormal de la MB es importante en el diseño de estrategias preventivas, protectoras y de habilitación para el manejo del recién nacido prematuro.

Los sobrevivientes prematuros corren el riesgo de varios resultados adversos, incluidos trastornos del desarrollo neurológico (Saigal, 2008). Estos incluyen discapacidades severas tales como retraso en el desarrollo, la parálisis cerebral (PC) y deficiencias sensomotoras.

También se ha visto que los bebés prematuros tienen, en promedio, una reducción de 12 puntos en el cociente intelectual (Kerr-Wilson, 2011), habilidades lingüísticas y motoras reducidas (Kieviet, 2012; Van Noort, 2012), poca atención (Johnson, 2009) e incluso una menor probabilidad de completar la educación superior y de desarrollo de habilidades sociales (Moster, 2008).

Estos problemas se asocian inversamente con la edad gestacional, siendo los bebés extremadamente prematuros los que se encuentran más afectados.

Las estructuras de materia gris como son la corteza, el tálamo, los ganglios basales, y el cerebelo también se ven afectadas por las complicaciones de la prematuridad (Volpe, 2009). El daño a estas estructuras parece ocurrir junto a la lesión de la materia blanca (LMB) (Pierson, 2007; Dean, 2013).

Los estudios cuantitativos de RM de la MB han examinado los cambios volumétricos tanto globalmente como regionalmente en el cerebro. Se asume que durante un neurodesarrollo normal, el volumen de MB aumenta hasta la cuarta o quinta década de vida y es generalmente uniforme entre los lóbulos corticales. Este aumento corresponde con el proceso de crecimiento axonal continuo, la proliferación glial y la mielinización.

Además, se ha observado que durante el neurodesarrollo ocurren dos etapas dónde se presentan incrementos de los valores de anisotropía de la sustancia blanca. El primer aumento tiene lugar antes de la aparición histológica de la mielina (Hüppi et al., 1998). Estos aumentos de la anisotropía de la sustancia blanca presentan diferentes valores en las distintas áreas del cerebro (Figura 10).

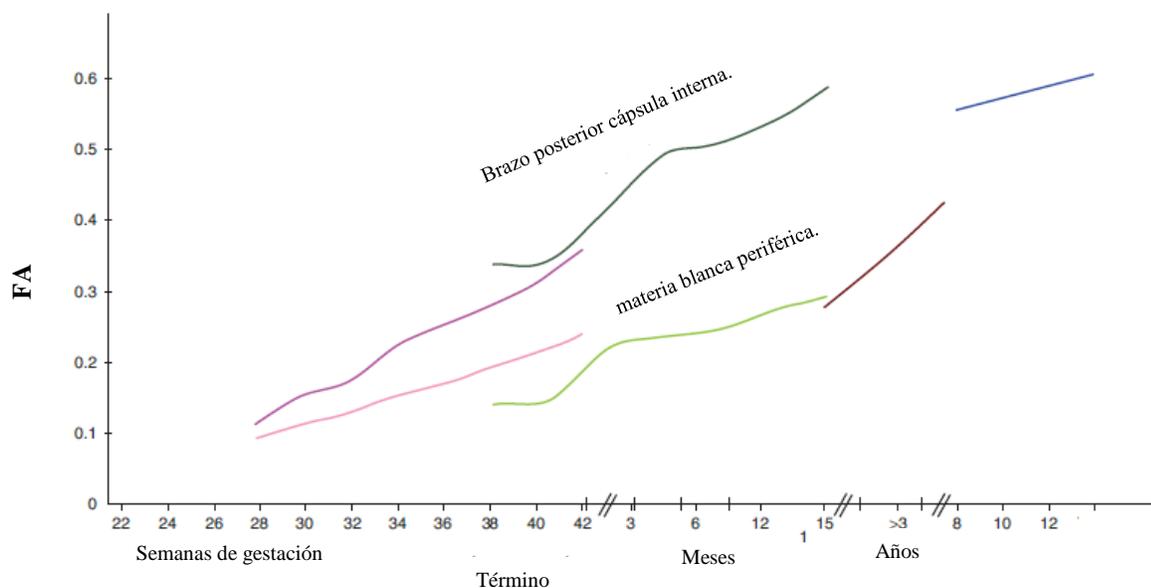


Figura 10. Diferentes valores de anisotropía en el cerebro durante desarrollo. El gráfico resume los valores de FA en el feto, de los prematuros (Rosa) y los nacidos a término (Morado). También se ilustra el cambio de FA en los primeros años de vida, en la infancia (Café) y en la adolescencia (Azul). Los valores se deducen de las mediciones de la materia blanca periférica (Verde) y del miembro posterior de la cápsula interna (Negro). (Tomado de Jones, 2010).

Actualmente se conoce que el CDA disminuye exponencialmente durante el desarrollo de la MB. Mientras que en la edad adulta se mantiene estable y luego aumenta gradualmente durante la senescencia (Watanabe, 2013). La disminución en la difusividad total del agua se debe principalmente a la pérdida de agua, a la reducción del volumen extracelular y al aumento de la contención ocasionado por macromoléculas, como la mielina (Mukherjee, 2002). Por lo que el aumento de CDA en la senescencia sugiere un proceso de desmielinización, pérdida de integridad axonal y el aumento correspondiente en el volumen extracelular.

Además de que varios factores extra e intracelulares parecen ser responsables de la anisotropía observada en la MB. La membrana axonal se considera el determinante primario de la anisotropía, dado que los axones no mielinizados o en un estado anterior a la mielinización muestran un menor grado de anisotropía (Song, 2002; Takahashi 2002, Partridge, 2004; Gulani, 2001). También se han visto reducciones significativas en la anisotropía en modelos animales que presentan amielinización, y en donde el valor de anisotropía elevado corresponde a un aumento de la mielinización en la MB postnatal en desarrollo (Huppi, 1998; Schneider, 2004).

Los procesos de pre-mielinización, como el reclutamiento de precursores de oligodendrocitos y la producción de proteínas requeridas para la mielinización, se asocian con una anisotropía elevada (Wimberger, 1995). Los cambios en FA asociados a mielina se deben principalmente a alteraciones de la DR en lugar de la DA. Por el contrario, la integridad axonal se asocia principalmente con la DA.

El daño axonal agudo se caracteriza típicamente por degeneración axonal con preservación de mielina y se relaciona con reducciones en la DA pero no en la DR (Sun, 2008), mientras la disminución del área axonal solo está asociada con reducciones en la DA (Wu, 2007). En resumen, estos hallazgos demuestran que las medidas de difusión son un marcador sensible aunque no específico del entorno neurobiológico de la MB.

Estudios en los recién nacidos prematuros poco después del nacimiento o en edad equivalente de término (EET) han detectado varias estructuras de MB afectadas.

Por ejemplo, un estudio de todo el cerebro de neonatos prematuros poco después del nacimiento, encontró que la FA en el tálamo, particularmente en el brazo posterior de la cápsula interna (BPCI), el brazo anterior de la cápsula interna (BACI), centro semioval (CSO) y radiaciones ópticas (RO) estaban asociadas positivamente con la edad gestacional (EG) (Aeby, 2009).

También se ha encontrado una reducción en los valores de FA en CSO, lóbulo frontal, el cuerpo estriado, el CC, el BPCI y la cápsula externa (CE) (Anjari, 2007). Además que el aumento de CDA y los valores reducidos de anisotropía se asociaron con la duración de la prematurez en las vías talamo-corticales, el BPCI y el CC (Hasegawa, 2011; Dudink, 2007, Ball 2012).

<i>Artículo de referencia</i>	<i>Tipo Población muestra</i>	<i>Parámetros adquisición de RM</i>	<i>SG y Edad de RM muestra</i>	<i>Tractos obtenidos y cuantificados</i>	<i>Descripción de RI</i>	<i>Valores muestra FA</i>
Kasprian 2008	Pretérmino N=40	T1,DWI 1.44x1.45x4.5 B=0, b=700 32 direcciones 1.5 Teslas Philips	SG= 18 a 37	Se obtuvo cuerpo calloso y tracto sensoriomotor y se evaluó a nivel de Capsula interna esplenio y rodilla. Umbral 0.15 FA y 27°.	Tracto Corticoespinal RI se colocó en pedúnculos cerebrales y en cápsula interna, En cuerpo calloso RI rodilla, tronco y esplenio	Esplenio FA=0.34 Rodilla FA=0.31 PLICd FA=0.29 PLICi FA=0.28
Gilmore 2007	Pretérmino N=47	T1,T2,DWI 2x2x2 B=0, b=1000 7 direcciones 3.0 Teslas	SG= 42.6-43.1	Cuerpo Calloso Tracto Corticoespinal	CC la parte más anterior y posterior en el plano medio sagital, para el TCE tres cortes axiales del brazo posterior de la cápsula interna.	G0= 0.51 G21= 0.25 S0= 0.58 S24= 0.28 CS-12= 0.50 CS-9= 0.30
Teli 2018	Pretérmino N=36	T1,T2,DWI 2.56x2.56x2.4 B=0, b=1000 30 direcciones 3.0 Teslas General Electric	SG= 32, 38, 52 semanas de edad postmenstrual	Cuerpo calloso	CC dividido en 6 áreas rodilla, cuerpo rostral, cuerpo medio anterior, cuerpo medio posterior, istmo, esplenio.	Rodilla = (0.14 - 0.39) C. rostral = (0.11 - 0.29) C. medio ant. = (0.10 - 0.34) C. medio post. = (0.09 - 0.31) Istmo = (0.09 - 0.33) Esplenio = (0.13 - 0.43)
Bruine 2011	Pretérmino N=84 RCIU N=10	T1,T2,DWI 1.4x1.4x2.0 B=0, b=1000 32 direcciones 3.0 Teslas Philips	SG= 40 a 44 semanas de edad postmenstrual	TCE (PLIC) Cuerpo Calloso (Rodilla y Esplenio)	Para el TCE se buscó la PLIC en axial al nivel de ventrículos laterales. Rodilla y esplenio en plano medio sagital.	TCE = 0.37 (0.34-0.43) CC rodilla = 0.37 (0.31-0.55) CC esplenio = 0.40 (0.34-0.51)
Roze 2012	Lesión perinatal N=20 Controles N=23	T1,T2,DWI 1.75x1.75x2.0 B=0, b=750 15 direcciones 32 direcciones 3.0 Teslas Philips	SG= 41 (39 - 46) semanas de edad postmenstrual	TCE	Tractografía probabilísticas se hizo el TCE	

Tabla 4. Características de estudios de imágenes ponderadas a difusión en prematuros. Se muestran los hallazgos y características de diferentes estudios en prematuros. N = tamaño de la muestra, SG = semanas de gestación TCE = Tracto Cortico Espinal, CC = Cuerpo Calloso, PLICd = brazo posterior cápsula interna derecho, PLICi = brazo posterior cápsula interna izquierdo.

Mientras que con tractografía probabilística encontraron que el aumento de FA en el BPCI, así como un menor CDA y DR en el esplenio del CC se asociaban con la función psicomotora (Rose 2009, Thompson 2012).

La alteración motora fina se asoció con reducciones de la FA tanto en BPCI y en los fascículos superiores (Skranes, 2007), además de que el deterioro oro-motor se asoció con reducciones de FA en la TCE y el tracto corticobulbar (TCB) (Northam, 2012).

En la tabla 4 se describen las características y los hallazgos de algunos de los estudios de tractografía en prematuros.

2.2 Antecedentes en RCIU

Si bien la RCIU forma parte de la población de prematuros el número de estudios que utilizan tractografía es escaso, sin embargo existen varios que utilizan otras técnicas derivadas de la ID y de la Resonancia Magnética Funcional (RM-f).

Para empezar varios estudios han reportado que los infantes con RCIU tienen una menor circunferencia de cabeza menor respecto a los infantes con peso apropiado para edad gestacional (Harel *et al.* 1985; Padilla *et al.* 2010; Tolsa *et al.* 2004). Esto es clínicamente importante ya que una menor circunferencia de cabeza es un fuerte predictor de un pobre neurodesarrollo (Gale *et al.* 2006). Además la RCIU se ha asociado a un menor volumen cerebral y reducción del grosor cortical de MG (Tolsa *et al.* 2004). Incluso estudios postmortem de infantes humanos con RCIU han confirmado una disminución en el número total de células en el cerebro (Samuelsen *et al.* 2007) así como una disminución en el contenido de mielina (Chase *et al.* 1972).

También se ha demostrado que hay regiones cerebrales que se ven afectadas por la RCIU, tanto de la MG como de la MB. (Egana-Ugrinovic 2013; De Bie 2011; Dubois 2008a, b; Lodygensky 2008; Padilla 2011; Tolsa 2004). Además en adolescentes, también se ha visto una reducción global del volumen de la MB (Skranes 2005, Martinussen 2009), e incluso se ha observado el adelgazamiento en regiones específicas como el cuerpo calloso durante el período prenatal (Egana-Ugrinovic 2014 II).

Varios estudios señalan una disminución del volumen en el hipocampo y el cerebelo, lo que contribuye a la discusión de que estas áreas son muy vulnerables a la hipoxia crónica durante los períodos de crecimiento acelerado (Lodygensky *et al.* 2008; Padilla *et al.* 2011, 2014).

Recientemente, los desarrollos en el análisis del conectoma cerebral global muestran una reducción de la eficiencia de la red global y local mediante el uso de medidas de modelos gráficos (Batalle *et al.* 2012) y una conectividad reducida en las conexiones de ganglios cortico-basales de largo alcance predominantemente en las redes prefrontales y límbicas en niños prematuros nacidos con RCIU. En comparación con los niños prematuros con peso adecuado al nacer. Estas medidas de la red cerebral estructural también se correlacionan con deficiencias neuroconductuales, como hiperactividad o deficiencias cognitivas, en el dominio de la función ejecutiva en la edad escolar (Fischi-Gomez *et al.* 2014).

Otro estudio que utilizó el TBSS (“*Tract Based Spatial Statistical*”) encontró que los valores de FA fueron significativamente más bajos en el CC, el cíngulo derecho, el fascículo superior longitudinal, CE, BACI, BPCI, fornix, radiación óptica, fascículo inferior longitudinal, fascículo inferior fronto occipital y en los pedúnculos cerebelosos (Barnett, 2018). Esto pese a que no se observaron diferencias significativas en los valores de la DA, el CDA o la DR entre lactantes con RCIU y lactantes con crecimiento apropiado (Tabla 5).

Artículo de referencia	Tipo Población muestra y n	Parámetros adquisición de RM	SG y Edad de RM muestra	SG y Edad de RM controles	Tractos obtenidos y cuantificados	Descripción de ROI	Valores muestra	Valores controles
Eixarch 2016	RCIU = 24 Control = 27	T1,T2,DWI 2x2x2 B=0, b=1000 30 dir. 3 Teslas Siemens	SG = 36.7 +- 3.2 P= 2053 +- 608 Per= 1.9 +- 2.8 12 +-2 Meses	SG=36.6 +- 3.2 P=2699 +- 989 Per=52.8+- 26.4 12 +-2 Meses	Tensor Determinístico Definieron su Red motora y conexiones cortico-talámica (CSTH) Umbral FA= 0.2	Red Motora: M1,SMA Incluye: PstC, GPS, Cereb, NP, Cau, Put, Tal. Red CSTH Corteza Frontal Incluye: Estriado,NP, Tal	FA CSTH 0.319 +-0.018; FA motora 0.322 +-0.019; Integridad CSTH 0.407 +-0.040; Integridad motora 0.417 +-0.044;	FA CSTH 0.315 +-0.015; FA Motora 0.319 +-0.020; Integridad CSTH 0.399 +-0.034; Integridad motora 0.409 +-0.046;
Barnett 2018	N = 491	T2,DWI 2x2x2 B=0, b=750 32 dir. 3 Teslas Philips	SG = 30 P= 1260	-	Se hizo TBSS y se calcularon mapas de FA, DR, DA, DM	-	CC, el cíngulo, el fascículo superior longitudinal, la cápsula externa, brazo anterior y posterior de la cápsula interna, fornix, radiación óptica, fascículo inferior longitudinal, fascículo inferior fronto occipital y en los pedúnculos cerebelosos.	-
Arthurs 2017	RCIU = 30 Control = 24	T1, T2, DWI 2.5x2.56x2.56 B=0, b=700 22 dir. 1.5 Teslas Philips	SG = 30.2 +- 1.6	SG = 30.7 +- 1.4	Se calculó el CDA en la materia blanca frontal (MBF) y occipital (MBO), centro semioval (CS), tálamo (T), cerebelo y medula oblonga.	-	CS = 1.86 +- 0.22 MBF = 1.97 +- 0.23 MBO = 1.97 +- 0.23 T = 1.04 +- 0.15 Cerebelo = 1.64 +- 0.30 Medula oblonga = 0.85 +- 0.19	CS = 1.97 +- 0.23 MBF = 2.17 +- 0.22 MBO = 2.01 +- 0.19 T = 1.13 +- 0.10 Cerebelo = 1.65 +- 0.13 Medula oblonga = 0.94 +- 0.12

Tabla 5. Características de estudios de ID en RCIU. Se muestran los hallazgos de diferentes estudios en RCIU.

Sin embargo en otro estudio se observó que los valores de CDA en los fetos con RCIU fueron significativamente más bajos que en los controles, esto en la sustancia blanca frontal, el tálamo, el centro semioval y el puente de Varolio (Arthurs, 2017).

Retomando los estudios basados en ID, actualmente se tiene el consenso de que en la MB mielinizada y sana, los valores de FA son altos con valores de DR bajos, esto comportamiento se justifica debido a que las moléculas de agua se difunden preferentemente en la dirección de los tractos en lugar de ser perpendiculares a los tractos de las fibras (Huppi et al. 1998).

Teniendo esto presente sabemos que en neonatos sanos la MB neonatal, la FA aumenta y la DR disminuye con la edad, a medida que avanza la organización de la fibra, la coherencia axonal y la mielinización (van de Looij et al. 2015).

Sin embargo en los lactantes con RCIU, los estudios de ID indican que la MB a los 12 meses de edad presenta una organización alterada de la misma, sobretodo en el CC que presenta la FA disminuida mientras que en la los tractos de MB provenientes del área fronto-occipital, la cápsula interna (CI) y en la CE los valores de FA son mayores (Padilla et al. 2014).

Por otra parte se ha propuesto a la integridad (INT) como un mejor parámetro para evaluar las propiedades intrínsecas de los tractos ya que consideran tanto la anisotropía como la difusividad radial y se define mediante la siguiente ecuación.

$$I = \frac{FA}{D_{rad}}$$

En uno de estos estudios se realizó la tractografía de redes motoras y cortico-estriatal-talámica que se obtuvieron de un grupo de lactantes de 1 año de edad con y sin RCIU. Encontraron que la FA y la INT estaban disminuidos en el grupo con RCIU respecto a los controles. También encontraron una correlación entre la FA y la INT respecto a la escala socioemocional y cognitiva en la red cortico estriatal talámica del grupo con RCIU, mientras que la red motora se encontró correlacionada la FA y la INT con la escala motora de los del grupo con RCIU (Eixarch 2016). El presente trabajo se fundamenta en su mayoría en los hallazgos de estos dos últimos estudios mencionados (Padilla et al. 2014 y Eixarch, 2016).

2.3 Planteamiento del problema.

Clínicamente la RCIU es una de las complicaciones más significativas durante el embarazo y se define como aquellos fetos que no alcanzan su potencial total de crecimiento debido a un compromiso placentario patológico. La RCIU afecta del 3% al 10% de los embarazos en países avanzados y es una de las causas principales de morbilidad y muerte perinatal, es importante tener presente que las estimaciones en países con menor desarrollo son incluso 6 veces mayores, se calcula que alrededor del mundo en un año se presentan 30 millones de casos (Bernstein *et al.* 2000; Chauhan & Magann, 2006; de Onis *et al.* 1998; Fang, 2005; Figueras & Gratacos, 2014; Lackman *et al.* 2001).

Como sabemos la RCIU se asocia con el nacimiento prematuro y muerte perinatal pero para los que sobreviven a esta patología se presenta un mayor riesgo de tener déficits en habilidades motoras, sensoriales, cognitivas, de aprendizaje e incluso presentar parálisis cerebral (Blair, 2000; Gagnon, 2003; Guellec *et al.* 2011; Marlow, 2000; Van Wassenaer, 2005; Von Beckerath *et al.* 2013; Yanney & Marlow 2004).

Debido a estas complicaciones se ha vuelto de vital importancia desarrollar terapias que ayuden a estos neonatos a poder tener un neurodesarrollo normal y contrarrestar estos déficits. Actualmente en la Unidad de Neurodesarrollo de la UNAM, campus Juriquilla se está aplicando la terapia neurohabilitatoria (TNH) Katona en neonatos con RCIU desde los primeros días de vida (Harmony, 2015).

Sin embargo no está del todo claro los cambios que esta terapia induce en el cerebro. Por lo tanto este trabajo plantea conocer los cambios que se presentan en la conectividad estructural mediante el análisis por medio de ID de esta población sometida a terapia.

2.4 Justificación

Como se mencionó en los antecedentes de RCIU existen muy pocos estudios con ID por lo que el presente trabajo pretende aumentar el conocimiento en esta área. Además de que actualmente no existen estudios de poblaciones de RCIU con terapia que evalúen mediante ID los efectos de la terapia Katona en población mexicana. Esto sumado a la importancia de aumentar el conocimiento sobre la maduración motora de las vías principales CC, TCE en las primeras etapas de vida nos da la razón suficiente de justificar este trabajo y ampliarlo en el futuro.

2.5 Hipótesis

- La aplicación temprana de la terapia Katona, revierte el efecto reorganizador de la conectividad cerebral a nivel estructural que plantean (Padilla, 2014 y Eixarch, 2016) en las poblaciones de RCIU; donde según Padilla la FA en el CC de la población con RCIU es menor respecto a la población control. Mientras que según Eixarch la red motora de los lactantes con RCIU presenta una menor FA e INT que los controles.

- Por lo que debemos encontrar diferencias significativas que indiquen una mayor o igual FA en el CC entre la población de RCIU sometida a terapia respecto a la población control.
- Además de que debemos encontrar diferencias significativas que indiquen una mayor o igual FA e INT en la red motora entre la población de RCIU sometida a terapia respecto a la población control.

2.6 Objetivos

- Reconstrucción a los 12 meses de edad corregida, por medio de tractografía del CC, TCE y red motora en lactantes que presentaron RCIU que fueron sometidos a la TNH Katona, así como en controles sin RCIU que no llevaron ninguna terapia.
- Determinar los valores promedio de Fracción de Anisotropía (FA), Coeficiente de Difusión Aparente (CDA), Difusión Radial (DR), Difusión Axial (DA) e Integridad (INT) de todos los tractos obtenidos.
- Correlacionar estas medidas (FA, CDA, DR, DA, INT) con las variables clínicas (Tabla 6), los hitos del neurodesarrollo (Tabla 2) y los puntajes de la prueba Psico-motora Bayley II hecha a los 12 y 24 meses de EC (Tabla 7) en los lactantes con RCIU que llevaron TNH Katona y en los controles.
- Obtener una adecuada segmentación y parcelación del cerebro de los lactantes, utilizando métodos especialmente diseñados al efecto.
- Hacer el análisis longitudinal del CC a los 24 meses de EC.

CAPÍTULO 3. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

3.1 Sujetos, material y métodos

3.11 Muestra

Inicialmente contamos con 47 recién nacidos por debajo del percentil 10. Sin embargo, este criterio ampliamente utilizado no nos da certeza de que el paciente presente RCIU o presente bajo peso para la edad gestacional (BPEG). Por tal motivo de acuerdo a Figueras (2014) se definió que presentar un peso percentil por debajo de 3 nos da mayor certeza de que se diagnostique RCIU.

De los 47 recién nacidos solo 31 presentaban un percentil por debajo de 3. De esos 31 sólo 25 presentaban estudio de resonancia magnética a los 12 meses de edad corregida (EC) y de esos 25 se tuvieron que descartar 5 estudios debido a problemas con la adquisición. Además, es necesario diagnosticar la RCIU por medio de estudio Doppler confirmatorio, donde sólo 17 de los 20 pacientes cuentan con el estudio Doppler.

De esta manera, la muestra final quedó conformada por 17 recién nacidos prematuramente (<37 semanas de gestación), con diagnóstico de RCIU, que tuvieran estudios de resonancia magnética a los 12 meses de EC y que llevaron terapia neurohabilitatoria Katona.

Adicionalmente, se seleccionaron 8 recién nacidos sanos nacidos a término (≥ 37 semanas de gestación), sin complicaciones durante el embarazo, que presentaron un peso mayor de 2,5 kg al nacer además de estar en el percentil de peso 10-90, los cuales conformaron el Grupo CONTROL. Estos bebés estuvieron exentos de terapia neurohabilitatoria y cualquier condición congénita que afecte el desarrollo. La información neonatal, edad gestacional, peso, género, talla, perímetro cefálico de ambas muestras se muestra en (Tabla 6).

Variable	Controles (n = 8)	RCIU con TNH (n = 17)
Información clínica		
Edad gestacional (semanas)	39.250 \pm 0.800	34.470 \pm 2.470
Peso al nacer (g)	3141.900 \pm 190.150	1568.000 \pm 382.000
Percentil de peso al nacer (%)	42.000 \pm 20.190	0.235 \pm 0.752
Género (masculino/femenino)	6/2	8/9
Talla (cm)	50.000 \pm 1.690	42.380 \pm 3.117
Perímetro cefálico (cm)	35.500 \pm 1.000	30.600 \pm 1.580
Volumetría		
Cuerpo Caloso (cm³)	5.780 \pm 1.330	6.010 \pm 1.140
Ventrículo lateral derecho (cm³)	7.397 \pm 2.498	7.963 \pm 2.920
Ventrículo lateral izquierdo (cm³)	8.017 \pm 3.511	8.785 \pm 2.605

Tabla 6. Información clínica y de volumetrías. Se muestran la información clínica y volumetrías obtenidas de la muestra control y la de RCIU.

El protocolo del estudio forma parte del programa de Neurohabilitación de Katona, que se desarrolla en la Unidad de Investigación del Neurodesarrollo, el cual ha sido aprobado por el comité de Ética del Instituto de Neurobiología la UNAM. Adicionalmente, se firma un consentimiento informado escrito, por parte de los padres o tutores legales de los participantes.

La evaluación del neurodesarrollo se obtuvo a los 12 y 24 meses de EC con *Bayle Scale for Infant and Toddler Development, Second edition (BSID-II)*. Para nuestro estudio utilizamos solo las escalas motoras. Todas las pruebas fueron realizadas por el mismo psicólogo acreditado y con experiencia en BSID-II (Tabla 7).

Variable	Controles (n = 8)	RCIU con TNH (n = 17)
Evaluación a los 12 meses		
Puntaje motor (PDI)	94.125 ± 10.357	82.066 ± 9.730
Puntaje cognitivo (MDI)	99.000 ± 7.521	84.666 ± 22.927
Evaluación a los 24 meses		
Puntaje motor (PDI)	101.880 ± 9.478	93.250 ± 10.653
Puntaje cognitivo (MDI)	97.300 ± 23.000	89.600 ± 10.653

Tabla 7. Puntajes de prueba Bayley II. Se muestran los puntajes obtenidos de la escala motora y cognitiva del Bayley II en la población control y en la población de RCIU con terapia.

Finalmente a ambas muestras se les realizaron estudios de resonancia magnética con los siguientes parámetros de adquisición.

3.12 Parámetros de adquisición

Los lactantes fueron escaneados a los 12 meses de EC y algunos a los 24 meses, mientras dormían naturalmente con el uso de un escáner de resonancia magnética (General Electric 3.0 Teslas). Se adquirieron imágenes de alta resolución T1: Tiempo de Eco = 2.42 ms; Tiempo de Repetición = 6.004 ms; Campo Visual (FOV) = 100 mm; Matriz 224 x 224; Grosor de Corte = 1 mm; Tiempo adquisición = 7 minutos, 53 segundos. Así como T2: Tiempo de Eco = 68.746 ms; Tiempo de Repetición = 2500 ms; Campo Visual (FOV) = 90 mm; Matriz 224 x 224; Grosor de Corte = 1 mm; Tiempo adquisición = 7 minutos, 58 segundos.

La adquisición de difusión consistió en una secuencia eco-planar de 36 direcciones utilizando los siguientes parámetros: Tiempo de Eco = 84.4 ms; Tiempo de Repetición = 9200 ms; Campo Visual (FOV) 100 mm; Matriz 128 x 128; Grosor de Corte = 2 mm; Todo esto con 2 imágenes de $b = 0$ y 34 de $b = 1000$. El tiempo final de adquisición fue de 7 minutos 52 segundos.

Todas las adquisiciones de RM estructurales, fueron visualmente inspeccionadas buscando artefactos y buscando anomalías cerebrales de MB.

3.13 Pre-procesamiento.

Para empezar convertimos las imágenes a formato NIFTI, para utilizar las herramientas DTIprep (Oguz, 2014) y SPM (Friston, 1995). También convertimos a formato MIF, para usar el software *Mrtrix3.0* (Tournier, 2007, 2012).

Con el fin de verificar la calidad de los registros, utilizamos la herramienta “Quality Check” del software DTIprep, esta herramienta ha sido diseñada específicamente para adquisiciones de neonatos y lactantes. Nos brinda un reporte que indica los volúmenes mal adquiridos durante el estudio de resonancia (Figura 11).

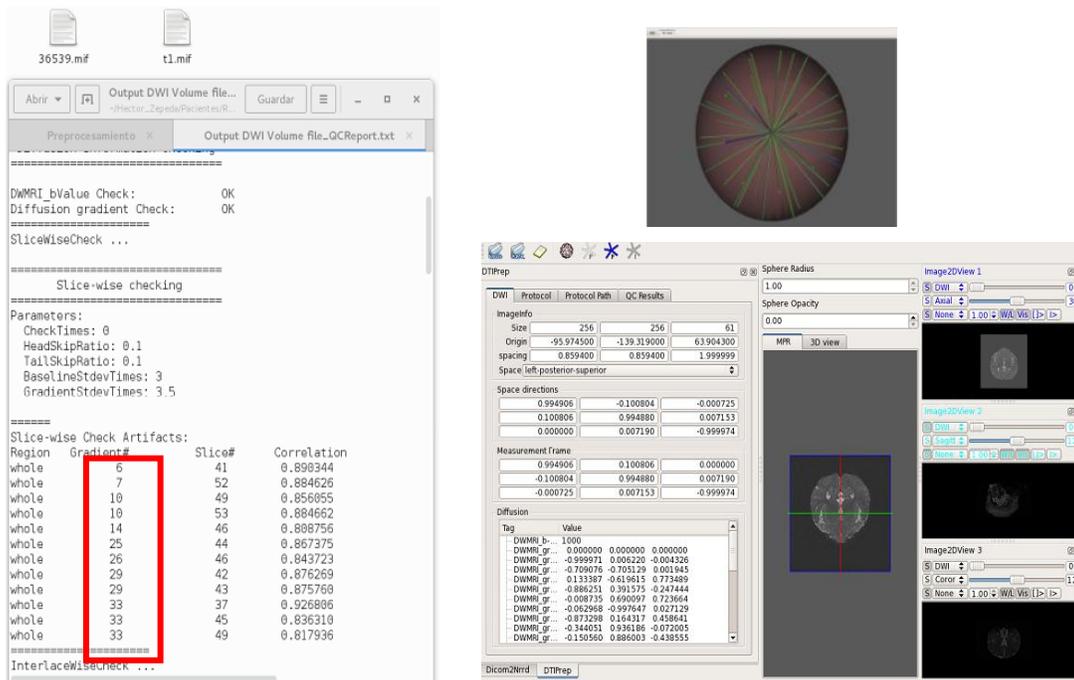


Figura 11. Preprocesamiento de imágenes y reporte de artefactos.. Se muestra un ejemplo del reporte obtenido con el software DTIprep mostrando los diferentes artefactos especificando gradiente y corte. En el rectángulo rojo se especifican los gradientes que la herramienta recomienda excluir, son el 6,7,10,14,25,26,29 y 33 lo que es menos del 30% total de los volúmenes adquiridos, por lo que se puede incluir en nuestro análisis.

Continuamos con la limpieza de volúmenes mal adquiridos mediante el comando **mrconvert** dejando los estudios que quedaron con al menos 26 volúmenes de los 36 volúmenes iniciales ya que esto es menor al 30% de eliminación recomendado para los análisis de ID. A este archivo se le llamo "**limpio.mif**".

Una vez transformadas las imágenes de formato *Dicom* a formato *.mif* y con la extracción de los volúmenes mal adquiridos, comenzamos el pre-procesamiento de las imágenes con el software *Mrtrix 3.0*. De acuerdo con el protocolo recomendado para tractografía por el software, el primer paso consiste básicamente en la corrección del ruido mediante el comando **dwidenoise**,

Después con la secuencia de comandos **dwipreproc** que se realiza con ayuda del software *FSL* (Smith 2004) el preprocesamiento general de los datos de imágenes de difusión que incluye la corrección de distorsión ocasionada por las corrientes de Foucault, la corrección de movimiento en la adquisición (Jenkinson, 2002), después se hace el cálculo de la máscara mediante **dwi2mask** y finalmente con el comando **dwibiascorrect** las correcciones de campo polarizado que se realizan estimando primero un campo de corrección a partir de la imagen $b=0$ y aplicando el campo para corregir todos los volúmenes, este comando es un script que utiliza algoritmos de corrección de campo de *FSL*.

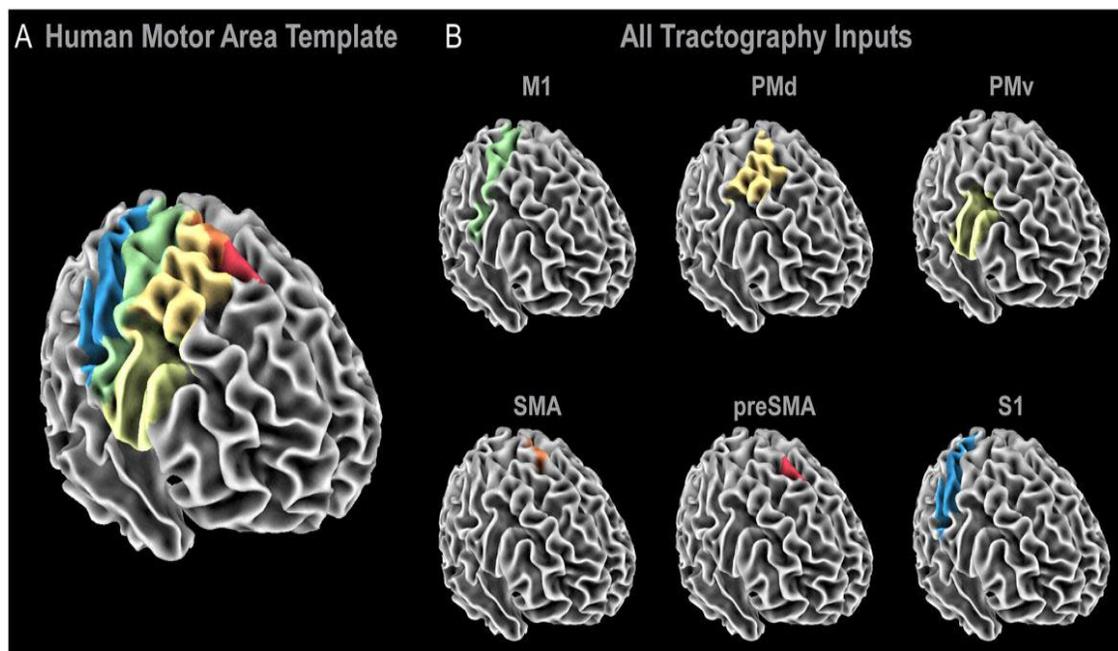


Figura 12. Human Motor Area Template. A) Se muestran las 6 diferentes regiones que constituyen el HMAT. B) Se muestra en verde el área motora primaria (M1), en amarillo oscuro el área premotora dorsal (PMd), en amarillo claro el área premotora ventral (PMv), en naranja área motora suplementaria (AMS), área premotora suplementaria (preAMS) y en azul el área sensorial (S1) (Tomado de Archer, 2017).

En paralelo al preprocesamiento de las imágenes ID procesamos las imágenes estructurales T1 y T2 para implementar un atlas. Comenzamos utilizando el software SPM (Ashburner y Friston, 1999; Friston 1995) con el fin de hacer un co-registro entre la imagen estructural T1 y la imagen $b=0$ de la adquisición de difusión. Después, segmentamos las imágenes estructurales.

Finalmente se normalizaron las imágenes en el atlas de etiquetado automático anatómico (AAL, Tzourio-Mazoyer, 2002) de 116 regiones adaptado para lactantes de 1 año de edad (Shi, 2011), empleamos este atlas ya que nos permitía implementar el uso del “*Human Motor Area Template (HMAT)*” que es un “*template*” que parcela el cerebro en las 6 principales áreas motoras en cada hemisferio (Archer, 2017) (Figura. 12). Así cada cerebro de los sujetos quedó parcelado regionalmente en su espacio nativo e incluyendo las regiones motoras que más tarde nos servirán como RI para reconstruir el TCE, CC y la red motora.

A continuación, con el software “*Mrtrix 3.0*” realizamos la estimación del tensor (Basser, 1996) y generamos los mapas escalares (FA, CDA, DR, DA). Con esto procedemos a hacer los tractos.

3.14 Cuerpo Calloso (CC)

Para reconstruir la tractografía del CC utilizamos la parcelación obtenida del AAL esto nos facilitó seleccionar la RI del CC completo (rostro, rodilla, cuerpo y esplenio) propuesta por Catani (Catani, 2008). Con esto procedimos a realizar la tractografía determinista con umbral de FA de 0.2 (Figura 13).

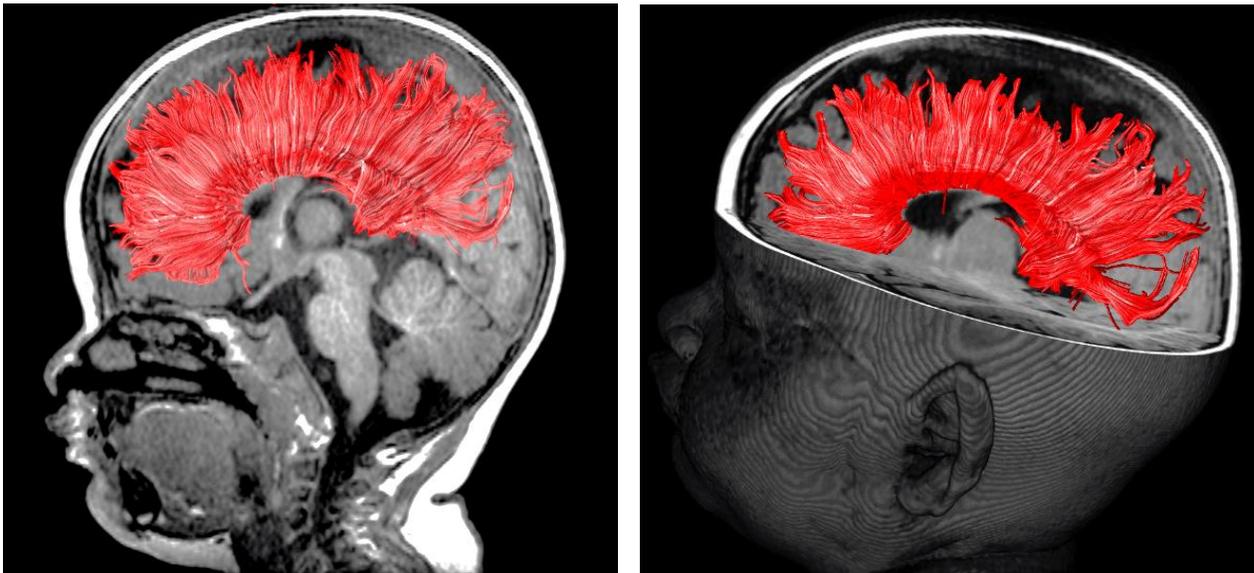


Figura 13. Tractografía del Cuerpo Calloso. A la izquierda podemos observar la tractografía del cuerpo calloso obtenida, sobre la imagen T1 co-registrada. A la derecha, se muestra sobre una reconstrucción tridimensional.

3.15 Tracto Corticoespinal (TCE)

Para la reconstrucción del TCE utilizamos las regiones motoras obtenidas de la parcelación con el “*HMAT*” (Archer 2017), utilizamos específicamente el área motora primaria (M1) con regiones de inclusión a los pedúnculos cerebrales y la cápsula interna (Hollund, 2017). Así se realizó una tractografía determinista con un umbral de FA de 0.2 y con un ángulo de 60° (Figura 14).

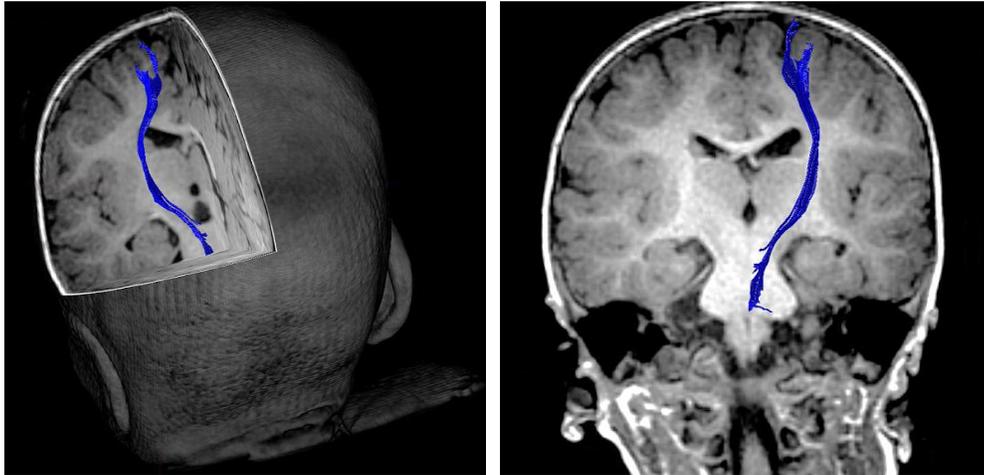


Figura 14. Tractografía del Tracto Cortico-Espinal. A la izquierda, se muestra una reconstrucción del TCE de un sujeto sobre la imagen 3D. A la derecha, se muestra un corte coronal 2D de la misma tractografía.

3.16 Red Motora

Finalmente, con el fin de comparar nuestros resultados con otros estudios se reconstruyó la red motora descrita en Eixarch (2016). Esta red define las RI como todas las fibras que salen de M1 y el área motora suplementaria (AMS) y que tuvieran inclusión en alguna de las siguientes áreas: Giro postcentral, giro parietal superior, cerebelo, núcleo pálido, núcleo caudado, putamen y tálamo (Granziera, 2012y Kasahara 2010) (Figura 15).

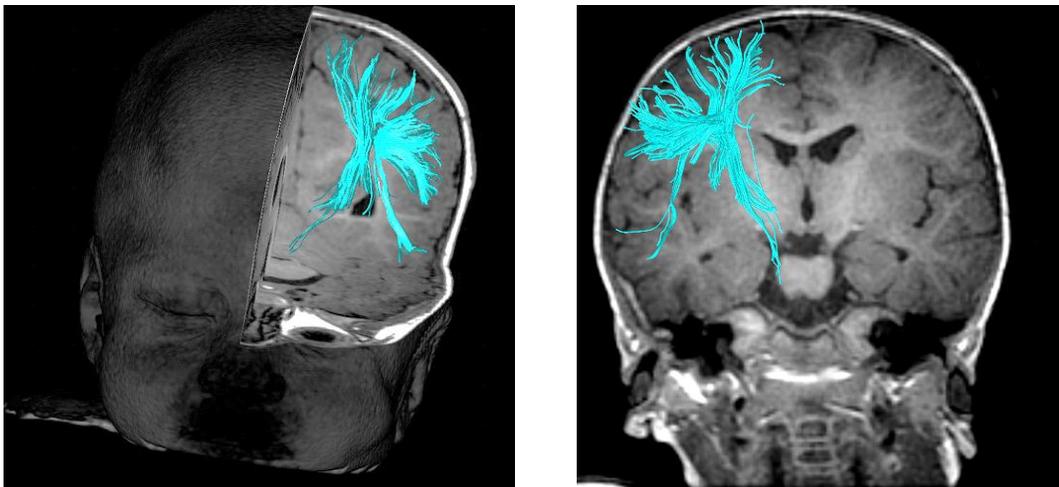


Figura 15. Tractografía de la red motora. A la izquierda se muestra la tractografía de esta red motora en 3D. A la derecha, un corte coronal 2D de la misma tractografía.

3.17 Análisis estadístico

Debido a las características de la muestra optamos por realizar un análisis estadístico no paramétrico, particularmente la prueba estadística de los rangos con signo de Wilcoxon para comparar las variables. Mientras que debido al pequeño tamaño de la muestra y a la existencia de valores *outliers* entre nuestros sujetos, optamos por realizar regresiones robustas entre los valores de las diferentes medidas de tractografía (FA, DM, DR, DA), las puntuaciones del Bayley y los hitos del neurodesarrollo, con el objetivo de encontrar posibles correlaciones.

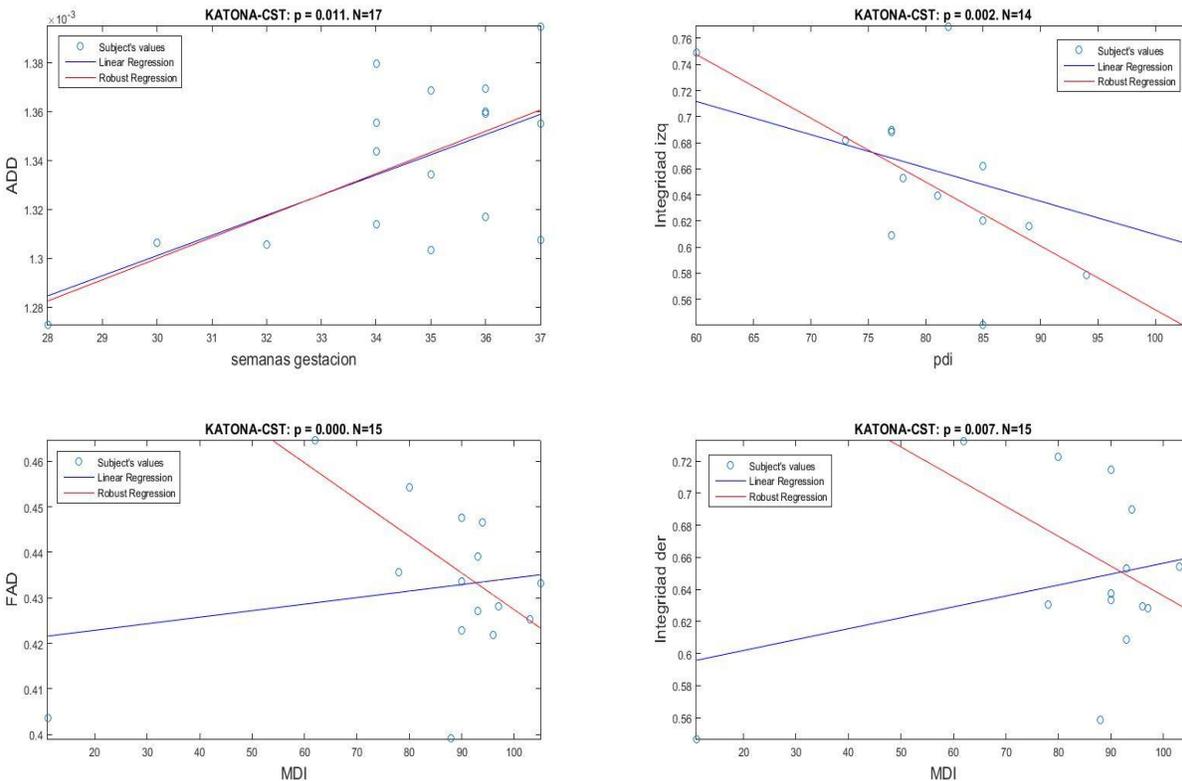


Figura 16. Análisis estadístico de regresiones robustas. En el panel superior derecho se ilustra la diferencia entre ambas regresiones cuando existen valores outliers. La regresión lineal (línea azul) en este caso es afectada por los dos sujetos con valor *outlier*, mientras que la regresión robusta (en rojo) ajusta perfectamente la tendencia de los datos.

La Figura 16 ilustra el efecto de los outliers en el cálculo de las regresiones. Por ejemplo en el panel superior izquierdo se muestra un ejemplo donde no existen valores outliers en los datos, y se observa que tanto la regresión lineal (en azul), como la regresión robusta (en rojo) coinciden de manera casi exacta.

En el panel superior derecho, se aprecia como los valores outliers provocan una perturbación en la regresión lineal simple, alejándola de la verdadera tendencia de los datos, mientras que la regresión robusta no es afectada por los valores outliers y describe de manera adecuada la tendencia de los datos. Sin embargo, en este caso, ambas regresiones muestran la misma tendencia decreciente de los valores.

Los dos paneles inferiores ilustran ejemplos extremos del efecto de valores outliers. En ambos casos la regresión lineal muestra una tendencia creciente significativa de los datos, mientras que la regresión robusta muestra una tendencia decreciente. En estos casos, la regresión lineal está siendo afectada por los valores outliers al inicio del eje X. Las regresiones robustas, sin embargo, capturan de manera correcta la tendencia decreciente de los datos, sin ser afectada por los mismos.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1 Cuerpo calloso

Se cuantificó el promedio de estas medidas cuantitativas a lo largo de todo el CC. Para el grupo CONTROL se obtuvo una FA promedio a lo largo del CC de 0.401 ± 0.014 . En niños con RCIU con TNH Katona la FA fue de 0.389 ± 0.011 . Estos datos corresponden con lo normalmente reportado. El resto de los valores obtenidos se muestran en la tabla 8, la figura 17 y la figura 18.

Variable	Controles (n = 8)	RCIU con TNH (n = 17)
Fracción de anisotropía (FA)	0.401 ± 0.014	0.389 ± 0.011
Difusión Media (DM ó CDA)	$1.007 \times 10^3 \pm 0.0033 \times 10^3$	$1.019 \times 10^3 \pm 0.0035 \times 10^3$
Difusión Radial (DR)	$0.776 \times 10^3 \pm 0.0033 \times 10^3$	$0.796 \times 10^3 \pm 0.0033 \times 10^3$
Difusión Axial (DA)	$1.470 \times 10^3 \pm 0.0034 \times 10^3$	$1.460 \times 10^3 \pm 0.0041 \times 10^3$
Integridad (IN)	0.5233 ± 0.0414	0.490 ± 0.0323

Tabla 8. Medidas cuantitativas obtenidas en el CC. Se muestran las medidas cuantitativas obtenidas en la tractografía del CC.

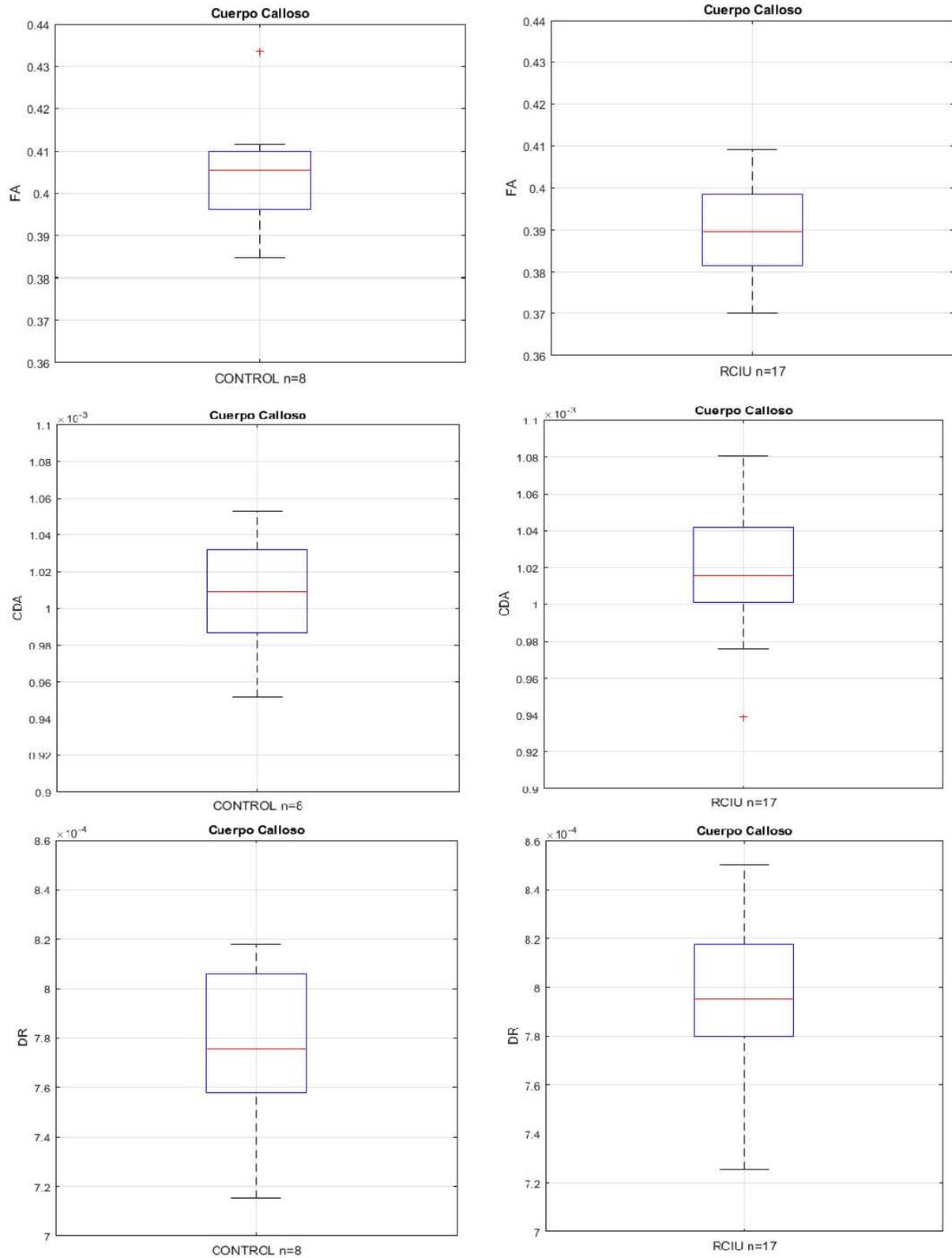


Figura 17. Boxplots de FA, CDA, DR del CC. Se muestran los boxplots de las medidas cuantitativas (FA, CDA, DR) obtenidas en la tractografía del CC.

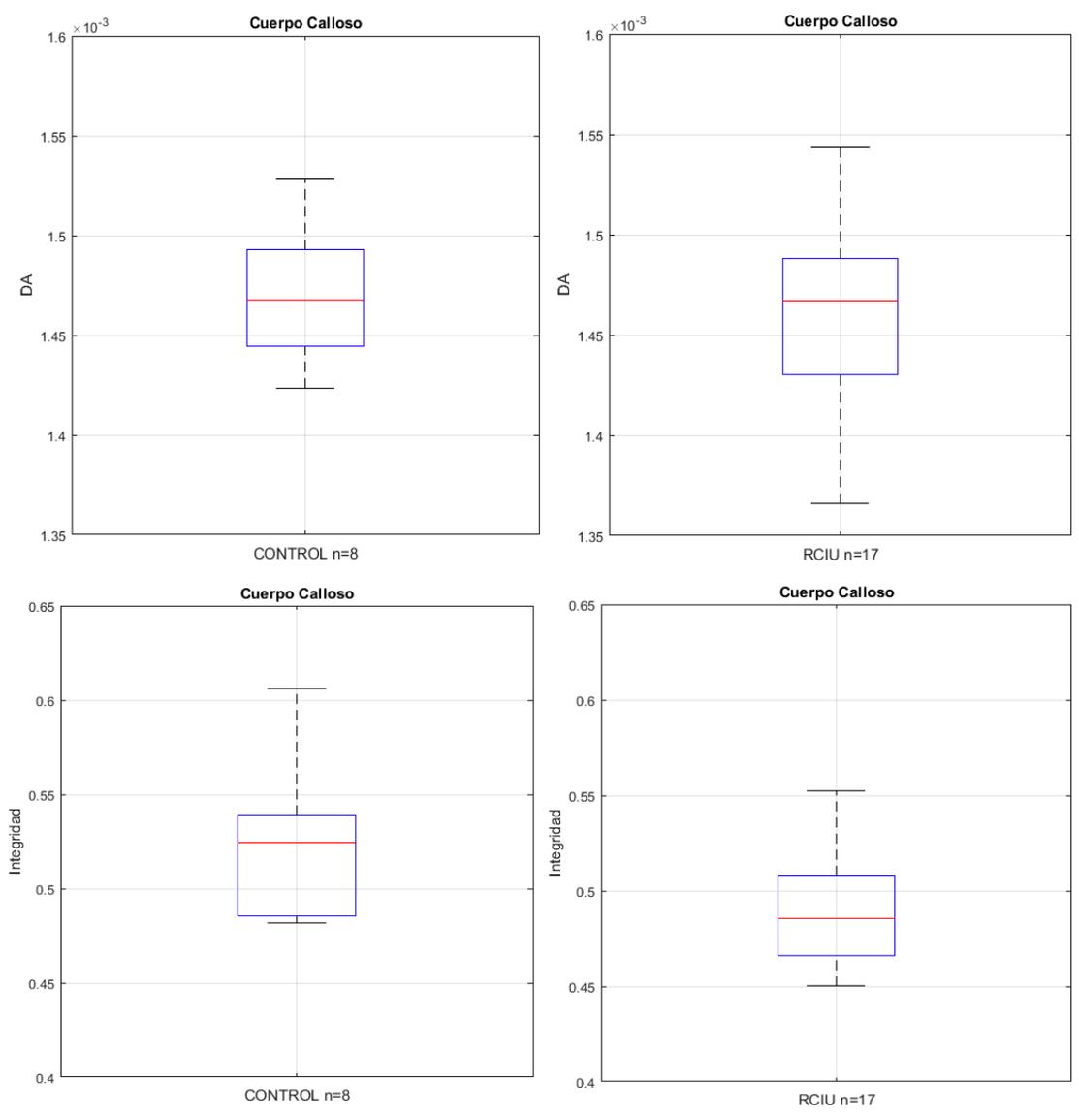


Figura 18. Boxplots de DA e INT del CC. Se muestran los boxplots de las medidas cuantitativas (DA, INT) obtenidas en la tractografía del CC.

Sin embargo, de todos los datos obtenidos para el CC solo encontramos una menor FA significativa observada entre los lactantes con RCIU que llevaron TNH (katona) y la población control esto se analiza de manera mas amplia en la discusión (Figura 19). Aunque también encontramos correlaciones entre la FA, CDA, DR y DA con diferentes hitos del neurodesarrollo en la población control unicamente (Figura 20). Estos últimos resultados sugieren que el gateo se puede asociar con la maduración del CC.

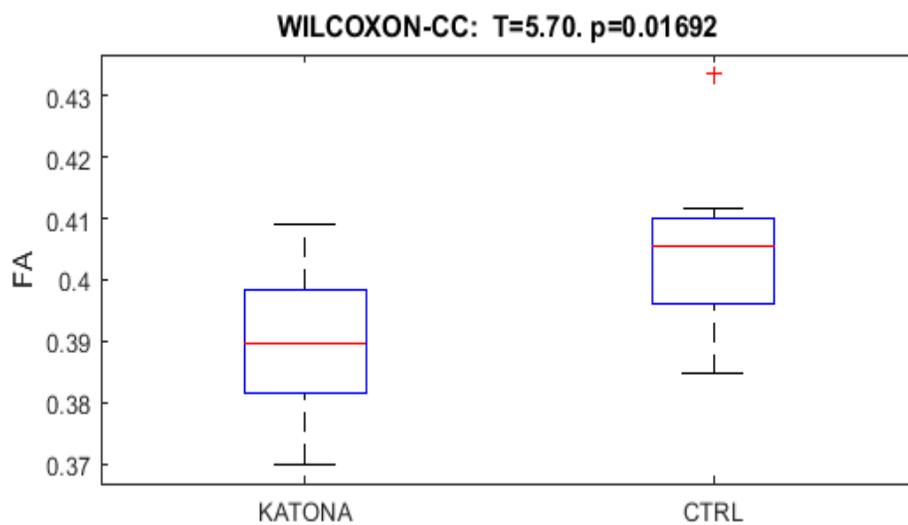


Figura 19. Diferencias significativas en CC. Se muestran la FA en el CC con diferencias significativas obtenidas entre la población control (n=8) y la población con TNH Katona (n=17).

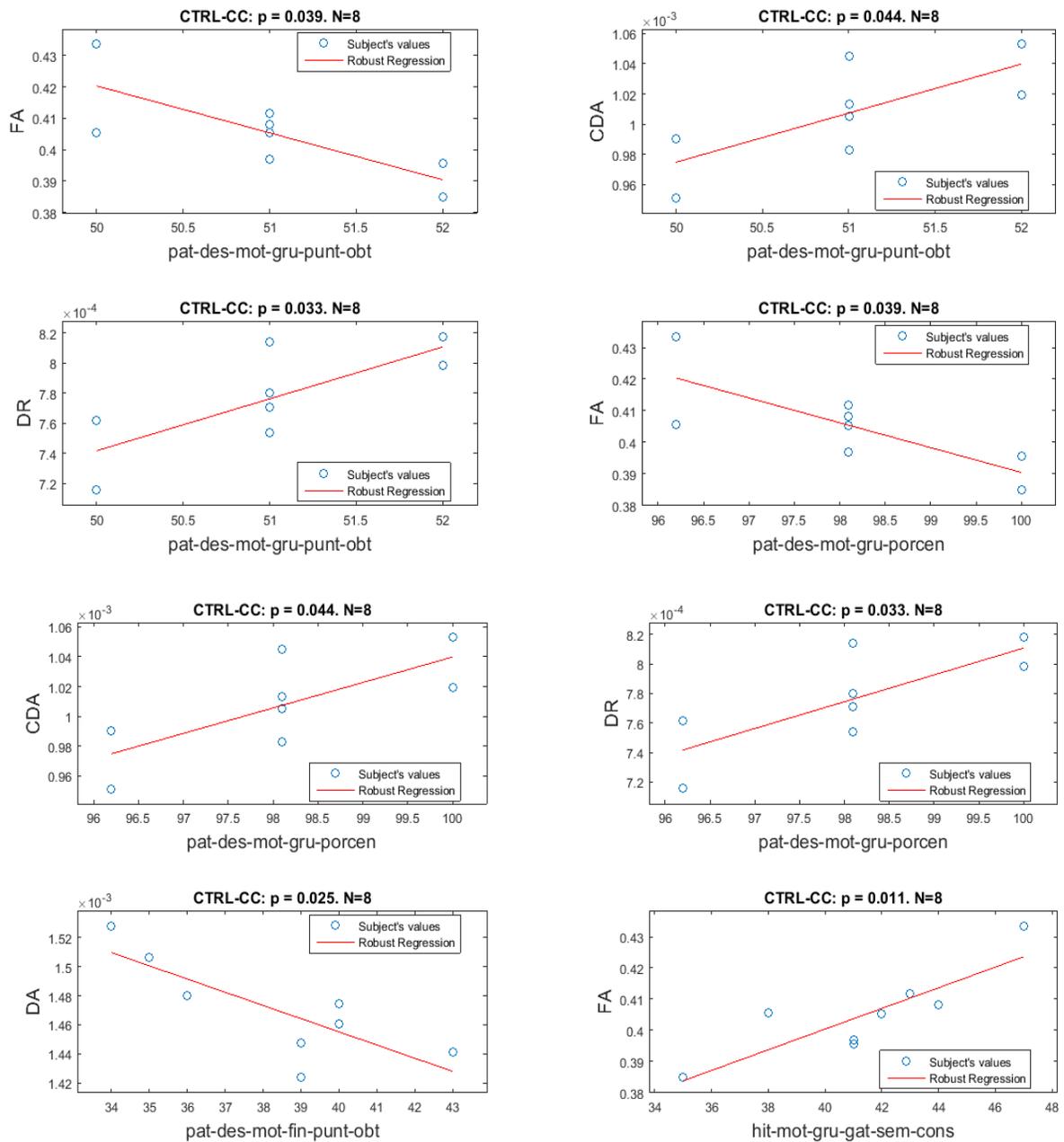


Figura 20. Correlaciones del CC con hitos. Se muestran las correlaciones de los controles con diferentes hitos del neurodesarrollo.

4.11 Longitudinal

Se realizó la tractografía del CC de forma longitudinal en 6 de los 17 lactantes con RCIU y TNH katona a los 12 meses y 24 meses de EC. Encontramos diferencias significativas en la FA, CDA, DR, DA (Figura 21). Además se obtuvo una correlación positiva entre la CDA y la DR con el pdi que es el coeficiente motor de la prueba psicomotora de Baylely II.

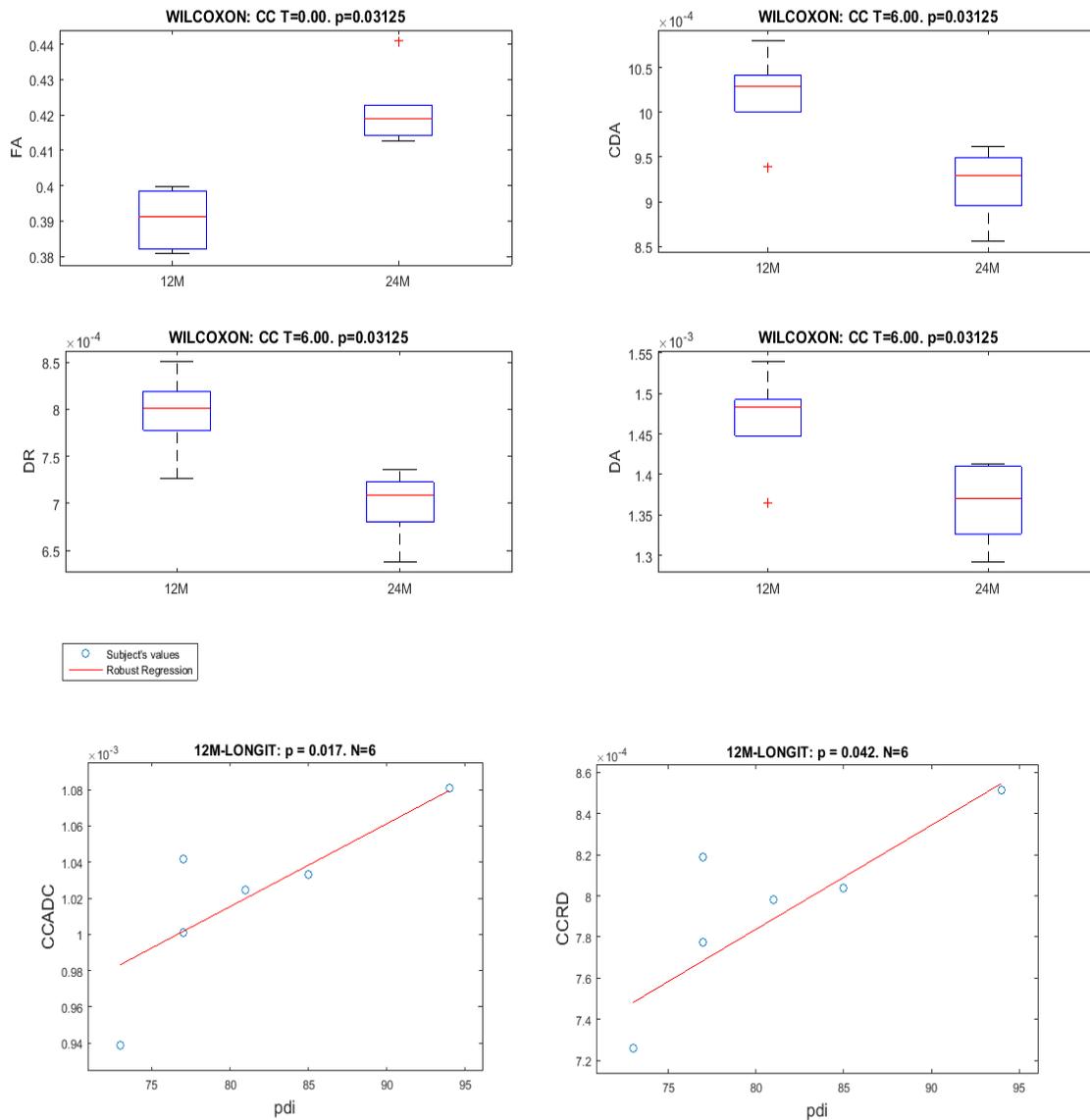


Figura 21. Resultados estudio longitudinal CC. Se muestran los boxplots significativos de FA, CDA, DR, DA obtenidos en niños con RCIU con TNH a los 12 meses y 24 meses. Abajo en los últimos dos gráficos se muestra una correlación positiva entre el CDA (CCADC) y la DR (CCRD) con el pdi que representa el coeficiente motor de la escala de Bayley II.

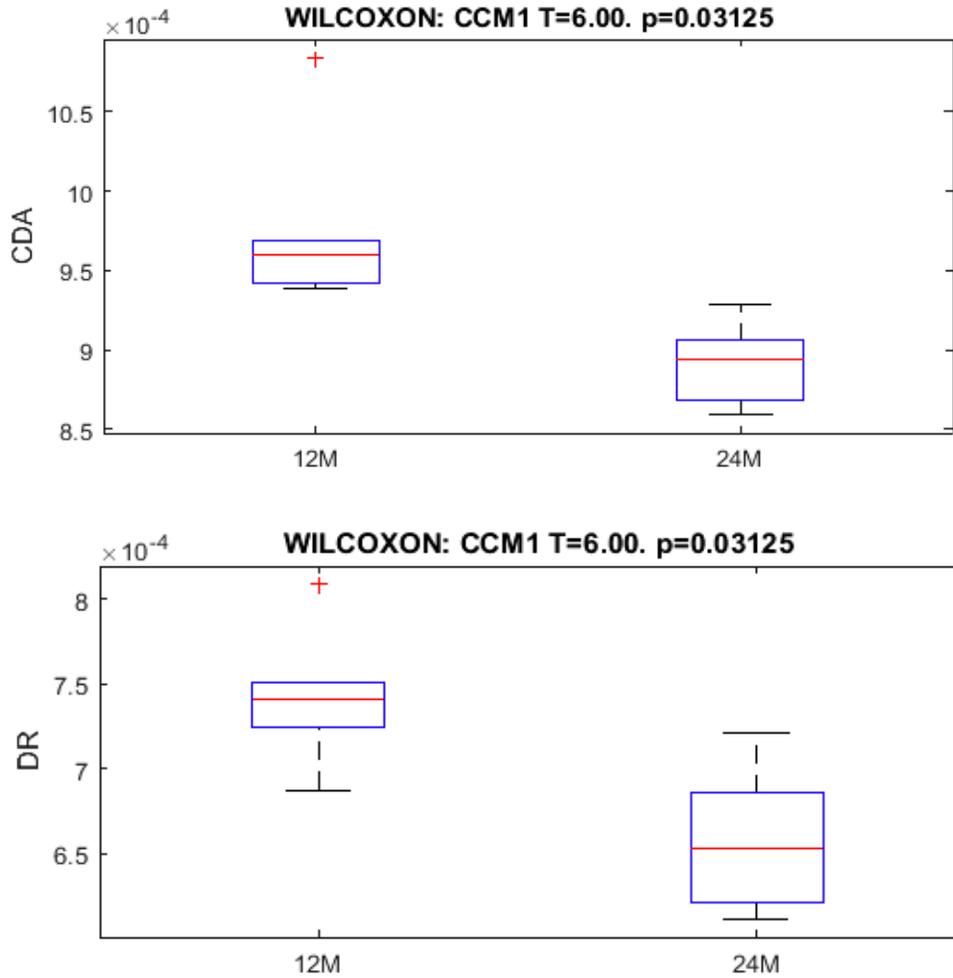


Figura 22. Resultados estudio longitudinal CCM1. Se muestran los boxplots significativos de CDA y DR, en CCM1 obtenidos en los niños con RCIU con TNH a los 12 meses y 24 meses.

También encontramos diferencias significativas en el CDA y DR, en las fibras de CC que llegan a M1 (CCM1)(Figura 22). Así como en el CDA, DA y DR en las fibras del CC que llegan al area premotora suplementaria (preSMA) (Figura 23).

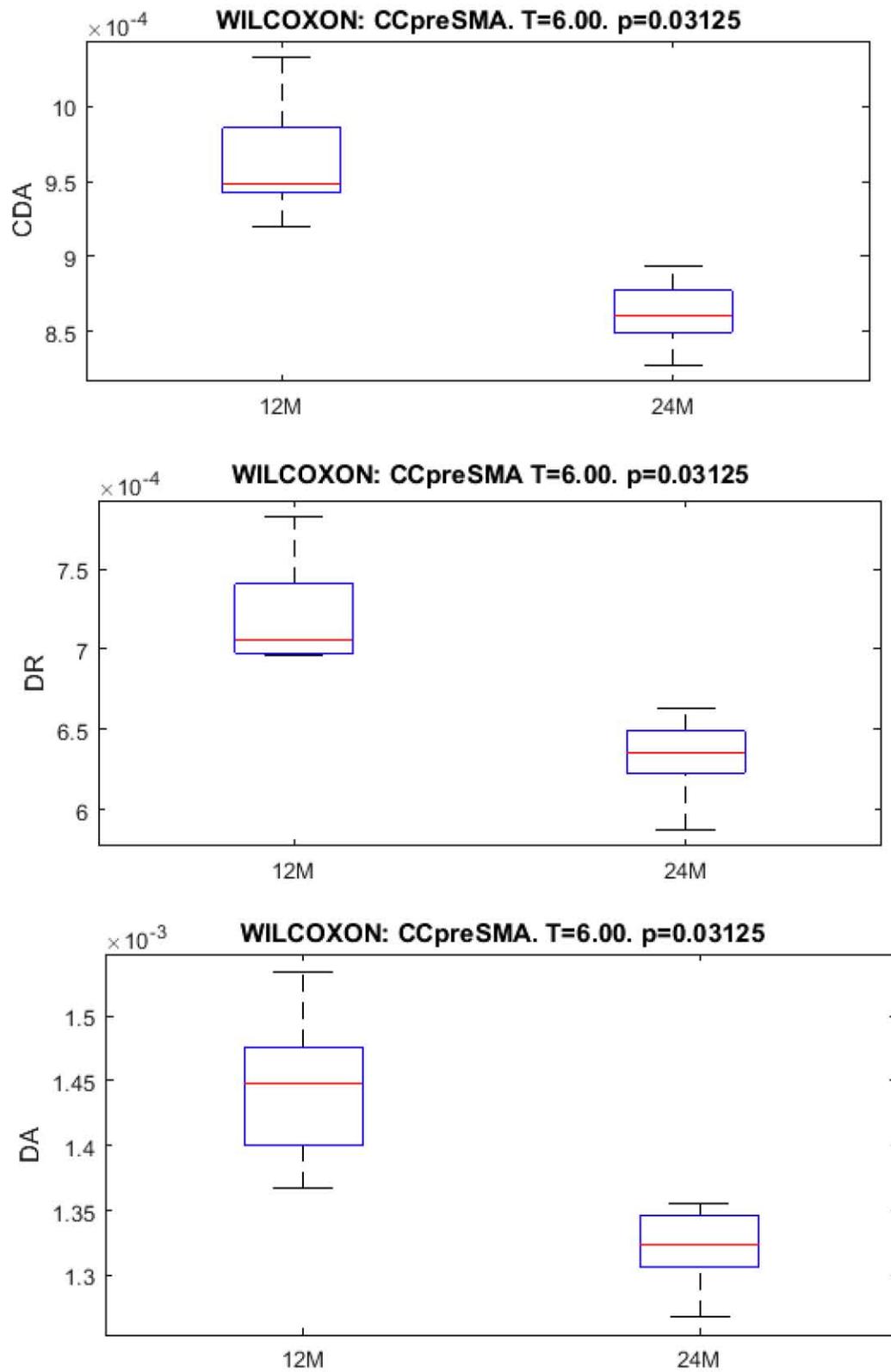


Figura 23. Resultados estudio longitudinal CCpreSMA. Se muestran los boxplots significativos de CDA, DR y DA, en CCpreSMA obtenidos en los niños con RCIU con TNH a los 12 meses y 24 meses.

Finalmente encontramos diferencias significativas en la DA en las fibras de CC que llegan a CCpreSMA, así como en la FA y DR en las fibras del CC que llegan al area motora suplementaria (CCSMA) (Figura 24). Estos hallazgos en su conjunto nos indican y confirman un proceso de maduración en el CC.

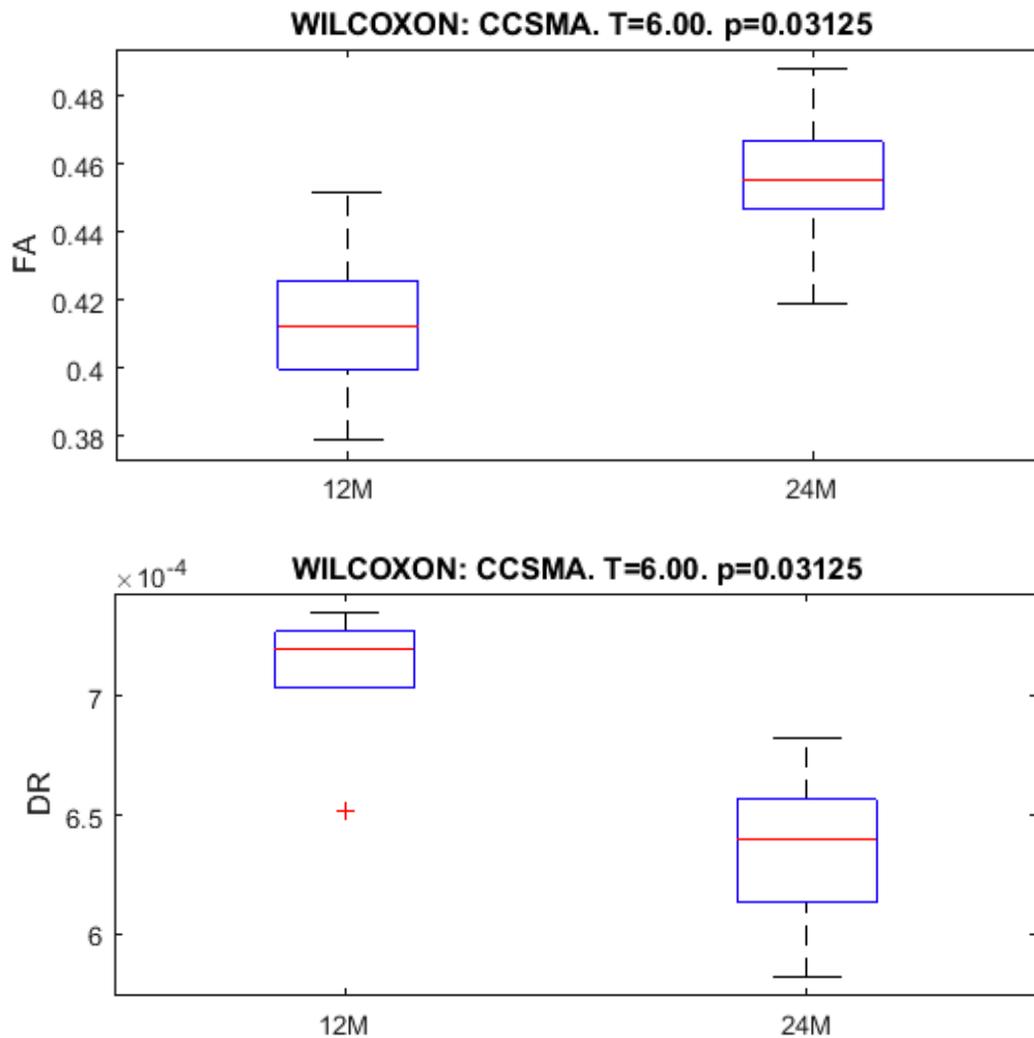


Figura 24 Resultados estudio longitudinal CCSMA. Se muestran los boxplots significativos en CCSMA obtenidos en los niños con RCIU con TNH a los 12 meses y 24 meses.

4.2 Tracto Corticoespinal (TCE).

Para el TCE, se obtuvo que la FA promedio del TCE derecho de 0.444 ± 0.020 y el TCE izquierdo 0.444 ± 0.015 en grupo CONTROL. En niños con RCIU con TNH Katona la FA del TCE derecho fue de 0.429 ± 0.019 y la del TCE izquierdo fue de 0.432 ± 0.025 . El resto de valores se resume en la tabla 9, la figura 25 y la figura 26. Sin embargo en este fascículo no encontramos diferencias significativas ni correlaciones con alguna variable clínica.

Variable	TCE Derecho Controles (n = 8)	TCE Izquierdo Controles (n = 8)	TCE Derecho RCIU con TNH (n = 17)	TCE Derecho RCIU con TNH (n = 17)
Fracción de anisotropía (FA)	0.444 ± 0.020	0.444 ± 0.015	0.429 ± 0.019	0.432 ± 0.025
Difusión Media (DM ó CDA)	$0.882 \times 10^3 \pm 0.0018$ $\times 10^3$	$0.886 \times 10^3 \pm 0.0020$ $\times 10^3$	$0.895 \times 10^3 \pm 0.0027$ $\times 10^3$	$0.900 \times 10^3 \pm 0.0035$ $\times 10^3$
Difusión Radial (DR)	$0.659 \times 10^3 \pm 0.0023 \times$ 10^3	$0.659 \times 10^3 \pm 0.0018 \times$ 10^3	$0.674 \times 10^3 \pm 0.0030$ $\times 10^3$	$0.676 \times 10^3 \pm 0.0037$ $\times 10^3$
Difusión Axial (DA)	$1.345 \times 10^3 \pm 0.0043 \times$ 10^3	$1.342 \times 10^3 \pm 0.0037 \times$ 10^3	$1.337 \times 10^3 \pm 0.0033$ $\times 10^3$	$1.348 \times 10^3 \pm 0.0050$ $\times 10^3$
Integridad (IN)	0.675 ± 0.048	0.672 ± 0.039	0.639 ± 0.055	0.643 ± 0.067

Tabla 9. Medidas cuantitativas obtenidas en el TCE. Se muestran los valores obtenidos en el TCE.

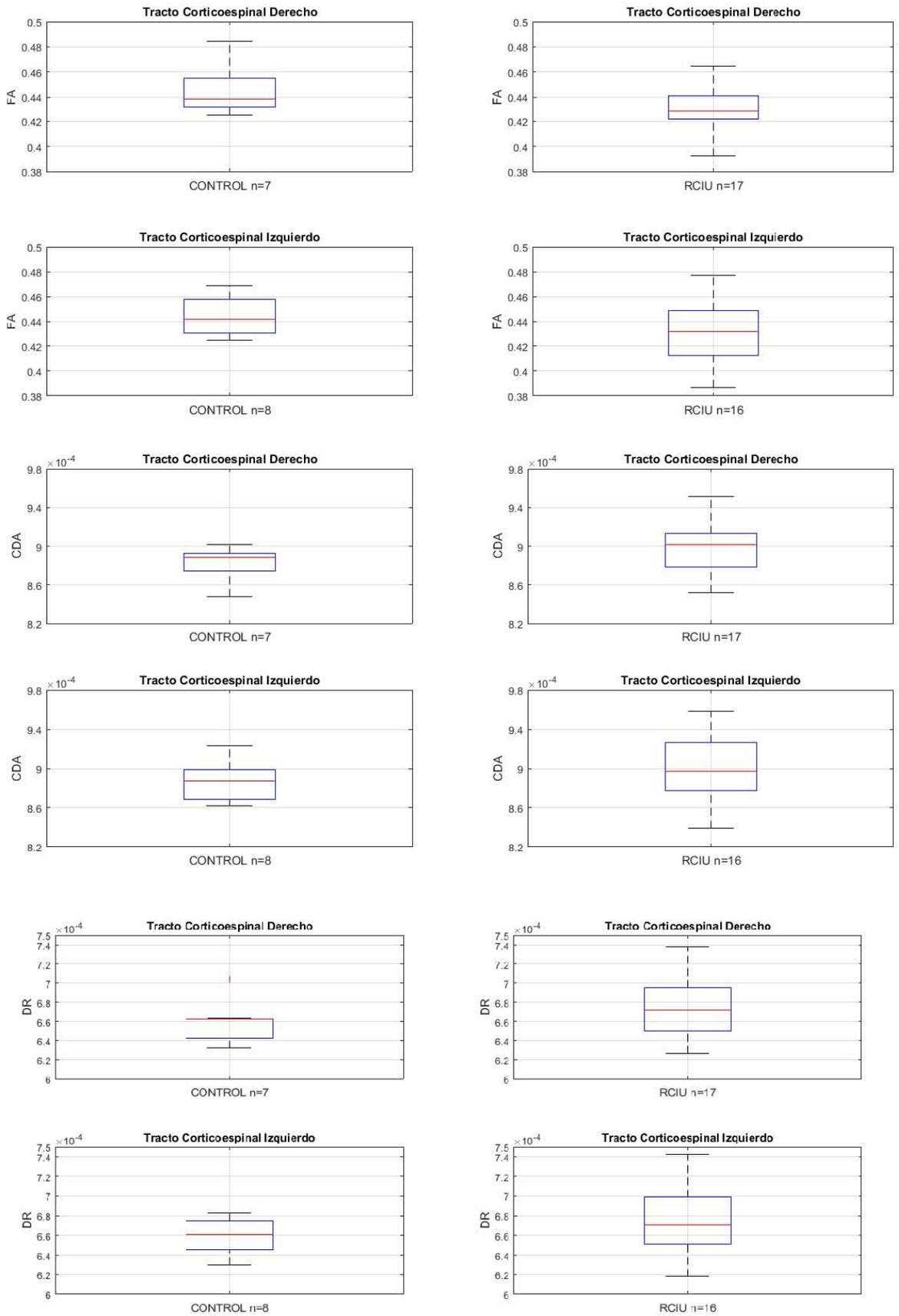


Figura 25. Boxplots de FA, CDA, DR del TCE. Se muestran los boxplots de las medidas cuantitativas (FA, CDA y DR) obtenidas en la tractografía del TCE derecho (TCED) e izquierdo (TCEI).

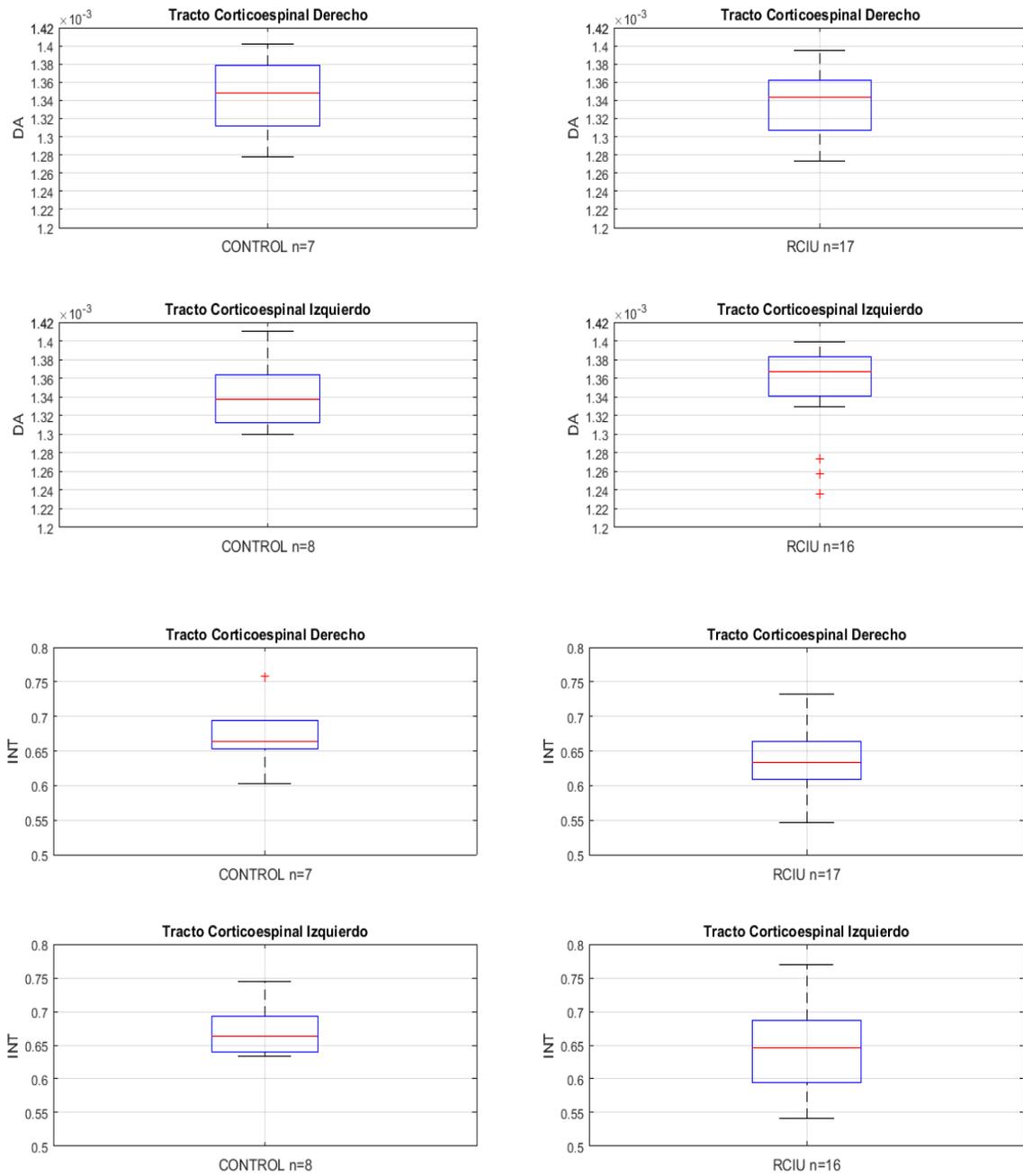


Figura 26. Boxplots de DA e INT del TCE. Se muestran los boxplots de las medidas cuantitativas (DA e Integridad) obtenidas en la tractografía del TCE derecho (TCED) e izquierdo (TCEI).

4.3 Red motora.

Finalmente se cuantificó la red motora descrita por Eixarch (2016). Para esta red, se obtuvo un valor de FA promedio de la red motora derecha de 0.375 ± 0.021 y de la red motora izquierda 0.372 ± 0.016 en grupo CONTROL. En niños con RCIU con TNH Katona la FA de la red motora derecha fue de 0.375 ± 0.016 y de la red motora izquierda fue de 0.372 ± 0.019 . El resto de valores se resume en la tabla 10 y en las figura 28 y 29.

Variable	Red Motora Derecha Controles (n = 8)	Red Motora Izquierda Controles (n = 8)	Red Motora Derecha RCIU con TNH (n = 17)	Red Motora Izquierda RCIU con TNH (n = 17)
Fracción de anisotropía (FA)	0.375 ± 0.021	0.372 ± 0.016	0.375 ± 0.016	0.372 ± 0.019
Difusión Media (DM ó CDA)	$0.893 \times 10^3 \pm 0.0034 \times 10^3$	$0.903 \times 10^3 \pm 0.0028 \times 10^3$	$0.887 \times 10^3 \pm 0.0028 \times 10^3$	$0.908 \times 10^3 \pm 0.0039 \times 10^3$
Difusión Radial (DR)	$0.705 \times 10^3 \pm 0.0035 \times 10^3$	$0.717 \times 10^3 \pm 0.00270 \times 10^3$	$0.704 \times 10^3 \pm 0.0036 \times 10^3$	$0.718 \times 10^3 \pm 0.0042 \times 10^3$
Difusión Axial (DA)	$1.269 \times 10^3 \pm 0.0049 \times 10^3$	$1.276 \times 10^3 \pm 0.0040 \times 10^3$	$1.265 \times 10^3 \pm 0.0038 \times 10^3$	$1.288 \times 10^3 \pm 0.0040 \times 10^3$
Integridad (IN)	0.5341 ± 0.0512	0.5201 ± 0.0373	0.5043 ± 0.1416	0.4589 ± 0.1919

Tabla 10. Medidas cuantitativas obtenidas en la red motora. Se muestran las medidas cuantitativas obtenidas en la tractografía de la red motora Eixarch.

Encontramos correlaciones en la red motora (Eixarch, 2016) entre la FA (red izquierda y red derecha), la DR (red izquierda) con el MDI y con un hito del neurodesarrollo (Figura 27).

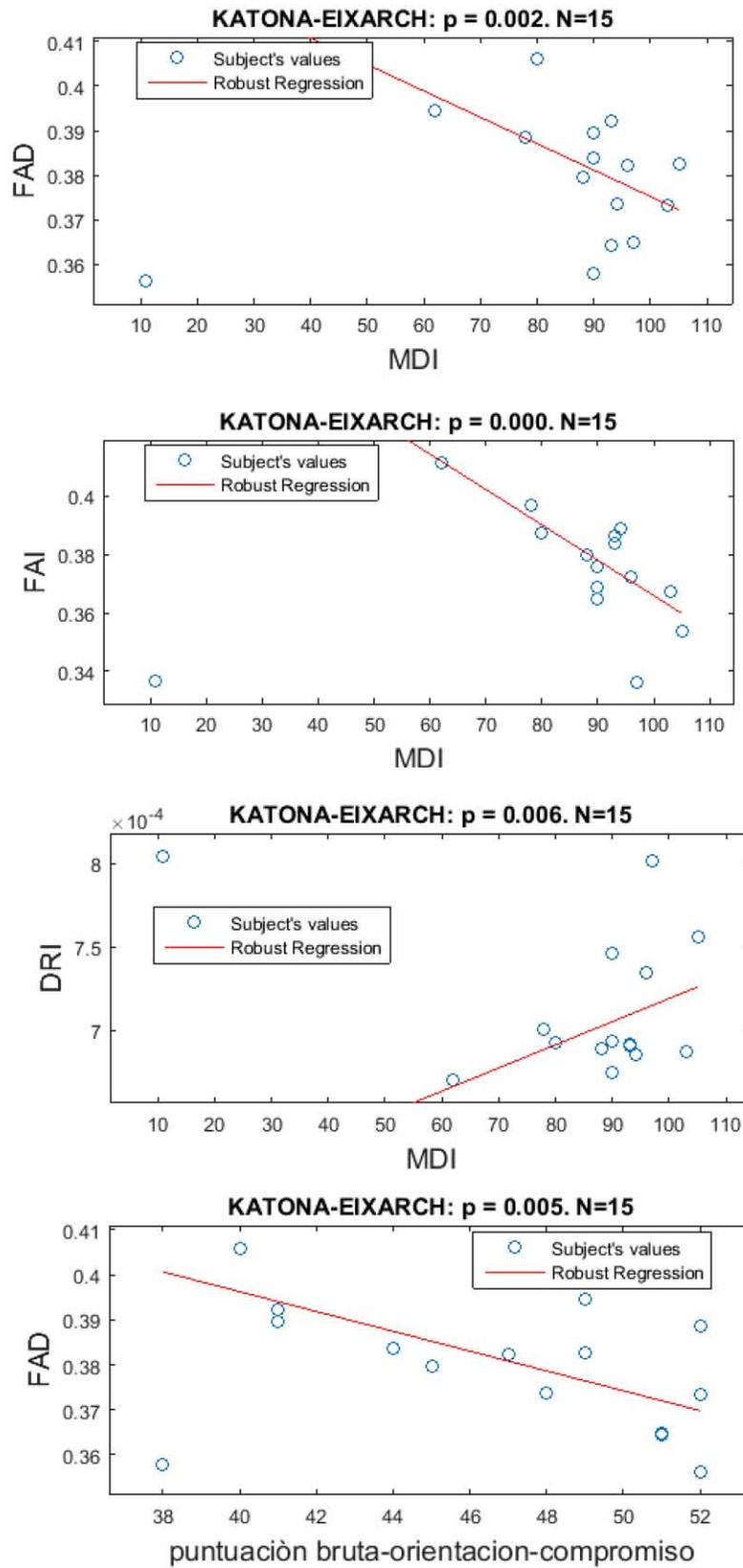


Figura 27. Correlaciones de la red motora. Se muestran las correlaciones entre el FAD, FAI y la DRI con el MDI así como la FAD con algunos hitos del neurodesarrollo.

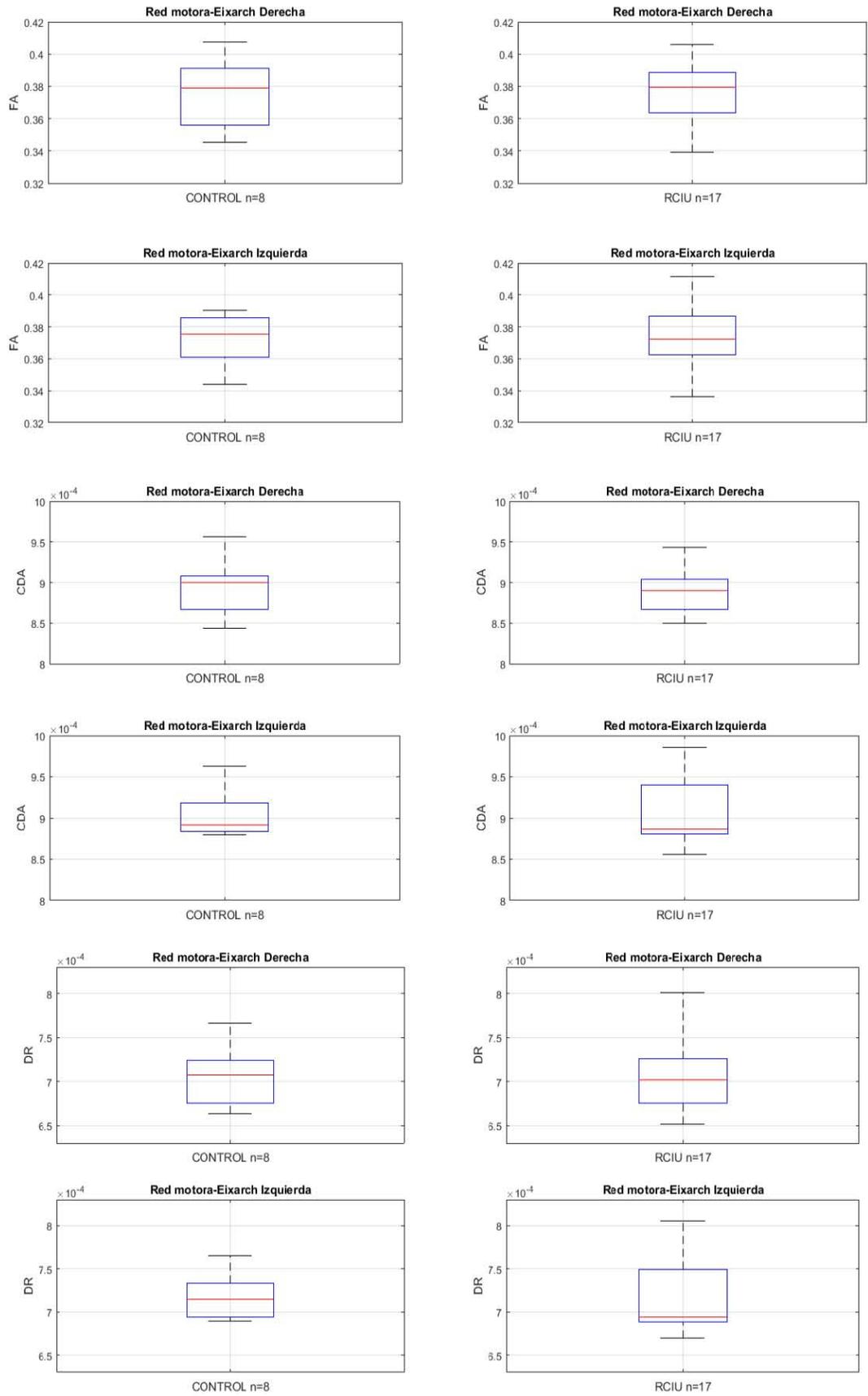


Figura 28. Boxplots de FA, CDA, DR de la red motora. Se muestran los boxplots de las medidas cuantitativas (FA, CDA, DR) obtenidas en la tractografía de la red motora.

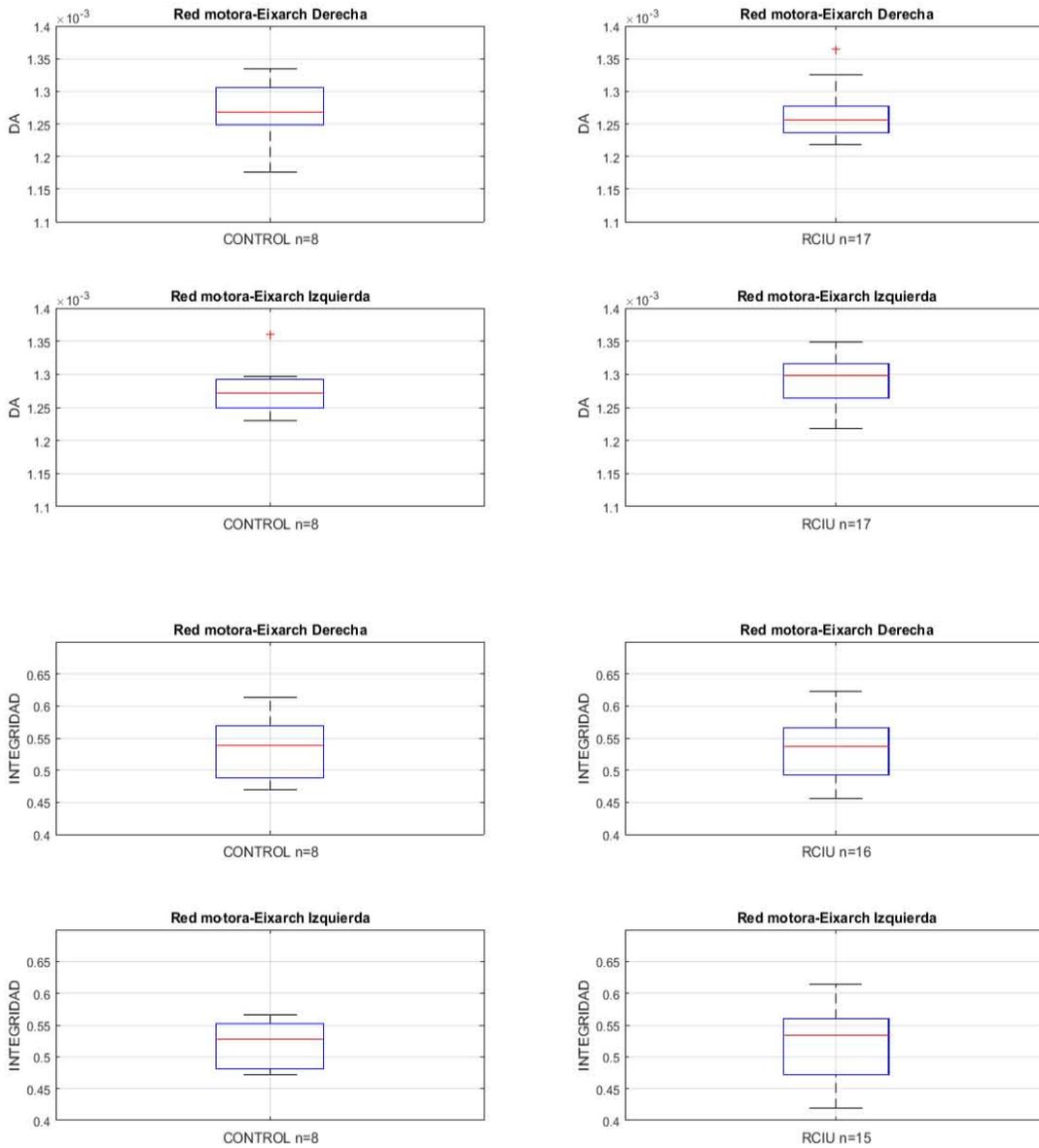


Figura 29. Boxplots de DA e INT de la red motora. Se muestran los boxplots de las medidas cuantitativas (DA, Integridad) obtenidas en la tractografía de la red motora.

4.4 Discusión

Como era esperado encontramos diferencias significativas entre los coeficientes psicomotores (PDI, MDI) de la prueba Bayley II entre controles y la muestra con RCIU y TNH Katona a los 12 meses de EC (Figura 30). Este hallazgo nos confirma que a los 12 meses de edad aún existen deficiencias psicomotoras en nuestra muestra, sin embargo aún es necesario hacer este análisis a los 2 y 8 años de edad para evaluar el efecto real de la terapia, según esta prueba.

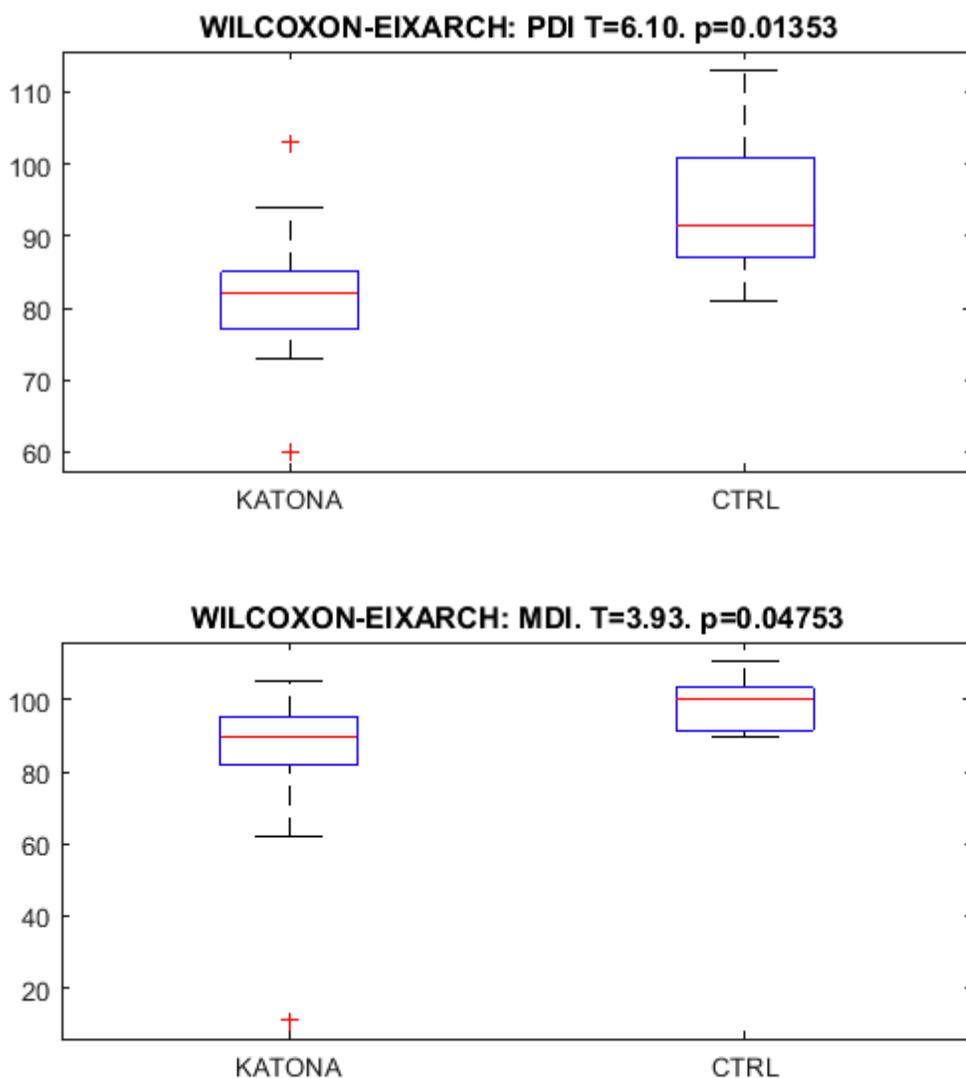


Figura 30. Boxplots de coeficientes psicomotores Bayley II. Se muestran los boxplots de los coeficientes psicomotores (PDI, MDI) obtenidos por medio de la prueba Bayley II a los 12 meses de EC.

También tenemos que destacar que en la práctica el uso del software *DTI-PREP* nos permitió eliminar todos los volúmenes mal adquiridos, sobre todo aquellos que presentaban movimiento entre las adquisiciones, esto en conjunto con las más de 26 direcciones adquiridas nos permitió estimar un tensor con bastante fidelidad. Mientras que la parcelación con el atlas de neonatos nos permitió tener una mejor consistencia y certeza al momento de hacer la tractografía del CC, el TCE y la red motora.

Como planteamos en la hipótesis el objetivo principal de este trabajo es conocer si la aplicación temprana de la TNH Katona en niños que tuvieron RCIU revierte los principales efectos que se han observado (Padilla, 2014 y Eixarch, 2016).

Para empezar Padilla nos dice que los lactantes con RCIU presentan una menor FA en el CC respecto a los controles. En nuestro estudio este hallazgo es similar al encontrado por Padilla ya que en nuestra muestra encontramos que el CC presenta una menor FA (Figura 19) en los lactantes con RCIU y TNH Katona respecto a la población control. Creemos que este mismo hallazgo en una muestra con terapia se puede explicar por la naturaleza y complejidad del CC ya que es una estructura que se ve influenciada por diferentes áreas y funciones cerebrales.

Es importante destacar que en el CC no hay diferencias significativas en las demás medidas cuantificadas (CDA, DR, DA e INT) por lo que podemos decir que los valores de DR comúnmente asociada al proceso de mielinización (Song, 2002) y la DA asociada a la organización de la fibra (Takashi, 2000) halladas en nuestro estudio nos dicen que estos procesos no se están viendo alterados.

Tenemos que tener en cuenta que una menor FA en esta edad, no significa necesariamente que la terapia no esté interviniendo en el CC, por lo que es necesario realizar en un futuro un análisis a las 24 meses, 48 meses y 96 meses para poder afirmar con mayor certeza estos hallazgos.

Otro factor que hay que tener en cuenta que puede alterar esta comparación de hallazgos es la diferencia de métodos, ya que Padilla utiliza la metodología TBSS para obtener estos hallazgos y en este estudio nosotros analizamos la tractografía completa del CC, por lo que también es recomendable hacer un análisis de tipo TBSS con las mismas condiciones técnicas de estudio.

Por otra parte es interesante que el CC en la población control encontró una correlación negativa entre la FA con los puntajes y porcentajes obtenidos de los hitos motores gruesos mientras también hubo una correlación positiva entre la FA y el hito de gateo (Figura 20).

Este hallazgo según los hitos del neurodesarrollo indicaría que a menor FA existe un mayor puntaje motor grueso obtenido y se requieren menos semanas para conseguir el gateo.

También en controles encontramos correlación positiva entre el CDA y la DR con los puntajes y porcentajes obtenidos de los hitos motores gruesos. Por lo que esto nos indicaría que a mayor CDA y DR en el CC mayor puntaje y porcentaje de hitos motores gruesos. Mientras que la DA solo presentó una correlación negativa con el puntaje motor fino, esto es muy interesante y nos indicaría que a menor DA mayor puntaje de los hitos motores finos.

En la submuestra de lactantes con RCIU y TNH Katona de (n=6) para el análisis longitudinal encontramos que la FA se incrementó significativamente en el CC de los 12 meses a los 24 meses. Mientras que el CDA, la DR y la DA disminuyeron significativamente, estos son hallazgos comúnmente encontrados en estudios longitudinales de poblaciones control con excepción de la disminución de la DA.

Rasmussen (2017) hipotetiza que antes y después de el nacimiento una FA que no cambia junto a un CDA y una DR que disminuyen comúnmente corresponden a un estado de pre-mielinización (Figura 31).

Esto es relevante por que en nuestro análisis longitudinal obtuvimos las fibras del CC que venían de las 6 diferentes regiones motoras (Archer, 2017) y encontramos que las fibras del CC que provienen del área Premotora Suplementaria (CCpreSMA) presentaban una menor CDA, DR y DA mientras que la FA no tenía diferencias (Fig. 23) por lo que se puede considerar que la FA no tuvo cambios, según lo propuesto por (Rasmussen 2017) esto nos indicaría que esta área presenta un estado de premielinización.

Por otro lado también es muy interesante que las fibras del CC provenientes del Área Motora Suplementaria (CCSMA) (Figura 24) presentaron un aumento en la FA y una disminución significativa de la DR, con una DA sin cambios, esta serie de cambios según (Rasmussen 2017) corresponden al proceso de mielinización pura o verdadera.

Las fibras provenientes del área motora primaria (CCM1) presentan un menor CDA y una menor DR, pero con una FA y DA sin cambios (Figura 22), esto no representa ninguna de las 2 condiciones que propone (Rasmussen, 2017).

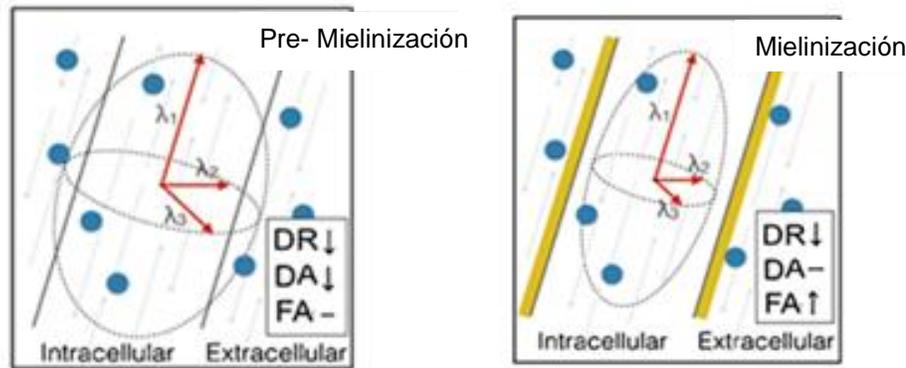


Figura 31. Mecanismos de pre y mielinización. Se muestran los comportamientos propuestos por Rasmussen, en los mecanismos de pre-mielinización y de mielinización pura observados por difusión. En la premielinización la FA se mantiene constantes mientras las DR y la DA disminuyen. En el estado de mielinización pura la DA se mantiene constante mientras que la FA aumenta y la DR disminuye (Modificado de Rasmussen, 2017).

Por otra parte el TCE, fue evaluado con el fin de analizar la integridad de esta vía motora principal que incluye la cápsula interna. Sin embargo, no encontramos ninguna diferencia significativa entre controles y la población con RCIU y TNK, este hallazgo puede interpretarse cómo que la terapia estaría normalizando los valores entre los controles y la población con RCIU-TNK en esta vía. Sin embargo esto no se puede considerar como un hallazgo final, ya que sería necesario evaluar los valores de esta vía en una población mexicana con RCIU y que no llevase ninguna terapia para confirmar este hallazgo.

Consideramos que uno de los factores que también puede explicar este hallazgo se debe a que esta vía concluye su maduración a los 8 años de edad. Además de que sería interesante hacer un análisis en diferentes niveles de esta vía, es decir hacer comparaciones a nivel del tallo cerebral, a nivel de la cápsula interna y a nivel de la corteza para observar si en cada una de los niveles de esta vía presentan cambios.

Como explicamos en la metodología también reconstruimos la red motora que describe Eixarch (2016) con el fin de comparar nuestros hallazgos con los de una población que presentó RCIU y no llevó terapia. Pero los valores de FA obtenidos en nuestras poblaciones fueron 0.05 mayores que lo reportado por Eixarch (Figura 32 y Tabla 10). Estas diferencias en los valores se pueden explicar debido al uso de diferentes resonador, a las diferentes marcas de resonador, a las diferencias en los valores de adquisición, a las diferentes poblaciones y al software.

Nosotros no encontramos diferencias entre la red motora de nuestros controles y lactantes con TNK lo que podría sugerir también un efecto normalizador de la terapia en esta red. Pero también encontramos una correlación robusta entre los valores de FA de la red motora izquierda y derecha con el coeficiente motor de la prueba Bayley II (MDI) en la población con RCIU y TNK. Esto contrasta con la correlación positiva observada entre la FA con el MDI en las poblaciones con RCIU del artículo de Eixarch, 2016. Lo que podría indirectamente indicarnos que los lactantes que presentan un valor cercano a 0.35 de FA a los 12 meses de edad en esta vía tendrán mayores probabilidades de presentar un mayor puntaje en la prueba motora de la prueba Bayley II.

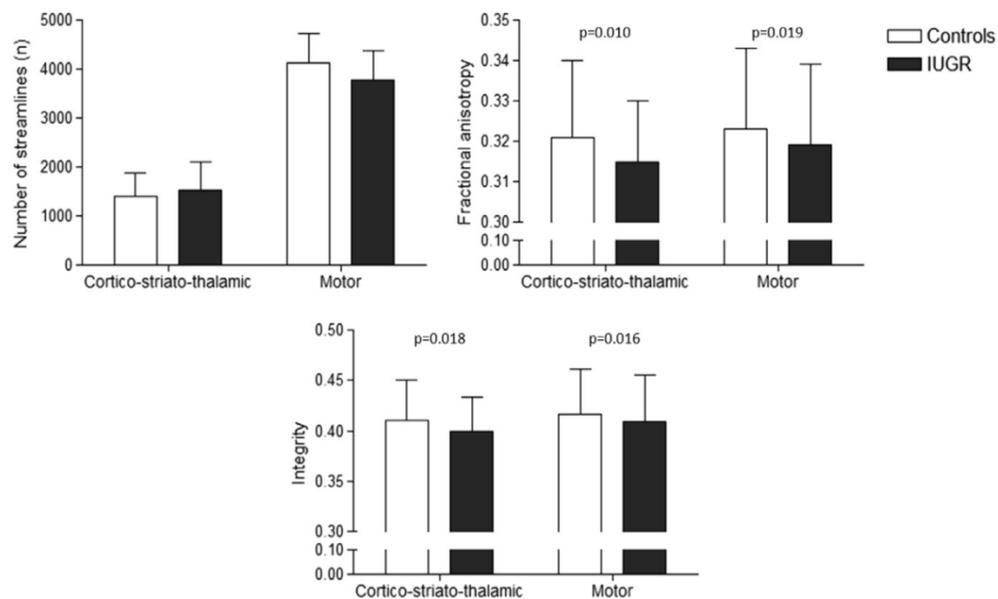


Figura 32. Resultados estudio Eixarch 2016. Se muestran los valores de FA e integridad axonal en un estudio de niños con RCIU sin TNH, como referencia de los valores normales (Tomado de Eixarch, 2016)

4.5 Limitantes

Nuestro trabajo aún presenta diferentes aspectos por resolver y mejorar, de entre ellos hay que tener en cuenta las debilidades que presenta el modelo del tensor sobre todo en regiones de cruce. Además el hecho de no poder corregir las distorsiones geométricas complicaba la correcta parcelación de algunas estructuras del lóbulo occipital, sin embargo, no requerimos de ninguna de estas estructuras en este estudio, pero sería bueno mejorar estos para estudios que involucren la parcelación de estas áreas.

También nos faltó contar con una muestra de RCIU sin terapia con el fin de conocer el efecto real de la terapia, sin embargo esto representa un dilema bioético. También sería interesante otra muestra con BPEG con el fin de conocer los daños que provoca la prematuridad. Idealmente sería bueno aumentar la n de la muestra transversal, longitudinal y de controles.

Además de que sería muy interesante hacer un análisis TBSS de MB cómo el de (Barnett, 2018 y Padilla, 2014) e incluso hacer un estudio que evalué el CDA como el de Arthurs (2017) para conocer más sobre los efectos de la terapia. Consideramos que también se puede considerar la posibilidad de evaluar mas tractos como el TCE que llega al área primaria sensorial (S1) y el tracto corticoreticular (TCR). Finalmente sería interesante llevar a cabo un análisis de la conectividad funcional por medio de las imágenes obtenidas en estado de reposo.

4.6 Conclusiones

El uso de atlas es una gran herramienta para generar análisis de ID mas consistentes. Además de que el modelo del tensor aún ofrece una gran cantidad de medidas cuantitativas que nos ofrecen una gran cantidad de información sobre la microestructura de la MB.

Podemos concluir que los lactantes con RCIU y que llevaron TNK a los 12 meses de EC presentan un menor FA en el CC. También es posible que exista una relacion entre una menor FA en el CC y presentar gateo temprano. También encontramos que en lactantes con RCIU-TNK en el CC aumenta la FA y disminuyen la CDA,DR, DA, por lo que podemos decir que esta población bajo terapia presenta un neurodesarrollo normal de esta estructura.

Existe una serie de cambios en la diferentes areas motoras del CC que pueden ser en respuesta a la patalogia y la terapia, nos hace falta diseñar un estudio que pueda dilucidar de mejor manera estos datos. Tampoco encontramos ninguna diferencia en el TCE, sin embargo aún desconocemos como se encuentra la cápsula interna en esta población. En lo que respecta a la red motora nos parece indicar que el efecto de la terapia normaliza los valores cuantitativos obtenidos por ID a los 12 meses de EC. Pese a todos estos hallazgos no tenemos información suficiente para determinar el efecto de la terapia, pero nos comprueba la gran plasticidad del cerebro en estas edades.

CAPÍTULO 5. ANEXO

5.1 Tabla de abreviaturas

AAL = Atlas etiquetado anatómico.	LCR = Líquido cefalorraquídeo.
AMS = Área Motora Suplementaria	LMB = Lesión de la materia blanca.
BACI = Brazo anterior de la cápsula interna.	M1 = Área Motora Primaria
BPCI = Brazo posterior de la cápsula interna.	MB = Materia Blanca.
BPEG = Bajo Peso para Edad Gestacional.	MG = Materia Gris.
CC = Cuerpo Calloso.	PC = Parálisis cerebral.
CDA = Coeficiente de Difusión Aparente.	RCIU = Restricción del Crecimiento Intrauterino.
CE = Cápsula externa.	RF = Radiofrecuencia.
CI = Cápsula interna contiene BPCI y BACI.	RI = Región de interés o semilla.
CSO = Centro Semioval.	RM = Resonancia Magnética
DA = Difusión Axial.	RM-f = Resonancia Magnética Funcional.
DM = Difusividad Media.	RO = Radiaciones ópticas.
DR = Difusión Radial	SG = Semanas de Gestación.
EET = Edad Equivalente de término.	TBSS = <i>Tract Based Spatial Statistical</i> .
EG = Edad Gestacional.	TCB = Tracto Cortico-Bulbar.
FA = Fracción de Anisotropía.	TCE = Tracto Cortico-espinal.
HMAT = <i>Human Motor Area Template</i> .	TD = Tensor de Difusión.
ID = Imágenes ponderadas a difusión.	TNH = Terapia Neuro-habilitatoria.
IN = Integridad.	UM = Última menstruación.

5.2 Figuras suplementarias



Figura A1. Maniobras para cambiar de postura. (7) Rodando sobre una manta. (8) Rodando con soporte para la cabeza. (9) Darse media vuelta. (10) Mantenerse sentado con cuatro puntos de apoyo. (11) Estar arrodillado hasta pararse (Tomado Barrera, et al 2015,).



Figura A2. Maniobras de arrastre. (12) Arrastre horizontal elemental. (13) Arrastre hacia abajo. (14) Arrastre hacia arriba en un tobogán. (15) Arrastrarse de rodillas. (Tomado Barrera, et al 2015).



Figura A3. Maniobras de arrastre. (16) Arrastre asistido de primaria. (17) Arrastre asistido modificado. (18) Arrastrándose con soporte lateral. (19) Arrastre con soporte de pierna. (20) Arrastre en un plano ascendente. (21) Arrastre con un deslizamiento hacia abajo. (22) Arrastrándose por las escaleras. (Tomado Barrera, et al 2015).



Figura A4. Maniobras de la marcha. (23) Caminata elemental. (24) Caminata elemental en tobogán ascendente. (Tomado Barrera, et al 2015).

5.3 Índice de Figuras

#Figura		Página
1	Deficiencias estructurales y funcionales en niños con RCIU.....	11
2	Entrenamiento terapéutico con el método Katona.....	15
3	Tracto Corticoespinal ventral y lateral.....	20
4	Cortezas Motoras y Sensoriales.....	21
5	Entradas subcorticales a las cortezas motoras.....	23
6	Diferentes contrastes estructurales T1 y T2.....	25
7	Imágenes ponderadas a difusión.....	26
8	Difusión isotrópica y anisotrópica.....	27
9	Mapa de FA y parcelación cerebral con atlas JHU- <i>neonate</i>	30
10	Diferentes valores de anisotropía en el cerebro durante desarrollo.	34
11	Preprocesamiento de imágenes y reporte de artefactos.....	44
12	Human Motor Area Template.....	45
13	Tractografía de Cuerpo Calloso.....	46
14	Tractografía de Tracto Cortico-espinal.....	47
15	Tractografía de Red Motora.....	47
16	Análisis estadístico de regresiones robustas.....	48
17	Boxplots de FA, CDA, DR del CC.....	50
18	Boxplots de DA e INT del CC.....	51
19	Diferencias significativas en CC.....	52
20	Correlaciones del CC con hitos.....	53
21	Resultados estudio longitudinal CC.....	54
22	Resultados estudio longitudinal CCM1.....	55
23	Resultados estudio longitudinal CCpreSMA.....	56
24	Resultados estudio longitudinal CCSMA.....	57
25	Boxplots de FA, CDA, DR del TCE.....	59
26	Boxplots de DA e INT del TCE.....	60
27	Correlaciones de la red motora.....	62
28	Boxplots de FA, CDA, DR de la red motora.....	63
29	Boxplots de DA e INT de la red motora.....	64
30	Boxplots de coeficientes psicomotores Bayley II.....	65
31	Mecanismos de pre y mielinización.....	68
32	Resultados estudio Eixarch 2016.....	69

5.4 Índice Tablas

#Tabla		Página
1	Clasificación de tipos de RCIU.....	13
2	Hitos motores gruesos y finos.....	17
3	Atlas cerebrales neonatales y lactantes.....	32
4	Características de estudios de ID en prematuros.....	36
5	Características de estudios de ID en RCIU.....	38
6	Información clínica y volumetría.....	42
7	Puntajes de prueba Bayley II.....	43
8	Medidas cuantitativas obtenidas en el CC.....	49
9	Medidas cuantitativas obtenidas en el TCE.....	55
10	Medidas cuantitativas obtenidas en la red motora.....	58

5.5 Pre-procesamiento

Con la terminal y con el software Mrtrix realizar:

```
1) mrconvert 38657.nii dti.mif -fslgrad bvecs bvals
```

38675.nii es el número de estudio de la adquisición de difusión del paciente d-RM y en este paso se convierte de formato .niifti a .mif

```
2) mrconvert dti.mif limpio.mif -force -coord 3
0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,2
8,29,30,31,32,33,34,35,36
3) mrview limpio.mif
```

En estos pasos eliminamos manualmente los volúmenes mal adquiridos y revisamos###

```
4) dwidenoise limpio.mif denoise.mif -noise noise.mif -force
5) mrcalc limpio.mif denoise.mif -subtract res.mif
6) mrview res.mif
```

En estos pasos eliminamos el ruido

```
7) dwipreproc denoise.mif preproc.mif -rpe_none -pe_dir AP -force
8) mrview preproc.mif
```

En estos pasos hacemos el preprocesamiento general de la difusión corrigiendo las corrientes de Foucault, el movimiento durante la adquisición e indicamos que no haga top up para corregir las distorsiones geométricas ya que no contamos con la imagen reversa necesaria para hacer esto y lo recomendable es no hacerlo.

```
9) dwi2mask preproc.mif mask.mif -force
10) mrview mask.mif -force
```

Aquí realizamos la máscara de nuestras imágenes de difusión y la revisamos para que este bien hecha, en caso de no estarlo corregir manualmente este paso es importante para ofrecer que nuestro análisis incluya solamente el cerebro, disminuir el desgaste de procesamiento y por qué el comando dwibias lo requiere.###

```
11) dwibiascorrect preproc.mif bias.mif -fsl -mask mask.mif -force
```

Finalmente realizamos la corrección de campo polarizado con ayuda de FSL

Es importante destacar que no se pudo hacer el procesamiento que incluye el *TOP UP* debido a la carencia del mapa de campo en nuestra adquisición y por ende no pudimos corregir las características distorsiones geométricas del lóbulo temporal y occipital de las imágenes de difusión, sin embargo aunque aún se puede implementar el uso de una T1 para realizarlo, lo más recomendable es no hacerlo (Wang 2017).

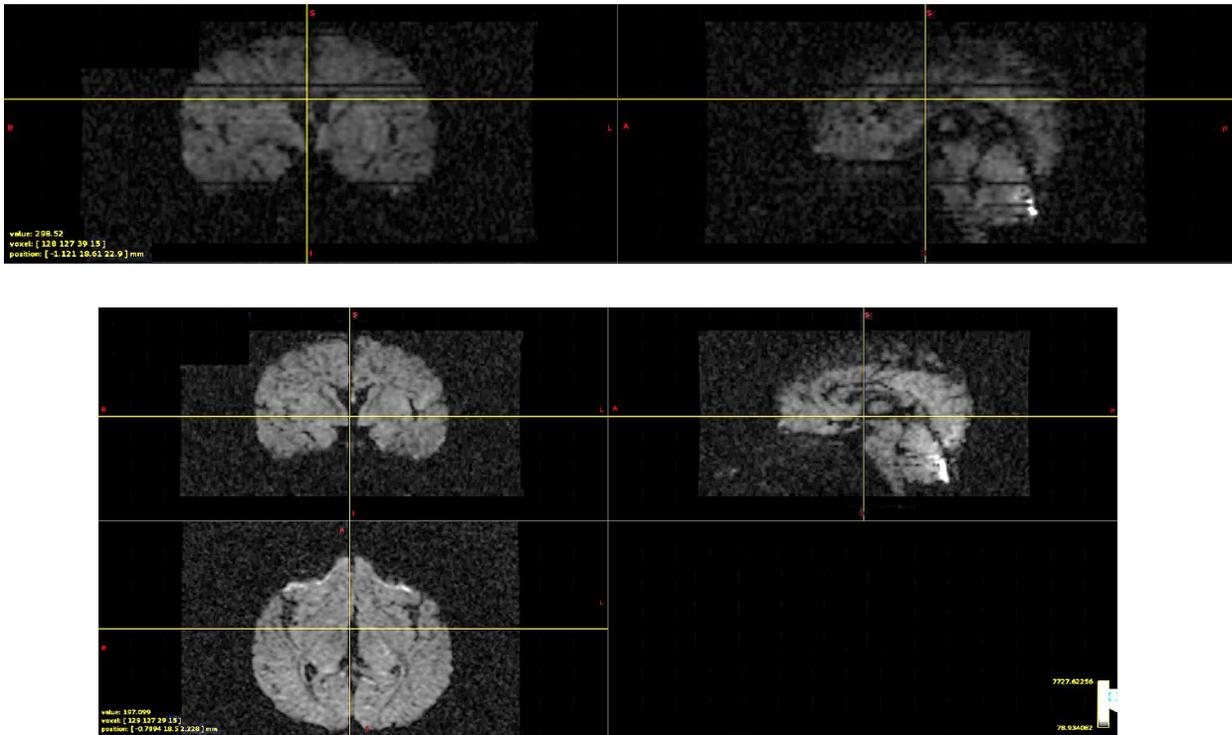


Figura A5. Se observa arriba un volumen mal adquirido, mientras que abajo se observa cómo se reemplaza con el siguiente volumen.

5.6 Preprocesamiento de imágenes T1 y T2

Para empezar con Mrtrix

- 1) `dwiextract -bzero bias.mif b0.nii -force`
- 2) `mrview b0.nii`

Se extrae la imagen b=0 del sujeto para poder usarla en el correregistro

Después con el software SPM

- 3) `Coregister:Estimate (Reference Image= b0.nii,Source Image=T1.nii)`
- 4) `mrview T1.nii overlay bo.nii (con Mrtrix)`
- 5) `Old Segment (output files=T1.nii [corregistrada], tissue probability maps=Los que trae por default spm gm.nii wm, csf...) y vamos a obtener c1.nii,c2,c3,seginv_sn.mat,seg_sn.mat`
- 6) `Old Normalise: Write (Parameter File=seginv_sn.mat, Image to write=aal.nii[aal de Shi])`
- 7) Vamos a tener un archivo llamado `winfant-lyr-aal.nii` en la carpeta del atlas de shi, pasarlo a carpeta `preproc` del paciente.

Se correregistra la imagen b=0 y la T1, revisamos que el correregistro sea correcto, Segmentamos con la T1 correregistrada, Normalizamos con la segmentación inversa y parcelamos con el atlas `aal.nii`

5.7 Procesamiento, estimación del tensor y tractografía.

- 1) `dwi2tensor -mask mask.mif bias.mif tensor.mif -force`

Se calcula el tensor

- 2) `tensor2metric -adc adc.mif -fa fa.mif -ad ad.mif -rd rd.mif -vector V1.mif tensor.mif -force`

Se calculan los mapas y las medidas cuantitativas propias del tensor FA, CDA, DR, DA y mapa de vectores.

- 3) `mrview fa.mif -force`

Por ejemplo si vamos a hacer el cuerpo calloso:

- 4) `tckgen -algorithm tensor_det -seed_image wCuerpoCalloso.nii -mask mask.mif bias.mif CC.tck -cutoff 0.2 -angle 60 -force -exclude wexcludeCC.nii`

Se calcula el tracto de manera determinística, colocando nuestra RI con un umbral de FA = 0.2, 60°, las regiones de exclusión y la máscara.

- 5) `mrview fa.mif -tractography.load CC.tck`

Observamos el tracto

- 6) `tckmap CC.tck CCcount.mif -template fa.mif -force`
- 7) `mrstats -mask CCcount.mif fa.mif -output mean -output std -output count`
- 8) `mrstats -mask CCcount.mif adc.mif -output mean -output std`
- 9) `mrstats -mask CCcount.mif rd.mif -output mean -output std`
- 10) `mrstats -mask CCcount.mif ad.mif -output mean -output std`

Calculamos el promedio de las diferentes medidas cuantitativas del tensor FA, CDA, DR, DA a lo largo del tracto

5.8 Bibliografía

1. Adams E, Chau V, Poskitt KJ et al (2010) Tractography-based quantitation of corticospinal tract development in premature newborns. *J Pediatr* 156:882–888.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.030
2. Aeby A, Liu Y, De Tiège X et al (2009) Maturation of thalamic radiations between 34 and 41 weeks' gestation: a combined voxelbased study and probabilistic tractography with diffusion tensor imaging. *AmJNeuroradiol* 30:1780–1786. doi:10.3174/ajnr.A1660
3. Anjari M, Srinivasan L, Allsop JM et al (2007) Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *NeuroImage* 35:1021–1027. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.035
4. Arango Gómez Fernando, Grajales Rojas Julián, (2010) Restricción del crecimiento intrauterino, volumen 9 CCAP.
5. Arcangeli, T., Thilaganathan, B., Hooper, R., Khan, K. S., & Bhide, A. (2012). Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40(3), 267-275.
6. Archer, D. B., Vaillancourt, D. E., & Coombes, S. A. (2017). A Template and Probabilistic Atlas of the Human Sensorimotor Tracts using Diffusion MRI, 1–15. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhx066>
7. Arthurs, O. J., Rega, A., Guimiot, F., Belarbi, N., Rosenblatt, J., & Biran, V. (2017). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the fetal brain in intrauterine growth restriction, (September 2016), 79–87. <http://doi.org/10.1002/uog.17318>.
8. Ashburner, J., and Friston, K. J. 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7: 254–266.
9. Ball G, Boardman JP, Rueckert D et al (2012) The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex* 22:1016– 1024. doi:10.1093/cercor/bhr176.
10. Barnett, M. L., Tumor, N., Ball, G., Chew, A., Falconer, S., Aljabar, P., ... Counsell, S. J. (2018). *NeuroImage*: Clinical Exploring the multiple-hit hypothesis of preterm white matter damage using diffusion MRI. *NeuroImage: Clinical*, 17(October 2017), 596–606. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.017>.
11. Barrera-Reséndiz J.E. *Terapia Neurorehabilitatoria*, 1st ed., Ediciones UNAM, México, 2010
12. Barrera-Reséndiz J.E., C. Carrillo-Prado, M.C. Pedraza-Aguilar, M.E. Juárez-Colín, F.J. Martínez-Matehuala, T. Harmony, Description of the principal maneuvers of Katona's neurorehabilitatory treatment as an early intervention program for perinatal brain damage infants. Data in brief Submitted 2015.
13. Baschat, A. A., Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. (2013). Neurodevelopment after Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther, E-pub ahead of print*.
14. Baschat AA (2014). Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 36, 136–142.
15. Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI *J Magn Reson B* 111:209–219.
16. Batalle D, Muñoz-Moreno E, Tornador C, Bargallo N, Deco G, Eixarch E, Gratacos E. Altered resting-state whole-brain functional networks of neonates with intrauterine growth restriction. *Cortex*. 2016 Apr;77:119-31. doi: 10.1016/j.cortex.2016.01.012. PubMed PMID: 26927726.
17. Batalle, D., Eixarch, E., Figueras, F., Muñoz-Moreno, E., Bargallo, N., Illa, M., . . . Gratacos, E. (2012). Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage*, 60(2), 1352-1366.
18. Batalle, D., Muñoz-Moreno, E., Figueras, F., Bargallo, N., Eixarch, E., & Gratacos, E. (2013). Normalization of similarity-based individual brain networks from gray matter MRI and its association with neurodevelopment in infants with intrauterine growth restriction. *Neuroimage*, 83, 901-911.
19. Baylely 1993. *Baylely Scales of Infant Development- Second Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
20. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A & Golan A (2000). Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 182, 198–206.
21. Beukers, F., Aarnoudse-moens, C. S. H., Weissenbruch, M. M. Van, Ganzevoort, W., Goudoever, J. B. Van, & Wassenaer-leemhuis, A. G. Van. (2017). Fetal Growth Restriction with Brain Sparing: Neurocognitive and Behavioral Outcomes at 12 Years of Age. *The Journal of Pediatrics*, 188, 103–109.e2. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.003>
22. Bisdas S, Bohning DE, Besenski N et al (2008) Reproducibility, inter rater agreement, and age-related changes of fractional anisotropy measures at 3T in healthy subjects: effect of the applied b-value. *Am J Neuroradiol* 29:1128–1133. doi:10.3174/ajnr.A1044
23. Blair E (2000). Paediatric implications of IUGR with special reference to cerebral palsy. In: *Intrauterine Growth Restriction Aetiology and Management*, ed. Kingdom J & Baker P, pp 351–366. Springer.
24. Bonekamp D, NAGAE LM, Degaonkar M et al (2007) Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *NeuroImage* 34:733–742. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.020.

25. Cabezas M, Oliver A, Lladó X et al (2011) A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images. *Comput Methods Prog Biomed* 104:e158–e177. doi:10.1016/j.cmpb.2011.07.015
26. Capute AJ, Accardo PJ, Vining EPG, Rubenstein JE, Harryman S (1978) *Primitive Reflex Profile*. Baltimore: University Park Press.
27. Catani Marco, Thiebaut de Schotten Michel. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008 doi:10.1016/j.cortex.2008.05.004
28. Chase HP, Welch NN, Dabiere CS, Vasani NS & Butterfield LJ (1972). Alterations in human brain biochemistry following intrauterine growth retardation. *Pediatrics* **50**, 403–411
29. Chauhan SP & Magann EF (2006). Screening for fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* **49**, 284–294.
30. Collins, D.L., Zijdenbos, A.P., Kollokian, V., Sled, J.G., Kabani, N.J., Holmes, C.J., Evans, A.C., 1998. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans. Med. Imaging* 17, 463–468.
31. Conturo TE, Lori NF, Cull TS et al (1999) Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:10422–10427.
32. Cordero-Grande, L., Hughes, E.J., Hutter, J., Price, A.N., Hajnal, J.V., 2017. Threedimensional motion corrected sensitivity encoding reconstruction for multi-shot multi-slice MRI: application to neonatal brain imaging. *Magn Reson Med*.
33. Dean JM, McClendon E, Hansen K et al (2013) Prenatal cerebral ischemia disrupts MRI-defined cortical microstructure through disturbances in neuronal arborization. *Sci Transl Med* 5:168ra7. doi:10.1126/scitranslmed.3004669
34. De Bie HM, Oostrom KJ, Boersma M, et al. Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age. *PLoS One* 2011;6:e24116.
35. de Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM et al (2012) Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 54:313–323. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04216.x
36. Derek B. Archer¹, David E. Vaillancourt and Stephen A. Coombes; Cerebral Cortex A Template and Probabilistic Atlas of the Human Sensorimotor Tracts using Diffusion MRI, May 2018;28: 1685–1699 doi: 10.1093 Publication Date: 14 March 2017 Original Article.
37. de Onis M, Blossner M & Villar J (1998). Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* **52**(Suppl 1), S5–S15.
38. Dubois J , Haene-Lambertz G , Perrin M , Mangin JF , Cointepas Y , Duchesnay E , Le BD , Hertz-Pannier L (a) (2008). Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed non-invasively by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 29 : 14 – 27 .
39. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, et al. (b) Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008;131:2028-41.
40. Dudink J, Lequin M, Pul C et al (2007) Fractional anisotropy in white matter tracts of very-low-birthweight infants. *Pediatr Radiol* 37:1216–1223. doi:10.1007/s00247-007-0626-7
41. Egana-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Gratacos E. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:126.e1-8.
42. Egana-Ugrinovic I G, Sanz-Cortes M, Figueras F, Couve-Perez C, Gratacos E. Fetal MRI insular cortical morphometry and its association with neurobehavior in late onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:322
43. Egana-Ugrinovic II G, Sanz-Cortes M, Couve Perez C, Figueras F, Gratacos E. Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior. *Prenat Diagn* 2014;34:843-9
44. Einstein A (1905) On the movement of small particles suspended in stationary liquids required by the molecular–kinetic theory of heat. *Ann Phys* 17:16.
45. Eixarch, E., Muñoz-moreno, E., Bargallo, N., Batalle, D., & Gratacos, E. (2016). Motor and corticostriatal-thalamic connectivity alterations in intrauterine growth restriction. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 214(6), 725.e1–725.e9. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.028>.
46. Fang S (2005). Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* **81**, 889–900.
47. Figueras F., Gratacos E., (2012) Curso intensivo en medicina maternofetal.
48. Figueras Francesc, Gratacós Eduard. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol (2014) *Fetal Diag. Ther.* DOI: 10.1159/000357592.
49. Fischi-Gomez, E., Vasung, L., Meskaldji, D. E., Lazeyras, F., Borradori-Tolsa, C., Hagmann, P., Huppi, P. S. (2014). Structural Brain Connectivity in School-Age Preterm Infants Provides Evidence for Impaired Networks Relevant for Higher Order Cognitive Skills and Social Cognition. *Cereb Cortex*.

50. Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J.-B., Heather, J. D., and Frackowiak, R. S. J. 1995. Spatial registration and normalization of images. *Hum. Brain Mapp.* **2**: 165–189.
51. Gagnon R (2003). Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **110**, S99–S107.
52. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M & Martyn CN (2006). The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* **118**, 1486–1492.
53. Granziera C, Daducci A, Meskaldji DE, et al. A new early and automated MRI-based predictor of motor improvement after stroke. *Neurology* 2012;79:39-46.
54. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charaluk ML, Roze JC, Marret S, Vieux R, Monique K, Ancel PY & Group ES (2011). Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* **127**, e883–e891
55. Guimiot F, Gareil C, Fallet-Bianco C, Menez F, Khung-Savatovsky S, Oury JF, Sebag G, Delezoide AL. Contribution of diffusion-weighted imaging in the evaluation of diffuse white matter ischemic lesions in fetuses: correlations with fetopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; **29**:
56. Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC (2001) Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med* 45:191–195. doi:10.1002/1522-2594(200102)45:2<191::AID-MRM1025>3.0.CO;2-9
57. Gumus, K., Keating, B., Poser, B.A., Armstrong, B., Chang, L., Maclaren, J., Prieto, T., Speck, O., Zaitsev, M., Ernst, T., 2014. Prevention of motion-induced signal loss in diffusion-weighted echo-planar imaging by dynamic restoration of gradient moments. *Magn. Reson Med.* **71**, 2006–2013.
58. Harel S, Tomer A, Barak Y, Binderman I & Yavin E (1985). The cephalization index: a screening device for brain maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns. *Brain Dev* **7**, 580–584
59. Harmony T, Barrera-Reséndiz J, Juárez-Colín ME, Carrillo-Prado C, Pedraza-Aguilar MC, Asprón Ramírez A, Hinojosa-Rodríguez M, Fernández T, Ricardo-Garcell J. Longitudinal study of children with perinatal brain damage in whom early neurorehabilitation was applied: Preliminary report. *Neurosci Lett.* 2016 Jan 12;611:59-67. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.013. PubMed PMID: 26598021.
60. Hasegawa T, Yamada K, Morimoto M et al (2011) Development of corpus callosum in preterm infants is affected by the prematurity: in vivo assessment of diffusion tensor imaging at term-equivalent age. *Pediatr Res* 69:249–254. doi:10.1203/PDR.0b013e3182084e54
61. Herbst, M., Poser, B.A., Singh, A., Deng, W., Knowles, B., Zaitsev, M., Stenger, V.A., Ernst, T., 2017. Motion correction for diffusion weighted SMS imaging. *Magn. Reson Imaging* **38**, 33–38.
62. Herbst, M., Zahneisen, B., Knowles, B., Zaitsev, M., Ernst, T., 2015. Prospective motion correction of segmented diffusion weighted EPI. *Magn. Reson Med.* **74**, 1675–1681.
63. Hollund Marie I., Olsen H., Skranes A., Brubakk J, A., Håberg, A. K., ... Evensen, I. (2018). *NeuroImage: Clinical* White matter alterations and their associations with motor function in young adults born preterm with very low birth weight. *NeuroImage: Clinical*, **17**(October 2017), 241–250. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.006>
64. Hüppi PS, Maier SE, Peled S et al (1998) Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* **44**:584–590. doi:10.1203/00006450-199810000-00019
65. Hyam J.A, S.L. Owen, M.L. Kringelbach, N. Jenkinson, J.F. Stein, A.L. Green, T.Z. Aziz, Contrasting connectivity of the ventralis intermedius and ventralis oralis posterior nuclei of the motor thalamus demonstrated by probabilistic tractography, *Neurosurgery* **70** (2012) 162–169.
66. Ivanenko Y.P., R.E. Poppeleb, F. Lacquanitia, Distributed neural networks for controlling human locomotion. Lessons from normal and SCI subjects, *Brain Res. Bull.* **78** (2009) 13–21.
67. Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, **17**(2), 825-841. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>
68. Johansen-Berg H (2010) Behavioural relevance of variation in white matter microstructure. *Curr Opin Neurol* **1**. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833b7631
69. Johnson S, Fawke J, Hennessy E et al (2009) Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* **124**:e249–e257. doi:10.1542/peds.2008-3743.
70. Jones Derek K. *Diffusion MRI theory, methods and applications.* 2010 Oxford Press.
71. Kandel Eric R., Schwartz James H., Jessell Thomas M. *Principles of Neural Science 4th_Edition 2000 McGraw-Hill New York United States of America 0-8385-7701-6*
72. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. 2013. *Principles of Neural Science.* Fifth Edition. New York: McGraw-Hill.
73. Kasahara M, Menon DK, Salmond CH, et al. Altered functional connectivity in the motor network after traumatic brain injury. *Neurology* 2010;75:168-76.

74. Katona F. Clinical neurodevelopmental diagnosis and treatment, in: P.R.Zelazo, R.G. Barr (Eds.), *Challenge to Developmental Paradigms: Implications for Theory, Assessments and Treatment*, Lawrence Erlbaum Hillsdale, New Jersey, 1989, pp. 167–186.
75. Katona F. Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre and perinatal injuries of the brain, in: P.M. Vietze, H.G. Vaughan (Eds.), *Early Identification of Infants with Developmental Disabilities*, Grune and Stratton, Philadelphia, 1988, pp. 121–144.
76. Katona F. *Ontogenesis of the Human Nervous System* (in Hungarian), 1st ed., Medicina Konyvkiadó Rt, Budapest, 2001.
77. Katona F., An orienting diagnostic system in neonatal and infantile neurology, *Acta Paediatr. Hung.* 24 (1983) 299–314.
78. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP (2011) Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *J Public Health* 34:209–216. doi:10.1093/pubmed/fdr024
79. Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM et al (2012) Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a metaanalysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012 Apr;54(4):313-23 doi: 20.1111/j.1469-8749.201104216.x.
80. Kirsch V, D. Keeser, T. Hergenroeder, D. Erat, B. Ertl-Wagner, T. Brandt, M. Dieterich, Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex, *Brain Struct. Funct.* (2015), [http:// dx.doi.org/10.1007/s00429-014-0971-x](http://dx.doi.org/10.1007/s00429-014-0971-x).
81. Kuklisova-Murgasova, M., Quaghebeur, G., Rutherford, M.A., Hajnal, J.V., Schnabel, J.A., 2012. Reconstruction of fetal brain MRI with intensity matching and complete outlier removal. *Med. Image Anal.* 16, 1550–1564.
82. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O & Gagnon R (2001). The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 184, 946–953.
83. Lehmann, E.D., Hawkes, D.J., Hill, D.L., Bird, C.F., Robinson, G.P., Colchester, A.C., Maisey, M.N., 1991. Computer-aided interpretation of SPECT images of the brain using an MRI-derived 3D neuro-anatomical atlas. *Med. Inf. (Lond)* 16, 151–166.
84. Lepomäki VK, Paavilainen TP, et al (2011) Fractional anisotropy and mean diffusivity parameters of the brain white matter tracts in preterm infants: reproducibility of region-of-interest measurements. *Pediatr Radiol.* doi: 10.1007/s00247-011-2234-9
85. Li, Y., Wang, H., Tkach, J., Roach, D., Woods, J., Dumoulin, C., 2015. Wavelet-space correlation imaging for high-speed MRI without motion monitoring or data segmentation. *Magn. Reson Med.* 74, 1574–1586.
86. Lim, I.A., Faria, A.V., Li, X., Hsu, J.T., Airan, R.D., Mori, S., van Zijl, P.C., 2013. Human brain atlas for automated region of interest selection in quantitative susceptibility mapping: application to determine iron content in deep gray matter structures. *Neuroimage* 82, 449–469.
87. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, et al. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res* 2008;63:438-43.
88. Løhaugen, G. C. C., Østg, H. F., Andreassen, S., & Jacobsen, G. W. (2013). Small for Gestational Age and Intrauterine Growth Restriction Decreases Cognitive Function in Young Adults, 447–454. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.060>
89. Malina Robert M (2004) Motor development during Infancy and early childhood: Overview and suggested directions for research. *International Journal of Sport and Health Science* Vol. 2, 50-66, 2004
90. Marlow N (2000). Paediatric implications—neonatal complications. In *Intrauterine Growth Restriction Aetiology and Management*, ed. Kingdom J & Baker P, pp. 337–349. Springer, London.
91. Martinussen M, Flanders DW, Fischl B, et al. Segmental brain volumes and cognitive and perceptual correlates in 15-year-old adolescents with low birth weight. *J Pediatr* 2009;155: 848-53.e1.
92. Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., 1995. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 2, 89–101.
93. Miller, M.I., Faria, A.V., Oishi, K., Mori, S., 2013. High-throughput neuro-imaging informatics. *Front. Neuroinform* 7, 31.
94. Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome, 4, 807–823. <http://doi.org/10.1113/JP271402>.
95. Mori, S., Oishi, K., Faria, A.V., Miller, M.I., 2013. Atlas-based neuroinformatics via MRI: harnessing information from past clinical cases and quantitative image analysis for patient care. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 15, 71–92.
96. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K & Marsal K (2011). Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 127, e874–e882.
97. Moster D, Lie RT, Markestad T (2008) Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 359:262–273. doi:10.1056/NEJMoa0706475 nervous system. *Radiology* 176:439–445

98. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS et al (2002) Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1445–1456
99. Northam GB, Liégeois F, Chong WK et al (2012) Speech and oromotor outcome in adolescents born preterm: relationship to motor tract integrity. *J Pediatr* 160:402–408.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.08.055.
100. Oguz Ipek, Farzinfar Mahshid, Matsui Joy, Budin Francois, Liu Zhexing, Gerig Guido, J. Johnson Hans and Styner Martin. DTIPrep: quality control of diffusion-weighted images. *Frontiers in neuroinformatics* published: 30 January 2014 doi: 10.3389/fninf.2014.00004
101. Oishi Kenichi, Chang Linda, Huang Hao , Baby brain atlases, *NeuroImage* (2017), [https:// doi.org /10.1016 /j.neuroimage.2018.04.003](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.003)
102. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 2011;1382:98-108.
103. Padilla N, Junque C, Figueras F, Sanz-Cortes M, Bargallo N, Arranz A, Donaire A, Figueras J & Gratacos E (2014). Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res* **1545**, 1–11.
104. Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F & Gratacos E (2010). Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* **99**, 1498–1503.
105. Parker GJM (2004). Analysis of MR diffusion weighted images . *Br J Radiol* 77 : S176 – S185
106. Partridge SC, Mukherjee P, Henry RG et al (2004) Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *NeuroImage* 22:1302–1314. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.02.038
107. Pierson CR, Folkert RD, Billiards SS et al (2007) Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathol* 114:619–631. doi:10.1007/s00401-007-02955
108. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, White LE. 2012. *Neroscience*, Fifth Edition. Sunderland: Sinauer Associates.
109. Rasmussen, J. M., Kruggel, F., Gilmore, J. H., Styner, M., Entringer, S., Consing, K. N. Z., ... Buss, C. (2017). International Journal of Developmental Neuroscience. A novel maturation index based on neonatal diffusion tensor imaging reflects typical perinatal white matter development in humans. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 56, 42–51. <http://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2016.12.004>.
110. Rose J, Butler EE, Lamont LE et al (2009) Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex, and neurodevelopment in very-low-birthweight preterm children. *Dev Med Child Neurol* 51:526–535. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03231.x.
111. Saigal S, Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371:261–269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
112. Saint-Anne Dargassies S (1966) Neurological maturation of premature infant of 28 to 41 week's gestational age. In F Falkner (ed): *Human Development*. Philadelphia: Saunders, pp 306-325.
113. Samuelsen GB, Pakkenberg B, Bogdanovic N, Gundersen HJ, Larsen JF, Graem N & Laursen H (2007). Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants. *Am J Obstet Gynecol* **197**, 56.e1–56.e7.
114. Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacos E. Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 159–165.
115. Schneider JFL, Ilyasov KA, Hennig J, Martin E (2004) Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence. *Neuroradiology* 46:258–266. doi:10.1007/s00234-003-1154-2
116. Shi F, Yap PT, Wu G, et al. Infant brain atlases from neonates to 1- and 2-year-olds. *PLoS One* 2011;6:e18746.
117. Singh, A., Zahneisen, B., Keating, B., Herbst, M., Chang, L., Zaitsev, M., Ernst, T., 2015. Optical tracking with two markers for robust prospective motion correction for brain imaging. *MAGMA* 28, 523–534.
118. Skranes JS, Martinussen M, Smevik O, et al. Cerebral MRI findings in very-low-birth-weight and small-for-gestational-age children at 15 years of age. *Pediatr Radiol* 2005;35:758-65.
119. Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S et al (2007) Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. *Brain* 130:654–666. doi:10.1093/brain/awm001
120. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H et al (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31:1487–1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024

121. Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., & Flitney, D. E. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23, S208-S219. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>.
122. Smotherman WP, Robinson SR (eds) (1988) Behavior of the Fetus Caldwell, NJ: The Telford Press.
123. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ et al (2002) Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage* 17:1429–1436
124. Stejskal TE, Tanner JE (1965) Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42:288–292
125. Sun S-W, Liang H-F, Cross AH, Song S-K (2008) Evolving Wallerian degeneration after transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 40:1–10. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.049
126. Takahashi, M., Ono, J., Harada, K., Maeda, M., Hackney, D.B., 2000. Diffusional anisotropy in cranial nerves with maturation: quantitative evaluation with diffusion MR imaging in rats. *Radiology* 216, 881–885.
127. Takahashi M, Hackney DB, Zhang G et al (2002) Magnetic resonance micro imaging of intra axonal water diffusion in live excised lamprey spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16192–16196. doi:10.1073/pnas.252249999
128. Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3- dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging. Thieme.
129. Thompson DK, Inder TE, Faggian N et al (2012) Corpus callosum alterations in very preterm infants: perinatal correlates and 2 year neurodevelopmental outcomes. *NeuroImage* 59:3571–3581. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.057
130. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56:132-8.
131. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A (2007) Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 35:1459–1472. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.016
132. Tournier, J.D., Calamante, F., Connelly, A., 2012. MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 22, 53–66.
133. Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273–289.
134. Van de Looij Y, Dean JM, Gunn AJ, Huppi PS & Sizonenko SV (2015). Advanced magnetic resonance spectroscopy and imaging techniques applied to brain development and animal models of perinatal injury. *Int J Dev Neurosci* 45, 29–38.
135. Van Noort-van der Spek IL, Franken MCJP, Weisglas-Kuperus N (2012) Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 129:745–754. doi:10.1542/peds.2011-1728
136. Van Wassenaer A (2005). Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev* 2, 372–377.
137. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U & Klaritsch P (2013). Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 208, 130.e1–130.e6.
138. Volpe JJ (2009) Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 8:110–124. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1
139. Vossbeck S, de Camargo OK, Grab D, Bode H & Pohlandt F (2001). Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr* 160, 128–134.
140. Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A et al (2013) Age-related apparent diffusion coefficient changes in the normal brain. *Radiology* 266:575–582. doi:10.1148/radiol.12112420
141. Wimberger DM, Roberts TP, Barkovich AJ et al (1995) Identification of “premyelination” by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 19:28
142. Wollman H. A. (1998). Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Horm Res* 1998;49(suppl 2):1–6
143. Wu Q, Butzkueven H, Gresle M et al (2007) MR diffusion changes correlate with ultra-structurally defined axonal degeneration in murine optic nerve. *NeuroImage* 37:1138–1147. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.029
144. Yanney M & Marlow N (2004). Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 9, 411–418.
145. Zahneisen, B., Keating, B., Singh, A., Herbst, M., Ernst, T., 2016. Reverse retrospective motion correction. *Magn. Reson Med.* 75, 2341–2349.