



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

CARACTERIZACIÓN DEL TRACTO CORTICOESPINAL DE NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS SOMETIDOS A TERAPIA DE NEUROHABILITACION, EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE DIFUSIÓN: UN ESTUDIO LONGITUDINAL

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
JERÓNIMO RAMOS MENDÍVIL**

**TUTORES PRINCIPALES:
DR. JORGE BOSCH-BAYARD
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA**

**DRA. THALIA HARMONY BAILLETT
UNIDAD DE INVESTIGACION EN NEURODESARROLLO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. LUIS CONCHA LOYOLA
UNIDAD DE RESONANCIA MAGNETICA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA**

**DR. VICTOR HUGO DE LA FUENTE FLORES
LABORATORIO B-05
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA**

**JURIQUILLA, QUERÉTARO
JUNIO DE 2020**



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.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
Composición del Sistema Nervioso.....	8
Desarrollo del Sistema Nervioso Central.....	8
Mielinización.....	9
Desarrollo del tracto Corticoespinal.....	10
Factores de riesgo.....	11
Evaluación Posnatal.....	15
Resonancia Magnética Nuclear.....	16
Terapia de neurohabilitación Katona.....	18
Secuencias de Resonancia Magnética.....	20
Imágenes sensibles a difusión.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	26
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVOS.....	26
GENERAL.....	26
ESPECÍFICOS.....	26
MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
Participantes.....	27
Criterios de Exclusión.....	27
Análisis estadístico.....	28
Técnicas y estrategias de análisis.....	28
Tensor de Difusión (1-T).....	29
Doble Tensor con Filtro de Kalman Desaromatizado.....	29
Deconvolución Esférica Restringida (CSD).....	31
Selección de fibras mediante análisis por fixels.....	31
Segmentación.....	32
Procesamiento de las imágenes de Resonancia Magnética.....	33
RESULTADOS.....	34
Tractografía.....	34
Análisis Cuantitativo.....	35
Fracción de Anisotropía.....	37

Difusividad Radial.....	39
Difusividad Axial.....	41
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIÓN.....	44
LITERATURA CITADA / BIBLIOGRAFÍA.....	44
Anexo 1: Aplicaciones	49
Anexo 2: Metodología de procesamiento	49

RESUMEN

Durante el embarazo, las etapas embrionarias y fetales son críticas en el desarrollo del producto, las cuales son sumamente vulnerables a varios factores exógenos y endógenos. Estos factores pueden propiciar un nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, que se considera un embarazo a término, y por lo tanto se vuelve un embarazo pretérmino (WHO, 2015). En México, la frecuencia de partos prematuros llega hasta 12% del total, demostrando la importancia de este problema en el país y se relaciona con múltiples enfermedades que afectan el desarrollo del niño a lo largo de su vida, como enfermedades motoras espásticas o deficiencias académicas hasta en un 50%, así como trastornos conductuales, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, afectando hasta a 30% de los prematuros (Inder et al., 2003).

Estos trastornos son evaluables mediante estudios clínicos, de laboratorio y de gabinete. En este caso, se utilizan las imágenes de resonancia magnética (IRM) para poder visualizar y cuantificar de una manera más objetiva las propiedades del cerebro del lactante prematuro. Una forma de emplear las IRM para poder evaluar como ha madurado el cerebro del lactante es mediante imágenes de difusión, que se derivan de la IRM. A partir de estas imágenes, se puede valorar la estructura y maduración cerebral a partir de la mielinización que ha tenido. Para este fin, los parámetros usados para determinar dicho efecto son los parámetros de difusión Fracción de Anisotropía (FA), Difusividad Axial (AD) y Radial (RD). Ciertos estudios establecen que dicha maduración del lactante a término tienden a ser mejor en contraste con el lactante pretérmino (Dudink et al., 2007; Li et al., 2015). Sin embargo, otros estudios muestran que dicha diferencia no es significativa, siempre y cuando los sujetos prematuros no tengan una lesión de sustancia blanca o estructural (Counsell, 2008).

Es de esperarse que los padres de los lactantes prematuros busquen soluciones a problemas que se hayan manifestado en ellos. Existen terapias para poder estimular un mejor neurodesarrollo en ellos y una terapia que se enfoca en estimular el desarrollo motor es la terapia de neurohabilitación Katona, desarrollada en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología de la UNAM, capítulo Juriquilla.

En esta obra, se pretende ver el efecto que tiene esta terapia sobre la maduración del tracto corticoespinal (CoE) en sujetos prematuros comparados con sujetos sanos nacidos a término a los 6 y 12 meses. Para esto, se estudian a 22 sujetos: un grupo con 11 prematuros con edad gestacional promedio de 32.7 semanas de gestación, comparado con otro grupo con 11 sujetos nacidos sanos a término, con edad gestacional promedio de 38.6 semanas de gestación. Ambos grupos tienen imágenes T1, T2 y de difusión a 36 direcciones (1 imagen $b=0$, resto en $b=1000$). Para cada sujeto, se delimitó la sustancia blanca, gris, líquido cefalorraquídeo y estructuras subcorticales. Posteriormente se elabora una tractografía del tracto CoE que quede restringida a la sustancia blanca y utilizando tres estructuras como regiones de interés: pedúnculos cerebrales, brazo posterior de la cápsula interna y área motora primaria (M1).

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres por su apoyo incondicional que me han dado en el transcurso de estos años, y que nunca han perdido la fe en cada uno de mis proyectos. Por dar siempre una opinión sin sesgo, y ayudar a corregir cada tropiezo con sabiduría.

Al Dr. Jorge Francisco Bosch Bayard, tutor y leal amigo que ha estado a mi lado en cada momento, un gran apoyo en momentos oscuros y una mente brillante. En los buenos momentos y en aquellos donde llegué a estar a la deriva, siempre estuvo presente para extender una mano guía y regresar al sendero. Espero sea una de muchas colaboraciones y poder regresar una parte de este apoyo.

A la Dra. Thalía Harmony Baillet, tutora y directora, por todo el trabajo que ha dedicado a su profesión y a la Unidad de Investigación en Neurohabilitación, por ser un pilar en cada proyecto iniciado y su perseverancia como motor ante cualquier obstáculo. También agradecer la oportunidad de poder participar en su proyecto.

Al Dr. Luis Concha Loyola, que me dio el privilegio de aprender de su gran experiencia en el medio, así como apoyar en cada claudicación con un suelo firme donde pisar.

A la Unidad de Investigación en Neurohabilitación y a sus diversos integrantes, donde todo el trabajo se realizó con la perseverancia y diligencia de cada uno. Sin el cuidado de cada quien, no se podría haber logrado nada de esto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CVU 773997, y al proyecto 4971 (problemas nacionales) así como el apoyo del proyecto PAPIIT IN200917 de la DGAPA UNAM.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es un estudio longitudinal del desarrollo del tracto corticoespinal durante los primeros 12 meses de vida, en lactantes nacidos con riesgo de daño cerebral que podría afectar su neurodesarrollo, y que han recibido terapia de neurohabilitación Katona. Para ello, se utilizaron imágenes de difusión adquiridas con Resonancia Magnética en pacientes que han cursado con terapia de neurohabilitación, a los 6 y 12 meses de vida.

El desarrollo de los tractos piramidales (entre los cuales está el tracto corticoespinal), inicia desde el segundo trimestre del desarrollo fetal, continuando hasta el segundo año de vida, cuando la mayor parte de la mielinización de las fibras que forman este tracto ha concluido (Counsell et al., 2002; Yakovlev PI, 1966). Debido a ello, enfocamos nuestro estudio a este período fundamental de la vida del lactante. Sin embargo, es necesario mencionar que precisamente durante esta etapa, y en especial durante el primer año de vida, el uso de técnicas de neuroimágenes se convierte en un reto, debido al estado general de la mielinización del cerebro, que hace más difícil interpretar los resultados que se obtienen con los métodos de tractografía en uso.

Los cambios plásticos en el cerebro de un lactante son evidentes desde el punto de vista tanto clínico como molecular. La maduración no solo consiste en consolidar la estructura cerebral, sino en modificar la organización neuronal progresivamente hasta llegar a su forma adulta. Esta modificación no solo implica un arreglo de la conectividad cerebral, sino también remoción de sinapsis, propiedad bien identificada en múltiples organismos desde hace décadas, y se ha denominado como *poda neuronal* o *poda sináptica* (Navlakha et al., 2015). Biológica y computacionalmente, estos ajustes a las redes sinápticas son necesarios para estar a la par con nuevas experiencias y conocimientos, mientras se mantiene la eficiencia del sistema. Esto ocurre, por ejemplo, en el tracto corticoespinal, al eliminar una porción ipsilateral que va desapareciendo producto de la maduración cerebral, hasta llegar a la edad adulta, donde la mayor parte de estas fibras se organizan de manera contralateral (Navlakha et al., 2015).

Dado lo anterior, este estudio pretende analizar la capacidad plástica del cerebro pediátrico en lactantes nacidos con factores de riesgo de lesión cerebral, después de ser sometidos a una terapia de neurohabilitación, y comparar los lactantes nacidos en las mismas condiciones, pero que no recibieron terapia neurohabilitatoria, así como lactantes nacidos sin factores de riesgo que pudieran comprometer su desarrollo. Esto se puede evaluar de forma clínica mediante un conjunto de maniobras incluidas en un formato de evaluación de desarrollo psicomotriz (FEDP), para así determinar el estado funcional motor del sujeto. De forma imagenológica, se puede evaluar mediante imágenes de resonancia magnética por difusión (Diffusion Tensor Imaging, DTI) del agua en el cerebro (Concha et al., 2012). Este tipo de imágenes permite estimar el número de fibras que conforman los diferentes tractos en la

sustancia blanca del cerebro y la dirección de estas. Una vez obtenida esta estimación, se puede correlacionar la trayectoria de estas fibras con la neuroanatomía, y así dar un estimado de cuán íntegro está un tracto. Esto se hace mediante un proceso llamado tractografía.

Una vez que se considere que hay congruencia entre la tractografía y los resultados de la evaluación psicomotriz, se hará una comparación entre un sujeto aparentemente sano con uno que presentó alguna anomalía durante su desarrollo.

ANTECEDENTES

Composición del Sistema Nervioso

El Sistema Nervioso Central (SNC) es el sistema principal de control del cuerpo humano, formado en su gran mayoría principalmente por neuronas – unidad funcional de este sistema – y glía, conformada en general por astrocitos, microglía y oligodendrocitos. La neurona, en particular, se conforma de 3 partes: el soma, que es donde se encuentra el núcleo celular y gran parte de las estructuras encargadas de síntesis de proteínas; múltiples dendritas, encargadas de recibir señales de otras neuronas; un único axón de longitud variable (de 0.1 mm hasta 2 m), encargado de transmitir señales en forma de potenciales de acción; y terminales presinápticas, que son proyecciones del axón donde se emiten dichas señales hacia otra neurona (Kandel, Jessel, & Schwartz, 2013). Dicho axón puede, o no, estar recubierto por una sustancia a modo de vaina enrolladora que acelera la velocidad de conducción eléctrica, llamada mielina, y es producida por una célula llamada oligodendrocito.

El SNC está integrado principalmente por dos estructuras: el encéfalo y la médula espinal. Estas estructuras contienen la gran mayoría de los cuerpos neuronales en el sistema nervioso en general, y es donde están más agrupados que en otras estructuras. Ambas estructuras se dividen en dos grupos: sustancia blanca y sustancia gris (Standring, 2016). La sustancia gris está formada principalmente de somas neuronales y dendritas. Por otro lado, la sustancia blanca está formada en gran parte de axones mielinizados, y algunos no mielinizados, con mucho menor densidad de somas en la región (Kandel et al., 2013). La diferencia entre ambas sustancias es visible a simple vista, observándose la sustancia blanca en un tono mucho más claro que la sustancia gris; de ahí su nombre.

Desarrollo del Sistema Nervioso Central

El desarrollo del SNC en el humano depende de mecanismos muy complejos para su correcta formación, los cuales son determinados en parte por la información genética de ambos padres, que ya está presente en el embrión. Las estructuras se empiezan a identificar de forma más clara conforme va madurando el embrión a través de las semanas de gestación (SDG), y varias veces la forma de una estructura cambia radicalmente conforme madura. Esta maduración está descrita en forma general por los estadios de Carnegie, que consisten en 23 estadios en donde la probabilidad de identificar una estructura en un grupo de embriones es de más del 90% (Hill, 2019).

Evento	Estadio Carnegie	SDG	Días de gestación
Neurulación	8	3	19 - 21
Inicio de fusión de cresta neural	10	4	22-23
Cierre del neuroporo rostral	11	4	23-26
Aparición de las vesículas ópticas			

Cierre del neuroporo caudal	12	4	26-30
Formación de vesículas primarias			
Cierre del tubo neural	13	5	32
Formación de vesículas secundarias	14	5	31-35
Desarrollo de Prosencéfalo, Mesencéfalo y Rombencéfalo			
Desarrollo de Telencéfalo y diencefalo	18	7	44-48
Desarrollo del Metencéfalo y Mielencéfalo			
Tabla con datos adquiridos de "Embryology - Carnegie Stages" (Hill, 2019)			

De esta manera, es posible estimar el grado de desarrollo evaluando la morfología microscópica de las estructuras neurológicas que darán lugar a una estructura neurológica final, y por tanto puede servir de indicador para estimar el desarrollo neurológico del embrión, y el grado de riesgo que puede llegar a tener en una cierta etapa gestacional.

Mielinización

En el estadio 18 de Carnegie se desarrolla una estructura llamada la eminencia gangliónica, proveniente del neuroepitelio ventral que, además de tener una importancia como un centro de migración celular hacia la corteza, productor de células GABAérgicas y de interneuronas corticales, es la principal fuente generadora de las células progenitoras de oligodendrocitos (CPO). Estas células son las precursoras de los oligodendrocitos, las células encargadas de crear las vainas de mielina en las neuronas del SNC, y que representan un componente celular sumamente importante para el desarrollo de la capacidad de comunicación eléctrica y química entre neuronas, llamada sinapsis. Al estar mielinizado el axón de una neurona, ésta mejora su velocidad de conducción significativamente y así la dicha conducción por todo su trayecto, excepto en el botón terminal y en los nódulos de Ranvier.

La mielinización ocurre desde la edad fetal, se completa en la mayoría de las estructuras al primer año de vida, y continúa hasta aproximadamente los 12 años de vida (ver Figura 1). Hay un proceso de mielinización residual que persiste todavía más allá de la tercera década hasta un momento no determinado, pero este proceso es significativamente menor que aquel que ocurre durante la primera década de vida (Volpe, 2009).

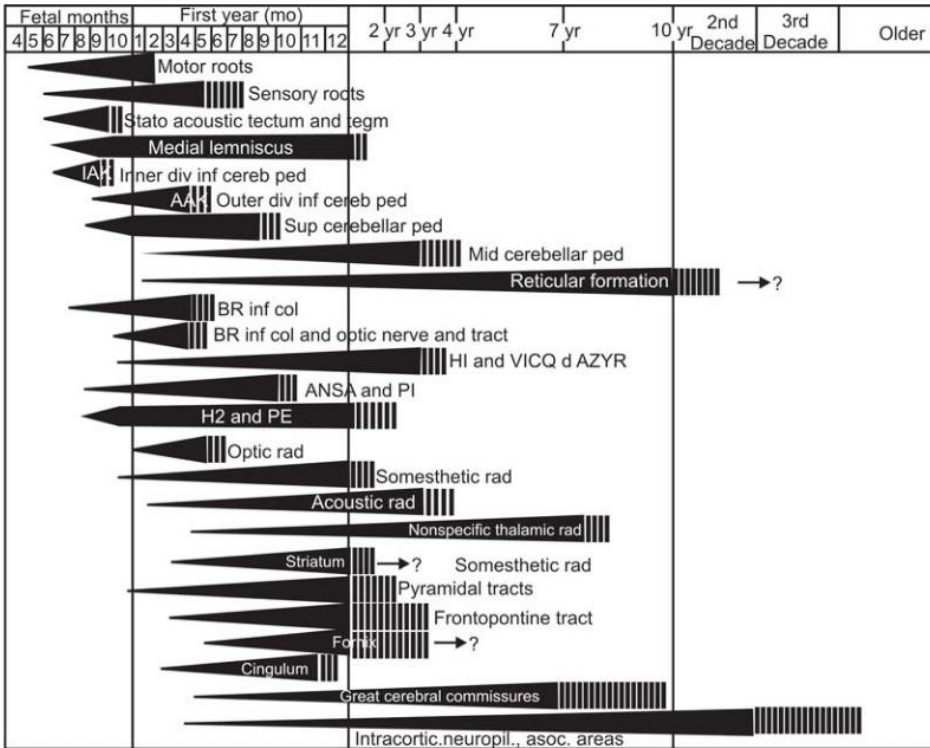


Figura 1: Mielinización durante la maduración del cerebro humano. Tomado de Yakovlev y Lecours, 1966.

Asimismo, el tipo de desarrollo neurológico del humano es peculiar, siendo su desarrollo el punto medio entre mamíferos precociales y altriciales (Welniarz et al., 2007). Esto es, el cerebro neonatal está moderadamente mielinizado, y es 25% de su tamaño adulto (Gibson, 1991; Sacher & Staffeldt, 1974). Esto explica en parte el tiempo que requiere el cerebro de un neonato para mielinizarse hasta llegar a su forma adulta.

Desarrollo del tracto Corticoespinal

De los tractos que rigen el sistema motor del humano, el tracto corticoespinal (CoE) representa uno de gran importancia, ya que es el que media los movimientos voluntarios. Este tracto ha estado presente durante la evolución de los mamíferos, y comparte similitudes entre especies, como el cruce anatómico que ocurre en la unión del tallo cerebral y la médula espinal (Welniarz et al., 2007). Derivado exclusivamente de la capa V de las cortezas involucradas, el tracto corticoespinal tiene múltiples proyecciones de la corteza motora primaria, corteza premotora, y área motora suplementaria. Continúa su trayecto hacia el brazo posterior de la cápsula interna, luego por el pedúnculo cerebral, y posteriormente pasa por el puente y, antes de llegar a la médula espinal, ocurre la decusación piramidal. Pasado el tallo cerebral, los axones continúan su trayecto hacia el asta ventral de la médula espinal, donde luego saldrán proyecciones medulares hacia el

músculo efector (Kandel et al., 2013). Dado un proceso evolutivo que proviene de los primates, el tracto corticoespinal es el que se encarga de los movimientos voluntarios, delegando un componente motor fino a un tracto evolutivamente rezagado, pero aún muy útil: el tracto rubroespinal (Innocenti, 1995).

Otro componente del desarrollo de este tracto son las proyecciones bilaterales que envía la corteza hacia la médula espinal. Conforme el neonato empieza a madurar, los tractos ipsilaterales empiezan a desaparecer gradualmente hasta eliminarse en casi su totalidad, asociado a un proceso de competencia por actividad entre fibras ipsilaterales y contralaterales, favoreciendo a las fibras contralaterales. (Li et al., 2015; Muller et al., 1997).

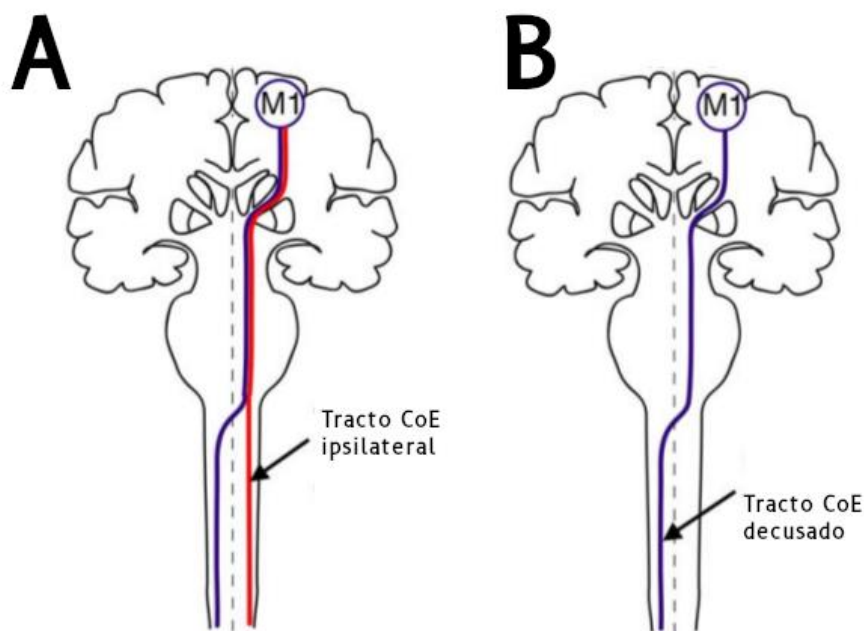


Figura 2: Se observa el tracto corticoespinal inmaduro con fibras ipsilaterales (A) y madurado, habiendo desaparecido el tracto ipsilateral en gran parte (B). Adaptado de Welniarz, 2007.

Factores de riesgo

Durante el embarazo, las etapas embrionarias y fetales son críticas en el desarrollo del producto, las cuales son sumamente vulnerables a varios factores exógenos y endógenos como la radiación, exposición a radicales libres y deficiencias nutricionales (WHO, 2015). Inclusive cuando una madre da a luz producto de un embarazo aparentemente normal, pueden ocurrir eventos que alterarán el desarrollo del producto. Es posible utilizar el término “factores de riesgo” como un descriptor para cualquier evento que pueda impactar negativamente el desarrollo del SN (Barrera, 2015).

La poblaciones neonatal y pediátrica son poblaciones particularmente vulnerables. No importa en qué momento de su desarrollo se encuentre, ya sea desde la vida fetal hasta llegar a la vida adulta, estos sujetos son sumamente susceptibles a cualquier agente que impacte directamente en un órgano o sistema en desarrollo. En estados patológicos, dichos agentes pueden tener un origen exógeno, pero también es posible que sea endógeno. También es posible que una situación inesperada ocurra durante la etapa fetal o perinatal, con repercusiones adversas. Los efectos de estos agentes y situaciones se ven reflejados con mayor intensidad cuando el sujeto llega a la edad de lactante mayor.

Dentro de los factores de riesgo de ocurrencia en el periodo prenatal y perinatal, se encuentran problemas como parto pretérmino tardío (de 34 a 36.9 SDG), moderado (32 a 34 SDG), o muy pretérmino (menos de 32 SDG), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer, circular de cordón umbilical, entre otros factores que pueden influir en la supervivencia del producto (Volpe, 2009). Hay otros nacimientos que, aun siendo un producto a término y sin algún padecimiento gestacional detectado, pueden afectar adversamente a su desarrollo, como lo son la hipertensión materna, infecciones intrauterinas, radiación, e incompatibilidad de grupo ABO, por mencionar algunos (Pascual & Koenigsberger, 2003).

Hay ciertos mecanismos descritos que explican el daño al encéfalo del neonato. Uno de los más importantes, la isquemia, está estrechamente relacionada a la deficiencia de oxígeno y/o sustancias energéticas, como la glucosa. Los factores de riesgo mencionados previamente tienen mecanismos moleculares distintos que afectan de forma similar el desarrollo. Un mecanismo que comparte tanto la patología que ocasiona una circular de cordón umbilical (CCU) como RCIU es el de isquemia cerebral. Llamado formalmente en la clínica como encefalopatía hipóxico-isquémica, debido principalmente a su componente isquémico. La privación de oxígeno y glucosa, así como el retorno inmediato de ambos posterior a su privación, son mecanismos por los cuales un insulto isquémico daña el tejido neurológico. El metabolismo de la glucosa en presencia de oxígeno (glucólisis aeróbica) para proveer energía a la neurona requiere su transformación hasta piruvato para así iniciar el ciclo del ácido cítrico y producir energía a partir de dos sustancias generadoras de ATP: NADH y FADH₂. El ciclo terminará en 38 moléculas de ATP (Nelson & Cox, 2001). La restricción de flujo sanguíneo y/o privación de una concentración ideal de PaO₂ conlleva a un estado llamado hipoxemia. Esto desata una cadena de eventos reactivos a esta disminución de oxígeno, que incluye glucogenólisis, glucólisis, mayor producción de lactato, acidosis tisular, y una disminución masiva de la producción de ATP y fosfocreatina (PCr).

El consumo de estas sustancias productoras de energía sigue un orden específico en una situación de hipoxia. Primero, las concentraciones de PCr se consumen para preservar el ATP que ya está generado, y esto lo hace utilizando los iones de hidrogeno (H⁺) generados durante la fase de glucólisis anaeróbica, que inicia al haber una privación de oxígeno. Al agotar las reservas de PCr, el organismo empieza a utilizar el ATP que tiene reservado. Concomitantemente, hay un incremento marcado de H⁺ y ADP, que provoca un incremento en cAMP, que a su vez

detona la glucogenólisis (que es la conversión de glucógeno a glucosa), para prolongar la fase de glucólisis anaeróbica. De no restaurarse el suministro de glucosa y oxígeno sistémico, el incremento de lactato y H⁺, inicialmente benéfico para la producción de energía en estas condiciones, se torna deletéreo, ya que ambas sustancias también contribuyen a una acidosis metabólica, una condición que, de acuerdo a su severidad, llega a ser inclusive incompatible con la vida (Volpe, 2015).

Teniendo esto en cuenta, cabe señalar que la sustancia blanca es mucho más susceptible a los efectos del daño por hipoxia e isquemia que la sustancia gris, principalmente por dos motivos. El primero, el efecto protector de la PCr contra la isquemia es proporcional a su concentración. La concentración de PCr en sustancia gris cortical es mayor que en la sustancia blanca, este hecho demostrado tanto en modelo animal como humano. En sustancia gris, se encuentran 3.53 mmol/kg contra 3.33 mmol/kg en sustancia blanca (Hetherington et al., 2001). Otros modelos muestran 2.30 mmol/kg en sustancia gris contra 1.64 mmol/kg en sustancia blanca (Pulsinelli et al., 1982). Esto tiene relevancia gracias al hecho de que la PCr sirve de cierta forma como protector ante la hipoxia al proveer ATP en un estado anaeróbico, y servir como aceptor de H⁺ en el proceso, ayudando a reducir la contribución de este ion a un estado de acidosis. El segundo motivo es en relación a flujo sanguíneo cerebral. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es mayor en la etapa posnatal en proporción a la prenatal, correspondiente a las demandas metabólicas y anatómicas del desarrollo. Sin embargo, se ha estudiado en modelos animales que durante el periodo perinatal hay un cambio dramático del FSC durante ese momento y las 24 horas posteriores, reduciendo el volumen a casi 33% de su valor; de un flujo inicial promedio de 225 mL/100 g/min a 75 mL/100 g/min. Esto es debido a un incremento en el oxígeno circulante, desde aprox. 2 mmol/L del periodo prenatal, hasta 4 mmol/L a dos horas posteriores al parto, llegando hasta 8 mmol/L luego de 24 horas (Richardson, 1989). Dado este incremento en el oxígeno circulante, se puede explicar el motivo de la reducción temporal del FSC postnatal por dos factores: el primero es la acción desactivadora de aniones superoxidantes (O₂⁻) sobre el óxido nítrico (NO) en los vasos cerebrales, una de las principales sustancias responsables de vasodilatación (Zhilyaev et al., 2003); la segunda, que el neonato no está habituado a las concentraciones atmosféricas de oxígeno, y requiere de un periodo de tiempo para lograrlo.

Dado lo anterior, se entiende que el periodo perinatal es un periodo crítico en el desarrollo neurológico del sujeto, puesto que cualquier alteración en la concentración de oxígeno resultará en un daño más pronunciado, a comparación de la misma circunstancia y duración ocurriendo durante el periodo prenatal.

Es también de considerarse el FSC regional y la edad gestacional. En un modelo con ovejas, se demostró que la autorregulación de la presión arterial es dependiente de la etapa gestacional en la que se encuentra el animal. En este modelo, las ovejas que nacen pretérmino, a 80% del tiempo de una gestación a término, la presión arterial en el cerebro tiene tan solo un margen de tolerancia de 5 a 10 mmHg antes de llegar a una presión arterial cerebral que predispone a isquemia cerebral, pasado este umbral. En contraste, aquellas ovejas que nacieron a término tienen un margen de 30 a 40 mmHg, otorgándole un margen mayor de tolerancia a variaciones de flujo y de

presión de FSC, y por lo tanto hay más flexibilidad para prevenir episodios de isquemia en el periodo perinatal (Richardson, 1989). Esta propiedad del FSC en el neurodesarrollo intrauterino explica el riesgo aumentado de isquemia por efectos mecánicos, ya que el margen de tolerancia a compresiones de la vasculatura intracraneal se ve marcadamente reducido si el producto no ha alcanzado la edad gestacional a término. De forma ilustrativa, los efectos mecánicos que ocurren durante el paso del producto por el canal del parto pueden alterar el FSC de forma temporal, y de ahí la importancia de tener un margen de autorregulación de la presión arterial: entre mayor sea éste, ocurrirá menor riesgo y tiempo de isquemia.

Entendiendo la forma en que la edad gestacional afecta el desarrollo neurológico y su impacto sobre la morbilidad en presencia de un factor de riesgo que ocasione isquemia, se entiende el impacto que puede tener un evento como una CCU. Por ejemplo, se sabe que cuando hay una lesión cortical derivada de este periodo de isquemia, las neuronas pertenecientes al núcleo talámico que proyectan a la región cortical afectada quedan atrofiadas (Jacobson & Marcus, 2008) y, por tanto, esto contribuye a un déficit potencialmente mayor en el desarrollo sensoriomotor del sujeto.

Hay otros factores de riesgo asociados a déficits neurológicos. Dentro de las patologías más comunes y con consecuencias posnatales inmediatamente evidentes, están las infecciones adquiridas por el canal del parto, asfisia intrauterina y perinatal. Las lesiones más comunes que se observan son la hemorragia intraventricular (HI) y lesiones en sustancia blanca (históricamente referido como leucomalacia periventricular (LPV)). Según los estudios realizados por Volpe en 2001 y 2003, estos se asocian hasta por 50% con parálisis cerebral infantil y déficit cognoscitivo (Inder et al., 2003; Volpe, 2001). Efectos tardíos, pero importantes, pueden ser déficits cognoscitivos o alteraciones en el comportamiento como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y autismo (Limperopoulos et al., 2008).

Aun habiéndose desarrollado múltiples técnicas para poder mejorar la supervivencia de neonatos, especialmente aquellos que nacen prematuros, eso no garantiza que dichos neonatos vayan a desarrollarse neurológicamente de manera similar a otros neonatos que no padecen algún factor de riesgo, o inclusive entre aquellos con otros factores de riesgo diferentes (Gomella et al., 2013). Un número importante de estudios muestran una prevalencia de problemas en el neurodesarrollo cuando dichos sujetos han padecido algún factor de riesgo (Saigal, 2000). Es también importante recalcar que, durante el tercer trimestre del embarazo, el volumen cerebral crece a más del doble, y el grosor de la sustancia gris se cuadruplica (Volpe, 2009). Por lo tanto, cualquier factor que promueva inflamación, reducción del FSC, o alteración metabólica en el SNC durante este periodo pone en gran riesgo el desarrollo neurológico, a pesar de haber transcurrido dos trimestres de desarrollo estructural críticos sin ningún problema.

El espectro de patologías derivadas de estos factores de riesgo es muy amplio. Hay ciertos factores de riesgo, como la hiperbilirrubinemia, que suelen tener efectos más pronunciados en el lenguaje/, además de tener efectos notables en el desarrollo psicomotor en general, principalmente por la afinidad de la bilirrubina no conjugada a estructuras como el putamen o el globo pálido (Wusthoff & Loe, 2015). Otros factores de riesgo, como aquellos que propician periodos de isquemia, pueden generar una lesión en sustancia gris o blanca. En todos estos casos, el sujeto puede o no manifestar un desorden motor dependiendo de la capacidad neuroplástica de éste. Una lesión puede manifestarse en años posteriores; otras lesiones, no tener efecto alguno (Lagercrantz et al., 2003).

Evaluación Posnatal

El bebé recién nacido presenta un reto importante para cualquier persona que pretenda evaluar y diagnosticar la situación de éste: el bebé a esta edad no expresa su situación o aflicciones como un niño en edad preescolar, o mediante un lenguaje verbal, y su lenguaje corporal es inclusive diferente al de un lactante. A pesar de realizarse un tamizaje metabólico, auditivo y visual, el sujeto aún puede presentar patologías de naturaleza motora durante el primer año de vida. Una evaluación motora realizada al nacimiento, así como cada 3 meses, puede ayudar a identificar un problema motor que no se podría detectar con estudios de gabinete o de laboratorio solamente. Pruebas como TIMP (Test of Infant Motor Performance) tienen un efecto predictivo durante el primer año de vida, particularmente a los 3 meses (Campbell et al., 2002).

Por ejemplo, las primeras evaluaciones que se hacen poco tiempo después de nacido el neonato son el reflejo de Moro, prensa palmar y el reflejo tónico cervical. El reflejo de Moro consiste en dejar caer la cabeza del neonato con respecto al tórax, de forma súbita, para provocar una extensión y luego flexión anterior de las extremidades superiores, con apertura de manos. Es uno de los reflejos que se manifiesta desde las 28 a 32 semanas de gestación, pero solo adquiere su presentación completa a las 37 semanas. La prensión palmar se manifiesta a las 28 semanas de gestación, y alcanza madurez a las 32 semanas, y consiste en presionar un dedo u objeto sobre la palma de la mano del neonato, para provocar una respuesta intensa y consistente a agarrarlo. El reflejo tónico cervical aparece a las 35 semanas de gestación, y se establece al mes de vida extrauterina. Consiste en girar la cabeza del neonato acostado hacia una dirección, y observar flexión del brazo contralateral y extensión del brazo ipsilateral (Volpe, 2009). Estas maniobras nos permiten tener una idea del grado de madurez motora esperada para la edad gestacional; de lo contrario, es sensato que se levanten sospechas de algún problema neurológico, y que se deban tomar medidas pertinentes al problema detectado. Cabe resaltar que, en caso de que el sujeto sea prematuro y para evaluarlo de una forma más congruente con su situación, es necesario corregir la edad gestacional con la edad cronológica. Esto se hace de la siguiente forma:

$$EGC = EC - (FT - EG)$$

Donde EGC es la edad gestacional corregida, EC es la edad cronológica, FT es la fecha de parto esperada, y EG es la edad gestacional del neonato, todo en semanas. Con esta edad en mente, la evaluación del neonato es más

confiable, puesto que refleja la madurez biológica del neonato, y no solo por el tiempo de vida extrauterina. Hay cierta evidencia que recomienda considerar el parto a término a las 38 semanas, dado que hay riesgos aún en un parto de 37 semanas de gestación (Sengupta et al., 2013). Sin embargo, en esta obra, se considera un producto a término cuando llega a las 37 semanas de gestación, de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS y la SSA(WHO, 2015).

Posterior al nacimiento, se espera que estos últimos reflejos hayan desaparecido a los 6 meses para dar lugar a hitos del desarrollo motor voluntario. Los seis hitos de desarrollo motor, según lo que establece la OMS, sirven para evaluar la función motora voluntaria a partir de los 6 meses de edad (Tabla 1). Adicionalmente, otros métodos se han utilizado para poder describir el desarrollo psicomotriz del niño, desde la lactancia hasta la infancia, como lo es la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID por sus siglas en inglés). En el rubro de desarrollo motor, la BSID evalúa el control corporal, coordinación de grupos musculares grandes, manipulación motora fina (como acomodar cubos en una torre), imitación postural, movimiento dinámico, y reconocimiento de objetos mediante el tacto, formalmente definido como estereognosia(Provost et al., 2000).

Tabla 1. Hitos del desarrollo motor

Hito	Meses
Sedestación sin apoyo	5.9 (3.8-9.2)
Bipedestación con apoyo	7.4 (4.8-11.4)
Gateo con manos y rodillas	8.3 (5.2-13.5)
Marcha asistida	9.0 (5.9-13.7)
Bipedestación sin apoyo	10.8 (6.9-16.9)
Marcha sin apoyo	12.0 (8.2-17.6)

Tabla 1. Seis hitos del desarrollo motor. En negritas, el percentil 50 de meses en adquirir este hito; en paréntesis, el percentil 1 y el 99, como rango ilustrativo. Con información obtenida de "Percentiles y medias en días y meses para seis hitos de desarrollo motor grueso.", (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006).

Resonancia Magnética Nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es uno de los métodos que se utilizan para visualizar y analizar el cerebro, junto con otros estudios como el electroencefalograma o ultrasonido. Cada método tiene sus usos específicos, pero todos tienen limitaciones en el análisis de la población pediátrica a comparación de la población adulta, más allá de las limitaciones técnicas intrínsecas a ellos.

El análisis in vivo del cerebro mediante RMN en la población pediátrica es un reto importante hoy en día, no solo por la inmadurez de éste y la relativa escasez de información documentada comparado con el cerebro adulto, sino también porque las técnicas que se deben usar para su análisis no siempre son aplicables de la misma manera que en el adulto, dado el tamaño y la inmadurez de éste a comparación de edades más avanzadas. Esto último implica que los valores esperados son, naturalmente, diferentes entre diferentes edades, inclusive siendo significativamente diferentes con meses de diferencia (Choe et al., 2013). Asimismo, la forma de discernir entre los diferentes tipos de sustancia cerebral se ve complicada por un contraste y tamaño menor al de un adulto.

Dentro de esta población también hay, además, un reto importante, derivado de factores de riesgo que se presentan con frecuencia en los neonatos en México y que predisponen a lesiones y daños irreparables en el encéfalo pediátrico; dichos daños se pueden ver reflejados en diferentes estudios, y pueden tener consecuencias al aplicar otros análisis en las imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN).

No obstante, las imágenes de RMN han sido de gran utilidad tanto en adultos como en la población pediátrica para un correcto diagnóstico y tratamiento. Se pueden utilizar varias modalidades para observar tanto la anatomía como la función, dependiendo de la forma en la cual se emiten los pulsos, y cómo se detectan. Por ejemplo, para observar la anatomía en general, se opta por imágenes potenciadas en T1, T2 o T2*; para observar el movimiento del agua a través del cerebro, imágenes de difusión molecular (diffusion weighted imaging, DWI).

Estas imágenes tienen usos diferentes gracias al principio por el cual son adquiridas. En todos los casos, estas secuencias capitalizan el giro, o spin, de los protones del núcleo de hidrógeno presentes en las moléculas del cuerpo.

Primeramente, un campo magnético (llamado B_0), medido en Teslas, se aplica de forma constante al sujeto para alinear los spins de las moléculas de hidrógeno al eje z (considerando ejes "x", "y" y "z" del espacio cartesiano). Posteriormente, al emitir un pulso de radiofrecuencia específico, es posible alterar la precesión de los núcleos de hidrógeno (H^1), y así cambiar temporalmente su orientación a la dirección deseada. Al suspender la radiofrecuencia, la energía acumulada se libera y es captada por la antena en un set de datos denominado espacio k. Este espacio consiste en un almacenamiento de datos que representan la frecuencia espacial del objeto analizado. Por sí sola, la imagen que se forma en este espacio k no representa el objeto analizado. Para visualizar la imagen real, se debe realizar una transformada de Fourier sobre esos datos (Gili, 2007; Moratal et al., 2008).

Dependiendo de cómo se manipulan los spins de estas moléculas, es posible observar la estructura cerebral de formas diferentes. Esto es, un pulso electromagnético es emitido para que los protones del hidrógeno se alineen a un ángulo específico sobre el plano xy (denominado componente M_0). Este alineamiento de la orientación de los protones dura por una cantidad determinada de tiempo, hasta que regrese a su orientación aleatoria.

En el caso de la secuencia T1, se capitaliza el tiempo el que un spin tarda en regresar al 63% de su valor original,

posterior a un pulso excitador de 90°. Dependiendo del tejido y la cantidad de hidrógenos que posea, el tiempo en el que demorarán los distintos tejidos en regresar a ese valor será distinto, permitiendo así verse un contraste entre los tejidos diversos.

La secuencia T2, en cambio, observa el decaimiento de M_0 al 37% de su valor original en el plano transversal. La imagen, por lo tanto, tiende a resaltar tejidos con un tiempo de relajación más lento, como es el caso de líquidos (Dale et al., 2015).

En el caso de imágenes de difusión, se capitaliza el hecho de que el agua tiene un movimiento browniano, es decir, que siempre tiende a moverse de forma aleatoria por el radio de una esfera; de encontrarse un patrón de movimiento en alguna dirección en particular, se asume que hay una estructura que predispone al agua a moverse en esa dirección, como sería el caso de axones. Siguiendo esta dirección de difusión, es posible describir la trayectoria de los tractos en el cerebro.

En este trabajo de investigación se utilizaron imágenes de difusión (DWI) para poder realizar análisis de tractografía y de densidad neuronal. La tractografía es una reconstrucción tridimensional de ciertos tractos neuronales, y la elaboración de conectomas, que es una representación comprensiva de las conexiones neuronales; estos han resultado útiles para entender lo que sucede tanto en el cerebro normal como en un estado patológico (Landi et al., 2016), o planear una cirugía (Bizzi, 2015). En el caso particular de la población infantil y de neonatos, la tractografía promete ser una herramienta importante para caracterizar el desarrollo normal de este grupo etario de sujetos, detectar alteraciones de manera temprana en la conectividad, y así poder orientar el tratamiento de las mismas de una forma más precisa.

La tractografía, por otra parte, se empleó para describir el tracto corticoespinal sobre un grupo de sujetos descrito. La población a estudiar está conformada por sujetos estudiados en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola" (UIND) del Instituto de Neurobiología (INB) de la UNAM, con factores de riesgo pre y perinatales de daño cerebral tales como asfixia perinatal, circular de cordón, restricción del crecimiento intrauterino, así como un grupo control que no presenta estos factores de riesgo, y que están en el mismo rango de edad. Adicionalmente, se incluyó a un grupo de neonatos que presentaron los mismos factores de riesgo que el primer grupo, pero que no recibieron la terapia neurorehabilitatoria aplicada en la UIND. De esta forma, un objetivo de este estudio es comprender si estos factores de riesgo tuvieron una influencia descriptible en la conectividad cerebral, y así identificar las regiones afectadas.

Terapia de neurorehabilitación Katona

La terapia de neurorehabilitación está basada en las técnicas y métodos creados por el médico húngaro Ferenc

Katona. Esta técnica tiene como objetivo hacer uso de ciertos estímulos vestibulares para poder diagnosticar problemas en la función motora del lactante, y mediante esta misma estimulación, ayudar a su neurodesarrollo y autorregulación psicomotora (Katona, 1988).

Ferenc Katona, en los años 60, desarrolló un método diagnóstico y terapéutico que permite determinar de manera temprana si un neonato o lactante ha sufrido alguna alteración psicomotriz. Se basa en los movimientos complejos que son activados por la gravedad a través del sistema vestibular y están bajo el control de los ganglios basales, el sistema reticular y el cerebelo. Es decir, la neuroterapia (en este caso de neurohabilitación) actúa a través de los sistemas cerebrales motores superiores de control, involucrando también al sistema propioceptivo. Al contrario de otros métodos de terapia que usan gimnasia pasiva, terapia refleja, masajes, que activan la periferia y pueden lograr estimular unos pocos propioceptores, la terapia neurohabilitatoria logra la activación de prácticamente todo el sistema motor y propioceptivo (Katona, 1988). Esta terapia, denominada Terapia Neurohabilitatoria (TNH), ha sido incorporada como el método terapéutico básico en la UIND, por Barrera, Porras-Kattz, Harmony y colegas (Barrera, 2015) desde los años 90, quienes han continuado su desarrollo y validado su efectividad en diferentes artículos científicos y foros internacionales (Thalia Harmony, 2017; Thalía Harmony et al., 2016).

Dado que la mayoría de los movimientos descritos tienen una interacción directa con el desarrollo vestibular, es de esperarse que múltiples vías vayan a influir en el desarrollo del cerebelo, médula espinal, núcleos motores, tálamo y corteza cerebral, así como núcleos de la base como el caudado, putamen y globo pálido (Barrera, 2015; Khonsary, 2017; Liewald et al., 2014). Por ello, se han propuesto múltiples formas por las cuales la terapia de neurohabilitación estimula el sistema nervioso central (SNC).

Vías explícitamente descritas son: tractos vestibuloespinales (VE), espinocerebelosos (EC), corticoespinales (CE), extrapiramidales, tectobulbares y tectoespinales. La principal vía es la VE, dada que es la que facilita movimientos de reacción rápida a cambios posturales súbitos (Barrera, 2015). De manera adicional, se ven involucrados también núcleos talámicos como el ventral lateral.

El tracto VE lateral, o descendente, tiene origen en el núcleo vestibular lateral, y llega al cordón lateral de la médula, sin decusamiento. En este tracto hay vías eferentes a los núcleos que controlan la musculatura ocular. El tracto VE medial se origina en el núcleo vestibular medial, desciende con y sin decusamiento a nivel cervical, y funciona para ajustar la posición de la cabeza. Ambos tractos envían información hacia la formación reticular, al núcleo ventral posterior del tálamo y, por consiguiente, vías que terminan en el área 5 de Brodmann. (Barrera, 2015, pp. 20)

Los tractos EC ventral y dorsal envían información de propiocepción, que será útil para coordinación, tono muscular

y equilibrio. La vía dorsal tiene conexiones ipsilaterales; la ventral, interhemisféricas. Esta vía depende ampliamente del cerebelo, el cual envía información al núcleo rojo contralateral y núcleos talámicos, activando la vía rubroespinal. Esto termina en una sinapsis en la médula espinal. (Barrera, 2015, pp. 21)

El tracto corticoespinal, previamente descrito, coordina los movimientos voluntarios finos. A diferencia de los tractos EC y VE, es posible analizar este tracto con imágenes de RMN de cráneo de forma más exhaustiva.

No solo eso, sino que existe una estrecha relación entre el tracto VE y CoE durante el desarrollo, y más pronunciados aún durante procesos de rehabilitación de la función motora posterior a una lesión. Principalmente, mediante estudios basados en estimulación magnética transcraneal (TMS) y estimulación vestibular galvánica (GVS), se ha visto una asociación entre las redes supraespinales y espinales. Al analizar los efectos excitatorios de potenciales evocados de corta y larga latencia, se observa una congruencia en la modulación temporal de estos potenciales en el tracto VE (con GVS) y CoE (TMS) (Gerasimenko et al., 2018). Por lo tanto, se espera que un cambio en las redes del tracto VE tengan un efecto sobre el tracto CoE.

Se puede describir una manifestación clínica derivada de una lesión en el tracto CoE durante el desarrollo: la hipertonía. La hipertonía se describe como una rigidez notable en la musculatura del sujeto, ya sea bilateral o unilateral. Este tipo de anomalía suele ser indicativo de un daño en el periodo intrauterino si no existen complicaciones en el periodo perinatal. De haber una complicación durante el periodo perinatal o posnatal, como un evento hipóxico-isquémico (circular de cordón) o una meningitis, se vuelve más difícil determinar la causa principal de la hipertonía. Sin embargo, las complicaciones perinatales son más evidentes, y en cierta manera, previsibles, que una causa intrauterina.

Secuencias de Resonancia Magnética

En el protocolo de investigación desarrollado en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo de la UNAM, se ha seleccionado una población importante para estudiar los efectos de la terapia neurorehabilitatoria, recopilados desde el 2003. Para poder estudiar adecuadamente los efectos de los factores de riesgo pre y perinatales sobre el lactante, así como la efectividad de esta terapia, se han elaborado múltiples estudios de gabinete y exámenes variados como complemento al protocolo de estudio. Dentro de éstos, se encuentran imágenes de resonancia magnética en diferentes modalidades, principalmente anatómica (T1, T2), difusión (DTI), resonancia magnética funcional (fMRI) y Time of Flight (TOF).

Para poder obtener imágenes que reflejen la situación del sujeto estudiado lo más cercano a la realidad, se debe hacer un balance entre la resolución espacial de la imagen y la relación señal/ruido (SNR por sus siglas en inglés

para Signal/Noise Ratio) de cada vóxel. Esto es, encontrar un término medio entre la calidad de la imagen y la pureza de la señal adquirida, para poder realizar un análisis de cualquier tipo sin traslapar estructuras anatómicas, o tener una señal sobre o subestimada de la región de interés.

En el caso de las secuencias T1 y T2, se opta por tener una resolución espacial suficientemente nítida en todas las estructuras encefálicas posibles, sin necesidad de sacrificar SNR ni resolución. Esto es posible dado que, salvo por la vasculatura, todas las estructuras tienen una forma y tamaño constante durante el tiempo que dura la adquisición de estas imágenes, permitiendo así tener múltiples TRs para llenar el espacio k de una sola rebanada del cerebro a sabiendas de lo antes mencionado. Por tanto, se puede usar un tamaño de vóxel pequeño para obtener mayor resolución espacial, siempre y cuando este tamaño no interfiera con una SNR adecuada.

En contraste, la secuencia usada para imágenes de difusión, o DWI, debe comprometer resolución espacial para adquirir mayor SNR y poder estudiar los efectos del movimiento direccional del agua en el cerebro. Esto se realiza debido a que cada neurona posee un soma, dendritas y axones; estos últimos pueden alcanzar 20 mm de longitud en promedio dentro del cerebro, y hasta 1 m el axón más largo, los cuales suelen tener orientación homogénea en un fascículo de sustancia blanca, y considerando que dicha orientación nunca excederá un ángulo máximo teórico de 51.23° (Zhang et al., 2017). Por tanto, si se observa la difusión del agua en diferentes ángulos, se puede asumir la orientación, cantidad y calidad de los axones que cursan a través de un vóxel en específico.

Para lograr esto, no se pueden emplear múltiples TR para una lámina, sino solo uno, para poder observar todas las moléculas que van hacia una dirección específica en el menor tiempo posible y con el mayor SNR posible. Por lo tanto, el tamaño del vóxel no puede ser uniformemente de $0.5 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm}$ como una imagen T1, sino que debe incrementarse idealmente hasta $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ para lograr cubrir toda la masa encefálica con la velocidad que requiere la secuencia de difusión y la fidelidad de señal más alta posible.

Haciendo uso de estas técnicas, se pretende hacer un análisis entre la población con ciertos factores de riesgo y grupos control, utilizando principalmente imágenes de resonancia magnética, usando las secuencias T1 y de difusión.

El proceso para lograr dicho análisis consiste en utilizar un pre-proceso sobre las imágenes de difusión, para poder adquirir una estimación del tracto CoE lo más cercano que se pueda a lo real. Dada la inmadurez del cerebro del neonato, así como el hecho que la mielinización del SNC está aún en desarrollo, se debe usar un algoritmo que pueda considerar esta variabilidad, así como una segmentación del cerebro que sea apropiada para el grupo etario. También se debe considerar este problema en las imágenes de T1 y T2, ya que será necesario restringir anatómicamente los tractos a calcular en todas las regiones con sustancia blanca para lograr un resultado anatómicamente correcto.

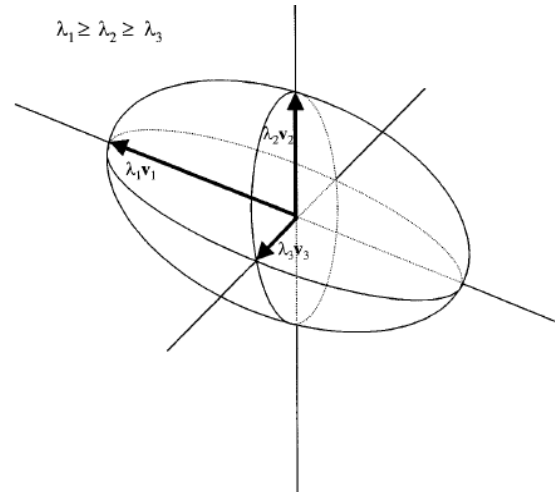


Figura 3: 3 autovectores (v_1 , v_2 y v_3) con sus respectivos autovalores (λ_1 , λ_2 y λ_3) sobre una representación de un tensor de difusión. Tomado de Wiegell, M. et al., 2000.

Es de considerarse que entre más pequeño es el cerebro, mas probabilidad hay de que las partes limítrofes de ciertas estructuras cerebrales queden superpuestas en imágenes con vóxeles de menor resolución, denominándose este fenómeno un efecto de volumen parcial. La información que se contiene en los vóxeles con efectos de volumen parcial es menos confiable que aquellos vóxeles donde se sabe de antemano que hay una sola estructura, dado que contiene información de dos estructuras que contaminan el contenido real de dicha región.

Imágenes sensibles a difusión

Históricamente, el análisis de estas imágenes se hacía utilizando un modelo a base de tensores, llamado imagen de tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés), y representado por pequeñas “cajas” o puntos volumétricos, llamados vóxeles. Estos tensores tienen tres direcciones principales, denominados autovectores (v_n) y autovalores (λ_n), desde los cuales se derivan los diversos parámetros de difusión (Wiegell et al., 2000). Estos parámetros se llaman Anisotropía Fraccional (FA, por sus siglas en inglés), Difusividad Axial, Media y Radial (AD, MD y RD, respectivamente), y Coeficiente Aparente de Difusión (ADC). La FA es un parámetro de difusión que es usado ampliamente y considerado como un buen valor de referencia para la integridad de la sustancia blanca (O'Donnell & Westin, 2011).

La FA es calculada a partir de la MD (que se calcula promediando los tres autovectores), junto con los tres autovalores principales: λ_1 , λ_2 y λ_3 , ilustrados en la Fórmula 1. Este parámetro de difusión tiene valores con un rango desde 0 hasta 1, donde un valor de 0 representa que en ese vóxel hay un movimiento isotrópico, o no sesgado, de las moléculas de agua a una dirección específica, mientras que un valor de 1 quiere decir que en ese vóxel las moléculas de agua se mueven completamente en una sola dirección específica, o de forma completamente anisotrópica.

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

Fórmula 1: Fórmula de Basser y Pierpaoli para calcular FA. Tomado de Malcolm et al., 2009.

El modelado de fibras en el modelo de DTI se explica con la siguiente ecuación derivada de la original de Stejskal-Tanner (Fórmula 2):

$$s(\mathbf{q}_i) = s_0 \sum w_j e^{-b\mathbf{q}_i^T D_j \mathbf{q}_i},$$

Fórmula 2: Fórmula del modelo DTI, basado en la ecuación de Stejskal-Tanner. Tomado de Malcolm et al., 2009.

Donde \mathbf{q}_i es una señal de difusión que corresponde a los gradientes q_1, \dots, q_n , s_0 es la señal de intensidad base, b es una constante de adquisición de imágenes constante, w_j son los coeficientes de una combinación convexa, y D_j es una matriz de tensor que describe un patrón de difusión. El índice $s(\mathbf{q}_i)$ es una reconstrucción no lineal de la señal, y los valores en esta ecuación van de 0 a 1. (Malcolm et al., 2009)

Sin embargo, dado que utiliza un solo parámetro bidireccional para determinar la orientación de fibras, este tipo de modelo ignora un principio importante de la conectividad cerebral – el cruce de fibras (Basser & Jones, 2002).

Para resolver la limitante del cruce de fibras en el modelo de tensor de difusión, se han diseñado múltiples modelos de análisis para estimar la conectividad de una manera más integral. Uno de ellos emplea el mismo modelo de tensores, agregando otro tensor al modelo matemático previo para calcular los cruces de fibras probables. La ecuación consiste en lo siguiente:

$$s(\mathbf{q}_i) = s_0 \left(\frac{w_1}{\alpha} e^{-b\mathbf{q}_i^T D_1 \mathbf{q}_i} + \frac{w_1}{\alpha} e^{-b\mathbf{q}_i^T D_2 \mathbf{q}_i} + w_2 e^{-b\mathbf{q}_i^T D_{iso} \mathbf{q}_i} \right).$$

Fórmula 3: Modelo multitensor para calcular cruce de fibras. Tomada de Malcolm et al., 2009.

Donde D1 y D2 pueden interpretarse como $D = \lambda_1 mm^T + \lambda_2(pp^T + qq^T)$, con m, p y q formando una base ortonormal alineada a la dirección de difusión principal m. Nuevamente, el índice $s(\mathbf{q}_i)$ es una reconstrucción no lineal de la señal, pero ahora con los valores restringidos a autovectores positivos y derivados de esta combinación convexa, con un rango ($w_1, w_2 \geq 0$ and $w_1 + w_2 = 1$) (Malcom et al., 2009).

Sin embargo, considerando la resolución espacial por vóxel, y tomando en cuenta que el cerebro tiene conexiones no solo en líneas rectas, sino que también cruzan de forma perpendicular o tangencial, se han desarrollado modelos de análisis por vóxel, donde puede haber más de una conexión neuronal cruzando. Uno de estos modelos se conoce como Deconvolución Esférica Restringida, o Constrained Spherical Deconvolution (CSD). En este modelo, se utilizan las dependencias de cada valor b y ángulo de separación en los diferentes tipos de tejido encefálico, como lo son sustancia blanca, gris y líquido cefalorraquídeo, para poder estimar la función de distribución de orientación de los múltiples tejidos (Jeurissen et al., 2014). Después de elaborarse una distribución de la orientación de fibras (FOD) bajo este modelo, se tiene ya una idea de la tendencia de dirección de las fibras en ese vóxel, lo que permite estimar la tendencia de dirección no solo de un grupo de fibras, sino de hasta más de 3, en direcciones inclusive opuestas.

Es necesario considerar que el diámetro axonal puede variar desde 0.19 hasta 4.79 μm , y que ciertos tractos pueden contener axones en el orden de cientos de miles a millones (Liewald et al., 2014). A pesar de la relativa imprecisión de la imagen de difusión por el tamaño del vóxel, es posible estimar con cierta certeza múltiples tractos, considerando que histológicamente, cada fibra puede llegar a medir 2 o 3 mm – lo suficiente para poderse encontrar una fibra por vóxel. En el caso de un adulto, gracias al contraste que otorga la mielinización en este y un mayor volumen a estudiar, resultaría en un trazado de fibras de los tractos mucho más preciso (Budde & Annese, 2013).

Considerando lo anterior, y que el cerebro del neonato y del lactante difieren sustancialmente en su conformación y distribución no solo del adulto, sino también entre las diversas edades de esta etapa de desarrollo, es necesario contar con un atlas cerebral diseñado específicamente para este grupo de edad (Alexander et al., 2017).

Principalmente para poder restringir el cómputo de tractos a las regiones que deben estar, ya que la anatomía segmentaria es más pequeña, como también lo son las fibras que existen.

Previamente, se hizo mención del rol que los distintos tejidos encefálicos tienen en el análisis de los tractos. Por este motivo, el siguiente paso a seguir es tener una división precisa de estos tejidos y de la parcelación de las diferentes zonas cerebrales en una imagen con mayor definición estructural, como lo es T1 o T2.

Una vez parcelado el cerebro y estimada la FOD, se puede estimar la función de respuesta (RF) en todas las regiones de interés. Esta RF servirá para poder estimar el comportamiento general de las fibras en cada uno de los vóxeles al momento del cómputo de los tractos. Dado que se puede estimar una RF de todo el cerebro, o de ciertos tejidos en particular, hay una tendencia a calcular esta RF para el tejido de interés; en este caso, la sustancia blanca.

Si adicional a esto se delimitan los tractos a donde exista sustancia blanca, entonces se logrará una mayor fidelidad de tractos, así como evitar tractos espurios (por ejemplo, fibras computadas que comunican ambos hemisferios a través de la cisura interhemisférica, por principio imposible). Si además se contemplan diferentes valores de difusión, o *shells*, entonces la definición de los tractos será mucho más nítida y fidedigna. En el caso del modelo de CSD, esto se conoce como deconvolución esférica restringida de múltiples tejidos y shells (MSMT-CSD por sus siglas en inglés) (Jeurissen et al., 2014).

JUSTIFICACIÓN

Los lactantes nacidos prematuramente, sometidos a la terapia neurohabilitatoria de Katona durante un año, han mostrado evidencias, a nivel clínico y neurofisiológico, de tener un neurodesarrollo más cercano a los bebés nacidos a término, que aquellos prematuros que no recibieron la terapia. Dada la riqueza de información que se ha recopilado de los sujetos de manera longitudinal, en este estudio se plantea investigar, utilizando las imágenes de tractografía, si estos avances se han reflejado también en una reorganización de los tractos motores de los lactantes así como en su conectividad. Aunque se han reportado avances clínicos con la terapia en ciertos sujetos, es importante poder determinar si hay o no hay algún cambio significativo en la conectividad cerebral del tracto corticoespinal entre los lactantes nacidos a término y con un neurodesarrollo normal y aquellos con factores de riesgo establecidos, que recibieron la terapia de Katona. Esto se hace con el fin de profundizar en el conocimiento de los posibles efectos en la reorganización conectiva neuronal que pueda tener la terapia de neurohabilitación, utilizando las técnicas de análisis más recientes. Por lo tanto, se asume que la aplicación temprana de una terapia de neuro-habilitación (como es en este caso la TNH de Katona) en lactantes nacidos pretérmino, permitirá una reorganización de los tractos motores que acelerará su neurodesarrollo. Cabe considerar que dado los conflictos éticos que representa tener un tercer grupo de sujetos prematuros sin terapia, así como los potenciales problemas técnicos que implica tomar una muestra tomada con otros resonadores, se pondera este efecto sobre dos grupos, en vez de incluir un tercer grupo control.

HIPÓTESIS

Al menos uno de los parámetros de difusión, específicamente FA, AD y RD, que sean obtenidos por tractografía a partir de imágenes sensibles a difusión del agua, de los lactantes pretérmino que han llevado terapia de neurohabilitación, ¿cambiará de forma positiva para aproximarse a los valores de un grupo de lactantes sanos nacidos a término?

OBJETIVOS

GENERAL

Analizar mediante imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) el impacto que tiene la terapia de neurohabilitación sobre la conectividad cerebral basada en tractografía en lactantes prematuros, con riesgo de lesión cerebral, y su relación con el neurodesarrollo.

ESPECÍFICOS

- Desarrollar y validar una metodología para el cálculo de la tractografía cerebral de los lactantes, que funcione de manera adecuada en imágenes de DWI durante el primer año de vida, lo cual constituye uno de los retos actuales de las neuroimágenes a nivel mundial.
- A través de los tractos encontrados en el análisis de las imágenes de difusión, se hará una comparación del tracto corticoespinal entre un grupo con lactantes sanos nacidos a término, contra otro sin anormalidades estructurales, nacidos en edad pretérmino.

Analizando los datos de difusión, estructurales y de conectividad cerebral, se obtendrá información adicional para correlacionar el tracto adquirido mediante tractografía, y la evolución clínica observada en la misma edad de donde se obtuvo el estudio de RMN.

MATERIALES Y MÉTODOS

Participantes

Se seleccionaron 22 lactantes con estudios imagenológicos a los 6 y 12 meses de edad gestacional corregida, divididos en un grupo control a término, y otro con sujetos nacidos pretérmino. De aproximadamente 120 candidatos potenciales en la base de datos, solo estos 22 sujetos cumplen los siguientes todos los criterios de inclusión del proyecto.

Criterios de Inclusión

Cada grupo de 11 sujetos debe contar con imágenes de difusión DWI con más de 12 direcciones de difusión, en ambas edades de 6 y 12 meses. El primer grupo (n=11) es de sujetos sanos a término, con una EGC promedio de 38.7 semanas; el segundo es de sujetos prematuros sin ninguna lesión estructural apreciable en resonancia magnética (n=11), y que recibió terapia de neurorehabilitación Katona. Los sujetos del grupo prematuros nacieron entre las 32 a las 36 SDG, y tuvieron una EGC promedio de 32.7 semanas. Ambos grupos tuvieron también estudios de EEG y pruebas psicomotoras de Bailey II, donde se demuestra que no hay una condición subyacente, como focos epilépticos, que puedan interferir con el desarrollo.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron todos aquellos sujetos con lesiones que deformen la anatomía normal cerebral y que interfieran significativamente con el registro lineal del atlas anatómico a usar. También se excluyeron todos aquellos sujetos con alteraciones vasculares, como aneurismas o agenesia vascular. Adicionalmente, los sujetos que no presenten imágenes estructurales que acompañen a las de difusión, así como aquellos que no tengan una imagen anatómica en T1 correspondiente a la imagen de difusión, fueron excluidos.

Imágenes de resonancia magnética nuclear

Las imágenes de RMN fueron registradas desde el año 2012 hasta 2015, en un resonador General Electric Discovery MR750, usando un campo magnético de 3 Teslas. El TE fue de 87.9 ms, TR de 9200 ms, se tomaron 35 direcciones de difusión, y 1 valor b de 1000 s/mm². La resolución de cada vóxel es de 0.8594 x 0.8594 x 2 mm.

Se utilizaron las imágenes de resonancia magnética a los 6 y 12 meses de edad, en sus modalidades T1 y DTI. Los parámetros evaluados son FA, AD y RD.

Análisis estadístico

Se comparó el grupo de bebés nacidos a término con el grupo de bebés prematuros, a partir de una caracterización cuantitativa de los parámetros de difusión de los vóxeles por donde cruza el tracto CoE, así como su maduración en dos edades de vida distintas. Esto se realizó con un modelo lineal de efectos mixtos (LME por sus siglas en inglés).

Técnicas y estrategias de análisis

De las 36 direcciones de difusión que se adquieren en este protocolo, no todas las direcciones son utilizables. Esto se debe considerar ya que, aunque para ciertos análisis solo se requieren 6 direcciones, para estimar los valores de FA, λ_1 , λ_2 y λ_3 utilizando ROIs de una manera más precisa se requieren 21 o más direcciones, y para estudios como difusividad media (D) en conjunto con ROIs, se requieren 31 direcciones (Ni et al., 2006). En esta muestra, perder 13 direcciones o más implica estar peligrosamente cerca de 21 direcciones. Con un número menor de direcciones los resultados serían subóptimos (más no inutilizables). El emplear direcciones que no pasen la prueba de calidad implica tener valores incorrectos al calcular FA, por lo que se deben descartar estas direcciones.

Para poder determinar cuáles direcciones son útiles y cuáles no, se debe observar cada dirección particularmente y observar que no haya defectos en la geometría, artefactos por movimiento, algún efecto de banda o ausencia de alguna rebanada en toda la imagen. La presencia de cualquiera de estas aberraciones en una dirección, compromete la fidelidad de la información analizada, y por tanto deben excluirse de la secuencia de dMRI. Para automatizar este proceso, se empleó el programa DTIPrep. Este programa fue previamente probado, y se pudo comprobar que las direcciones que excluye son las mismas direcciones que las analizadas manualmente, por lo cual resulta una forma confiable de hacer rápidamente este control de calidad (ver Anexo 2: "Executing QC with DTIPrep..."). Pero realizar esta tarea de manera automática con el programa, es más eficiente en tiempo.

Posteriormente, se debe realizar un proceso de eliminación de ruido en la imagen. Esto se debe hacer porque en estudios in vivo y de alta resolución, suele haber un ruido de ambiente sutil, pero lo suficientemente grande para alterar la SNR (Laun et al., 2009). Esto tiene un impacto en los valores estimados de los autovectores y, por tanto, en la fidelidad de los valores a computar de FA. Para esto, se hace un proceso de *denoising*, o eliminación de ruido, utilizando el conjunto de herramientas de tractografía MRTrix3, usando los valores predeterminados.

Para optimizar el tiempo de procesamiento y la calidad del resultado de los siguientes pasos, se debe emplear una máscara, que incluye todas las estructuras cerebrales, y excluye el resto. En este proceso se usaron máscaras generadas por MRTrix3, Slicer 4, y gestionadas manualmente para corroborar su utilidad. El *script* creado para este trabajo tiene la opción de agregar una máscara manualmente a todo el proceso, en caso de que el método automático no resulte satisfactorio (Ver Anexo 2, comando *dwi2mask* y los comandos iniciales).

El siguiente paso en el preprocesamiento de estas imágenes es la corrección de corrientes de Foucault, o *eddy*

currents en inglés, que es un efecto magnético propio de la secuencia de pulsos utilizada para difusión en resonancia magnética, propiamente, la secuencia de imágenes ecoplanares (EPI por sus siglas en inglés). Estas corrientes causan deformidades geométricas, de escala, de cizallamiento (o *shearing*) y de translocación, y pueden y deben ser corregidas en el pos-proceso (Spees, W., 2012). Para esto utilizamos la suite MRTrix3. Sin embargo, se debe de hacer un ajuste adicional en una variable encargada de mantener la uniformidad de la señal luego del procesamiento, llamado N4 Bias Field Correction. Esto permite corregir heterogeneidades en la imagen durante este proceso, y es algo que ocurre más fácilmente en lactantes que en un adulto, debido al tamaño cerebral. Una vez que el preprocesamiento, o sea, todo lo anterior, se haya realizado correctamente, entonces se procede a calcular FA, AD, RD y la tractografía. Para este trabajo, se desarrolló una metodología para poder analizar cualquier tracto, aunque en este trabajo solo se haya analizado el tracto CoE. Para esto, se buscaron múltiples alternativas para calcular tractografía para tener la representación tractográfica más confiable y lo más compatible con las imágenes disponibles.

Tensor de Difusión (1-T)

La forma más básica para calcular tractografía, 1 tensor de difusión se empleó como testigo para otros métodos de tractografía. A pesar de las limitaciones de este modelo para calcular regiones de cruce de fibras, su uso ayudó en la detección de los tractos en aquellas áreas en el cerebro donde se conoce de antemano que no hay cruce de fibras, y se tiene la certeza que pertenecen solo al tracto CoE. Luego se convierten estas fibras a ROI para emplearlas para otros modelos.

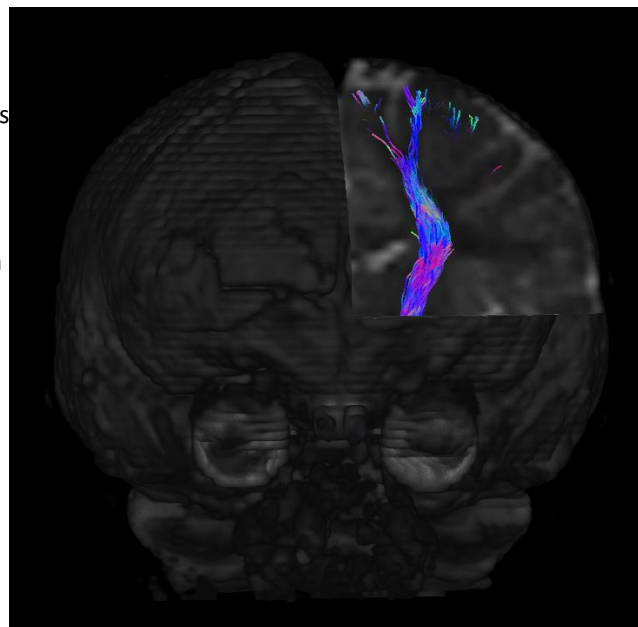


Figura 4: Representación del tracto CoE con el modelo de 1 tensor. Nótese la ausencia de ramificaciones del tracto, predominando un grupo de fibras en dirección rostrocaudal.

Doble Tensor con Filtro de Kalman Desaromatizado

El modelo de Doble Tensor con Filtro de Kalman Desaromatizado (2T-UKF por sus siglas en inglés) pretende compensar la deficiencia principal del modelo de 1 tensor, al poder calcular zonas de cruce de fibras bajo el modelo de 2 tensores. Este modelo tiene el beneficio de poder trabajar con imágenes con menor cantidad de direcciones, y

a la par permitir una representación más fiel de un tracto sin excluir fibras en regiones donde haya cruce de fibras (Ver Figura 5). El uso de este modelo en este trabajo, sin embargo, se vió limitado a ser un segundo testigo para lo computado con el modelo de Deconvolución Esférica Restringida (ver adelante), ya que, por el tipo de archivo en el cual están contenidas estas fibras (.vtk), solo se pudo usar como comparativo para los tractos calculados con el modelo de CSD.

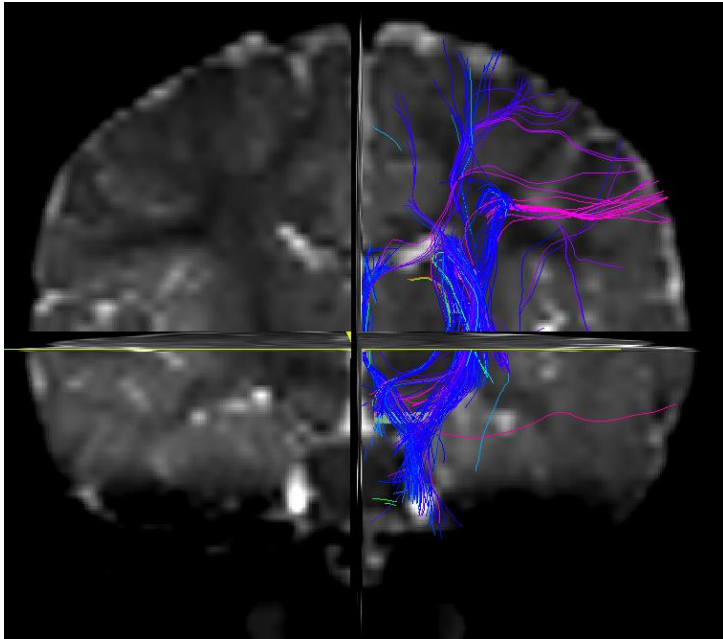


Figura 5: Representación del tracto CoE con el modelo de 2T-UKF. Nótese uno de los brazos del tracto CoE (en rosa) en una región de cruce de fibras, no apreciado en el modelo de 1 tensor.

Deconvolución Esférica Restringida (CSD)

Este modelo no se usó inicialmente por una limitante técnica muy importante: Los desarrolladores de este modelo, Tournier, Yeh, Calamante et al., recomiendan ampliamente tener al menos 45 direcciones y valores b altos (Tournier et al., 2009), considerándose así una imagen de difusión de alta resolución angular (HARDI por sus siglas en inglés), para poder tener un resultado más preciso de cada fibra, independiente de las regiones con cruce de fibras. Por lo tanto, con menos de 36 direcciones, esta técnica debe ser aplicada con cautela ante el riesgo de tener tractos espurios, idealmente cotejando la posibilidad que esos tractos sean reales ya sea basado en neuroanatomía o usando otro modelo como testigo.

En este caso, se observó un tracto CoE suficientemente arborizado. Posteriormente, se coteja que estas fibras estén posicionadas en lugares que también aparezcan en el modelo de 2T-UKF, y de ser así, se procede a utilizar esta tractografía como resultado definitivo para el tracto CoE. Para comparar ambos resultados, se vigila que las fibras pasen por los vóxeles de todas las estructuras importantes en ambos casos, que son la corona radiada, el brazo posterior de cápsula interna, el pedúnculo cerebral, y la porción basilar del puente.

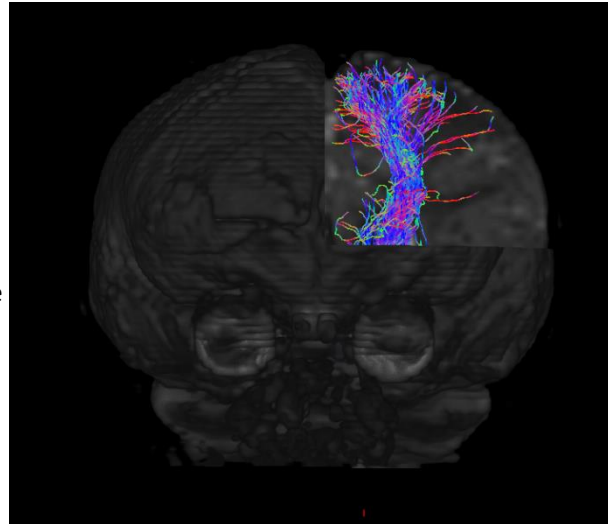


Figura 6: Representación del tracto CoE con el modelo CSD. Nótese la mayor cantidad de fibras, pero más tortuosas que en los otros modelos, así como una menor densidad de fibras en la región de cruce de fibras, observándose menos fibras en dirección temporal.

Selección de fibras mediante análisis por fixels

Una vez computada la tractografía del tracto CoE, se calculan cuantos conjuntos de fibras cruzan a través de cada vóxel mediante un análisis por fixels, usando el comando fod2fixel y fixel2vóxel de MRtrix3. Esto provee un mapa que muestra vóxeles cuya intensidad refleja la cantidad de fibras que cruzan por cada uno de ellos, apreciándose hasta 7 fibras aparentes cruzando por un solo vóxel. Cabe remarcar que, aunque esta cifra fue resultado de un procesamiento basado en fixels, dicho número puede estar influenciado por las propiedades propias de una estructura con múltiples grupos de fibras, como es el caso de la Corona Radiada, y también puede estar exacerbado por efectos de volumen parcial, si es que se observa esta cantidad en vóxeles limítrofes a estructuras con esta propiedad.

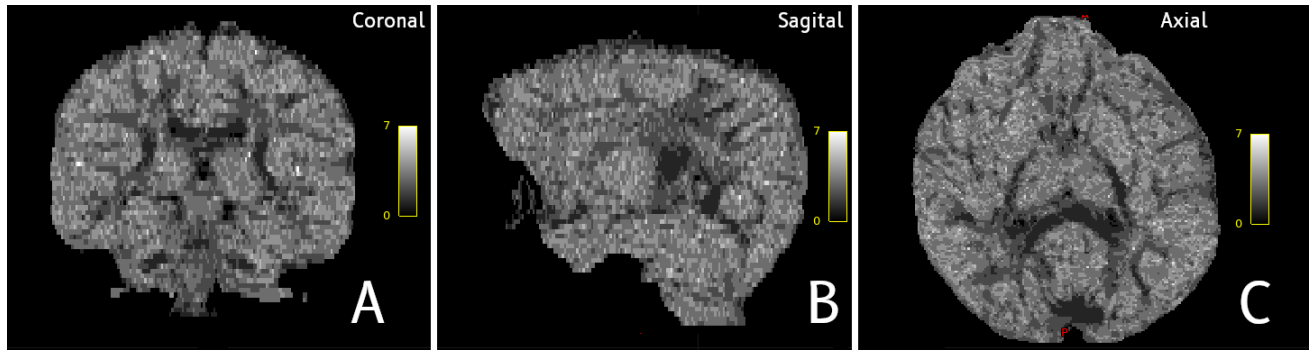


Figura 7: Mapa donde cada vóxel representa el número de fibras que cruzan por dicho vóxel. A) muestra un corte coronal; B) es sagital y C) es axial.

Para poder garantizar un mejor análisis del tracto CoE y analizar las fibras que con mayor probabilidad pertenezcan a dicho tracto, se limitan las fibras de la tractografía calculada a aquellos vóxeles donde pase un solo grupo de fibras, representado en la siguiente figura en los vóxeles de color blanco. Se usan dichos vóxeles a sabiendas de que este tracto no debe tener ninguna región de cruce de fibras desde su respectiva porción de la corona radiada hasta justo arriba de las pirámides de la médula oblonga, donde la decusación del tracto ya ocurrió.



Figura 8: Mapa derivado de la Figura 7, donde aparecen solo los vóxeles donde cruza una sola fibra, ilustrados en color blanco. A) muestra un corte coronal; B) es sagital y C) es axial.

Segmentación

Para poder limitar aún más la tractografía a las regiones con sustancia blanca exclusivamente, con la intención de evitar que surjan tractos espurios lo más posible, es necesario segmentar el cerebro en sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo en la secuencia anatómica T1. Esto se logró con mayor facilidad usando el programa 5ttgen (Ver Anexo 1).

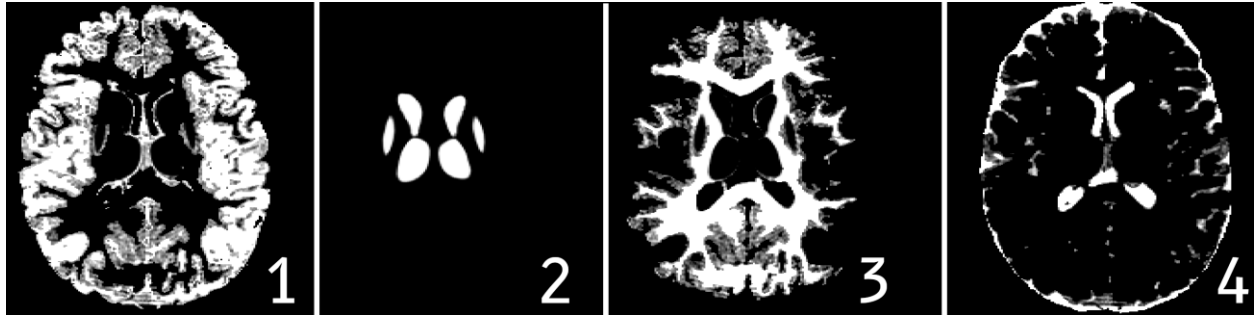


Figura 9: Resultados de segmentación en un mapa probabilístico procesado a partir de una imagen T1 de un sujeto, mostrando 1) sustancia gris, 2) estructuras subcorticales, 3) la sustancia blanca v 4) el líquido cefalorraquideo.

Procesamiento de las imágenes de Resonancia Magnética

Se usarán métodos de tractografía utilizando la suite de análisis MRTrix3 para el modelo de Deconvolución esférica restringida, FSL versión 5.0., DTIPrep para control de calidad de la imagen DTI, MATLAB R2017a.

Se elabora una segmentación del cerebro de neonato en la secuencia anatómica T1, usando la aplicación 5TTGEN de la suite de MRTrix3. Este algoritmo segmenta el cerebro en 4 imágenes: sustancia blanca, sustancia gris, líquido cefalorraquideo, y estructuras subcorticales.

Una vez adquirida la segmentación, se usará la región de sustancia blanca adquirida para restringir los tractos a procesar. Posteriormente, se emplearán dos modelos de tractografía para estimar el tracto corticoespinal de forma precisa.

Dentro de MRTrix3, se utilizará el método de CSD, y una vez adquirido, determinar la cantidad de fibras por vóxel mediante un análisis con fixels. Usando la plataforma de MRTrix3, se hacen ajustes en el pre-proceso: se editan los parámetros de Bias Field Correction para poder conseguir una imagen homogénea apropiada.

Las regiones de interés (ROI) a emplear estarán guiadas por la neuroanatomía y un mapa de FA. El ROI de origen se encuentra en los pedúnculos cerebrales, y se coloca una ROI por cada hemisferio. Se restringen los tractos usando la sustancia blanca como una ROI de inclusión. La ROI objetivo, o “target”, se delimita en el brazo posterior de la cápsula interna, así como otra ROI sobre la corteza motora (M1), también una de cada lado. Basándose en el mapa de FA y la información de fibras del mapa de fixels, se limitan los vóxeles de la ROI del brazo posterior de la cápsula interna a aquellos con altos valores de FA.

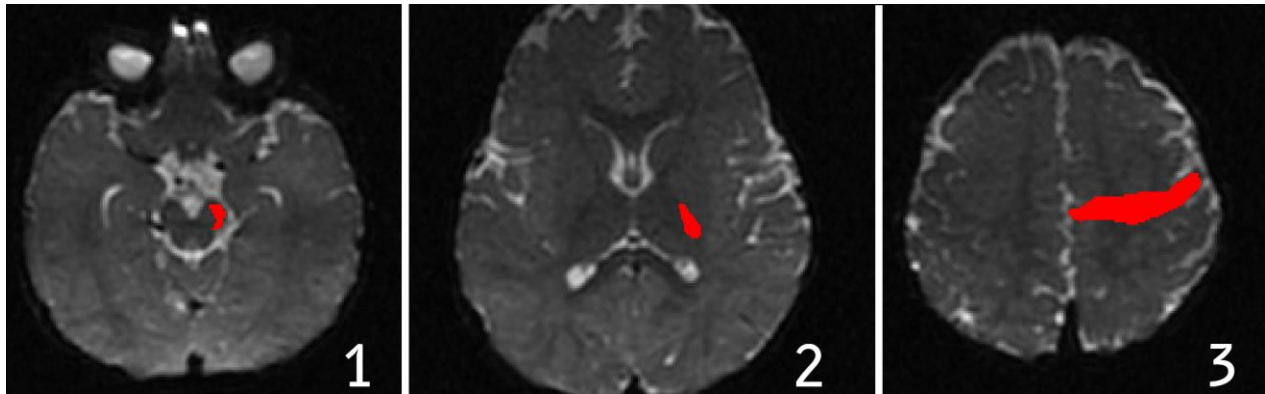


Figura 10: Regiones de interés usadas para el cálculo de la tractografía en este estudio. 1) muestra la porción cercana a los pedúnculos cerebrales, 2) selecciona el brazo posterior de la cápsula interna y 3) es una región que pertenece a M1.

Cada conjunto de fibras procesadas posteriormente se convierte en una ROI, que será usada para extraer los valores de los vóxeles de los mapas de FA, AD y RD que correspondan al trayecto de las fibras generadas por tractografía. Estos valores luego son procesados en MATLAB, promediados en general y también en cada rebanada, y comparados entre ambos grupos y ambas edades.

RESULTADOS

Tractografía

Las imágenes DTI utilizadas en este trabajo perdieron hasta 13 direcciones por imagen, debido a problemas en los volúmenes de difusión que no pasaban la prueba de control de calidad. En el peor de los casos, las 23 direcciones restantes son suficientes para tener parámetros de difusión confiables.

Este estudio se basa en tractografía del tracto CoE, utilizando principalmente tres regiones de interés: la porción basilar del puente, el brazo posterior de la cápsula interna, y una aproximación manual de M1. De esta manera, se logra computar el tracto evadiendo los puntos donde hay cruce de fibras, y que potencialmente pudieran interferir en el cálculo apropiado del tracto CoE. Todos los 22 sujetos incluidos tuvieron un cálculo esperado de este tracto con el modelo de tensor determinístico, y Deconvolución esférica restringida.

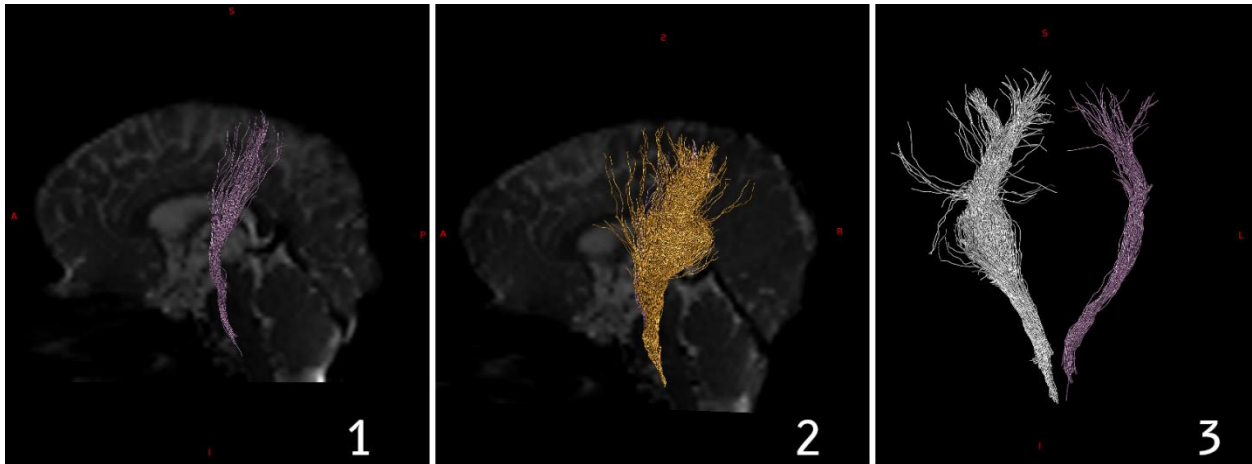


Figura 11: Comparación entre tractografía realizada con 1 tensor y CSD. 1) muestra las fibras computadas con el modelo de 1 tensor. 2) muestra las fibras computadas con el modelo de CSD. 3) Comparativa de ambos modelos en una vista coronal. Las fibras blancas fueron procesadas con el modelo de CSD, y las fibras moradas fueron procesadas con el modelo de 1 tensor.

Analisis Cuantitativo

Se utilizaron los parámetros de Fracción de Anisotropía (FA), Difusividad Axial (AD) y Difusividad Radial (RD) para poder evaluar la madurez del tracto CoE en sus diferentes porciones, entre los sujetos, entre hemisferios y entre grupos. En las Tablas 1 y 2 se observa el comportamiento de los valores promedio de FA a través de la longitud del tracto CoE, para FA, RD y AD, respectivamente.

Sujetos a 6 meses de EGC				
	Lactantes a término (n=11)		Lactantes pretérmino (n=11)	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Tracto corticoespinal total (CoE)				
Fracción de Anisotropía	0.39	0.38	0.38	0.39
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.12	1.54	1.10	1.83
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.81	0.79	0.63	0.96
Pedunculos cerebrales (Pn)				

Fracción de Anisotropía	0.44	0.439	0.43	0.44
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.80	1.60	2.10	1.80
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.93	0.96	1.00	0.94
Brazo posterior de la cápsula interna (PLIC)				
Fracción de Anisotropía	0.55	0.53	0.53	0.5279
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.40	1.40	1.40	1.40
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.53	0.53	0.55	0.57
Corona radiada (CR)				
Fracción de Anisotropía	0.525	0.528	0.50	0.52
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.40	1.50	1.50	1.50
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.57	0.57	0.61	0.62

Tabla 1: Valores promedio de FA, AD y RD en sujetos a término y pretérmino, a los 6 meses de Edad Gestacional Corregida, para el tracto CoE en su totalidad, y tres estructuras de interés.

Sujetos a 12 meses de EGC				
	Lactantes a término (n=11)		Lactantes pretérmino (n=11)	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Tracto corticoespinal total (CoE)				
Fracción de Anisotropía	0.41	0.40	0.40	0.42
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.10	1.37	1.14	1.48
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.52	0.70	0.55	0.73
Pedunculos cerebrales (Pn)				
Fracción de Anisotropía	0.45	0.46	0.458	0.471
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.60	1.70	1.70	1.90
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.78	0.75	0.75	0.80
Brazo posterior de la cápsula interna (PLIC)				
Fracción de Anisotropía	0.50	0.49	0.55	0.549
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.30	1.30	1.40	1.40
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.57	0.537	0.48	0.51
Corona radiada (CR)				
Fracción de Anisotropía	0.52	0.53	0.54	0.54
Difusividad Axial ($\times 10^{-3}$)	1.30	1.30	1.40	1.40
Difusividad Radial ($\times 10^{-3}$)	0.53	0.54	0.55	0.55

Tabla 2: Valores promedio de FA, AD y RD en sujetos a término y pretermino, a los 12 meses de Edad Gestacional Corregida, para el tracto CoE en su totalidad, y tres estructuras de interés.

A continuación, se muestran los valores p al comparar los valores de FA, AD y RD del tracto CoE en cada hemisferio, en las Tablas 3, 4 y 5, respectivamente. Valores significativos se despliegan en negritas. En las Tablas 1 y 2 se

observa el comportamiento de los valores promedio de FA a través de la longitud del tracto CoE, para FA, RD y AD, respectivamente. Las áreas sombreadas en colores corresponden a la desviación estándar de cada grupo. El eje X corresponde a la altura del corte del cerebro donde el valor de FA fue calculado, desde la base hasta el vertex.

Fracción de Anisotropía

Fracción de Anisotropía (FA)						
Sujetos pretérmino vs. a término						
	6 meses			12 meses		
	Pn	PLIC	CR	Pn	PLIC	CR
Derecho	0.335	0.086	0.116	0.327	0.063	0.111
Izquierdo	0.4055	0.158	0.312	0.383	0.0138 (t=2.35)	0.283

Tabla 3: valores p para FA en 3 estructuras, comparando sujetos pretérmino y a término. Pn = Pedúnculos Cerebrales, PLIC = Brazo Posterior de la Cápsula Interna, CR = Corona Radiada. Valores significativos en negritas.

Fracción de Anisotropía (FA)						
6 meses vs 12 meses						
	Pretérmino			Término		
	Pn	PLIC	CR	Pn	PLIC	CR
Derecho	0.2141	0.084	0.063	0.449	0.056	0.158
Izquierdo	0.2774	0.0434 (t=1.81)	0.2532	0.297	0.055	0.346

Tabla 4: valores p para FA en 3 estructuras, comparando valores a los 6 meses y a los 12 meses de cada grupo. Pn = Pedúnculos Cerebrales, PLIC = Brazo Posterior de la Cápsula Interna, CR = Corona Radiada. Valores significativos en negritas.

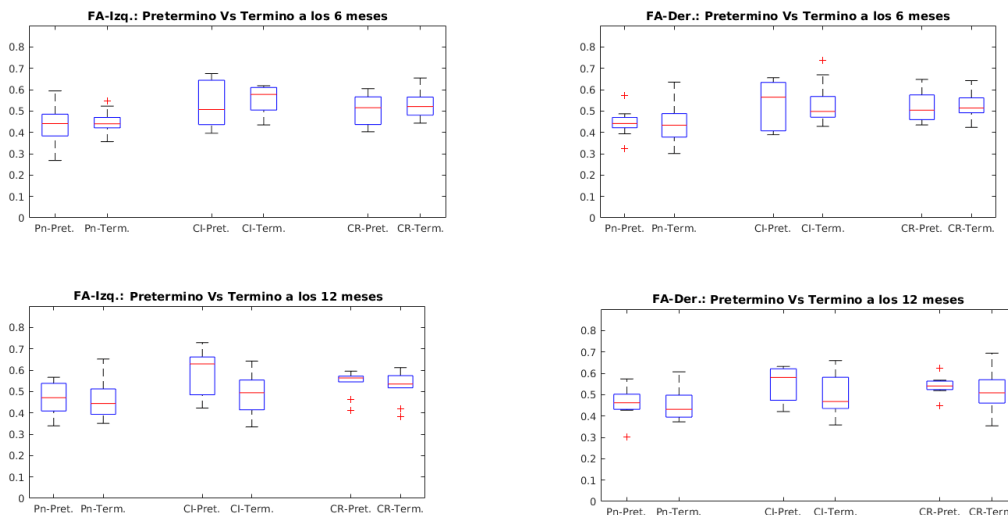


Figura 12: Comparativa de los valores de FA entre el grupo pretérmino y a término, en cada edad gestacional y hemisferio.

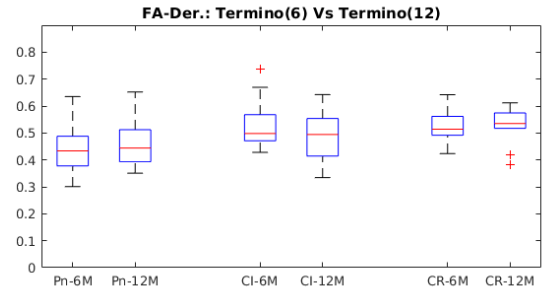
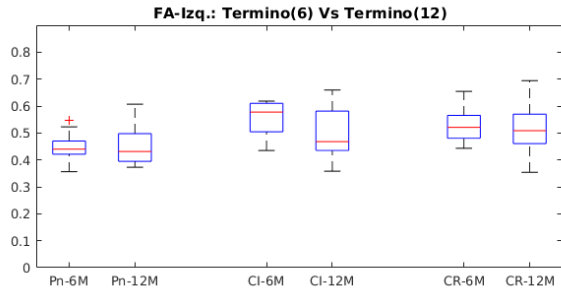
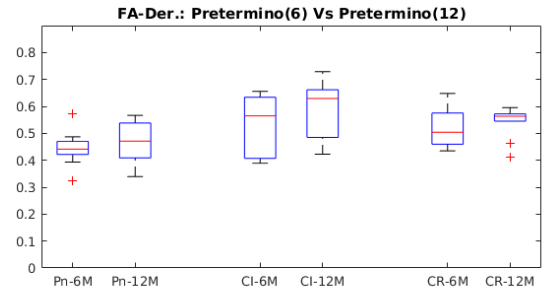
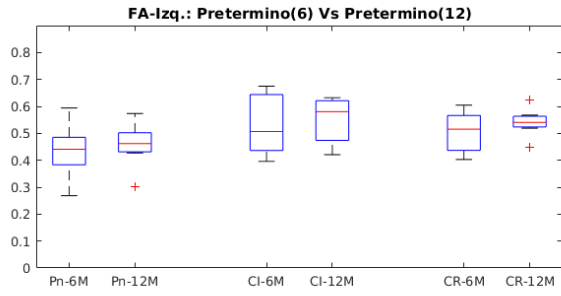


Figura 13: Comparativa de los valores de FA a los 6 y a los 12 meses, dentro de cada grupo.

Difusividad Radial (RD)						
Sujetos pretérminos vs. A término						
	6 meses			12 meses		
	Pn	PLIC	CR	Pn	PLIC	CR
Derecho	0.250	0.263	0.22	0.3044	0.2172	0.498
Izquierdo	0.169	0.058	0.1288	0.244	0.026 (t=-2.03)	0.316

Tabla 5: valores p para RD en 3 estructuras, comparando sujetos pretérmino y a término. Pn = Pedúnculos Cerebrales, PLIC = Brazo Posterior de la Cápsula Interna, CR = Corona Radiada. Valores significativos en negritas.

Difusividad Radial (RD)						
Sujetos 6 meses vs 12 meses						
	Pretérmino			Término		
	Pn	PLIC	CR	Pn	PLIC	CR
Derecho	0.069	0.1641	0.117	0.3674	0.32	0.349
Izquierdo	0.442	0.0256 (t=2.087)	0.072	0.033	0.0634	0.4405

Tabla 6: valores p para RD en 3 estructuras, comparando valores a los 6 meses y a los 12 meses. Pn = Pedúnculos Cerebrales, PLIC = Brazo Posterior de la Cápsula Interna, CR = Corona Radiada. Valores significativos en negritas.

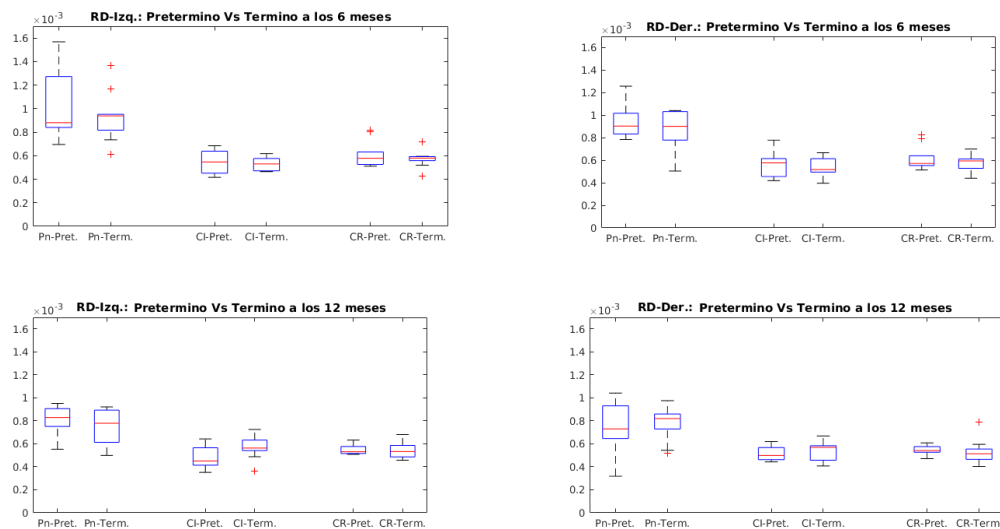


Figura 14: Comparativa de los valores de RD entre el grupo pretérmino y a término, en cada edad gestacional y hemisferio.

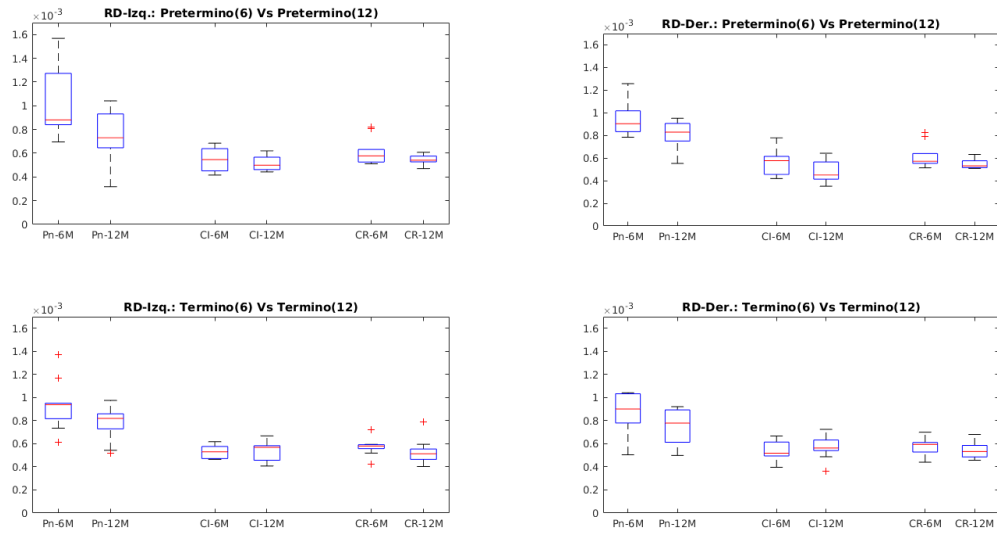


Figura 15: Comparativa de los valores de RD a los 6 y a los 12 meses, dentro de cada grupo.

Difusividad Axial (AD)						
Sujetos pretérmino vs. a término						
	6 meses			12 meses		
	Pn	PLIC	CR	Pn	PLIC	CR
Derecho	0.063	0.443	0.180	0.168	0.131	0.227
Izquierdo	0.439	0.151	0.266	0.403	0.007 (t=2.60)	0.033 (t=1.90)

Tabla 7: valores p para AD en 3 estructuras, comparando sujetos pretérmino y a término. Pn = Pedúnculos Cerebrales, PLIC = Brazo Posterior de la Cápsula Interna, CR = Corona Radiada. Valores significativos en negritas.

Difusividad Axial (AD)						
Sujetos a 6 meses vs. 12 meses						
	Pretérmino			Término		
	Pn	PLIC	CR	Pn	PLIC	CR
Derecho	0.287	0.424	0.103	0.291	0.1425	0.1388
Izquierdo	0.326	0.193	0.474	0.199	0.0048 (t=2.899)	0.039 (t=2.99)

Tabla 8: valores p para AD en 3 estructuras, comparando valores a los 6 meses y a los 12 meses. Pn = Pedúnculos Cerebrales, PLIC = Brazo Posterior de la Cápsula Interna, CR = Corona Radiada. Valores significativos en negritas.

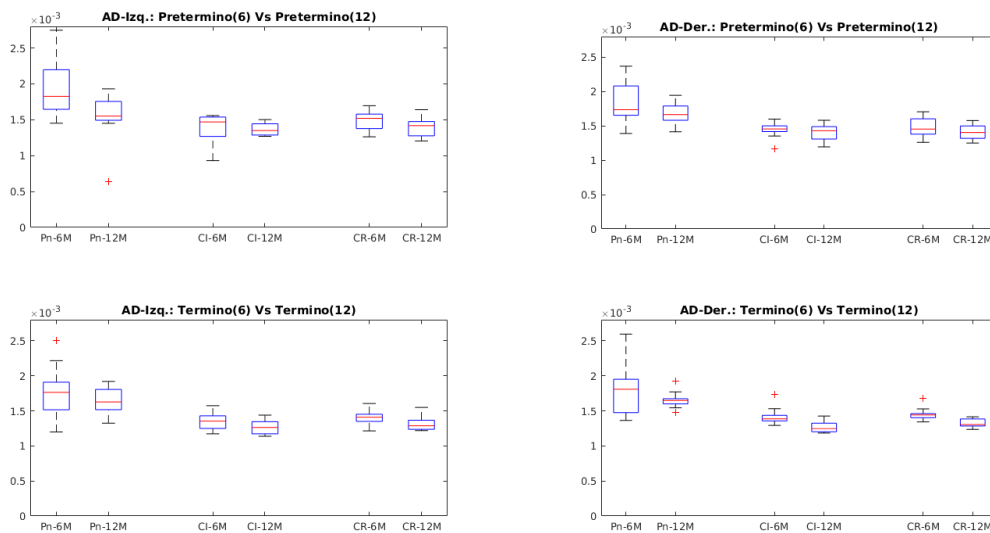


Figura 16: Comparativa de los valores de RD a los 6 y a los 12 meses, dentro de cada grupo.

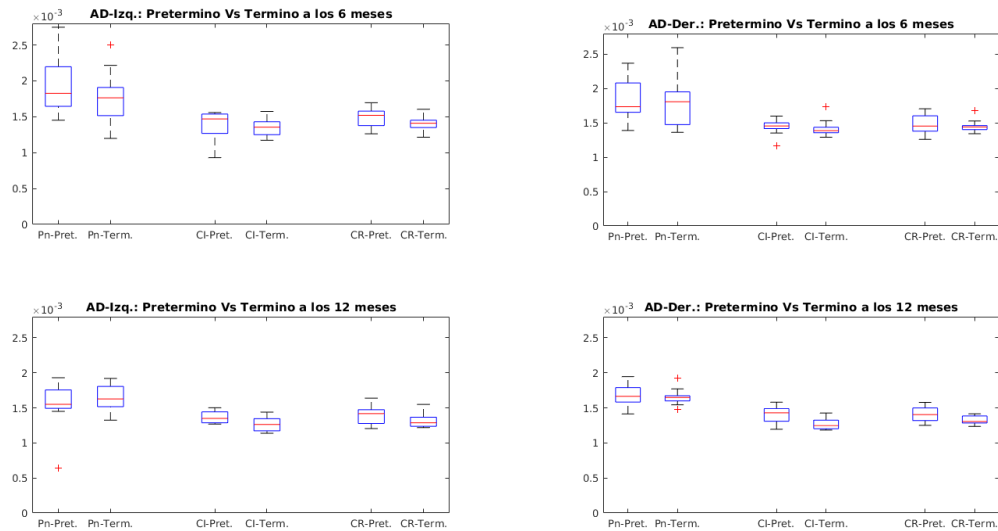


Figura 17: Comparativa de los valores de AD entre el grupo pretérmino y a término, en cada edad gestacional y hemisferio.

DISCUSION

Las figuras y tablas que se muestran sirven para ilustrar el comportamiento de los tres parámetros de difusión estudiados en este trabajo. En relación a las estructuras, se pueden ver diferencias en los dos grupos en su relevancia estadística, en la variabilidad de datos, y en el comportamiento de los datos a la altura de los pedúnculos cerebrales, en el brazo posterior de la cápsula interna (PLIC), y en la corona radiada.

Variabilidad

Se puede observar en la Figura 12 que, de las tres estructuras estudiadas, el PLIC demuestra la mayor variabilidad entre sus valores de FA, independiente de la EGC. Esta variabilidad es menor a la altura de los pedúnculos cerebrales y la corona radiada. Para este parámetro de difusión, esta variabilidad puede estar atribuida al diferente grado de mielinización que hay entre sujetos, dado que el PLIC es la estructura donde mayor cambio existe durante la maduración neurológica motora (Rasmussen et al., 2017).

En el caso de RD y AD, dicha variabilidad es más notable a la altura de los pedúnculos cerebrales. La discrepancia entre las regiones donde se ve esta variabilidad, a diferencia de FA, está asociada más al tracto analizado, y no a un proceso de maduración propio. En este estudio en particular, los vóxeles seleccionados en las regiones del PLIC y la corona radiada corresponden casi exclusivamente a fibras de proyección, o en dirección superior-inferior, esperándose que la mielinización en esas regiones siga una direccionalidad uniforme. En el caso de los pedúnculos cerebrales, no puede decirse lo mismo de los vóxeles seleccionados en esta estructura, ya que, por el tamaño de esta estructura a esta temprana edad y la resolución de la imagen de resonancia magnética, podría haber un efecto de volumen parcial en esa región, que es información de vóxeles contiguos (y que poseen fibras con otra direccionalidad) afectando vóxeles seleccionados del tracto corticoespinal. Esto puede explicar por qué se observa esta variabilidad en esa región.

Fraccion de Anisotropía

Los resultados que se muestran al comparar estos parámetros de difusión muestran un comportamiento no esperado para un sujeto pretérmino, al compararlo con uno a término.

Ciertos estudios establecen que los valores de FA durante la maduración neurológica del lactante a término tienden a ser más altos, en contraste con el lactante pretérmino (Dudink et al., 2007; Li et al., 2015). En otros estudios, dicha diferencia no es significativa para ninguno de los parámetros de difusión estudiados aquí, siempre y cuando los sujetos prematuros no tengan una lesión de sustancia blanca o estructural (Counsell, 2008). En este estudio, los valores son muy similares entre ambos grupos a la edad de 6 meses, pero a los 12 meses pueden observarse diferencias a favor del grupo de sujetos prematuros en el hemisferio izquierdo. Se ha teorizado que esta similitud entre los valores puede ser por un efecto de mielinización temprana en sujetos prematuros y muy prematuros, llegando a valores similares en edades menores de 12 meses cuando se compara con aquellos a término (Counsell et al., 2008; Dubois et al., 2014). En este caso, se puede argumentar que este grado de mielinización temprana, como Dubois y Counsell mantienen, se observa a los 6 meses en este estudio, que es cuando llevan poco tiempo de iniciada la terapia de neurohabilitación. Las diferencias significativas empiezan a verse en el grupo de lactantes pretérmino a la edad de 12 meses en un solo hemisferio, y se atribuye a la terapia que lleva este grupo.

Difusividad Radial

También se observa una diferencia importante de RD, ya que este valor está relacionado con un proceso de maduración neurológica. Para adquirir este valor, se analizan los autovalores λ_2 y λ_3 para obtenerse, reflejando en parte la anchura del conjunto de axones que pasan a través del vóxel o grupo de vóxeles analizados. Si la FA, y particularmente λ_1 , no tiene un incremento significativo y en una misma proporción que RD, entonces se puede asumir que, si está existiendo un proceso de maduración neurológica en forma de mielinización de los axones, a pesar de que no se observe un incremento en FA. Para poder asumir esto, sin embargo, se debe de observar una diferencia significativa al menos en RD entre los grupos etarios a analizar.

En este caso, los valores de RD de sujetos pretérmino a los 6 meses tienen valores más altos que los sujetos a término, y a los 12 meses, estos valores son equiparables con sujetos a término. Al observar los valores de FA, que no son estadísticamente distintos entre ambos grupos, y que, a los 12 meses, los valores de RD tampoco son estadísticamente diferentes entre grupos, y con valores menores, hay argumentos para mencionar que la terapia usada tiene un efecto positivo sobre la mielinización del cerebro del niño prematuro.

Todo este fenómeno puede explicarse, en parte, por la terapia que los sujetos en edad pretérmino llevaron a cabo, y es consistente con un fenómeno de mielinización que Yuji Suzuki reportó en 2003: los cambios que pudieran reflejarse en FA no son solamente debidos a un incremento del autovector principal, sino también a una reducción significativa de los autovectores más pequeños (explícitamente, λ_2 y λ_3 para el tracto CoE). Adicionalmente, el autovector principal, λ_1 , puede tener una disminución discreta a mayor edad durante el proceso de mielinización, habiendo un cambio mínimo en los valores de FA, y dando la apariencia que no hay un cambio en la maduración (Suzuki et al., 2003). Por lo tanto, es importante considerar los otros dos autovectores, representados por RD, ya que sí se está llevando a cabo una buena mielinización de los axones en las tres regiones analizadas en esta edad. También relevante a esta discusión es que se ha encontrado en estudios que la diferencia de FA entre edades del mismo sujeto suele no tener diferencia significativa en edades tempranas (Bonekamp et al., 2007). Esto se observa en los resultados mostrados aquí, notando que la diferencia de FA entre el tracto CoE, en cualquier hemisferio no tiene una diferencia significativa, sea el sujeto a término o pretérmino. Solo una región, el brazo posterior de la cápsula interna, donde los valores cambian con cierta magnitud que, a pesar de tener valores p cercanos (mas no igual) a 0.05, y por tanto no estrictamente significativa la diferencia, se puede asumir que con una muestra más grande este sería uno de los pocos lugares donde podrían verse cambios significativos en la FA. En contraste, otras regiones analizadas, como los pedúnculos cerebrales y la corona radiada, tienen valores p desde 0.15 hasta 0.40, no siendo significativa la diferencia.

Cabe mencionar un efecto adicional en estos resultados. Los resultados que muestran un efecto positivo y significativo en este estudio solo se manifiestan en el hemisferio izquierdo. El motivo de este efecto no está claro. Se podría argumentar un efecto similar al que presentan sujetos diestros y zurdos sobre los valores de FA y los parámetros de difusión, pero esto sucede de forma más marcada en sujetos de edad preescolar y adolescentes

(Angstmann et al., 2016). Por lo tanto, es difícil determinar si esta asimetría en el efecto sobre la maduración de los sujetos sea por el tipo de movimientos que se realiza en la terapia Katona, por el número de sujetos estudiados, una predisposición estructural a ser zurdo o diestro a edad temprana, u otro efecto del sujeto prematuro.

Limitaciones

Parte de las limitaciones de este estudio residen en la calidad y cantidad de las direcciones, y está ligado a cuestiones de ética médica y pragmáticas. Para la adquisición de las imágenes de resonancia, primero se deben tener dos consideraciones: el sujeto es un lactante entre 2 meses y 1 año de edad, lo que quiere decir que el sujeto no tiene control de sus impulsos como lo tendría un adulto. Por lo tanto, no es posible mantener al sujeto dentro del resonador el suficiente tiempo para conseguir las mejores imágenes, ni es tampoco factible pedirle al sujeto repetir el estudio en el mismo día, de no lograr una imagen ideal.

Debido a esto, para obtener un estudio apegado a una buena práctica ética, y dado que hay más estudios que se realizan por cita por sujeto, se debe tratar de adquirir las imágenes con la mejor calidad posible. Reiterar un estudio por tener imágenes no ideales es costoso, impráctico para el sujeto, su familia y el operador, y presenta un problema de logística por el volumen de sujetos en el estudio. Y en particular para imágenes de resonancia magnética de difusión, para conseguir más direcciones se requiere que el sujeto este quieto por más tiempo, situación que requiere sedación normalmente; esto presenta un riesgo considerable para un sujeto prematuro.

Habiendo dicho esto, si todas las 36 direcciones de difusión hubieran resultado útiles, se tendría una tasa señal/ruido mucho mayor, y por tanto se tendría una mejor calidad en los resultados desplegados. Aun siendo 32 direcciones, las imágenes tendrían suficiente información para disminuir significativamente la variabilidad (Descoteaux, 2015). Por desgracia, no se pudo lograr esta cifra sin comprometer la precisión y calidad de estos resultados.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos apuntan a que hay un efecto en los valores de RD, en aquellos sujetos que llevaron la terapia de neurohabilitación Katona, observándose una mejora en este parámetro contra aquellos sujetos sanos a término que no llevaron dicha terapia. Sin embargo, son evidentes dos limitaciones importantes. La primera, hay una ausencia de un tercer grupo sin terapia para poder analizar el impacto real de la terapia sobre sujetos prematuros, por el evidente problema ético que esto representa. Segundo, el primer estudio de RMN en esta terapia debe ser obtenido a los 2 meses de edad gestacional corregida. Dado que es impredecible la edad de ingreso al protocolo, este primer estudio puede ser después de los 2 meses, o iniciarse hasta los 6 meses, por lo que puede ser incierto en ciertos casos si llevaron terapia desde los 2 meses, o más tarde. Tercero, hace falta una población más grande para poder establecer más claramente desde el punto de vista estadístico, las posibles diferencias significativas en el neurodesarrollo de los sujetos en los diferentes grupos.

LITERATURA CITADA / BIBLIOGRAFÍA

- Alexander, B., Murray, A. L., Loh, W. Y., Matthews, L. G., Adamson, C., Beare, R., Chen, J., Kelly, C. E., Rees, S., Warfield, S. K., Anderson, P. J., Doyle, L. W., Spittle, A. J., Cheong, J. L. Y., Seal, M. L., & Thompson, D. K. (2017). *A new neonatal cortical and subcortical brain atlas: the Melbourne Children's Regional Infant Brain (M-CRIB) atlas. NeuroImage, 147, 841–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.068>*
- Angstmann, S., Madsen, K. S., Skimminge, A., Jernigan, T. L., Baaré, W. F. C., & Siebner, H. R. (2016). *Microstructural asymmetry of the corticospinal tracts predicts right–left differences in circle drawing skill in right-handed adolescents. Brain Structure and Function, 221(9), 4475–4489. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1178-5>*
- Barrera, J. (2015). *Terapia neurohabilitatoria. Universidad Nacional Autónoma de México.*

- Basser, P. J., & Jones, D. K. (2002). Diffusion-tensor MRI: Theory, experimental design and data analysis - A technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), 456–467. <https://doi.org/10.1002/nbm.783>
- Bizzi, A. (2015). *Diffusion Imaging with MR Tractography for Brain Tumor Surgery* (pp. 179–228). https://doi.org/10.1007/978-3-662-45123-6_7
- Bonekamp, D., Nagae, L. M., Degaonkar, M., Matson, M., Abdalla, W. M. A., Barker, P. B., Mori, S., & Horská, A. (2007). Diffusion tensor imaging in children and adolescents: Reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *NeuroImage*, 34(2), 733–742. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.020>
- Budde, M. D., & Annese, J. (2013). Quantification of anisotropy and fiber orientation in human brain histological sections. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(February), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00003>
- Campbell, S. K., Kolobe, T. H. A., Wright, B. D., & Linacre, J. M. (2002). Validity of the Test of Infant Motor Performance for prediction of 6-, 9- and 12-month scores on the Alberta Infant Motor Scale. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(4), 263–272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11995895>
- Choe, M. -s., Ortiz-Mantilla, S., Makris, N., Gregas, M., Bacic, J., Haehn, D., Kennedy, D., Pienaar, R., Caviness, V. S., Benasich, A. A., & Grant, P. E. (2013). Regional Infant Brain Development: An MRI-Based Morphometric Analysis in 3 to 13 Month Olds. *Cerebral Cortex*, 23(9), 2100–2117. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs197>
- Concha, L., Kim, H., Bernasconi, A., Bernhardt, B. C., & Bernasconi, N. (2012). Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 79(5), 455–462. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826170b6>
- Counsell, S. J., Edwards, A. D., Chew, A. T. M., Anjari, M., Dyet, L. E., Srinivasan, L., Boardman, J. P., Allsop, J. M., Hajnal, J. V., Rutherford, M. A., & Cowan, F. M. (2008). Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. *Brain*, 131(12), 3201–3208. <https://doi.org/10.1093/brain/awn268>
- Counsell, S. J., Maalouf, E. F., Fletcher, A. M., Duggan, P., Battin, M., Lewis, H. J., Herlihy, A. H., Edwards, A. D., Bydder, G. M., & Rutherford, M. A. (2002). MR imaging assessment of myelination in the very preterm brain. *American Journal of Neuroradiology*, 23(5), 872–881.
- Dale, B. M., Brown, M. A., & Semelka, R. C. (2015). *MRI Basic Principles and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119013068>
- Descoteaux, M. (2015). High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI). In *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering* (pp. 1–25). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/047134608X.W8258>
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2014). The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*, 276, 48–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.044>
- Dudink, J., Lequin, M., Van Pul, C., Buijs, J., Conneman, N., Van Goudoever, J., & Govaert, P. (2007). Fractional anisotropy in white matter tracts of very-low-birth-weight infants. *Pediatric Radiology*, 37(12), 1216–1223. <https://doi.org/10.1007/s00247-007-0626-7>
- Gerasimenko, Y. P., Harkema, S. J., Atkinson, D. A., Sayenko, D. G., Edgerton, V. R., Mink, A. M., & Gurley, K. M. (2018). Vestibulospinal and Corticospinal Modulation of Lumbosacral Network Excitability in Human Subjects. *Frontiers in Physiology*, 9(December), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01746>
- Gibson, K. R. (1991). Myelination and Behavioral Development: A Comparative Perspective on Questions of Neoteny, Altnclality and Intelligence. In *Brain Maturation and Cognitive Development* (pp. 29–63).
- Gili, J. (2007). *Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen*.
- Gomella, T. L., Cunningham, M. D., & Eyal, F. G. (2013). *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. (7th Editio). McGraw-Hill Publishing.

- Harmony, Thalia. (2017). Outcome of Infants at Risk of Brain Damage after Katona Neurohabilitation Therapy. *International Journal of Neurorehabilitation*, 04(04), 3–7. <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000277>
- Harmony, Thalía, Barrera-Reséndiz, J., Juárez-Colín, M. E., Carrillo-Prado, C., del Consuelo Pedraza-Aguilar, M., Asprón Ramírez, A., Hinojosa-Rodríguez, M., Fernández, T., & Ricardo-Garcell, J. (2016). Longitudinal study of children with perinatal brain damage in whom early neurohabilitation was applied: Preliminary report. *Neuroscience Letters*, 611, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.013>
- Hetherington, H. P., Spencer, D. D., Vaughan, J. T., & Pan, J. W. (2001). Quantitative $(31)P$ spectroscopic imaging of human brain at 4 Tesla: assessment of gray and white matter differences of phosphocreatine and ATP. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(1), 46–52. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200101\)45:1<46::AID-MRM1008>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200101)45:1<46::AID-MRM1008>3.0.CO;2-N)
- Hill, M. A. (2019). Embryology. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stages
- Inder, T. E., Wells, S. J., Mogridge, N. B., Spencer, C., & Volpe, J. J. (2003). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *The Journal of Pediatrics*, 143(2), 171–179. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00357-3](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00357-3)
- Innocenti, G. M. (1995). Exuberant development of connections, and its possible permissive role in cortical evolution. *Trends in Neurosciences*, 18(9), 397–402. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93936-R](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93936-R)
- Jacobson, S., & Marcus, E. M. (2008). *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-70971-0>
- Jeurissen, B., Tournier, J.-D., Dhollander, T., Connelly, A., & Sijbers, J. (2014). Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage*, 103(2), 411–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.061>
- Kandel, E. R., Jessel, T. M., & Schwartz, J. H. (2013). *Principles of neural science (5th Editio)*. McGraw Hill Professional.
- Katona, F. (1988). Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre and perinatal injuries of the brain. *Early Identification of Infants with Developmental Disabilities*, 121–144.
- Khonsary, S. (2017). Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. *Surgical Neurology International*, 8(1), 275. https://doi.org/10.4103/sni.sni_327_17
- Lagercrantz, H., Hanson, M., Ment, L., & Peebles, D. (2003). The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications. *Journal of Perinatology*, 23(3), 352.
- Landi, A., Innocenzi, G., Grasso, G., Meschini, A., Fabbiano, F., Castri, P., & Delfini, R. (2016). Diagnostic potential of the diffusion tensor tractography with fractional anisotropy in the diagnosis and treatment of cervical spondylotic and posttraumatic myelopathy. *Surgical Neurology International*, 7(26), 705. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.191082>
- Laun, F. B., Schad, L. R., Klein, J., & Stieltjes, B. (2009). How background noise shifts eigenvectors and increases eigenvalues in DTI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 22(3), 151–158. <https://doi.org/10.1007/s10334-008-0159-6>
- Li, K., Sun, Z., Han, Y., Gao, L., Yuan, L., & Zeng, D. (2015). Fractional anisotropy alterations in individuals born preterm: A diffusion tensor imaging meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(4), 328–338. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12618>
- Liewald, D., Miller, R., Logothetis, N., Wagner, H. J., & Schüz, A. (2014). Distribution of axon diameters in cortical white matter: an electron-microscopic study on three human brains and a macaque. *Biological Cybernetics*, 108(5), 541–557. <https://doi.org/10.1007/s00422-014-0626-2>
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Sullivan, N. R., Soul, J. S., Robertson, R. L., Moore, M., Ringer, S. A., Volpe, J. J., & du

- Plessis, A. J. (2008). Positive Screening for Autism in Ex-preterm Infants: Prevalence and Risk Factors. *PEDIATRICS*, 121(4), 758–765. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2158>
- Malcolm, J. G., Shenton, M. E., & Rathi, Y. (2009). Two-tensor tractography using a constrained filter. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 5761 LNCS(PART 1), 894–902. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04268-3_110
- Moratal, D., Valles-Luch, A., Marti-Bonmati, L., & Brummer, M. (2008). k-Space tutorial: an MRI educational tool for a better understanding of k-space. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 4(1). <https://doi.org/10.2349/bij.4.1.e15>
- Muller, K., Kass-Iliyya, F., & Reitz, M. (1997). Ontogeny of Ipsilateral Corticospinal Projections : A Developmental Study with TMS. *Annals of Neurology*, 42(5), 705–711.
- Navlakha, S., Barth, A. L., & Bar-Joseph, Z. (2015). Decreasing-Rate Pruning Optimizes the Construction of Efficient and Robust Distributed Networks. *PLoS Computational Biology*, 11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004347>
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2001). *Lehninger Biochemie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-08289-8>
- Ni, H., Kavcic, V., Zhu, T., Ekholm, S., & Zhong, J. (2006). Effects of number of diffusion gradient directions on derived diffusion tensor imaging indices in human brain. *American Journal of Neuroradiology*, 27(8), 1776–1781.
- O'Donnell, L. J., & Westin, C.-F. (2011). An Introduction to Diffusion Tensor Image Analysis. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(2), 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>
- Pascual, J. M., & Koenigsberger, M. R. (2003). Parálisis cerebral: factores de riesgo prenatales. *Revista de Neurología*, 37(03), 275. <https://doi.org/10.33588/rn.3703.2003133>
- Provost, B., Crowe, T. K., & McClain, C. (2000). Concurrent validity of the Bayley Scales of Infant Development II Motor Scale and the Peabody Developmental Motor Scales in two-year-old children. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 20(1), 5–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11293915>
- Pulsinelli, W. A., Levy, D. E., & Duffy, T. E. (1982). Regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia. *Annals of Neurology*, 11(5), 499–509. <https://doi.org/10.1002/ana.410110510>
- Rasmussen, J. M., Kruggel, F., Gilmore, J. H., Styner, M., Entringer, S., Consing, K. N. Z., Potkin, S. G., Wadhwa, P. D., & Buss, C. (2017). A novel maturation index based on neonatal diffusion tensor imaging reflects typical perinatal white matter development in humans. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 56, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2016.12.004>
- Richardson, B. S. (1989). Fetal adaptive responses to asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 16(3), 595–611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2673610>
- Sacher, G. A., & Staffeldt, E. F. (1974). Relation of Gestation Time to Brain Weight for Placental Mammals: Implications for the Theory of Vertebrate Growth. *The American Naturalist*, 108(963), 593–615. <https://doi.org/10.1086/282938>
- Saigal, S. (2000). Follow-up of very low birthweight babies to adolescence. *Seminars in Neonatology : SN*, 5(2), 107–118. <https://doi.org/10.1053/siny.1999.0003>
- Sengupta, S., Carrion, V., Shelton, J., Wynn, R. J., Ryan, R. M., Singhal, K., & Lakshminrusimha, S. (2013). Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatrics*, 167(11), 1053–1059. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2581>
- Standring, S. (2016). *Gray's Anatomy (41st ed.)*. Elsevier Ltd.
- Suzuki, Y., Matsuzawa, H., Kwee, I. L., & Nakada, T. (2003). Absolute eigenvalue diffusion tensor analysis for human brain maturation. *NMR in Biomedicine*, 16(5), 257–260. <https://doi.org/10.1002/nbm.848>

- Volpe, J. J. (2001). *Perinatal brain injury: From pathogenesis to neuroprotection*. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 7(1), 56–64. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(200102\)7:1<56::AID-MRDD1008>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1098-2779(200102)7:1<56::AID-MRDD1008>3.0.CO;2-A)
- Volpe, J. J. (2009). *Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances*. *The Lancet Neurology*, 8(1), 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Volpe, J. J. (2015). *Neurology of the Newborn (5ta Edicio)*. Saunders.
- Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2007). *The Corticospinal Tract : Evolution , Development , and Human Disorders*. 810–829. <https://doi.org/10.1002/dneu.22455>
- WHO. (2015). *Integrated Management of Pregnancy and Childbirth Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A guide for essential practice*.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006). *WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones*. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. Supplement, 450, 86–95. <https://doi.org/10.1080/08035320500495563>
- Wiegell, M. R., Larsson, H. B. W., & Wedeen, V. J. (2000). *Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging*. *Radiology*, 217(3), 897–903. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00nv43897>
- Wusthoff, C. J., & Loe, I. M. (2015). *Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(1), 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.003>
- Yakovlev PI, L. A. (1966). *The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain*. In *Regional Development of the Brain in Early Life*.
- Zhang, Y., Abiraman, K., Li, H., Pierce, D. M., Tzingounis, A. V., & Lykotrafitis, G. (2017). *Modeling of the axon membrane skeleton structure and implications for its mechanical properties*. *PLoS Computational Biology*, 13(2), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005407>
- Zhilyaev, S. Y., Moskvina, A. N., Platonova, T. F., Gutsaeva, D. R., Churilina, I. V., & Demchenko, I. T. (2003). *Hyperoxic vasoconstriction in the brain is mediated by inactivation of nitric oxide by superoxide anions*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 33(8), 783–787. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1025145331149>

APÉNDICES

ANEXO 1. APLICACIONES

DTI Prep: Esta es una herramienta de preprocesamiento con herramientas propias y otras que toma de Slicer, así como usando la especificación de NRRD para el manejo de sus datos. Sus funciones incluyen:

- Control de calidad de las rebanadas

Eliminación de ruido en la señal

Entrelazamiento de rebanadas

Corrección de artefactos ocasionados por el principio de corriente de Foucault (eddy current)

Análisis de los gradientes de difusión

Creación de máscara cerebral

Determinación de los autovectores principales

Cálculo de tensores de difusión

El uso primario de esta herramienta no es usar el preprocesamiento, sino solo determinar cuáles direcciones son útiles para un buen procesamiento de las imágenes de difusión.

Requerimientos del sistema son compatibles principalmente con distribuciones de Linux CentOS 6 para máxima compatibilidad, o CentOS7 si la dependencia de GLIB 3.4.20 esta incluida en el PATH. DTIPrep depende de la suite Slicer 4; cualquier versión es suficiente (se usó 4.7).

MRTrix3: Es una suite de procesamiento principalmente para imágenes de difusión, elaborado por un equipo formado por Jacques Donald Tournier, Thijs Dhollander, Ben Jeurissen, Robert Smith, David Raffelt, entre otros colaboradores. Esta suite elaborada en C++ y Python 2.7 utiliza FSL principalmente como motor adyuvante, así como herramientas de diseño propio. Sus funciones incluyen, mas no están limitadas a:

- Estimación de distribuciones de orientación de fibras (FOD) usando Deconvolución Esférica Restringida (CSD)
- Visualizador de imágenes MRI en formatos DICOM, NIfTI y MRTrix3, así como visualizar FODS con mapas de color codificadas por direccionalidad.
- Refinado pancromático (panchromatic sharpening)
- Algoritmo probabilístico basado en líneas de corriente (streamlines) para tractografía de fibras de sustancia blanca
- Análisis basado en fixels de densidad aparente de fibras
- Análisis cuantitativo de conectividad estructural

Esta suite en particular se utiliza como herramienta principal en este trabajo, para preprocesamiento tipo *denoising*, corrección de corrientes de Foucault (Eddy current), cómputo principal de fibras de modelos de Tensor y Deconvolución esférica, así como segmentación de los 3 tipos de sustancia encefálica.

Las dependencias están descritas en la documentación. Sin embargo, cabe remarcar que la versión de OpenGL que requiere es 3.3, e instalarlo en distribuciones o tarjetas gráficas que no tengan soporte para esta dependencia, como CentOS 6, no permitirán que el programa instale correctamente.

ANEXO 2. METODOLOGIA DE PROCESAMIENTO

El cálculo de medidas de conectividad anatómicas a partir de imágenes de DTI, depende críticamente de la metodología seleccionada. En la actualidad, existen numerosas herramientas para obtener los tractos en el cerebro (tensor, doble tensor, ...) y también para el cálculo de medidas de conectividad tales como fracción de anisotropía, difusividad radial y otras. Los resultados obtenidos con métodos diferentes, con mucha frecuencia no son comparables.

La situación es más complicada cuando se analizan imágenes de lactantes, en las cuales fallan la mayoría de los métodos que funcionan en imágenes de adultos.

En este trabajo hemos elaborado una metodología que funciona de manera adecuada en imágenes de lactantes, y que se basa en las metodologías más aceptadas en la actualidad, que producen los resultados más confiables para el cálculo de medidas de conectividad en los lactantes.

Esta metodología ha sido elaborada en este trabajo en forma de un conjunto de instrucciones (script), que pueden ser ejecutadas desde la línea de comandos de alguna distribución del sistema operativo Linux, sobre el cual han sido desarrollados los programas que utilizamos.

La idea ha sido automatizar y estandarizar el procesamiento de las imágenes, de manera que el usuario no necesite un conocimiento profundo ni del sistema operativo Linux, ni de los sistemas de cálculo que se utilizan. De esta manera se logra que los resultados obtenidos en esta tesis sean fácilmente reproducibles en investigaciones posteriores y que quede encapsulada de manera clara y concisa, el conjunto de instrucciones utilizadas, que permitieron llegar a dicho resultado, cumpliendo con los conceptos de investigación reproducible.

El script realiza todo el procesamiento de manera automática, sin intervención humana, lo que además significa un ahorro de tiempo en la manipulación de interfaces usuario. Además del ahorro de tiempo, se evitan errores humanos en la manipulación del medio ambiente, la configuración de parámetros y la selección de la opción correcta.

Para poder utilizar este script, el usuario deberá tener definidas las siguientes variables de entorno:

```
# Para FSL 5.0.10
```

```
FSLDIR=/home/$USER/bin/fsl
```

```
. ${FSLDIR}/etc/fslconf/fsl.sh
```

```
PATH=${FSLDIR}/bin:${PATH}
```

```
export FSLDIR PATH
```

```
# Para Slicer 4.8.0
```

```
export PATH="/home/$USER/bin/slicer:${PATH}"
```

```
# ANTs PATH
```

```
export ANTSPATH=/home/$USER/bin/ants/
```

```
export PATH=${ANTSPATH}:${PATH}
```

```
# Para TEEM – instalación manual, compilado para la maquina
```

```
export PATH="/home/$USER/bin/teem:${PATH}"
```

```
# Para DTIPrep – PATH
```

```
export PATH="/home/$USER/bin/dtiprep:${PATH}"
```

Este script ha sido desarrollado para trabajar en la siguiente configuración:

CentOS 7 (cualquier version, actualmente 3.10.0-957.12.1.el7.x86_64)

GNOME 3.x (se usó la versión 3.28.2)

El script está escrito para el procesador de comandos “bash”, de Linux, que generalmente se ejecuta en una ventana de texto, en la cual el usuario escribe los comandos. Es compatible con distribuciones basadas en Linux y con las aplicaciones previamente descritas incorporadas en las variables de entorno. Sin embargo, es necesario enfatizar que este script no es autoconfigurable, es decir, cada persona que lo utilice con una distribución o configuración diferente deberá comprobar, previo a su uso, que el mismo se ajuste a su configuración y distribución específica. Algunas imágenes DICOM provenientes de resonadores específicos no tienen un formato estándar y podrían necesitar ajuste. De igual manera, podría ser necesario configurar determinadas variables de entorno al script. Esto puede ser solucionado a futuro una vez que se adapte este script al lenguaje Python y se pueda hacer autoconfigurable.

El script comienza verificando que haya sido correctamente llamado, con los parámetros correctos en la línea de comandos. En caso de encontrar errores, emite los mensajes de ayuda correspondientes y detiene la ejecución del script.

```
set -e

if [ $# -lt 2 ]
then
    echo "This script requires at least 2 arguments - input first, be it a DICOM folder, a .nii, or a .mif
file (-i DICOMFOLDER/ or -i series.nii), then an output filename with the file extension desired put explicit
in its name (e.g. -o result.mif or -o result.nii) using the -o parameter. \n Optional parameters are -q 1 for
Quiet Mode (no output printed on console), -cuda 1 to use the EDDY current correction binary optimized
for Nvidia CUDA cards, and -m for using your own brain mask (e.g. -m mymask.nii)"

    exit $_BADARGS
fi
```

set -ese encarga de salir del script en el momento que cualquier paso mande un mensaje de error. El primer condicional explica el uso del script en caso de usar parámetros incorrectos.

```
nomask='No mask supplied'
cuda=0
WORKDIR=`pwd`
SCRIPTDIR=/home/jbosch/Documents/WORKDIR/script
tempfolder=temp$RANDOM
mkdir $tempfolder
cd $tempfolder
WORKDIRTEMP=`pwd`
```

Aquí se establecen variables de entorno para procesar el script. nomask es informativo. cuda permite usar la versión cuda del script dwipreproc, que reduce el tiempo de procesamiento por al menos 600% el tiempo que le toma al binario normal usando una tarjeta gráfica Nvidia de mediano rango.

WORKDIR usará el directorio desde donde fue invocado el script como directorio raíz. SCRIPTFOLDER es una ubicación fija, donde deben estar ubicados este script y aquellos complementarios que serán mencionados. tempfolder crea un directorio de trabajo temporal, donde se colocarán todos los archivos finalizados y en procesamiento y, en caso de fallar el script, pueden ser fácilmente eliminados para liberar espacio, o rescatados para continuar el proceso desde donde ocurrió la falla.

```
while [ "$1" != "" ]; do
case $1 in
-i | --input )    shift
                  input=$1
                  ;;
-o | --output )  shift
                  output=$1
                  ext="{output##*}"
                  ;;
-m | --mask )    shift
                  mask=./$1
                  nomask=$mask
                  ;;
-c | --cuda )   shift
```

```

                                cuda=1
                                ;;
                                -q | --quiet )    shift
                                    q="-quiet"
                                ;;
                                -h | --help )    usage
                                    exit
                                ;;
                                * )            usage
                                    exit 1
                                esac
                                shift
                                done

```

Esta parte del script es la parte operativa donde meterá en forma de variables los parámetros ingresados para procesar.

```

outx=$output
export outx=$outx
export WORKDIRTEMP=$WORKDIRTEMP
export WORKDIR=$WORKDIR
export SCRIPTDIR=$SCRIPTDIR
printf "$outx\n$WORKDIRTEMP\n$WORKDIR\n$SCRIPTDIR" > vars.txt

```

Estos comandos mandarán las variables de entorno locales actuales a variables globales con el comando export. Dado que este script depende de otros scripts que invocan otra instancia de bash, las variables ingresadas no se heredan del proceso original, por lo que, al hacer las variables globales, se vuelven disponibles para todas las instancias de bash, y no solo para la instancia principal.

```

                                echo
                                if [ $cuda == 1 ]; then
                                    eb="CUDA"
                                    cb="-cuda"
                                else
                                    eb="OpenMP"
                                fi

```

[eb] es solo el string para identificar en forma de texto el tipo de binario que se usará para el programa eddy, de fsl. [cb] es la opción a anexarse al comando dwipreproc.

```

                                if [[ $q != " " ]]; then
                                    echo "QUIET MODE SELECTED - NO OUTPUT WILL BE DISPLAYED"
                                fi

                                echo "Input filename and path: $input"
                                format=$(mrfinfo -quiet -format ../$input)
                                echo "Input file format: $format"
                                echo "Output filename: $output"
                                echo "Extension selected: $ext"
                                echo "Mask used: $nomask"
                                echo "EDDY binary type: $eb"
                                echo

```

Estas líneas son informativas de los parámetros seleccionados, para corroborar que los datos ingresados son correctos.

```
if [[ $ext == "nii" ]]; then
    fslgrads="-export_grad_fsl ${output%.*}.bvec ${output%.*}.bval"
    usefslgrad="-fslgrad ${output%.*}.bvec ${output%.*}.bval"
    bvec=${2%.*}.bvec
    bval=${2%.*}.bval
fi
```

Estos parámetros se emplean en caso de que el usuario quiera sus datos en formato NifTI (.nii), los cuales requieren que, una vez convertido de DICOM a NifTI, estén siempre disponibles los archivos .bvec y .bval de las imágenes de difusión, que indican los gradientes de difusión y difusión ponderada, respectivamente

```
echo "Executing QC with DTIPrep..."
```

```
gradtemp="-export_grad_fsl ${output%.*}.bvec ${output%.*}.bval"
mrconvert -quiet $WORKDIR/*_DTI_medio $WORKDIRTEMP/VOLUME.nii $gradtemp
```

Esta primera conversión garantiza que las imágenes de difusión se conviertan a NifTI, para que posteriormente se conviertan al formato .nrrd, que DTIPrep requiere para poder hacer el análisis de control de calidad de la imagen de difusión.

```
$SCRIPTDIR/./initconv.sh
```

El script `initconv.sh` será explicado más adelante. Esto proporciona un entorno para el shell actual para poder trabajar con DTIPrep en su modalidad de línea de comandos. DTIPrep requiere el entorno que Slicer usa para poder trabajar. DTIPrep fue diseñado para ser usado principalmente como GUI, no como línea de comando; por este motivo, el invocar el programa por línea de comandos no prepara el entorno de Slicer como lo hace el GUI. Este script debe ser adaptado a la distribución en la que se esté trabajando de forma obligatoria, de lo contrario, puede ocasionar problemas.

```
DTIPrep -d -c -p ./test.xml -w $WORKDIRTEMP/VOLUME.nrrd -f .
awk '/whole/ { print $0 }' $WORKDIRTEMP/VOLUME_QCReport.txt | awk '$2 ~ "^[0-9][0-9]*$" { print $2 }'
| sed 's/, [0-9]*, $/\n/' > $WORKDIRTEMP/ufilter.txt
uniq $WORKDIRTEMP/ufilter.txt $WORKDIRTEMP/filter.txt
```

Este comando inicia el protocolo estandar de DTIPrep (ver documentación de DTIPrep para profundizar el significado de cada *flag*). La información es enviada a un archivo de texto, donde `awk` analiza por el string "whole", que marca las direcciones del gradiente con errores imposibles de reparar de la imagen de difusión. Usando `sed` y `uniq` (para borrar duplicados), se envía solo el listado de las direcciones con errores al archivo `filter.txt`.

```
nSlices=$(mrinfo $WORKDIR/*_DTI_medio/ -quiet | awk '/Dimensions:/ { print $0 }' | awk '{ print $8 }')
nSlices=`expr $nSlices - 1`
fSlices=$(awk 'END { print NR }' $WORKDIRTEMP/filter.txt)
sSequence=$(seq -s , 0 $nSlices)
cont=1
echo $sSequence > $WORKDIRTEMP/seq.txt
while [ $cont -le $fSlices ]; do
    curr=$(awk 'NR==$cont' $WORKDIRTEMP/filter.txt),
    fSequence=$(sed "s/$curr//1" $WORKDIRTEMP/seq.txt)
```

```

        echo $fSequence > $WORKDIRTEMP/seq.txt
        let cont=cont+1
done
echo "The following gradients were kept: " $fSequence
rm $WORKDIRTEMP/seq.txt
rm VOLUME*

```

Esta porción solo alinea el listado en filter.txt en una variable para anexarla al comando de mrconvert, mediante sed y awk. Este comando requiere ser optimizado. El objetivo es adquirir el número de direcciones de la imagen de difusión con mrinfo y asignarlo a [nSlices], enumerar del 0 a n-1 las direcciones, y quitar las direcciones malas listadas en filter.txt en una variable [fSequence], donde se enlisten todas las direcciones de buena calidad en el siguiente formato: 0,1,2,3,...n-1. Adicionalmente, borra todos los archivos que no se usarán.

ADDENDUM= DTIPrep es una aplicación con poco mantenimiento y soporte del desarrollador, y poco flexible. Se puede optar por otra herramienta para realizar control de calidad si es que existe.

```

mrconvert $q $WORKDIR/*DTI_medio $WORKDIRTEMP/0_dti.$ext.gz -coord 3 $fSequence $fslgrads

```

Este comando convierte de DICOM al formato deseado por el usuario, eliminando las direcciones no deseadas.

```

dwidenoise $q 0_dti.$ext.gz 1_denoise.$ext.gz $usefslgrads

```

```

if [[ $mask == "" ]]; then
    mask=m_mask.$ext.gz
    echo
    echo "Mask not provided; masking with clean_scale 2 as standard..."
    echo
    dwi2mask $q $usefslgrad 1_denoise.$ext.gz $mask
fi

```

Este comando invoca dwidenoise para corrección de ruido en la imagen, usando los parámetros dados en el comando inicial.

```

dwipreproc $cb $q $usefslgrad -rpe_none -pe_dir AP 1_denoise.$ext 2_preproc.$ext

```

Este comando invoca dwipreproc con el binario especificado (OpenMP por defecto). Si se pretende usar el binario CUDA, se debe cerciorar el usuario que esté instalado este binario en el directorio de fsl. Cabe remarcar que este comando es capaz de corregir deformidades geométricas que ocurren por efectos magnéticos, si la imagen contiene información de codificación de fase.

```
dwibiaschild $q -mask $mask $usefslgrad -ants 1_denoise.$ext.gz 3_bias.$ext.gz
```

dwibiaschild es una modificación del script dwibiascorrect, añadiendo en el comando de N4BiasFieldCorrection del script original la opción -c [50x50, 0.000001], que es un valor ajustado al tamaño menor del cráneo de un lactante que permite una homogenización correctiva de los efectos del campo magnético más eficiente que si se usan los parámetros de un adulto.

```
dwitensor -mask $mask 3_bias.$ext.gz $usefslgrad t_tensor.$ext.gz $q  
tensor2metric t_tensor.$ext.gz -fa fa.$ext.gz -ad ad.$ext.gz -rd rd.$ext.gz -vector vector.$ext.gz $q
```

Ambos comandos computan los tensores de la imagen de difusión, y proveen mapas estadísticos de fracción de anisotropía, difusividad radial, difusividad axial, y mapa vectorial.

```
5ttgen fsl $WORKDIR/*_Cor_T1_* 5tt.nii.gz $q
```

Genera una segmentación de los 3 tejidos principales a partir de una imagen T1. La sección {*_Cor_T1_*} usa el formato local de los archivos DICOM, y debe ser ajustado al formato de la serie de estudio.

```
dwi2response dhollander 3_bias.$ext.gz $usefslgrad sfwm_res.txt gm_res.txt csf_res.txt -mask $mask $q
```

Este comando hace la respuesta de función para los tres tipos de tejido que llega a detectar este script. Este comando hace una segmentación cruda de sustancia blanca, gris y líquido cefalorraquídeo sin información de una imagen anatómica T1. Si se cuenta con una imagen 5tt, se puede cambiar el comando de dhollander a msmt_5tt, y proveer la imagen para una segmentación más precisa.

```
dwi2fod msmt_csd 3_bias.$ext.gz $usefslgrad -mask $mask sfwm_res.txt sfwm_fod.mif.gz gm_res.txt  
gm_fod.mif.gz csf_res.txt csf_fod.mif.gz $q
```

Esto genera la distribución de orientación de fibras (FOD) a partir de las funciones de respuesta generadas en dwi2response, para cada uno de los 3 tejidos principales.

```
result=${output%.*}  
mkdir ../$result  
mv ../$tempfolder ../$result
```



```
# mv $mask ../$result
#if [[ $fslgrads != "" ]]; then
#     mv $bvec ../$result
#     mv $bval ../$result
#fi

# mv ../$tempfolder ../csd_data
```

Este comando se encarga de limpiar archivos temporales y de reorganizar todo en un solo folder.

MODO DE EMPLEO

Solo se requiere invocar el script para que automáticamente procese todos estos comandos, de la siguiente forma:

```
./process_gz.sh -i 008_DTI_medio -o nombre_de_archivo.mif
```