



Benemérita Universidad Autónoma de

Puebla

Facultad de Ciencias Físico

Matemáticas

Estudio Volumétrico Y Conectivo Del Cerebro Mediante Resonancia  
Magnética En Pacientes Con Esquizofrenia

Tesis presentada al

**Colegio de física**

como requisito para la obtención del grado de

**Licenciado en Física Aplicada**

presentada por

Francisco Polito Haro

asesorada por

Dr. Benito De Celis Alonso

Dr. Javier Miguel Hernández López

Puebla, Pue.

Abril 2021

Estudio Volumétrico Y Conectivo Del Cerebro  
Mediante Resonancia Magnética En Pacientes Con  
Esquizofrenia

Tesis

**Francisco Polito Haro Dr. Benito de Celis Alonso**  
**Dr. Javier Miguel Hernández López**



**HOJA EN BLANCO INTENCIONALMENTE**

A mis padres por el apoyo todo el tiempo, sus  
consejos, y por no rendirse conmigo.

A todos los que me apoyaron y creyeron en mí.

Para ellos es esta tesis, pues es a ellos a quienes  
se las debo por su apoyo incondicional.

**HOJA EN BLANCO INTENCIONALMENTE**

## Agradecimientos

Agradezco a la Facultad Físico matemáticas de la BUAP, por todos los años de enseñanza, el apoyo brindado en todos los proyectos, y por la guía que me dio en los primeros pasos para adentrarme a la ciencia y a la física. A todo el personal docente, técnico y administrativo, así como sus investigadores por las enseñanzas, el apoyo y la amistad prestada.

El amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que día a día mis padres se preocuparon por mi avance y desarrollo de esta tesis, es simplemente único y se refleja en la vida de un hijo. Gracias a mis padres por ser los principales impulsores de mis sueños, gracias por confiar en mí y en mis expectativas, a mi madre por estar pendiente de mi cada día, a mi padre por desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, gracias a los dos por cada una de sus palabras y consejos que me guiaron durante mi vida. A mi hermana por su confianza y ayuda.

Gracias a Toño y Josué por apoyarme cuando ya no podía más con la tesis, sus consejos y sus regaños. A Job por sus enseñanzas en el Matlab, y la paciencia que me tuvo.

A ti Denisse, por el apoyo que me brindaste y la ayuda en todas las cosas que no sabía de medicina, porque tu creíste en mí, por ti este estudio.

Esta etapa llega a su fin, y no habría sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia entera, de mis amigos, de mis colegas, con quienes compartí experiencias e historias que hicieron mi estancia en la facultad más amena y tranquila, y que siempre tendré en mi memoria.

A Ney, porque aún en momentos difícil, me apoyo diariamente y no me dejó tirar la toalla ni un centímetro, y siempre dar más y más.

Finalmente agradezco al Dr. Benito De Celis Alonso y al Dr. Javier Miguel Hernández López; por la motivación, las enseñanzas, su gran paciencia conmigo y la atinada guía en el desarrollo de este trabajo, así como sus consejos para mejorar continuamente.

Estas líneas no existirían sin ninguno de usted, por ello muchas gracias, buena mar y mejores vientos.

**HOJA EN BLANCO INTENCIONALMENTE**

“Una casa puede estar hecha de piedras, pero las piedras solas no hacen una casa. De la misma forma, la ciencia está hecha de un conjunto de datos, pero la sola colección de datos no hace la ciencia” (Louis Sokoloff).

**HOJA EN BLANCO INTENCIONALMENTE**

# Índice General

<b><u>Agradecimientos</u></b> .....	<b><u>VI</u></b>
-------------------------------------	------------------

<b><u>Resumen</u></b> .....	<b><u>XII</u></b>
-----------------------------	-------------------

<b><u>1 Capítulo I</u></b> .....	<b><u>1</u></b>
----------------------------------	-----------------

1.1 Presentación del Problema/ Justificación .....	1
1.2 Objetivo del trabajo .....	2
1.3 Objetivos secundarios del trabajo .....	2
1.4 Resumen de Capítulos .....	3

<b><u>2 Marco Teórico</u></b> .....	<b><u>4</u></b>
-------------------------------------	-----------------

2.1 Resonancia magnética .....	4
2.1.1 Aspectos Físicos De La Resonancia Magnética .....	4
2.1.2 La Excitación Nuclear Causada Por Un Pulso Electromagnético .....	12
2.1.3 La Relajación Del Spin Nuclear.....	13
2.2 Imágenes ponderadas por densidad.....	15
2.3 Imágenes ponderadas en T1 .....	15
2.4 Imágenes ponderadas en T2 Y T2* .....	17
2.5 Potenciamiento de imágenes en T1, T2 y T2*.....	19
2.6 Imagen por Resonancia magnética Funcional (IRMf) .....	21
2.6.1 Técnica BOLD.....	22
2.7 Fisiología y Anatomía del encéfalo .....	24
2.7.1 Las Células Nerviosas .....	24
2.7.2 Anatomía Y Fisiología Del SNC.....	25
2.8 La esquizofrenia .....	29
2.8.1 Fisiopatología De La Esquizofrenia .....	30
2.8.1.1 Resonancias magnéticas funcionales en Esquizofrenia .....	30
2.8.2 IMRF En Estado De Reposo (RS-IMRf) En Esquizofrenia .....	31
2.9 SPM (Statical Parametric Mapping) .....	33
2.10 CONN (Caja de Herramientas de conectividad Funcional) .....	34
2.10.1 Preprocesamiento De Imágenes .....	35
2.10.2 Eliminación De Ruido Por Defecto .....	37

<b><u>3 Metodología</u></b> .....	<b><u>38</u></b>
-----------------------------------	------------------

3.1	<i>Procedimiento de recolección de datos</i> .....	38
3.2	<i>Secuencia de IRMf</i> .....	38
3.3	<i>Hardware</i> .....	39
3.4	<i>Software</i> .....	39
3.5	<i>Procesamiento de imágenes y estudio estadístico</i> .....	39
3.6	<i>Eliminación de ruido por defecto</i> .....	43
3.7	<i>Estudio funcional y de conectividad</i> .....	44
3.8	<i>Análisis volumétrico</i> .....	48
<b>4</b>	<b><u><i>Resultados</i></u></b> .....	<b>49</b>
4.1	<i>Actividad BOLD</i> .....	49
4.2	<i>Conectividad Cerebral</i> .....	52
4.3	<i>Volumen cerebral</i> .....	59
<b>5</b>	<b><u><i>Discusión Y Conclusiones</i></u></b> .....	<b>63</b>
5.1.1	<i>Actividad Bold</i> .....	63
5.1.2	<i>Conectividad Cerebral</i> .....	63
5.1.3	<i>Volumen Cerebral</i> .....	64
5.2	<i>Trabajo a futuro</i> .....	64
5.3	<i>Conclusiones</i> .....	64
<b>6</b>	<b><u><i>Referencias</i></u></b> .....	<b>65</b>
<b>7</b>	<b><u><i>Listado de imágenes</i></u></b> .....	<b>70</b>
<b>8</b>	<b><u><i>Listado De Tablas</i></u></b> .....	<b>72</b>
<b>9</b>	<b><u><i>Apéndices</i></u></b> .....	<b>73</b>
	<i>APÉNDICE A</i> .....	73
	<i>APÉNDICE B</i> .....	74
	<i>APÉNDICE C</i> .....	75
	<i>APÉNDICE D</i> .....	76
	<i>APÉNDICE E</i> .....	80

## RESUMEN

Desde su descubrimiento hasta tiempos actuales, se ha considerado la esquizofrenia como un tema importante de estudio neuropsiquiátrico. El saber qué causa tal anomalía desde el punto de vista tanto neurológico como psiquiátrico es un tema aun abierto y de amplio interés. Profundizar en el conocimiento de dicha anomalía ha motivado el presente trabajo enfocado en el uso de estudios de neuroimagen obtenidos a través de resonancia magnética, que han logrado visualizar alteraciones estructurales y funcionales importantes entre pacientes sanos y enfermos.

En el presente trabajo se tuvieron dos grupos de pacientes (de control, esquizofrénicos), a los cuales se les tomaron imágenes médicas funcionales, así como imágenes anatómicas, cerebrales. Estas imágenes fueron analizadas con SPM<sub>12</sub> y CONN TOOL BOX, esto para poder encontrar la conectividad y actividad en las distintas zonas cerebrales, así como el tamaño cerebral. Por último, se realizó una evaluación para comparar las diferencias entre cada grupo respecto a su conectividad y volumen cerebral, usando el software libre de VoltBrain.

# 1 Capítulo I

## 1.1 Presentación del Problema/ Justificación

EL uso de la resonancia magnética (MRI) se ha ido extendiendo con el pasar de los años. Su uso se ha vuelto importante en varias áreas, pero sobre todo para la detección y seguimiento de enfermedades. Desde su descubrimiento hasta nuestra época, la resonancia magnética ha ido evolucionando, mejorando función, contraste y calidad. El hecho de que esta herramienta no use radiación ionizante, su nitidez con tejidos blandos y que no necesita ningún medio de contraste especial para obtener contraste, la ubica como una de las mejores técnicas de imagen.

Para poder abordar el funcionamiento de la imagen de Resonancia Magnética Funcional (fMRI por sus siglas en inglés), debemos tener conocimientos claros sobre la Imagen por Resonancia Magnética Nuclear o Convencional, dado que la fMRI es un estudio aún nuevo (1986) dentro del ámbito médico y físico, el cual mide los pequeños cambios que se presentan en la actividad sanguínea del cerebro. Dentro del aspecto clínico-neuropsicológico como el de neurociencias, el uso de fMRI como herramienta de adquisición de datos se ha popularizado y se ha vuelto sumamente importante. Para el área clínica, esta técnica es utilizada principalmente para localizar regiones activas funcionales, tales como las correspondientes a los desarrollos motores y de lenguaje. Gracias a la fMRI se ha podido corroborar, extender o rechazar teorías sobre el funcionamiento cerebral. La rápida evolución de esta técnica en el área clínica y de investigación ha generado que se desee conocer sus ventajas, sus limitaciones y sus alcances con el fin de llegar a conclusiones más apropiadas y objetivas. Y para esto es primordial el conocer cómo se adquieren, generan y tratan las imágenes con el fin de prevenir errores comunes en cuanto a su interpretación y estudio.

Por otra parte, se sabe que esquizofrenia es un trastorno mental psicótico grave, el cual produce alteraciones en la percepción de la realidad, comúnmente alucinaciones, dificultad de comunicación y depresión, entre otros síntomas y complicaciones. El estudio de la esquizofrenia se ha enfocado en la conducta, así como la psicosomática de los sujetos que padecen esta enfermedad, dando con esto algunos diagnósticos incompletos o no precisos. Los estudios esquizofrénicos en la actualidad son netamente basados en test de conducta y psicosomáticos, esto

conlleva a que el diagnóstico sea incompleto. Por esto es importante la implementación de un auxiliar para el diagnóstico psiquiátrico-médico. El uso de imágenes en tiempo real y conocer la actividad cerebral y su cambio de volumen que desarrollan los pacientes con problemas mentales ayudara en acercarse más a la raíz del problema. Ante esta situación, la precisión en el conocimiento, evolución, desarrollo y tratamiento de una enfermedad mental es fundamental, para llevar un procedimiento mejor, en el uso de fármacos y terapia necesaria para mejorar el ambiente social y personal del paciente. Un buen diagnóstico ante una enfermedad conlleva a un tratamiento adecuado para esta.

Dado que el diagnóstico esquizofrénico está basado en entrevistas y observación del comportamiento, el uso de la fMRI dentro de estos pacientes ayudara de manera significativa para la confirmación del padecimiento, y la aplicación de un tratamiento óptimo.

## **1.2 Objetivo del trabajo**

Estudiar neuroimágenes obtenidas por resonancias magnéticas, para comprender mejor anomalías estructurales y funcionales notables dentro de pacientes con esquizofrenia en comparación con los grupos de control.

## **1.3 Objetivos secundarios del trabajo**

- Identificar características relevantes en el cerebro, para encontrar similitudes en pacientes futuros.
- Analizar las áreas activas del cerebro y verificar las diferencias entre pacientes sanos con pacientes diagnosticados con esquizofrenia.
- Diferenciar el volumen cerebral entre cada grupo para poder denotar una relación actividad-volumen.
- Evaluar el uso significativo de la fMRI para seguimiento de la enfermedad y encontrar un tratamiento adecuado.

## 1.4 Resumen de Capítulos

Este trabajo consta de los siguientes capítulos:

*CAPITULO I: Justificación y Objetivo de la investigación. Se establecen los aspectos formales relacionados con el tema de estudio y la finalidad de la investigación.*

*CAPITULO II: Marco Teórico, se presentan los antecedentes y hechos históricos dentro de la resonancia magnética y la resonancia magnética funcional, el funcionamiento del software, la fisiología y anatomía del cerebro, así como los antecedentes de la esquizofrenia y su desarrollo.*

*CAPITULO III: Metodología, se brinda el proceso seguido para la obtención de datos, el análisis y descripción del método llevado a cabo durante el estudio de la fMRI.*

*CAPITULO IV: Resultados, se muestra la información obtenida durante la investigación, las imágenes, tablas y gráficos.*

*CAPITULO V: Discusión y conclusiones, dado los datos obtenidos, se describen las conclusiones a las que se llegaron. También se comentan limitaciones del trabajo, así como trabajo a futuro.*

## 2 Marco Teórico

### 2.1 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es una técnica transversal que ha ido evolucionando gracias a los numerosos aportes de diversas áreas de conocimiento que van desde las ciencias experimentales clásicas hasta ciencias de la salud o tecnológicas. Fue descrita en el año 1946 de manera simultánea e independiente dos los investigadores Bloch y Purcell, ambos consiguieron el Premio Nobel de 1952. El fenómeno consiste en activar núcleos en presencia de un campo magnético estable y en la aplicación de ondas electromagnéticas de radiofrecuencia en forma de pulsos, ocupando fenómenos cuánticos de resonancia magnética.[1]

#### 2.1.1 Aspectos Físicos De La Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones y los núcleos atómicos con un número impar de protones ( $Z$ ) y/o un número impar de neutrones ( $N$ ) pueden absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético. La RM aprovecha los núcleos de hidrógeno  $H^1$  encontrados en las moléculas de agua en el cuerpo humano.

Ya que los núcleos absorben la energía de radiofrecuencia (RESONANCIA), estos al tener exceso energético lo devuelven mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia (RELAJACIÓN). Cuando esto ocurre se induce una señal eléctrica la cual es captada en una antena receptora con la que se puede obtener una imagen. [2].

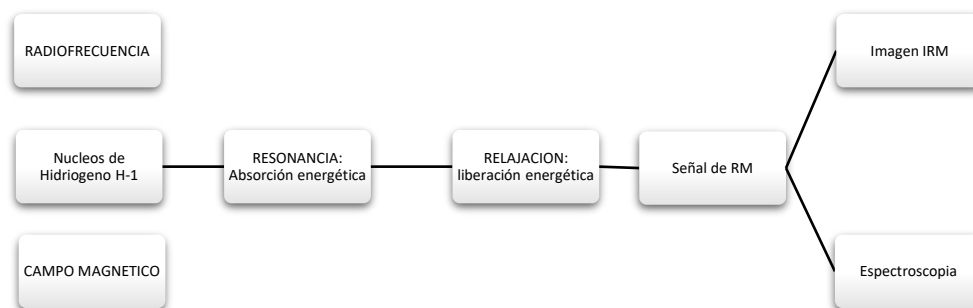


Figura 2-1 Esquemización del proceso para obtención de la señal e imagen

Una propiedad intrínseca que tienen los objetos cuánticos se llama espín. Este apareció en los experimentos de Stern-Gerlach, en 1922 como un efecto puramente cuántico. Posteriormente, durante el desarrollo de la teoría cuántica de campos se demostró que aparece de forma directa al conjuntar mecánica cuántica con relatividad especial. Se sabe que los electrones que circulan por una bobina generan un campo magnético en una determinada dirección y esto de manera análoga los electrones de un átomo circulan alrededor del núcleo generando así un campo magnético el cual está asociado con un momento angular el cual puede ser descrito mediante el número cuántico de espín que puede tomar valores de  $+1/2$  y  $-1/2$  y se denota habitualmente por la letra S [3]

La adquisición de imágenes por resonancia magnética está basada en el uso de los átomos de hidrogeno, el cual se le asocia un numero cuántico de espín que le corresponde:

$$S_H = \frac{1}{2} \quad (2-1)$$

Los núcleos eléctricamente cargados,  $S \neq 0$ , son los que dan lugar a un campo magnético. Para esto es conveniente definir un minúsculo dipolo magnético, el cual producirá el mismo campo que el núcleo al girar. Cada isotopo tiene un momento magnético  $\mu$  que se puede asimilar a un núcleo pivotante el cual dependerá de la distribución de cargas y del momento angular mecánico,  $\mu$  es nulo cuando el núcleo no pivota,  $S=0$ .

Para describir mejor las propiedades magnéticas del núcleo, relacionaremos el momento magnético  $\mu$  con el momento angular  $\rho$ :

$$\mu = \gamma\rho \quad (2-2)$$

Donde  $\gamma$  se le denomina a la relación giromagnética. Otra propiedad magnética asociada al espín S es el momento eléctrico cuadrupolar, que es la medida de la esfericidad de la distribución de las cargas eléctricas que existen alrededor del núcleo. Esto es importante, ya que, si la distribución es esférica e isotrópica, el momento eléctrico cuadrupolar es nulo. Únicamente los núcleos con espín  $S \geq 1$  poseen un momento eléctrico cuadrupolar.

Existen diferentes tipos de núcleos, los cuales clasificaremos en tres grupos: Esfera que no pivota, esfera que pivota y elipsoide que pivota. Para resonancia magnética los que nos interesa

son los esféricos que pivotan (Figura 2-2), tales como son los isotopos de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  los cuales poseen un espín de  $S = \frac{1}{2}$ , momento angular  $\rho = \frac{1}{2}\hbar$ , momento magnético  $\mu \neq 0$ , momento cuadrupolar,  $Q=0$  [4].

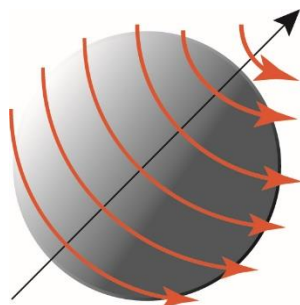


Figura 2-2 Núcleo esférico que pivota

Si imaginamos los núcleos de  $\text{H}^1$  como pequeñas esferas girando en sí mismas, y a este movimiento de rotación se le conoce como spinning, y dado que el núcleo posee una carga eléctrica, implica unas propiedades magnéticas que se representan por un vector  $\vec{u}$  el cual es llamado vector de momento magnético, y está orientado sobre el eje propio. Las propiedades mecánicas del movimiento de spinning se representan por un vector de spin  $\vec{s}$  que también es orientado sobre el eje propio. Estos dos vectores son dependientes el uno del otro para un núcleo determinado y se cumple que:

$$\vec{u} = \gamma \cdot \vec{s} \quad (2-3)$$

Donde  $\gamma$  es el cociente giromagnético nuclear que depende de la carga/masa. Posteriormente si colocamos el núcleo de  $\text{H}^1$  bajo un potente campo magnético,  $\vec{B}$ , el núcleo absorberá la energía de radiofrecuencia de una frecuencia concreta, y esto se le conoce como **Resonancia Magnética del núcleo de hidrogeno**. Esto implica dos estados energéticos:

- Un estado energético de menor energía (antes de la absorción energética)
- Un segundo estado energético de mayor energía logrado cuando el núcleo de H absorbe el valor concreto de la radiación.

A estos dos estados de energía le corresponden dos orientaciones respecto al campo magnético aplicado. Las dos orientaciones están fijadas por la mecánica cuántica que corresponde

a un Angulo de  $54.7^\circ$  del vector del momento magnético nuclear respecto al campo magnético. Existen dos posiciones respecto al campo magnético, en el sentido del campo (posición **UP** o estado menos energético) o en sentido contrario (posición **DOWN** o estado más energético) (Figura 2-3)

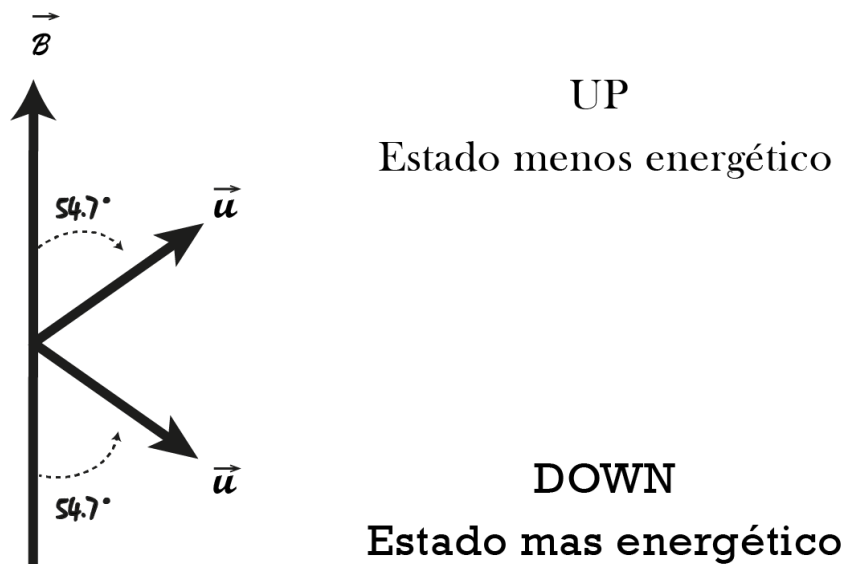


Figura 2-3. Posicion de los estados energeticos respecto al campo magnetico.

El movimiento del vector  $\vec{u}$  alrededor de  $\vec{B}$  se denomina movimiento de precesión [Figura 2-4]. Este movimiento únicamente se realiza sobre el núcleo en su propio eje sin ningún desplazamiento, y por tanto no existe una desestructuración molecular.

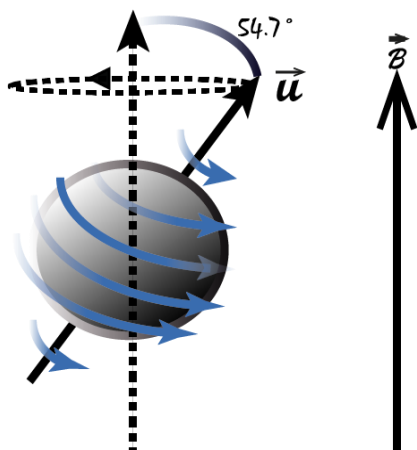


Figura 2-4. Movimiento de precesión del vector  $\vec{u}$  alrededor de  $\vec{B}$

El movimiento de precesión se realiza a una frecuencia llamada Frecuencia de precesión o de resonancia ( $f_p$ ) el cual es proporcional al valor del campo magnético percibido por el núcleo, que obedece a la ley fundamental de la resonancia magnética o ley de Larmor:

$$f_p = \gamma B / 2\pi \text{ (Hz)} \quad (2-4)$$

La ecuación de Larmor se puede expresar mediante la frecuencia angular de precesión  $\omega$  en radianes/segundos. Donde se puede relacionar  $\omega = 2\pi f$  quedando:

$$\omega_p = \gamma B \frac{\text{rad}}{\text{s}} \quad (2-5)$$

El campo magnético  $\vec{B}$  que percibe el núcleo, es la suma de tres posibles componentes:

- El campo magnético principal creado por el imán ( $B_0$ )
- Un segundo campo magnético mucho más pequeño del orden de  $10^{-3}$  respecto a  $B_0$ , añadido externamente el cual permite trabajar con la señal y que llamaremos campo magnético de los gradientes ( $\vec{B}_{GRAD}$ ).
- Un último campo magnético a nivel molecular de orden de  $10^{-6}$  respecto a  $B_0$  que podrá jugar un papel importante y es individualmente percibido por cada núcleo en función de la estructura bioquímica de su alrededor, al cual llamaremos campo magnético bioquímico ( $\vec{B}_{BIOQ}$ )

Entonces:

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{GRAD} + \vec{B}_{BIOQ} \quad (2-6)$$

La ley de LARMOR rige tanto en la absorción energética como en la emisión. Entendemos que si variamos  $\vec{B}_{GRAD}$  podemos hacer que las frecuencias durante estos procesos sean diferentes debido a que el núcleo absorbe energía a la frecuencia que le impone el campo magnético percibido

y con esto el mismo núcleo se relaja a la frecuencia impuesta por el campo magnético en su momento de relajación. Esta dependencia es fundamental en IRM ya que en esta se basa la selección del plano tomográfico como la codificación de la señal para la obtención de la imagen debido a la variación de  $\vec{B}_{GRAD}$  durante la relajación. Existe otro campo magnético aparte del externo el cual es percibido por los núcleos de forma individual en un momento determinado, en la extinción o relajación a un entorno bioquímico que implica también dispersión de frecuencias.

Dado que existen dos frecuencias posibles para los spines nucleares, el movimiento de precesión puede ser realizado en la dirección del campo magnético “UP” o en la dirección opuesta “DOWN” y en ambas el giro es el mismo. [Figura 2-5].

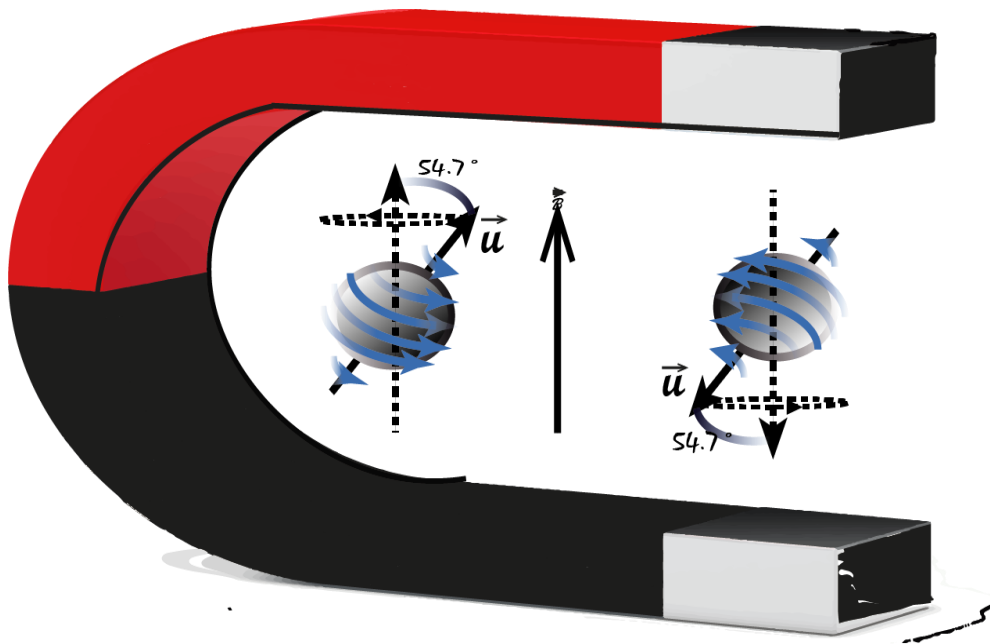


Figura 2-5. Interpretación del movimiento de los núcleos UP y DOWN

Los núcleos de  $H^1$  naturalmente están orientados al azar debido que están en ausencia de campos magnéticos [Figura 2-6]

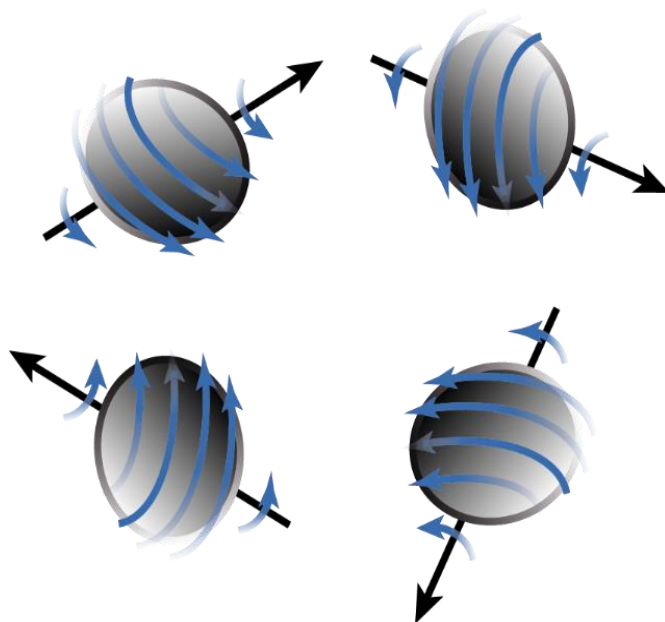


Figura 2-6 Orientación al azar de los spines de hidrogeno, sin la presencia del campo magnético

Al ser sometidos a un campo magnético, estos se ven obligados a realizar la precesión en dirección del campo inducido. [Figura 2-7]

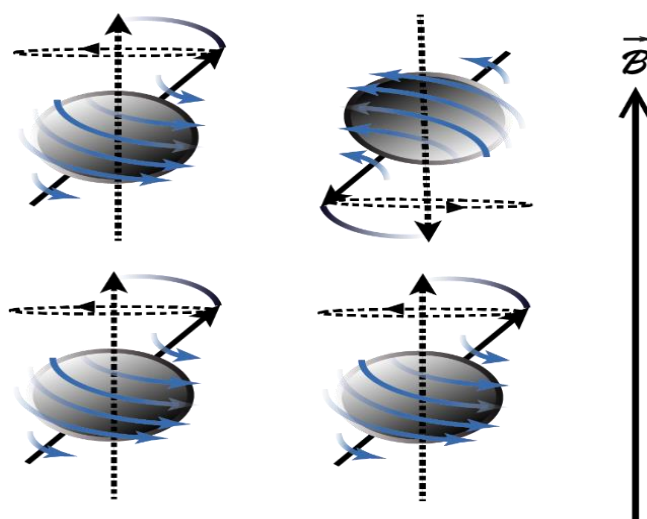


Figura 2-7. Movimiento de los spines de H tras inducir campo magnético

Como pueden existir dos posibles estados energéticos, los núcleos se reparten según la distribución de Boltzmann en equilibrio térmico. Esto da como consecuencia que existan más núcleos en la posición energética UP. La relación entre núcleos **UP** y núcleos **DOWN** está dada por:

$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = e^{\frac{\Delta E}{k_B T}} = e^{\frac{2\mu B_0}{k_B T}} \approx 1 + \frac{2\mu B_0}{k_B T} = \mathbf{1} + \frac{f(\gamma B)}{t} \quad (2-7)$$

Si centramos elementos de volumen de un paciente a un campo magnético  $B_0$ , la multitud de núcleos de  $H^1$  que contenga, se verán obligados a precesar y sus spines serán orientados con el campo magnético. Dado que existe un exceso de espines de menor energía (UP) nos da lugar a un vector de magnetización macroscópica ( $\vec{M}$ ), si este aumenta el cociente entre espines de mayor y menor energía aumentará y se obtendrá una señal mayor. Si tomamos un grupo de núcleos de  $H^1$  ordenados, obtenemos un elemento de volumen de cada paciente, al que denominaremos voxel. Los ordenadores únicamente interpretan una única señal proveniente de cada voxel, y esta señal es la resultante de todos los movimientos de precesión [Figura 2-8].

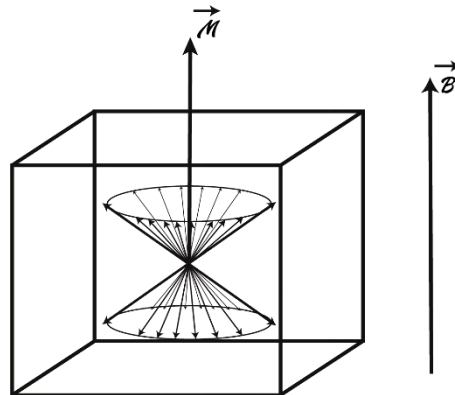


Figura 2-8 Esquema de un voxel. Se muestran la suma vectorial de los momentos magnéticos

Como resultado de la mayor abundancia en núcleos de menor energía, la magnetización del elemento de volumen  $\vec{M}$  tiene el sentido y la dirección de  $\vec{B}$ . El valor de  $\vec{M}$  dependerá de la diferencia de ambos estados energéticos, y por tanto se relaciona por el número de núcleos dentro del voxel, es decir la magnetización está relacionada con la densidad de núcleos en el voxel.

## 2.1.2 La Excitación Nuclear Causada Por Un Pulso Electromagnético

Si se coloca una antena de emisión, apuntando hacia un voxel con la máxima energía, y variamos las frecuencias de emisión, cuando la frecuencia de emisión y la frecuencia del movimiento de precesión se acoplan, los núcleos absorben energía, y a esto se le conoce como ENTRAR EN RESONANCIA. En el momento que los núcleos del voxel entran en resonancia, el vector  $\vec{M}$  se desplazará en forma de espirar, con respecto al campo magnético  $\vec{B}_0$ , con esto el extremo de  $\vec{M}$  se separará de su posición de equilibrio, generando así una esfera imaginaria, y este movimiento es llamada NUTACIÓN. [Figura 2-9]

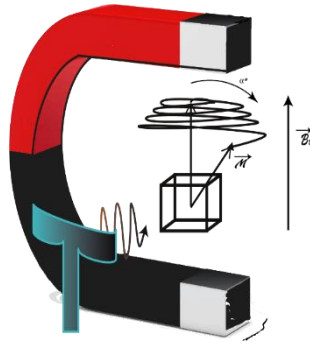


Figura 2-9 Movimiento de nutación del vector  $\vec{M}$  al emitir pulsos electromagnéticos.

Cada núcleo entra a una frecuencia de resonancia específica la cual es medida por la ley de Larmor en función del campo magnético externo percibido y de su entorno bioquímico. La emisión de pulsos electromagnéticos está dentro de un ancho de banda para que puedan entrar en resonancia los núcleos de  $H^1$  que nos interesan.[2]

El ángulo que se forma entre la posición de equilibrio y su separación es llamado ángulo de inclinación y será determinado por el ángulo  $\alpha^\circ$  y el valor dependerá principalmente de la potencia y el tiempo de emisión electromagnética. Esta tiende a durar microsegundos por lo que es denominada pulso electromagnético (PEM) y es cuantificado por el valor de  $\alpha^\circ$ . Si se da un pulso de  $90^\circ$  el vector de magnetización es desplazado sobre el plano x, y este se anulará. Aquí los estados UP igualan a los estados DOWN y aquí se habla de un estado de saturación el cual está

más saturado cuanto menor sea el componente longitudinal del vector de magnetización. Seguido del PEM los spines entran en fase, y a medida que el tiempo transcurre, los núcleos se desfazan dependiendo del campo magnético percibido individualmente.[2]

En resumen, un PEM provoca una disminución de la magnetización longitudinal y establece una nueva magnetización transversal, la cual aporta información sobre el contraste magnético en los tejidos y ser medida, con esto entonces, las imágenes por resonancia magnética son obtenidas enviando distintos pulsos electromagnéticos en intervalos separados, creando una secuencia de pulsos.

### 2.1.3 La Relajación Del Spin Nuclear

Una vez finalizado el PEM, los núcleos regresan a su posición inicial ocurriendo una liberación de energía. Al proceso anterior se le conoce como RELAJACIÓN, el cual, al finalizar ocasiona que la cantidad de núcleos del voxel energizados coincidan “UP/DOWN” con el equilibrio Boltzmiano. [2] [Figura 2-10]

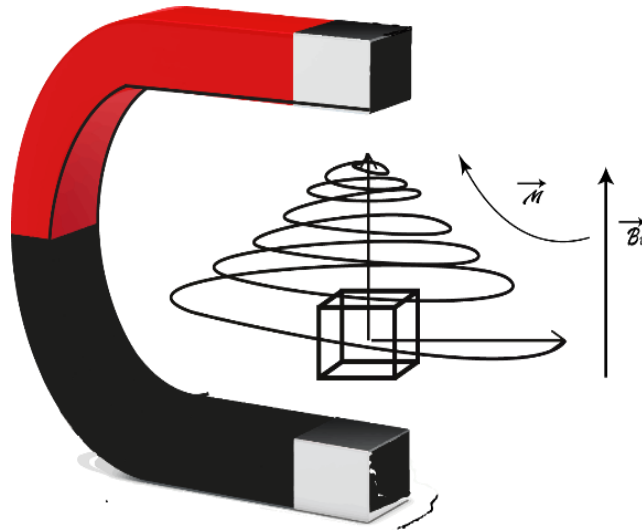


Figura 2-10. Movimiento del vector  $\vec{M}$  durante la relajación nuclear después de un PEM.

Al regresar a la posición de equilibrio, se producen modificaciones en el campo magnético, de aquí, de acuerdo con la ley de inducción de Faraday, se crea un voltaje y con este una señal, los cuales son recolectados mediante una antena receptora que obtendrá las imágenes en RM. La señal eléctrica recibida por la antena es conocida por Free Induction Decay (FID), esta última es una senoide amortiguada que estará impuesta por el valor del campo magnético durante el proceso de relajación. [Figura 2-11]

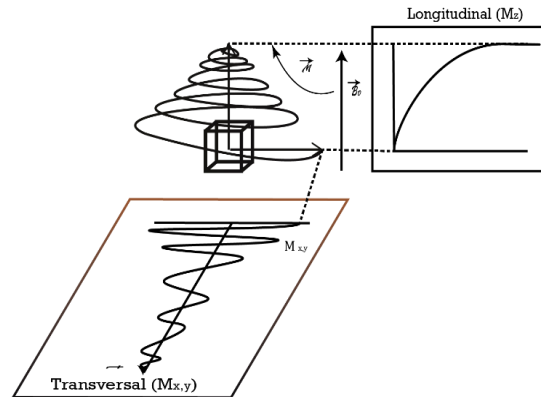


Figura 2-11. Ejes transversal y longitudinal del vector de magnetización  $\vec{M}$

Si dos o más voxels están inducidos por campos magnéticos diferentes cuando ocurre la relajación, estos producirían señales distintas, que pueden ser diferenciadas mediante un análisis que discrimine por frecuencias, tal cual es el análisis de Fourier. De esta manera al estudiar la señal de relajación, se obtiene información sobre densidad (D) de los núcleos  $H^1$  que existen en el voxel, así como información relacionada con el medio, llamados T1, T2 y T2\*, que se obtienen estudiando la relajación nuclear sobre los ejes longitudinal y transversal, y que se trataran separadamente en un apartado más adelante. [Figura 2-12][2]

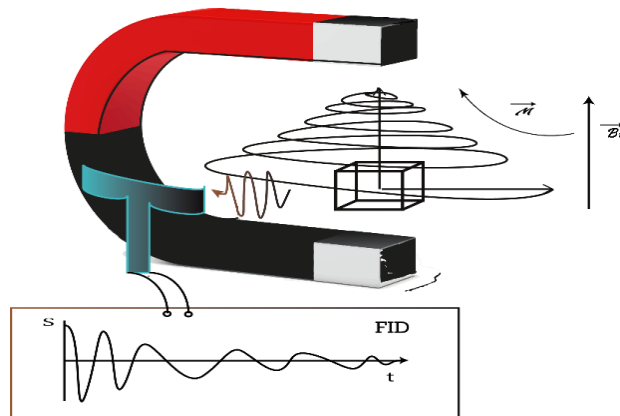


Figura 2-12. Obtención de la señal eléctrica producida por el cambio magnético

## 2.2 Imágenes ponderadas por densidad.

Resulta evidente que dos voxels con distintas densidades, tienen una magnetización distinta y como resultado, la señal será proporcional a sus densidades ( $D$ ). Con esto se afirma que la intensidad de la imagen es directamente proporcional a la densidad de los núcleos de hidrogeno. Si bien es cierto que no todos los núcleos de  $H^1$  del elemento entren en resonancia, los que precesan están dentro de la frecuencia impuesta por el campo magnético externo  $B_0$  más la suma de las variaciones de los otros núcleos. En contraste, los radicales H de  $-CH_3$  y  $-OH$  no cuentan con la misma frecuencia de precesión, por lo que, si se envía un solo PEM a una frecuencia que solo energice a los núcleos de  $-OH$ , la densidad medida por la FID será únicamente para el caso del agua, obteniéndose en consecuencia imágenes en escala de grises que pueden ser orientadas como se incluye en el APÉNDICE A. [2]

Estas imágenes se pueden obtener mediante envíos de pulsos de  $90^\circ$  separados por un Tiempo de Repetición (TR), el cual debe ser suficientemente largo para que se regrese al punto inicial. La secuencia de pulsos enviados, reciben el nombre de secuencia **saturación-recuperación** y está indicada por  $SR_{(TR)}$ . [2]

## 2.3 Imágenes ponderadas en T1

Cuando el vector de magnetización regresa a su valor inicial después de un PEM, se puede estudiar las variaciones respecto al tiempo de su proyección sobre el eje longitudinal ( $M_z$ ) al relajarse (relajación longitudinal), si este último llega al valor inicial de  $M$ , la relajación termina, y se tiene una idea de la rapidez con la que el núcleo alcanza nuevamente el estado base. [Figura 2-13].

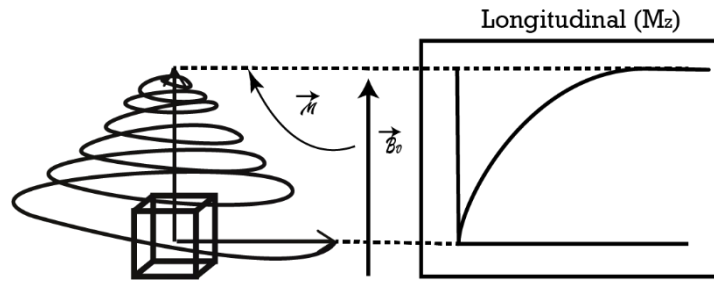


Figura 2-13. Forma de la proyección longitudinal del vector  $\vec{M}$ . Cuando la proyección alcanza el valor inicial, la relajación termina.

Al tiempo que le toma a la relajación longitudinal se le conoce como tiempo de relajación SPIN-RED, SPIN-LATEX, SPIN-PLASMA o Tiempo de relajación longitudinal (T1), es expresado en milisegundos, y toma la forma de una exponencial creciente como se ejemplifica en la Figura 2-14.

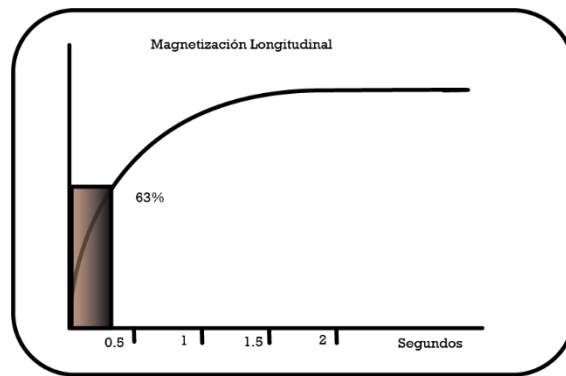


Figura 2-14. La velocidad de relajación T1 es representada mediante una curva exponencial. El eje vertical indica la cantidad de magnetización y el horizontal, el tiempo en segundos. El T1 de un tejido se define como el tiempo que tarda en recuperarse el 63% de la magnetización longitudinal

Para determinar T1, este puede escribirse matemáticamente por la ecuación:

$$M_z = M \left( 1 - k * e^{\frac{-t}{T_1}} \right) \quad (2-8)$$

Donde k toma el valor del PEM inicial, dado que este viene en forma sinusoidal podemos expresarlo mediante  $1 - \cos(x)$ , de aquí se puede concluir que si  $k=1$ , y t iguala a T1, se recupera un 63.2% de la magnetización inicial. Entonces, cuando se estudia la relajación longitudinal, obtenemos el tiempo en el cual se alcanza el estado de equilibrio, por tanto, a un T1 más pequeño, la liberación de energía será más rápida. T1 es fuertemente dependiente de B0, ya que este implanta la banda de frecuencias a trabajar, por consiguiente, la eficacia de relajación varía.[2]

Las imágenes ponderadas por T1, se pueden orientar al igual que las ponderadas por densidad, y la escala de grises se incluye en el APÉNDICE B.

## 2.4 Imágenes ponderadas en T2 Y T2\*

El vector de magnetización también puede ser desglosado desde su proyección en el plano transversal durante su relajación, y de ello obtenemos el vector de magnetización de Relajación Transversal ( $M_{x,y}$ ) como se muestra en la Figura 2-15.

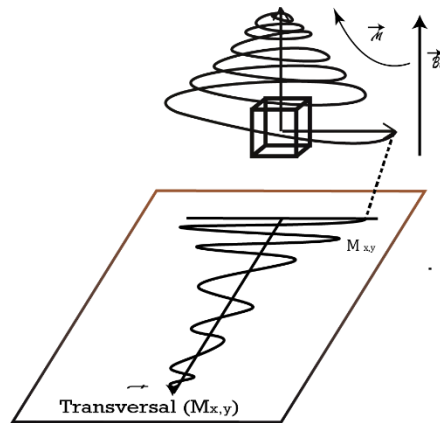


Figura 2-15. Forma de la proyección transversal del vector  $\vec{M}$ , que toma una forma sinusoidal amortiguada a lo largo del tiempo  $t$

A medida que pasa el tiempo el vector  $M_{x,y}$  se va igualando a cero, esto es decir que el campo de magnetización ha igualado el eje del campo magnético principal. Cuando  $M_{x,y}$  es igual a cero, los spines nucleares contenidos dentro del voxel han recuperado su orientación al azar.[2]

De este modo se puede esquematizar el tiempo de evolución de los spines sobre el plano, los cuales en el instante después del pulso, estos están en fase, seguidamente se van desfasando progresivamente, debido a las diferencias de los campos magnéticos individuales presentes den cada núcleo. [Figura 2-16]

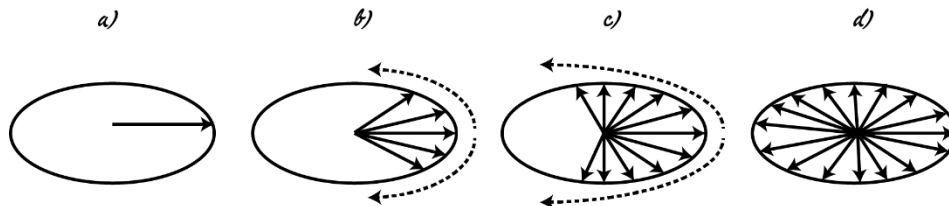


Figura 2-16. Representación esquemática de la evolución de la proyección de los spines respecto al tiempo sobre el plano. a) Inmediatamente después (spin en fase), b) y c) Evolución respecto desfases cada vez menores, d) orientación al Azar resultante.

Un caso ideal, sería en donde el cuerpo tuviera el mismo campo magnético, pero dado que muchos núcleos son influenciados por núcleos vecinos, se recuerda de la ec. 2-6 que  $\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{GRAD} + \vec{B}_{BIOQ}$ , y con esto la precesión de los spines varía en velocidad, ocasionando el desfase de los spines haciendo que la magnetización transversal sea disminuida hasta desaparecer, esto último es lo conocido como relajación transversal  $M_{X, Y}$  en  $T_2$ . [2]

La disminución de la señal se debe a la pérdida de coherencia por parte de los protones, esto a su vez regulara una envolvente que está dada por un tiempo  $T_2^*$  el cual considera factores del ambiente, tal como las incoherencias presentes en el medio debido a la no-homogeneidad de densidades, agrupando estas últimas en un factor llamado  $T_2^{IC}$  que este dado por la ecuación:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2^{IC}} + \frac{1}{T_2} \quad (2-9)$$

El termino  $T_2$  es una constante la cual recibe el nombre de Tiempo de Relajación spin-spin o tiempo de relajación transversal, el cual en su mayoría es mayor a  $T_2^*$ . Si la curva de magnetización decrece rápidamente indica que  $T_2$  es bajo, implicando una alta influencia entre spines. [Figura 2-17] [5]

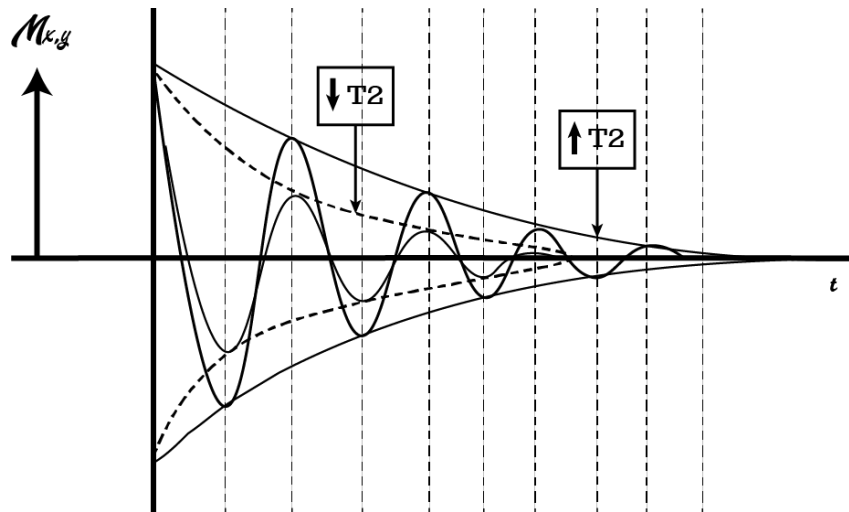


Figura 2-17. Decrecimiento de las señales de la magnetización transversal en dos voxels con misma magnetización inicial. El decrecimiento exponencial es tanto mayor cuanto menor es el valor de  $T_2$ .

Dado lo anterior, si estudiamos la magnetización de cada voxel por separado, y consideramos la relajación transversal como si únicamente se originara por factores impuestos por  $T_2$ , la envolvente que regula la disminución del campo viene dado por:

$$M(t)_{xy} = M(0)_{xy} e^{\frac{-t}{T_2}} \quad (2-10)$$

Se observa que cuando  $T_2$  se iguala a  $t$ , la relación del campo magnético es igual a  $e^{\frac{-t}{T_2}} = 0.37$ , y con esto se concluye que  $T_2$  es el tiempo que se tarda para que la magnetización transversal pierda el 63% de su valor neto. Al igual que las imágenes potenciadas en densidad y  $T_1$ , se puede establecer una guía en escala a grises, que se muestra en el APÉNDICE C. [2]

## 2.5 Potenciamiento de imágenes en $T_1$ , $T_2$ y $T_2^*$

Diseñar secuencias de pulsos electromagnéticos adecuados, es de vital importancia dentro de la resonancia magnética, para poder hacer que se prevalezcan los parámetros de relajación antes vistos, esto equivale a potenciar una imagen en un parámetro determinado.[2]

La secuencia de estos pulsos consiste en módulos de PEM, que tienen valores concretos en tiempo y frecuencia, los cuales se repetirán durante la IRM, al tiempo en que se emplean estos módulos se les conoce como tiempo de repetición (TR).[2]

Existen múltiples nombres para las secuencias de pulsos, pero solo se consideran dos como fundamentales dentro de la resonancia magnética: Secuencia spin-echo (SE) y secuencia Gradient-echo (GRE), para este estudio se tomará únicamente la secuencia GRE la cual es la utilizada en la técnica .[2]

El tiempo que transcurre entre la aplicación del PEM y la captación de la señal de resonancia magnética o eco, se le denomina Tiempo de eco (TE)

### “Secuencia Gradient-Echo”

En esta secuencia se utilizan pulsos menores a  $90^\circ$ , esto provoca una reducción en el tiempo de adquisición TA, consiguiendo una magnetización longitudinal más rápida.

En esta secuencia no se emiten pulsos de refase, esto para disminuir el tiempo de repetición. Para esto en su lugar se ocupan gradientes de campo magnético, es decir, se añade un campo magnético al campo magnético ya existente por un tiempo muy corto, este gradiente se denomina gradiente de desfase. Inmediatamente después se envía otro gradiente de misma intensidad, pero dirección opuesta, este actúa como un pulso de  $180^\circ$  y se le conoce como gradiente de refase, dando con esto un aumento de la señal al máximo, y a esta señal se le conoce como Gradient-echo. Después del eco la señal disminuye [Figura 2-18][2]

### SECUENCIA GRE CLÁSICA

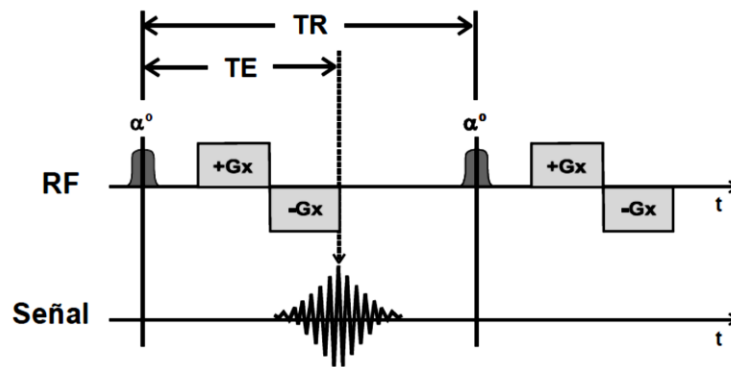


Figura 2-18. Esquema de una secuencia clásica Gradiente-Eco

Una ventaja de usar una secuencia GRE es que se tiene una rapidez y que se permite la adquisición de imágenes en apnea, una adquisición dinámica con contraste en fases cortas, y las angiografías en resonancia magnética, todas estas con una resolución mayor, además de una mayor susceptibilidad magnética.

Se tienen unas desventajas considerables con la secuencia SE, la calidad en las imágenes es más baja y únicamente potencian imágenes en D, T1 y T2\*, lo que hace que las imágenes sean menos anatómicas.

En la figura 2-19 se puede observar un ejemplo de la susceptibilidad magnética, mediante una caída de señal originada por la presencia de hemosiderina, como secuela de una hemorragia.

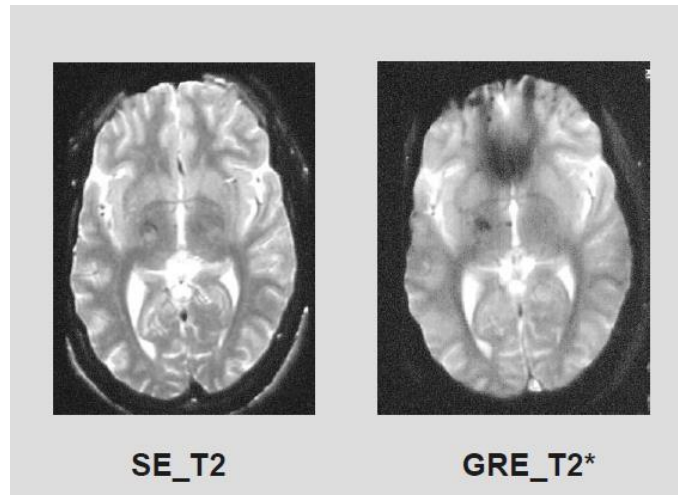


Figura 2-19 Comparación entre secuencia SE y GRE de un paciente con lesión neuronal

## 2.6 Imagen por Resonancia magnética Funcional (IRMf)

Se define por ser una técnica la cual determina las áreas cerebrales que intervienen en tareas cognitivas específicas tales como la memoria, procesos afectivos, así como tareas generales, tal es el habla, la audición y la motricidad. El principio básico con el que trabaja es que la intensidad de la señal percibida por la IMR cambia dependiendo del nivel de oxigenación en la sangre, a este fenómeno se le conoce como la dependencia del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD por las siglas en inglés).[5]

Una de las principales ventajas de una IMRF es que no se requiere ningún tipo de contraste, dado que utiliza las propiedades magnéticas de la hemoglobina como contraste endógeno, y con esto es posible la repetición de la técnica las veces que sean necesario. La disponibilidad es otra ventaja que maneja, ya que los estudios pueden realizarse mediante resonadores de 1.5 T equipados con gradientes potentes.[6]

Esta técnica está fundamentada en el hecho de que la sangre oxigenada es diamagnética (oxihemoglobina) y por lo contrario la desoxigenada es paramagnética (desoxihemoglobina). Esto implica que cualquier aumento en la actividad cerebral mostrara cambios metabólicos y vasculares

locales, esto quiere decir, un cambio en el flujo sanguíneo aunando un aumento o disminución de oxígeno en la sangre. Esto ocasiona un aumento en los valores de T2 y T2\* de áreas locales. [7]

De todo esto se puede concluir entonces que para adquirir imágenes funcionales por resonancia magnética se es posible debido a tres factores:

- La actividad neuronal en alguna área específica ocasiona un aumento en el oxígeno de dicha área
- La actividad oxi- y desoxihemoglobina poseen diferentes propiedades magnéticas
- Los valores de los tiempos de relajación T2 y T2\* dependen de las propiedades contenidas en los núcleos de hidrogeno en la sangre.

### **2.6.1 Técnica BOLD**

Como ya se dijo, la IMRF está basada en la respuesta psicosocial relacionada a la actividad cerebral, tal es, la sangre posee características magnéticas propias por sus componentes, ante esto recordemos que cualquier sustancia puede reaccionar de distinta forma ante un campo eléctrico, estas sustancias o materiales están divididas en tres grupos, dependiendo su forma de reacción:

- Diamagnéticos: son sustancias que repelen el campo magnético, tal como, agua, Au, grafito, Cobre, y en su mayoría de compuestos orgánicos.
- Paramagnético: sus características magnéticas no se mantienen, es decir, es débil, como el aluminio
- Ferromagnético: sus momentos magnéticos son fuertemente acoplados y se mantienen, tal como, Ni, Gd, Fe, Co, sus aleaciones entre otros.

La técnica BOLD aprovecha las propiedades magnéticas de la hemoglobina, que depende de la unión con el átomo de oxígeno, y esta se produce realizando una comparación entre una señal en una misma región una de reposo y otra en la que la región esta activa, la diferencia entre ambas puede tomarse como un índice indirecto del grado de actividad neuronal en esa área.[6]

Como se ha mencionado, la actividad neuronal se asocia al incremento local de sangre oxigenada, el cual produce un cambio dentro de la señal BOLD asociado con esta actividad, a lo que se le conoce como Respuesta Hemodinámica (RHD). Este proceso es lento, ya que obedece

las leyes de física de fluidos, por lo que solo es visible en un intervalo de entre uno y tres segundos luego de la activación neuronal posteriormente toma unos tres o cuatro segundos para alcanzar el máximo de altura, para luego caer por debajo de la línea base antes de regresar a su estado pre estímulo. [Figura 2-21][6]

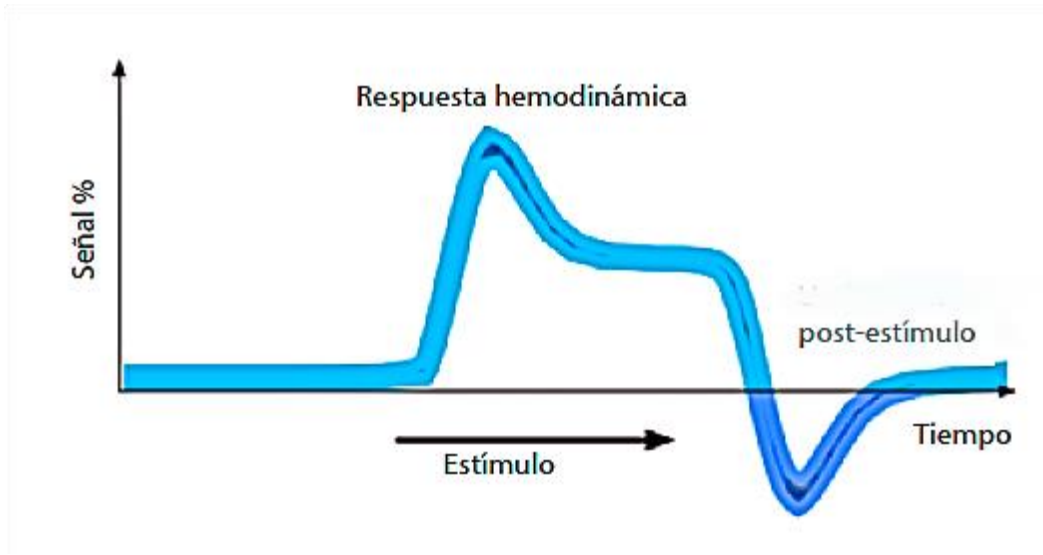


Figura 2-20. Respuesta Hemodinámica de la actividad neuronal, ante un estímulo.

Se logra observar que durante el estímulo las neuronas asociadas a él son activadas y usan la oxihemoglobina de la zona. Gracias a esto se nota un descenso en la señal BOLD gracias al exceso de desoxihemoglobina paramagnética, esto se debe a la pérdida de la heterogeneidad del campo magnético dando así una variación en las velocidades de precesión de los núcleos. De aquí es que el escáner sea más sensible a la relajación en  $T2^*$ . Luego de unos segundos el flujo y volumen de la oxihemoglobina aumenta en la región, produciendo un aumento en la señal BOLD, una vez que termina el estímulo, el flujo y el volumen vuelven a su estado inicial luego de pasar por un periodo donde la desoxihemoglobina es aún menor al estado base. Es importante recalcar que el contraste BOLD no ocurre por el aumento de la oxihemoglobina, si no por la supresión que causa la desoxihemoglobina a la señal de la resonancia magnética, esta al ser desplazada por el flujo de sangre con mayor concentración de oxígeno, permite la obtención de una señal mayor de MR. [8]

La técnica Bold es de las más utilizadas en IMRF mas no es la única, pero esta es conocida ampliamente por la utilización en el mapeo cerebral como conexión a una tarea en específica, de

aquí si una región del cerebro presenta una fuerte correlación entre la señal y la realización de una tarea, se interpretará un cambio en la activación neuronal. Todo esto debido a que la señal BOLD responde a los cambios dentro del flujo sanguíneo, el volumen y la tasa de oxígeno cerebral, consumido en el proceso metabólico cerebral y no a una actividad propia.[8]

## **2.7 Fisiología y Anatomía del encéfalo**

Es importante entender el funcionamiento y anatomía del encéfalo, para ver la utilidad de las imágenes en resonancia magnética funcionales.

El sistema nervioso central (SNC) se forma por dos órganos, el encéfalo o también llamado cerebro, y la medula espinal. En encéfalo el órgano encargado de controlar todos los procesos que regulan el cuerpo, como son la memoria, el pensamiento, la visión, la temperatura, la memoria entre otros. Un cerebro adulto llega a pesar un promedio de 1.5 Kg y tener un volumen aproximado de  $1.350 \text{ cm}^3$ , que es alrededor del 2 y 5 % del peso corporal total, y contiene cerca de 20 billones de neuronas. Al nacer este órgano contempla un aproximado de un cuarto del peso que llega a alcanzar en la edad adulta. Su crecimiento es más acelerado en la infancia, y alrededor de los 18 años tendrá su máximo desarrollo. [9][10]

### **2.7.1 Las Células Nerviosas**

Gracias a Santiago Ramon y Cajal se demostró a principios del siglo XX que el sistema nervioso central está formado por células llamadas neuronas, las cuales son independientes y especializadas en la recepción de estímulos, así como, la conducción de impulsos nerviosos y a su vez mostro la estructura neuronal de la corteza cerebral.

Las neuronas son las unidades básicas del SNC, del funcionamiento de estas depende todas las posibles acciones de los seres vivos dotados por esta organización celular. La tarea de cada neurona es la de recibir información en forma de impulso eléctrico que proviene de muchas otras neuronas. Después de una compleja suma algebraica de los impulsos recibidos, la neurona envía

un estímulo eléctrico por medio de su axón hacia un gran número de otras neuronas. La característica fundamental de estas es que, normalmente, no se reproducen y al morir una es inmediatamente suplida por otra de los miles que se rodean.[11]

Es de bien recalcar que las neuronas no son las únicas células dentro del SNC, son las células gliales las que le acompañan, la función de estas es servir como sostén de las neuronas, aislarlas defenderlas y por último nutrir las; son encargadas de evitar la muerte de neuronas y eliminar a las neuronas ya muertas. Existen tres tipos de células gliales dentro del SNC, las cuales son astrocitos, oligodendrocitos y microglía que se describieron en 1913 por Santiago Ramon y se mantiene hasta hoy. En los humanos las glándulas gliales sobrepasan a las neuronas en una relación de 10:1 y constituyen un aproximado del 50% del volumen cerebral. A las células gliales también se les conoce como neuroglia. [12][13][14]

Las neuronas están formadas por su cuerpo denominado soma de donde sobresalen prolongaciones llamadas dendritas y una prolongación larga denominada axón, el cual es quien conduce los impulsos eléctricos desde el soma hacia otras neuronas. La comunicación se realiza mediante la sinapsis neuronal, la cual es una unión entre neurona y otra célula (neurona o no), la cual dependiendo la distancia de comunicación se divide en eléctrica y química. Las primeras se dan entre neuronas adheridas y la última se puede dar entre células separadas hasta por un espacio de entre 20-30 nanómetros. Los axones de las neuronas son envueltos mediante las células Schwann, las cuales son células gliales que proporcionan un aislamiento mediante una sustancia llamada mielina.[15]

## **2.7.2 Anatomía Y Fisiología Del SNC**

Uno de los objetivos de la neurociencia es establecer una correlación entre función y estructura a diferentes niveles, principalmente para construir un mapa cerebral que incluya las redes corticales y sus conexiones. Esto es en tanto una dificultad dado que el personal clínico, fisiológico y psicológico dan diferentes conceptos para un mismo comportamiento. Con esto si se descompone el comportamiento cabe la posibilidad de perder el significado y la significación biológica para el organismo.[11]

El encéfalo se divide en dos hemisferios, derecho e izquierdo respectivamente, donde cada uno cuenta con cuatro lóbulos, (frontal, parietal, temporal y occipital). Así mismo es posible dividirlo en tres áreas: Prosencéfalo (cerebro anterior), Mesencéfalo (cerebro medio), Rombencéfalo (cerebro posterior), los cuales a su vez se subdividen en subáreas, la primera en Telencéfalo y diencefalo, y la última en puente o protuberancia, bulbo raquídeo y cerebelo. [Figura 2-22][16]

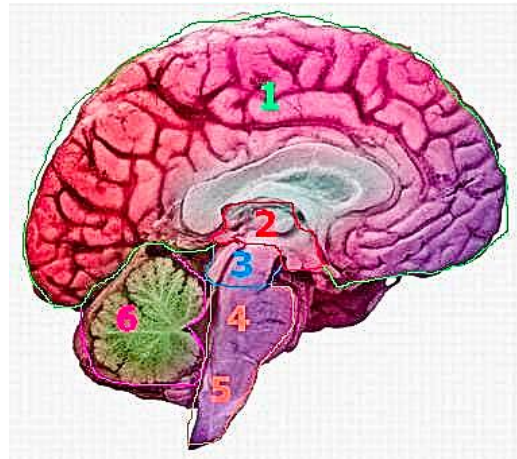


Figura 2-21. Encéfalo y sus componentes. 1. Telencéfalo, 2. Diencefalo, 3. Mesencéfalo, 4. Protuberancia, 5. Bulbo Raquídeo, 6. Cerebelo.

El Telencéfalo incluye la corteza cerebral, los ganglios basales y el sistema límbico. La corteza cerebral es una capa plegada que rodea a los hemisferios cerebrales, estos pliegues forman grupos de surcos, fisuras y circunvoluciones. Cerca de dos tercios de la superficie de la corteza se encuentra oculta entre las hendiduras, lo que triplica su superficie. Esta se forma por neurogliocitos y cuerpos celulares, dendritas y axones de interconexión neuronal, esta predominancia le da un color marrón grisáceo y de aquí se le denomina sustancia o materia gris que ocupa cerca del 40% del cerebro y no está mielinizada. [Figura 2-23]

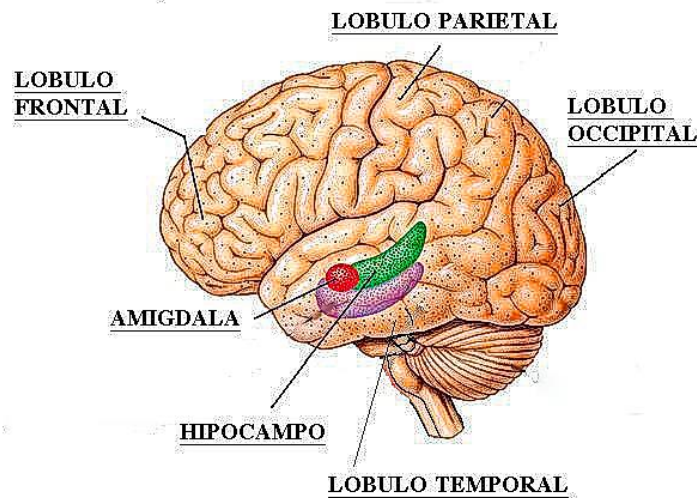


Figura 2-22. Telencéfalo y sus componentes

Debajo de la corteza cerebral existen millones de axones que conectan con las neuronas corticales, esto provoca una alta concentración de mielina que da un aspecto color blanco opaco al tejido, dándole el nombre de sustancia o materia blanca la cual abarca aproximadamente el 60% del cerebro.

Es conveniente recalcar la diferencia entre estas sustancias, en la materia gris se realiza el procesamiento de información, mientras que en la materia blanca se permite la comunicación entre diferentes zonas de la materia gris y otras partes del cuerpo.

La corteza cerebral recibe la información de tres órganos sensoriales, y esta se divide en tres: la corteza visual primaria, la corteza auditiva primaria y la corteza somatosensorial. A su vez también está implicada en el control de los movimientos, conociendo a esta aparte como la corteza motora primaria, y con esto el resto de la corteza se encarga de lo que sucede entre la sensación y la acción, aprender y recordar, planificar y actuar.

El sistema límbico es un conjunto de estructuras que se encargan de la motivación y la emoción, este compuesto por: el hipocampo, la amígdala, el fórnix y los cuerpos mamilares. A continuación, describiremos las más importantes para este estudio:

- Hipocampo: Dentro de la neuropsicología es la principal estructura cerebral a la que se le hace responsable de la consolidación de la información almacenada, es decir, es la estructura encargada de la memoria.[17]
- Amígdala: es la estructura encargada de la supervivencia, esta identifica el peligro, mide y controla las actividades afectivas tal como el cariño, así mismo, es la encargada de los estados anímicos, como el miedo, la ira. [18]

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos subcorticales que están implicados con el control de movimiento y se componen por: el núcleo caudado, el Putamen, y el globo pálido.

El diencefalo [Figura 2-24], es localizado entre el telencéfalo y el mesencéfalo, y está rodeando el tercer ventrículo, sus estructuras más importantes son el tálamo y el hipotálamo. Estas se describen a continuación:

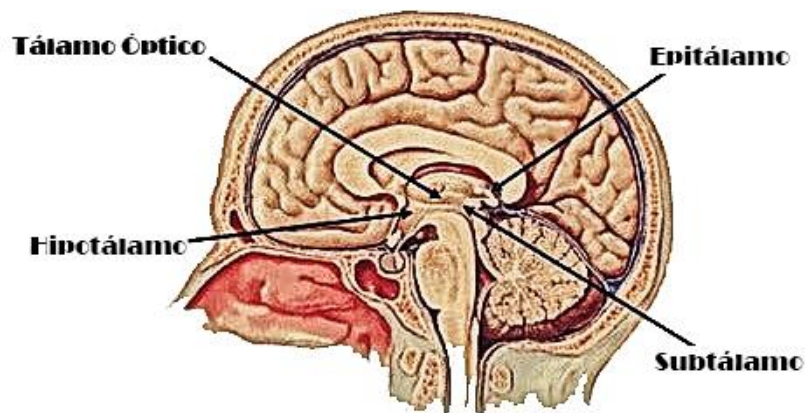


Figura 2-23. Diencefalo y componentes

- Tálamo: esta estructura interconecta con el sistema límbico, es el regulador de las funciones sensoriales tales como el gusto, el tacto, el oído y la visión, es decir, esta estructura es la encargada de proyectar a las áreas correspondientes dentro de la corteza cerebral los estímulos recibidos por cada función sensorial.[16]
- Hipotálamo: es encontrada debajo del tálamo, es la estructura encargada del sistema neurovegetativo y el sistema endocrino, así como también organiza las conductas

relacionadas con la supervivencia de especies, tales como la lucha, el comer, la huida y el apareamiento.[16]

## **2.8 La esquizofrenia**

La esquizofrenia se describe por un grupo de enfermedades mentales que son diferentes en naturaleza y que abarcan un amplio campo de trastornos cognitivos, afectivos y conductuales, estas incluyen delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, depresión, lenguaje erróneo, reducción de motivación, disminución cognitiva y cambios en tono muscular y actividad. Esta enfermedad generalmente comienza en la adolescencia o adultez temprana, afecta a un aproximado de 1% de la población mundial, y su incidencia es mayormente en hombres que en mujeres. [19][20]

El diagnóstico es primeramente clínico, pero puede replicarse por ayuda de neuroimágenes, no existe tratamiento curativo pero los medicamentos disminuyen el delirio y las alucinaciones. [20]

Dentro de los deterioros cognitivos de la esquizofrenia se incluyen problemas de atención y concentración, velocidad psicomotora y movimientos involuntarios, dificultad aprendizaje y en la memoria. Aparecen cuadros psicóticos que implican la pérdida de la realidad, que incluyen falsas creencias (delirios), Alucinaciones o comportamientos extraños. Cabe destacar que esta tipificación clínica de la esquizofrenia es limitante para los pacientes y con por ello se clasifica en tres factores: psicóticos, desorganizados y con déficit. Sus síntomas son delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento catatónico o desorganizado, episodios de depresión y aplanamiento afectivo, y estos perduraran durante toda la vida del paciente.[21][22]

La esquizofrenia suele aparecer entre las edades de 16 y 30 años, y muy poco frecuente después de los 45 años. Suele tener un inicio gradual e insidioso que dura un aproximado de 5 años donde aparecen síntomas negativos y de depresión. Seguido de esto aparece el deterioro cognitivo y social que después de varios años es acompañado por síntomas psicóticos

## **2.8.1 Fisiopatología De La Esquizofrenia**

Entre los hallazgos neurobiológicos más frecuentes y confirmados en la esquizofrenia es el agrandamiento ventricular, que esto se acompaña de una reducción en la materia gris y un aumento en la blanca, el agrandamiento ventricular se debe principalmente a la disminución de volumen en la amígdala, hipocampo, tálamo e hipotálamo, así mismo se ha observado una baja actividad dopaminica, que está implicada con el trastorno. [21]

En comparación con pacientes sanos se ha encontrado una menos actividad en áreas frontales y temporales durante la obtención de imágenes cognitivas. La IRMf sugiere una alteración en los circuitos funcionales más que una disminución en regiones cerebrales. De este modo se ha visto una amplia desconexión en las redes cerebrales en ciertas áreas y un aumento en otras. Se sugiere que los cambios estructurales del cerebro sean el resultado de un desarrollo cerebral temprano anormal. La aparición de psicosis años después de los cambios estructurales marca a la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo. [23]

### **2.8.1.1 Resonancias magnéticas funcionales en Esquizofrenia**

La IRMf es una técnica de neuroimagen con la que es posible detectar los cambios fisiológicos ocurridos en el cerebro que se relacionan con procesos mentales, actualmente esta técnica ha tomado gran aceptación por ser una técnica no invasiva y por tener una resolución temporal y espacial superior a otras técnicas de neuroimagen. [24]

En el año de 1984 se realizó el primer estudio con RM en esquizofrenia [25] y desde entonces ha estado presente en un gran número de estudios y ha dado a conocer evidencias de las anormalidades cerebrales más convincentes. [26]

En sus comienzos, la neuroimagen estructural se basó en la búsqueda de regiones de interés (ROI) para la alteración de estas. Se basaban en estructuras fácilmente identificables a expensas

de otras áreas corticales que hacía más complicado su observación, debido a esto se ha ido desarrollando técnicas de análisis estructural morfométricas VBM (voxel-based morphometry), que segmentaba las regiones de interés y permitía realizar mediciones a nivel voxel.[27]

Durante el año 2001, Shenton y et al, realizaron una revisión de los hallazgos estructurales realizados por RM. De aquí se informó que el 22% de los sujetos esquizofrénicos poseían un volumen cerebral menor que concuerda con estudios post mortem, y un 80% comunico un ensanchamiento de los ventrículos laterales, que daba seguimiento a la literatura) más prominente en el lado izquierdo. El 73% de los estudios encontró un ensanchamiento en el tercer ventrículo con la consiguiente reducción del tálamo por su proximidad anatómica. El 74% se encontró con una disminución del tamaño complejo amígdala-hipocampo. Diversos metaanálisis de imagen estructural establecieron una reducción bilateral del volumen de la amígdala de un 6-10%, que sugiere que la amígdala izquierda es la mayor afectada. Y en el 100% de los casos ocurre una reducción del volumen de la sustancia gris y blanca.[22]

La teoría marca que el método de regiones de interés revela una desconexión generalizada en el cerebro en pacientes con esquizofrenia. Lo más interesante es que algunas desconexiones están asociadas con los síntomas. De las principales áreas que se encontraron fueron la amígdala, el hipocampo, el tálamo, la circunvolución izquierda y la media temporal y la corteza premotora dorsal derecha, todo esto en pacientes con esquizofrenia paranoide.[24]

La introducción de una imagen funcional en el estudio de la esquizofrenia proporciona una herramienta poderosa para el estudio neurobiológico en el estudio de esta. Con esto se confirman los déficits cognitivos, las alteraciones estructurales, las alteraciones en sustancia blanca y gris, entre otros hallazgos. [22]

## **2.8.2 IMRF En Estado De Reposo (RS-IMRf) En Esquizofrenia**

La IRMf está basada en la utilización de estímulos para comprender actual de la función cerebral, cuando ocurren cambios relativos respecto a la línea de base en una señal BOLD durante un estímulo, esto infiere que ciertas áreas están activadas. Por el contrario, la IMRf en estado de

reposo investiga las acciones sincrónicas entre regiones especialmente distintas, que se producen en la ausencia de un estímulo, esto para identificar las redes en estado de reposo (RSN).

La RS-IMRf se centra en las fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia, menores de 0.1 Hz en la señal BOLD. Se piensa que estas fluctuaciones consumen alrededor de un 60-80% de la energía utilizada por el cerebro y un 20% de la energía total del cuerpo para mantener la actividad neuronal en curso. El estudio de la conectividad funcional a los datos en estado de reposo permite evaluar la relación de la actividad neuronal, en ciertas áreas cerebrales. Se infiere que, si dos áreas emiten una señal BOLD altamente correlacionada, entonces ambas están coactivas y, por tanto, es más probable una comunicación entre sí.[22]

Una ventaja de RS-IMRf en pacientes con esquizofrenia, es que no existe una confusión en el estudio de las áreas, comparadas con pacientes sanos, además que se permite un reclutamiento más amplio y potencialmente más representativo de personal esquizofrénico, dado que no depende de la capacidad del individuo para completar una tarea.[28]

EL objetivo principal de la RS-IRMf es evaluar las relaciones entre las diferentes regiones del cerebro, ya sea por el interés en una región específica, o para comprender mejor las redes funcionales. Existen tres técnicas de análisis en estado de reposo: seed-based, de región de interés a región de interés (ROI to ROI) y el análisis de componentes independientes (ICA).[22][28]

En el presente estudio se utilizó el método ROI to ROI, para probar las hipótesis relativas a las anomalías de la conectividad funcional relacionadas con la esquizofrenia y su relación con la cognición. Este método se basa principalmente en la selección de un conjunto de regiones de interés con la conectividad examinada entre las mismas, es decir observa las conexiones entre los promedios de los grupos de voxels que comprenden las regiones de interés.[28]

## 2.9 SPM (Statical Parametric Mapping)

Una de las técnicas más utilizadas actualmente en la Neurología es la neuroimagen, la cual es capaz de obtener y analizar imágenes de tejidos y órganos del SNC. Esta técnica no requiere de herramientas específicas para análisis y cuantificación estadística. Actualmente las aplicaciones de esta técnica han ido en aumento, principalmente en el área de investigación, donde usualmente se ocupan diseños experimentales, y varios sujetos de prueba. Por lo que son requeridas herramientas complejas que permitan obtener resultados estadísticos sobre los distintos encéfalos.[30][32]

Una de estas herramientas más utilizadas ha sido SPM (Mapeo Paramétrico Estadístico) que fue desarrollado en el laboratorio de imágenes funcionales del London Collage, por Karl Friston y su equipo. Es un programa informático de libre distribución en internet ejecutado dentro del entorno de Matlab®. Su versión más actual es el SPM12 y es la utilizada para este estudio. Este programa se diseñó para la realización de mapas paramétricos estadísticos utilizados en la búsqueda de efectos de interés encontrados en imágenes funcionales tales como PET (Positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography) y IRMf. Este último es el utilizado para el presente trabajo.[32]

SPM realiza una exploración anatómica seguida de una secuencia BOLD-IRMf para poder conseguir las imágenes funcionales, estos datos son adquiridos con una secuencia de eco gradiente ponderada en T2\*. Sin embargo, SPM solo acepta archivos con formato NIFTII para poder trabajar sobre estos, y dado que los archivos de salida del estudio IRMf vienen en formado DICOM, el mismo programa provee un conversor de archivos para este fin.[30]

SPM12 es capaz de realizar un pre-procesado de las imágenes anatómicas y funcionales para posteriormente realizar un análisis de interés, sin embargo, en el presente trabajo solo se utilizó como conversor de archivos, para posteriormente trabajar sobre el software CONN, que se describe más adelante.[32]

## 2.10 CONN (Caja de Herramientas de conectividad Funcional)

CONN es un software multiplataforma que está basado en Matlab, el cual ha sido diseñado para calcular, visualizar y analizar la conectividad funcional de IRMf. Dentro de las medidas de conectividad funcional se incluyen mapas voxel a voxel, matrices de conectividad ROI to ROI, propiedades graficas de redes de conectividad funcional, modelos de interacción psicofisiológica generalizada, conectividad intrínseca, correlación local, análisis de componentes independientes y análisis de componentes dinámicos.[29]

Para un análisis de conectividad, este software requiere de datos funcionales, estos pueden ser en estado de reposo o con estimulación, también es necesario proveer datos estructurales, y se requiere de al menos un volumen anatómico por cada paciente.

El software permite realizar un preprocesamiento de imágenes personal, o por defecto. Para este trabajo se utilizó el proceso por defecto, dispuesto por el software, el cual realiza los siguientes pasos de preprocesamiento: realineación funcional y desenfoco, corrección slice-timing, identificación de valores atípicos, segmentación directa y normalización espacial y suavizado funcional, los cuales serán descritos más adelante.[31]

El proceso de análisis de este software se divide en cuatro pasos secuenciales:

- Configuración: en este apartado se define la información básica del análisis, ubicación de archivos de datos, covariables de primer y segundo nivel, estructura de análisis, así como el preprocesamiento de imágenes anatómicas y funcionales de ser necesario.
- Eliminación de ruido: desde aquí se es posible, definir, explorar y eliminar posibles confusiones de la señal BOLD, se pueden agregar fuentes de movimiento, ya sea fisiológicas o alguna otra señal de ruido.
- Análisis: aquí se definen las regiones de interés y se explora la conexión funcional de las diferentes fuentes, dentro de cada sujeto. Es lo que se conoce como el análisis de primer

nivel, donde se definirá cual se realizará, voxel a voxel, ROI to ROI, análisis dinámicos, etc.

- Resultados: en este último paso, se realiza el análisis a segundo nivel, donde se definen los análisis grupales y se realizan inferencias a nivel de población a partir de las conexiones resultantes del análisis de primer nivel.[31]

## **2.10.1 Preprocesamiento De Imágenes**

### **“Realineamiento y desenfoco funcional”**

Durante este procedimiento se utiliza el proceso de realineación y desenfoco de SPM12, donde todos los escaneos serán corregidos conjuntamente, y se remuestran a una imagen de referencia, el primer escaneo, utilizando una interpolación b-spline. El procedimiento también resuelve la posible distorsión de la sensibilidad a la interacción del movimiento al estimar la derivada del campo de deformación en relación con el movimiento de la cabeza y volver a muestrear los datos funcionales para que coincida con el campo de deformación de la imagen de referencia.[29][31]

En dado caso de que se disponga de una secuencia de doble eco, la falta de homogeneidad del campo dentro del escáner también se estimara y se usara para la corrección de la distorsión de susceptibilidad como parte del proceso de desenfoco en el que los datos funcionales se vuelven a muestrear de acuerdo con la dirección de codificación de fase para corregir la distorsión absoluta de la imagen de referencia causada por la irregularidad del campo en el escáner. [29][31]

### **“Corrección Slice Timing (tiempo de corte)”**

Se asume que la adquisición de todos los cortes cerebrales de un mismo volumen, se adquieren en un mismo tiempo inicial. En la realidad ocurre una desalineación temporal entre los diferentes cortes de datos funcionales, esto introducidos por la naturaleza secuencial del protocolo de adquisición de fMRI. CONN corrige esto utilizando el procedimiento de corrección en el tiempo de corte (STC) del SPM12, en el que los datos son desplazados en el tiempo y vuelven a ser

muestreados utilizando una interpolación sinc para hacer coincidir con el tiempo en la mitad de cada tiempo de adquisición. Es decir, corrige la señal adelantándola o atrasándola.[29][31]

### **“identificación de valores atípicos”**

Los valores atípicos pueden ser identificados a partir de la señal BOLD global observada y por la cantidad de movimientos del paciente en el escáner. Las adquisiciones con un desplazamiento de fotograma mayor a 0.9 mm o cambios en la señal BOLD mayores a 5d.s. serán marcados como posibles valores atípicos, (CONN por defecto utiliza umbrales de 0.5 mm y 3d.s. pero puede usar una configuración “liberal” con umbrales de 2mm y 9d.s.) [29][31]

El desplazamiento del fotograma es calculado en cada punto de tiempo considerando una caja de delimitación de 140x180x115 alrededor del cerebro y estimando el mayor desplazamiento entre seis puntos de control colocados en el centro de la caja delimitante. El cambio en la señal BOLD es calculada en cada punto de tiempo como el cambio en la señal media dentro de la máscara global-media de SPM12 escalada a unidades de desviación estándar.[29]

### **“Segmentación y normalización directa”**

Dentro del espacio IRM estándar, los datos funcionales y anatómicos son normalizados y segmentados en clases de acuerdo con el tejido observado: materia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo. Para esto CONN utiliza el procedimiento unificado de segmentación y normalización por SPM12.[31]

El procedimiento consiste en realizar iterativamente la clasificación de los tejidos, estimando mapeos de probabilidad tisular posteriores (TPM) a partir de los valores de intensidad de la imagen funcional/anatómica de referencia y registro, estimando la transformación espacial no lineal que mejor se aproxima a los TPM posteriores y anteriores, hasta que converja. [31]

La normalización directa utiliza la señal BOLD media como imagen de referencia, haciendo con esto un unificado de segmentación y normalización por separado a los datos

funcionales y a los datos estructurales utiliza el volumen crudo ponderado en T1 como imagen de referencia. [31]

Tanto los datos funcionales como los anatómicos son Re muestreados en un cuadro delimitador predeterminado de 180x216x180mm, con voxels isotrópicos de 2mm para los datos funcionales y de 1mm para los anatómicos, utilizando una interpolación spline de 4to orden.[3]

### **“Suavizado Funcional”**

Por último, paso dentro del pre-procesado los datos funcionales son suavizados utilizando una convolución espacial con un kernel gaussiano de 8mm de ancho medio máximo (FWHM), con el fin de aumentar la relación señal-ruido BOLD y reducir la influencia de la variabilidad residual en la anatomía funcional y giroscópica entre los pacientes, cuanto más estrecho es FWHM, el detector podrá medir peor la resolución. [29]

Un motivo para el suavizado de imágenes es garantizar que los cambios entre pacientes se presenten a escalas suficientemente grandes como para ser anatómicamente significativos. La probabilidad que se produzcan analogías significativas entre pacientes a escalas muy pequeñas es mínima.[31]

## **2.10.2 Eliminación De Ruido Por Defecto**

Después del procesamiento de imágenes, es muy común que la señal BOLD presente demasiado ruido o variabilidad no neuronal debido a efectos fisiológicos atípicos o movimientos residuales del paciente. Esto produce problemas en el análisis de conexión funcional, ya que introducen datos muy notables en las mediciones. Es por esto, que es conveniente eliminar o al menos minimizar la influencia de los factores de ruido residual en la señal BOLD utilizando estrategias más conservadoras y que se centran en la señal. Estas estrategias son comúnmente conocidas por el término “denoising”. [29]

CONN combina dos pasos para la eliminación de ruido: la regresión lineal para posibles efectos de confusión en la señal BOLD, y el filtrado temporal pasa-banda.[31]

## 3 Metodología

### 3.1 Procedimiento de recolección de datos

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en el cual se realizaron las mediciones que recolectaron los datos usados en este trabajo. Se estudió un total de 22 voluntarios, con edades de entre 23 y 43 años, de ambos sexos. Todos los voluntarios fueron informados sobre el estudio a realizar, todo esto para dar consentimiento ante la investigación.

A los pacientes se les examinó mediante una entrevista neuropsiquiátrica (MINI) para tener la certeza del diagnóstico de esquizofrenia. Se crearon con esto dos grupos de pacientes: pacientes con esquizofrenia y pacientes de control. En este último es donde se encuentran pacientes sanos, los cuales eran considerados si cumplían los términos de: NO familiares de pacientes mentales, ningún desorden neurológico y que no respondieran “sí” en ningún apartado del examen MINI.

Para los datos del estudio, los pacientes fueron colocados dentro de un escáner de Resonancia Magnética. Para la obtención de imágenes funcionales se usó la técnica de BOLD-IMRf. Con una duración de 14 minutos con 12 segundos, después de esto el análisis finalizó.

### 3.2 Secuencia de IRMf

Para la obtención de datos, se realizaron dos secuencias de IRM. La información anatómica fue obtenida con una secuencia de eco gradiente, ponderado en  $T_1$ . Con un tiempo de Repetición de  $TR=2000$  ms sin ángulo de alta velocidad, con una matriz de  $320 \times 320$  una resolución en el plano de  $0.781 \times 0.781$  mm y un grosor de corte de 3.5 mm y una sola adquisición. Dicha secuencia comprendió en total 44 cortes axiales, sin espacios, con lo cual se cubrió la totalidad del cerebro incluyendo el cerebelo. Proporcionó un campo de visión de  $24.92 \times 24.92 \times 15.4$  cm.

Las imágenes para fMRI-BOLD y estudios de conectividad, fueron obtenidos por una secuencia eco gradiente ponderado en  $T_2^*$ . Con un tiempo de Repetición de  $TR=1400$  ms un TE 12.8 ms, sin ángulo de alta velocidad, con una matriz de  $94 \times 94$  una resolución en el plano de 2.66

x 2.66 mm y un grosor de corte de 3.5 mm dicha secuencia comprendió en total 44 cortes axiales, sin espacios entre ellos, con lo cual se cubrió la totalidad del cerebro incluyendo el cerebelo, al proporcionar un campo de visión de 25.04 x 25.04 x 15.4 cm. El campo cubierto coincidió con el de las imágenes anatómicas.

### **3.3 Hardware**

Las imágenes obtenidas fueron realizadas con un sistema General Electric Signa 1.5T HDxT MR (GE Medical Systems, Milwaukee, EE. UU.) Propiedad del instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez”.

### **3.4 Software**

El procesamiento de imágenes funcionales obtenidas se realizó mediante la herramienta estadística CONN, bajo el programa Matlab 2018<sup>a</sup> (MathWork, Natick, MA). Así mismo se utilizó el mismo software para efectuar el estudio de conectividad cerebral. Para realizar la parte Volumétrica se utilizó la plataforma de VolBrain.[33]

### **3.5 Procesamiento de imágenes y estudio estadístico**

Ya obtenida la información del escaneo en cada sujeto, se prosiguió al procesamiento de las imágenes. Esto se comprendió en varias etapas. Primeramente, se realizó una conversión de imágenes del valor DICOM a tipo NII, para su posterior procesamiento. Luego de esto, se realizó un pre-procesado de las imágenes para eliminar cualquier tipo de ruido innecesario y adaptar espacial y temporalmente todas las imágenes. Posteriormente, se realizó el estudio estadístico propiamente dicho.

Por la parte de contraste BOLD se realizó un análisis de primer nivel, este consistió en un estudio de variación temporal de la señal BOLD de cada voxel durante el tiempo de escaneo. Después de esto se realizó un análisis de segundo nivel, donde se crean los contrastes entre cada grupo de pacientes.

Para la conversión de imágenes se utilizó SPM12, para consiguiente utilizar CONN en la parte del pre-procesado de imágenes, así como el análisis de conectividad, permitiéndonos así comparar señales puntuales ROI to ROI por medio del atlas cerebral AAL.

Además, en la parte del estudio volumétrico, se realizó un estudio mediante la plataforma de VolBrain, el cual nos permite observar el volumen en centímetros cúbicos, de ciertas zonas cerebrales, dependiendo cual convenga.

### “Conversión de imagen”

Dado que las imágenes obtenidas en el escaneo se presentan en formato DICOM, (siglas de Digital Imaging and Communications in Medicine), estas no pueden ser leídas por el software, entonces primero se procede a convertirlas a formato Niftii (Neuroimaging Informatics Technology Initiative). Para esto se procede a abrir MATLAB® y correr SPM12®, donde se selecciona el tipo de estudio que se realizó, en este caso fMRI.

De aquí se nos presentó la ventana de herramientas que ofrece SPM12, se procedió a cargar todas las imágenes del estudio en formato original, para convertirlas en el formato “. NII”. Seleccionando “DICOM Import”. [Figura 3-1]

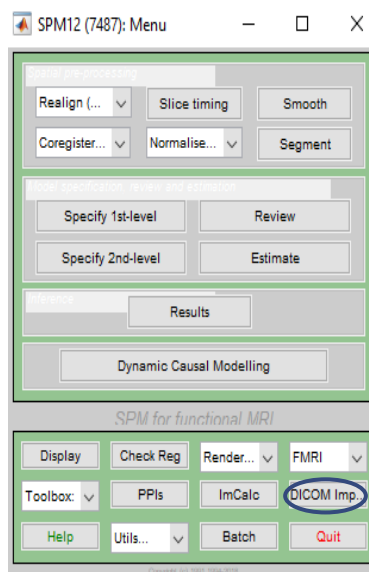


Figura 3-1. Interfaz de la consola SPM12®, desde aquí se importan los archivos DICOM

## “Pre procesado de imágenes”

Puesto que las imágenes adquiridas no presentan las condiciones necesarias para su correcta lectura y entendimiento, se realizó un tratamiento para posterior analizar, debido a lo que es primordial el pre-procesado de imágenes para la adquisición de datos.

En este mismo contexto se corre CONN® desde Matlab, donde se realizará el pre-procesado de imágenes y su procesamiento como tal.

El preprocesamiento de nuestras imágenes por medio de CONN consiste en:

- Realineamiento y desenvolvimiento de imágenes
- Traslación espacial de imágenes funcionales
- Corrección temporal
- Detección de valores atípicos
- Segmentación y normalización de imágenes funcionales
- Traslado espacial de las imágenes estructurales
- Segmentación y normalización de imágenes estructurales
- Suavizado de imágenes

Para esto, se tiene que introdujeron las imágenes estructurales y funcionales de los sujetos estudiados en los menús “Structural” y “Functional” respectivamente. [Figura 3-2. a]. Seguido de

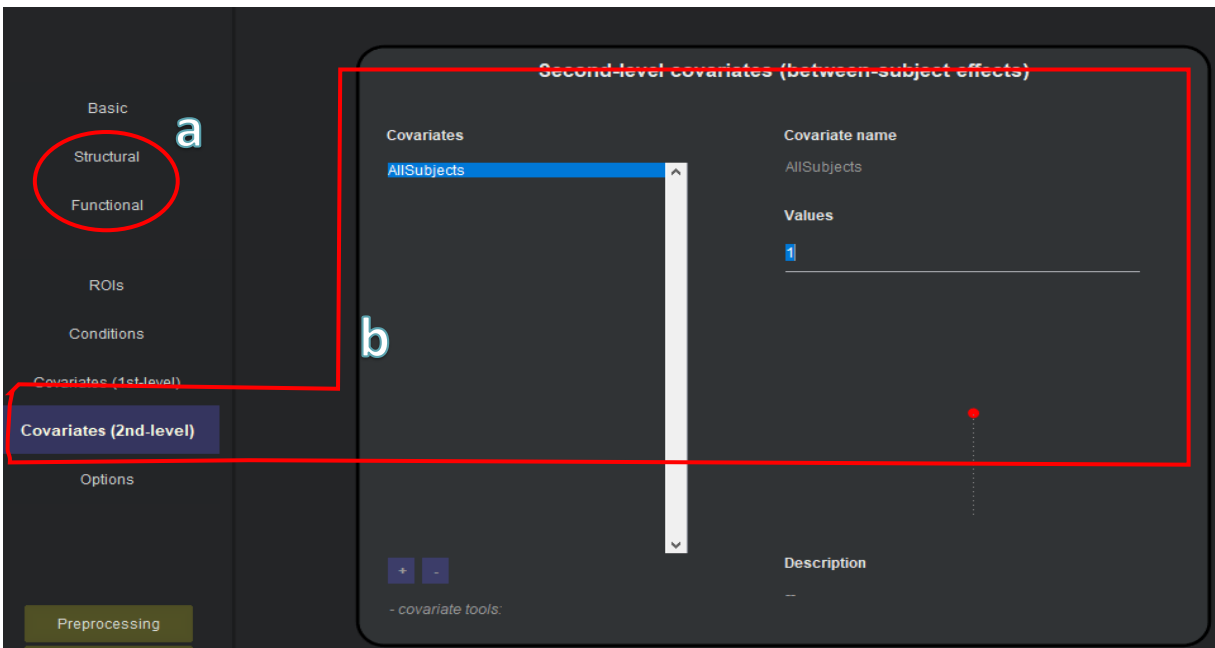


Figura 3-2. CONN-SETUP. Pantalla principal donde se agregan las imágenes estructurales y funcionales (a), así mismo se anexan las covariantes de las mismas en el estudio (b).

esto se agregaron las covariantes de segundo nivel [Figura 3-2. b], para un proceso de discriminación entre cada grupo, en este paso se añadieron los nombres de cada grupo y el valor que tomaron al ser analizados, donde el valor 1 serán los sujetos para analizar, el 0 los sujetos no analizados, y -1 la diferencia entre sujetos. Es importante tener en cuenta los grupos que se tomaran como activos y con cuales se hará la deferencia entre ellos.

Posteriormente, se insertaron los pasos del pre-procesado, dirigiéndonos al apartado de “Preprocessing”, aquí se abre una ventana donde agregamos el pre-procesado dando clic en “Add”

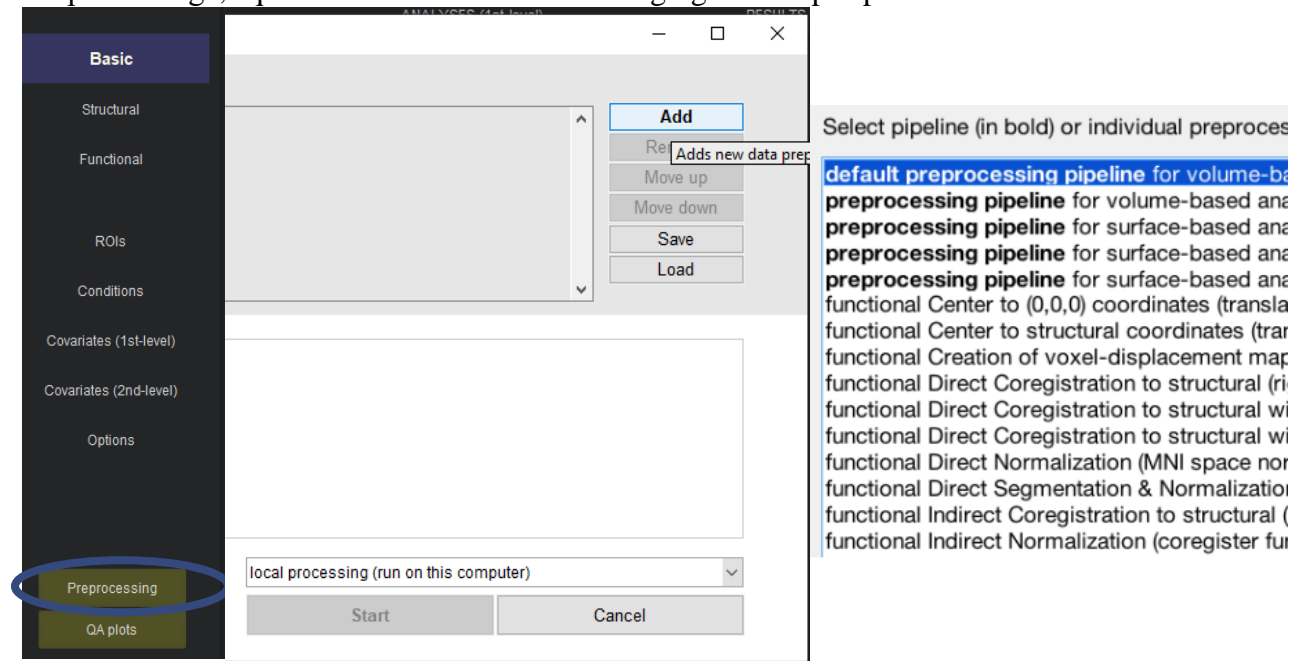


Figura 3-3. Selección de preprocesado

y seleccionando “default Preprocessing pipeline” del menú desplegado, para realizar el proceso estándar [Figura 3-3].

Seguido de esto se añadieron los parámetros para orden de imágenes [Figura 3-4.a], para determinar la posición de imágenes y no confundir valores o pacientes, el valor para la detección de valores atípicos [Figura 3-4.b], el tamaño de resolución para el mapeo de los diferentes tejidos [figura 3-4.c] y por último el tamaño de suavizado del kernel [Figura 3-4.d], recordando que a más pequeño este valor, el detector se vuelve más sensible respecto al ruido y las variaciones residuales.

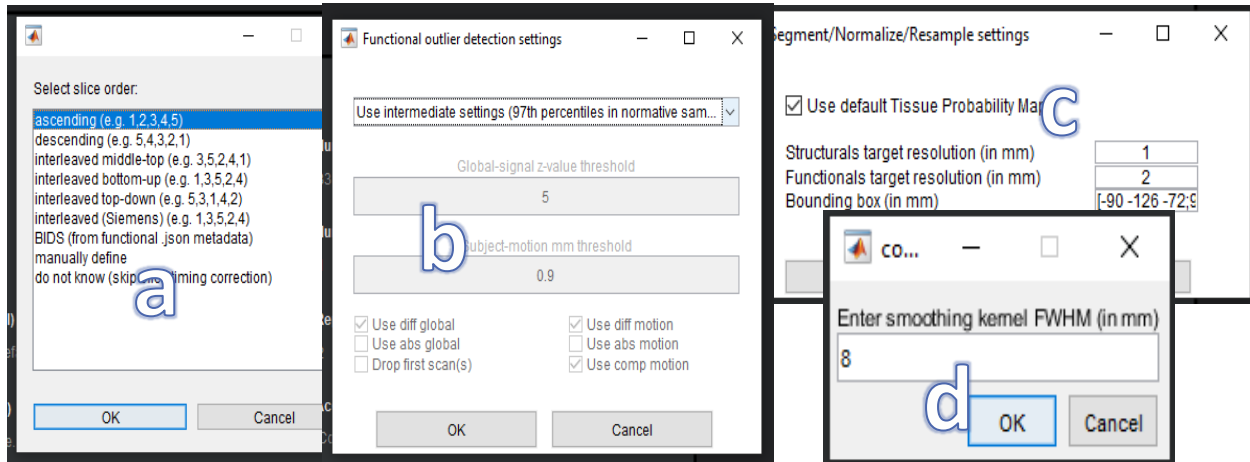


Figura 3-4. Parámetros finales para agregar al pre-procesado, a) orden de cortes, b) detección de puntos atípicos, c) resolución de tejidos.

Después de realizar el pre-procesado, se prosiguió a revisar los resultados, para esto se presentaron los resultados en pantalla [Figura 3-5], de aquí se verifico que todos los pacientes estuvieran involucrados dentro del pre-procesado y se dan las indicaciones para la eliminación de ruido.

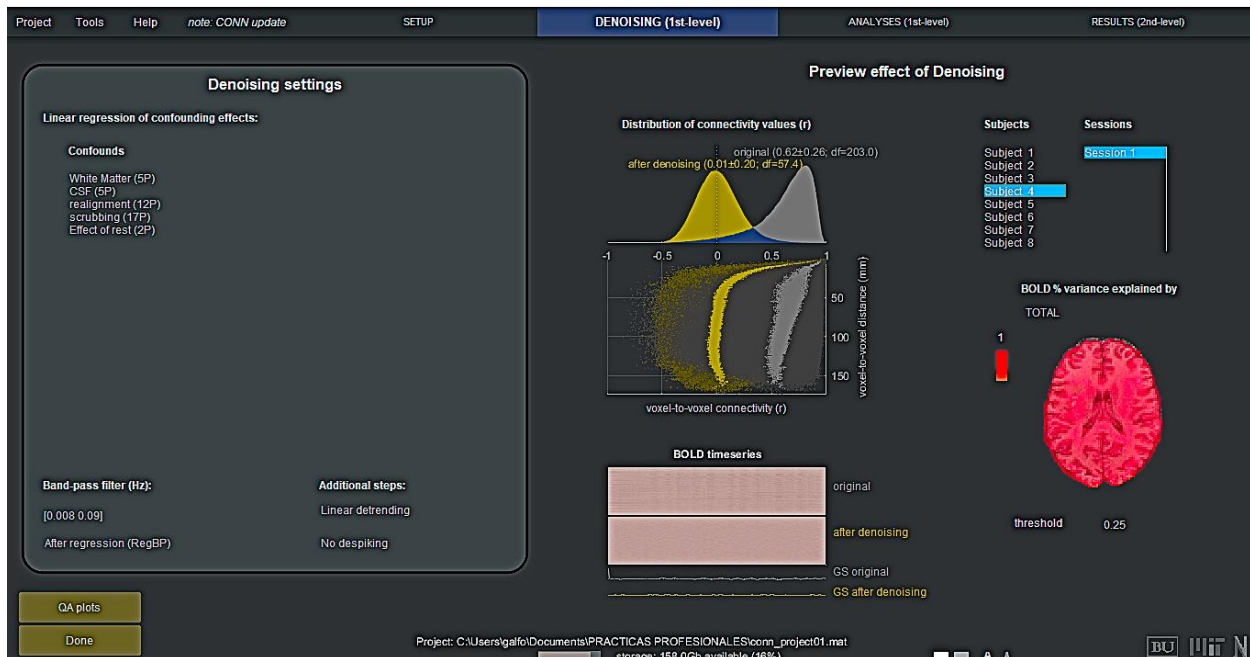


Figura 3-5. CONN-Denoising. Ventada donde se verifica y se añaden procesamientos para las imágenes.

Desde aquí se pueden cambiar los filtros para una adecuación de la imagen, así como los efectos necesarios para el estudio, en la parte derecha se ofrece una imagen preliminar de los datos

recolectados, paciente por paciente. Así como señal BOLD. Al terminar de una verificación rápida de datos, se continua tras la selección “Done”.

### 3.7 Estudio funcional y de conectividad

Luego de la etapa de eliminación de ruido, se procedió a una selección de análisis, seleccionando el tipo de este, las opciones y las áreas a estudiar en cada voluntario. Para esto se especificó un análisis funcional conectivo (GLM) que ofrece la plataforma, en conjunto de un análisis de región a región y de fuente a voxel.

Es necesario especificar que regiones se van a analizar, pudiendo agregar los atlas necesarios para la identificación de estas. De aquí se puede modificar el umbral necesario para la visión de actividades BOLD. Teniendo todas las condiciones del análisis, se selecciona “Done” y el análisis empieza, para posteriormente verificar los resultados. [Figura 3-6]

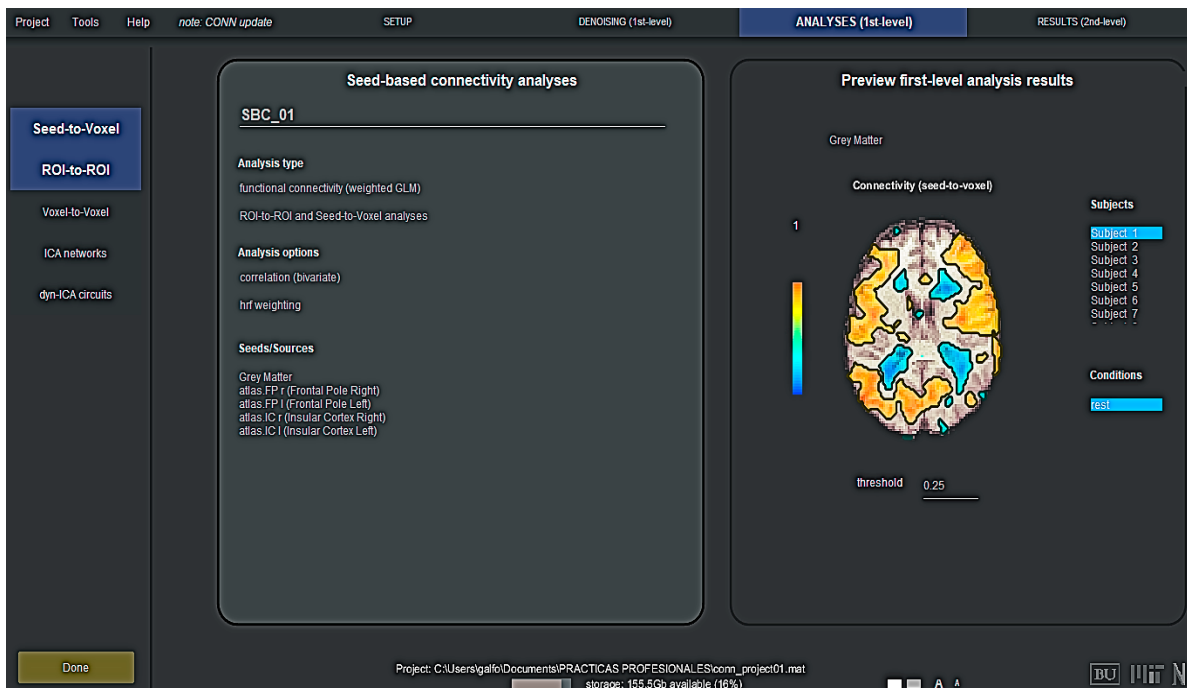


Figura 3-6 CONN-ANALYSES. Selección del tipo de análisis, así como regiones a analizar

Una vez agregada la información básica para la selección de regiones, es decir, el tipo de análisis y las fuentes a estudiar, se muestran los resultados de conectividad, y de funcionalidad, antes de obtener resultados se debe seleccionar las áreas que nos interesan, así como el análisis y

los sujetos que se estudiaron, primero se registró la funcionalidad por zonas, permaneciendo en el apartado “Seed to Voxel”. [Figura 3-7]

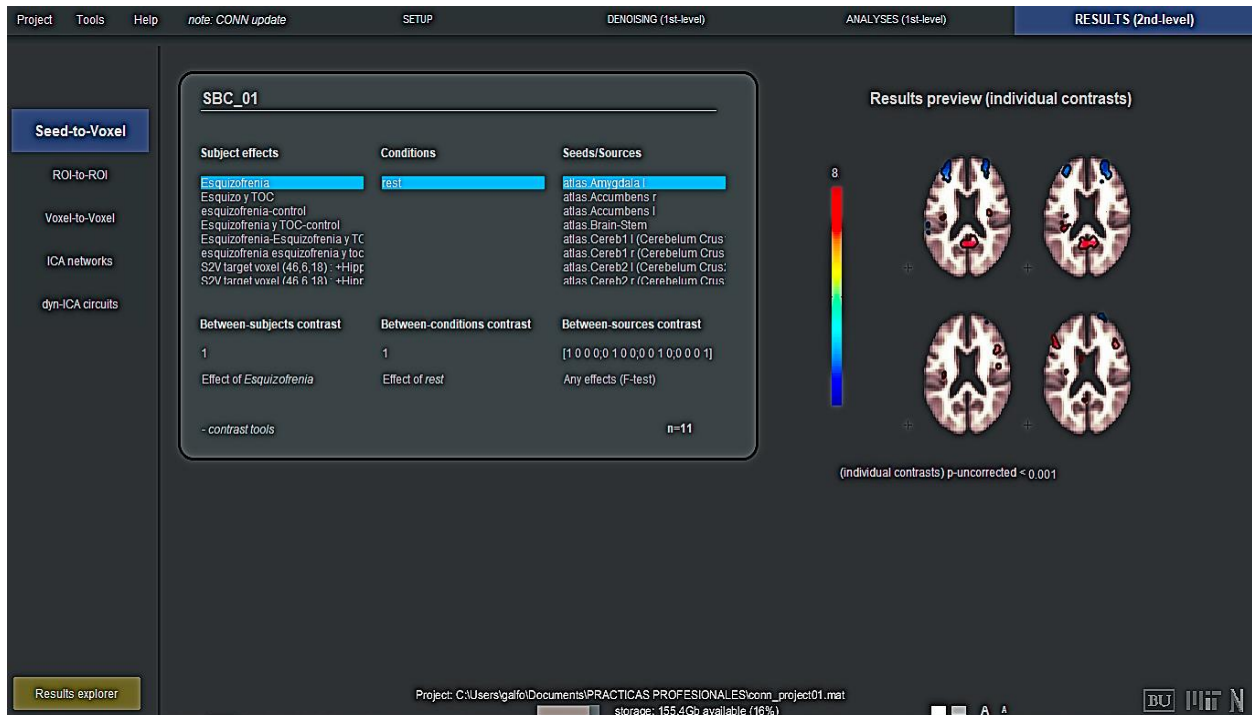


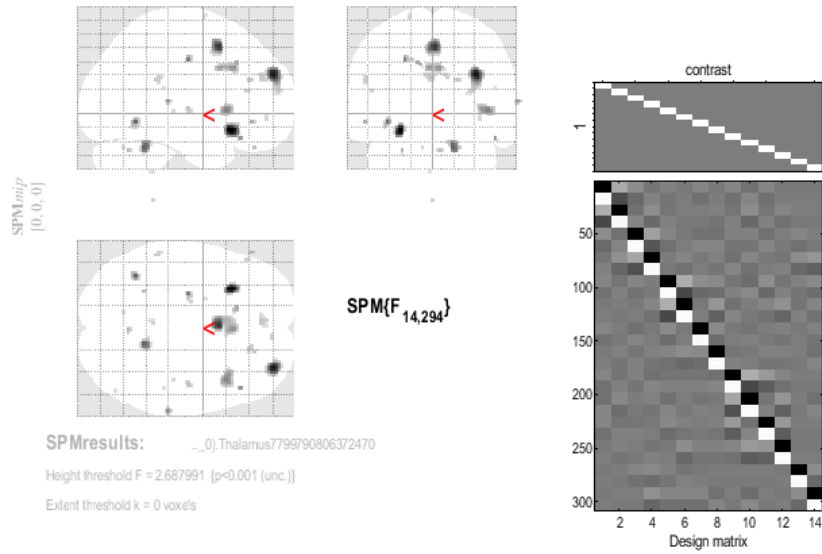
Figura 3-7 CONN-RESULTS. Selección de regiones y áreas de interés, para obtener los resultados.

Por último, se ingresa a la opción “Results explorer” primeramente, para obtener la activación BOLD del apartado “Seed to Voxel”. Aquí se debe especificar el contraste a tomar y el umbral de significancia para poder estimar la activación cerebral. Se selecciono un límite de corrección estadística (valor de p) que para este caso fue de 0.001 y sin un mínimo de voxeles requeridos, estos especifican el tamaño mínimo del grupo de voxeles para que se puedan tomar en cuenta.

Finalmente se muestran los resultados, donde la imagen permite ver el contraste para los diferentes pacientes seleccionados. Las zonas marcadas en el cerebro son las regiones activadas que exceden el umbral establecido. [Figura 3-8]

De la imagen se obtuvieron datos específicos de las zonas activas, desde el valor de actividad, hasta la posición dentro del cerebro. Así mismo bajo las imágenes cerebrales se pueden ver los valores establecidos para obtener las imágenes.

connectivity result (masked [incl.] by connectivity result at p=0.05)



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> <sub>FWE-corr</sub>	<i>q</i> <sub>FDR-corr</sub>	<i>k</i> <sub>E</sub>	<i>p</i> <sub>uncorr</sub>	<i>p</i> <sub>FWE-corr</sub>	<i>q</i> <sub>FDR-corr</sub>	<i>F</i>	( <i>Z</i> <sub>max</sub> )	<i>p</i> <sub>uncorr</sub>			
0.076	29	0.392	0.166	68	0.023	0.268	0.404	3.83	4.39	0.000	-28	20	-14
		0.077	0.107	123	0.004	0.422	0.404	3.69	4.25	0.000	32	54	28
						1.000	0.963	2.81	3.25	0.001	30	58	18
		0.217	0.109	88	0.011	0.654	0.522	3.52	4.07	0.000	0	10	50
		0.798	0.357	39	0.074	0.924	0.808	3.29	3.82	0.000	14	-50	-28
		0.992	0.797	17	0.224	0.935	0.808	3.27	3.80	0.000	-38	-56	-8
		1.000	0.797	9	0.375	0.983	0.884	3.17	3.68	0.000	-24	-14	40
		0.559	0.219	55	0.038	0.985	0.884	3.16	3.66	0.000	42	16	0
		1.000	0.797	7	0.436	0.997	0.884	3.06	3.55	0.000	66	-30	8
		1.000	0.797	3	0.624	0.998	0.884	3.06	3.55	0.000	48	28	-20
		0.187	0.109	93	0.010	0.998	0.884	3.05	3.54	0.000	4	20	34
						0.999	0.884	3.03	3.52	0.000	-4	12	34
		1.000	0.797	4	0.565	1.000	0.963	2.96	3.43	0.000	-14	24	38
		1.000	0.797	2	0.698	1.000	0.963	2.94	3.41	0.000	-56	36	-8
		1.000	0.797	2	0.698	1.000	0.963	2.93	3.39	0.000	-26	-50	-30
		1.000	0.797	5	0.516	1.000	0.963	2.90	3.35	0.000	4	-62	-30
		1.000	0.797	4	0.565	1.000	0.963	2.84	3.29	0.001	18	34	24
		1.000	0.797	5	0.516	1.000	0.963	2.83	3.27	0.001	46	-14	2
		1.000	0.797	1	0.797	1.000	0.963	2.83	3.27	0.001	20	38	-28
		0.987	0.797	19	0.199	1.000	0.963	2.82	3.25	0.001	-4	44	26

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: F = 2.69, p = 0.001 (1.000)

Extent threshold: k = 0 voxels

Expected voxels per cluster, <k> = 12.323

Expected number of clusters, <c> = 21.67

FWEp: 4.266, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [14.0, 294.0]

FWHM = 11.9 12.3 11.6 mm mm mm; 6.0 6.1 5.8 (voxels)

Volume: 1940360 = 242545 voxels = 1066.9 resels

Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 212.81 voxels)

Page 1



Figura 3-8. Resultados. Se aprecian las zonas activas del grupo de estudio, que sobrepasan el umbral establecido, la tabla inferior da los correspondientes datos de ubicación de mayor intensidad en la zona y sus valores.

Posteriormente para la obtención de las conexiones entre regiones, se dirigió al apartado “ROI to ROI”, donde al igual que en el paso anterior se seleccionó el grupo para estudio y la región de interés, después de esto se selecciona “Results explorer”. [Figura 3-9]

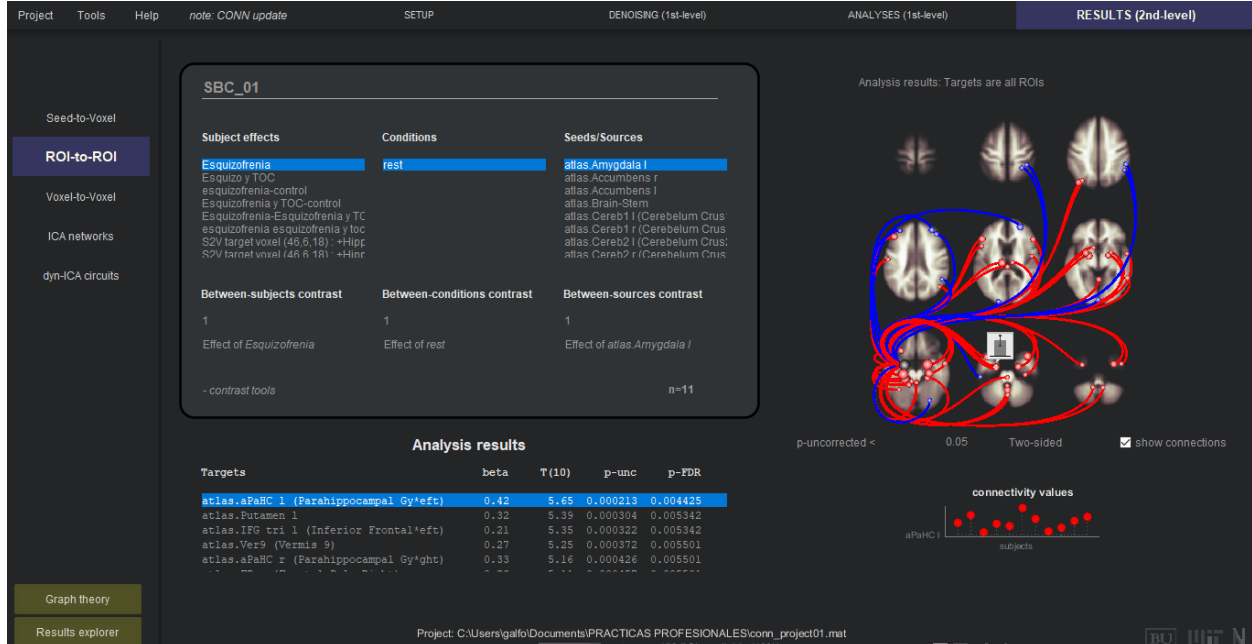


Figura 3-10. Relación ROI to ROI

Esto nos manda a una nueva ventana, en la que se debe ingresar el límite de la corrección estadística, en el estudio el valor tomado fue de 0.05 (valor p) sin corrección. [Figura 3-10]

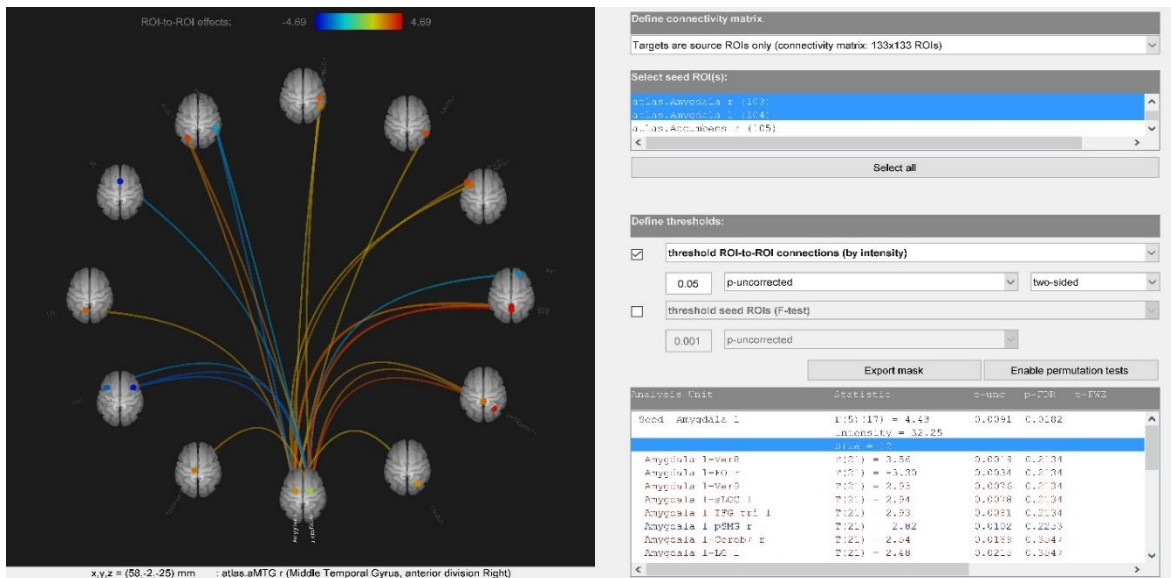
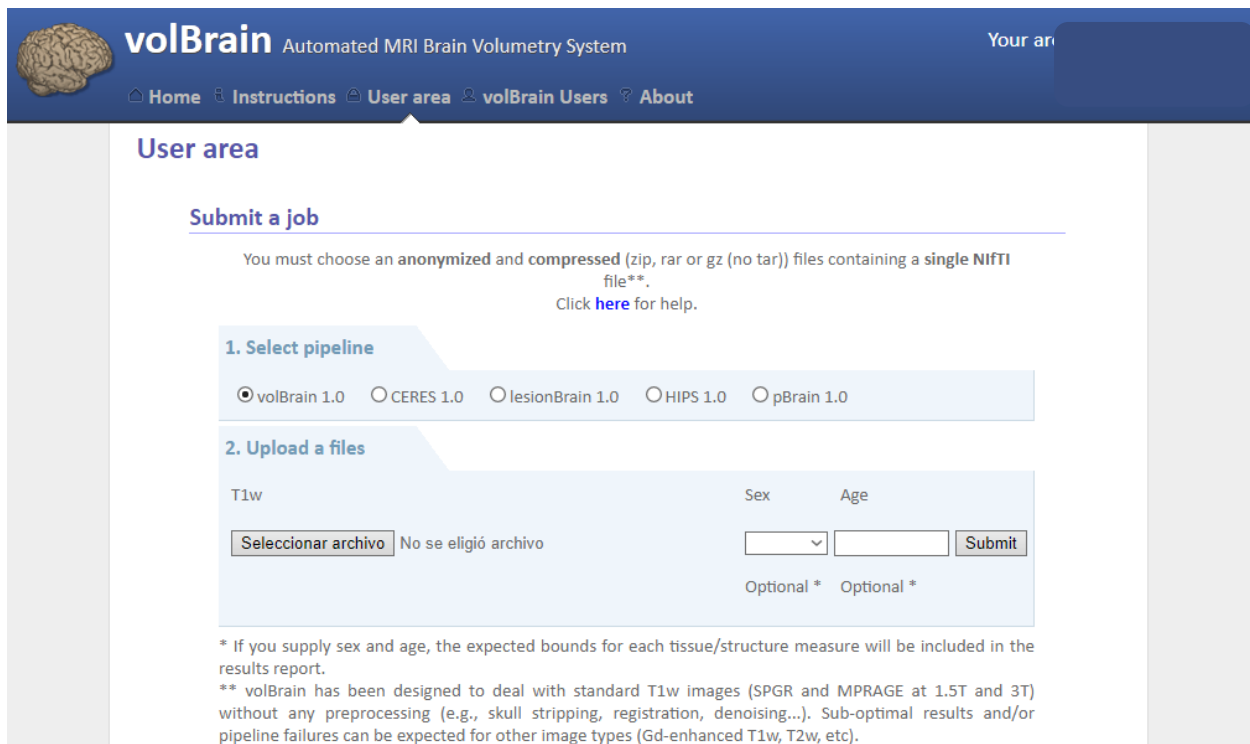


Figura 3-9. Selección de región de interés, Muestra de resultados

## 3.8 Análisis volumétrico

Para el análisis volumétrico, se utilizó la plataforma abierta VoltBrain, la cual es necesario registrarse para poder acceder a las herramientas que se ofrecen. Una vez registrados accedemos para determinar el análisis a realizar, para esto, solo se permiten 10 imágenes por día por lo que primero se analizaron los pacientes sanos, seguido de los esquizofrénicos. El sistema ofrece cinco tipos de análisis, a lo que se trabajó con el primero, “VolBrain 1.0”. [Figura 3-11].[33]



The screenshot shows the 'User area' of the VolBrain website. At the top, there is a navigation bar with a brain icon, the text 'volBrain Automated MRI Brain Volumetry System', and a 'Your area' dropdown menu. Below the navigation bar are links for 'Home', 'Instructions', 'User area', 'volBrain Users', and 'About'. The main content area is titled 'User area' and contains a 'Submit a job' section. This section includes instructions: 'You must choose an anonymized and compressed (zip, rar or gz (no tar)) files containing a single NifTI file\*\*.' and a link 'Click here for help.'. There are two main steps: '1. Select pipeline' with radio buttons for 'volBrain 1.0', 'CERES 1.0', 'lesionBrain 1.0', 'HIPS 1.0', and 'pBrain 1.0'; and '2. Upload a files' with a 'T1w' label, a 'Sex' dropdown menu, an 'Age' input field, and a 'Submit' button. A file selection area shows 'Seleccionar archivo' and 'No se eligió archivo'. Below the form, there are two footnotes: '\* If you supply sex and age, the expected bounds for each tissue/structure measure will be included in the results report.' and '\*\* volBrain has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPRAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, denoising...). Sub-optimal results and/or pipeline failures can be expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc).'

Figura 3-11. Página principal de VolBrain, donde se agregan las imágenes a estudiar.

Para poder introducir los datos a estudiar, los pacientes deben ser agregados uno por uno, y estos deben estar dentro de una carpeta de compresión para poder ser leídos por el sistema, de lo contrario este no admitirá el archivo.

Una vez obtenidos los resultados se realiza una comparación para dos muestras mediante el método de prueba de hipótesis de Mann-Whitney.

## 4 Resultados

### 4.1 Actividad BOLD

El estudio estadístico realizado en CONN en conjunto con SPM, arrojó los siguientes mapas corticales, en el cual se presentan las zonas activas en estado de reposo en correlación entre los sujetos Esquizofrénicos vs. control. Esta comparación indica las zonas activas con mayor intensidad durante un tiempo de reposo por uno de los dos grupos de estudio en cada correlación.

Se obtuvieron distintos mapas, para diferentes regiones de interés, las tomadas en cuenta fueron: Amígdala, Hipocampo, Tálamo, Núcleo Caudado, Globo Pálido, Núcleo Accumbens, Putamen y materia gris, todas estas por separado. A continuación, se ejemplifican tres áreas de las estudios, las demás son mostradas en el APÉNDICE D.

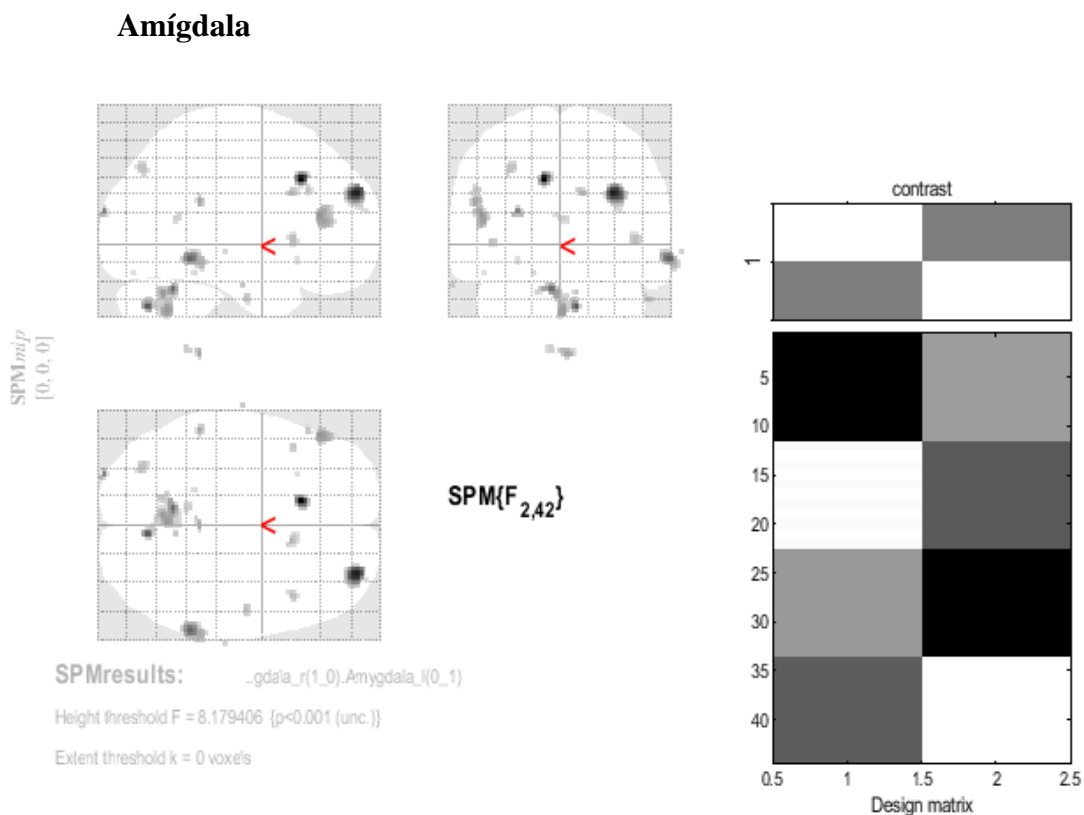


Figura 4-1. Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con la amígdala para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo.

## Núcleo Accumbens

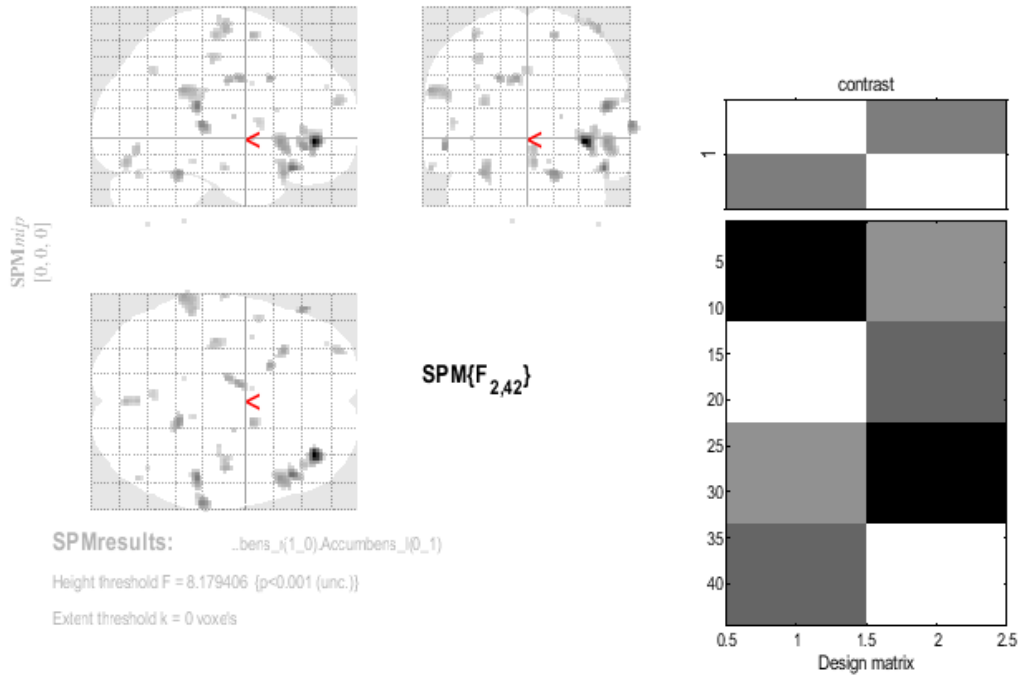


Figura 4-2 Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el Núcleo Accumbens para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo

## Putamen

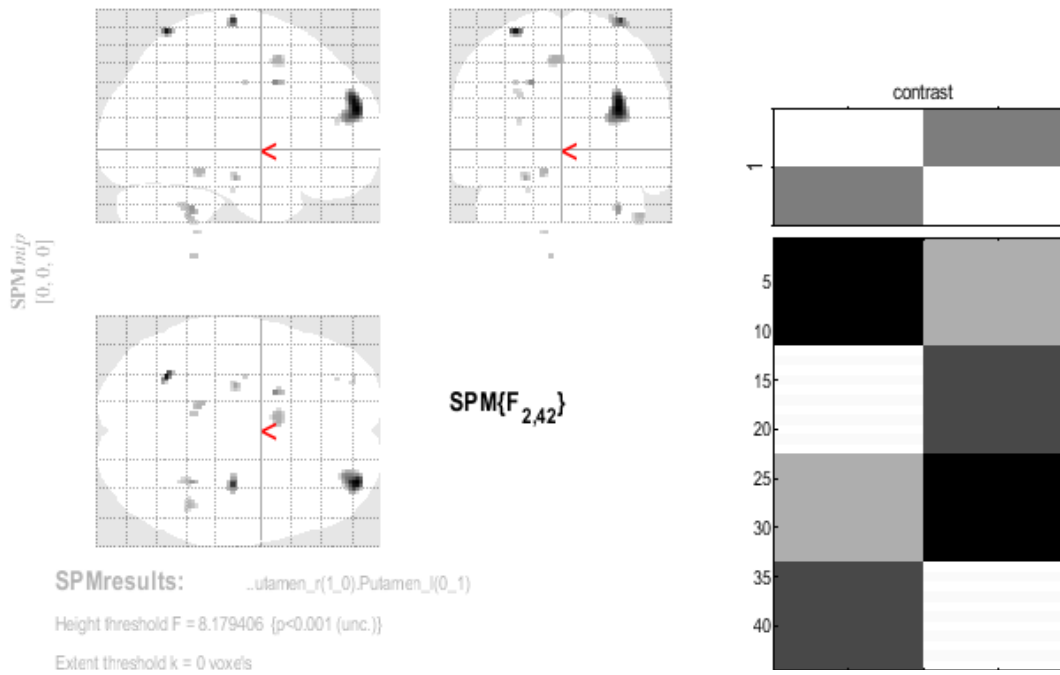


Figura 4-3 Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el Putamen para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo

De la tabla 4-1 a la 4-3 se muestran las áreas más significativas en las regiones estudiadas respecto a la comparación entre pacientes con esquizofrenia vs control. Las regiones activadas corresponden al atlas AAL (Anatomical Automatic Labeling) y las áreas de Brodmann.

Región Activa Relacionada con la Amígdala Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Píxeles	Posición		
	Activos	x {mm}	y {mm}	z {mm}
Lóbulo VIII del hemisferio cerebeloso derecho	146	8	-72	-38
Circunvolución frontal media derecho	120	30	56	28
Circunvolución temporal media derecha	87	64	-46	-10
Circunvolución frontal inferior, parte triangular izquierda	73	-50	34	16
Giro cingulado medio y paracingulado izquierdo	39	-12	22	36
Corteza occipital lateral, división superior izquierda	19	-30	-76	44
Corteza del opérculo parietal izquierda	16	-54	-40	24
Giro cingulado medio y paracingulado Derecho	14	12	16	28
Circunvolución frontal media derecha	14	44	18	0
Tallo cerebral	12	2	-40	-66

Tabla 4-1. Regiones activas relacionadas con la amígdala entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos

Región Activa Relacionada con el Núcleo Accumbens Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Píxeles	Posición		
	Activos	x {mm}	y {mm}	z {mm}
Circunvolución frontal inferior Derecha	121	36	42	-4
Circunvolución supramarginal Izquierda	89	-64	-42	28
Giro frontal inferior, pares triangulares Derechos	76	50	20	-4
Giro frontal inferior, parte orbital Izquierda	44	-30	22	-24
Circunvolución temporal superior Derecho	41	50	-34	18
Circunvolución temporal superior Derecho	40	66	-30	6
Lóbulo IV, V del hemisferio cerebeloso Derecho	39	16	-46	-24
Circunvolución Precentral Derecha	35	44	-16	66
Polo temporal: superior circunvolución temporal derecha	33	48	28	-20
Cingulado medio y circunvolución para cingulada Izquierda	33	-8	-6	36

Tabla 4-2 Regiones activas relacionadas con el Núcleo Accumbens entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos

Región Activa Relacionada con el Putamen Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Pixeles	Posición		
	Activos	x {mm}	y {mm}	z {mm}
Circunvolución frontal media Derecha	189	32	56	22
Área motora suplementaria Izquierda	26	-6	8	52
Circunvolución Precentral Derecha	22	34	-20	74
Lóbulo VI del cerebelo hemisferio derecho	14	32	-44	-36
Crus II del cerebelo hemisferio Derecho	14	46	-46	-40
Circunvolución parietal superior izquierda	13	-30	-60	68
Hipocampo izquierdo	11	-24	-18	-18
Lóbulo IV, V del cerebelo hemisferio izquierdo	9	-12	-40	-14
Circunvolución frontal media izquierda	5	-28	54	30
Circunvolución frontal superior, medial izquierdo	4	-20	6	38

Tabla 4-3 Regiones activas relacionadas con el Putamen entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos

## 4.2 Conectividad Cerebral

En las siguientes figuras se muestran las correlaciones entre distintas áreas cerebrales encontradas con un valor de significancia estadística de  $p < 0.05$ . estas imágenes representan la conectividad cerebral en estado de reposo, entre la comparación de los grupos: Esquizofrenia - Control.

Para diferenciar las correspondientes conexiones, las líneas con mayor tendencia al azul pertenecen al grupo de sujetos sanos, por otro lado, las líneas con tendencia al rojo pertenecen a los sujetos esquizofrénicos [Figura 4-4]. Las regiones de estudio tomadas fueron al igual que las activaciones BOLD: Amígdala, Hipocampo, Tálamo, Núcleo Caudado, Globo Pálido, Núcleo Accumbens, Putamen y Materia Gris respectivamente.

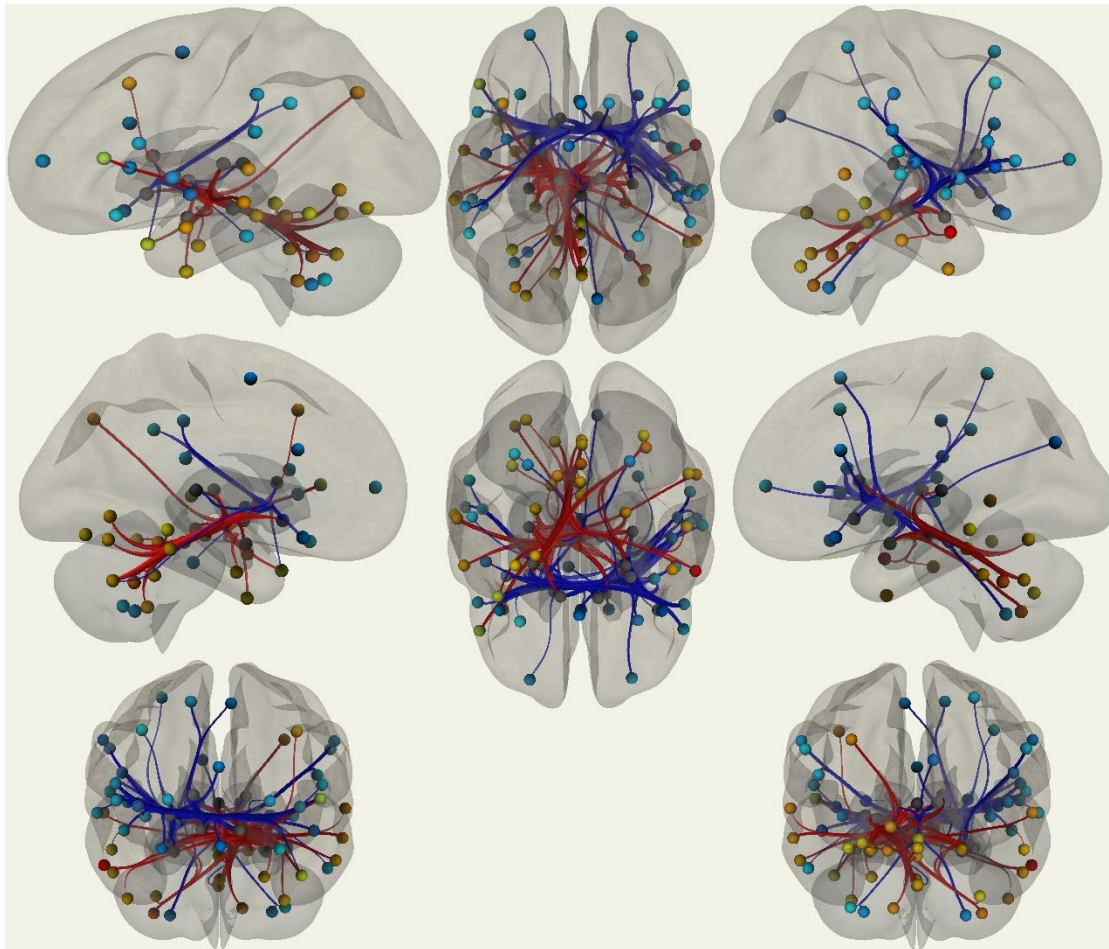


Figura 4-4 Conectividad de regiones de interés, comparación entre sujetos Esquizofrénicos (líneas rojas) y sujetos sanos (líneas azules)

A continuación se enlistan por las conexiones más fuertes encontradas en cada región estudiada del grupo de esquizofrenia vs. Sanos.

De la figura 4-4 se obtienen la siguiente relación de conexiones mas fuertes entre cada grupo, que, a continuación son enlistadas en la tabla, separadas entre sujetos sanos y sujetos con esquizofrenia.

SANOS	
Región A	Región B
Región Amígdala izquierda	Corteza frontal del opérculo derecha
	Circunvolución supramarginal derecha

<b>Región Amígdala derecha</b>	Corteza frontal del opérculo derecha
	Corteza frontal del opérculo izquierda
	Giroscopio cingulado anterior
	Circunvolución supramarginal derecha
	Polo Frontal derecho
<b>Región Hipocampo izquierdo</b>	Corteza frontal del opérculo derecha
	Plano Polar Izquierdo
<b>Región Hipocampo Derecho</b>	Corteza frontal del opérculo derecha
	Giro frontal inferior, parte opercular derecha
	Corteza Insular derecha
	Opérculo parietal derecha
	Circunvolución supramarginal derecha
	Opérculo parietal izquierda
	Plano Polar Derecho
	Corteza Insular izquierda
	Lóbulo Parietal Superior Derecho
	Circunvolución supramarginal derecha
<b>Región Tálamo derecho</b>	Corteza Cuneal Derecha
	Corteza VIII del hemisferio cerebeloso derecha
	Corteza VIII del hemisferio cerebeloso Izquierda
	Circunvolución Frontal Superior Derecha
	Circunvolución frontal media derecha
	Corteza VII del hemisferio cerebeloso izquierda
<b>Región Tálamo izquierdo</b>	Corteza VIII del hemisferio cerebeloso derecha
	Corteza Cuneal Derecha
<b>Región Núcleo Caudado Izquierdo</b>	Circunvolución supramarginal izquierda
	Giro frontal inferior, parte opercular derecha
<b>Región Núcleo Caudado Derecho</b>	Polo Frontal izquierdo
	Giroscopio cingulado anterior
	Giro frontal inferior, parte triangular derecha
	Corteza orbital frontal Derecha
	Giro frontal inferior, parte opercular derecha

	Corteza del lóbulo yuxtapuesto, antes corteza motora suplementaria derecha
	Corteza orbital frontal Izquierda
	Circunvolución Frontal Superior Derecha
<b>Región Globo Pálido izquierdo</b>	Corteza subcallosa
	Polo Frontal derecho
	circunvolución temporal inferior izquierda
<b>Región Globo Pálido derecho</b>	Giro frontal inferior, parte triangular derecha
	Plano Polar Derecho
	Giro frontal inferior, parte triangular izquierda
<b>Región Núcleo Accumbens izquierdo</b>	Circunvolución supramarginal derecha
	Opérculo parietal izquierda
	Corteza frontal del opérculo derecha
	Circunvolución supramarginal izquierda
	Circunvolución supramarginal izquierda
	Corteza Insular izquierda
	Plano Temporal Derecho
	Circunvalación de Heschl izquierdo
	Lóbulo VI del vermis
<b>Región Núcleo Accumbens derecho</b>	Giro frontal inferior, parte opercular derecha
	Corteza Insular derecha
	Corteza Insular izquierda
	Giro frontal inferior, parte opercular izquierda
	Giro frontal inferior, parte triangular izquierda
	Circunvolución Temporal superior división posterior derecha
	Plano Temporal Derecho
	Corteza frontal del opérculo derecha
	Corteza frontal del opérculo izquierda
	Opérculo parietal izquierda
<b>Región Putamen izquierdo</b>	Corteza orbital frontal Derecha
	Corteza frontal del opérculo derecha
<b>Región Putamen derecho</b>	Circunvalación de Heschl izquierdo

	Corteza del lóbulo yuxtapuesto, antes corteza motora suplementaria derecha
	Corteza Insular izquierda
	Corteza VIII del hemisferio cerebeloso derecha
<b>Materia Gris</b>	Plano Polar izquierdo
	Plano Polar derecho

Tabla 4-4 Relación entre las regiones de interés estudiadas y las áreas conectadas del grupo de control

<b>ESQUIZOFRENIA</b>	
<b>Región A</b>	<b>Región B</b>
<b>Región Amígdala izquierda</b>	Lóbulo VIII del vermis
	Lóbulo IX del vermis
	Corteza Occipital Lateral, división superior izquierda
	Giro frontal inferior, parte triangular izquierda
	Corteza VII del hemisferio cerebeloso derecho
	Circunvolución lingual izquierda
	Circunvolución Temporal media, parte temporooccipital izquierda
	Circunvolución frontal media izquierda
	Circunvolución temporal inferior, parte temporooccipital izquierda
	Corteza II del hemisferio cerebeloso derecho
<b>Región Amígdala derecha</b>	Lóbulo VIII del vermis
	Polo Temporal Izquierdo
	Corteza Occipital Lateral, división superior izquierda
	Corteza VII del hemisferio cerebeloso derecho
	Lóbulo IX del vermis
	Tálamo izquierdo
	circunvolución temporal inferior derecha división anterior
<b>Región Hipocampo izquierdo</b>	Putamen izquierdo
	Putamen derecho
	Polo Temporal Izquierdo

	Lóbulo X del vermis
	Lóbulo IX del vermis
	Globo Pálido izquierdo
	Giro temporal inferior derecho
	Giro frontal inferior, parte triangular izquierda
	Corteza IX del hemisferio cerebeloso Izquierda
	Circunvolución temporal media derecha
	Circunvolución lingual izquierda
<b>Región Hipocampo Derecho</b>	Tálamo izquierdo
	Globo Pálido izquierdo
	Corteza Occipital Lateral, división superior izquierda
	Circunvolución temporal media derecha
<b>Región Tálamo derecho</b>	Circunvolución temporal media izquierda
	Polo Temporal Izquierda
	Circunvolución parahipocámpica derecha división posterior
	Circunvolución Temporal superior división posterior izquierda
	Circunvolución temporal media izquierda posterior división
<b>Región Tálamo izquierdo</b>	Circunvolución parahipocámpica derecha división posterior
	Hipocampo Derecho
	Amígdala derecha
	Corteza Temporal Occipital Fusiforme Izquierda
	Circunvolución temporal media izquierda
	Polo Temporal Izquierda
	Circunvolución temporal media izquierda posterior división
	Circunvolución Temporal media, parte temporooccipital izquierda
<b>Región Núcleo Caudado Izquierdo</b>	Lóbulo VIII del vermis
<b>Región Núcleo Caudado Derecho</b>	Circunvolución parahipocámpica derecha división posterior
	Circunvolución lingual izquierda
	Circunvolución parahipocámpica izquierda división posterior
	Corteza IV, V del hemisferio cerebeloso izquierda

	Occipital circunvolución fusiforme izquierda
<b>Región Globo Pálido izquierdo</b>	Hipocampo izquierdo
	Hipocampo Derecho
	Lóbulo IX del vermis
	Lóbulo VIII del vermis
	Corteza fusiforme temporal izquierda
	Circunvolución parahipocámpica izquierda división posterior
	Giro frontal inferior, parte triangular izquierda
	Lóbulo III del vermis
<b>Región Globo Pálido derecho</b>	
<b>Región Núcleo Accumbens izquierdo</b>	Circunvolución parahipocámpica izquierda división posterior
<b>Región Núcleo Accumbens derecho</b>	
<b>Región Putamen izquierdo</b>	Hipocampo izquierdo
	Corteza IX del hemisferio cerebeloso Izquierda
	Lóbulo III del vermis
	Lóbulo IX del vermis
	Circunvolución parahipocámpica izquierda división posterior
	Hipocampo Derecho
	Circunvolución parahipocámpica derecha división posterior
	Circunvolución temporal media izquierda posterior división
Circunvalación parahipocampal izquierda	
<b>Región Putamen derecho</b>	Hipocampo izquierdo
	Circunvolución temporal media izquierda posterior división
<b>Materia Gris</b>	Lóbulo VI del vermis
	Lóbulo VIII del vermis

Tabla 4-5 Relación entre las regiones de interés estudiadas y las áreas conectadas del grupo de control

### 4.3 Volumen cerebral

Del estudio volumétrico se obtuvieron datos individualmente de cada paciente, la tabla 4-6 ejemplifica las imágenes obtenidas de los grupos estudiados y se enlistan todas las imágenes en el APÉNDICE E.

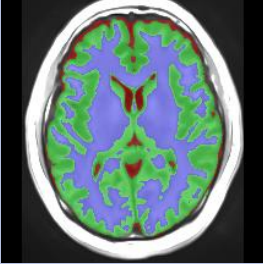
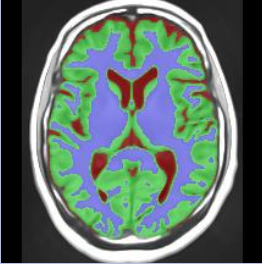
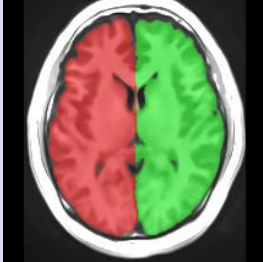
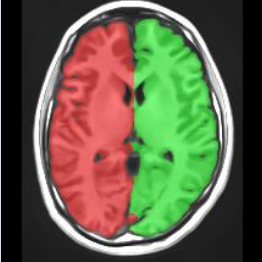
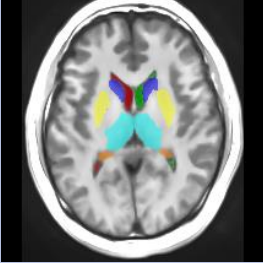
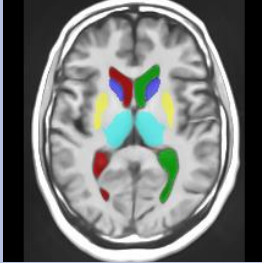
Región Estudiada	Sanos	Esquizofrénicos
Tejido		
Macroestructura		
Estructuras subcorticales		

Tabla 4-6 Resultados del estudio volumétrico en cada grupo de análisis

Las siguientes tablas muestra el análisis de los datos obtenidos de la macroestructura y tejido entre cada grupo de estudio.

Control	Promedio	Desviación estándar	Curtosis	Mínimo	Mediana	Máximo
Materia Blanca	446.90727	78.80268	-1.31745	327.34	469.24	555.41
Materia Gris	754.04909	124.29801	-0.17695	531.7	776.5	950.3
Fluido Espinal	149.92636	44.14148	-0.67945	88.87	146.31	223.59
Cerebro (wm+gm)	1200.96	172.24358	-0.40413	906	1254.52	1494.32

<b>Cavidad Intracraneal</b>	1350.88545	173.13341	-0.23349	1057.83	1370.75	1667.56
-----------------------------	------------	-----------	----------	---------	---------	---------

Tabla 4-7 Datos obtenidos del grupo de pacientes de Control en centímetros cúbicos

Esquizofrenia	Promedio	Desviación estándar	Curtosis	Mínimo	Mediana	Máximo
<b>Materia Blanca</b>	433.21909	33.71475	-1.25582	379.23	442.27	483.43
<b>Materia Gris</b>	746.72	128.35925	1.40024	463.83	773.66	933.62
<b>Fluido Espinal</b>	160.47545	44.73483	0.32818	74.14	172.13	225.43
<b>Cerebro (wm+gm)</b>	1207.21182	115.07291	0.01221	1005.1	1215.93	1400.11
<b>Cavidad Intracraneal</b>	1367.68727	142.99496	0.42135	1079.24	1351.35	1576.64

Tabla 4-8 Datos obtenidos del grupo de pacientes con Esquizofrenia en centímetros cúbicos

De la prueba Mann-Whitney para comparación de dos muestras se obtuvieron los valores de p-value que se muestran en la tabla 4-9.

Tejido	p-Value
<b>Materia Blanca</b>	0.606
<b>Materia Gris</b>	0.401
<b>Fluido Espinal</b>	0.243
<b>Cerebro (wm+gm)</b>	0.478
<b>Cavidad Intracraneal</b>	0.748

Tabla 4-9 valor de p-value obtenido de la prueba Mann-Whitney

A continuación, se enlistan las regiones estudiadas y su análisis de datos obtenidos en cada una de ellas dentro de los grupos de control y esquizofrenia.

CONTROL	Promedio	Desviación Estándar	Curtosis	Mínimo	Máximo
<b>Ventrículos Laterales</b>	7.65273	4.12094	-0.84992	2.21	14.82
<b>Derecha</b>	3.80727	1.97759	-0.77855	1.12	7.21
<b>Izquierda</b>	3.94	2.16329	-0.99211	1.09	7.61
<b>Núcleo Caudado</b>	6.67545	1.02314	-0.92363	5.11	8.07
<b>Derecha</b>	3.34909	0.56074	-0.82942	2.46	4.12
<b>Izquierda</b>	3.31273	0.45136	-0.97615	2.61	3.95

<b>Putamen</b>	9.19	1.15658	1.9913	7.59	11.85
<b>Derecha</b>	4.70091	0.60644	0.52844	3.83	5.95
<b>Izquierda</b>	4.49	0.55945	3.92095	3.77	5.9
<b>Tálamo</b>	10.75727	1.18423	-0.58068	8.74	12.54
<b>Derecha</b>	5.31364	0.70428	-0.05451	4.24	6.56
<b>Izquierda</b>	5.44	0.51565	-0.70555	4.49	6.11
<b>Globo Pálido</b>	1.82	0.59928	-0.0812	0.99	3.02
<b>Derecha</b>	0.89	0.30692	-0.24239	0.47	1.49
<b>Izquierda</b>	0.93182	0.29999	-0.10088	0.53	1.53
<b>Hipocampo</b>	9.02545	1.27381	-1.77924	7.36	10.95
<b>Derecha</b>	4.47273	0.53746	-1.28815	3.79	5.38
<b>Izquierda</b>	4.55182	0.7535	-1.96576	3.57	5.57
<b>Amígdala</b>	2.47818	0.34787	-1.41316	1.94	2.93
<b>Derecha</b>	1.23909	0.18679	-0.76421	0.97	1.56
<b>Izquierda</b>	1.24	0.1989	-0.79009	0.97	1.59
<b>Núcleo Accumbens</b>	1.01727	0.22641	-0.65553	0.65	1.36
<b>Derecha</b>	0.47727	0.12076	-1.25356	0.3	0.65
<b>Izquierda</b>	0.54091	0.11768	-0.86292	0.34	0.71

Tabla 4-10 Datos analizados del grupo de pacientes de control en centímetros cúbicos

<b>ESQUIZOFRENIA</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Curtosis</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Ventrículos Laterales</b>	11.32545	8.19058	0.60141	4.4	28.99
<b>Derecha</b>	5.83091	4.60573	1.56319	1.77	16.4
<b>Izquierda</b>	5.49636	3.67903	-0.48032	2.06	12.6
<b>Núcleo Caudado</b>	6.77636	0.68138	-0.3616	5.6	7.59
<b>Derecha</b>	3.44455	0.34101	-0.18495	2.82	3.89
<b>Izquierda</b>	3.33091	0.35896	-0.71368	2.7	3.69
<b>Putamen</b>	8.66	0.77408	-0.14345	7.12	9.63

<b>Derecha</b>	4.37636	0.32119	-0.63032	3.84	4.89
<b>Izquierda</b>	4.28455	0.4716	0.55032	3.28	4.82
<b>Tálamo</b>	10.64909	0.83933	2.07077	8.73	11.92
<b>Derecha</b>	5.24636	0.51597	0.62695	4.16	5.92
<b>Izquierda</b>	5.40273	0.34592	3.68901	4.57	6
<b>Globo Pálido</b>	2.22182	0.54037	-1.06376	1.48	3.08
<b>Derecha</b>	1.22273	0.44225	2.06119	0.73	2.26
<b>Izquierda</b>	1.09091	0.27559	-1.37442	0.69	1.47
<b>Hipocampo</b>	8.95727	0.70651	-0.81878	7.96	10.13
<b>Derecha</b>	4.36545	0.37586	0.30001	3.67	5.03
<b>Izquierda</b>	4.59091	0.41681	-0.14721	3.95	5.37
<b>Amígdala</b>	2.12545	0.2968	-0.56218	1.81	2.67
<b>Derecha</b>	1.07545	0.15616	-0.51815	0.79	1.29
<b>Izquierda</b>	1.05	0.18569	0.34283	0.84	1.44
<b>Núcleo Accumbens</b>	0.88545	0.3749	-0.07642	0.32	1.59
<b>Derecha</b>	0.42	0.19637	0.04201	0.12	0.8
<b>Izquierda</b>	0.46636	0.18586	-0.3062	0.2	0.79

Tabla 4-11 Datos analizados del grupo de pacientes con Esquizofrenia en centímetros cúbicos

Del mismo modo de la prueba Mann-Whitney se obtuvieron los valores de p-value mostrados en la tabla 4-12.

<b>Región Estudiada</b>	<b>p-Value</b>
<b>Ventrículos laterales</b>	0.362
<b>Núcleo Caudado</b>	0.850
<b>Putamen</b>	0.379
<b>Tálamo</b>	0.713
<b>Globo Pálido</b>	0.068
<b>Hipocampo</b>	0.983
<b>Amígdala</b>	<b>0.024</b>
<b>Núcleo accumbens</b>	0.250

Tabla 4-12 Valores de p-value obtenidos de la prueba Mann-Whitney

## **5 Discusión Y Conclusiones**

### **5.1.1 Actividad Bold**

El análisis de Primer nivel respecto a la actividad funcional, indicaron una considerable diferencia entre enfermos y sanos en las zonas estudiadas, principalmente en la amígdala, el Putamen y el núcleo accumbens, las cuales mostraban una mayor actividad encefálica en los pacientes esquizofrénicos [34].

Por otro lado, una de las principales funciones de la amígdala es la memoria emocional, la actividad sexual, alimentaria, con la agresión y con el comportamiento emocional[37]. Se ha observado hiperactividad en la amígdala en pacientes depresivos[38], los resultados muestran una activación mayor en el grupo de pacientes con esquizofrenia, que puede ser causante de los episodios de miedo, falta de apetito sexual y el miedo.

A su vez el núcleo Accumbens es el regulador principal dopaminérgico del sistema nervioso central, con esto la falta de regulación dopaminérgica sobre estimularía ciertas regiones que son implicadas con el procesamiento de información[39], nuestros resultados muestran una alta actividad en la región, esto implica una actividad cerebral menos coordinada, o desorganizada que, en los pacientes sanos, esto coincide con informes relativos.[35][36]

De este modo, el Putamen tiene como función principal las habilidades motoras, incluyendo la planificación, aprendizaje y ejecución[40]. Los resultados muestran una alta actividad relacionada con el Putamen, con lo que se infiere sea la causa de movimientos involuntarios, y no precisos.

### **5.1.2 Conectividad Cerebral**

Con respecto a la actividad conectiva, los resultados indicaron una mayor conexión entre ciertas regiones cerebrales dentro de los pacientes esquizofrénicos, esto implica circuitos nerviosos anormales[41]. Nuestros resultados muestran una alta actividad conectiva en pacientes esquizofrénicos en comparación con los sujetos de control, principalmente se denotan la amígdala, el tálamo y el hipocampo, y esto puede implicar un fallo en el procesamiento de la información cognitiva y motora y una desintegración en el proceso de pensamiento [37].

La alta actividad conectiva tálamo-hipocampo en pacientes esquizofrénicos se puede relacionar con las alucinaciones sensoriales, y una falta de coordinación ante los estímulos, favoreciendo a episodios psicóticos, dado que ambas regiones son reguladoras en cierta manera de la percepción sensorial y espacial, junto con la memoria.[42].

### **5.1.3 Volumen Cerebral**

Se encontraron alteraciones significativas en el área anatómica cerebral, que concuerdan con estudios y que pueden estar implicados respecto a las conectividades y actividades cerebrales. Se puede notar una disminución del tamaño cerebral en general, principalmente en la materia blanca, así como un aumento considerable en el fluido espinal.

El complejo amígdala-hipocampo-tálamo, se aprecia reducido, que puede ser ocasionado por la hinchazón de los ventrículos laterales que les rodean, y esto, a su vez puede contribuir a la actividad y conectividad cerebral de estas zonas. De aquí la más significativa estadísticamente es la reducción en la región de la amígdala.

El volumen cerebral tiende a relacionarse positiva e inespecíficamente con un desarrollo cognitivo y motriz alto. El volumen entre la materia gris y blanca se relaciona positivamente con una flexibilidad cognitiva y esta a su vez se relaciona negativamente con el volumen del tercer ventrículo, de aquí podemos denotar los resultados con un aumento en los ventrículos y una reducción volumétrica de la materia gris y blanca.

## **5.2 Trabajo a futuro**

Continuar con la investigación aumentando el número de pacientes estudiados, para enfocar y puntualizar lo encontrado en las zonas estudiadas, y ver relación posible, entre actividad, conexión y anatomía del cerebro, así como estudiar más aplicaciones de neuroimagen para la reconstrucción de diagnósticos mejor detallados.

## **5.3 Conclusiones**

El presente estudio proporciono más información sobre la hiperactividad encontrada en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos, queda por aclarar si esta actividad se relaciona con la comunicación cerebral, así como con el cambio neuroanatómico encontrado.

La introducción y uso de técnicas de neuroimagen, proporciona una poderosa herramienta para el estudio de la neurobiología en la esquizofrenia, esto puede confirmar déficit cognitivo, alteraciones estructurales,

hipótesis dopaminérgicas e incluso alteraciones en sustancias blanca y gris, entre muchos hallazgos más. En general el estudio coincide con la afirmación de incluir muestras más amplias y homogéneas de pacientes que compartan una fase común en la enfermedad.

## 6 Referencias

- [1] López Larrubia, P. (2009). Aplicaciones de la Resonancia Magnética Nuclear a la investigación biomédica. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*, 1-2. [https://doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_rpc.2009.10.1](https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_rpc.2009.10.1)
- [2] Gili, J. (1993). Introducción biofísica a la resonancia magnética. Centre Diagnòstic Pedralbes.
- [3] F. Bretislav y D. Herschbach, "Stern and Gerlach: How a Bad Cigar Helped Reorient Atomic Physics", Artículo de *Physics Today*, diciembre 2003.
- [4] Elguero, J., Alkorta, I., Pardo, C., Claramunt, R. M. y Santa María, M.D. (2020). QQuiral. Madrid, ESPAÑA.: Instituto de Química Médica of CSIC. Recuperado de [http://www.are.iqm.csic.es/cursos/rmn\\_parte1.pdf](http://www.are.iqm.csic.es/cursos/rmn_parte1.pdf)
- [5] Nadine Barrie Smith, Andrew Webb. (2011). Introduction to Medical Imaging Physics, Engineering and Clinical Applications. USA: Cambridge University Press.
- [6] Delgado, Jorge & Rascovsky. (2008). Introducción práctica a la resonancia magnética funcional cerebral (RMF). *Revista Colombiana de Radiología*, 19, 2300.
- [7] Armony, Jorge L., Trejo-Martínez, David, & Hernández, Dailett. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2), 36-50. <https://dx.doi.org/10.5579/rnl.2012.010>
- [8] Caicedo O., Aldana C. (2010). Resonancia Magnética Funcional: evolución y avances en clínica. *con-ciencias*. 91-106
- [9] Rosales-Reynoso, Mónica & Juárez, Clara & Barros-Núñez, Patricio. (2015). Evolución y genómica del cerebro humano. *Neurología (Barcelona, Spain)*. 33. 10.1016/j.nrl.2015.06.002.

- [10] Sabrina Silva, Griselda Fabro. (2013). *Disculpe... ¿cómo dice? el abc del sistema nervioso*. Córdoba – Argentina: Pandora's Box.
- [11] Zuleta, E. B. (2007). *El sistema nervioso: desde las neuronas hasta el cerebro humano*. Universidad de Antioquia.
- [12] Cajal SR. *Textura Fundamental del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Neuroglia. Tomo I, Cap. 8. Madrid: Imprenta y librería de Nicolas Moya; 1899, p. 174-95.
- [13] Parent A. Carpenter's. *Human Neuroanatomy*. Neuroglia. Chapt. 6. Philadelphia: William & Wilkins; 1996, p. 199-231.
- [14] Reichenbach A. Glia/Neurons index: Review and hypothesis to account for different values in various mammals. *Glia* 1989; 271-7.
- [15] Taleisnik, Samuel (2010). *Neuronas: desarrollo, lesiones y regeneración*. Argentina: Encuentro.
- [16] Aguilar-Morales, J.E. (2011) *La estructura del sistema nervioso*. México: Asociación Oaxaqueña de Psicología A.C.
- [17] Goldberg, T. T., Weinberger, D. R., Pliskin, N. H., Berman, K. F., & Podd, M. H. 1989. Recall memory deficit in schizophrenia. A possible manifestation of prefrontal dysfunction. *Schizophrenia Research*, 2(3), 251-257.
- [18] Sánchez-Navarro, J. P., & Román, F. (2004). AMÍGDALA, CORTEZA PREFRONTAL Y ESPECIALIZACIÓN HEMISFÉRICA EN LA EXPERIENCIA Y EXPRESIÓN EMOCIONAL. *Anales De Psicología / Annals of Psychology*, 20(2), 223-240. Recuperado a partir de <https://revistas.um.es/analesps/article/view/27351>
- [19] McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67-76.
- [20] Orellana, Gricel & Slachevsky, Andrea. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation*. 4. 35. 10.3389/fpsy.2013.00035.
- [21] Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2063-72. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16458-1. PMID: 15207959.

- [22] Cuevas-Esteban J, Campayo A, Gutiérrez-Galve L, Gracia-García P, López-Antón R. Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la esquizofrenia: una actualización. *Rev Neurol* 2011; 52: 27-36.
- [23] Yu Q, Allen EA, Sui J, Arbabshirani MR, Pearlson G, Calhoun VD. Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(21):2415-25. doi: 10.2174/156802612805289890. PMID: 23279180; PMCID: PMC4429862.
- [24] Tang, Y., Wang, L., Cao, F., & Tan, L. (2012). Identify schizophrenia using resting-state functional connectivity: an exploratory research and analysis. *Biomedical engineering online*, 11, 50. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-11-50>
- [25] Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd A, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1984; 12: 137-47.
- [26] Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52.
- [27] Apostolova LG, Thompson PM. Brain mapping as a tool to study neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 387-400
- [28] Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Feb;61:108-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.007. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26698018; PMCID: PMC4731300.
- [29] Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*, 2(3), 125-141
- [30] Ashburner John & colleagues. (2015). SPM12 Manual. Institute of Neurology, UCL  
Sitio web: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [31] Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*. doi:10.1089/brain.2012.0073
- [32] The FIL Methods Group. (2014). SPM12 Release Notes., de Institute of Neurology, UCL Sitio web: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

- [33] José V. Manjón and Pierrick Coupe. volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2016.
- [34] Mavridis I. [The role of the nucleus accumbens in psychiatric disorders]. *Psychiatriki*. 2015 Oct-Dec;25(4):282-94. Greek, Modern. PMID: 26709994.
- [35] Luo Q, Chen Q, Wang W, Desrivières S, Quinlan EB, Jia T, Macare C, Robert GH, Cui J, Guedj M, Palaniyappan L, Kherif F, Banaschewski T, Bokde ALW, Büchel C, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Martinot JL, Artiges E, Paillère-Martinot ML, Nees F, Orfanos DP, Poustka L, Fröhner JH, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Callicott JH, Mattay VS, Pausova Z, Dartigues JF, Tzourio C, Crivello F, Berman KF, Li F, Paus T, Weinberger DR, Murray RM, Schumann G, Feng J; IMAGEN consortium. Association of a Schizophrenia-Risk Nonsynonymous Variant With Putamen Volume in Adolescents: A Voxelwise and Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry*. 2019 Apr 1;76(4):435-445. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4126. PMID: 30649180; PMCID: PMC6450291.
- [36] Emilio Fernández-Egea, Eduard Parellada Rodon, Francisco Lomeña Caballero, Anna Mané Santacana, Miguel Bernardo Arroyo, Papel de la amígdala en el reconocimiento facial de las emociones en la esquizofrenia, *Psiquiatría Biológica*, Volume 14, Issue 1, 2007, Pages 31-39, ISSN 1134-5934, [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(07\)73257-8](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(07)73257-8). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593407732578>).
- [37] Sánchez, H. S. (2008). NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA. Neuropsychology of Schizophrenia. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 2(2).
- [38] Sheline et al. (2001). «Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study.». *Biological Psychiatry* **50** (9): 651-658.
- [39] Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., & Torrey, E. F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry*, 149(7), 890-7.

- [40] Marchand WR; Lee JN; Thatcher JW; Hsu EW; Rashkin E; Suchy Y; Chelune G; Starr J; Barbera SS (June 11, 2008). "Putamen coactivation during motor task execution". *NeuroReport*. 19 (9): 957–960. doi:10.1097/WNR.0b013e328302c873. PMID18521000.
- [41] Escobar, A., & Weidenheim, K. E. (2004). Circuitos nerviosos anormales. *Rev Mex Neuroci*, 5, 50-55.
- [42] Lozano C., Lyda M., & Acosta, Rocío (2009). ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA. *Revista Med*, 17(1),87-94.[fecha de Consulta 27 de Abril de 2021]. ISSN: 0121-5256. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91020345013>

## 7 LISTADO DE IMÁGENES

Figura 2-1 Esquematzación del proceso para obtención de la señal e imagen .....	4
Figura 2-2 Núcleo esférico que pivota .....	6
Figura 2-3. Movimiento de precesión del vector $\mathbf{u}$ alrededor de $\mathbf{B}$ .....	7
Figura 2-4. Posicion de los estados energeticos respecto al campo magnetico. ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Figura 2-5. Interpretación del movimiento de los núcleos UP y DOWN .....	9
Figura 2-6 Orientación al azar de los spines de hidrogeno, sin la presencia del campo magnético .....	10
Figura 2-7. Movimiento de los spines de H tras inducir campo magnético .....	10
Figura 2-8 Esquema de un voxel. Se muestran la suma vectorial de los momentos magnéticos .....	11
Figura 2-9 Movimiento de nutación del vector $\mathbf{M}$ al emitir pulsos electromagnéticos. ....	12
Figura 2-10. Movimiento del vector $\mathbf{M}$ durante la relajación nuclear después de un PEM. ....	13
Figura 2-11. Ejes transversal y longitudinal del vector de magnetización $\mathbf{M}$ .....	14
Figura 2-12. Obtención de la señal eléctrica producida por el cambio magnético .....	14
Figura 2-13. Forma de la proyección longitudinal del vector $\mathbf{M}$ . Cuando la proyección alcanza el valor inicial, la relajación termina.....	16
Figura 2-14. La velocidad de relajación T1 es representada mediante una curva exponencial. El eje vertical indica la cantidad de magnetización y el horizontal, el tiempo en segundos. El T1 de un tejido se define como el tiempo que tarda en recuperarse el 63% de la magnetización longitudinal.....	16
Figura 2-15. Forma de la proyección transversal del vector $\mathbf{M}$ , que toma una forma sinusoidal amortiguada a lo largo del tiempo t .....	17
Figura 2-16. Representación esquemática de la evolución de la proyección de los spines respecto al tiempo sobre el plano.....	17
Figura 2-17. Decrecimiento de las señales de la magnetización transversal en dos voxeles con misma magnetización inicial. El decrecimiento exponencial es tanto mayor cuanto menor es el valor de T2.....	18
Figura 2-18. Esquema de una secuencia clásica Gradiente-Eco .....	20
Figura 2-19 Comparación entre secuencia SE y GRE de un paciente con lesión neuronal.....	21
Figura 2-20. Respuesta Hemodinámica de la actividad neuronal, ante un estímulo.....	23
Figura 2-21. Encéfalo y sus componentes. 1. Telencéfalo, 2. Diencefalo, 3. Mesencéfalo, 4. Protuberancia, 5. Bulbo Raquideo, 6. Cerebelo.....	26
Figura 2-22. Telencéfalo y sus componentes .....	27
Figura 2-23. Diencefalo y componentes .....	28
Figura 3-1. Interfaz de la consola SPM12 <sup>®</sup> , desde aquí se importan los archivos DICOM .....	40
Figura 3-2. CONN-SETUP. Pantalla principal donde se agregan las imágenes estructurales y funcionales (a), así mismo se anexan las covariantes de las mismas en el estudio (b). ....	41
Figura 3-3. Selección de preprocesado .....	42
Figura 3-4. Parámetros finales para agregar al pre-procesado, a) orden de cortes, b) detección de puntos atípicos, c) resolución de tejidos. ....	43
Figura 3-5. CONN-Denoising. Ventada donde se verifica y se añaden procesamientos para las imágenes. ....	43
Figura 3-6 CONN-ANALYSES. Selección del tipo de análisis, así como regiones a analizar.....	44
Figura 3-7 CONN-RESULTS. Selección de regiones y áreas de interés, para obtener los resultados.....	45
Figura 3-8. Resultados. Se aprecian las zonas activas del grupo de estudio, que sobrepasan el umbral establecido, la tabla inferior da los correspondientes datos de ubicación de mayor intensidad en la zona y sus valores. ....	46
Figura 3-9. Selección de región de interés, Muestra de resultados .....	47
Figura 3-10. Relación ROI to ROI .....	47

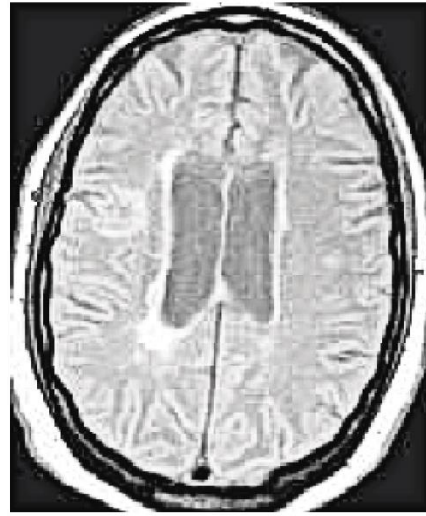
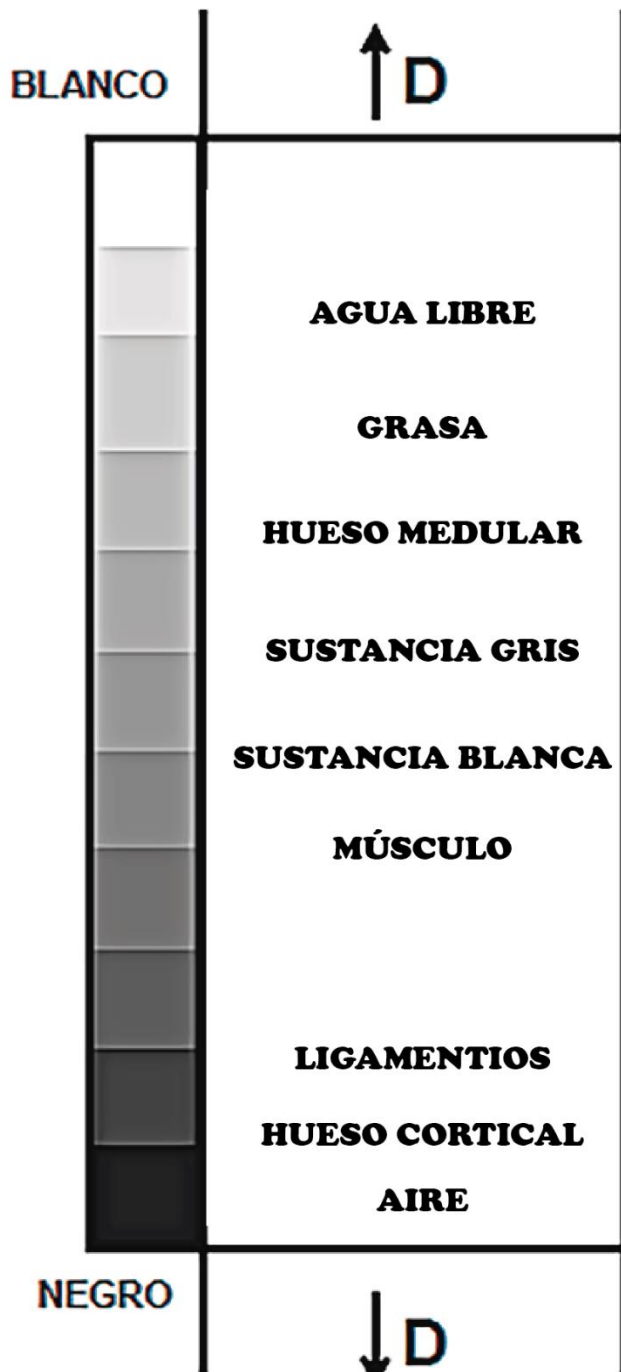
<i>Figura 3-11. Página principal de VolBrain, donde se agregan las imágenes a estudiar.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 4-1. Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con la amígdala para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo. ....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 4-2 Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el Núcleo Accumbens para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 4-3 Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el Putamen para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo .....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 4-4 Conectividad de regiones de interés, comparación entre sujetos Esquizofrénicos (líneas rojas) y sujetos sanos (líneas azules) .....</i>	<i>53</i>

## 8 Listado De Tablas

<i>Tabla 4-1. Regiones activas relacionadas con la amígdala entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos ....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 4-2 Regiones activas relacionadas con el Núcleo Accumbens entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 4-3 Regiones activas relacionadas con el Putamen entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 4-4 Relación entre las regiones de interés estudiadas y las áreas conectadas del grupo de control.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 4-5 Relación entre las regiones de interés estudiadas y las áreas conectadas del grupo de control.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 4-6 Resultados del estudio volumétrico en cada grupo de análisis.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 4-7 Datos obtenidos del grupo de pacientes de Control en centímetros cúbicos .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 4-8 Datos obtenidos del grupo de pacientes con Esquizofrenia en centímetros cúbicos .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 4-9 valor de p-value obtenido de la prueba Mann-Whitney.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 4-10 Datos analizados del grupo de pacientes de control en centímetros cúbicos .....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 4-11 Datos analizados del grupo de pacientes con Esquizofrenia en centímetros cúbicos.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 4-12 Valores de p-value obtenidos de la prueba Mann-Whitney .....</i>	<i>62</i>

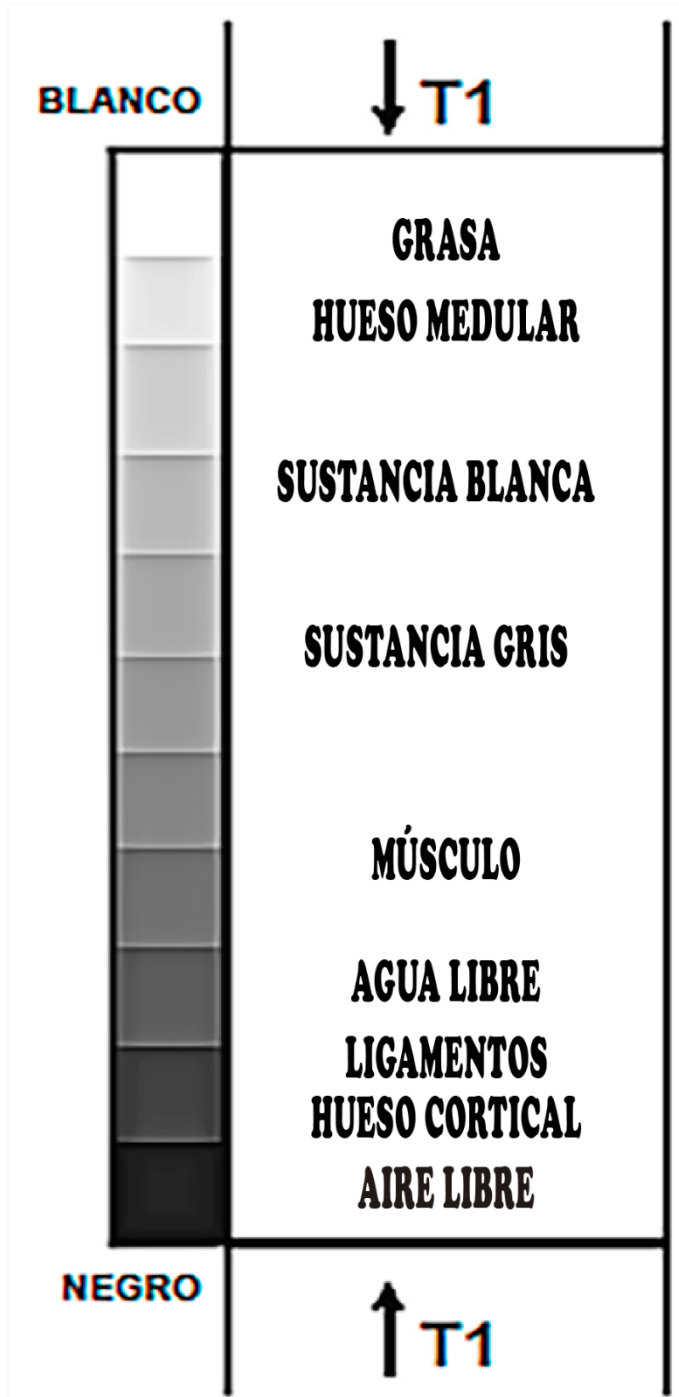
## 9 Apéndices

### APÉNDICE A



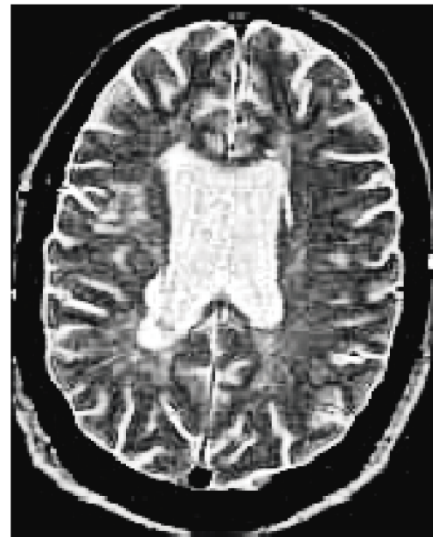
**A modo de orientación, se establece una escala de grises en una imagen potenciada en D. La intensidad de la señal es proporcional a la D de núcleos de  $H^+$**

## APÉNDICE B



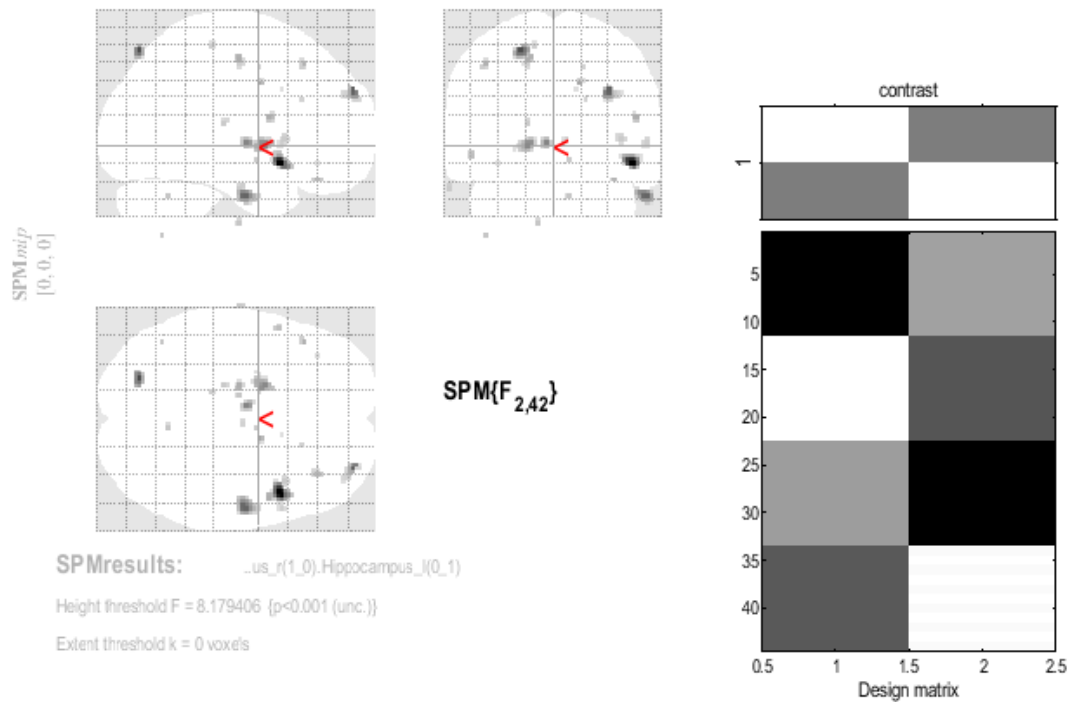
A modo de orientación, se establece una escala de grises en una imagen potenciada en T1. La intensidad de la señal es inversamente proporcional a la facilidad de relajación de T1

## APÉNDICE C



A modo de orientación, se establece una escala de grises en una imagen potenciada en T2.

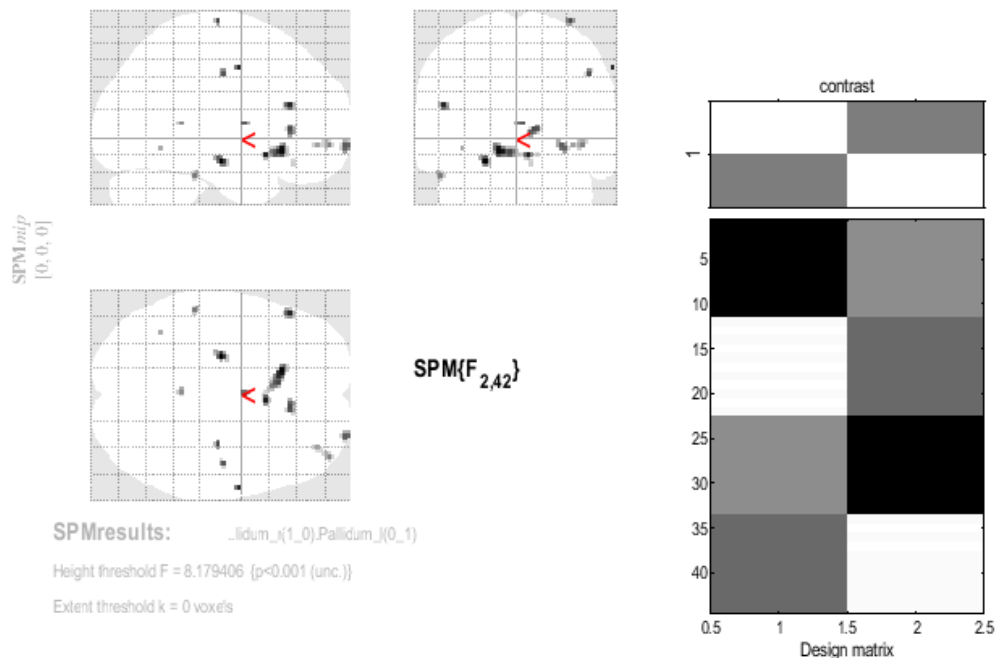
# APÉNDICE D



Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el hipocampo para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo.

Región Activa Relacionada con el Hipocampo Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Píxeles Activos	Posición		
		x {mm}	y {mm}	z {mm}
Polo temporal superior derecho	64	46	10	-12
Circunvolución temporal inferior, división posterior Derecha	59	56	-10	-32
Globo pálido izquierdo	51	-18	2	-2
Circunvolución frontal media	36	32	56	32
Corteza occipital lateral, división superior izquierda	32	-22	-76	56
Tálamo izquierdo	16	-6	-10	0
Circunvolución precentral. Del lóbulo frontal izquierdo	12	-18	-14	50
Circunvolución frontal inferior, pares operculares derecho	8	56	12	0
Opérculo derecho	7	50	4	16
Ínsula derecha	7	40	14	2

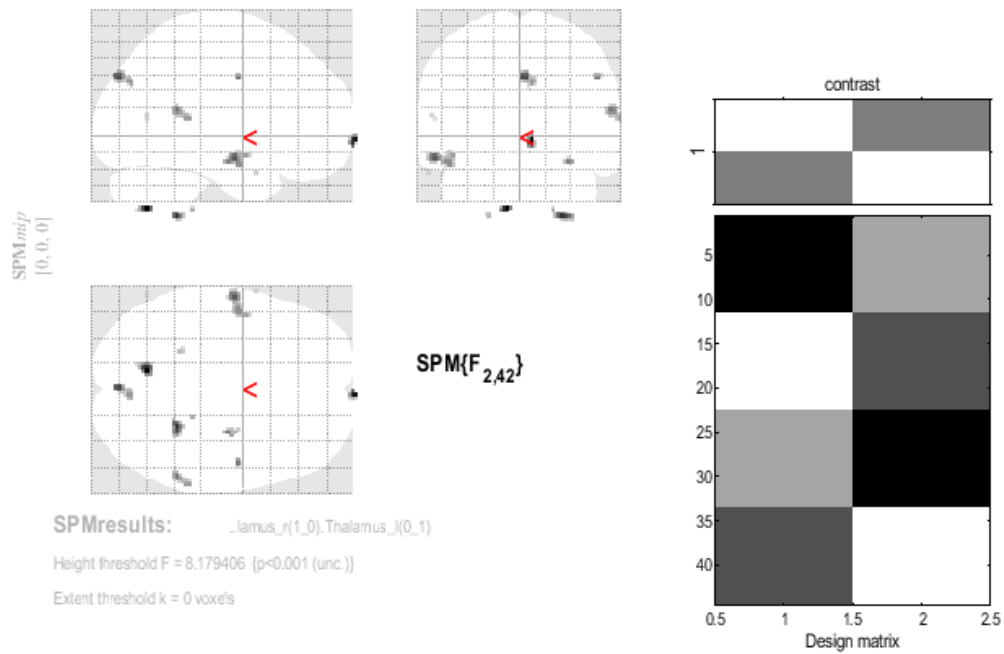
Regiones activas relacionadas al Hipocampo entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos



Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el Globo Pálido para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo.

Región Activa Relacionada con el Globo Pálido Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Píxeles Activos	Posición		
		x {mm}	y {mm}	z {mm}
Circunvolución del recto izquierdo	68	-14	24	-10
Hipocampo izquierdo	18	-22	-16	-16
Circunvalación orbitaria y recta derecho	17	10	30	4
Circunvolución frontal media, parte orbital derecha	16	42	56	-6
Giro frontal inferior, pares triangulares izquierda	15	-50	30	20
Circunvolución frontal superior, parte orbital derecha	14	28	66	-6
Circunvolución temporal inferior, división posterior Izquierda	8	-52	-34	-26
Circunvolución precentral Derecha	6	34	-18	74
Circunvolución postcentral Derecha	6	46	-14	40
Tercer ventrículo	5	2	0	8

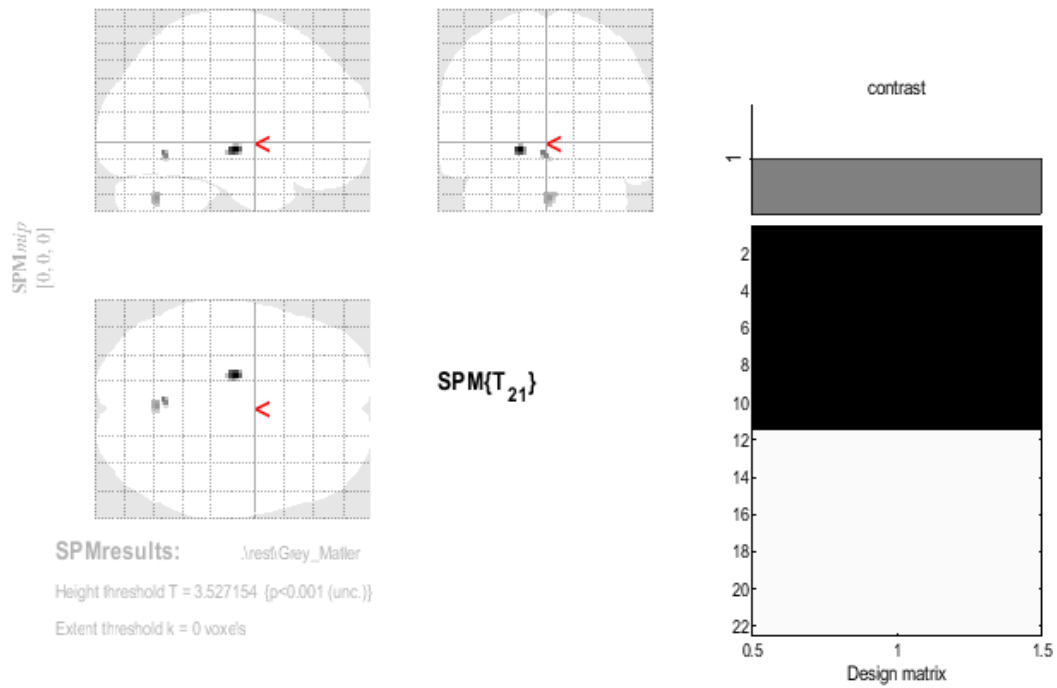
Regiones activas relacionadas con el Globo Pálido entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos



Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con el tálamo para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo.

Región Activa Relacionada con el Tálamo Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Píxeles Activos	Posición		
		x {mm}	y {mm}	z {mm}
Giro temporal medio, división anterior izquierdo	61	-58	-8	-16
Corteza cuneal izquierda	43	2	-84	36
Lóbulo VIII del hemisferio cerebeloso derecho	33	26	-46	-54
Circunvolución temporal superior derecha	33	58	-46	16
Lóbulo VIII del hemisferio cerebeloso izquierdo	24	-10	-66	-48
Polo frontal derecho	15	6	72	-4
Hipocampo derecho	9	30	-12	-18
Circunvolución precentral derecha	6	50	-6	36
Lóbulo VIII del hemisferio cerebeloso izquierdo	4	-22	-44	-54
Lóbulo VIII del hemisferio cerebeloso derecho	2	20	-36	-50

Regiones activas relacionadas al Tálamo entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos

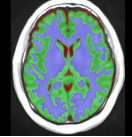
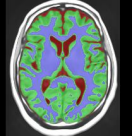
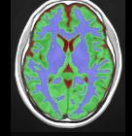
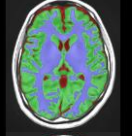
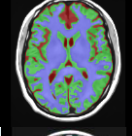
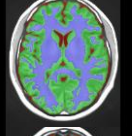
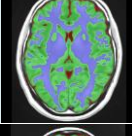
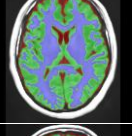
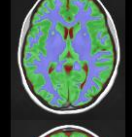
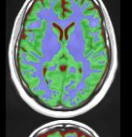
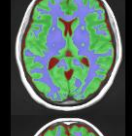
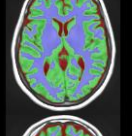
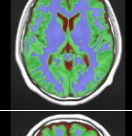
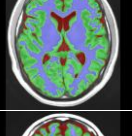
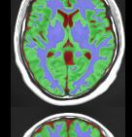
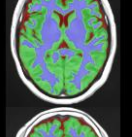
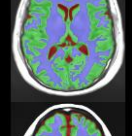
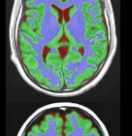
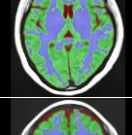
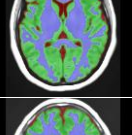




Esquizofrénicos vs. Sanos. Zonas con mayor actividad relacionadas con la materia gris para el grupo de esquizofrénicos, en estado de reposo.

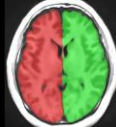
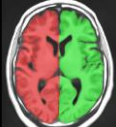
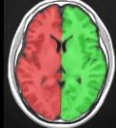
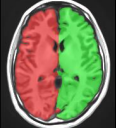
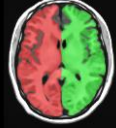

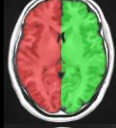
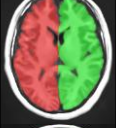

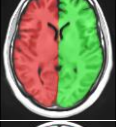

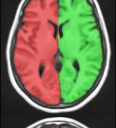
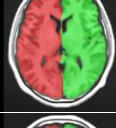
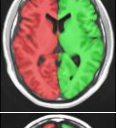
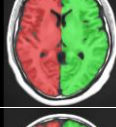
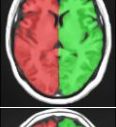
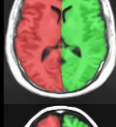
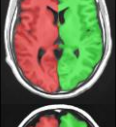
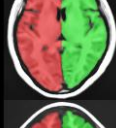
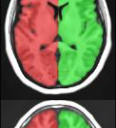


Región Activa Relacionada con la Materia Gris Grupo Esquizofrénicos vs. Sanos	Píxeles Activos	Posición		
		x {mm}	y {mm}	z {mm}
<i>Tálamo izquierdo</i>	<i>26</i>	<i>-18</i>	<i>-14</i>	<i>-6</i>
<i>Lóbulo 8 del vermis</i>	<i>18</i>	<i>0</i>	<i>-64</i>	<i>-36</i>
<i>Lóbulo 4, 5 del vermis</i>	<i>6</i>	<i>-4</i>	<i>-60</i>	<i>-8</i>

Regiones activas relacionadas con la materia gris entre sujetos con esquizofrenia contra sujetos sanos


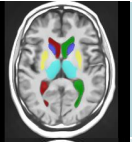
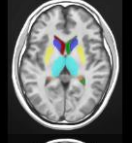

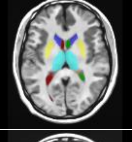

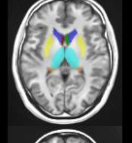
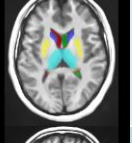

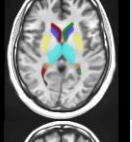

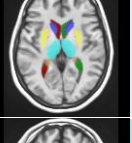
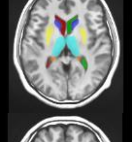


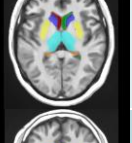
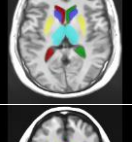
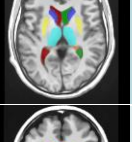


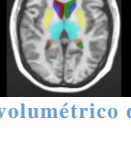

## APÉNDICE E

Tejido	Sanos	Esquizofrenia
Sujeto 1		
Sujeto 2		
Sujeto 3		
Sujeto 4		
Sujeto 5		
Sujeto 6		
Sujeto 7		
Sujeto 8		
Sujeto 9		
Sujeto 10		
Sujeto 11		

Imágenes obtenidas del estudio volumétrico del tejido cerebral

Macroestructura		Sanos		Esquizofrenia
Sujeto 1				
Sujeto 2				
Sujeto 3				
Sujeto 4				
Sujeto 5				
Sujeto 6				
Sujeto 7				
Sujeto 8				
Sujeto 9				
Sujeto 10				
Sujeto 11				

Imágenes obtenidas del estudio volumétrico del tejido cerebral

Estructuras Subcorticales		sanos			Esquizofrenia
Sujeto 1					
Sujeto 2					
Sujeto 3					
Sujeto 4					
Sujeto 5					
Sujeto 6					
Sujeto 7					
Sujeto 8					
Sujeto 9					
Sujeto 10					
Sujeto 11					

Imágenes obtenidas del estudio volumétrico del tejido cerebral