



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
POSTGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS  
MAESTRÍA EN CIENCIAS FÍSICAS  
(FÍSICA MÉDICA)**

**TESIS**

**“DIFERENCIAS ENTRE IMÁGENES ANISOTRÓPICAS  
POR DIFUSIÓN DE SUJETOS CONTROL Y  
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON  
IDIOPÁTICA”**

Presenta

Margarita de Jesús Cipriano

Tutor Principal

Dr. Fernando A. Barrios Álvarez

Comité Tutoral

M. en C. Gerardo Rafael Favila Humara

Dr. Javier Miranda Martín del Campo

Dr. Miguel A. Celis López

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo con mucho cariño y respeto a mi esposo que siempre estuvo alentándome desde la preparatoria para que yo continuara estudiando, a Pinky por su compañía y cariño.

# Agradecimientos

A los miembros del jurado compuesto por:

Dr. Fernando A. Barrios Álvarez, M. en C. Ángel Hernández Torres, Dra. Perla Salgado Lujambio, M. en C. Juan José Ortiz Retana, Dr. Miguel Ángel Celis López, les agradezco por su lectura crítica y por hacerme los comentarios pertinentes para finalizar este trabajo.

A los miembros de mi comité tutorial, por leer este trabajo y hacerme las correcciones pertinentes, y por apoyarme en lo que cada uno pudo para que yo terminara la maestría y este trabajo.

A Rafael Favila por todo lo que me enseñó de resonancia y por su gran ayuda para la realización de este trabajo.

Al Neurólogo Ulises Rodríguez por facilitarme su lista de pacientes y por ayudarme a resolver los problemas que tuve para obtener el permiso que me permitió revisar los expedientes de los pacientes.

A Erick Pasaye por darme tiempo de maquina para realizar los estudios, por todo su apoyo y ayuda.

M. en C. Leopoldo Gonzáles Santos por su gran ayuda en el procesamiento de los datos.

Dra Perla M. Salgado Lujambio y Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” y al Instituto de Neurobiología UNAM, en los cuales se pudo llevar a cabo este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de maestría y al donativo PAPIIT UNAM - IN214305 por el apoyo y recursos.

A Oscar por su gran ayuda económica y por alentarme cada vez que me desanimaba.

A mis padres y hermanos por su apoyo moral.

A todos mis amigos de la licenciatura y maestría que me apoyaron moralmente y en especial a Karina y Adriana por alentarme a terminar este trabajo.

# Índice

Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Capítulo 1	
Principios físicos de la difusión del agua	6
1.1 Introducción	7
1.2 Primera ley de difusión de Fick	8
1.3 Segunda ley de difusión de Fick	12
Capitulo 2	
Principios de las imágenes ponderadas a difusión	17
2.1 Difusión en los tejidos biológicos	18
2.2 Imagen pesadas a difusión por resonancia magnética	19
2.3 Mapas de Coeficiente de Difusión Aparente (CDA)	23
2.4 Secuencias EPI y pesadas a difusión	24
2.5 Técnicas de DTI (tensor de difusión)	27
2.6 Imágenes de anisotropía	30
2.7 SPM mapeo estadístico de diferencias entre grupos de imágenes	32
Capitulo 3	
Justificación Experimental	37
3.1 Antecedentes	38
3.2 Justificación	40
3.3 Resumen	41

3.4 Hipótesis	42
Capítulo 4	
Metodología Experimental	43
4.1 Método	44
4.2 Resultados	52
4.3 Conclusiones	54
Apéndice 1	
Enfermedad de Párkinson	56
Apéndice 2	
Tractos del Sistema Motor	59
Referencias	66

# **Capítulo 1**

## **Principios físicos de la difusión del agua**

## 1.1 Introducción

En términos generales la difusión molecular se refiere a los desplazamientos aleatorios de las moléculas de agua debido a la energía térmica que poseen, esta se disipa en forma de energía cinética (movimiento browniano) [1]. El concepto de difusión se introdujo por primera vez cuando se observó la vibración y la translación de las moléculas de una gota de tinta en un vaso con agua, esparciéndose gradualmente en todo un volumen de agua. En resonancia, para que se detecten estos pequeños movimientos, se aplican gradientes de campo magnético intensos para sensibilizar la adquisición de la imagen ponderada a difusión, esto origina que las moléculas que atraviesan estos gradientes del campo magnético, experimenten un cambio de fase que depende de su dirección y de su velocidad. Estos cambios de fases de los espines pueden actuar de forma constructiva o destructivamente, para mantener o reducir la amplitud de la señal. La pérdida de la señal se relaciona con el producto del coeficiente de difusión aparente del tejido por el valor del factor b de la secuencia que estará determinado, tal como se explicará más adelante, por la amplitud, la duración y la separación de los pulsos de gradientes adicionales.

El hecho de que la difusión se observa como una disminución de la señal de espín eco condujo al desarrollo de múltiples métodos de resonancia magnética (RM), para medir el coeficiente de difusión en los líquidos.

El propósito de esta sección es presentar los conceptos físicos de la difusión involucrados en las imágenes pesadas en RM, así como sus aplicaciones clínicas en especial para estudios de difusión en dos grupos diferentes o poblaciones formadas por pacientes con la enfermedad de Parkinson y un grupo control de personas sanas.



Las imágenes de RM obtenidas por difusión proporcionan una herramienta poderosa para estudiar el movimiento microscópico del agua de los tejidos biológicos en vivo. Además se consideran las bases físico-matemáticas del fenómeno de difusión descritas por la leyes de Fick y los principios de las imágenes de difusión utilizando la secuencia espín eco pesadas a difusión, así como el tensor de difusión y los índices que describen la anisotropía.

## **1. 2 Primera ley de difusión de Fick**

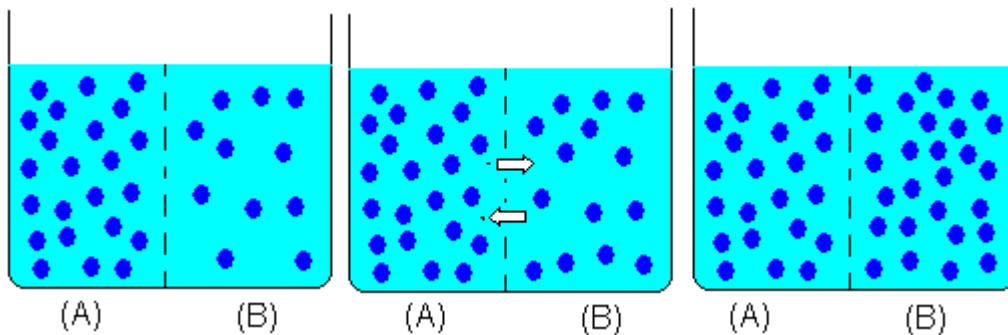
La difusión se define como el transporte aleatorio de las partículas de una región de alta concentración a una región de menor concentración. Cada una de las partículas se mueve de una manera aleatoria, e independiente por esta razón, existen colisiones frecuentes con las moléculas del fluido en que están inmersas, aunque ellas casi nunca interaccionan entre si. Cuando el fluido está en reposo, la difusión es el único mecanismo de transporte del soluto.

Desde un punto de vista macroscópico es posible describir el fenómeno de difusión mediante una ecuación diferencial aproximada, que al combinarla con la ecuación de continuidad se obtiene una segunda forma de la ecuación de difusión.

En esta sección se discute brevemente una de las soluciones de estas ecuaciones, planteándose el problema desde un punto de vista microscópico, considerando el movimiento aleatorio de las partículas, para demostrar que se obtienen los mismos resultados.

Primero se supone que no existe movimiento en el solvente circundante y que la concentración del soluto es completamente uniforme, por lo tanto; no existe flujo neto. Aunque muchas de las

partículas viajan tanto de izquierda a derecha como de derecha a izquierda, esto origina que la concentración se mantenga constante, generándose fluctuaciones locales en la concentración. Sin embargo, si la concentración es más grande en una región A que en otra región B, hay más partículas moviéndose del lado derecho de A hacia la región B, que partículas de izquierda viajando de B hacia A, (Figura 1.1).



**Figura 1.1.-** La concentración de moléculas de una sustancia en la región A es mayor que en la región B, las moléculas de A que se dirigen hacia B serán más que las de B hacia A, de ahí que cada instante irá aumentando la concentración en B hasta que la concentración de A y B sea la misma, la difusión cesa, pero el movimiento de las partículas no.

Si se considera el problema en una dimensión sobre el eje de las X, se sabe que cuando la derivada parcial de la concentración es cero,  $\partial C/\partial x = 0$ , no existe flujo neto; sólo existirá flujo si  $\partial C/\partial x \neq 0$ . Si la diferencia de concentración es muy pequeña, el flujo de difusión J es proporcional al gradiente de concentración  $\partial C/\partial x$ , al flujo de difusión J también se le conoce como la cantidad total del material que se difunde a través de una sección transversal unitaria perpendicular a la dirección del flujo que en este caso es la dirección X, representado por la siguiente expresión:

$$J_x = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad 1.1$$

En donde la constante D es el coeficiente de difusión con unidades  $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ , y las unidades de J son  $\text{mol}/\text{m}^2\text{s}$  dado que las unidades de  $\partial C/\partial x$  son  $\text{mol}/\text{m}^4$ . A la ecuación 1.1 se le conoce como la primera ley de difusión de Fick, en honor al fisiólogo Alemán Adolfo Fick que desarrolló esta teoría en la segunda mitad del siglo XIX. El signo negativo de la ecuación 1.1, indica que el flujo o material es transportado de la dirección de mayor concentración a la de menor concentración; en caso de que  $\partial C/\partial x$  sea positivo, significaría que el flujo se transporta en el sentido opuesto a la dirección X.

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

Si se considera la difusión de una sustancia en tres dimensiones, el flujo de las partículas se puede dar en cualquiera de las tres direcciones cuyas componentes son  $J_x$ ,  $J_y$ ,  $J_z$ . Por lo que se puede escribir una ecuación análoga a la ecuación 1.1, que considere a los tres componente. Es decir, se puede escribir una ecuación vectorial en lugar de las tres ecuaciones definiendo los vectores unitarios,  $\mathbf{i}$ ,  $\mathbf{j}$ , y  $\mathbf{k}$  a lo largo de los ejes x, y, y z correspondientes:

$$J_x \mathbf{i} + J_y \mathbf{j} + J_z \mathbf{k} = - D \left[ \frac{\partial C}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial C}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial C}{\partial z} \mathbf{k} \right] \quad 1.2a$$

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

$$\text{grad } C = \nabla C = \left[ \frac{\partial C}{\partial x} i + \frac{\partial C}{\partial y} j + \frac{\partial C}{\partial z} k \right] \quad 1.2b$$

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

$$\mathbf{J} = -D \text{grad } C = -D \nabla C \quad 1.3$$

### 1.3 Segunda ley de difusión de Fick

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

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

Si esta expresión es diferenciada con respecto a x se obtiene:

$$\frac{\partial J_x}{\partial x} = -D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad 1.4$$

Análogamente realizando esta misma operación en cada uno de los ejes y tomando en cuenta que la ecuación de continuidad es:

$$-\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial J_x}{\partial x} + \frac{\partial J_y}{\partial y} + \frac{\partial J_z}{\partial z} \quad 1.5$$

entonces combinando estas dos ecuaciones, se obtiene la segunda ley de difusión de Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right] \quad 1.6$$

Se puede apreciar que la primera ley de Fick relaciona el flujo de las partículas con el gradiente de concentración y la segunda ley de Fick establece el cambio de concentración de las partículas en un punto respecto al tiempo. La parte encerrada entre corchetes de la ecuación 1.6, se le conoce como el Laplaciano de la concentración  $C$ , que normalmente se abrevia como  $\nabla^2 C$ .

En principio, si la concentración  $C(x, y, z)$  se conoce en un tiempo  $t = 0$ , la ecuación 1.6 se puede resolver para un cierto tiempo  $t$  posterior  $C(x, y, z, t)$ . Es decir se puede determinar la variación de  $C$  con el tiempo en un cierto punto si se conocen los cambios de la concentración en el espacio en la vecindad del punto. El cambio de concentración con la posición determina el flujo  $\mathbf{J}$ . Los cambios del flujo respecto a la posición determinan como la concentración cambia con el tiempo.

Existe en la literatura una extensa variedad de soluciones de la ecuación de difusión, [2]. Una de ellas consiste en sustituir una función de distribución normal o Gaussiana. Una característica importante de la solución mediante la Gaussiana es que el centro de distribución de la concentración no se mueve. La razón de utilizar esta solución se debe a que el flujo es isotrópico, es decir la difusión es la misma en todas las direcciones si la distribución inicial de la concentración es simétrica.

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

$$C(x, t) = \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma(t)}} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2(t)}} \quad 1.7$$

Entonces la ecuación 1.7 representa la solución en una dimensión de la ecuación 1.6.

Expresando la ecuación 1.6 en una dimensión se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad 1.8$$

Para realizar la sustitución de la ecuación 1.7 en la 1.8, es necesario derivar dos veces la ecuación 1.7, esto se puede realizar utilizando la regla de la cadena:

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

$$\frac{\partial C}{\partial x} = -\frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma}} \left[ e^{\frac{-x^2}{2\sigma^2}} \right] \left( \frac{x}{\sigma^2} \right) \quad 1.9$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = -\left( \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma^3}} \right) \left( e^{\frac{-x^2}{2\sigma^2}} \right) + \left( \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma}} \right) \left( \frac{x}{\sigma^2} \right) \left[ e^{\frac{-x^2}{2\sigma^2}} \right] \left( \frac{x}{\sigma^2} \right)$$

Sustituyendo estas expresiones en la ecuación 1.8, se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \left( e^{\frac{-x^2}{2\sigma^2}} \right) \left( -1 + \frac{x^2}{\sigma^2} \right) \frac{d\sigma}{dt} = D \left( \frac{C_0}{\sqrt{2\pi\sigma^3}} \right) \left( e^{\frac{-x^2}{2\sigma^2}} \right) \left( -1 + \frac{x^2}{\sigma^2} \right) \quad 1.10$$

Si dividimos en ambos lados de la ecuación anterior por:

$$\frac{C_0 e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \quad 1.11$$

Ya que este factor nunca es cero.

El resultado es:

$$\left(\frac{x^2}{\sigma^2} - 1\right) \frac{d\sigma}{dt} = \frac{D}{\sigma} \left(\frac{x^2}{\sigma^2} - 1\right) \quad 1.12$$

dividiendo por,  $\left(\frac{x^2}{\sigma^2} - 1\right)$ , para todos los valores de  $x$  excepto para  $x = \pm \sigma$ .

Estos valores de  $x$  son aquellos en donde la segunda derivada de  $C$  desaparece; en esos puntos, es decir en donde  $\partial^2 C / \partial x^2 = 0$ , para cualquier valor de  $\sigma$ , y para todos los demás puntos la solución satisface la ecuación solamente si

$$\sigma \frac{d\sigma}{dt} = D \quad 1.13$$

integrando esta ecuación de ambos lados obtenemos

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

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

Multiplicando por 2 y dado que  $\sigma^2(0) = \text{constante}$ , por lo tanto:

$$\sigma^2(t) = 2Dt + \sigma^2(0) \quad 1.14$$

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



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

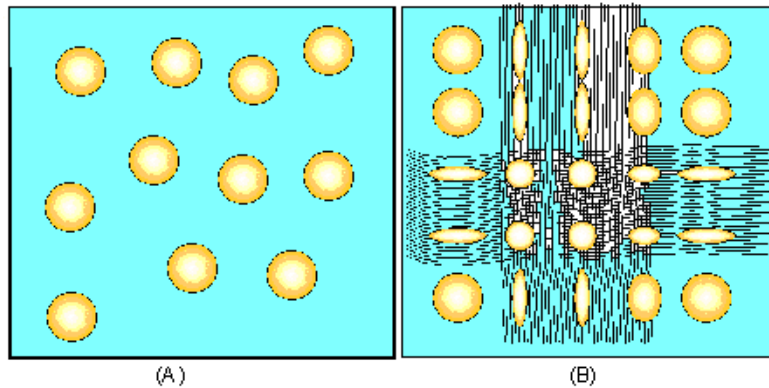
## **Capitulo 2**

### **Principios de las imágenes ponderadas a difusión**

## 2.1 Difusión en tejidos biológicos

La diferencia entre la difusión del agua pura y el agua de los tejidos se puede comprender perfectamente considerando que las moléculas del agua en los tejidos están obligadas a rodear, cruzar o interactuar con las componentes de varios tejidos, tales como membranas celulares, fibras, o macromoléculas, aunque algunos sistemas biológicos son muy heterogéneos y presentan muchos compartimentos difíciles de penetrar o de interactuar. Dependiendo de la permeabilidad de las barreras que limitan estos compartimentos, se debe considerar el intercambio y transporte microdinámicos que existe entre ellos. Desafortunadamente, la medición en vivo entre el coeficiente de difusión y el desplazamiento molecular actual no es directa. Hay muchos factores a nivel celular que pueden afectar la medición. Por ejemplo, la difusión puede estar prohibida en ciertos subcompartimentos en el tejido. Las moléculas de agua pueden o no tener el tiempo para alcanzar los límites de estos compartimentos, o pueden intercambiarse entre compartimentos. En esta situación, la medición de la difusión puede depender del intervalo de tiempo conocido como tiempo de difusión. Debido a lo mencionado en el párrafo de arriba se introdujo el termino “coeficiente aparente de difusión” (CAD), que fue inicialmente sugerido en lugar de “coeficiente de difusión”, para caracterizar las medidas obtenidas en los tejidos con imágenes de difusión de resonancia magnética.

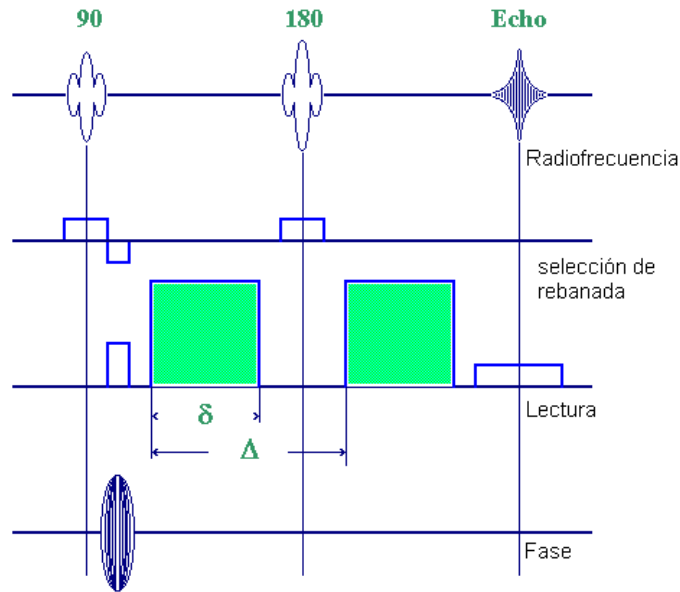
El uso del término anterior es justificado como difusión en los tejidos biológicos, o difusión anisotrópica, que difiere del comportamiento ideal que puede observarse en un medio isotrópico libre de obstáculos ( figura 2.1).



**Figura 2.1.**- El comportamiento de la difusión en un medio isotrópico (A), y la de un medio anisotrópico (B) como en los tejidos biológicos que tienen que interactuar con las componentes de los tejidos tales como membranas celulares, fibras, o macromoléculas.

## 2.2 Imágenes pesadas a difusión en resonancia magnética

Las imágenes pesadas a difusión en resonancia magnética son sensibles al movimiento microscópico de los protones del agua en presencia de un gradiente de campo magnético; los protones de las moléculas de agua móviles sufren desviación de fase en su magnetización transversal. Existe una secuencia de pulsos en las imágenes de resonancia magnética propuesta por Stejskal y Tanner [3], quienes fueron los primeros en introducir el método de gradiente de campo bipolar pulsado, en donde la intensidad y la duración de los pulsos de gradientes son muy grandes (figura 2.2). El propósito de estos pulsos de gradientes es etiquetar magnéticamente a los protones que son transportados por las moléculas difusoras; la duración y separación de estos gradientes están representadas por  $\delta$  y  $\Delta$  respectivamente. La secuencia de Stejskal y Tanner, funciona desfasando y refasando a los protones. Los protones que se hayan movido durante o después del primer gradiente de desfase, cambian aleatoriamente su fase a medida que se difunde de una región de campo magnético a otra.



**Figura 2.2.-** La secuencia de Stejskal y Tanner, donde la  $\delta$  es la duración de los gradientes de difusión,  $\Delta$  es el tiempo de separación de los gradientes de difusión y los gradientes selección de rebanada, fase y radio frecuencia.

En otras palabras, para los protones en movimiento existe un desfaseamiento total que depende de la trayectoria de los protones durante el intervalo de tiempo entre los pulsos. Este movimiento está relacionado con el corrimiento de fase que se ha utilizado para producir imágenes de los protones que fluyen en los vasos sanguíneos. El resultado de la aplicación de los gradientes en los tejidos con alta movilidad de agua, tal como el líquido cefalorraquídeo (LCR), se manifiesta como la aparición de regiones oscuras en las imágenes adquiridas representando una mayor difusión. Mostrando el desfaseamiento de los espines, como consecuencia de los gradientes de difusión.

El efecto final de aplicar los gradientes de difusión es una atenuación en la magnitud de la señal con respecto a la señal que se observaría en ausencia de la difusión o presencia de los gradientes del campo magnético. En este proceso de difusión, la señal  $S$  se atenúa de la siguiente manera:

$$S = S_0 \exp\left[-(\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) D\right] \quad 2.1$$

En donde S es la señal medida,  $S_0$  es la intensidad de la señal sin gradientes de difusión,  $\gamma$  es la constante giromagnética del hidrógeno del agua, G representa la intensidad de los gradientes aplicados, y D el coeficiente aparente de difusión.

En general, resolver la ecuación (2.1) se requiere de un proceso analítico muy complejo, por esta razón los parámetros de los gradientes se agrupan en un solo parámetro, conocido como “factor b”, este parámetro es muy importante en imágenes por difusión. Los valores de este factor b se pueden calcular de la secuencia de difusión; y la expresión resultante es la siguiente:

$$b = (\gamma \delta G)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \quad 2.2$$

La sensibilidad de una secuencia de difusión depende de la magnitud del gradiente de difusión, duración de los gradientes y la separación de los pulsos de gradientes [4], donde un valor grande del factor b indica una fuerte detección de la difusión. La sensibilidad está controlada mediante este parámetro, este determina la atenuación de la difusión modificando la amplitud y la duración del gradiente. Por lo tanto, la señal atenuada se representa por la siguiente expresión:

$$S = S_0 \exp(-bD) \quad 2.3$$

donde  $S$  es la señal medida,  $S_0$  es la señal sin los gradientes de difusión, y a los parámetros  $b$  y  $D$  se les conoce como el factor “ $b$ ” y coeficiente aparente de difusión (CAD) “ $D$ ”, análogo al coeficiente de difusión real, pero incorporando adicionalmente todos los mecanismos de movimiento. El valor del factor  $b$  está expresado en unidades de  $s/mm^2$ . Estos valores del factor  $b$  varían en un intervalo de 500 a 1000  $s/mm^2$  en aplicaciones clínicas médicas.

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

El cálculo del coeficiente de difusión de las imágenes se obtienen colocando las intensidades de las señales en cada píxel obtenida mediante diferente valores  $b$  y utilizando la ecuación (2.3) mediante un análisis de regresión lineal. Cuanto más valores de  $b$  haya en la curva, más precisa será la medida del CAD. Esto influye de forma importante en la duración de los exámenes, por eso se necesitan una serie de valores  $b$  para obtener un mapa del CAD o para demostrar la presencia y el efecto de la difusión anisotrópica.

El examen de difusión consiste en adquirir una imagen pesada a difusión (IPD) con un valor  $b=0$ , seguido por la adquisición de imágenes con valores  $b$  mayores, que se agrupan para trazar los mapas del CAD.

Una sola imagen no es suficiente para obtener un mapa del coeficiente de difusión porque la intensidad de señal de cada IPD contiene información de la pesada en densidad de protones,  $T_1$  y  $T_2$ . Cuando se modifica el valor  $b$ , el resto de las variables permanecen constantes, esto nos permite obtener un mapa del CAD.

La diferencia entre la difusión rápida y lenta se aprecia mejor con los valores altos del factor  $b$ , pero a cambio de una disminución de la razón señal ruido (RSR). La diferencia entre el tejido normal y los anormales se observan mejor con valores  $b$  grandes, y que tengan un cociente señal ruido suficiente para observar la diferencia entre los tejidos. Para distinguir valores de difusión altos y bajos se necesitan gradientes intensos (ya que mientras más intensos sean los gradientes de sensibilización a la difusión, es mejor). Por esta razón se ha mejorado el diseño y se están comercializando gradientes cada vez más intensos. En las imágenes pesadas a difusión existen desarrollos constantes para que se puedan utilizar valores  $b$  más grandes, para demostrar las alteraciones patológicas en el tejido del cerebro humano y aumentar el cociente señal ruido.

## **2.3 Mapas del Coeficiente Aparente de Difusión (CAD)**

Anteriormente se ha señalado que la intensidad de la señal en las imágenes pesadas a difusión depende de los parámetros  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $TR$ ,  $TE$  y de la densidad de protones,  $\rho(H)$ .

Para poder eliminar estas influencias y obtener información únicamente de la difusión se puede realizar o calcular los mapas del coeficiente de difusión. Un mapa del coeficiente de difusión se calcula combinando por lo menos dos imágenes pesadas a difusión que se adquieren con distintos valores del factor  $b$  sensibles a la difusión y manteniendo constantes los otros



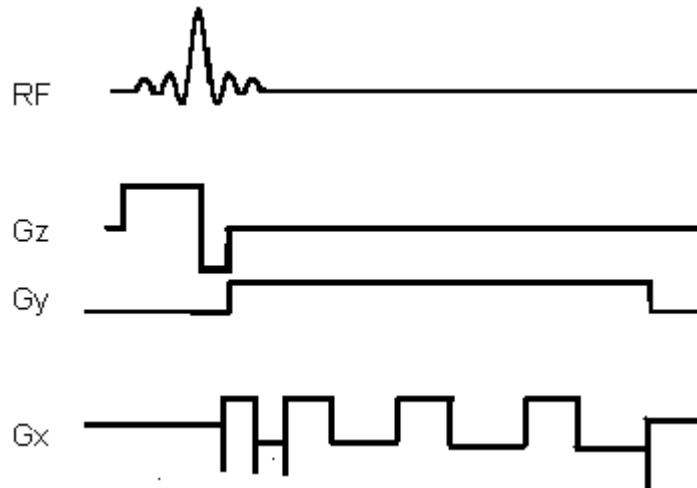
parámetros,  $T_1$ ,  $T_2$ , TR, TE y  $\rho(H)$ . Utilizando, por ejemplo, la imagen de  $S_0$  ( $b=0$ ) y una imagen pesada a difusión con  $b > 0$ . De esta manera se puede calcular un valor del D para cada píxel mediante la siguiente ecuación:

$$D = -\frac{1}{b} \ln \frac{S}{S_0} \quad 2.4$$

Una imagen que contiene esta información se le llama mapa de difusión o mapa del coeficiente aparente de difusión (CAD). El último término enfatiza el hecho de que los valores obtenidos de D mediante este procedimiento dependen de las condiciones experimentales.

## 2.4 Secuencias EPI, pesadas a difusión

Las primeras imágenes de resonancia magnética se adquirieron utilizando las secuencias de imagen eco planar (IEP). Esta es una técnica de adquisición ultrarrápida, que presenta una buena resolución temporal y utiliza un sistema de gradientes intensos para la adquisición de las imágenes. Esta secuencia fue desarrollada por Peter Mansfield en el año de 1977 [5], quien le dio el nombre de “Echo Planar Imagine” EPI ( por sus siglas en inglés).

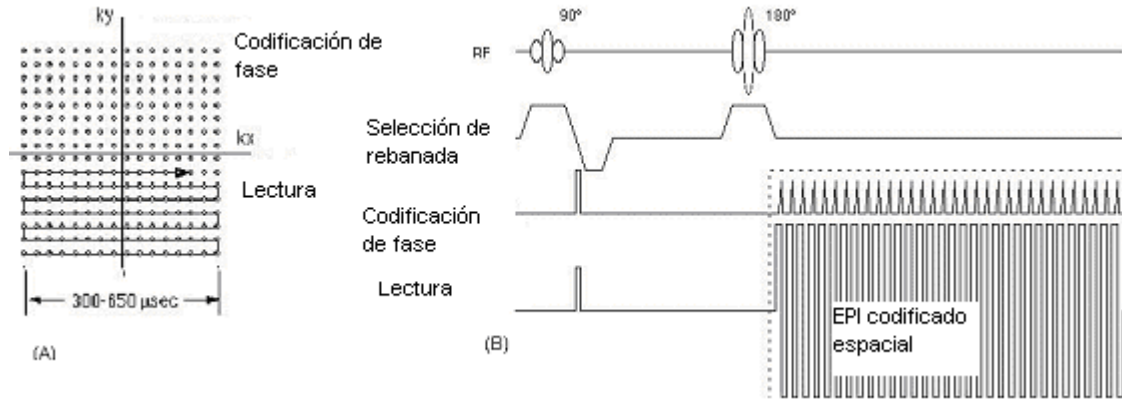


**Figura 2.3.-** Secuencia de imagen eco planar (EPI) de Peter Mansfield

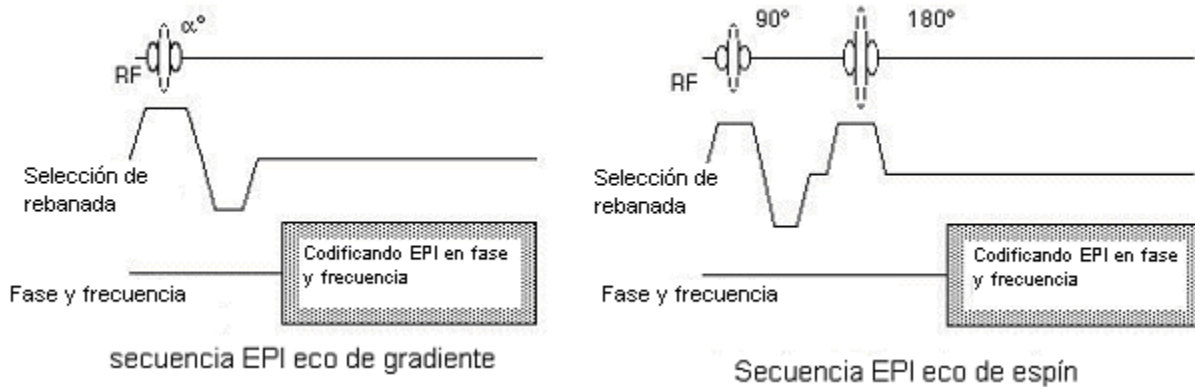
Las secuencias EPI comienzan con un pulso de RF de selección de corte, seguida por un gradiente de lectura oscilante para enfocar de forma rápida y repetitiva una serie individual de ecos codificados en fase (figura 2.3), es decir, por cada gradiente de lectura se adquiere una línea diferente del espacio K (en imágenes de resonancia magnética se define el espacio k como los datos de imagen medidos en el espacio de Fourier) mediante la aplicación de un nuevo gradiente de codificación de fase entre cada lectura (figura 2.4). En EPI, los ecos se pueden obtener a partir de la FID (EG-EPI), aplicando muy rápidamente gradientes que intercambian el signo del gradiente (figura 2.5 A). El refase por gradientes (es cuando se aplica un gradiente de campo magnético para recuperar la señal perdida debido a la presesión libre en el plano transversal y así obtener la señal de la imagen) reduce notablemente el espaciamiento entre los ecos, de manera que se pueden adquirir cuatro ecos de gradientes en el mismo tiempo que un eco espín. En este caso la potenciación es muy fuerte a  $T_2^*$ , que resulta en una alta sensibilidad a artefactos por susceptibilidad magnética, un gran corrimiento químico comparado con cualquier otra secuencia, y una razón señal ruido baja. Los ecos también se pueden obtener a partir de un eco de espín (SE-EPI) que esta potenciado a  $T_2$  y tiene menos efecto a  $T_2^*$  (figura 2.5B). Cuando se genera una imagen con SE-EPI el contraste en la imagen está

dominado por la información de la señal que ocurre en el centro del espacio K, en esta región se codifican las características espaciales gruesas y el contraste de las imágenes, mientras que los detalles y estructuras finas se localizarán en la periferia del espacio K. En esta secuencia el grado de variación del contraste relacionado a la susceptibilidad magnética está incorporado dentro de la imagen.

La secuencia EPI al ser relativamente rápida ofrece una mayor resolución temporal que las imágenes convencionales, esto resulta una ventaja directa para estudios de resonancia magnética funcional (RMf, conocido en la literatura como fMRI) debido a que se puede coleccionar el conjunto de datos de una imagen completa en pocos milisegundos. Esta técnica de imagen tiene la particularidad de proporcionar la información necesaria para adquirir las imágenes de forma casi instantánea en los estudios de imágenes de resonancia magnética. Esto da como resultado la recolección rápida de los datos de RMf, minimizando la posibilidad de movimiento del individuo, pero suele tener grandes efectos de saturación de radio frecuencia que disminuyen la razón señal ruido. Otra ventaja de esta técnica en comparación con otras técnicas rápidas es que utiliza un valor de TR (es el tiempo de repetición de la secuencia de pulso) más grande, el TR de la RMf ecoplanar oscila entre 130 y 10000 ms, esto ofrece más tiempo para que se recupere la magnetización longitudinal, reduciendo la saturación de la señal y aumenta la razón señal ruido.



**Figura 2.4.-** Trayectoria tradicional de llenado del espacio K de una secuencia EPI (A), y el esquema de codificación de los gradientes necesarios para la trayectoria del espacio k (B)



**Figura 2.5.-** (A) La secuencia EPI eco de gradiente donde los datos EPI son obtenidos aplicando un solo pulso de radiofrecuencia, mientras que el ángulo flip se ajusta a un contraste, la secuencia EPI eco de espín utiliza dos pulsos de radiofrecuencia para obtener la imagen y el periodo de lectura esta en el centro del espacio K

## 2.5 Técnicas de IPD (tensor de difusión)

En muchas regiones anatómicas la difusión del agua está restringida de manera heterogénea debido a la estructura del tejido; tales como los tractos de la materia blanca, y el hecho de que estas estructuras están en general alineadas a un ángulo arbitrario a los gradientes del escáner

de resonancia magnética, en estos casos el CAD no puede describir por completo la magnitud de la microdifusión del agua y tampoco proporciona ninguna información sobre su dirección, que nos permita la observación de los efectos provocados por gradientes pesados a difusión a lo largo de diferentes direcciones que estén correlacionados. Esta correlación necesita el uso de la técnica del tensores de difusión mejor conocido en la literatura como (DTI) [6, 7,8] para describir estas observaciones.

El transporte difusivo puede ser caracterizado por nueve coeficientes de difusión agrupados en un tensor o matriz de difusión simétrico de grado dos ( $\underline{D}$ ), éste incluye términos  $D_{ij}$  de acuerdo a las direcciones de correlación. La matriz de correlación tiene la siguiente forma:

$$\underline{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad 2.5$$

El tensor de difusión es una matriz simétrica con términos linealmente independientes que se utiliza para describir completamente la movilidad molecular a lo largo de cada una de las direcciones y la interacción entre ellas.

La magnitud de las componentes del tensor de difusión depende de la orientación del sujeto relativo al sistema de referencia del escáner y están definidas por las direcciones de los gradientes de lectura, fase, y selección de rebanada.

La rotación de los tejidos cambia las componentes individuales del tensor en cada punto del cerebro. La orientación de la estructura en ese punto podría ser estimado por el proceso de diagonalizar el tensor de difusión, esto nos permite extraer las direcciones dominantes de la difusión.

Estas direcciones se pueden extraer de dos maneras principalmente para calcular las componentes del tensor mediante la técnica del tensor de difusión:

Primer caso, es cuando la orientación de las fibras corresponden al eje principal del sistema de referencia (es decir, cuando la dirección de las fibras coinciden con la dirección de la difusión)

En este caso el tensor de difusión muestra a los coeficientes de difusión en la diagonal principal, y todos los demás términos fuera de la diagonal son ceros. El tensor se puede medir usando los gradientes de detección a la difusión a lo largo de los ejes x, y, z.

Segundo caso, cuando la orientación de la fibra no corresponde al eje del sistema de referencia.

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

Una vez diagonalizado el tensor obtenemos lo siguiente:

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad 2.6$$

Este tensor corresponde al nuevo marco de referencia que coincide con la dirección principal de la difusividad en medios anisotrópicos, los valores obtenidos en la diagonal del tensor  $\lambda_1, \lambda_2$ , y  $\lambda_3$  son llamados los eigen-valores del tensor de difusión, estos eigen-valores reflejan el contorno o la configuración de la elipsoide en cada píxel, la relación entre la coordenada principal de la elipsoide y el sistema de referencia esta descrita por los eigen-vectores  $v_1, v_2$ , y  $v_3$ , estos vectores y sus respectivos eigen- valores nos caracterizan la difusión elipsoidal en cada píxel.

La superficie de la elipsoide representa la raíz cuadrada de la difusividad media del desplazamiento del agua libre en un medio anisotrópico, los eigen-valores pueden ser caracterizados en cada vóxel y obtener parámetros importantes que nos indican la elongación de la elipsoide, y esto a su vez nos indican como están empaquetados y ordenados las fibras en cada vóxel de la imagen. El tensor y sus eigen-valores se pueden usar para expresar el grado de difusión anisotrópica en el tejido de interés, debido a que las medidas de anisotropía son considerablemente mayores en materia blanca que en materia gris y en materia blanca dañado, se ha demostrado que las mediciones de anisotropía pueden identificar los efectos de tejido dañado y crónico en condiciones tales como golpes [9].

El tensor de difusión puede visualizarse como una elipsoide con sus orientaciones definidas por los eigen-vectores del tensor. Las magnitudes de los ejes principales de los elipsoides están definidas como la distancia media de la difusión efectiva para cada eigen-valor con un tiempo de difusión dado.

## **2.6 Imágenes de anisotropía**

La difusión anisotrópica es un proceso tridimensional, en donde la movilidad de los protones no es la misma en todas las direcciones. Esta anisotropía se debe al arreglo físico del medio o debido a la presencia de obstáculos que limitan la difusión en algunas direcciones. La anisotropía de la difusión del agua ha sido identificada en materia gris del cerebro, este resultado depende de la orientación de los tractos fibrosos de la mielina en la dirección del gradiente de cada posición diferente de la imagen. Los coeficientes de difusión son menores cuando los tractos son perpendiculares a la dirección de los gradientes del campo magnético usados para medir los desplazamientos moleculares. Esta anisotropía se debe a la disminución de la movilidad de las moléculas del agua que viajan perpendiculares a las fibras. La difusión

anisotrópica aparece en una etapa temprana del desarrollo de la materia blanca, antes de la mielinización y prosigue con la maduración de la materia blanca.

Una manera de estudiar la difusión anisotrópica y reducir la orientación de las microestructuras del cerebro es considerar el tensor de difusión en lugar del coeficiente de difusión. En el marco de referencia que coincida con las direcciones principales de la difusividad ( $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$ ) el tensor se reduce a sus términos de la diagonal  $D_{xx'}$ ,  $D_{yy'}$ ,  $D_{zz'}$  éste representa la movilidad de las moléculas a lo largo de los ejes  $x'$ ,  $y'$ , y  $z'$  respectivamente.

Y entonces la señal S se convierte en:

$$S = S_0 \exp \left( b_{ij} \sum_{i=x',y',z'} D_{ii} \right) \quad 2.7$$

Donde el factor b se expresa en coordenadas del sistema de referencia ( $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$ ). En la práctica, las medidas se realizan en el sistema de referencia de los gradientes, que normalmente no coincide con el tensor de difusión del tejido.

Por lo tanto, los elementos que no están sobre la diagonal,  $b_{ij}$ , de la matriz b deben ser considerados con los términos no diagonales,  $D_{ij}, (i \neq j)$ , del tensor de difusión (ahora expresado en el sistema de referencia de los gradientes), y refleja la correlación entre los desplazamiento moleculares en direcciones perpendiculares. Los cálculos son muy complejos cuando se usan muchos pulsos gradientes, pero es necesario determinar por completo el tensor de difusión para evaluar adecuadamente los efectos de la difusión anisotrópica.



Los efectos de la difusión anisotrópica se pueden remover, si es necesario, limitando el estudio a cantidades invariantes ante la orientación del sistema de referencia. Por eso se utiliza la traza del tensor de difusión que es una cantidad escalar invariante ante el sistema de referencia.

La anisotropía del tensor de difusión son cantidades escalares invariantes ante el sistema de referencia que se puede definir de varias maneras. Estos índices invariantes están dados por combinaciones de los términos de la diagonal del tensor de difusión o mejor conocidos como sus eigen-valores, algunos índices invariantes comúnmente utilizados son: la fracción de anisotropía (FA), la anisotropía relativa (RA), el cociente de volumen (VR), y la difusividad media  $\langle D \rangle$  dado por las siguientes fórmulas:

$$FA = \frac{\sqrt{3 \left[ (\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2 \right]}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad 2.9$$

$$\langle \lambda \rangle = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

$$\langle D \rangle = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3 \quad 2.10$$

también llamados mapas de anisotropía o imágenes de anisotropía.

## 2.7 Mapeo estadístico de diferencias entre grupos de imágenes

En años recientes, se han desarrollado muchas técnicas para caracterizar las diferencias anatómicas en vivo de las imágenes estructurales de resonancia magnética. Estas técnicas pueden clasificarse en aquellas que distinguen diferencias macroscópicas del contorno del cerebro y aquellos que examinan la composición local del tejido del cerebro después de que las diferencias macroscópicas se han eliminado. El primero, que incluye la Morfometría por

Deformaciones (MPD), caracteriza la neuroanatomía de algunos cerebros individuales en términos de los campos de deformaciones que compara a cada uno de los cerebros a uno de referencia estándar. El segundo, incluye la Morfometría por Voxel (MPV), que compara diferentes cerebros voxel a voxel. Una de las ventajas de estas técnicas es que el cerebro entero o bien en ciertas estructuras particulares, se puede examinar de una manera equitativa y objetiva. La aproximación que se utilice depende del tipo de diferencias estructurales que se espera encontrar entre las imágenes. Si hay patrones de diferencias globales, es mejor utilizar una aproximación multivariable tal como la MPD que puede modelar covarianzas entre diferentes estructuras. Por el contrario, si utilizamos la aproximación de masa univariable tal como la MPV probablemente sea más sensible para localizar a pequeñas escalas, diferencias en regiones de materia gris o blanca [10].

Lo importante de la MPV es identificar diferencias en la composición local del tejido cerebral, sin tomar en cuenta las diferencias que existen en grosor anatómico y posición. Esto se consigue normalizando espacialmente todas las imágenes al mismo espacio estereostático, segmentando, suavizando las imágenes y realizando un análisis estadístico para localizar las diferencias significativas entre dos o más grupos experimentales. El resultado del análisis estadístico es un mapa o imagen de parámetros estadísticos conocidos como (SPM en inglés) donde se muestran las regiones de materia gris o blanca que difieren significativamente entre los dos grupos.

Los métodos morfométricos representan una forma estadística para identificar y caracterizar diferencias estructurales entre distintas poblaciones y encontrar la interacción entre el contorno del cerebro y la severidad de la diferencia estructural.

Para llevar a cabo un análisis estadístico de las imágenes por medio de la morfometría por voxel es necesario efectuar los siguientes pasos:

- **Corregistro**

Antes de normalizar las imágenes primero se corregistran a una imagen patrón, este procedimiento hace que el “centro de masa” de cada imagen coincida con la de la imagen patrón, después se realizan las transformaciones geométricas rígidas y no rígidas, las cuales describen el mapeo vóxel a vóxel de la imagen patrón al cerebro individual del sujeto en estudio utilizando el espacio euclidiano.

- **Normalización espacial**

La normalización espacial implica transformar los datos de los sujetos a un mismo espacio estereostático. El primer paso para realizar la normalización espacial es que a cada una de las imágenes se superpone a la imagen patrón para estimar los 12 parámetros óptimos afines a la transformación. Utilizando una forma bayesiana, la máxima estimación a posteriori de la transformación espacial se realiza utilizando la variabilidad normal del tamaño del cerebro. El segundo paso consiste en estimar diferencias de contornos no lineales, estas diferencias son modeladas por combinaciones de funciones lineales. El registro no lineal implica estimar los coeficientes de funciones bases que minimizan el residuo de las diferencias al cuadradas entre la imagen fuente y la imagen patrón, simultáneamente maximiza el suavizado de las deformaciones.

Se podría señalar que este método de normalización no intenta igualar exactamente todas las características corticales del cerebro, sino simplemente corregir las diferencias del contorno global del cerebro.

La calidad del registro debe ser muy buena para que no altere la imagen final y al escoger la imagen patrón, esta debe ser similar a la imagen fuente y que hayan sido registradas con las técnicas de normalización espacial. Las imágenes normalizadas espacialmente podrían tener una resolución relativamente alta entre 1 y 1.5 mm en vóxel isotrópicos .

- **Segmentación de las imágenes**

Después de normalizar las imágenes estas son segmentadas en materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo, con una combinación de modelos de análisis de grupo que identifica la distribución de intensidades de un tipo de tejido particular dentro del vóxel, este incluye una corrección por intensidad no uniforme en la imagen que surge por diferentes posiciones de las estructuras craneales dentro de la bobina de resonancia magnética.

- **Suavizados de la imágenes**

Las imágenes normalizadas se suavizan utilizando un kernel Gausiano isotrópico. El tamaño del kernel debe ser comparable al tamaño de las diferencias de regiones esperado entre los grupos de cerebros. La importancia de realizar el suavizado antes del análisis estadístico es para asegurar que cada vóxel de la imagen contenga la cantidad promedio de materia gris o blanca de los alrededores del vóxel que esta definido por el tamaño del kernel. El suavizado distribuye los datos más uniformemente de acuerdo al teorema del límite central, incrementando la validez de la prueba de los parámetros estadísticos, también ayuda a compensar la naturaleza inexacta de la normalización espacial.

- **Análisis estadísticos**

El paso final del procedimiento de la MPV es el análisis estadístico vóxel por vóxel en todo el cerebro. El análisis estadístico emplea el modelo lineal general (MLG) [11], este nos permite gran variedad de pruebas estadísticas distintas, como comparación de grupos y correlación con covariantes de interés. Los procedimientos paramétrico estándar son las pruebas t-student y F. Estos modelos estadísticos proporcionan mapas de parámetros estadísticos, estos mapas consisten de resultados de muchas pruebas estadísticas dentro del vóxel, es necesario corregir los datos por múltiples comparaciones cuando se valora la importancia de un efecto en un

vóxel dado. Una corrección Bonferroni estándar para múltiples comparaciones múltiples independientes es inapropiada debido a que el suavizado y al hecho de que la materia gris o blanca en los vóxel contiguos están muy relacionados. Las correcciones por comparaciones múltiples dependientes se realizan utilizando la teoría de campos aleatorios, la corrección por campos aleatorios se basa en el máximo local de la estadística  $t$  que relaciona el tamaño del grupo. La uniformidad de los resultados necesitan ser invariantes en todo el cerebro. En el caso de la MPV, debido a la naturaleza no estacionaria de las imágenes neuroanatómicas para identificar regiones de concentración que estén relacionados a los efectos particulares bajo estudio, es necesario evaluar las diferencias cerebrales significativas mediante un análisis vóxel a vóxel en todo el cerebro de diferentes grupos de sujetos.

La MPV se concibió originalmente para detectar disminución del grosor cortical sin considerar los cambios de volumen. Una de sus principales ventajas es que el procesamiento de los datos es casi completamente independiente del usuario, cosa que evita las variaciones entre los observadores [12]. La desventaja de la MPV se debe a que es muy sensible a las diferencias sistemáticas originadas por el mal registro de los pasos de normalización espacial, estas diferencias sistemáticas pueden surgir debido al movimiento del sujeto dentro del escáner.

## **Capítulo 3**

### **Justificación experimental**

### 3.1 Antecedentes

La técnica tradicional de resonancia magnética proporciona imágenes morfológicas y anatómicas de alta resolución. La técnica de imágenes pesadas a difusión (IPD) permite obtener imágenes cuya intensidad depende de la microdifusión del agua en el tejido. Las IPD pueden verse modificadas por las características  $T_1$  y  $T_2$  del tejido, por esta razón es conveniente utilizar el coeficiente aparente de difusión (CAD) para caracterizar al tejido independientemente de sus propiedades  $T_1$  o  $T_2$ .

En muchas regiones anatómicas la difusión del agua está restringida de manera heterogénea por la estructura tisular; en estos casos el CAD no describe por completo la magnitud de la microdifusión del agua y no proporcionan ninguna información sobre su dirección, para estos propósitos se utiliza la técnica de imagen por tensor de difusión (ITD) [6].

El tensor de difusión ( $\underline{D}$ ) es una matriz formada por tres renglones y tres columnas que describe completamente la movilidad molecular a lo largo de cada dirección espacial y sus interacciones. La magnitud de la traza del tensor de difusión ( $\text{Tr}(\underline{D})$ ), que como en toda matriz está formada por la suma de cada uno de los elementos de la diagonal principal, es proporcional a la microdifusión total de agua en un vóxel determinado, sin importar su dirección. La cantidad  $\langle D \rangle$  representa el valor esperado de la microdifusión de agua en todas las direcciones posibles, la forma más sencilla de calcularla es dividiendo la  $\text{Tr}(\underline{D})$  entre 3 o promediando los eigen-valores de  $\underline{D}$ . La FA es una cantidad anisotrópica que refleja qué tanto la difusión del agua tiene una dirección preferencial en un medio. En el cerebro, el grado de anisotropía está influenciado por la densidad y orientación de los tractos axonales.

Con el advenimiento de nuevas técnicas de imagen se han hecho esfuerzos por caracterizar la enfermedad de Parkinson (EP). La tomografía computada (CT) cerebral y la resonancia magnética (MR) craneal no proveen datos específicos para su diagnóstico; en todo caso,

permiten excluir otras causas de síndromes parkinsonianos, como hidrocefalia, tumores o lesiones vasculares. Se ha intentado identificar la acumulación de hierro en la *pars compacta* de la sustancia negra (SNc) como marcador de progresión de la EP [13], pero los resultados no tienen mucha sensibilidad debido a que compiten con el depósito de hierro normal asociado con la edad [14]. Otros estudios miden el adelgazamiento de SNc utilizando imágenes pesadas a T<sub>2</sub>, pero los resultados son difíciles de comparar debido a la heterogeneidad de los cambios estructurales [14]. Price y cols. Encontraron diferencias entre sujetos con parálisis supranuclear progresiva y EP en los pedúnculos cerebrales y el mesencéfalo comparando, mediante morfometría por vóxel, imágenes pesadas a T<sub>1</sub> [15]. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza desde 1983 para estudiar la progresión de la EP mediante la administración de fluorodopa (6-[<sup>18</sup>F]-fluoro-L-dopa), transportador de dopamina marcado con <sup>18</sup>F o <sup>11</sup>C, y [<sup>11</sup>C]-dihydrotetrabenazina para determinar la densidad de transportador de monoamina vesicular. Estos estudios ayudan a entender el progreso de la EP, pero ninguno muestra validez como un marcador de progresión de la EP [16]. En resonancia magnética por tensores de difusión la FA y  $\langle D \rangle$  están en gran medida determinadas por el número y orientación de los axones. Ya que la pérdida de cuerpos neuronales eventualmente se refleja en la disminución axonal, el uso del tensor de difusión permite evaluar vías neuronales específicas y no sólo los núcleos donde se encuentran los cuerpos que les dan lugar. Schocke et al [17]. Demostraron que existen diferencias significativas en el CAD relativo y la traza relativa entre pacientes con EP, pacientes con atrofia de múltiples sistemas (MSA) y sujetos controles. Yoshikawa y cols. [18] encontraron diferencias en la FA en distintas regiones cerebrales entre pacientes con EP y controles.



## 3.2 Justificación

En general el método de diagnóstico por resonancia magnética nos proporciona información del contenido de agua dentro del cuerpo de los sujetos. Las ventajas que nos proporciona esta técnica de diagnóstico comparada con otras técnicas es que no utiliza radiaciones ionizantes para adquirir la imagen y por lo tanto es una manera de no exponer al sujeto de estudio a posibles consecuencias posteriores al estudio, además con esta técnica se pueden obtener imágenes en los tres planos sin que haya la necesidad de mover al paciente como en el caso de CT que solo se pueden obtener imágenes en dos planos y para cambiar de un plano a otro se tiene que mover al paciente, la técnica por resonancia magnética se puede obtener excelente contrastes para diferenciar los diferentes tejidos del cuerpo humano, que no se obtienen con otras técnicas de diagnósticos, con resonancia magnética se pueden realizar estudios del cerebro, músculos, ligamentos, tendones, etc. Ya que cuando hay alguna enfermedad en estas estructuras se produce un acumulo de agua que puede detectarse fácilmente con esta técnica, como en el caso del edema cerebral. En el cerebro se pueden observar todos los tejidos sin la necesidad de cirugía.

Con el advenimiento de las nuevas técnicas de resonancia magnética tal como las imágenes pesadas a difusión y la perfusión se mejora el diagnóstico por que nos permite valorar otras propiedades físicas y químicas que no se pueden observar en las técnicas de resonancia magnética tradicional.

En el caso de la enfermedad de Parkinson se utiliza la resonancia magnética para el diagnóstico de atrofia cerebral y alteraciones en el núcleo rojo o negro. Pero con el advenimiento de las nuevas técnicas, como la difusión es más fácil obtener información de la pérdida neuronal ocasionadas por la enfermedad.

Los estudios realizados con el tensor de difusión comparan únicamente una de las características del tensor de difusión: en el caso de Schocke [17] compara únicamente la  $\langle D \rangle$

y Yoshikawa [18] la FA. En los dos casos se realiza la comparación de un número limitado de regiones de interés definidas manualmente, la cual reduce su reproducibilidad ya que esto depende de una característica cualitativa que varía entre quienes toman las medidas.

Nosotros proponemos hacer un análisis multivariado que incluya mediciones de difusividad y de la fracción de anisotropía, en donde las comparaciones se hagan automáticamente en todo el cerebro, mediante la técnica de morfometría por voxel [12].

Al hacer un análisis de todo el cerebro podremos estudiar, además de las vías característicamente involucradas en EP (como la vía nigroestriatal), otras vías que están comúnmente involucradas pero cuya afección es variable. Además la técnica del tensor de difusión es muy importante como técnica de diagnóstico ya que ha permitido visualizar las proyecciones neuronales en el sistema nervioso central, y ha proporcionado información de cambios neuronales en materia blanca de varias enfermedades neurodegenerativas, y junto con la técnica de Morfometría por Voxel se ha podido cuantificar la pérdida neuronal espacial de los pacientes con enfermedad de Parkinson midiendo la FA en ciertas zonas de interés que es afectado por la enfermedad de Parkinson [18].

### **3.3 Objetivos**

Se realizará un análisis multivariado ANCOVA, utilizando imágenes resultantes del tensor de difusión similar a la morfometría por voxel, para determinar las diferencias en la fracción de anisotropía (FA) y difusividad media ( $\langle D \rangle$ ) del cerebro completo entre sujetos con enfermedad de Parkinson idiopática (EP) y sujetos controles.

En particular se determinarán las diferencias de la fracción de anisotropía FA y difusividad media  $\langle D \rangle$  entre pacientes con enfermedad de parkinson y sujetos controles en áreas conocidas que afecta la enfermedad de Parkinson.

### **3.4 Hipótesis**

Los pacientes afectados por la enfermedad de parkinson presentan atrofia en las vías dopaminérgicas largas (nigroestriatal, mesolímbica y mesocortical), resultado de procesos degenerativos de neuronas productoras de dopamina. En este trabajo se propone demostrar que es posible caracterizar estos procesos degenerativos en las vías dopaminérgicas, en pacientes con enfermedad de Parkinson utilizando imágenes por tensor de difusión y métodos morfométricos por voxel. Este proceso degenerativo se podrá estimar midiendo la diferencia estadística entre los mapas de fracción de anisotropía y difusividad media de sujetos control al compararlos con los mapas de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

## **Capítulo 4**

### **Metodología Experimental**

## 4.1 Método

Para la adquisición de las imágenes en este estudio se consideraron dos grupos de sujetos, que están compuestos por 7 pacientes y 8 controles.

El primer grupo lo integran los pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopático con edad promedio de 56 años en el intervalo de edades (42 – 69 años) y con las características mencionadas en la tabla 4.1.

El segundo grupo lo forman los sujetos control, compuesto por personas voluntarias sanas con edad promedio de 51.87 años en el intervalo de edades (41-72 años)

A todos los individuos se les informó del estudio y se les solicitó la aceptación libre para participar en el estudio. Posteriormente a cada paciente se le interrogó utilizando el protocolo de seguridad del médico a cargo para decidir si el individuo no presentaba alguna contraindicación que prohibiera su participación en el estudio. A todos los sujetos controles se les informó del estudio y se les pidió que reconocieran su participación voluntaria, de acuerdo a las políticas éticas del experimento. Por ultimo, a cada uno de los sujetos se les introdujo dentro del resonador de la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía para obtener las imágenes de acuerdo al protocolo que se menciona más abajo.

**TABLA 4.1**

Sujeto	Edad y peso	Tipo de Parkinson	T. de evolución	Síntomas	Medicamentos Utilizados	Hoehn y Yahr	England y Schwan
A Masculino	49 años 93 Kg	Idiopático Vascular	6 años	Temblores de reposo	L-Dopa 1-1/2- 1/2 Brometina 2-2-2 Akineton 1-1/2	I a II	100 %
B Masculino	70 años 61.5 Kg	Idiopático	16 años	Temblores de reposo de mano y pie izquierdo	Akineton 1/2 Amantadina 1/2-0-1/2 Sinemet 1 1/2-1 1/2-1 1/2	III	
C Femenino	63 años 98 Kg	Idiopático	4.5 años	Temblores	Sinemet 1-1-1 Sifron 1-1-1 Avapron 1	II	100-80 %
D Femenino	59 años 75 Kg	Idiopático	18 años	Rígido y falta de equilibrio	Sinemet 750 mg L-Dopa 600 mg Amantadina 2-2-2	II	80 %
E Masculino	42 años 68 kg	Idiopático	6 años	Rigidez y temblores de reposo	Sinemet 1/2-1/2 Bromocriptina 1	I	100 %
F Masculino	59 años 79 Kg	Idiopático	3 años	Rigidez y estreñimiento	Sinemet 1/2-0-1/2 Akineton 1/2-0-1/2	II	80 %
G Masculino	50 años 60 Kg	Idiopático	4 años	Temblores en el pie izquierdo	Madopar 3/día Kinex 1/2-1/2-1/2 Vitaminas 1 mañana y 1 tarde	II	90- 100 %

**TABLA 4.1.-** Algunas características de cada uno de los pacientes tales como sexo, edad y peso, tipo de Parkinson, tiempo de evolución, algunos síntomas, medicamentos que actualmente utilizan, y las dos últimas columnas son los métodos para diagnosticar la enfermedad de Parkinson y para evaluar su avance.

En este protocolo se utilizaron dos secuencias principalmente; una pesada a T1, y otra secuencia pesada a difusión.

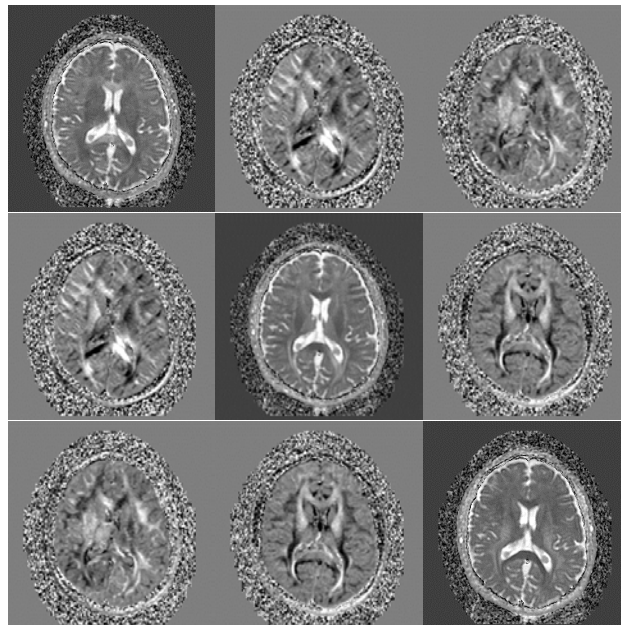
Las imágenes por resonancia magnética se obtuvieron utilizando un instrumento GE Signa de 3.0 Teslas con una antena de cráneo de 8 canales, un sistema de gradientes de 33 mT/m y una secuencia de pulsos pesados a difusión con tiempo de repetición (TR) =10000 ms, tiempo eco (TE) =72.5 ms, 15 direcciones independientes en los gradientes de difusión, valor b=750 mm<sup>2</sup>/s, un volumen de referencia con valor b igual a cero, en una ventana de captura de 240 mm, matriz de 128x128, en 40 cortes axiales en orden ascendente de 3 mm de espesor y cero separación que cubren todo el cerebro, y 4 repeticiones.

Las imágenes pesadas a  $T_1$  se tomaron con una secuencia eco de espín con  $TR = 875$  ms,  $TE = 80$  ms, matriz de adquisición =  $192 \times 192$ ,  $FOV = 240$  mm, en 40 cortes axiales de 3.0 mm de espesor sin espacio entre los cortes.

Todas las secuencias se adquirieron con la misma antena de recepción multicanal de alta resolución para cráneo. Las secuencias utilizadas tuvieron una duración total de aproximadamente 30 minutos por sujeto. Los datos se grabaron y almacenaron en el disco duro de la consola del equipo de resonancia magnética y fueron analizados fuera de la estación de resonancia magnética con los programas adecuados.

El procesamiento de todas las imágenes adquiridas se realizó utilizando el software mapeo de parámetros estadísticos (MPE o SPM en inglés) [19].

Para cada uno de los individuos se adquirieron 640 imágenes de difusión en cortes axiales que cubren todo el cerebro y 40 imágenes pesadas a  $T_1$ .



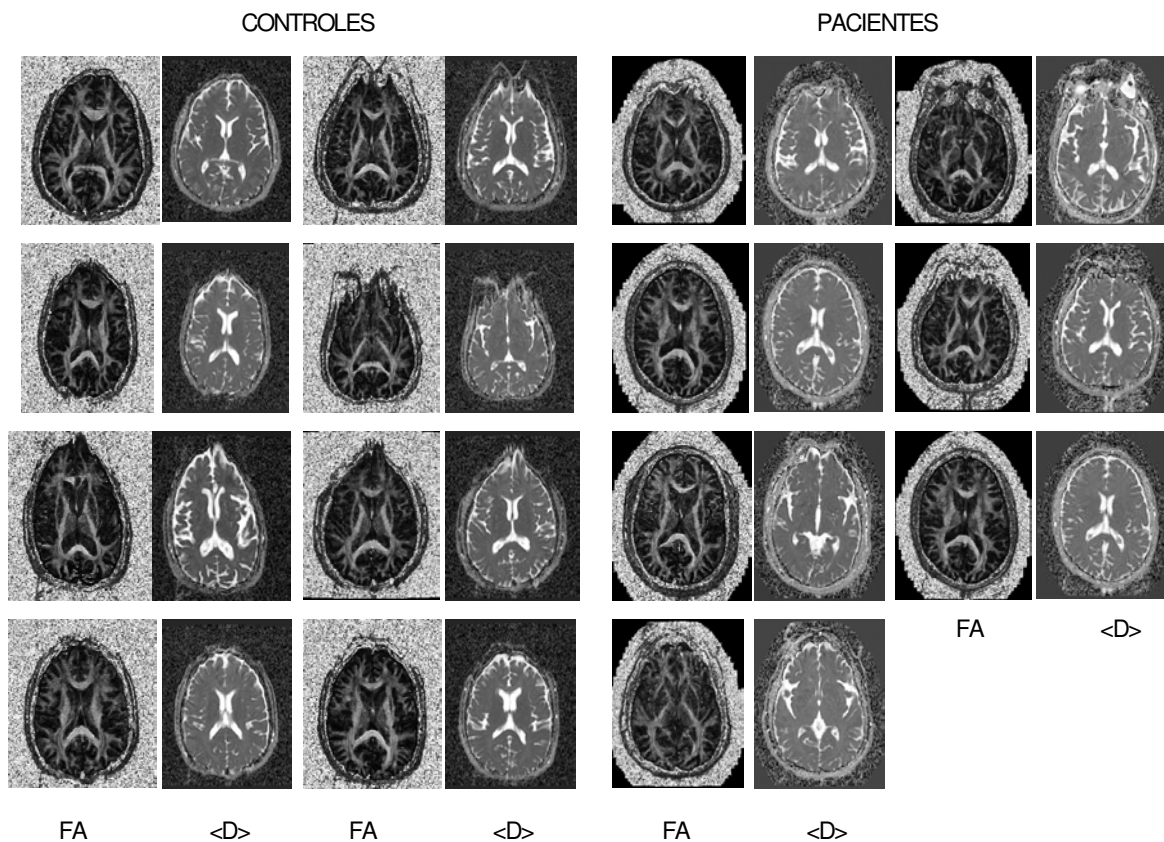
**Figura 4.1.-** Ejemplo del tensor de difusión de uno de los sujetos de estudio

Posteriormente se tomo el conjunto de imágenes pesadas a difusión y utilizando el software de SPM5 y la caja de herramientas (toolboxes) de Diffusion-SPM5-1\_0-beta3 [20]. Este software son una serie de funciones y subrutinas de MATLAB para organizar e interpretar los datos de neuroimagen funcional. En este trabajo se utilizo la versión más reciente de SPM, conocido como SPM5, esta es una versión actualizada del software de SPM, debido que contiene algoritmos teóricos elementales con mejor estructura e interfase que las versiones anteriores. En esta versión de SPM se realizaron mejoras en las rutinas de normalización espacial y segmentación de las imágenes, debido a que nos permite realizar la normalización de imágenes adquiridas utilizando un intervalo de secuencias más grande, además nos permite obtener resultados más confiables en la normalización y segmentación, mejores correcciones a distorsiones no lineales dentro del mismo modelo generativo y facilidad para el procesamiento de los datos.

Utilizando la herramienta de difusión de SPM se realizó la regresión lineal de la ecuación 2.3 para determinar el tensor de difusión completo para cada sujeto (figura 4.1 ), después de obtener el tensor de difusión, se procedió con la diagonalización del tensor y de esta manera se obtuvieron los eigen-valores del tensor de difusión, con estos eigen-valores y utilizando las ecuaciones 2.9 y 2.10 se calcularon los mapas de fracción de anisotropía (FA), y difusividad media  $\langle D \rangle$  para cada uno de los pacientes y sujetos control (figura 4.2).

Después de calcular los mapas de FA y difusividad media para cada uno de los pacientes y sujetos control, se continuó con el procedimiento de la Morfometría por Vóxel, descrito en la sección 2.7.





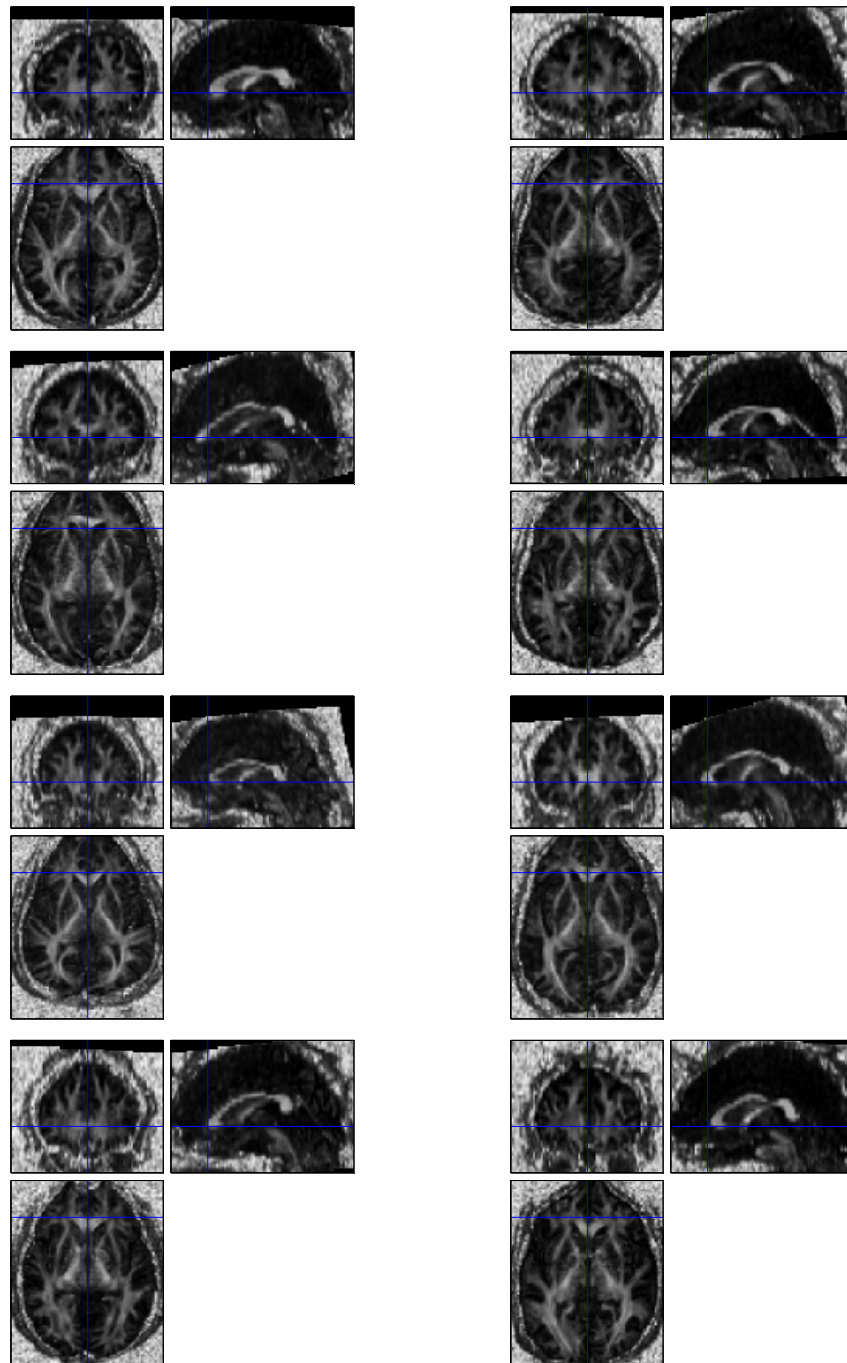
**Figura 4.2.-** Lado izquierdo las imágenes de fracción de anisotropía y difusividad media de controles, en el lado derecho las imágenes de fracción de anisotropía y defusividad media de sujetos afectados con la enfermedad de Parkinson.

Primero se corregistraron y normalizaron las imágenes ponderadas a  $T_1$  para cada uno de los individuos, utilizando la imagen patrón de SPM y el atlas del Instituto Neurológico de Montreal [21] que consiste de una imagen promedio de aproximadamente 305 cerebros de personas sanas, donde los parámetros constituyen una matriz de transformación espacial.

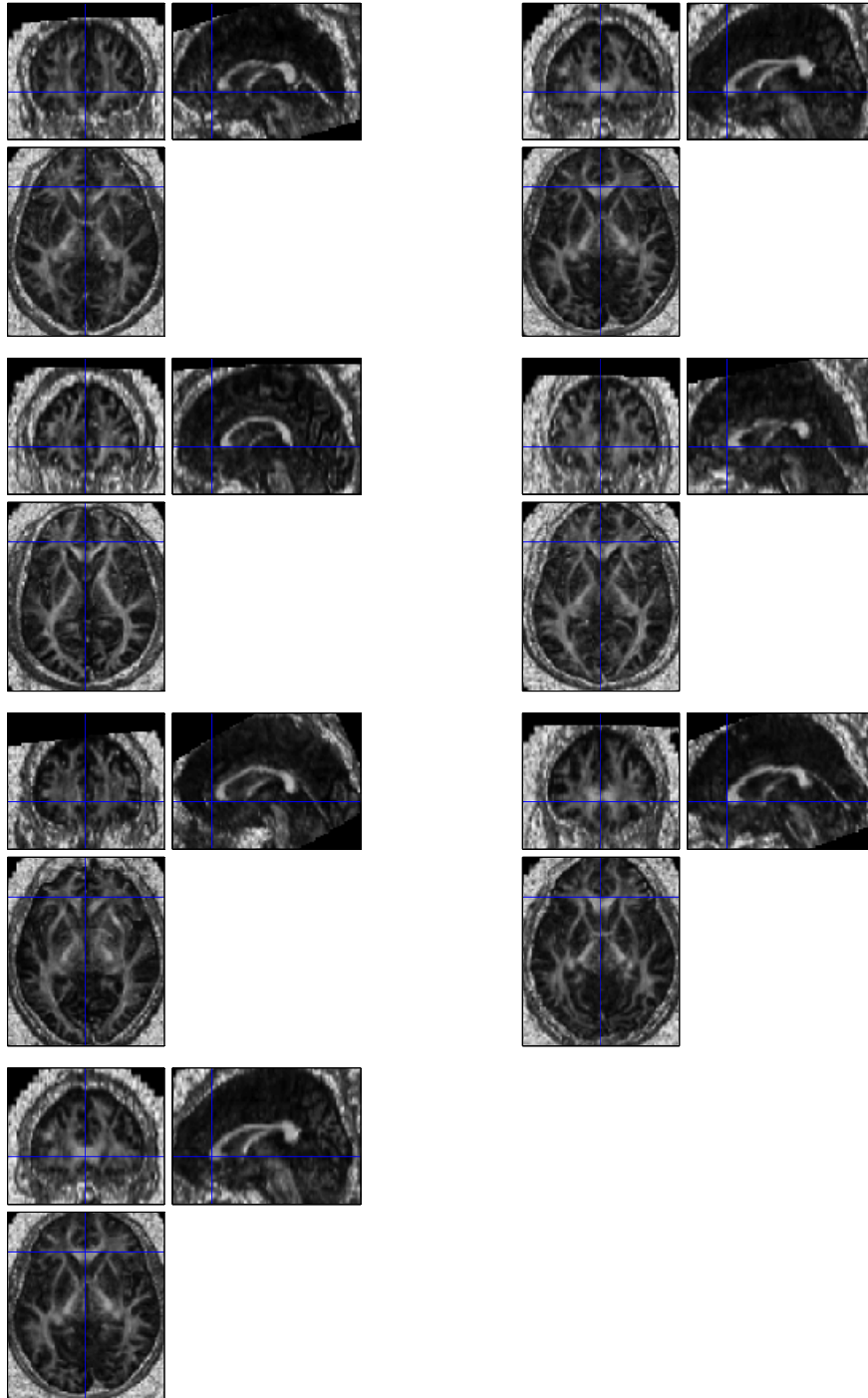
Después se normalizaron los mapas de la FA y  $\langle D \rangle$ , para cada uno de los sujetos sometidos al estudio (figuras 4.3 y 4.4 ).

Posteriormente, se realizó un suavizado Gaussiano utilizando una semi-anchura (FWHM) o kernel de 8 mm en las imágenes de FA y  $\langle D \rangle$  de cada sujeto.

Por último se realizó un análisis estadístico, utilizando las imágenes normalizadas y suavizada de cada sujetos, y empleando un análisis estadístico para imágenes PET ( T-Student para dos grupos) que utiliza los principios del modelo lineal general para realizar la comparación. Considerando estadísticamente significativa una probabilidad de error menor al 5%, después de haber hecho correcciones por comparaciones múltiples con el método Family Wise Error.



**Figura 4.3.-** Imágenes realineadas y normalizadas de los sujetos control normalizados a la imagen promedio ponderada a T1 de la colección canónica del sistema SPM.



**Figura 4.4.-** Imágenes realineadas y normalizadas de Pacientes de Parkinson a la imagen promedio pesada a T1 en la colección canónica del sistema SPM.

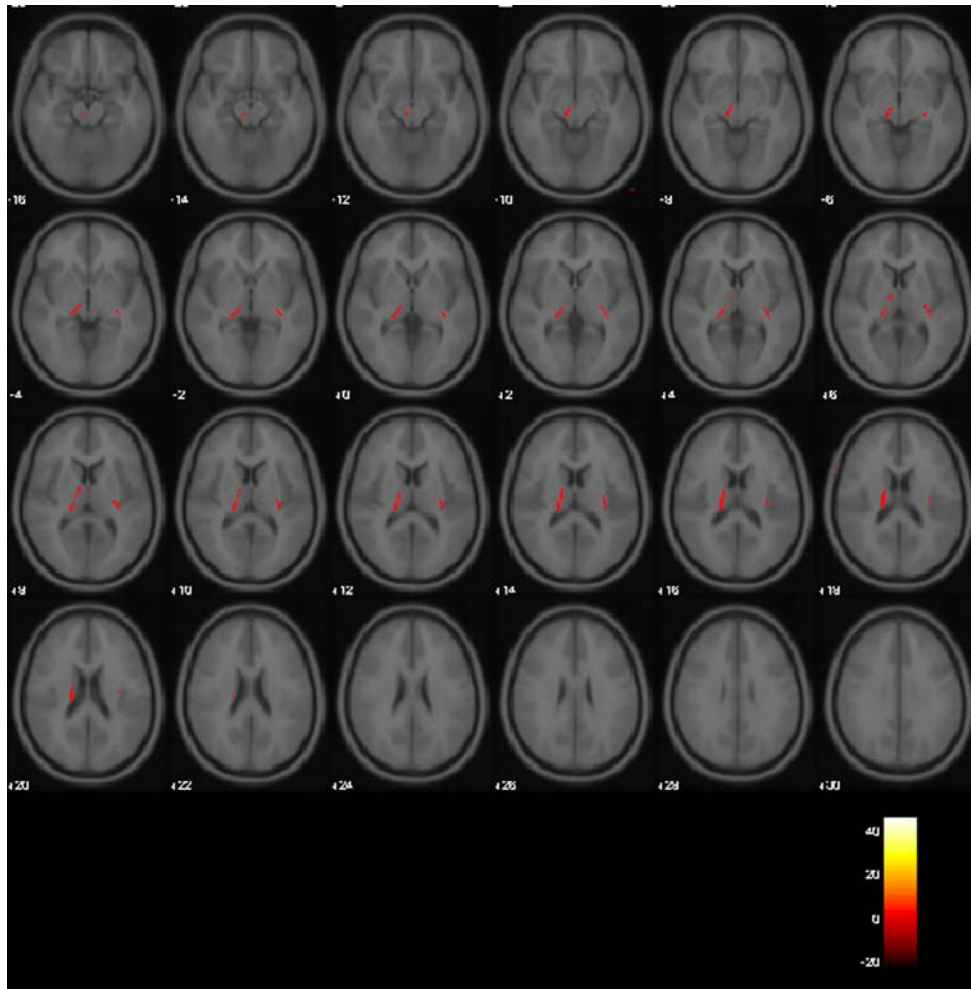
## 4.2 Resultados

En cuanto al análisis estadístico de los datos que miden la difusión media de las moléculas de agua en los tejidos  $\langle D \rangle$ , no encontramos resultados o diferencias que fuesen estadísticamente significativas, posiblemente debido que nuestro volumen de pacientes fue muy pequeño. Sin embargo, en los datos de la variable que expresa la fracción anisotrópica (FA) encontramos diferencias estadísticas significativas en las estructuras que se listan en la tabla 4.2.

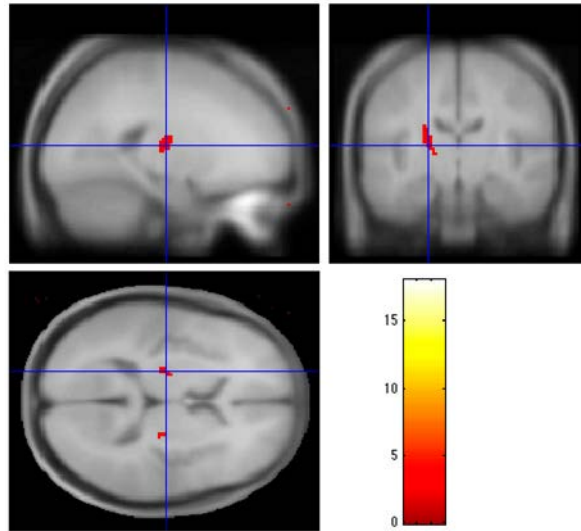
<b>MNI</b>		<b>Talairach</b>						<b>Estructura</b>	
-21	17	11	-20	-16	11	Cerebro derecho	Sublobular	Tálamo	Sustancia gris
24	20	10	24	-19	11	Cerebro izquierdo	Sublobular	Cápsula interna	Sustancia blanca

**Tabla 4.2.-** La parte izquierda tenemos las coordenadas del instituto Neurológico de Montreal y Talairach donde se localizan las estructuras que muestran diferencia en la FA, a la derecha se mencionan las estructuras encontradas.

Las áreas que presentan cambios positivos cuando se compara el promedio de los valores de la FA de los sujetos control contra el promedio de los valores de los pacientes de Parkinson Idiopático están localizados principalmente en una franja que cruza desde el Tálamo a la cabeza del núcleo caudado, es decir, principalmente atravesando por la cápsula interna, como se muestra en la figura 4.5. Las coordenadas de los centroides estadísticos a partir de los que se calcularon las regiones funcionales de la tabla 4.2 se localizaron utilizando imágenes en vista ortogonal tal como se aprecia en la figura 4.6.



**Figura 4.5.-** En rojo las áreas que presentan diferencia estadísticamente significativa al 95% corregidos con “Family Wise Error (FWE)”, entre los valores de FA de los sujetos control comparados con los valores de FA de los pacientes de Parkinson. Superpuesta al atlas estructural de imágenes pesadas a T1 de SPM.



**Figura 4.6.-** Imagen compuesta vista en tres planos del promedio de imágenes estructurales pesadas a T1, y en rojo el mapa estadístico de los vóxeles que marcan diferencia al 95% de confianza estadística entre valores de FA de sujetos control y los valores de FA en pacientes con Parkinson.

### 4.3 Conclusiones

En cuanto a la nula presencia de diferencias en los factores de difusión del agua en forma promedio entre sujetos control y sujetos con Parkinson, sólo queremos mencionar que no se encontró ningún resultado significativo. Debido a que las diferencias que probablemente existen en promedio a nivel tisular no sean suficientemente significativos para el método estadístico utilizado, ya que este método morfométrico identifica diferencias locales en volumen de las estructuras de materias gris o blanca, o posiblemente a que el número de sujetos utilizados fueron muy pocos, ya que cuando se realiza un análisis estadístico es mejor que la población en estudio sea grande para obtener mayor exactitud en los resultados, pero en este caso no se pudo conseguir más sujetos de Parkinson porque se buscaba que los paciente y controles estuvieran en el mismo intervalo de edades, otra posibilidad podría ser debido a que el estadio de los pacientes no es muy avanzado como se puede ver en la tabla 4.1 la mayoría de ellos se

encuentran en la fase II, en esta fase los pacientes están afectados de los dos lados del cuerpo pero sin afectar el equilibrio.

Sin embargo, en los valores de la Fracción de Anisotropía (FA) sí encontramos diferencias significativas que nos permite comprobar que en los pacientes con Parkinson presentan disminución de las neuronas dopaminérgicas necesarios para la regulación de los movimientos, la marcha y el equilibrio del cuerpo humano, principalmente en la estructura conocida como la cápsula interna, Yoshikawa [18] encontró que hay pérdida de FA en paciente con Parkinson al tomar una región de interés entre la sustancia nigra y la parte baja del complejo putamen /caudado. Cabe mencionar que los valores de la FA están íntimamente relacionados con los tractos del tejido, es decir, el valor de la FA es elevado en zonas que presentan fibras con una dirección preferencial, mientras que los valores de FA son bajos en zonas, que no presentan una característica fibrosa o que no se distingue una dirección preferencial. El hecho de que nuestras medidas de FA, presenten diferencias significativas en una estructura que sigue una curva desde corteza cerebral, pasando principalmente por la Cápsula Interna, en dirección a la cabeza del Núcleo Caudado (NC), es un resultado de gran interés. Esto es porque se sabe que es una de las vías de comunicación de neurotransmisores desde la Sustancia Nigra a la cabeza del NC. Es conocido que en la enfermedad de Parkinson hay una lesión en células dopaminérgicas en la Sustancia Nigra que generan un daño estructural del Estriado, como el NC.

Encontrar esta diferencia en los valores de la FA nos permite concluir que la imagen por tensor de difusión y analizados con el método de Morfometría por vóxel es capaz de estimar y mostrar en forma tridimensional diferencias en estructuras cerebrales en los humanos. De esta manera se pueden estudiar enfermedades neurodegenerativas, para una mejor comprensión de los procesos que están afectando los tejidos durante su evolución.



Es significativo y cabe mencionar que si se sigue con cuidado la parte estadística (en rojo) de la imagen que muestra nuestros resultados superpuestos a la imagen patrón pesada a T1 (figura 10), se puede identificar una línea que parte desde el puente pasando por el tálamo, continuando por la cápsula interna que termina en el NC anterior. Esto es sin duda una de las vías principales que competen al movimiento intencional en los seres humanos, tarea que se ve altamente afectada en la enfermedad de Parkinson.

Estas diferencias en estructuras cerebrales no se pueden obtener con imágenes estructurales debido a que en estas imágenes no se tiene información de la difusión celular, que nos proporcione este tipo de información.

## Apéndice 1

### Enfermedad de Parkinson

#### A) Definición

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central. No es una enfermedad reciente, ya que desde tiempos remotos, aproximadamente entre 2000 y 1500 a. C. ya se menciona en los textos Vedas a personas temblorosas y con dificultad en la concentración (22), pero no fue descrita sino hasta 1817 por el médico inglés James Parkinson, quien la bautizó con el nombre de "Parálisis Agitante". La señaló como una condición consistente en "movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y a pasar de caminar a correr; los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño". Es una enfermedad incurable, sólo se controla mediante fármacos o neurocirugía; no se puede prevenir, es progresiva, y con tendencia a la invalidación. Se produce cuando hay una degeneración de las neuronas productoras de un neurotransmisor específico, llamado Dopamina (que es un importante neurotransmisor necesario para la regulación de los movimientos, la marcha y el equilibrio del cuerpo humano), en una pequeña parte de la base del mesencéfalo conocida como ganglios basales; en concreto se pierden del 60% al 80% de las neuronas dopaminérgicas de la "sustancia nigra" y del núcleo estriado.

#### B) Distribución

El Parkinson no hace distinciones en edad, raza, sexo y se da en personas de todos los lugares del mundo. Actualmente, la edad media de comienzo es en torno a los 55 años y la mayoría de los enfermos tienen entre 50 y 80 años de edad, 2 de cada 100 pacientes de Parkinson son mayores de 65 años, aunque puede darse el caso de Parkinson en las personas menores de 40 años. Su curso es progresivo y el proceso aumenta la mortalidad.

## **C) Causas**

La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida, aunque la degeneración "fisiológica" de las células nerviosas debido a la edad parece ser un factor predominante. Pero de acuerdo a las investigaciones que se han realizado, también las siguientes causas son factores importantes para que se desarrolle la enfermedad: genéticas, metabólicas, tóxicos ambientales, microtraumatismos cerebrales antiguos, etc. Las alteraciones progresivas en la sustancia nigra del mesencéfalo (ganglios basales y área extrapiramidal). Estas áreas son zonas nerviosas que controlan y coordinan los movimientos de los seres humanos. La dopamina es una sustancia neurotransmisora, que trasmite impulsos de unas células nerviosas a otras.

## **D) síntomas**

La enfermedad de Parkinson tiene unos síntomas muy característicos, que los neurólogos clasifican en dos grupos: los síntomas mayores y menores [23]. Los síntomas mayores son los siguientes: Temblor, rigidez de origen muscular, lentitud de movimientos, bradiquinesia y aquinesia. La rigidez muscular dificulta los movimientos, y también puede ser responsable de que los músculos duelan y se fatiguen con facilidad. Se calcula que entre el 89% y el 99% de las personas con EP sufren rigidez muscular. Entre el 69% y el 100% de las personas con EP sufren temblor, aunque sólo en un pequeño número de ellas llega a causar discapacidad. Suele ser más pronunciado en reposo y se inicia a menudo en una parte del cuerpo, generalmente la mano, pero puede también afectar a los brazos, los pies, las piernas y la barbilla, que pueden ser de diferentes intensidades. La aquinesia consiste en la falta de movimientos, dificultades al andar, mala estabilidad al estar parados, para comenzar a caminar tienen problemas, si un movimiento no se termina, tienen dificultades para reiniciarlo o terminarlo, falta de expresión de los músculos de la cara, lentitud de movimientos, falta de capacidad de estar sentado sin

movearse, movimiento de los dedos como si estuvieran contando dinero, boca abierta, con dificultad para mantenerla cerrada, voz de tono bajo y monótona, dificultad para escribir, para comer, o para realizar movimientos finos. Los síntomas menores son: deterioro intelectual, estreñimiento, depresión, ansiedad, y atrofia muscular.

## **E) Diagnóstico**

La variedad de síntomas es muy característico de hecho, los cuatro criterios clínicos para su diagnóstico son :

- Temblores de 4-6 Hz, predominio de reposo.
- Bradiquinesia, o sea lentitud generalizada de movimientos
- Rigidez, o sea hipertonia muscular
- Trastornos del equilibrio (caídas, congelación de movimientos).

Para confirmar el diagnóstico y descartar otras enfermedades que también presentan los mismos síntomas, el neurólogo solicita varias pruebas de laboratorio y de imagen [23, 24], se realizan TAC para descartar otras enfermedades cuyos síntomas se parecen a los de la EP, además de que la TAC presenta lesiones típicas en el mesencéfalo. Se debe tener en cuenta que la osteoporosis puede producir actitudes musculares similares al Parkinson. Por lo que el examen de los reflejos osteotendinosos, muy exagerados en el Parkinson, serán imprescindibles para el diagnóstico. Los síntomas suelen afectar solo un lado del cuerpo más que al otro.

La herramienta que utilizan los neurólogos para evaluar a los pacientes de Parkinson es el UPDRS (The Unified Parkinson Disease Rating Scale), el cual consiste de 6 secciones [23, 25]. Ésta herramienta les proporciona a los neurólogos una media para medir el desempeño funcional del individuo, la respuesta al medicamento, y una clara idea de la severidad de la lesión patológica. Las 6 secciones son:

- I) Comportamiento mental y ánimo
- II) Actividades de la vida diaria
- III) Exámen del sistema motor
- IV) Complicaciones de la terapia
- V) **Hoehn y Yahr**, se trata de una escala que indica la situación evolutiva de la enfermedad

- Fase I: Los síntomas afectan sólo a un lado del cuerpo
- Fase II: Los síntomas afectan a ambos lados del cuerpo
- Fase III: Trastornos del equilibrio
- Fase IV: Necesita ayuda para caminar, y el resto de los síntomas se acentúan
- Fase V: Confinado a una silla de ruedas

- VI) **Schwab y England** es la escala de las actividades de la vida diaria

se gradúa del 100% al 0%, significando el 100% ninguna incapacidad y el 0% una invalidez total.

## F) Pronóstico

El Parkinson no tratado es incapacitante y conlleva a una muerte prematura. Los pacientes tratados mejoran claramente en los síntomas, la variabilidad de respuesta a los tratamientos es diversa y por ello el pronóstico de cada caso dependerá de la gravedad de la enfermedad.

## G) Tratamiento

El tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson se realiza para controlar los síntomas, supliendo la alteración de los transmisores. Se suele usar Levodopa, que es la molécula que el cerebro utiliza para producir Dopamina; con ello se mejora la coordinación de movimientos.

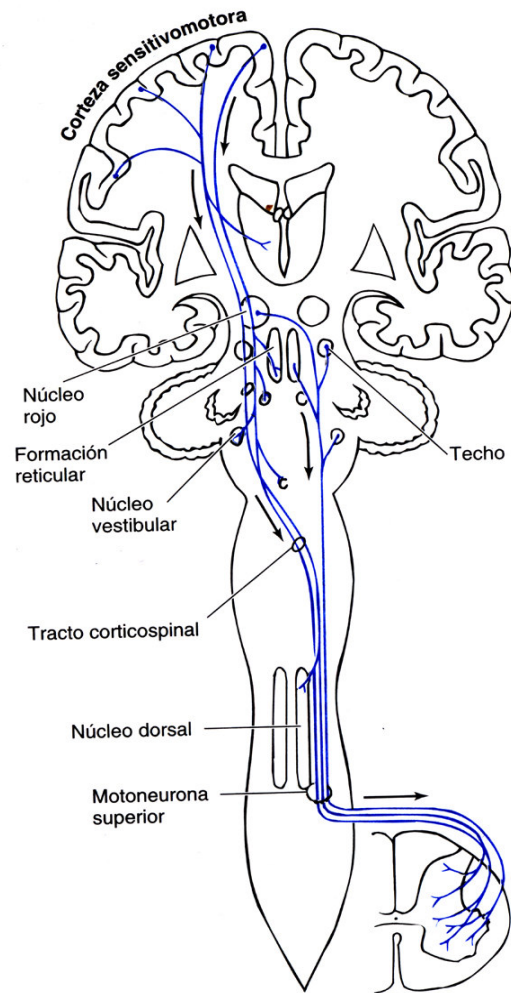
También se utilizan otros medicamentos agonistas dopaminérgicos (Carbidopa), amantadina, y muchos más, que se utilizan para tratar el temblor y otros trastornos causados por la falta de dopamina. Deben tratarse también otros problemas médicos generales por lo que debe existir una buena relación con el médico de cabecera. A veces se asocian antihistamínicos, antidepresivos, bromocriptina, y otros medicamentos para tratar otros síntomas. En cada caso el tratamiento farmacológico será individualizado, según las características del paciente y los síntomas predominantes en cada caso. La necesidad de un programa fisioterapéutico es recomendable para recuperar algunas alteraciones principalmente del habla [26] así como el apoyo y tratamiento psicológico de la situación. Existen ciertos procedimientos quirúrgicos [24] que modifican las alteraciones cerebrales. Si el caso es muy intenso y no se mejora con el tratamiento, esta posibilidad debe ser consultada con el especialista.

## Apéndice 2

### Tractos del Sistema Motor

Los movimientos del cuerpo humano se organizan en grados de complejidad y de manera jerárquica. Movimientos específicos, dirigidos a un objetivo, como escribir y tocar un instrumento musical, que pueden ser reaprendidos, es probable que se inicien a nivel de la corteza cerebral. Existen movimientos que están programados como respuesta a eventos muy rápidos y pueden darse sin pensar, llamados reflejo. Estos están controlados a nivel de la médula espinal y algunos pares craneales. Los movimientos estereotipados repetitivos, como caminar y nadar, son controlados por redes neuronales que incluyen la médula espinal, el tallo encefálico y el cerebelo[27,28,29 y 30].

La gran diversidad de movimientos del cuerpo implica alta complejidad en las estructuras del sistema nervioso central, que interviene para tal efecto. Ésta es la razón por la que el sistema motor humano incluya diversas estructuras anatómicas entre las que destacan las áreas corticales y subcorticales de sustancia gris del cerebro, el cerebelo, los ganglios basales, la médula espinal, el tallo cerebral y el tálamo, entre otras. Estas estructuras están intercomunicadas a través de paquetes de axones mielinizados conocidos como tractos (figura A2.1).

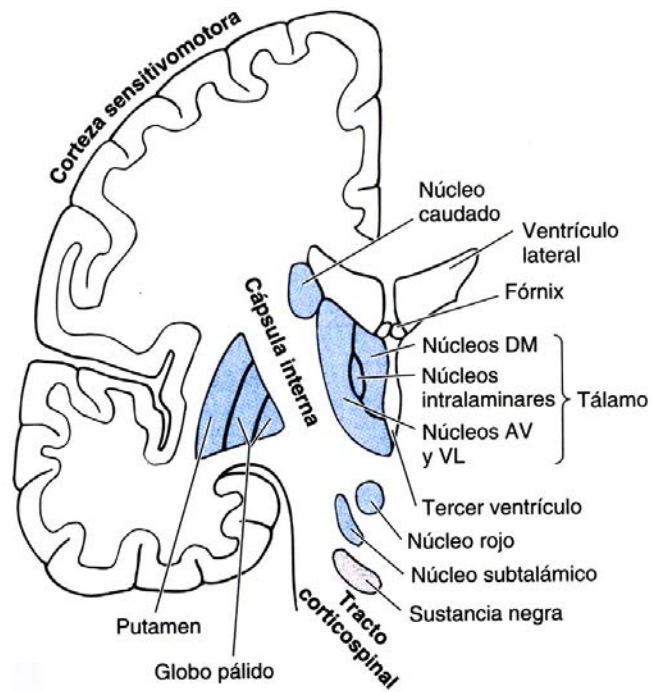


**Figura A2.1.-** Vista coronal de algunas estructuras que intervienen en el Sistema Motor

Los principales tractos descendentes del sistema motor son:

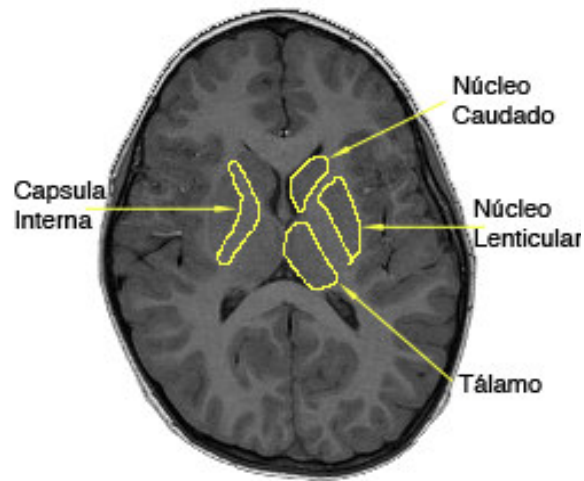
Tracto Corticoespinal: conjunto de fibras que descienden desde la corteza sensitivomotora, región localizada alrededor del surco central; casi el 55% de éstas tiene su origen en la circunvolución prefrontal (el lóbulo frontal), región que corresponde a las áreas 4 y 6 de Brodmann, y casi el 35% de las mismas tiene su origen en la circunvolución procentral (lóbulo parietal), región que corresponde a las áreas 3, 1 y 2 de Brodmann. Estas fibras descienden hasta la médula espinal a través de una estructura que se conoce como cápsula interna.





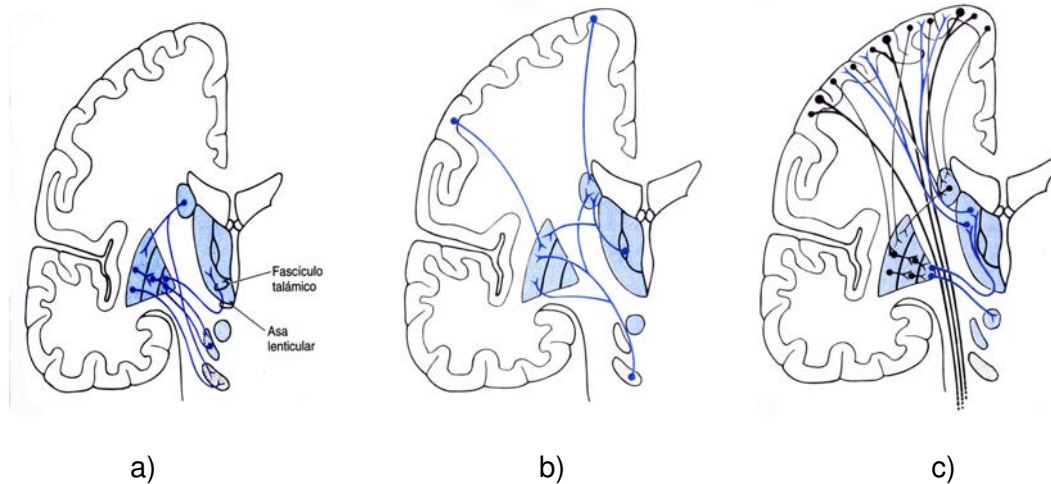
**Figura A2.2.**- Vista Coronal, Ganglios Basales, Tálamo y Capsula Interna

Tracto corticobulbar: conjunto de fibras que se originan en la región de la corteza sensitivomotora y atraviesa el brazo posterior de la cápsula interna, para dirigirse al tallo encefálico.



**Figura A2.3.-** Vista Axial, componentes de los Ganglios Básales, el tálamo y la cápsula interna

El sistema motor estriado es un grupo de estructuras interconectadas por circuitos y vías subcorticales, que comprenden el cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen y globo pálido), junto con el núcleo subtalámico, la sustancia negra, núcleo rojo y la formación reticular del tallo encefálico. Esto se muestra en la Figura A2.4.



**Figura A2.4.-** a) interconexiones entre las estructuras del cuerpo estriado, el tálamo, sustancia negra y núcleo subtalámico, b) conexiones entre corteza sensitivomotora con estructuras del cuerpo estriado y c) conexiones entre estas estructuras y haces del tracto corticoespinal a través de la capsula interna.

Como se puede apreciar en la figura A2.4 a), b) y c) las conexiones del cuerpo estriado entre las diferentes estructuras y el tálamo es muy compleja; todas estas conexiones pasan por la región de la cápsula interna. El globo pálido es la estructura por excelencia de aferencia (salida de información vía axones) hacia el resto de las estructuras.

La cápsula interna esta compuesta de axones mielinizados, que no sólo corresponden a los axones que comunican el núcleo caudado con el putamen y el putamen con el tálamo, sino que también son paquetes grandes de axones que proviene directamente de la corteza cerebral y los cuales se describen como tractos.

Los trastornos motores pueden ser de diversas índoles. Por ejemplo, cuando un músculo no responde a los estímulos, puede que el mismo músculo este dañado; alguna de las áreas de relevo en médula (moto neuronas) esté dañada, alguna área de relevo del tallo cerebral y finalmente alguna de las áreas inmersa en la sustancia blanca del cerebro como el cuerpo estriado y tálamo etc.

## Referencias

1. Braun E. Un movimiento en Zigzag, de la colección de la Ciencia para todos del Fondo de Cultura Económica, 1986.
2. Hobbie RK, Intermediate Physics for medicine and Biology, second Edition, University of Minnesota Edit John Wiley & sons.1995; Pp 83-98, 516-523.
3. Stejskal EO & Tanner JE. Spin difusión measurements. Spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. J Chem Phys 1965;42:288-292
4. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. Magnetic resonance Quarterly 1991;7:1-30.
5. Mansfield P. Multi - planar image Formation usin NMR Spin – echoes J Phys Chem Solid State Phys. 1997; 10:55-58.
6. Basser PJ, Mattiello J & LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. Journal of Magnetic Resonance B, (1994); 103(3):247–54.
7. Le Bihan D, MD, PhD, Jean- Francois Mangin, PhD, Cyril Poupon, PhD, Chris A, Clark, PhD, Sabina Pappata, MD, PhD, Nicolas Molko, MD, & Hughes Chabriat, MD. Diffusion tensor imaging: Concept and applications. Journal of Magnetic Resonance imaging 13:534-546(2001).
8. Susumo Mori & Peter B. Barker. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. The anatomical record (NEW ANAT.) 257:102–109, 1999.
9. Sorensen AG, Wu O, Davis TL, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Reese TG, et al. Human acute cerebral ischemic: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. Radiology 1999;212:785–92.
10. M. Kubicki, M. E. Shenton, D. F. Salisbury, Y. Hirayasu, § K. Kasai, R. Kikinis, F. A. Jolesz, and R. W. McCarley. Voxel-Based Morphometric Analysis of Gray Matter in First Episode Schizophrenia. NeuroImage **17**, 1711–1719 (2002)

11. S.J. Kiebel & A.P. Holmes. The general linear model.
12. Ashburner J, Friston KJ. Voxel- based morphometry – the methods. *NeuroImage*. 2000; 11:805 - 821.
13. Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM & Helpert JA. Increased iron-related MRI contrast in the *substantia nigra* in Parkinson's disease. *Neurology*, (1995); 45(6):1138–43. Errata en *Neurology*, (1995); 45(7):1420.
14. Raff U, Rojas GM, Huete I & Hutchinson M. Computer assessment of neurodegeneration in Parkinson disease using data fusion techniques with MR images. *Academic Radiology*, (2003); 10(9):1036–44.
15. Price S, Paviour D., Scahill R., Stevens J. Rossor M., Lees A., Fox N. Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2004 Oct;23(2):663-9.
16. Au WL, Adams JR, Troiano AR & Stoessl AJ. Parkinson's disease: *in vivo* assessment of disease progression using positron emission tomography. *Molecular Brain Research*, (2005); 134 (2005) 24–33.
17. Schocke MFH, Sep K, Esterhammer R, Kremser C, Mair KJ, Czermak BV, Jaschke W, Poewe W & Wenning GK. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *NeuroImage*, (2004); 21:1443–1451.
18. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K & Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, (2004); 75(3):481–484.
19. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, & Frackowiak RSJ The relationship between global and local changes in PET scans *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990; 10:458-466
20. Volkmar Glauche. Diffusion II - Post-processing for diffusion weighted image series in SPM <http://www.uke.uni-hamburg.de/zentren/neuro/neurologie/spm/downloads/#diffusion>

21. Evans C, Collins D L, Mills SR, Brown ED, Kelly R L & Peters TM, 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes Proc.
22. Dr. Patricio Tagle. Historia de la enfermedad de Parkinson. Departamento de Neurocirugía Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica Chile.
23. Rajesh Pahwa, Kelly E. Lyons Williams C. Koller. Therapy of Parkinson's disease. Third edition Marcel Dekker, inc. New York Base pag. 5-17, 40- 52, 53- 70.
24. Jahanshihi M. Marsden C. D. Enfermedad de Parkinson, Manual de consejos para la comunicación entre el equipo médico, el paciente y sus cuidados. EDIMSA, 1998; pag.42-51, 81-86.
25. Pramod K. R. Pal, M. D., D. M. Ali Samii, M. D. , F. R. C. P. C., y Donald B. Calnes D. M., E. R: C. P. C. Cordinal Features of early parkinson disease
26. Lic. Oscar Torres Carro\*, Lic. M. León, Dr. E. Alvarez, Dr. C. Maragoto, Dr. L. Alvarez, Lic. O. Rehabilitación del lenguaje en la enfermedad de Parkinson. Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 241-244
27. Watxman Sthephen W., Neuroanatomía correlativa, Editorial Manual Moderno, 12ª Edición, 2001, Pag. 223-236.
28. Delmas A., Vías y Centros Nerviosos, Editorial Masson, 7ª Edición, Octubre 1976,pag. 161-211.
29. Affifi Bergman, Neuroanatomía Funcional, 2ª Edición, Editorial McGraw Hill, 2006,pag. 129-139.
30. Kandel ER, Scwartz JH, Jessell TM, Principios de Neurociencia, Editorial McGraw Hill/Interamericana de España, Madrid, 2001.