



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**“REPRODUCIBILIDAD DE PARADIGMAS DE LENGUAJE Y  
MEMORIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL:  
PRUEBA Y RE-PRUEBA”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**P R E S E N T A E L F Í S I C O :**

**ARTURO AVENDAÑO ESTRADA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. FERNANDO A. BARRIOS**

**Campus Juriquilla, 2012**



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.

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Instituto de Neurobiología**

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Arturo Avendaño Estrada, cuyo título es: “Reproducibilidad de paradigmas de lenguaje y memoria por resonancia magnética funcional: prueba re-prueba” 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.

Presidente

Dra. María Corsi Cabrera

Secretario (Tutor)

Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez

Vocal

Dr. Marcelo Francisco Lugo Licona

Suplente

Dra. Berta Gabriela González Frankenberger

Suplente

Dr. Víctor Hugo De Lafuente Flores

Aprobado por el Comité Académico

---

Coordinador del programa

La localización de áreas involucradas en la producción de lenguaje y en memoria de trabajo es muy importante para un diagnóstico óptimo y un buen tratamiento de desordenes clínicos. La evaluación antes de una cirugía de la lateralidad del paciente ha sido realizada usando el test de Wada (prueba de amobarbital intracarotida). Sin embargo, técnicas de neuroimagen funcional proveen una herramienta no invasiva para determinar la lateralidad. El propósito de este estudio es determinar la reproducibilidad de paradigmas de lenguaje y memoria de trabajo usando imágenes obtenidas con resonancia magnética funcional.

Diez adultos sanos diestros de 21-27 años realizaron tareas de producción de lenguaje y memoria de trabajo en un resonador de 3T. Los sujetos realizaron cada prueba en tres ocasiones (día 1, 8 y 28).

Se analizaron las imágenes obtenidas de cada sesión y cada paradigma, obteniendo mapas de activación por sujeto. Posteriormente, en un segundo análisis se obtuvieron promedios de activación de cada sujeto, de todos los sujetos la primer, segunda y tercer sesión y finalmente se obtuvo un mapa promedio de activación de todos los sujetos en todas las sesiones.

Se identificaron clusters de activación críticos en la realización de las áreas; en lenguaje se encontró actividad en regiones específicas del área de Broca y Wernicke, para los mapas obtenidos con las tareas de memoria de trabajo se encontraron mapas de activación centrados principalmente en las áreas 17,19 y 40 de Brodmann.

Se observó también una disminución en el número de voxels activos a lo largo de las sesiones y un análisis estadístico muestra diferencias significativas.

Estos paradigmas podrían ser usados como una alternativa no invasiva al test de Wada y en evaluación pre quirúrgica de funciones involucradas con el habla y la memoria de trabajo.

# Summary

---

## RELIABILITY OF STANDARDIZED PARADIGMS OF LANGUAGE AND MEMORY, A TEST-RE-TEST STUDY USING fMRI.

The localization of language and memory areas is important for surgery planning. Patient language laterality pre-surgical evaluation has been achieved by means of the intracarotid amobarbital test. Nevertheless, functional neuroimaging techniques such as fMRI, may provide less invasive ways of assessing brain laterality. The purpose of this study is to examine the reliability of language and memory paradigms by fMRI.

Ten healthy right-handed adults, 21-27 y.o., performed working memory and language test in a 3.0T scanner. Each subject performed all the tests during three sessions in one month (day 1, 8 and 28). First level analysis yielded activations maps per subject. At the 2nd level we compared ten maps for the first session, ten for the second, and ten for the last. We found areas that are always active along the three sessions.

For language, activity clusters in Broca's and Wernicke's were found and working memory, the activity was centered mainly at Brodmann's areas 17, 19, 40. These paradigms may be used as a non-invasive alternative to the Wada test in the pre-surgical evaluation of language and working memory functions.

# Agradecimientos

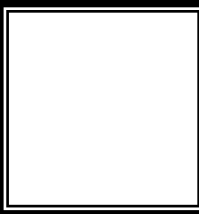
---



Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Becario No: 354383

# Índice



---

RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO.....	17
MATERIALES Y MÉTODO.....	18
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS.....	43
APÉNDICE I (BASES RESONANCIA MAGNÉTICA).....	48

Lo que caracteriza al hombre de ciencia no es la posesión del conocimiento o verdades irrefutables, sino la investigación desinteresada e incesante de la verdad.

*-Sir Karl Popper, filósofo austriaco.*



# Introducción

# 1

El ser humano se ha interesado en reconocer la función de áreas del cerebro. A lo largo del tiempo ha habido diversas corrientes del pensamiento humano involucradas en este objetivo.

Desde que Broca describió los síntomas de un paciente con daño en la corteza frontal del hemisferio izquierdo, se ha hecho un gran esfuerzo por relacionar función y localización anatómica.

Brodmann clasificó diversas regiones corticales, que ahora lleva su nombre según el grosor de cada capa de neuronas, Penfield, por su parte, asoció regiones cerebrales con su función obteniendo lo que hoy se conoce como homúnculo.

Actualmente se sabe que la función cerebral no es específica de una sola región anatómica, sino más bien de redes neuronales que se conectan para llevar a cabo cualquier proceso cognitivo, sin embargo es aceptado que existen regiones que son nodos de procesamiento de la información (Massulam, 2010). Son esos nodos los que nos interesó encontrar en este trabajo sin los cuales la función quedaría suprimida o bastante afectada.

En cualquier estudio científico es necesario saber que tan reproducibles son los resultados que se obtienen. Esta reproducibilidad nos dice que tan confiables son los datos que se pretenden utilizar.

En este trabajo se realizó un estudio en el cual se utilizaron sujetos sanos (hombres y mujeres) para estudiar los correlatos neuronales durante la producción de lenguaje y

procesos involucrados en memoria de trabajo. Así se determinará la reproducibilidad de los mapas funcionales en el tiempo, en el mismo sujeto y en diferentes sujetos (prueba re-prueba). Un método es considerado confiable y reproducible si consistentemente se identifica la misma región de activación en distintos experimentos en el mismo sujeto a través del tiempo y en distintos sujetos. En este trabajo se utilizó el método prueba re-prueba en el cual se realizará una prueba a un sujeto y a distintos sujetos en repetidas ocasiones cuando están ejecutando la misma tarea.

Para el estudio se utilizó la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI). Esta técnica se basa en el efecto BOLD (blood oxygenation level dependent), que utiliza las propiedades magnéticas de la oxi y deoxihemoglobina como contraste endógeno, lo que permite detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral a consecuencia de tareas específicas.

Para identificar regiones activas en las imágenes funcionales por resonancia magnética, se clasifica cada voxel (unidad de volumen localizada por tres coordenadas espaciales) como región activa o inactiva con respecto al estado de reposo o no actividad neuronal. La técnica presenta varias ventajas con respecto a otras descritas más adelante debido a que no es una técnica invasiva y tiene una mejor resolución espacial y temporal que otras técnicas.

Se llevaron a cabo tres medidas longitudinales por resonancia magnética funcional (fMRI), con ocho sujetos adultos. Se utilizaron paradigmas de lenguaje y memoria (producción, comprensión, y memoria de trabajo), para determinar estabilidad en los mapas funcionales a prueba y re-prueba por sujeto en el tiempo a una y tres semanas y la comparación entre distintos sujetos.

Se han realizado estudios de mapeo funcional en las últimas décadas utilizando diversas técnicas de neuroimagen para estudiar la relación entre cerebro y conducta. Una de esas técnicas es la resonancia magnética funcional, que permite localizar regiones del cerebro implicadas en la percepción, la acción, la emoción, el aprendizaje, la memoria, etc. (Chen, 2007; Genovese, 1997; Rutten, 2000). Los procesos de memoria y aprendizaje se han estudiado con ésta técnica, a partir de la cual se han mapeado zonas de activación. (D'Esposito et al. 1997).

Otras técnicas utilizadas para el mismo fin son el test de Wada (Akume y Koutromanidis, 2003) la magneto encefalografía (MEG) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

El test de Wada es usado para identificar el hemisferio dominante durante la producción de lenguaje y para evaluar funciones de memoria. Esto se hace dejando inactivo un hemisferio y dejando el otro funcionando normalmente. Este método es usado para estudiar lateralización de lenguaje para planeación quirúrgica, sin embargo es un método invasivo. La magneto encefalografía es un método de neuroimagen funcional usado para localizar regiones específicas de lenguaje en el cerebro (Dickens et al., 2009). La MEG Es un estudio basado en detectar señales magnéticas generadas por el flujo de corriente eléctrica intracelular del en el cerebro.

En un estudio PET se utilizan isótopos radioactivos que permiten mapear regiones del cerebro siguiendo el flujo sanguíneo (Tomografía computarizada o [<sup>15</sup>O] (H<sub>2</sub>O-PET),

siguiendo metabolismo de glucosa ( $[^{18}\text{F}]$  FDG-PET) o identificando la distribución de receptores usando la unión de ligandos específicos como el receptor flumazenil benzodiazepine-GABA $_{\alpha}$  ( $[^{11}\text{C}]$  Flumazenil-PET). (S. Thobois et al. 2004).

La fMRI es una técnica no invasiva, ya que no expone al sujeto en estudios a radiación ionizante. De esta forma se puede realizar varias veces el procedimiento a un mismo sujeto sin causar daño, lo cual es una enorme ventaja con respecto a las otras técnicas como el PET. En estudios anteriores se ha encontrado una alta confiabilidad en estudios prueba re-prueba (Dara S. Manoach et al., 2001). Aunque también se ha observado que no basta realizar el estudio con una sola tarea sino que se requiere que el sujeto sea sometido a varias pruebas de lenguaje.

Estudios anteriores (Schmidt H. et al., 2009) han mostrado que no existen diferencias significativas en las áreas de activación de hombres y mujeres en tareas de producción de lenguaje y memoria de trabajo.

En resonancia magnética funcional, los paradigmas se pueden realizar de dos maneras. La primera es realizar el experimento en bloques, es decir, durante un intervalo de tiempo se presentan estímulos (bloque de actividad) y después se utiliza otro intervalo en el cual no se presenta ningún estímulo (bloque de reposo). De esta forma es posible contrastar la activación cuando el sujeto responde con la actividad basal.

La segunda manera de realizar un experimento es realizar un paradigma relacionado a evento, el cual involucra una tarea cognitiva o estimulación somato sensorial durante periodos relativamente cortos.

De simulaciones y experimentos se ha encontrado que el tiempo óptimo entre presentar un estímulo y comenzar otro es de 12s para un estímulo de 2s de duración (Bandettini et al., 2001) pues en la realización de cualquier paradigma se debe de tomar en cuenta la evolución de la respuesta hemodinámica a cada estímulo, la cual dura entre 12s y 14 s y es representada matemáticamente como una gamma variada.

## 2.1 Efecto BOLD

La idea de que el flujo cerebral de sangre puede reflejar actividad neuronal comenzó con experimentos de Roy y Sherrington en 1890. Este concepto es la base de toda técnica de imagen cerebral basada en la dinámica sanguínea usada actualmente.

La idea se basa en que el incremento del flujo sanguíneo cerebral puede ser relacionado directamente con la actividad neuronal porque el metabolismo de la glucosa y cambios en el flujo cerebral de sangre están íntimamente relacionadas. (Raichle M., 1987).

Entonces, las medidas del cambio en flujo cerebral de sangre inducidas por alguna estimulación ha sido usado para mapear funciones del cerebro.

Así, cambios en el flujo sanguíneo cerebral resultan en un incremento en el nivel de oxigenación en los capilares.

En 1990, Ogawa et al. realizaron experimentos estimulando la corteza motora de ratas en un resonador de 7 T y demostraron que es posible el mapeo funcional cerebral usando el efecto BOLD.

El contraste BOLD se basa en cambios en deoxihemoglobina (dHb), la cual actúa como agente paramagnético de contraste endógeno. Cambios en la concentración local de deoxihemoglobina en el cerebro, induce alteraciones en la intensidad de la señal de las imágenes de resonancia magnética. (Ogawa et al., 1990).

Después de esos experimentos se empezaron a realizar experimentos con humanos usando la técnica BOLD. Desde entonces imagen funcional por resonancia magnética (fMRI) ha sido una herramienta para visualizar actividad neuronal del cerebro humano. La fMRI es una ponderosa herramienta para mapear funciones cerebrales debido a su relativamente alta resolución espacial y temporal.

## 2.2 Reproducibilidad

En neuroimagen, como en otros campos de investigación, se pueden cometer errores y algunos resultados pueden no ser replicables. Más aún, en medidas sobre el tiempo los errores se pueden ir acumulando.

Existen distintos factores que pueden influir en las medidas que obtenemos: ruido del resonador, ruido en la señal, ruido fisiológico del sujeto, procesos no relacionados con la realización de la tarea, cambios en la estrategia cognitiva a lo largo del tiempo entre otros. (Huettel et al., 2008; Kruger and Glover, 2001).

La confiabilidad es la capacidad de reproducir rutinariamente la señal que se recibe.

La imagen por resonancia magnética es uno de los más importantes métodos de investigación in vivo de procesos cognitivos en el cerebro humano. En las últimas dos décadas se ha venido dando un gran uso de esta técnica, razón por la cual es necesario un método confiable y reproducible de la técnica.

Si un voxel contiene una gran cantidad de señal, entonces las fuentes de variabilidad son solamente cambios en el flujo sanguíneo relacionados únicamente con la actividad neuronal. De manera inversa, si en el voxel hay gran cantidad de ruido la medida está determinada por errores y no contiene información significativa para incrementar la cantidad de señal o disminuir la de ruido, se puede incrementar la calidad y confiabilidad de los datos adquiridos.

La calidad de los datos en imágenes de resonancia magnética es medida típicamente usando la proporción señal-ruido (PSR) de las imágenes adquiridas. El objetivo es maximizar la proporción.

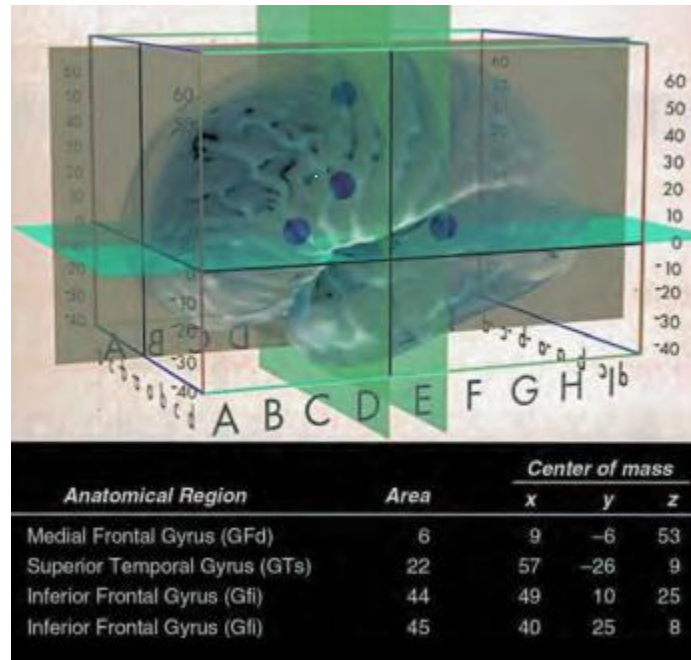
La confiabilidad de la prueba re-prueba de activación durante el lenguaje no ha sido suficientemente estudiada (Bennette y Miller, 2010).

Existen diversos problemas clínicos a considerar, uno es la activación de distintos voxeles a lo largo de diferentes sesiones de prueba. Esto causa un problema pues la meta es identificar regiones específicas que son críticas en la producción de lenguaje.

## 2.3 Lenguaje

Los modelos de correlatos neuronales para procesos elementales de lenguaje frecuentemente incluyen regiones del hemisferio izquierdo como las áreas de Broca y de Wernicke.

Cuando un sujeto realiza una tarea de producción de lenguaje se activan distintas áreas de la corteza cerebral. Existen cinco regiones que se activan principalmente, los cuales se muestran con un punto en la *Figura 1*.



*Figura 1. Áreas de activación de un sujeto durante la producción de lenguaje. Tomada de fMRI of Language Systems: Method and Applications Jeffrey R. Binder*

Los círculos en la *Figural* representan el promedio de la ubicación de actividad en el atlas estándar del cerebro (coordenadas x, y, z).

En la tabla se indican las cinco regiones principales durante una tarea de lenguaje (todas ubicadas en el hemisferio izquierdo), las cuales son el área de Broca (giro frontal inferior, BA 44 y 45), Área Wernicke (giro temporal superior AB 22), y el giro medio frontal (AB 6). AB significa área de Brodmann.

Existen distintas maneras de ver activación en tareas de producción de lenguaje (Binder, 2010):

1. Tarea: el sujeto escucha pasivamente palabras u oraciones. Control: reposo.
2. Tarea: el sujeto escucha pasivamente palabras. Control: escucha sonidos no verbales.
3. Tarea: generación de lenguaje. Control: lectura o repetición.
4. Tarea: nombrar un objeto observado. Control: reposo.

5. Tarea: generación de lenguaje. Control: reposo.

Esta última tarea es la que usaremos en este trabajo pues presenta un mejor contraste en áreas de activación que las demás tareas. (Binder, 2010).

Como el estado en reposo no incluye el control de procesos sensoriales como la corteza visual y auditiva, estas áreas se pueden activar bilateralmente dependiendo de la modalidad sensorial del estímulo y la frecuencia con que se presenta (Binder et al., 1994).

En algunos protocolos un solo estímulo (una letra o categoría semántica) es provisto solo al comienzo de un periodo de activación; en otras palabras un estímulo diferente s proveído cada pocos segundos.

A diferencia del estado de reposo, la generación de palabras demanda una salida fonológica, trabajo de memoria verbal y sistema léxico de búsqueda. Regiones de articulación de palabras también se activaran. Varios estudios han empelado este contraste, el cual da como resultado la activación del giro frontal inferior izquierdo, sistema involucrado en la producción fonológica, memoria verbal de trabajo, y búsqueda léxica. (Benson et al., 1999; Lehericy S. et al., 2000; Yetkin et al., 1998). Puede haber picos de activación de regiones posteriores o ventrales temporales izquierdas, posiblemente debido a audición comprometida o forma visual de las palabras.

## 2.4 Memoria de trabajo

La memoria de trabajo puede definirse como el medio por el cual pequeñas cantidades de información son mantenidas en almacenamientos activos mientras se realizan otras operaciones cognitivas. Esas operaciones pueden incluir comprensión de lenguaje, resolución de problemas, codificación de memoria. La habilidad de mantener la información en memoria de trabajo es fundamental para ejecutar esos procesos cognitivos eficientemente. (Badeley, 2003).



La memoria de trabajo es activada en una red de áreas del cerebro las cuales incluyen regiones pre frontal y parietal lateralizadas mayormente en áreas en el hemisferio izquierdo, debido al procesamiento de información verbal.

También existe lateralización derecha debido a información espacial.

Se ha propuesto que también existe una superposición de representación neuronal para procesos de memoria de trabajo asociados con información espacial (¿dónde?) versus información del objeto (¿qué?). (Grady et al., 2001).

La memoria de trabajo es de vital importancia en los seres humanos pues es útil para la comprensión del lenguaje, la resolución de problemas, el razonamiento, la capacidad para planificar acciones futuras e hilvanar pensamientos e ideas (Baddeley, 2003). La memoria de trabajo es fundamental para la realización de cualquier actividad durante la vigilia, ya que es la que nos ayuda a recordar qué es lo que hicimos hace apenas unos segundos u horas, y también es la que se encarga de recordarnos para qué lo estamos haciendo; dicho de otra manera, es la que se encarga de mantener información a corto plazo, relacionarla con la información de largo plazo, además de manipularla y actualizarla.

Se ha encontrado que en el mantenimiento de la información existe una gran actividad de regiones ventrolaterales de la corteza pre frontal, mientras que cuando la información se manipula (cuando la información almacenada también se tiene que transformar mentalmente de algún modo como cuando se realiza una operación aritmética mentalmente) las regiones dorso laterales de la corteza pre frontal son las que están involucradas. Estos resultados corresponden con los reportes de pacientes con daño pre frontal quienes presentan graves alteraciones en este tipo de memoria (Owen et al., 1990; Baddeley, 1996).

Existen diversas tareas para medir a la memoria de trabajo, en diferentes modalidades (verbales, espaciales, auditivas, etc.) y con diferentes tipos de estímulos.

El procedimiento que más se ha empleado para investigar las bases neuronales de la memoria de trabajo es el paradigma "N back" (Gevins y Cutillo, 1993). Debido a que esta tarea involucra a las tres características de la memoria de trabajo: el mantenimiento, la manipulación y la actualización de la información, a diferencia de muchos otros, los cuales únicamente miden una de estas características (p. ej., el paradigma de Sternberg solamente mide el mantenimiento de la información). Otro de los atributos que posee este paradigma es que a través de estudios con neuroimagen se ha evidenciado que entre las variables que intervienen en el rendimiento en tareas de memoria de trabajo verbal se ha encontrado que el tiempo de pronunciación del estímulo afecta a la velocidad de la repetición articuladora, que requiere de un procesamiento basado en el habla; por ejemplo, Cowan et al. (1992) pidieron a sujetos que memorizaran listas de palabras, la mitad de ellas eran palabras cortas en pronunciación y la otra mitad eran largas, ambas en el idioma inglés; las personas recordaron más palabras de pronunciación corta que de pronunciación larga. De allí que, cuando se requiere medir la capacidad de memoria de trabajo verbal, es indispensable que los estímulos sean equiparables fonológicamente, es decir, que no difieran en el tiempo de pronunciación.

## 2.5 Prueba n-back

Es uno de los estudios más recurridos en estudios de neuroimagen funcional, éste paradigma de memoria de trabajo consiste en mostrarle al sujeto por medio de imágenes o de manera auditiva estímulos. Los estímulos pueden ser letras o figuras. El sujeto debe identificar o localizar los estímulos e indicar cuando el estímulo actual es el mismo que le fue presentado n veces atrás. El factor n es usado para hacer la tarea más o menos difícil. (Owen A. et al., 2005). Por ejemplo una tarea 3-back de letras sería la siguiente:

E F H E J Y R R G T Y G T U

Note que las palabras remarcadas aparecieron tres lugares atrás, entonces el sujeto tendrá que indicar esas palabras.

A medida que aumenta el valor de N, aumenta la complejidad de la tarea, debido a que se necesita mayor capacidad en el almacén para poder realizar el constante monitoreo, actualización y manipulación de la información. N por lo general es igual a cero, uno, dos, tres o más ensayos anteriores; cero es una condición control en la que no hay un proceso de memoria de trabajo (D'Esposito et al., 1998).

Durante la realización de la tarea, el porcentaje de aciertos va disminuyendo conforme aumenta N, para N=1 los sujetos aciertan el 100% de la veces, para N=2 un 88.57% y para N = 3 solamente un 70.56% según estudios realizados Schmidt et al. (2009).

Owen et al. (2005) realizaron un análisis en el que evaluaron a través de técnicas de neuroimagen a la memoria de trabajo en el paradigma Nback; mostraron que seis regiones corticales están constantemente activas en todas ellas, estas regiones son: la corteza parietal posterior medial de forma bilateral, incluyendo al precuneus y a los lóbulos parietales inferiores (aproximadamente el AB 7, 40), la corteza premotora de manera bilateral (AB 6, 8), la corteza premotora cingulada dorsal y medial, incluyendo área motora suplementaria (AB 32, 6), la corteza pre frontal rostral de forma bilateral (AB 10), la corteza pre frontal dorso lateral de forma bilateral (AB 9, 46) y la corteza pre frontal ventrolateral de forma bilateral (AB 45,47). Además del cerebelo medial.

Específicamente, se ha interpretado que la activación de la corteza pre frontal dorso lateral (AB 9, 46) se asocia con el mantenimiento de la información espacial en línea, el control y la manipulación de la memoria de trabajo, la respuesta de selección, la aplicación de estrategias para facilitar la memoria, la organización del material antes de la codificación, la verificación y la evaluación de la información que se ha recuperado de la memoria a largo plazo (Owen et al., 2005).

La corteza pre frontal ventrolateral en su región medial (AB 45, 47) ha sido implicada específicamente en la selección, comparación y resolución del mantenimiento de los

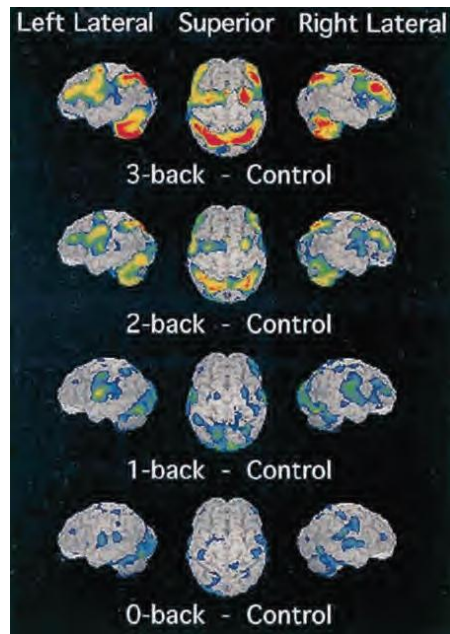
estímulos a corto y a largo plazo, el mantenimiento de la información no espacial en línea y la selección de estímulos (Owen et al., 2005).

En cuanto al nivel de complejidad, en los estudios de neuroimagen de personas que realizan la tarea N back se ha reportado que la actividad cerebral en la corteza pre frontal lateral, así como en la corteza parietal, aumenta de forma lineal con el valor de la N; pero como estos procesos de almacenamiento requieren asimismo procesos ejecutivos o de control, se sabe que también la actividad del ejecutivo central aumenta con el valor de la N (Braver et al., 1997).

Schmidt et al. (2009) evaluaron a 50 participantes sanos con el fin de conocer si existían diferencias de sexo al resolver una tarea N back verbal con tres niveles de complejidad: 1, 2 y 3 back. No encontraron diferencias significativas en la ejecución por sexo.

Cuando el nivel de complejidad de la tarea cambia, las áreas de activación también difieren, dichas áreas se ilustran en la Figura 2. En la condición 0 back, los sujetos responden siempre que se les presenta una letra, en 1 back cuando la letra se había presentado una letra atrás y así sucesivamente.

Los resultados muestran un incremento en las áreas de activación cuando la tarea se hace más compleja. Sin embargo las regiones involucradas no varían, lo cual hace suponer que las regiones involucradas son las mismas.



*Figura 2. Áreas de activación cortical durante la realización de la tarea N-Back.*

La figura dos muestra las áreas de activación obtenidas por Schmidt et al. (2009) de sujetos sanos realizando la tarea N-back usando la técnica de PET.

Los distintos colores reflejan la significancia de activación siendo las de color rojo las más significativas.

## 2.6 Prueba Sternberg

Es otra prueba para medir la memoria de trabajo, sin embargo esta tarea solamente mide el almacenamiento temporal lo cual la pone en desventaja contra la tarea N-back.

Al sujeto se le presentan una lista que tiene que memorizar, la cual, típicamente contiene de uno a siete objetos, llamado conjunto positivo. Después de un breve periodo un objeto es presentado el cual puede ser del conjunto positivo o de un conjunto negativo (contiene todos los objetos que no están en el conjunto positivo).

El sujeto debe determinar lo más rápido posible que pueda si el objeto estaba en el conjunto positivo o no y dar una respuesta. Por ejemplo, si el conjunto consta de los números 1,3 5 y 10, y la prueba es 5, se espera una respuesta positiva por parte del sujeto. Si el objeto prueba está en el conjunto negativo, 2, por ejemplo, se espera que el sujeto responda de manera negativa. (Roznowski y Smith, 1993)

Es importante conocer si los métodos usados en imagen por resonancia magnética funcional para medir zonas de activación durante procesos de memoria y producción de lenguaje son reproducibles. Esto es importante en la identificación de áreas críticas que son importantes antes de que un paciente sea sometido a una cirugía cerebral para por ejemplo extirpar un tumor, o en cirugías de pacientes con epilepsia con epilepsia. (Fernandez et al., 2003).

Se proveerá a la unidad de resonancia magnética de la UNAM de una herramienta que puede ser de utilidad para los médicos que necesiten hacer una planeación de las cirugías para no dañar áreas importantes en memoria de trabajo y producción de lenguaje. Una evaluación óptima pre quirúrgica incluye la estimación y minimización de los riesgos durante la operación.

Al cuantificar la reproducibilidad de las pruebas se podrán usar también en pacientes sometidos a una terapia de rehabilitación postoperatoria, durante la cual será posible medir los progresos y determinar que tan viable es la intervención quirúrgica.

Con este trabajo se encontró que existen regiones cerebrales que pueden ser localizadas a lo largo del tiempo con el método de resonancia magnética y el uso de paradigmas de lenguaje y memoria.

# Hipótesis

---

4



Si las regiones que se activan durante la producción de lenguaje y durante la realización de tareas de memoria a corto plazo son las mismas a lo largo del tiempo y entre distintos sujetos; entonces se pueden realizar paradigmas que activen las mismas áreas corticales cada vez que un sujeto realice la misma prueba.



Analizar la reproducibilidad de distintas pruebas de memoria y lenguaje realizadas por medio de imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional, y analizar la confiabilidad de los mapas de activación después de 3 estudios a tiempos distintos.

Proveer a la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM de un conjunto de paradigmas que sirvan de herramienta para la planeación quirúrgica y seguimiento de tratamientos en pacientes que estén en rehabilitación.

# Sujetos, material y método 6

---

Se realizó el estudio con 10 sujetos sanos adultos (hombres y mujeres). Todos los sujetos participaron en tres sesiones de prueba. (día 1, 8 y 28).

Las imágenes se obtuvieron con el resonador instalado en la Unidad de Resonancia Magnética del INB. Es un resonador de 3.0 Teslas General Electric modelo MR750 (Milwaukee, WI, USA), se usó la antena de cabeza de 32 canales e imágenes EPI de resolución espacial de  $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$  por voxel, y de 2s de resolución temporal.

Para presentar los paradigmas de actividad y coleccionar las respuestas de los sujetos utilizaremos programa e-prime (Psychology Software Tools, Inc. Pittsburg, Pa USA) y el sistema de visores y botonera de respuesta del sistema de presentación NNL (Nordic Neurolab, Bergen Noruega).

Una vez adquiridas las imágenes se transfirieron a estaciones fuera de línea y fueron analizadas con el software FSL.

Todas las imágenes pasaron por el siguiente proceso: corrección de movimiento, extracción del cerebro (BET brain extraction), suavizadas espacialmente y normalizadas a un atlas (MNI152).

Los paradigmas realizados en E-Prime se programaron para ser presentados de la siguiente manera:

Este paradigma se realizó en dos versiones, una con letras y otra con figuras. La segunda fue realizada para que el estímulo fuera no verbal. Esta prueba fue hecha para 2-back, es decir el sujeto tenía que recordar las figuras o letras presentadas dos veces atrás. Se realizó por bloques, 5 de activación y 5 de reposo, en el bloque de activación se presentan 7 figuras o letras, cada una presentada durante 500 ms con un asterisco de fijación entre cada letra con duración de 3500ms, en el bloque de reposo se mostraban 8 letras durante 500ms con una separación de 1500 ms entre cada letra.

Para que el sujeto distinguiera entre bloque de activación y bloque de reposo se cambió el color de las letras o figuras. Cuando no debe memorizar se presentaron de color rojo y cuando si debe hacerlo de color verde.

Las letras se presentan de forma aleatoria, en el bloque de reposo solamente tiene que ver los estímulos y responder de manera mecánica a cada estímulo como se muestra en la *Figura 3*.



*Figura 3. Ejemplo de letras usadas en un bloque de reposo de la prueba n-back.*

Durante el bloque de activación se le pedía al sujeto recordar si la letra había aparecido dos lugares atrás, como lo ilustra la *Figura 4*.

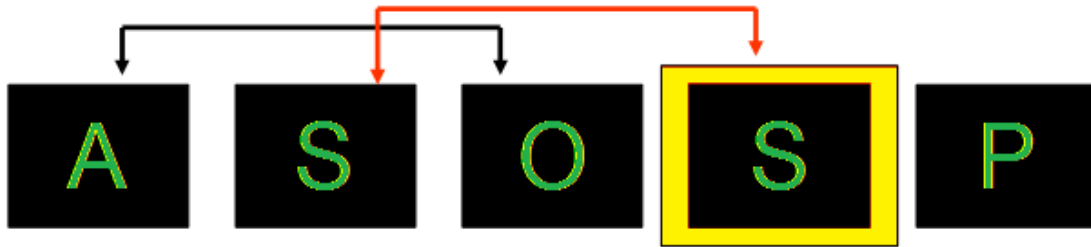


Figura 4. Bloque de activación de la prueba n-back, en la cual el sujeto tiene que indicar si la letra había aparecido  $n$  veces atrás (dos para este ejemplo).

El paradigma de figuras se realizó de manera idéntica, cambiando únicamente las letras por símbolos como los que se ilustran en la Figura 5.



Figura 5. Figuras utilizadas para la prueba n-back no verbal.

En todas las pruebas anteriores, las imágenes fueron mostradas por medio de un espejo que refleja la imagen proyectada en una pantalla. El sujeto nos dijo sus respuestas por medio de botoneras. Hay dos botoneras, una para la mano derecha y otra para la izquierda y cada una tiene botones que se manipulan con los dedos índice y pulgar.

## 6.2 Prueba de producción de lenguaje

En esta prueba el sujeto escuchó palabras de objetos que le serán dictadas. La tarea consistió en que el sujeto dijera una acción que puede realizar con el objeto, por ejemplo, si la palabra es cuchara el sujeto puede responder comer. Las palabras fueron objetos de uso

cotidiano, de manera que cualquier persona pueda responder instantáneamente a lo preguntado. Se dictaron 5 bloques de 6 palabras cada uno, dejando un intervalo de 5 s entre cada palabra. Entre cada bloque se dejó un reposo de 20 s en el cual el sujeto no realizó ninguna tarea.

# Resultados

---

# 7

*We adore chaos because we love to produce order.*

-M. C. Escher

Se analizaron las imágenes de las distintas tareas realizadas a cada sujeto con el programa FSL. Las imágenes funcionales fueron redimensionadas a un espacio estándar para que todas tengan el mismo tamaño y poder ser comparadas. Las áreas de activación de los cerebros ya normalizadas fueron sobrepuestas a un atlas estándar (MNI/152).

Se obtuvo un mapa promedio de activación de todos los sujetos para cada sesión (3 distintos) en cada prueba (lenguaje, memoria nback letras y figuras) para ver si existe variación entre sesión y sesión.

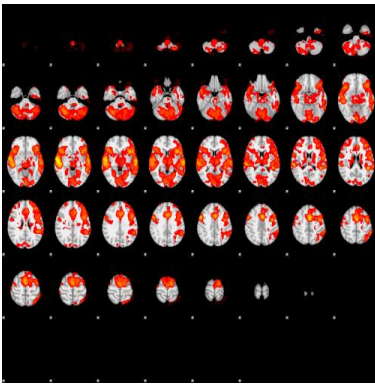
Los resultados de los tres mapas promedios de los sujetos se muestran a continuación. Para todos los casos se muestra el promedio de activación de cada sujeto, es decir el promedio de las áreas que estuvieron activas en la primera, segunda y tercera sesión.

Posteriormente se muestran cortes axiales con el promedio de activación de los sujetos en las sesiones 1, 2 y 3.

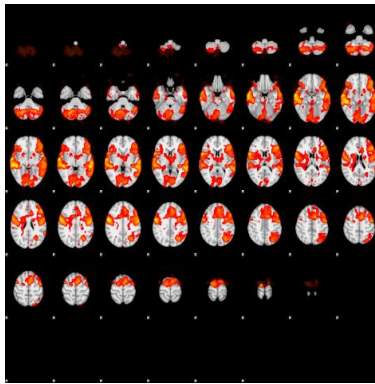
Por último se muestra un mapa en donde se obtuvo el promedio de las áreas que se activaron en todos los sujetos en todas las sesiones.

Los mapas con los cortes axiales muestran el promedio de la activación de las tres sesiones en que cada sujeto realizo la tarea de lenguaje.

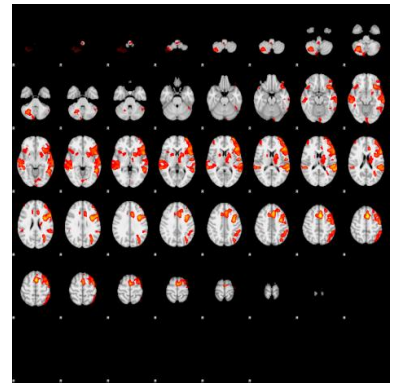
Sujeto 1

2.3  15.1

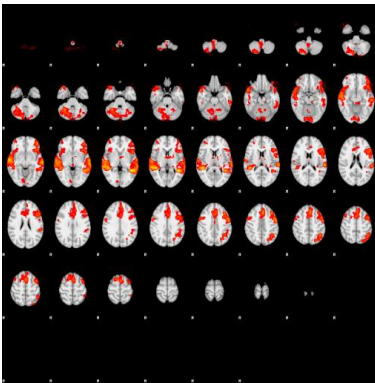
Sujeto2

2.3  13.4

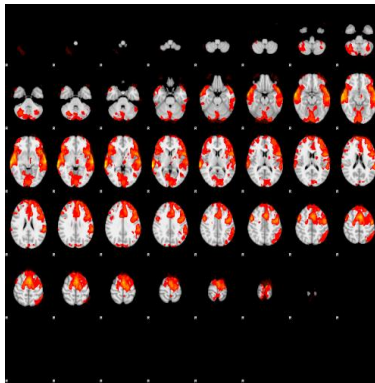
Sujeto3

2.3  13.1

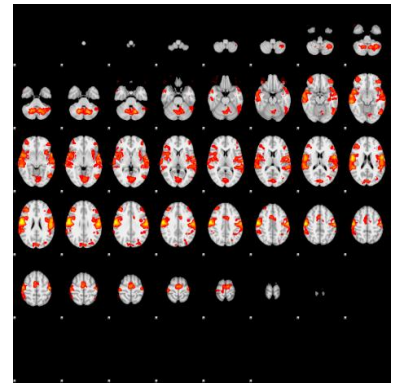
Sujeto 4

2.3  13.5

Sujeto5

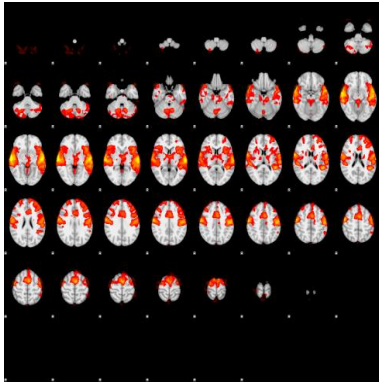
2.3  16.3

Sujeto 6

2.3  13.3

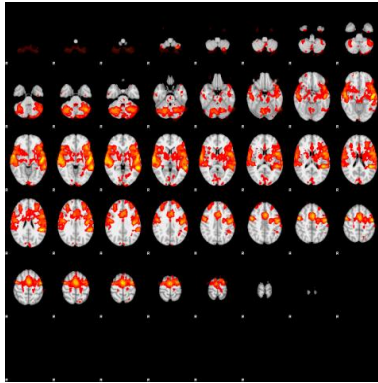
Sujeto 7

2.3 — 14.6



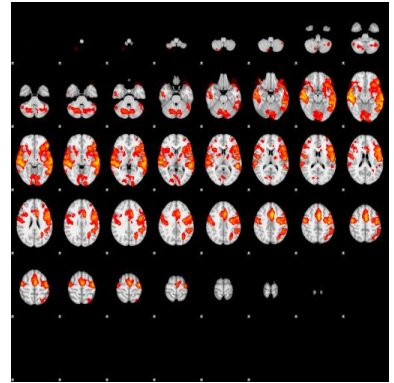
Sujeto8

2.3 — 16.9



Sujeto 9

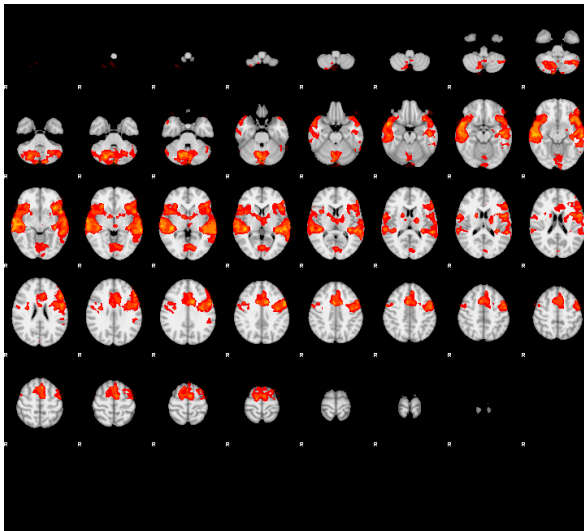
2.3 — 13.5



A continuación se muestra el promedio de activación de todos los sujetos en cada sesión.

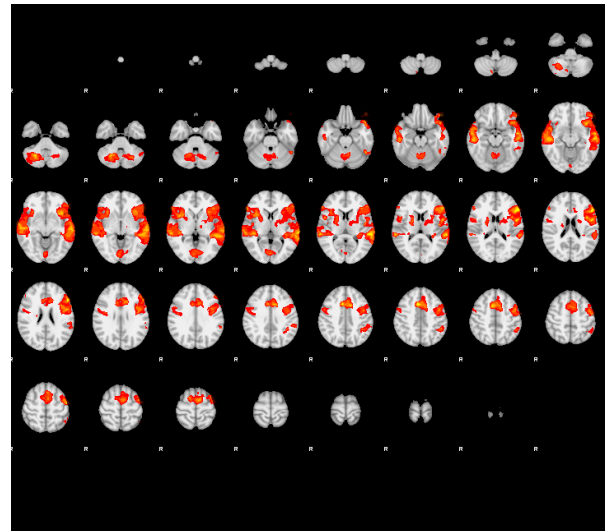
Promedio sesión 1

2.3 — 5.3



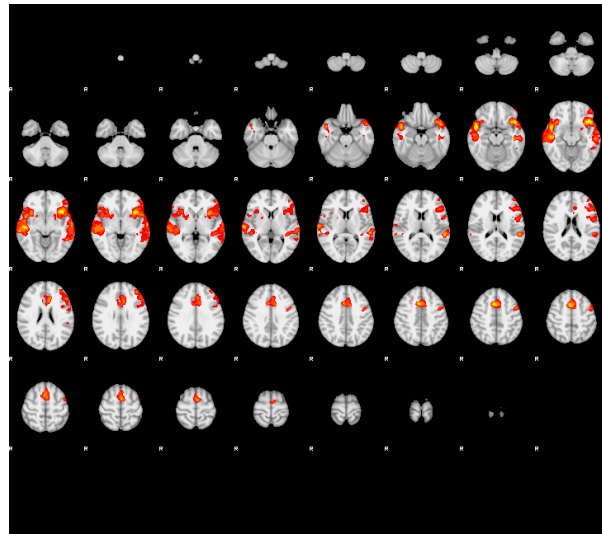
Promedio sesión 2

2.3 — 4.6



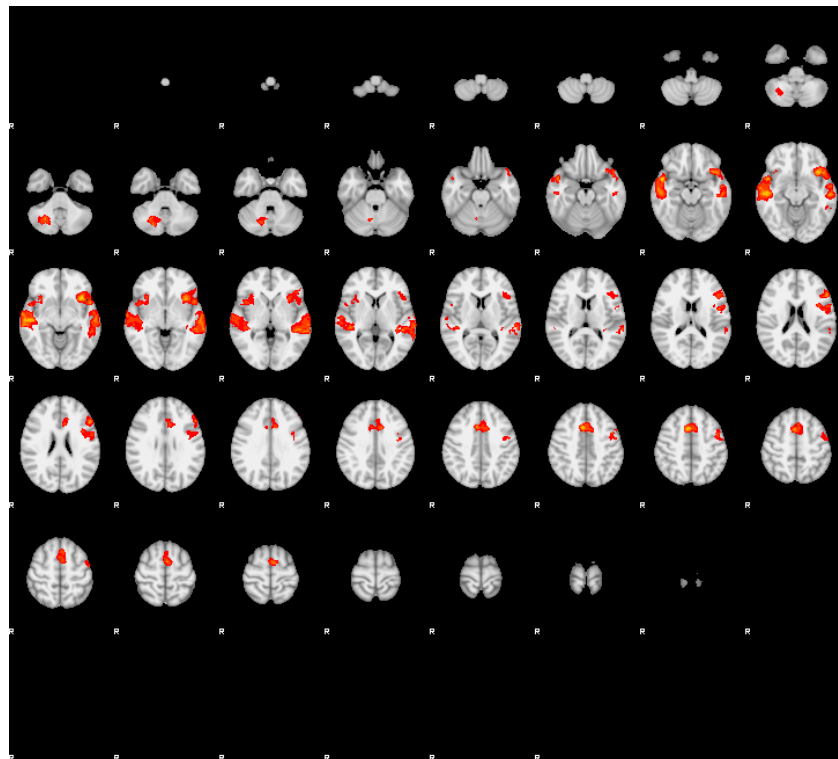


2.3  4.7 Promedio sesión 3



Para ver si existen regiones activas en las tres sesiones se obtuvo un mapa de la activación de todos los sujetos, en todas las sesiones. Dicho mapa se muestra a continuación.

2.3  3.0 Promedio Lenguaje



Se obtuvo la estadística de los mapas de activación de cada tarea para localizar las coordenadas de activación más significativas.

La *Tabla 1* muestra la estadística obtenida del análisis del promedio de activación de la tarea de lenguaje, en ella se muestra en la Z estadística, la probabilidad y las coordenadas (MNI152). Las coordenadas muestran la máxima actividad del voxel de máxima activación en cada clúster analizado.

*Tabla 1.* Voxeles de máxima activación en la realización de una tarea de producción de lenguaje

<b>Z</b>	<b>p</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>
<b>3.04</b>	<b>5.66X10<sup>-10</sup></b>	<b>56</b>	<b>-20</b>	<b>-10</b>
<b>2.77</b>	<b>5.96X10<sup>-8</sup></b>	<b>-58</b>	<b>-20</b>	<b>-12</b>
<b>2.91</b>	<b>2.38X10<sup>-7</sup></b>	<b>-38</b>	<b>20</b>	<b>-8</b>
<b>2.87</b>	<b>3.52X10<sup>-6</sup></b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>46</b>
<b>2.68</b>	<b>0.000661</b>	<b>-50</b>	<b>-8</b>	<b>58</b>

Un clúster es un conjunto de voxeles que comparten cierta probabilidad de que estén activos durante la ejecución de la tarea. Dicho clúster está distribuido de forma inhomogénea, por esta razón, se define el centro de masa del clúster, el cual pondera la activación y el área.

El lenguaje tuvo activaciones de manera bilateral con centro de masa de los clusters en: (64,-14,2) que corresponde al lóbulo temporal derecho: giro temporal superior, división posterior, giro Heschl y su equivalente del hemisferio izquierdo (-60,-14,-2).

El otro centro de masa se encuentra en (-52,14, -10) que corresponde al área de Brodmann (BA) 44 Y 45 , el voxel (-2,10, 52) corresponde a BA 6 que es el giro frontal superior.

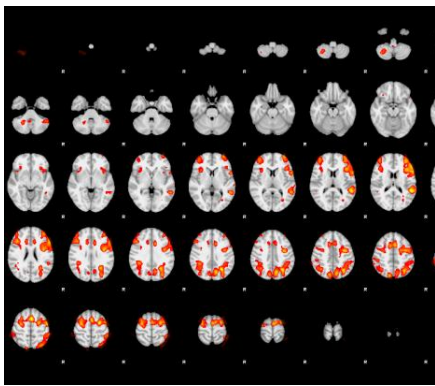
Otro clúster (-48, -2, 52) corresponde a giro pre central izquierdo, que corresponde a corteza premotora BA

## 7.2 Memoria (n-back letras)

Se obtuvieron mapas de activación de la tarea de memoria de trabajo de manera similar como se hizo el análisis de lenguaje, a continuación se presentan los resultados obtenidos para la tarea n back con letras.

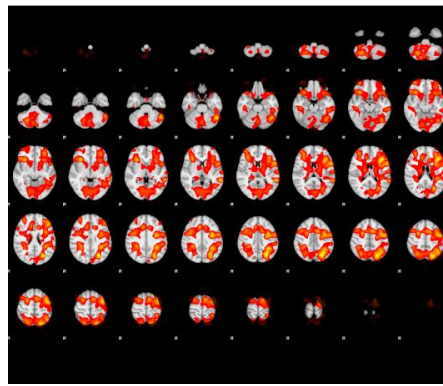
Sujeto1

2.5 14.9



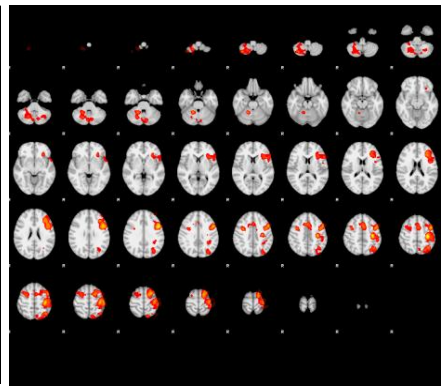
Sujeto2

2.5 15.2



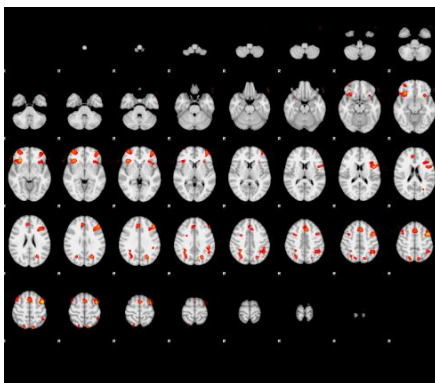
Sujeto3

2.3 10.7



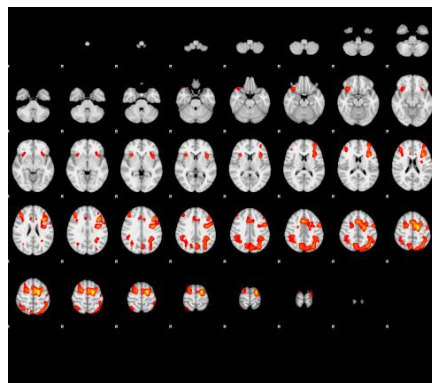
Sujeto4

2.5 8.7



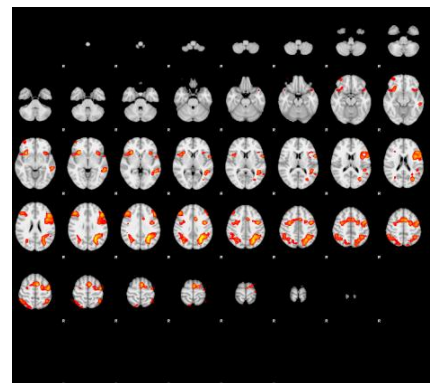
Sujeto5

2.5 12.2



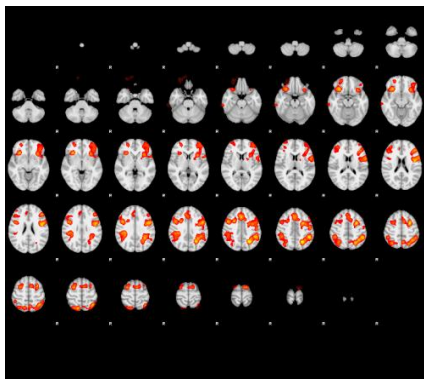
Sujeto6

2.5 10.5



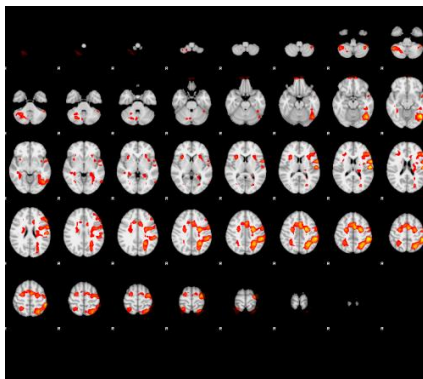
### Sujeto 7

2.5  12.8



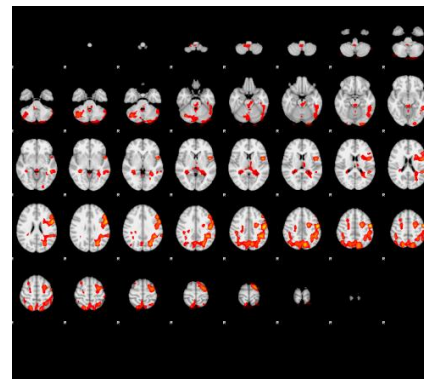
### Sujeto 8

2.5  12.2



### Sujeto 9

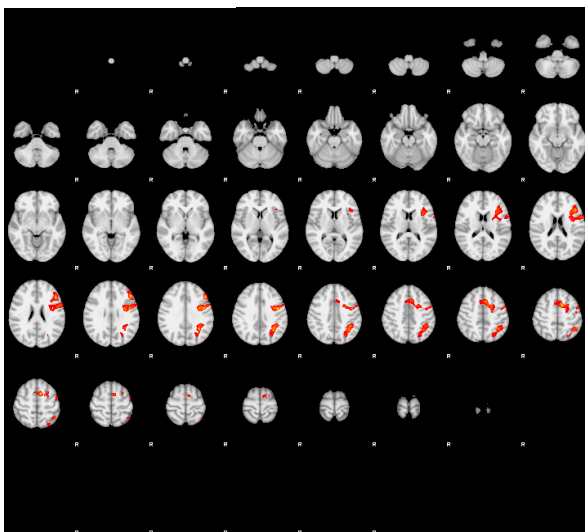
2.5  10.4



Los siguientes mapas de activación corresponden a los promedios de todos los sujetos por sesión realizando la tarea n back con letras.

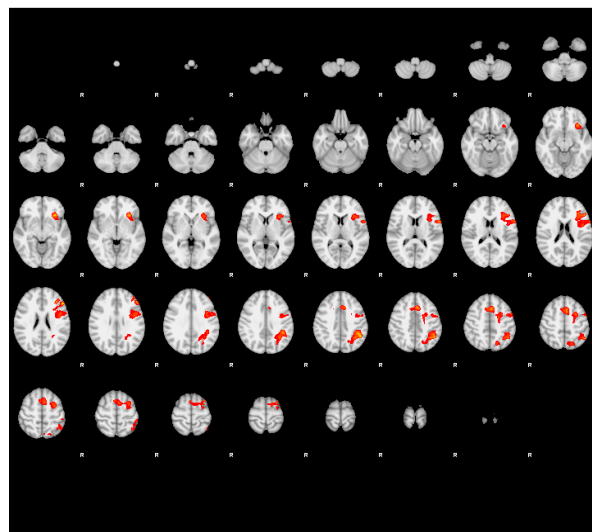
### Sesión 1

2.3  4.6



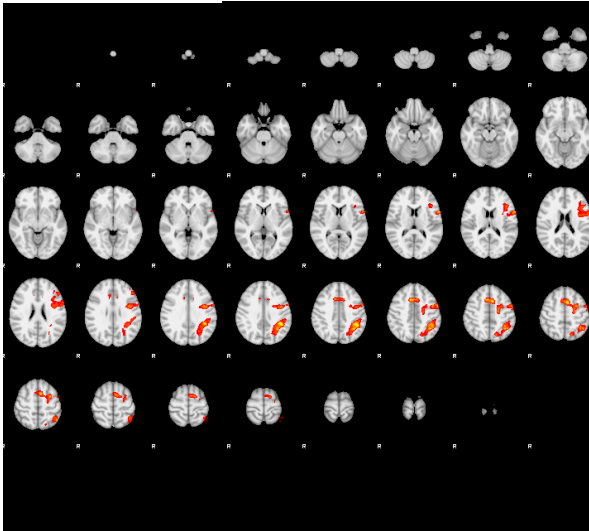
### Sesión 2

2.3  4.3



### Sesión 3

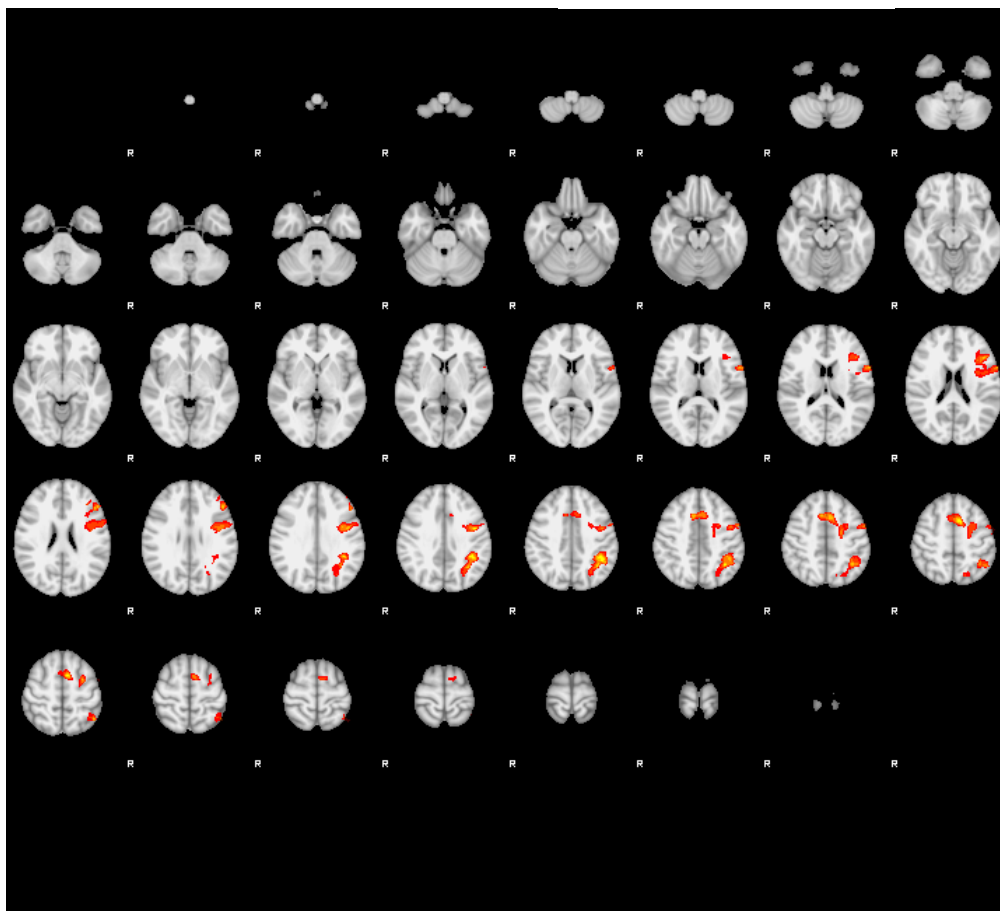
2.3  4.5



El siguiente mapa muestra el promedio de activación de todos los sujetos en todas las sesiones en la prueba n-back letras.

### Promedio N-back letras

2.1  2.7



La *Tabla 2* muestra las coordenadas de los voxels donde se presentó una máxima probabilidad de activación.

Tabla 2. Activación máxima durante la tarea n-back letras

<u>Z</u>	<u>p</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>
<u>2.74</u>	1.63X10 <sup>-10</sup>	<u>-44</u>	<u>-2</u>	<u>36</u>
<u>2.74</u>	6.79X10 <sup>-6</sup>	<u>-44</u>	<u>-46</u>	<u>40</u>

Esta tarea presenta lateralización del lado izquierdo las áreas activas son: en el lóbulo frontal el giro pre central, giro paracingulado, giro cingulado y corteza premotora.

El otro clúster corresponde a lóbulo parietal, que abarca giro supra marginal, giro angular, surco interparietal anterior.

Los dos clusters de activación tienen un centro de masa en (-56, 8,22) que corresponde al área de Broca BA44 y BA45, corteza somato sensorial BA3b, corteza premotora BA6 y corresponden a las áreas y (-30,-62, 44) que corresponden a regiones en el lóbulo parietal: a surco interparietal anterior, giro medio lóbulo parietal superior

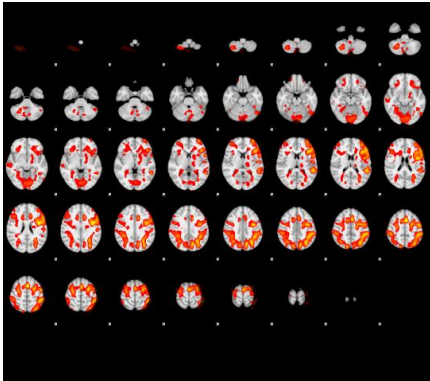


### 7.3 Memoria (n-back figuras)

A continuación se muestran los mapas de activación de los sujetos cuando realizaron la tarea n back observando figuras.

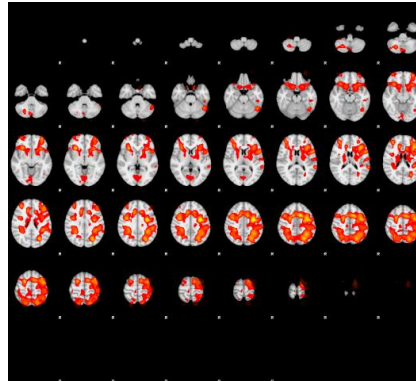
Sujeto 1

2.7  16.1



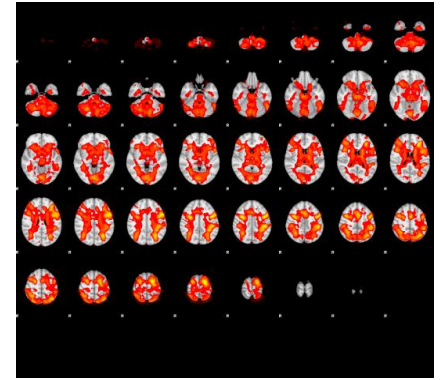
Sujeto 2

2.7  14.5



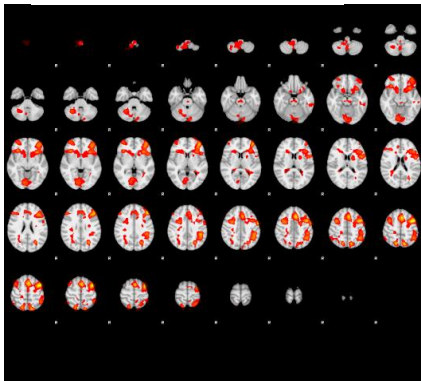
Sujeto 3

2.7  17.2



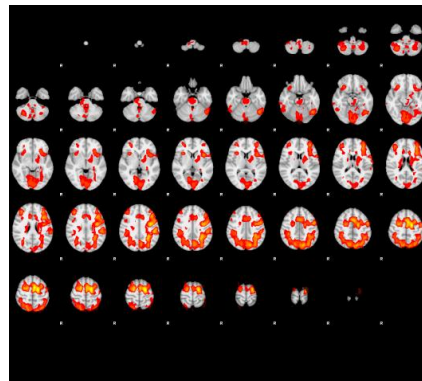
Sujeto 4

2.7  14.4



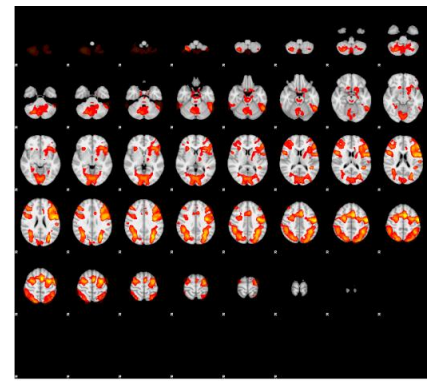
Sujeto 5

2.7  19.0



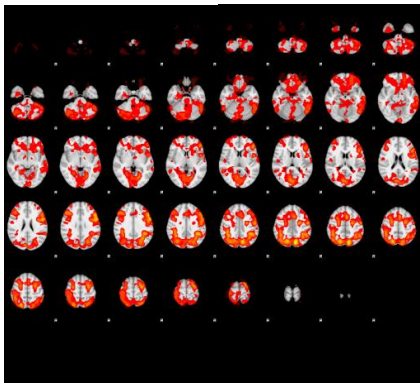
Sujeto 6

2.7  15.0



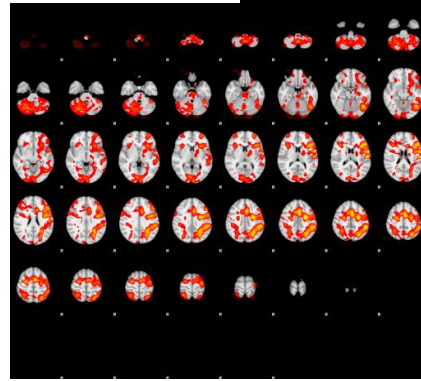
Sujeto 7

2.7  16.9



Sujeto 8

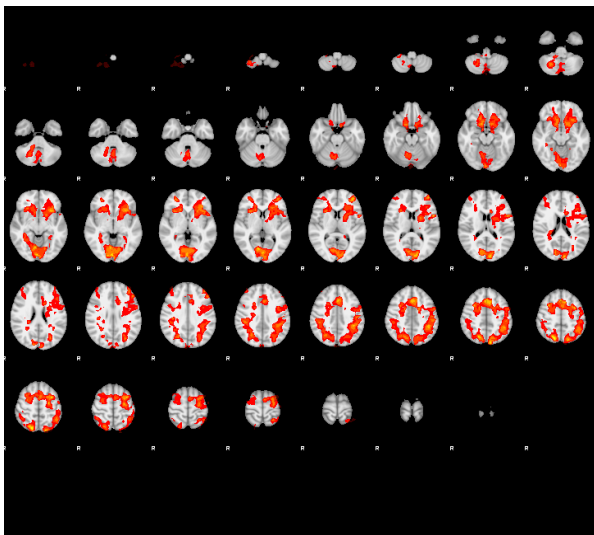
2.7  17.0



Los siguientes mapas muestran los promedios de cada una de las tres sesiones cuando los sujetos realizaron la tarea n-back figuras.

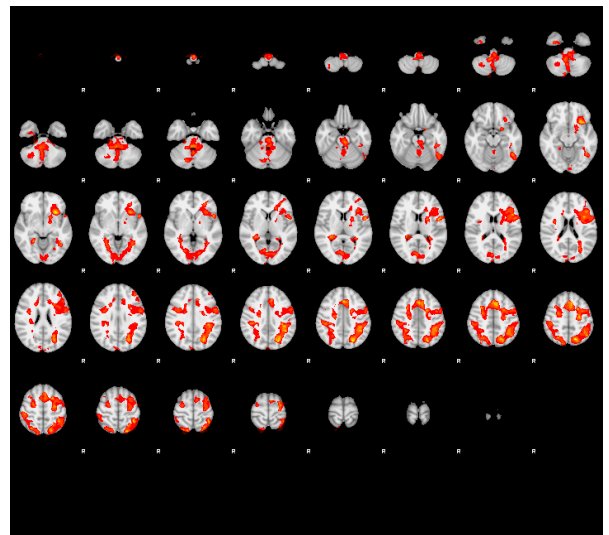
Sesión 1

2.3  4.7



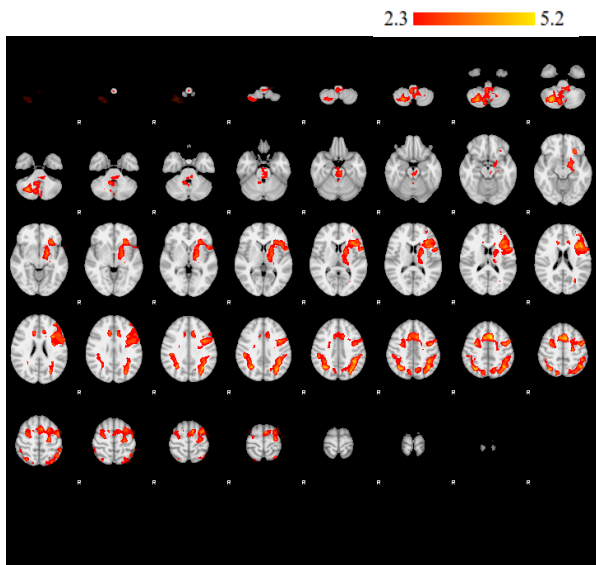
Sesión 2

2.3  4.8

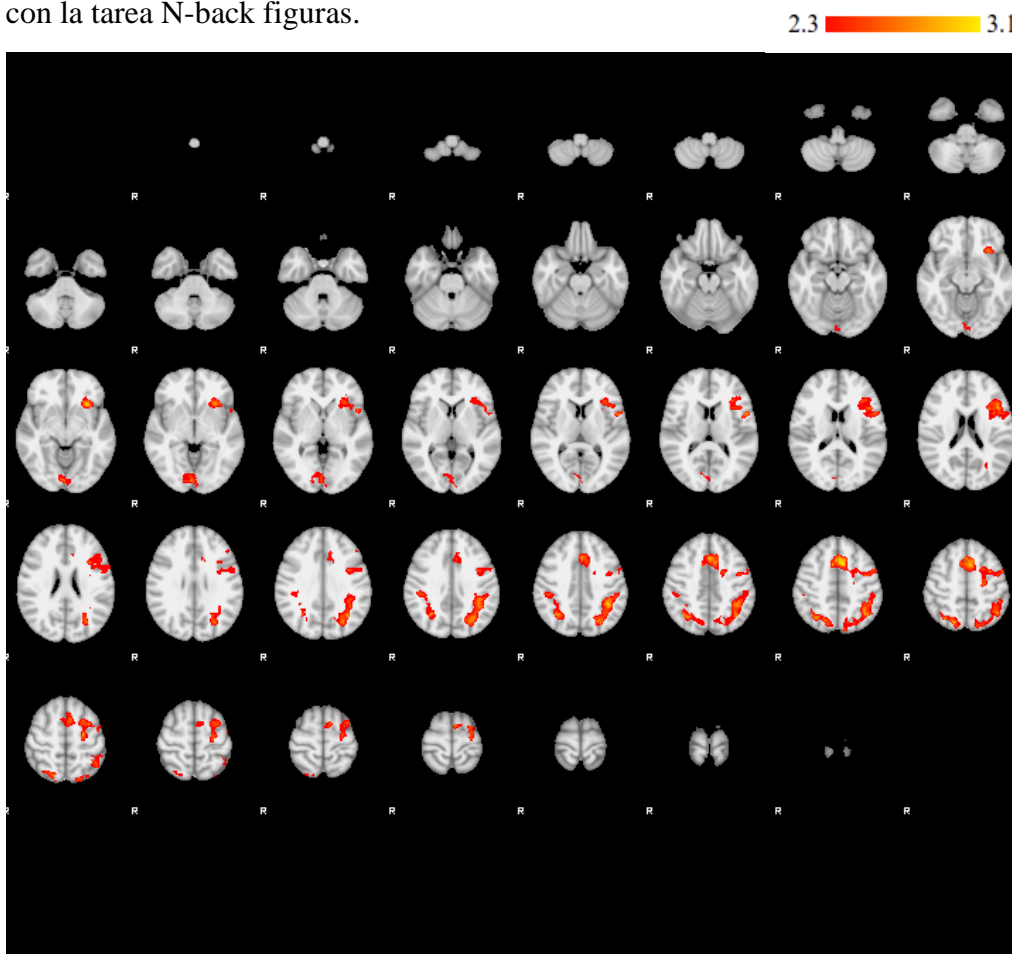




### Sesión 3



Finalmente se muestra el promedio de activación de todos los sujetos en todas las sesiones con la tarea N-back figuras.



La *tabla 3* muestra la estadística de la tarea n-back figuras.

Tabla3. Voxeles de máxima activación durante la tarea n-back figuras.

<u>Z</u>	<u>p</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>
<u>3.12</u>	$3.08 \times 10^{-15}$	<u>-6</u>	<u>12</u>	<u>48</u>
<u>2.91</u>	$4.43 \times 10^{-10}$	<u>-40</u>	<u>-46</u>	<u>40</u>
<u>2.86</u>	$3.09 \times 10^{-5}$	<u>18</u>	<u>-72</u>	<u>52</u>
<u>2.78</u>	0.00852	<u>4</u>	<u>-86</u>	<u>-6</u>

En esta tarea se observa nuevamente lateralización izquierda. El centro de masa se localiza en (-4, 10,50) que corresponde a las estructuras giro paracingulado, BA6 corteza motora suplementaria, giro frontal superior, giro cingulado.

Otro centro de masa se encuentra en (-30,-70, 52) que corresponde a giro medio inferior parietal izquierdo, giro medio parietal superior izquierdo y al surco intra parietal anterior.

El voxel (14,-76,50) corresponde al AB 7 y al precuneus, el voxel (2, -84, -4) se encuentra en el lóbulo occipital izquierdo: giro lingual, corteza visual v1 BA17, V2 BA 18.

De las imágenes obtenidas se pueden sacar varias conclusiones. La primera es que existen regiones corticales que están siempre activas sin importar que sesión sea ni que sujeto, siempre y cuando el sujeto sea diestro

Otro factor importante a discutir es el hecho de que, se observa en todos los caso que la región que se activa va disminuyendo a lo largo de las sesiones. En la sesión dos de la prueba de lenguaje se observa que la media es del 71.2% de voxeles activos comparados con la primer sesión y del 52.6% de voxeles activos en la tercer sesión.

En la prueba de memoria n-back letras se observa el mismo fenómeno, disminución al 69.85% en la segunda sesión y al 43.5% para la tercer sesión.

En la prueba de memoria con figuras se tuvo una reducción de los voxels activos al 54.3% en la segunda sesión y del 36.4% para la tercer sesión.

Esta disminución puede ser debida a varios factores:

1. Aprendizaje: aunque el sujeto es entrenado previo a las pruebas dentro del resonador puede ser que el sujeto aprenda mejor a realizar la tarea en cada sesión.
2. Creación de estrategias: El sujeto puede estar creando estrategias para optimizar la realización de la tarea y así ocupa menos recursos para llevarla a cabo de manera adecuada.
3. Novedad: Puede existir mayor ruido en la actividad del sujeto debido a que los sujetos nunca habían entrado a un resonador, conforme pasan las sesiones, ese factor desaparece y puede ocasionar cambio en la actividad neuronal.
4. Estrés: La situación del sujeto al momento de realizar la tarea puede ser decisivo en la actividad neuronal, el estrés que provoca entrar a un resonador puede disminuir a lo largo de las sesiones al irse familiarizando con el tamaño y el sonido del mismo.
5. Interés del sujeto: El sujeto podría ir perdiendo interés en la realización de la tarea a lo largo de las sesiones y esto verse reflejado en una disminución de la actividad.

Las características mencionadas anteriormente pueden ser algunas de las causas por las que se presenta la disminución en el número de voxels activados pero no todas. A continuación se muestran gráficos en los que se muestra el número de voxels promedio que se activaron a lo largo de las sesiones en cada prueba.

Existe una gran variabilidad intersujetos, pues un sujeto puede activar hasta 10 veces más voxels que otro. Debido a esto, normalizamos el porcentaje de cambio entre sesiones de cada sujeto y con estos datos se realizó un análisis de medidas repetidas a cada prueba para ver si existen diferencias significativas entre las medidas. Al realizar el ANOVA se tuvo

que existen diferencias significativas en dos pruebas. Al 95%, se obtuvo que para lenguaje,  $p= 0.0072$ , para memoria con letras  $p= 0.0023$ . Para memoria de figuras se tuvo  $p=0.37$ , por lo cual en esta prueba si no existe diferencia significativa entre la proporción de voxeles activos.

De manera gráfica se observa en todos los casos que el promedio de voxeles activos disminuye conforme pasan las sesiones.

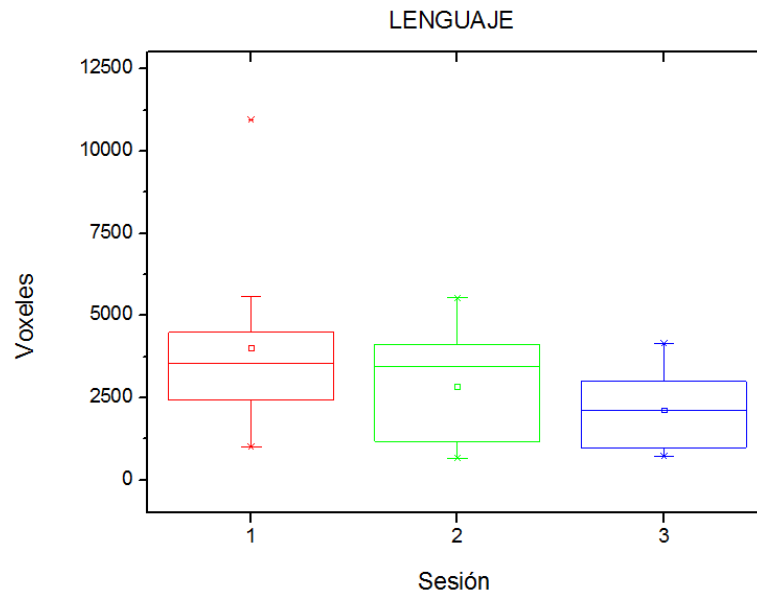


Figura 6. Promedio de voxeles activos en la tarea de producción de lenguaje.

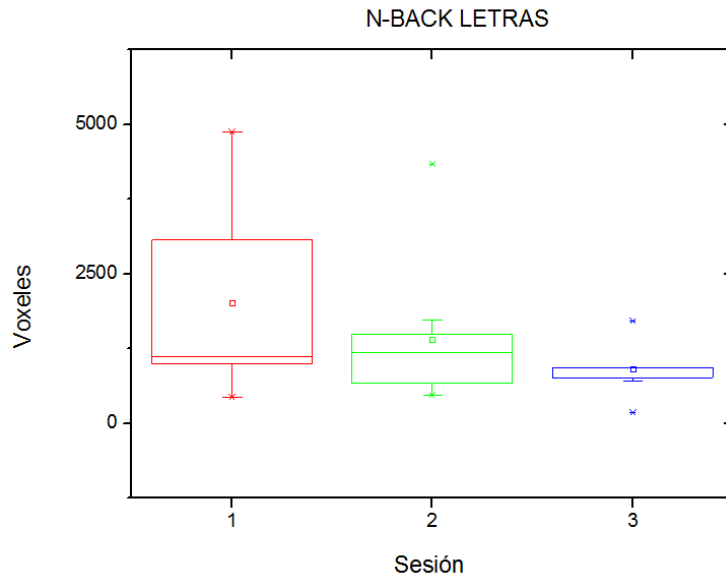


Figura 7. Promedio de voxeles activos en la tarea N-back letras.

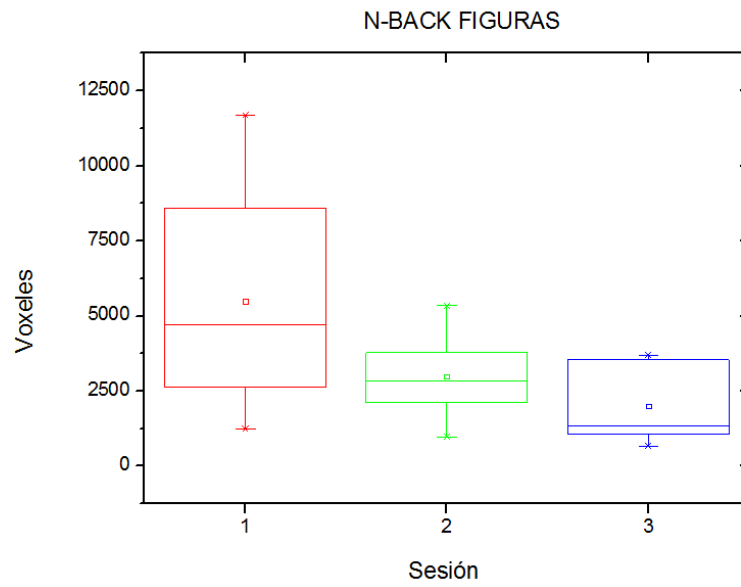


Figura 8. Promedio de voxeles activos en la tarea N-back figuras.

Se analizó la disminución del número de voxeles en el área de Broca y Wernicke en la realización de la tarea de producción de lenguaje. Se realizó de nuevo un Análisis de varianza de medidas repetidas y se encontró que si existen diferencias significativas en el numero de voxeles activos a lo largo del tiempo. Para Broca se obtuvo un  $p = 0.025$  y para el área de Wernicke  $p = 0.0132$  con una  $\alpha=0.05$ .

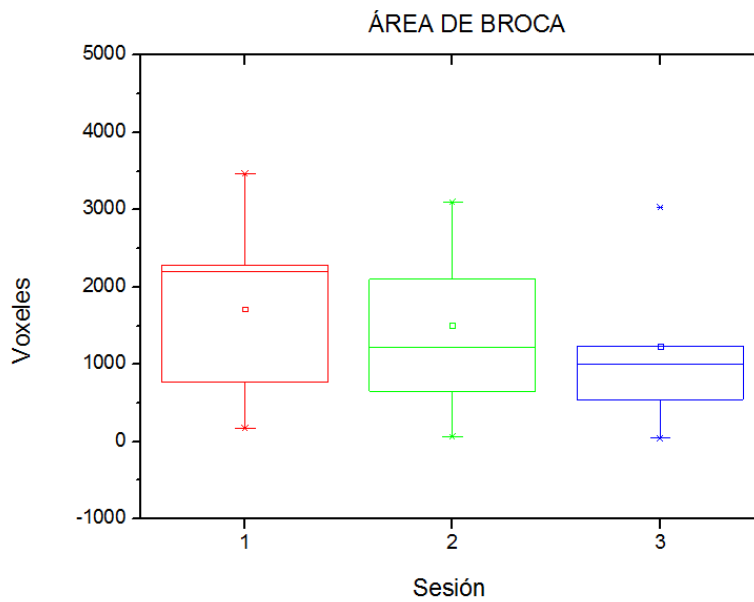


Figura 8. Número de voxeles activos en la región de Broca a lo largo de las sesiones.

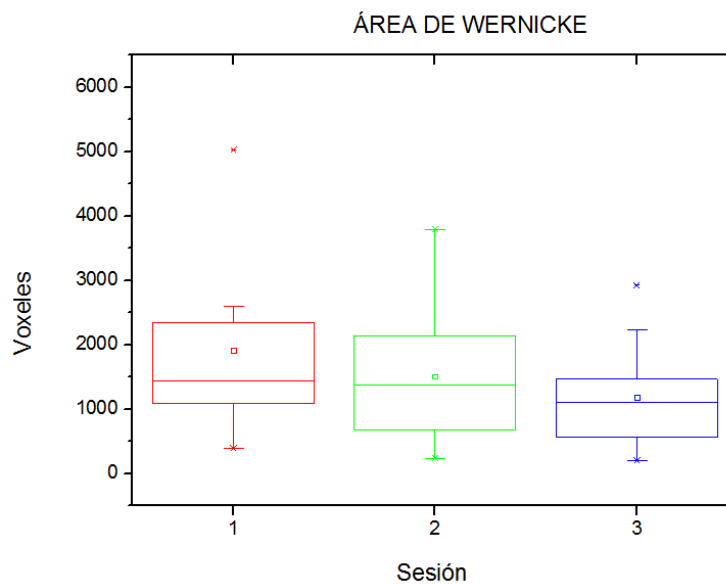


Figura 8. Número de voxeles activos en la región de Broca a lo largo de las sesiones.

Para ver si el efecto de disminución de áreas activas en las pruebas de memoria está relacionado con el desempeño y aprendizaje del sujeto se podría correlacionar el número de aciertos en cada sesión con las respuestas dadas para determinar si el sujeto que hace mejor la tarea gasta menos recursos y por lo tanto tiene una menor activación. Sin embargo, en este trabajo no se consideró esta hipótesis en el diseño pues no se sabía que habría una disminución de las regiones.

Los paradigmas de memoria de trabajo fueron diseñados con 7 ciclos cada uno, cada ciclo presenta 7 letras o figuras, sin embargo, es hasta la tercera sesión que el sujeto podría responder que apareció dos lugares atrás. De esta manera, quedan 5 letras o figuras por bloque, que multiplicadas por los 7 bloques da 35 letras o figuras que fueron consideradas para tener una respuesta positiva o negativa. El paradigma fue diseñado para que apareciera el estímulo de manera aleatoria, así que en toda la sesión solamente aparecían 3 o 4 estímulos en que el sujeto tenía que responder que habían aparecido dos lugares atrás. Al seleccionar a los sujetos que respondieron de manera apropiada, se encontró que la mayoría de los sujetos contestó correctamente todas las sesiones, excepto dos sujetos que tuvieron 2 errores y uno que tuvo 1. Es así que con este diseño de experimento, no es posible correlacionar los aciertos con la disminución de la activación; para hacerlo se podría diseñar un paradigma más largo o más difícil (3-back) para correlacionar los aciertos con la disminución de activación.

En la prueba de lenguaje, en acuerdo con lo reportado por Binder (2010) se ve una mayor activación en hemisferio izquierdo en el área de Wernicke (giro temporal superior AB 22),

en el giro medio frontal (AB 6) y el área de Broca (giro frontal inferior, AB 44 y 45). Se localizaron focos importantes para realización de esa tarea, dichos focos pueden ser utilizados como guía de una posible aplicación médica.

La tarea de n-back letras muestra una activación lateralizada del hemisferio izquierdo, aunque también hay menor activación en el hemisferio derecho cuando se analiza de manera individual. De manera grupal la estadística solamente muestra lateralidad izquierda en regiones frontales involucradas en el habla, pues esta función es indispensable para la memoria de trabajo, se activa giro precentral, giro precingulado, giro cingulado y corteza premotora. También regiones del lóbulo parietal están activas siempre que cualquier sujeto realiza esta tarea, las cuales son los giros supramarginal, angular y al surco parietal anterior.

La tarea n-back de figuras activa las mismas áreas que su igual de letras más unas regiones del lóbulo occipital. Esta tarea parece mejor para analizar la memoria de trabajo pues los voxels están más delimitados y con mayor activación.

La activación extra en el lóbulo occipital izquierda corresponde al giro lingual, corteza v1 del BA17 y v2 de BA 18. Esta activación, es debida posiblemente a que el sujeto mantiene la imagen que ve, pues no siempre es posible que le asocie una palabra que se mantenga en la memoria por unos segundos y lo hace de manera visual.



# Conclusiones

---

# 9



Este trabajo demuestra que es posible localizar regiones imprescindibles para la realización de tareas importantes para la vida cotidiana como lo son el habla y la memoria de trabajo. Aunque en este trabajo se normalizaron todos los cerebros para poder ser comparados, es posible obtener un análisis más fino comparando los mapas de activación de cada sujeto y comparándolos con su propia estructura cerebral con fines de un análisis pre o post operatorio.

Como existen áreas que se activan repetidamente, es decir, existen áreas que cada que se realiza la prueba se activan se puede concluir que esas áreas son los focos en los cuales se procesa, mayor aunque no de manera única la función, así, imágenes funcionales de resonancia magnética pueden ser utilizados como herramienta para el diagnostico, planeación y seguimiento medico.

Aunque es un método confiable y reproducible, hay varios aspectos a considerar; la variabilidad de las áreas de activación entre sujetos es grande, más aún, la variabilidad en las áreas de activación en el mismo sujeto también es grande.

Las áreas que se activan durante la ejecución de las tareas van reduciéndose sin embargo, estadísticamente este fenómeno no se observó en la prueba de N-back Figuras.

También se puede realizar pruebas de una complejidad mayor como la prueba 3-Back y correlacionar la disminución de errores a lo largo de las sesiones, o pruebas usando otro tipo de imágenes, como fractales en blanco y negro, con las cuales el sujeto no pueda asociar lo que ve a una palabra.

El estudio se realizó únicamente con sujetos diestros, valdría la pena hacer un análisis con sujetos zurdos, así se podría utilizar estas pruebas para determinar la lateralidad de un sujeto siendo una útil alternativa al uso del invasivo test de Wada.

# Referencias

---

Awh, E., Jonides, J., Smith, E.E., Schumacher, E.H., Koeppel, R.A. & Katz, 1996  
Dissociation of storage and rehearsal in verbal working: Evidence from Positron Emission  
Tomography. *Psychological Science*. (7:125–131).

Benson RR, FitzGerald DB, LeSeuer LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, et  
al.1999. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with  
brain lesions. *Neurology*. (52:798–809).

Baddeley, A. 1996. Exploring the Central Ejecutive. *The Quarterly Journal of Psychology*.  
(1:5-28).

Baddeley, A. 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in  
Cognitive Sciences*. (4:417-423).

Baddeley, A. 2003. Working Memory: Looking back and looking forward. *Nature  
Reviews*. (3:231:276)

Bandettini A. et al.2009 Detection versus Estimation in Event-Related f MRI: Choosing the  
Optimal Stimulus Timing.*NeuroImage* (15, 252-264.)

Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Frost JA, Bandettini PA, Hyde JS. 1994. Effects of  
stimulus rate on signal response during functional magnetic resonance imaging of auditory  
cortex. *Cogn Brain*. (321:418)

Carlson, S., Martinkauppi, S., Rämä, P., Salli, E., Korvenoja, A. & Aronen, H.J. 1998 Distribution of cortical activation during visuospatial n-Back tasks as revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Cerebral Cortex*. (5,4-12)

Cowan, N., Day, L., Scott Saults, J., Keller, T., Johnson, T. & Flores, L. 1992 The Role of Verbal Output Time in the Effects of Word Length on Immediate Memory. *Journal of Memory and Language*. (31:1-17).

Dara S. Manoach et al. 2009. Test-Retest Reliability of a Functional MRI Working Memory Paradigm in Normal and Schizophrenic Subjects. *The American journal of Psychiatry*. (32::45)

D.L. Dickens et al. 2009. Lateralizing language with magnetic source imaging: Validation based on the Wada test. *Epilepsy*, (50(10): 2242-2248).

E. Elinor Chen Steven L. 2007. Small. Test–retest reliability in fMRI of language: Group and task effects. *Brain and Language* (102 176–185).

Fernandez, G., Specht, K., Weis, S., Tendolkar, I., Reuber, M., Fell, J., Klaver, P., Ruhlmann, J., Reul, J., Elger, C.E., 2003. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology* (32:4-32)

Geert-Jan Rutten, Peter van Rijen. 2000. Test-retest reliability of fMRI measurement of language lateralization. *NeuroImage* 11, (Number 5, 54).

Genovese, C. R., Noll, D. C., & Eddy, W. F. 1997. Estimating test–retest reliability in functional MR imaging I: statistical methodology. *Magnetic Resonance in Medicine*.

Gevins, A. & Cutillo, B. 1993. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. (4:54)

Grady CL, Furey ML, Pietrini P, et al. 2001. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*.(43:56)

Harrington, G.S., Buonocore, M.H., Farias, S.T., 2006. Intrasubject reproducibility of functional MR imaging activation in language tasks. *AJNR Am J Neuroradiology* (27, 938-944).

Hirsch J, Ruge MI, K.H.S. K, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, et al. 2000. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery*. (5:34:56)

Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., 2008. *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 2nd ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA. (34:54)

Lehéricy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, et al. 2000. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* (3:45)

Linden, D.E.J. 2007. The Working Memory Networks of the Human Brain. *Neuroscientist*. (13:257-268).

Jonides, J., Schumacher, E.H. & Smith, E.E. 1997. Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*. (9:239:246)

N. Akanume, M. Koutromanidis. 2003. Presurgical assessment of memory-related brain structures: the Wada test and functional neuroimaging. *Seizure*. 12: 346–358

Ogawa S, Lee T-M, Nayak AS, Glynn P. 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med.*(24:36)

Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, Tank DW 1991. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA.*(76:82)

Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E. & Robbins, T.W. 1999. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychology.* (5:34:54)

Owen, A., McMillan, K., Laird, A. & Bullmore, E. 2005. N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies. *Human Brain Mapping.* (8:56:43)

R.Buxton. 2009. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging.* Cambridge University Press.

Repovš, G. & Baddeley, A. 2006. The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience.* 139:5–21.

Roznowski M., Smith M. A. 1998. note on Some Psychometric Properties of Sternberg Task studies of spatial and no spatial working memory. *Cognitive Brain Research.* 7:1–13.

Rutten, G.J., Ramsey, N.F., van Rijen, P.C., van Veelen, C.W., 2002. Reproducibility of fMRI determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang* 80, 421-437.

Schmidt, H., Jogia, J., Fast, K., Christodoulou, T., Haldane, M., Kumari, V. Frangou, S. 2009. No gender differences in brain activation during the N-back task: an fMRI study in healthy individuals. *Human Brain Mapping.*

Scott H. Faro, Feroze B. Mohamed, 2009. BOLD fMRI A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists. Springer.

Scott W. 2002. Magnetic Resonance Imaging of the Brain Spine. LWW.

Schmidt, H., Jogia, J., Fast, K., Christodoulou, T., Haldane, M., Kumari, V. & Frangou, S. 2009. No gender differences in brain activation during the N-back task: an fMRI study in healthy individuals. Human Brain Mapping.

Spreer J, Quiske A, Altenmüller DM, Arnold S, Schulze-Bonhage A, Steinhoff BJ, et al. 2001. Unsuspected atypical hemispheric dominance for language as determined by fMRI. Epilepsy.(34:41)

# Apéndice

---



## Principios de resonancia magnética

A continuación se explica brevemente que es el fenómeno de resonancia magnética y como se obtiene una imagen. La imagen por resonancia magnética es una técnica no invasiva que utiliza las propiedades magnéticas de la material para obtener información del tejido vivo.

La resonancia magnética es un fenómeno físico mediante el cual algunas partículas pueden absorber energía al ser colocadas en un campo magnético.

La mayoría de las imágenes de resonancia magnética son obtenidas gracias a las propiedades magnéticas, del hidrogeno, elemento muy abundante en el tejido humano.

Los átomos de hidrogeno que están dentro de un campo magnético intenso tienden a alinearse, una vez alineados, se le transfiere energía a través de una radiofrecuencia. Esta energía deja a los átomos en un estado excitado, al cesar la radiofrecuencia, los átomos tenderán a su estado de mínima energía devolviendo el exceso de energía. Es esta energía la que nos dará información del tejido estudiado pues la señal emitida es diferente dependiendo de las moléculas que se encuentren a su alrededor, así señal que proviene de liquido hematoencefálico es distinta a la que proviene de la sustancia gris, por ejemplo.

Los átomos de hidrogeno se encuentran girando sobre su propio eje, las propiedades de dicho movimiento se representan por un vector de giro  $\mathbf{s}$ .

Como el núcleo hidrogeno tiene carga eléctrica, el giro induce propiedades magnéticas, representadas por un vector, llamado vector de momento magnético  $\boldsymbol{\mu}$ . Estos dos vectores se relacionan de la siguiente manera:

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{s}$$



$\gamma$  se llama cociente giro magnético nuclear y es una constante para cada átomo en un campo dado.

Si el átomo se encuentra en un campo magnético realiza un movimiento de precesión a una frecuencia  $\nu$  proporcional al campo magnético, la cual es proporcional al campo magnético  $B_0$ , dicha ecuación se llama ley de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0 / 2\pi$$

Si existen variaciones en el campo magnético  $B_0$ , se tendrán distintas frecuencias de precesión.

Si un elemento de volumen (voxel) es puesto en el campo magnético  $B_0$ , los núcleos de H precesarán y se orientarán en la misma dirección que el campo magnético pero tendrán una distinta frecuencia dependiendo de su entorno bioquímico lo cual ocasiona un desfase. El átomo puede estar en dos estados distintos de energía, sin embargo existirán un poco más de átomos en el estado menos energético. El cociente del número de partículas entre los dos estados nos da un vector de magnetización  $M$  el cual será la señal que obtenemos de cada voxel., dicho vector aumenta al aumentar el campo magnético.

Una vez que se tiene una señal  $M$  para cada voxel es necesario distinguirla de la señal de otro voxel, para lo cual es necesario la codificación de la señal.

## Codificación Espacial

Para obtener una imagen de resonancia magnética es necesario codificar la señal que recibimos de los protones de la muestra que nos interesa estudiar. Se generan gradientes en la intensidad del campo magnético en distintas direcciones. Un gradiente es una variación en el valor del campo magnético.

El gradiente es generado con otro campo magnético (bobinas de gradiente) que es mucho menor que  $B_0$ , sin embargo esa pequeña variación hace que los valores de  $B_0$  varíen a lo largo de una dirección aumentando o disminuyendo la intensidad de  $B_0$ .

La señal que se recibe y codifica es modificada por tres factores, la selección de la rebanada, y dos codificaciones espaciales: frecuencia y fase.

### **Selección de la rebanada**

Cuando los protones se encuentran en un campo magnético homogéneo, precesan a la misma frecuencia y como consecuencia absorben igual energía de radiofrecuencia. Si variamos ligeramente el campo magnético a lo largo del espacio, es decir, si imponemos un gradiente magnético, los protones comenzarán a precesar a distinta frecuencia. Así podemos discriminar posicionalmente un conjunto de protones de otro.

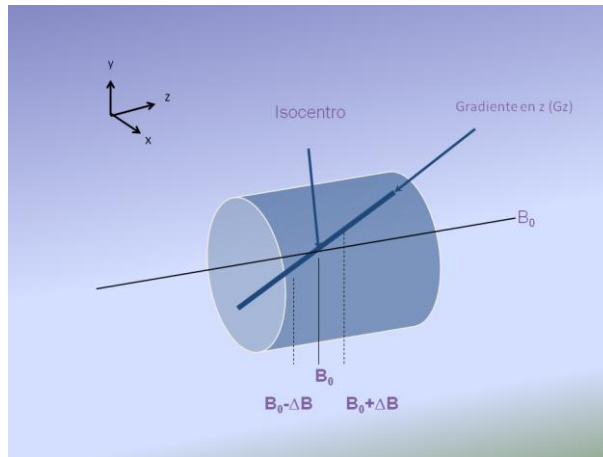
Si el campo magnético  $B_0$  no es constante, la frecuencia de resonancia tampoco lo será. Aprovechando este hecho, se aplican cambios lineales en el campo magnético, es decir; un gradiente. De esta manera podemos modificar la frecuencia de resonancia del protón, la cual se hará espacialmente dependiente.

Así la frecuencia dependerá de la posición como lo muestra la siguiente ecuación:

$$\omega_i = \gamma (B_0 + G \cdot r_i)$$

Donde  $\omega_i$  es la frecuencia del spin en la posición  $r_i$  y  $G$  es el gradiente sobrepuesto.

Con el gradiente impuesto, existirán posiciones en las cuales el campo magnético será menos intenso y otras en la que será más intenso con relación a un gradiente central  $B_0$  que se encuentra en la posición llamada isocentro. Ver *figura A1*.



*Figura A1.* Gradiente de campo magnético

Una vez que hemos establecido un gradiente de campo magnético, podemos escoger un grosor de rebanada  $\Delta z$ , que responda a un pulso de radiofrecuencia contenido en un ancho de banda  $\Delta\omega$ .

Dichos gradientes se relacionan de la siguiente manera:

$$\Delta\omega = \gamma G \Delta z$$

Donde  $G$  es la amplitud del gradiente. El ancho de banda  $\Delta\omega$  es el intervalo de frecuencias que son enviadas, es decir la frecuencia máxima enviada menos la frecuencia mínima enviada;

$$\Delta\omega = \omega_{\max} - \omega_{\min}$$

Solamente los protones que sean estimulados en ese ancho de banda  $\Delta\omega$  nos darán una señal, pues a priori hemos enviado una radiofrecuencia en un ancho de banda dado. De esta manera recibimos selectivamente señal de una rebanada  $\Delta z$  de interés. El grosor de la rebanada y la posición pueden ser modificados usando distinta amplitud del gradiente o distinto ancho de banda. Ver *Figura A2*.

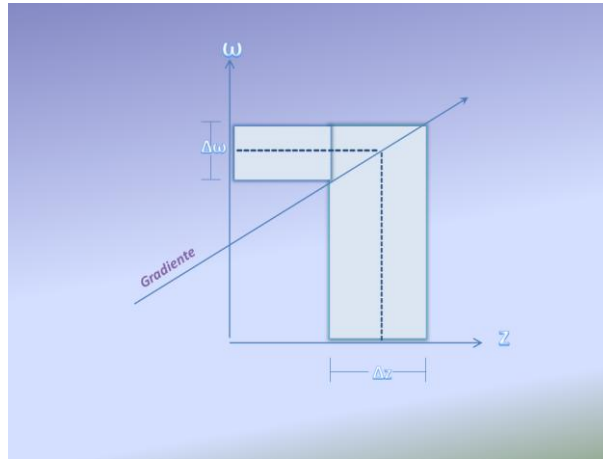


Figura A 2. Efecto del gradiente de campo magnético sobre una rebanada de grosor  $\Delta z$

Respondiendo a un intervalo de frecuencias  $\Delta\omega$ .

Existen distintos tipos de rebanas que se pueden hacer, si se utiliza un sólo gradiente se pueden hacer rebanadas ortogonales en algún eje del plano (x, y, z)

También pueden realizarse rebanadas oblicuas, utilizando más de un gradiente simultáneamente. Al interactuar más de un gradiente, la posición de cada voxel depende del ángulo  $\alpha$  al que se encuentre respecto al isocentro. Esto se puede ver matemáticamente en 2D como una rotación, las rotaciones se pueden expresar fácilmente como una matriz.

Se puede resumir que el objetivo de la selección de rebanada es excitar solamente un bloque delgado de la muestra para codificar espacialmente la señal. Lo cual es una gran ventaja pues solamente obtenemos señal de una pequeña parte de la muestra.

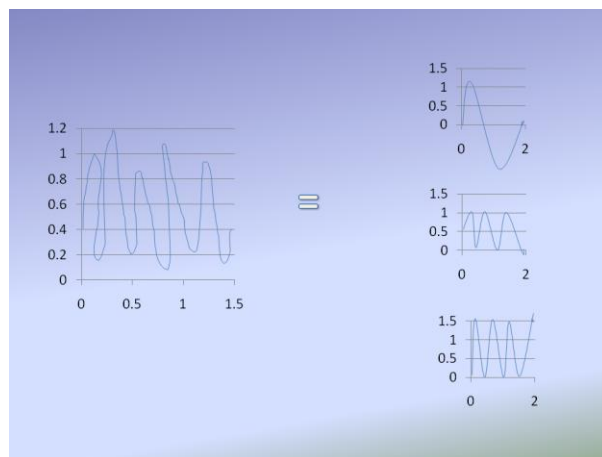
## Codificación de frecuencia

Una vez que la señal de una rebanada es aislada, la rebanada necesita ser codificada en las otras dos direcciones restantes (“x” y “y”).

Una de estas direcciones es codificada por cambios de frecuencia. Para lograr este cambio se enciende un gradiente en, digamos, la dirección x. Una vez más, el centro de la rebanada permanece inalterado, pero para puntos distintos la frecuencia de resonancia de los protones es distinta.

Los protones, al precesar a distintas frecuencias, emiten una señal distinta, pues cada uno tiene un distinto vector de normalización. Además de precesar a distintas frecuencias, la amplitud de la señal varía proporcionalmente a la concentración de  $H_2O$ , pues mientras exista una mayor concentración de átomos de hidrógeno la señal recibida tiene una mayor amplitud.

La señal se detecta como una sola onda, pero esa onda puede ser descompuesta en sus componentes originales mediante una transformada de Fourier, la cual descompone a una onda en las ondas que constituyen la señal final.



*FiguraA3.* Una onda se puede descomponer como la suma de las ondas que lo componen mediante una transformada de Fourier.

Una vez descompuesta la señal en las señales que lo componen, sabemos que cada señal viene dada por distintas frecuencias, así obtenemos distintas señales para distintas frecuencias.

## Codificación de fase

Como ya hemos visto, es posible discriminar selectivamente regiones de interés por medio de un gradiente. La dirección que falta para llenar el espacio tridimensional también es seleccionada por medio de un gradiente llamado codificación de fase. Dicho gradiente también es aplicado sobre  $B_0$ .

Dicho gradiente es usado para impartir un ángulo de fase específico al vector transversal de magnetización. Se hace de tal manera que el ángulo de fase dependa de la localización.

La fase puede entenderse fácilmente como la distancia que tendríamos que recorrer una onda, a la izquierda o a la derecha para que coincidiera con otra de igual frecuencia.

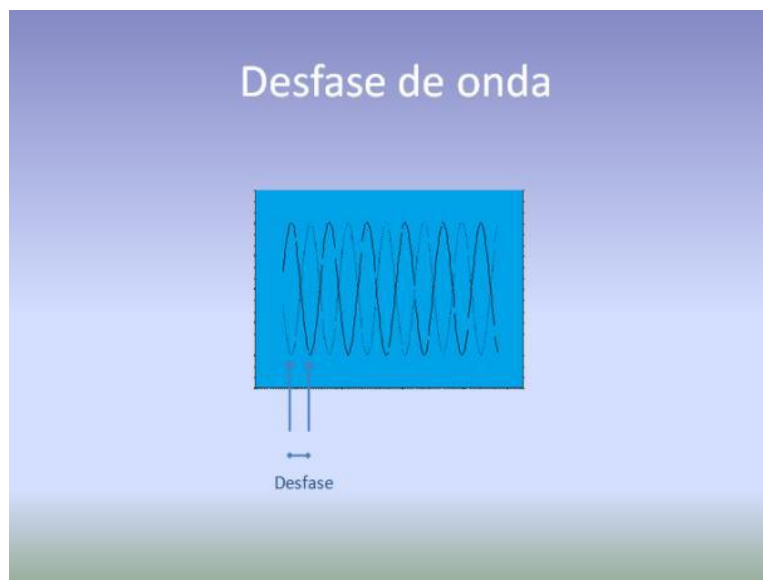
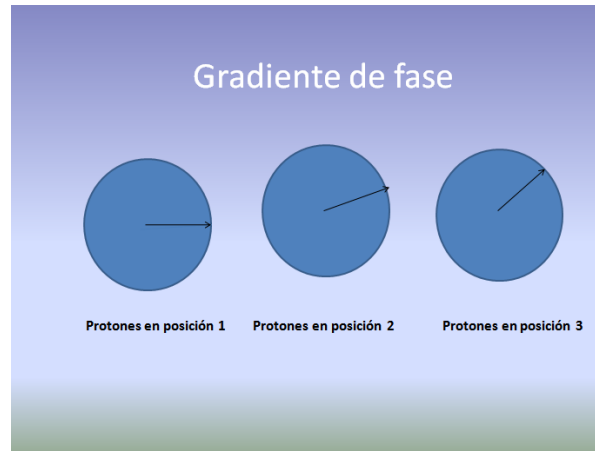


Figura A4. Dos ondas sinusoidales desfasadas.

Los protones después de ser excitados por un pulso de radiofrecuencia regresan a su estado de mínima energía, si son perturbados selectivamente por un gradiente de fase, los protones estarán desfasados, es decir habrá protones que regresen antes a su estado de mínimo energía que otros como lo ilustra la *Figura A5*.



FiguraA5. Protones que se encuentran a distinta posición, se encuentran a desfasados debido al gradiente de fase

Si el gradiente de campo magnético es aplicado, como se vio anteriormente, los protones precisarán sobre la dirección del campo magnético aplicado a una frecuencia dada. Mientras el gradiente de fase esté encendido, cada protón tiene su propia frecuencia de Larmor. Si el gradiente se apaga, el campo magnético externo que experimenta cada protón es el mismo, entonces cada protón tiene el mismo vector de magnetización. Pero el ángulo de fase de cada vector no es el mismo.

El ángulo de fase es el ángulo entre un eje de referencia, digamos Y, y el vector de magnetización cuando el gradiente es apagado.

Al medir la fase del protón podemos asignar una posición a lo largo del eje, digamos Y. para obtener una señal se va midiendo el desfase que tiene cada protón durante el primer apagado de gradiente, luego se hace para el segundo y así sucesivamente hasta tener n veces la señal de la fase. Esta n veces se usan para construir una onda, a dicha onda se le puede aplicar la transformada de Fourier como en el caso de la frecuencia y obtener los componentes.

La señal total obtenida de la rebanada depende del vector de magnetización en cada punto (x, y), la frecuencia y la fase en cada voxel depende de la magnitud del gradiente.

Para facilitar la relación matemática entre la señal adquirida y el objeto que se obtendrá la imagen, se ha adoptado un esquema llamado espacio k. Si sumamos el gradiente que existe en cada voxel en x y en y a lo largo de un intervalo de tiempo obtenemos un gradiente total al que estuvo expuesto el voxel.

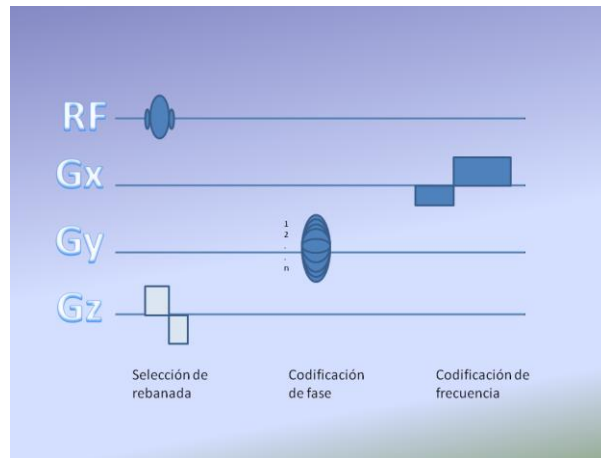


Figura A6. Componentes de la codificación espacial.

Matemáticamente una suma a lo largo del tiempo se puede expresar como una integral, a esa integral la multiplicamos por un numero constante ( $\frac{\gamma}{2\pi}$ ) obtenemos funciones  $k(t)$  que viven en el espacio k.

$$k_x(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int G_x(\tau) d\tau$$

$$k_y(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int G_y(\tau) d\tau$$

Estas ecuaciones establecen que cambios en el espacio k sobre el tiempo (trayectorias del espacio k) están dadas por la integral de las funciones de gradientes. En otras palabras, las



trayectorias del espacio k son las áreas bajo la curva de las funciones de gradientes. Ver *figura 7*.

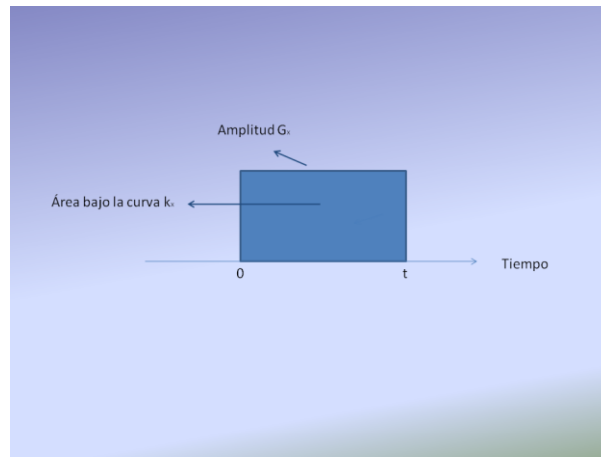


Figura A7. Relación entre la función de fase y el espacio k.

Existe una relación simple entre el espacio k y el espacio de la imagen que queremos obtener. Para cambiar de un espacio a otro solamente se hace una transformada de Fourier en dos dimensiones.

La transformada inversa de Fourier convierte datos del espacio k en una imagen, este proceso es llamado reconstrucción de la imagen.

La codificación espacial puede verse de la siguiente manera, se hace una selección de rebanada mediante el gradiente  $G_z$ , una vez que se tiene localizado esa pequeña rebanada comienza otro gradiente,  $G_x$ , el cual hace que por filas los protones tengan la misma frecuencia. Con el gradiente  $G_y$  una fila los protones se adelantan o atrasan en fase.

En x se llama gradiente de codificación en frecuencia y en y, gradiente de codificación de fase.