



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas



Posgrado en Ciencias Física Aplicada

Análisis de cambios en los estados de reposo de IRMf para una población infantil obesa y con normopeso.

Tesis presentada para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias (Física Aplicada)

Presenta:

Lic. María Isabel Antonio de la Rosa

Asesor(es) de Tesis:

Dr. Benito de Celis Alonso

Dr. Mario Iván Martínez Hernández

FCFM, BUAP

Puebla, Pue.

Diciembre 2020

Análisis de cambios en los estados de reposo de IRMf para una población infantil obesa y con normopeso.

Tesis

Lic. María Isabel Antonio de la Rosa

Dr. Benito de Celis Alonso

Dr. Mario Iván Martínez Hernández



Título: Análisis de cambios en los estados de reposo de IRMf para una población infantil obesa y con normopeso.

Estudiante: Lic. María Isabel Antonio de la Rosa

COMITÉ

Dr. Eduardo Moreno Barbosa

Presidente

Dr. Javier M. Hernández López

Secretario

Dr. Carlos Ignacio Robledo Sánchez

Vocal

Dr. Guillermo Tejeda Muñoz

Suplente

Dr. Benito de Celis Alonso

Dr. Mario Iván Martínez Hernández

Asesor

Índice general

Introducción	8
1 Antecedentes	11
1.1 Obesidad	11
1.1.1 Obesidad infantil en México	12
1.1.2 Efectos generados por la obesidad	13
1.1.3 Enfermedades relacionadas con la obesidad	14
1.2 Sistema nervioso central	16
1.2.1 El cerebro	17
1.2.2 Alteraciones cognitivas del cerebro relacionadas con la obesidad	19
1.2.3 Pruebas de coeficiente intelectual y depresión	20
1.3 Resonancia Magnética	22
1.3.1 Spin y momento magnético	23
1.3.2 Partículas cargadas en un campo magnético	24
1.3.3 Movimiento de Precesión y Resonancia	25
1.3.4 Pulsos de radiofrecuencia	27
1.3.5 Parámetros característicos del tejido examinado DP, T1, T2, T2*	28
1.3.6 Parámetros de la secuencia de pulsos: TR, TE, TI, Ángulo de giro	30
1.3.7 Secuencias básicas de resonancia	32
1.3.8 Espacio K	34
1.3.9 Calidad de la imagen de RM	37
1.3.10 Hardware de resonancia	38
1.4 IRMf	41
1.5 Redes en Estado de Reposo (RER)	43
2 Metodología	46
2.1 Descripción de la población	46
2.2 Protocolo	47
2.3 Hardware	47
2.4 Software	48
2.5 Procesamiento de las imágenes	49
2.6 Análisis estadístico de las imágenes	52
3 Resultados	57

3.1	Análisis de Resultados.....	57
4	Discusión.....	60
4.1	Discusión de resultados	60
5	Conclusiones	63
	Apéndice.....	64
	Bibliografía	67

Índice de figuras

Figura 1.1 Corte sagital del encéfalo.....	17
Figura 1.2 Áreas funcionales del cerebro.....	19
Figura 1.3 Movimiento del spin	23
Figura 1.4 Momento dipolar magnético	24
Figura 1.5 Magnetización macroscópica.....	26
Figura 1.6 Movimiento de precesión	26
Figura 1.7 Ejemplo de imágenes de Resonancia Magnética	28
Figura 1.8 El tiempo de relajación T1.....	29
Figura 1.9 El tiempo de relajación T2.....	29
Figura 1.10 Secuencia Spin Echo.....	31
Figura 1.11 Secuencia Inversion Recovery	31
Figura 1.12 Intensidad de la señal en función de TR variando el ángulo de giro	32
Figura 1.13 Creación de un gradiente magnético lineal a lo largo del eje del imán.....	34
Figura 1.14 Llenado del espacio K.....	35
Figura 1.15 Definición y contraste según el espacio K.....	36
Figura 1.16 Imágenes obtenidas con datos del espacio k.....	36
Figura 1.17 Matriz de adquisición: vóxel y píxel[51].....	38
Figura 1.18 Hardware de resonancia	40
Figura 1.19 Respuesta BOLD:.....	41
Figura 1.20 Diferencia entre la resolución de imagen	42
Figura 1.21 Imagen de Resonancia Magnética Funcional	42
Figura 1.22 Redes en estado de reposo consistente en sujetos sanos [68].....	45
Figura 2.1 Grafica indicadora del IMC.....	46
Figura 2.2 Escáner de resonancia magnética 3T Magnetom Skyra [70]	48
Figura 2.3 Importación de archivo DICOM.....	50
Figura 2.4 Preparación en CONN	50
Figura 2.5 Preprocesamiento de datos en CONN	51
Figura 2.6 Ilustración esquemática de la canalización de preprocesamiento mínima predeterminada.....	52
Figura 2.7 Descomposición ICA	53

Figura 2.8 Conectograma. La imagen es un conectograma que describe la fuerza de conexión entre las subregiones del cerebro.....	56
Figura 3.1 Redes en estado de reposo del grupo Obesos. El hemisferio izquierdo del cerebro corresponde al lado derecho de la imagen.....	57
Figura 3.2 Redes en estado de reposo del grupo de normo peso	58
Figura 3.3 Conectoma funcional del grupo de normo peso y del grupo obeso.	59
Figura 3.4 Diagrama de matriz para el grupo de normo peso y el grupo obeso. El color rojo indica alta correlación y el azul anti correlación.....	59
Figura 4.1 Comparación de RER para el grupo de normo peso. A la izquierda vista sagital, coronal y axial de RER consistentes en sujetos sanos. A la derecha vista sagital, coronal y axial del grupo de normo peso.	60
Figura 4.2 Comparación de mapas espaciales entre el grupo de normo peso y el grupo de obeso. De arriba a bajo vista sagital, coronal y axial.....	61
Figura A.1.- Planos de corte de Resonancia magnética.[51]	64
Figura A.2 Constancia de participación.....	66
Figura A.3 Constancia de participación en el LXIII Congreso Nacional de Física.	66

Introducción

Para una mejor recuperación de la información por parte de los lectores de este material, se presenta una breve introducción para ubicar la temática de la tesis.

México tiene una de las mayores tasas de obesidad infantil en el mundo. La obesidad, las enfermedades de hígado no relacionadas con el alcohol y la alta concentración de grasa ectópica en el hígado están asociadas con un peor aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas, así como tamaño de cerebro reducido. Se ha sugerido que la obesidad produce neuro-inflamación lo que podría inducir déficits cognitivos. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se producen estos efectos son desconocidos. El estudio de la interconexión de la obesidad con todas sus alteraciones con el cerebro, resulta un área de investigación relevante y novedosa al problema emergente de salud que representa la obesidad actualmente, debido a su potencial contribución en el esclarecimiento de los mecanismos biológicos que asocian a la obesidad y el cerebro.

A través del estudio y análisis de imágenes médicas del cerebro, obtenidas por la técnica de resonancia magnética, de dos grupos de niños (con normo-peso y obesos), se pretende observar cambios en la conectividad entre las regiones del cerebro usando los estados de reposo (ER) de la resonancia magnética funcional (IRMf). La física radica en que se desarrollarán análisis estadísticos de correlación (análisis de componentes independientes ICA), para relacionar las distintas variables del estudio con los cambios en la conectividad entre las regiones del cerebro.

El presente trabajo de tesis es colaboración de un proyecto más amplio, que busca establecer los mecanismos por los que la obesidad afecta al desarrollo cognitivo, así como desarrollar biomarcadores de riesgo metabólico e insuficiencia cognitiva en una población pediátrica de la ciudad de México. Para ese proyecto, los investigadores involucrados realizarán una evaluación clínica y antropométrica; estudios de laboratorio, los cuales incluyen muestras de sangre y de orina; pruebas psicológicas de inteligencia, depresión y habilidades cognitivas; estudios de imágenes de resonancia magnética de la distribución interna de grasa concentrándose específicamente en hígado y páncreas, así como neuro-imágenes con tensor de difusión (DTI).

Este proyecto es la fase en humanos de una colaboración con el King's College de Londres (KCL) y La Universidad de Westminster (UoW) en Londres. En México colaboran la BUAP, UAM Iztapalapa y el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Este proyecto cuenta con financiamiento

por CONACyT en colaboración con el Fondo Newton y el Consejo de Investigaciones Médicas (MRC) del Reino Unido.

Este trabajo pretende identificar si la obesidad se asocia de alguna forma con la conectividad y anatomía cerebral en niños de edad escolar. Se tiene como objetivo general, evaluar la asociación de la obesidad con la función neurocognitiva en niños. Como objetivo específico se espera efectuar el análisis de ER, con el fin de representar las conexiones de funcionalidad cerebral e identificar las diferencias en neuroimágenes de niños con peso normal y obesidad.

En el capítulo 1 se muestran los antecedentes, se incluyen los temas centrales y básicos necesarios para mejorar la comprensión del presente trabajo de investigación. En la sección 1.1 se define y establecen los criterios de medidas para considerar si se habla de obesidad. Después se presentan datos estadísticos sobre la situación actual de la obesidad infantil en México, marcando así la relevante importancia de este estudio. Finalmente se menciona cómo la obesidad afecta los sistemas y órganos del cuerpo, así pues, las enfermedades directamente relacionadas con ella. En la sección 1.2, como parte fundamental de la teoría se habla del sistema nervioso central y cómo ciertas alteraciones están relacionadas con la obesidad, se incluye información sobre las pruebas de coeficiente intelectual y depresión que se realizan para evaluar posibles alteraciones cognitivas del cerebro. La teoría sobre resonancia magnética se describe en la sección 1.3, dónde se establecen los principios básicos detrás de esta técnica de estudio de imágenes médicas. Otro tema de interés es la técnica de IRMf, de ella se habla en la sección 1.4. Por último, en la sección 1.5 se da una visión general del concepto de RER y se presenta una revisión del uso de estas para el análisis imágenes médicas.

En el capítulo 2, se da a conocer la metodología aplicada para llevar a cabo el trabajo de investigación. La sección 2.1 detalla la población de estudio, sección 2.2 da una descripción más precisa del protocolo seguido para la adquisición de las imágenes médicas de resonancia magnética. En este capítulo también se habla del hardware y software usado. En particular en la sección 2.5, se muestran algunos métodos para procesar y analizar la conectividad funcional de datos de imágenes de resonancia magnética (IRMf) utilizando la caja de herramientas CONN, un popular software de análisis de conectividad funcional disponible gratuitamente. En la sección 2.6 se dilucida cómo se hace el análisis, explicando la teoría estadística que lo fundamenta. La temática que aborda la

correlación con pruebas de IMC, depresión y pruebas de coeficiente intelectual se trata en la sección 2.7.

Los resultados obtenidos del trabajo de investigación de la presente tesis se exponen en el capítulo 3, aquí se agrupan todos los resultados obtenidos por cada análisis de imagen realizado. La discusión de los resultados que se realiza es cualitativa y se muestra en el capítulo 4.

Por último, las conclusiones se presentan en el capítulo 5, se señalan las aportaciones y conclusiones a las cuales se llegaron después de este trabajo de investigación.

Capítulo 1

1 Antecedentes

1.1 Obesidad

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 1.9 billones de adultos mayores de 18 años presentan sobrepeso y más de 650 millones padecen obesidad en el mundo.

[1]

En términos relativamente llanos, el Sobrepeso y Obesidad son definidos “como un aumento en tejido adiposo y una acumulación excesiva de grasa corporal” que puede ser perjudicial para la salud, que se establece como resultado de una pérdida del balance de energía entre el gasto y el consumo de la misma. Desde el aspecto etiológico, la obesidad se considera un padecimiento multifactorial; sin embargo, la disminución en la práctica de actividad física y la alimentación caracterizada por dietas altas en calorías derivadas especialmente del consumo de grasas y carbohidratos, han sido las causas que parecen contribuir de forma más relevante al desarrollo de la obesidad. [2]

Como enfermedad crónica, es un estado de adaptación homeostática anormal, en la que el organismo ajusta su metabolismo a una ingesta excesiva de nutrimentos calóricamente densos, que conducen a un estado de secreción neuroendocrina alterada.

El índice de masa corporal (IMC) es uno de los métodos para evaluar el estado nutricional de una persona y uno de los medidores antropométricos más utilizados para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos, tiene una correlación satisfactoria con la grasa corporal total. El IMC es un índice simple de peso para la altura y se obtiene al dividir el peso (kg) entre el cuadrado de la estatura (m^2) [3]. La OMS estableció los puntos de corte (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del índice de masa corporal (IMC) [4]

Clasificación	IMC (kg/m^2)
Insuficiencia ponderal	< 18.5
Intervalo normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	25.0 - 29.9
Obesidad	
Obesidad clase I	≥ 30.0
Obesidad clase II	30.0 - 34.9
Obesidad clase III	35.0 - 39.9 ≥ 40.0

Para el caso de niños y adolescentes la interpretación del IMC es diferente, si bien se calcula utilizando la misma fórmula que el IMC para adultos, es específico para la edad y el sexo porque la cantidad de grasa corporal cambia con la edad y es diferente entre niñas y niños [5]. El índice de masa corporal se muestra visualmente como una clasificación porcentual, se interpreta utilizando el percentil de IMC correspondiente a la edad según las tablas de crecimiento de los CDC para niños y adolescentes de 2 a 19 años [6].

Otra medida antropométrica es la de pliegues cutáneos. Al medir el grosor de los pliegues cutáneos en ciertas partes del cuerpo se pueden hacer valoraciones de la grasa subcutánea existente. Este método, sin embargo, cuando ha sido usado en niños con intención de predecir co-morbididades asociadas con la obesidad, ha sido controversial [7].

A pesar de que las medidas antropométricas son baratas y fáciles de implementar a la hora de medir grandes grupos poblacionales, están limitadas por ser medidas indirectas e imprecisas principalmente a la determinación de la distribución de grasa corporal. Asimismo, no tienen ninguna precisión a la hora de medir la concentración de grasa ectópica en pacientes.

La Resonancia Magnética ha sido utilizada para estudios asociados con la obesidad . En contraparte a la antropometría, actualmente es posible medir en forma directa la grasa corporal total, así como la ectópica [8]. Se ha podido precisar la localización, distribución y cantidad del tejido adiposo. Asimismo, en especial la grasa localizada en la región abdominal, se pueden distinguir a distintos compartimientos: intraperitoneal, territorio tributario de la vena portohepática y el retroperitoneal. De acuerdo con esto, es posible identificar una obesidad general y otra predominantemente abdominal, la última también llamada visceral, la cual representa el mayor riesgo para la salud [9].

1.1.1 Obesidad infantil en México

México tiene una de las mayores tasas de obesidad infantil en el mundo, de acuerdo a los resultados presentados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018)[10], la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población de 5 a 11 años de edad es de 35.6%. Con prevalencias de sobrepeso (18.1%) y de obesidad (17.5%). La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue mayor en localidades urbanas que en las rurales (37.9% vs 29.7%) y las diferencias entre regiones no fueron estadísticamente significativas. Añadido a esto, el 22.2% de la población de 0 a 4 años se identifica con riesgo de sobrepeso [11].

La situación nutricional en México ha sido documentada a través de las Encuestas Nacionales durante los últimos 25 años, desde 1988 [12]. En México, las prevalencias de sobrepeso y obesidad se han incrementado en los últimos años, de 1980 a la fecha. A nivel nacional, en 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3% [13]. Éste se debe, principalmente, a un mayor consumo de alimentos de alta densidad energética, y a una menor actividad física.

La información de la ENSANUT de Medio Camino (ENSANUT MC) 2016 confirmó que el sobrepeso, la obesidad y la prevalencia de ambas categorías (SP+O), constituyen el problema nutricional más frecuente en la población escolar, adolescente y adulta del país y que, durante las últimas tres décadas, los efectos adversos en la salud provocados por el exceso de peso, se han ido acumulando de manera alarmante. Con la ENSANUT MC 2016, se estableció la necesidad de emprender acciones inmediatas para detener el avance del aumento de peso en la población [14].

Aunque la distribución del sobrepeso y la obesidad es relativamente homogénea en todo el territorio nacional, las prevalencias en la población escolar y adolescente tienden a ser mayores en la región norte; en los adultos, la Ciudad de México registra prevalencias ligeramente superiores a las del resto del país y, en términos generales, ambas condiciones son más prevalentes en las poblaciones urbanas que en las rurales [14], [15]. México está al borde de una crisis de salud pública. El país tiene una epidemia de obesidad, principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas. José Ángel Gurría, secretario general de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), advirtió que la obesidad en México es un problema muy severo, un tema ético y económico, que está afectando la esperanza de vida de los mexicanos. En prospectiva se reducirán 4 años en los próximos 30 años [16].

1.1.2 Efectos generados por la obesidad

Los niños con sobrepeso tienden a ser más altos, tienen edad ósea avanzada y maduran antes que los niños sin sobrepeso[17]. Los estudios longitudinales de niños con sobrepeso han demostrado que el aumento de altura se acelera o sigue poco después del aumento excesivo de peso [17], [18].

Otro problema del exceso de peso es el estrés mecánico, haciendo susceptible al niño de anomalías ortopédicas y fracturas.[19].

Un niño obeso puede sufrir discriminación social, baja autoestima y depresión. Se ha asociado la obesidad en la infancia y adolescencia con mayor probabilidad de presentar desórdenes de la alimentación (bulimia). Por otro lado, algunos estudios transversales han asociado a la obesidad en este periodo con burlas, bullying, marginación y pobres resultados académicos. Asimismo, se ha descrito que niños y adolescentes con obesidad informan mayores limitaciones funcionales, físicas y psicosociales lo que repercutiría en una baja calidad de vida debido al estigma social y las consecuencias de la obesidad sobre la salud [20]–[22].

Ante un aumento en el tejido adiposo visceral omental, aumenta la población de macrófagos y linfocitos T [11]; y desde la perspectiva funcional, se produce un desequilibrio en la producción de citosinas, disminuye las antiinflamatorias como la adiponectina [23] y, en contraparte aumentan las proinflamatorias como leptina, TNF α , IL-6 entre otras [24].

Dicho desequilibrio produce un estado inflamatorio crónico de baja intensidad; se acepta que este estado es uno de los principales mecanismos para desarrollar resistencia a la insulina, la cual a su vez es la vía común para presentar síndrome metabólico [25], el cual es un conjunto de factores de riesgo para padecer numerosas enfermedades crónicas y degenerativas como Diabetes mellitus tipo 2, cardiovasculares (hipertensión arterial) e hígado graso no alcohólico, las cuales hasta hace pocos años se creían exclusivas de los adultos, pero que actualmente se presentan cada vez con mayor frecuencia en la edad pediátrica [26] .

1.1.3 Enfermedades relacionadas con la obesidad

En México, las enfermedades crónicas representan 7 de las 10 principales causas de muerte, las dos más relevantes son diabetes y enfermedades del corazón [27]

En los últimos años, la obesidad infantil se ha asociado como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de padecimientos crónicos no- transmisibles y alteraciones metabólicas a edades más tempranas [28].

Complicaciones de la obesidad: Resistencia a la insulina, Alteración del metabolismo, Intolerancia a los carbohidratos, Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Dislipidemias, Enfermedades cardiovasculares, Neoplasias.

Paralelo a la obesidad, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su progresión a esteatohepatitis (EHNA), se ha convertido en la enfermedad hepática más frecuente en niños y adolescentes. La cirrosis puede ser el evento final en la evolución de esta enfermedad por lo que es importante establecer el diagnóstico en niños con sobrepeso y obesidad [29].

Diferentes déficits cognitivos y lesiones estructurales han sido observadas en casos de cirrosis biliar [30] y en enfermedades hepáticas incluyendo hepatitis C [31]. Además de esto algunas hormonas como el factor de crecimiento 1 (FCI-1) cuya producción es inducida desde el hígado modula aspectos de la función cerebral afectando a la actividad normal de la vida diaria de una adulta. Sin embargo y al igual que en el caso de la obesidad, no hay una idea específica por la cual esta alteración induce un déficit cognitivo.

Resultados de un estudio transversal publicado este año, realizado en 4472 adultos de entre 20 y 59 años que participaron en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica, mostraron que los participantes con hígado graso no alcohólico mostraron un rendimiento general más bajo en las Pruebas de Aprendizaje, de tal manera que los autores concluyen que la presencia de HGNAA se asocia con un menor rendimiento cognitivo independiente de la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo [32].

Asimismo, estudios en animales han informado de la relación de la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica con la resistencia a la insulina y el deterioro cognitivo y la neuro-degeneración [33], en este sentido cabe mencionar que aproximadamente la mitad de los niños obesos cursan también con resistencia periférica a la insulina [34].

En las enfermedades de resistencia periférica a la insulina, los principales tejidos afectados incluyen el músculo esquelético, tejido adiposo y el hígado. En el cerebro, la resistencia a la insulina causada o asociada a la obesidad, se manifiesta de manera similar, dada por alteración de la unión al receptor de insulina sustrato tipo 1, la reducción en la utilización de glucosa, disminución del metabolismo energético, dando como resultado un aumento del estrés oxidativo y neuro-inflamación [35].

1.2 Sistema nervioso central

Debemos entender la estructura del sistema nervioso para comprender la función del cerebro. El sistema nervioso percibe los cambios que hay en el interior y en el exterior del organismo a través de receptores especiales; estas modificaciones las capta el organismo, las interpreta, las almacena y coordina, activando o inhibiendo la actividad de músculos, vasos sanguíneos o cualquier otra estructura corporal con el objetivo de mantener constante la homeostasis.

A simple vista, en cortes, el tejido nervioso está formado por sustancias: gris, que al microscopio corresponden a los cuerpos de las neuronas, y blanca constituida por las prolongaciones de las neuronas y la mielina.

Cuando los cuerpos de las neuronas se agrupan fuera del sistema nervioso, forman ganglios. Cuando la sustancia gris se encuentra dentro del sistema nervioso central, constituye unas estructuras llamadas núcleos y centros. Los centros regulan funciones específicas y los núcleos pueden dar origen a un nervio o a un tracto.

Los nervios están formados por conjuntos de fibras (prolongaciones de las neuronas, axones o dendritas) que conducen los impulsos nerviosos en una sola dirección; si lo hacen de la periferia al centro se llaman sensitivos y si conducen el impulso del centro a la periferia, motores. Cuando las fibras nerviosas se agrupan en el sistema nervioso central constituyen tractos (vías) y pueden llevar impulsos hacia arriba (tractos o vías ascendentes), hacia abajo (tractos o vía descendentes) o conectar a las diferentes partes del sistema nervioso central [36].

El sistema nervioso se divide en sistema nervioso central SNC (médula espinal y encéfalo) y sistema nervioso periférico SNP.

El encéfalo se encuentra en la cavidad craneal arriba de la médula espinal, tiene el aspecto de una masa ovoidea constituida por el cerebelo y el cerebro, que se apoya sobre un eje: el tallo encefálico o cerebral, constituido por la médula oblongada (bulbo raquídeo), el puente (protuberancia anular o puente de Varolio), el mesencéfalo, el tálamo y el hipotálamo.

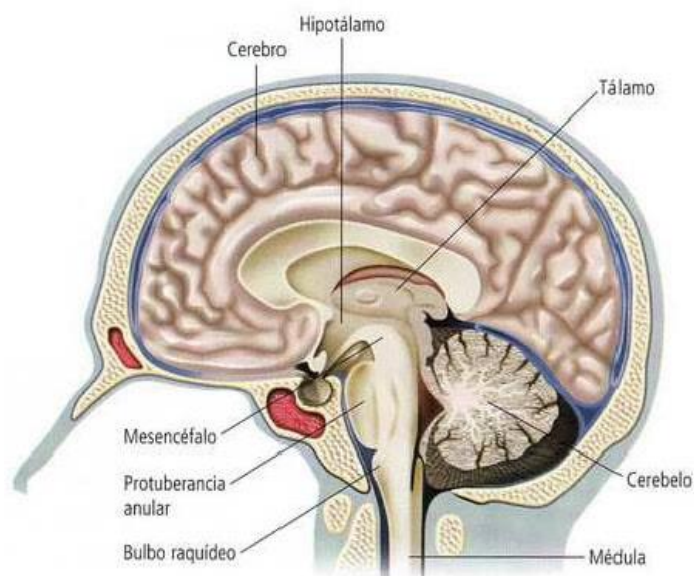


Figura 1.1 Corte sagital del encéfalo.

Hipotálamo: Se encuentra abajo del tálamo y forma el piso del tercer ventrículo. Está formado por varios núcleos y se relaciona con la hipófisis y el sistema nervioso vegetativo. Lleva a cabo funciones muy importantes, como regular el funcionamiento del sistema nervioso vegetativo y de las vísceras; estimular a la glándula hipófisis para que libere las hormonas que regulan a otras glándulas y el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas grasas, iones y órganos sexuales; controlar la temperatura del cuerpo y regular el apetito, la sed, el sueño y el estado de alerta.

Cerebelo: Se encuentra en la parte posterior e inferior del cráneo, abajo del cerebro y atrás del tallo encefálico o cerebral. Tiene como funciones mantener el equilibrio, la postura, el tono muscular y ayudar a la coordinación de los movimientos finos.

1.2.1 El cerebro

El cerebro es el órgano más voluminoso del encéfalo, su superficie presenta salientes llamadas giros o circunvoluciones y surcos, algunos de los cuales son más profundos y reciben el nombre de fisuras (cisuras). Las fisuras son las siguientes:

- Fisura longitudinal (cisura interhemisférica), que divide al cerebro en dos hemisferios cerebrales: derecho e izquierdo, unidos por un conjunto de fibras transversales llamado cuerpo calloso.
- Surco central (cisura de Rolando)

- Surco lateral (cisura de Silvio)
- Surco occipital transverso (cisura perpendicular externa)
- Fisura transversa

Los surcos lateral, central y occipital transverso dividen a cada hemisferio en lóbulos: frontal, temporal, parietal y occipital. Existe otro lóbulo, el lóbulo de la ínsula, que se encuentra en el fondo del surco lateral y debajo de los lóbulos frontal, parietal y temporal, por lo que no puede verse desde el exterior.

Cada lóbulo del cerebro no funciona solo, existen relaciones complejas entre los lóbulos del cerebro y entre los hemisferios derecho e izquierdo.

En el interior de cada hemisferio hay una cavidad, el ventrículo lateral, por donde circula líquido cerebrospinal (cefalorraquídeo). Cada ventrículo lateral se comunica con el tercer ventrículo a través de un orificio llamado agujero interventricular y éste a su vez se comunica con el cuarto ventrículo.

El cerebro está constituido por sustancia gris y blanca. La sustancia gris forma una capa superficial llamada palio o corteza cerebral, y núcleos cerebrales ubicados entre la sustancia blanca. La sustancia blanca está formada por fibras, las cuales siguen diferentes direcciones: las fibras de asociación llevan sus impulsos de una parte a otra del hemisferio; las comisurales, llevan impulsos de un hemisferio a otro, y las fibras de proyección forman los tractos ascendentes y descendentes que llevan los impulsos al tallo encefálico (cerebral) y a la médula espinal.

La corteza cerebral se divide en áreas: el área motora; el área sensitiva, nos permite reconocer el tamaño, la forma, el peso y la textura de los objetos, la posición de nuestro cuerpo e integrar los estímulos sensitivos; el área visual; el área del olfato y el área del gusto. Los centros de lenguaje están en el fondo del surco central (cisura de Rolando) en el lóbulo frontal; generalmente, en las personas zurdas están en el hemisferio derecho y en las diestras, en el izquierdo [37].

Estas áreas del cerebro están relacionadas con las funciones cognitivas, estas son capacidades mentales de una persona, hacen referencia a la atención, la orientación, la memoria, el lenguaje, las habilidades visoespaciales, la inteligencia, la personalidad, y las funciones ejecutivas.

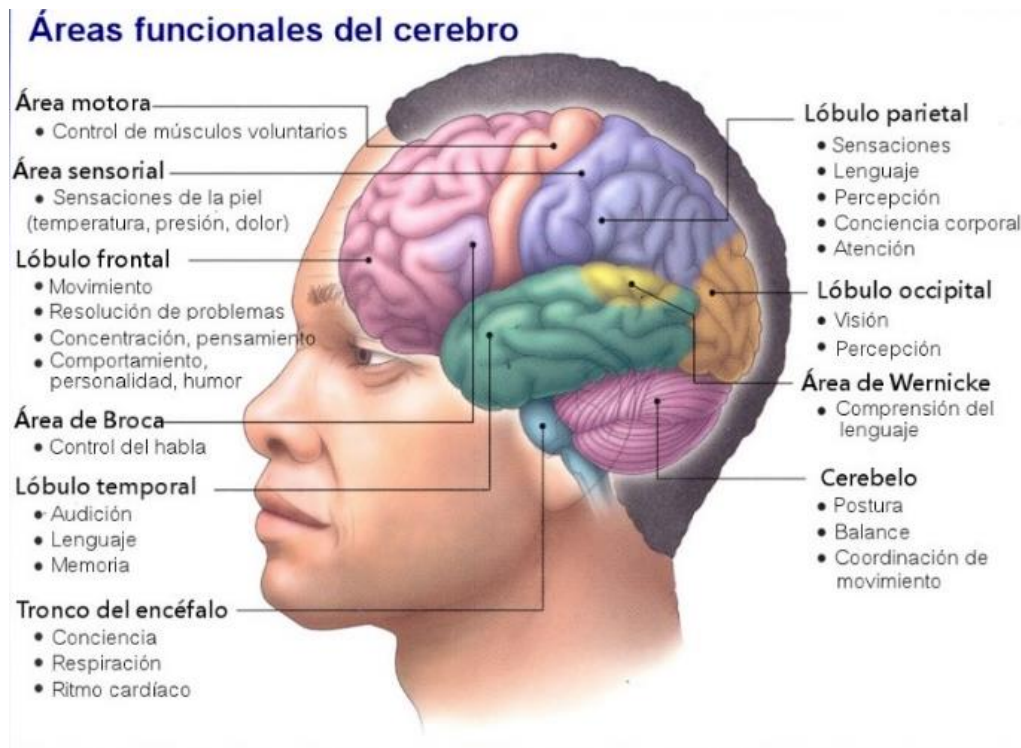


Figura 1.2 Áreas funcionales del cerebro

1.2.2 Alteraciones cognitivas del cerebro relacionadas con la obesidad

La obesidad y dietas altas en grasa están asociadas con déficits en el aprendizaje memoria y la función ejecutiva [38]. Además, incrementan el riesgo a padecer demencias tales como el Alzheimer en etapas tardías de la vida. Este último es un factor crucial considerando el envejecimiento general de la población a nivel mundial.

Un estudio reciente que incluyó 49 adolescentes con SM y 62 controles no diabéticos [39], demuestra que los adolescentes no diabéticos con síndrome metabólico, aunque todavía se encontraban en rangos normales, obtuvieron puntajes más bajos en todos los dominios cognitivos evaluados que aquellos sin síndrome metabólico; tenían rendimiento académico, atención y flexibilidad mental significativamente más bajos y mostraron una tendencia a tener un funcionamiento intelectual estimado más bajo, lo que es altamente preocupante.

Como ya se mencionó anteriormente, la obesidad está asociada con inflamación sistémica crónica de bajo nivel [34]. Como el núcleo arqueado del hipotálamo se sitúa fuera de la barrera sanguínea cerebral, no es sorprendente que se vea afectada por la inflamación periférica.

Aumentos de la micro-glia y los astrocitos son característicos de la neuro-inflamación y su activación puede producir déficits en procesamientos cognitivos, el aprendizaje y la memoria. Procesos en los que el hipocampo juega un papel principal. Finalmente, la inflamación en el cerebro ha sido relacionada a disfunción cognitiva en Alzheimer [40].

Se ha sugerido que la obesidad produce neuro-inflamación lo que podría inducir un peor aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas (déficits cognitivos). Sin embargo, los mecanismos específicos por los cuales se producen estos efectos son desconocidos. Por lo anterior, el presente proyecto pretende identificar si el sobrepeso y/o la obesidad se asocian de alguna forma con la función cognitiva en niños de edad escolar.

1.2.3 Pruebas de coeficiente intelectual y depresión

La valoración del estado mental debe hacerse con imágenes neurológicas y también basándose en valoraciones cognitivas completas. Por esa razón en el presente estudio, los investigadores que colaboran con el proyecto, evaluarán si el voluntario está depresivo o no antes de otras pruebas cognitivas, puesto que se sabe que la depresión puede afectar la cognición. Las pruebas cognitivas podrán indicar si hay déficits cognitivos o no relacionados con la obesidad o enfermedades del tipo EHGNA (Enfermedad por hígado graso no alcohólico).

Las escalas Weschler [41] de inteligencia son las más usadas y reconocidas internacionalmente. Cuenta con normas de estandarización para población mexicana eliminando posibles influencias culturales en los resultados. La desventaja es que se aplica a niños con edades entre 2.5 y 7 años. Por ello las pruebas WISC-IV para niños entre 6 y 16 años son ideales para el estudio de niños pre-pubertales en México y abarca el rango de edad del estudio. Es una derivación de la anterior (Weschler). Sin embargo, el WISC-IV es larga y se prefiere la Escala abreviada Weschler de Inteligencia (WASI). Dasi et al [42] demostraron que sólo una prueba de cada una de estas cuatro sub-pruebas, comparable a la WASI (una versión en español de la WASI no está disponible), fue capaz de evaluar con precisión la inteligencia en los niños españoles y recomendó estas pruebas como una medida de inteligencia general [43]. Así, se utilizará una forma corta del WISC, utilizando ocho de las pruebas, dos en cada sub-prueba, para medir la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento, de la cual Crawford et al [43]. Calcular un cociente de inteligencia a escala completa (FSIQ). Además, usaremos tres pruebas de la evaluación neuropsicológica infantil (ENI) que específicamente prueban la función ejecutiva, la

memoria visual, la planificación y organización de tareas, la memoria verbal y el aprendizaje, para caracterizar completamente las capacidades cognitivas de los niños. También pediremos resultados académicos a los padres/tutores legales como indicadores del desempeño académico de sus hijos.

Para la valoración de la depresión las pruebas Children Depression Inventory (CDI) [44] son los instrumentos más utilizados en clínica. Abarcan edades de los 7 a 15 años de edad. Se requiere que los pacientes puedan leer porque la prueba es auto administrada. Sin embargo, tiene la posibilidad de que pueda ser leída por un adulto al niño.

1.3 Resonancia Magnética

La imagen por resonancia magnética (IRM, en inglés Magnetic Resonance Imaging) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva. La IRM utiliza radiación no ionizante ya que se basa en las propiedades magnéticas de la materia, utiliza el fenómeno de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo [45].

Las primeras imágenes obtenidas fueron en 1969 y en los años 80s ya se encontraban los escáneres de resonancia en los hospitales. En 1971 el Dr. Raymond V. Damadian demostró que la resonancia magnética podría ser usada para detectar anomalías en distintos tipos de tejidos, los cuales emiten señales que varían en duración con respecto a otros tejidos sanos en respuesta a un campo magnético. En 1972 el Dr. Damadian creó el primer equipo de Resonancia Magnética, patentando en 1974 su invento bajo el título: Aparato y método para detectar tejidos cancerígenos. Paul Lauterbur desarrolló la técnica para generar las primeras imágenes de resonancia magnética en dos y tres dimensiones utilizando magnetos como gradientes. En 1973 Peter Mansfield, físico inglés, mejoró los gradientes permitiendo capturar las imágenes de horas a tan solo segundos, él descubrió que el uso de gradientes de campo magnético producía señales que podrían ser analizadas directamente para proveer la información espacial, incluyendo una descripción matemática de la transformación de una señal temporal a la representación espacial, introduciendo así el concepto del espacio-K. Posteriormente siguió trabajando en la selección del corte y en 1976 propuso las secuencias EPI (eco-planar imaging). Sin duda, Raymond Damadian, es junto a Lauterbur y Mansfield, uno de los responsables de la aplicación médica de la Resonancia Magnética [46].

Las unidades de RM utilizan campos electromagnéticos fuertes y radiación de radiofrecuencia (RF) para traducir la distribución de los protones en los núcleos del átomo de hidrógeno, presente en las moléculas de agua en el tejido corporal. La gran cantidad de agua existente en los tejidos hacen que la RM sea excelente para ver este tipo de tejidos. Un 80% en promedio de la masa del cuerpo humano está formado por moléculas de agua [47].

Recordemos que las moléculas de agua están constituidas por dos átomos de Hidrogeno y uno de Oxigeno, el Hidrógeno es el elemento más simple de la tabla periódica, este posee un protón y un electrón. Dicho protón en el núcleo del átomo es quien proveerá la señal de RM. A efectos prácticos, cuando hablemos de protón estaremos hablando del núcleo del átomo de Hidrógeno, visto como un dipolo magnético y por tanto el equivalente a un pequeño imán.

1.3.1 Spin y momento magnético

Todas las cosas están formadas por átomos, los átomos están formados por protones que son partículas elementales positivas y electrones que son partículas elementales negativas. Los electrones normalmente están girando alrededor del núcleo atómico, el cual consiste en partículas giratorias: protones y neutrones. Muchos núcleos atómicos tienen spin (es decir que giran constantemente alrededor de su propio eje de giro). El spin se representa mediante un vector que sigue la regla de la mano derecha.



Figura 1.3 Movimiento del spin

El spin puede ser en múltiplos semi-enteros ($0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, 2$) y se suele indicar como I . Al spin hay que entenderlo como un grado de libertad interno, una propiedad cuántica intrínseca, sin análogo en el mundo real y con efectos similares al giro de una partícula cargada sobre su eje que produce un momento angular intrínseco (ver ecuación 1.1) y si está cargada, un momento magnético alineado con el eje del spin (ver ecuación 1.2).

$$\rho = hI/2\pi \quad (1.1)$$

donde h es la constante de Plank.

La relación entre el momento magnético μ , y el momento angular ρ es

$$\mu = \gamma\rho \quad (1.2)$$

donde γ es el constante giro magnética típica de cada núcleo.

Por ejemplo, las partículas de materia como los electrones, protones, neutrones y los quarks tienen spin $\frac{1}{2}$, esto quiere decir que la partícula tiene que dar dos vueltas completas para quedar como estaba al principio, siguen la estadística de Fermi Dirac por lo cual se les llama fermiones y se ven limitadas por el principio de exclusión de Pauli. En los estudios de RMN se suelen utilizar los núcleos con $I = \frac{1}{2}$, por lo cual los fenómenos de RMN pueden describirse a través de modelos cuánticos, sin embargo, cuando el spin de $I = 1/2$, las predicciones del modelo clásico coinciden exactamente con las que ofrece el modelo cuántico [48].

La primera observación del spin proviene de un experimento en 1922 por Otto Stern y Walter Gerlach, en sus experimentos lanzaron átomos neutros de plata a través de un campo magnético no uniforme contra una pantalla, lo que observaron fue una magnitud análoga a un momento magnético, pero cuantizado (el spin).

1.3.2 Partículas cargadas en un campo magnético

Siguiendo las leyes del electromagnetismo, si las partículas que giran están cargadas, al girar inducen un campo magnético similar a un imán, exactamente de la misma manera que una corriente eléctrica en un circuito cerrado (una espiral o una bobina) constituye un electro-imán o, más técnicamente, producen un momento dipolar magnético (un polo norte y un polo sur magnético).

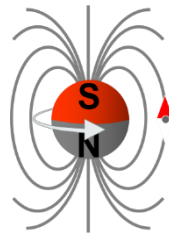


Figura 1.4 Momento dipolar magnético

Una partícula cargada que tenga momento angular orbital (es decir, que tenga algún tipo de movimiento en torno a un punto de giro) también genera un momento magnético. De hecho, el momento magnético que genera es proporcional al momento angular orbital.

En núcleos con un número par de protones, como el helio (2 protones) y el carbono (6 protones), los giros individuales y los momentos magnéticos se anulan mutuamente. En núcleos con un número impar de protones, como el hidrógeno (1 protón), al ser el protón una carga eléctrica en movimiento, posee un spin neto y un momento magnético neto y por ello se comportan como un imán de barras en miniatura. Estos núcleos, llamados dipolos magnéticos, están normalmente alineados al azar en el tejido; por lo tanto, no existe magnetización neta en el tejido hasta que se aplica un campo magnético externo y los núcleos se alinean con ese campo.

Según la distribución de Boltzmann de equilibrio térmico, los núcleos de los protones pueden alinearse a favor o en contra del campo magnético externo.

Los protones que están orientados en direcciones opuestas se cancelan unos a otros, como hay más protones en paralelo al campo magnético del escáner, se crea una magnetización neta orientada en paralelo al campo principal y ninguna componente transversal a la magnetización.

El valor de esta magnetización neta está en función de la temperatura y del valor del campo magnético aplicado, es mayor cuanto menor sea la temperatura, cuanto mayor sea el número de spines por unidad de volumen y cuanto mayor sea la intensidad del campo magnético aplicado. La relación entre el número de núcleos con espines antiparalelos (N_-) y paralelos (N_+) viene dada por la ley de Stephan-Boltzmann:

$$\frac{N_-}{N_+} = e^{-\Delta E/kT} = e^{-h\nu B/kT} \quad (1.3)$$

donde h es la constante de Planck, k es la constante de Boltzmann ($k=1.3807 \times 10^{-23}$ J/K) y T es la temperatura absoluta [49].

Además, cuando partículas cargadas de una sustancia interactúan con un campo magnético pueden reaccionar de diferentes maneras:

- Diamagnético: Repelen el campo magnético externo. Ejemplo de sustancias: el agua y algunos compuestos orgánicos.
- Paramagnético: Son atraídos por los campos magnético, están poco magnetizados.
- Ferromagnético: Alta magnetización. Ejemplos: Fe, Co, Ni, Gd y aleaciones de estos elementos. En cuestiones de seguridad, esta clase de sustancias deben permanecer lejos del escáner.

Efecto Zeeman

A La separación de las líneas espectrales debido a un campo magnético se le conoce como el efecto Zeeman. Esto ocurre cuando se coloca un átomo en presencia de un campo magnético externo $\vec{B} = B_0\hat{z}$, el átomo tiene un momento magnético $\vec{\mu} = \alpha\vec{J}$ donde \vec{J} es el momento angular total. El campo magnético externo separa los niveles de energía del átomo de acuerdo a

$$U = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = \alpha B_0 J_z = -\alpha B_0 m_j \hbar, \quad m_j = -j, -j + 1 \dots j \quad (1.4)$$

1.3.3 Movimiento de Precesión y Resonancia

La RM depende de las propiedades de giro magnético de ciertos núcleos atómicos en los tejidos y de su comportamiento en un campo magnético fuertemente aplicado.

Cuando los protones son sometidos a un campo magnético externo uniforme B_0 , debido a que son dipolos magnéticos, el spin nuclear tiende a alinearse con el campo. Un núcleo con $I = 1/2$ presenta dos estados estables: en paralelo (spin-up) o en antiparalelo (spin-down) al campo [50]. A cada

estado corresponden diferentes niveles de energía. Aunque en una muestra con un gran número de núcleos, los spins tienden a distribuirse de forma aleatoria entre los dos estados, prevalecen los que tienen spin paralelo porque es la configuración que requiere menos energía. Esta fracción es la que se observa en la RMN. Se denomina magnetización macroscópica y se suele indicar con M y es proporcional al campo magnético B_0 .

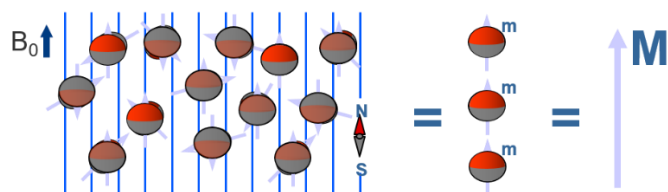


Figura 1.5 Magnetización macroscópica

Esta alineación no es exacta porque a medida que los protones giran, se tambalean. Este bamboleo del eje de giro alrededor del campo magnético se llama precesión.

Su spin hace que comiencen a girar acompasadamente en un movimiento de precesión. Este movimiento tiene una velocidad de giro (cantidad de precesiones por segundo) llamada frecuencia de precesión ω . No es un valor constante y es directamente proporcional a la intensidad del campo magnético externo B_0 .

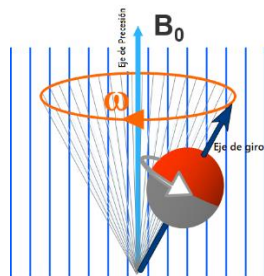


Figura 1.6 Movimiento de precesión: Los protones giran en un movimiento de precesión al someterlos a un campo magnético externo B_0 . El núcleo de hidrógeno gira sobre su propio eje, y el eje de rotación oscila o precesa, alrededor del campo magnético estático; el vector de magnetización resultante se sitúa a lo largo del eje de precesión.

La frecuencia de precesión se puede calcular de acuerdo a la ecuación de Larmor (1.5) y es mayor a mayor intensidad del campo magnético.

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \quad (1.5)$$

donde: ω es la frecuencia angular de precesión de Larmor en Hz o MHz, importante para que se produzca el fenómeno de resonancia. B_0 es la intensidad del campo magnético externo uniforme

en Tesla (T) y γ es la velocidad de precesión del campo magnético o constante giro-magnética. Esta constante es diferente para cada núcleo: por ejemplo, en el caso del hidrógeno vale $\gamma = (42.576 \text{ MHz/T})/2\pi$.

En resumen, al colocar al paciente en el campo magnético externo uniforme B_0 , adquiere su propia magnetización neta M en el sentido de B_0 , que es paralelo al campo del imán del escáner, por lo que no puede medirse. La razón de que no pueda medirse es que se suma al campo magnético externo B_0 . El vector de magnetización resultante, que representa los momentos dipolares magnéticos de los protones alineados, se encuentra a lo largo del eje de precesión.

1.3.4 Pulsos de radiofrecuencia

Las ondas de radiofrecuencia se envían por medio de antenas de radio adaptadas para que alteren la magnetización macroscópica M , saquen de equilibrio a los protones y permitan hacer mediciones.

Al enviar un pulso de radiofrecuencia (RF) con la misma frecuencia de precesión de Larmor que los protones, estos pueden absorber energía de la onda de RF, precesar sincrónicamente y durante este proceso producir el efecto de resonancia.

Se producen pequeños cambios en los campos magnéticos, lo cual hace que aparezca un vector de magnetización transversal. Solo esta frecuencia producirá absorción de energía y la rotación del vector M . El resto de las RF no tendrá efecto sobre los protones.

Cuando cesa el pulso de RF, los protones vuelven a su estado inicial (alineados con el campo magnético del escáner), empieza a desaparecer la magnetización trasversal y la longitudinal vuelve a su tamaño original. Durante este proceso se produce un nuevo vector de magnetización variable, el cual induce la formación de una corriente eléctrica, que constituye la señal de RM. Esta señal se puede captar con una antena o bobina receptora para formar la imagen. La inducción de la corriente eléctrica se explica a través la ley de inducción de Faraday (ver ecuación 1.6), la cual establece que un campo magnético variable en el tiempo generara una corriente al crear un campo eléctrico rotacional.

$$-\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \vec{\nabla} \times \vec{E} \quad (1.6)$$

Si se aplican adecuadamente los pulsos de RF, es posible obtener imágenes con contrastes distintos. Dependiendo de la concentración de agua que tiene cada tejido también se tendrá diferente señal de resonancia. Lo que permite ver el mismo tejido de forma distinta, diferenciar entre huesos y otros tipos de tejidos, facilitando la detección de anomalías.

1.3.5 Parámetros característicos del tejido examinado DP, T1, T2, T2*

El contraste de las imágenes queda determinado por los parámetros característicos de la secuencia utilizada y por los parámetros dependientes del tejido, acá si se ve algo más brillante que otra cosa, se tendría que preguntar ¿qué se está viendo, una T1, una T2, una difusión?

Al interrumpir el pulso RF, se detecta mediante un grupo de antenas la señal emitida de los protones, estas miden como disminuye la magnetización de los protones y van generando imágenes pesadas en distintas características de los tejidos, que principalmente son: densidad protónica (DP), el tiempo de relajación longitudinal spin-lattice (T1), el tiempo de relajación transversal spin-spin (T2*), corregido (T2). Estos tiempos son independientes el uno del otro y son únicos para cada tipo de tejido que se está excitando.

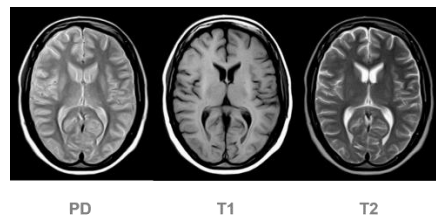


Figura 1.7 Ejemplo de imágenes de Resonancia Magnética

Densidad de protones (DP): también se llama densidad spin, influye en el contraste entre los tejidos y la diferencia en intensidad de la señal es debida a las diferentes densidades protónicas. Donde no hay protones no habrá señal; donde hay muchos protones habrá "lotes" de señales. Cada pixel representa la cantidad de protones que hay.

Imágenes ponderadas en T1: donde el tiempo de relajación de la componente de magnetización longitudinal M_z (paralela a B_0) es el que tiene mayor peso en el valor de cada pixel. Está determinada por la devolución de energía por parte de los protones. Se define como el tiempo que tarda la componente longitudinal M_z en recuperar el 63% de su valor inicial. Mientras más corto sea el

tiempo de relajación T1, más rápido se recupera la variación longitudinal y más hiper intenso se verá en la imagen, es decir, lo que brilla más tienen un T1 corto.

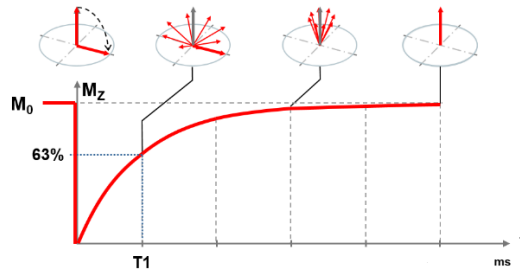


Figura 1.8 El tiempo de relajación T1 se representa mediante una exponencial. El T1 de un tejido se define como el tiempo en que tarda en recuperar el 63% de su magnetización longitudinal.

El T1 depende de la composición del tejido, de la estructura y del ambiente. Los líquidos tienen un T1 largo (hipointenso), ya que las moléculas de agua se mueven mucho y para los protones es difícil liberarse de energía. La grasa tiene un T1 corto (hiperintenso) debido a que la transferencia de energía se hace mucho más rápida. Además, el T1 es más largo en los campos magnéticos intensos, puesto que los protones precesan rápido y tienen problemas para liberar la energía.

Imágenes ponderadas en T2: lo que genera el contraste en esta imagen y permite ver la diferencia entre tejidos es el tiempo de relajación de la componente transversal de la magnetización M_{xy} , definido como el tiempo en que tarda la componente transversal en decaer al 37% de su valor inicial. Este tiempo está determinado por la interacción entre protones, cuando dejan de precesar todos al mismo tiempo, perdiendo fase. No es la duración exacta del proceso, sino una constante que describe la velocidad con la que se cumple. También se llama relajación spin-spin, donde los spines se anulan entre ellos al desfasarse.

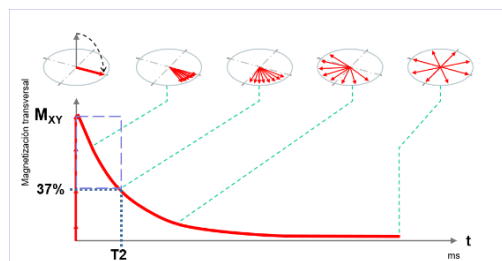


Figura 1.9 El tiempo de relajación T2 se representa mediante una curva exponencial. El T2 de un tejido se define como el tiempo en que tarda en perder el 63% de su magnetización transversal.

El T2 depende del desfase de los protones. Las causas del desfase son mayormente por las inhomogeneidades del campo magnético externo B_0 y las locales del propio tejido. Cuando los

protones están acompasados durante más tiempo, el T2 es largo (hiperintenso), por ejemplo, en las moléculas de agua donde sus campos magnéticos fluctúan de forma similar. En contraste el T2 es corto si los protones pierden fase rápidamente porque las moléculas presentan grandes diferencias en los movimientos de precesión.

De acuerdo al tipo de relajación, la intensidad de señal varía para cada tipo de tejido o muestra:

	T1	T2
Agua	Hipointensa	Hiperintensa
Edema	Hipointensa	Hiperintensa
Sustancia gris	Gris	Gris
Sustancia blanca	Blanca	Negra
Calcio	Hipointensa	Hipointensa
Grasa	Hiperintensa	Hiperintensa

Cuando cesa el pulso de RF los protones se desfasan rápidamente. Este tiempo es el T2* (T2 estrella). Los efectos de T2* son fundamentales cuando se habla de secuencias rápidas.

1.3.6 Parámetros de la secuencia de pulsos: TR, TE, TI, Ángulo de giro

Para crear las secuencias de pulsos, es necesario considerar los siguientes parámetros característicos:

Tiempo de repetición (TR)

Es el intervalo de tiempo que transcurre entre el inicio de una secuencia de pulsos y otra. El TR tiene un valor mínimo que depende de la secuencia de pulsos, del tiempo de eco y del número de cortes seleccionados. Se considera TR corto cuando es menor a 500 ms y TR largo cuando es mayor a 1500 ms. TR afecta el contraste de la imagen: T1 depende principalmente de su valor.

Tiempo de eco (TE)

Es el tiempo que tarda en leerse la señal recibida, desde la aplicación del pulso de excitación de RF hasta el pico de la señal del eco que recibe la antena. TE afecta el contraste de la imagen, si se utilizan TE muy largos, la imagen se potencia en T2, pero disminuye la proporción señal/ruido. Si TE es menor a 30 ms es corto, y si es mayor a 80 ms es largo.

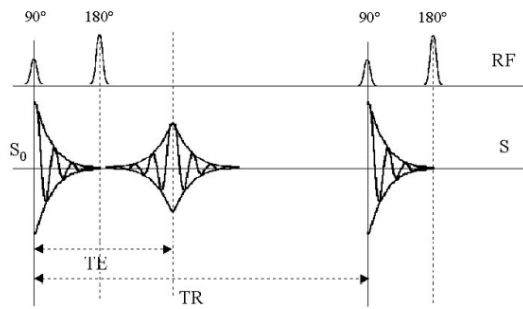
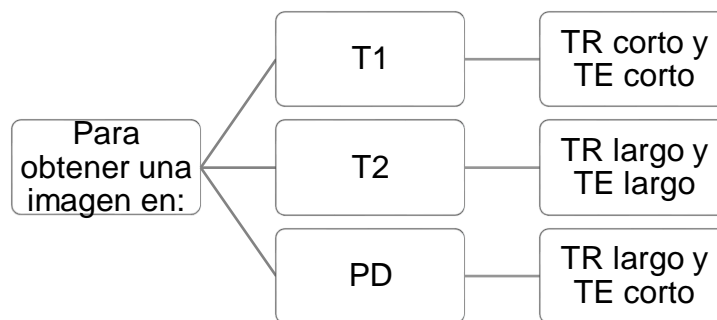


Figura 1.10 Secuencia Spin Echo

Manipulando el tiempo de repetición (TR) y el tiempo eco (TE) se puede potenciar una secuencia en T1 o en T2.



Tiempo de inversión TI

Es el tiempo que transcurre entre el pulso de RF de inversión a 180° (el cual provoca que la magnetización neta este en dirección contraria al campo magnético estático) y el siguiente pulso de excitación a 90° necesario para obtener la señal de RM en la secuencia Inversion Recovery (IR).

TI afecta el contraste de la imagen: la amplitud de la magnetización longitudinal (que se relaja durante TI) depende de T1. Si el impulso de excitación a 90° es aplicado exactamente cuando la curva de relajación de un determinado T1 pasa por cero, se suprime la señal del tejido correspondiente.

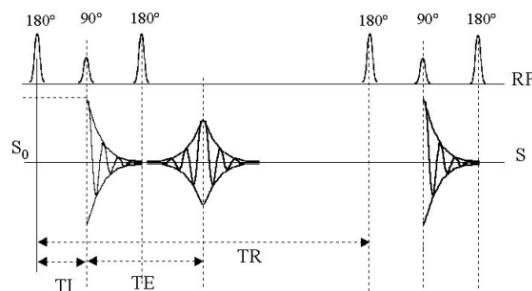


Figura 1.11 Secuencia Inversion Recovery

Ángulo de giro

Mide la desviación de la magnetización neta con respecto a la dirección del campo magnético estático, causada por el pulso de excitación RF. La intensidad de la señal depende de los valores del ángulo de giro y el TR, para un determinado TR hay un ángulo que maximiza la intensidad de la señal.

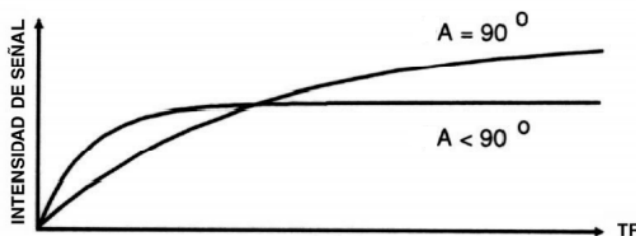


Figura 1.12 Intensidad de la señal en función de TR variando el ángulo de giro.

1.3.7 Secuencias básicas de resonancia

Las variaciones de señal, así como su localización espacial, son medidas por medio de las secuencias de adquisición. En RM se llama secuencia de adquisición a la combinación de una serie de pulsos de RF y de gradientes de campo magnético que se aplican de forma ordenada y secuencial. Se utilizan para excitar la señal de RM y codificar esta señal con información espacial. Habitualmente se envía más de un pulso de RF.

Los pulsos de RF se utilizan para excitar los protones, inclinando el vector magnético desde el eje longitudinal z al plano transversal xy, de forma selectiva o no, con el fin de poder detectar la señal que emite al relajarse. Utilizando ciertos pulsos de RF se puede hacer que ciertas características tisulares sean más o menos importantes en la imagen resultante. Existen muchas secuencias de pulsos diferentes, la elección determinará la clase de señal que se obtendrá de un tejido.

Secuencia spin-eco

A una secuencia que emplea pulsos de 90° seguido por pulsos de 180° con diferentes intervalos de tiempo, se le llama secuencia spin-eco. Un pulso de 90° es aquel que inclina desde la posición de equilibrio al vector de magnetización M en 90° , quedando perpendicular a B_0 . El ángulo de inclinación depende de la intensidad y de la duración del pulso de RF. Inmediatamente después de un pulso de 90° , la magnetización longitudinal aumenta mientras que la transversal comienza a disminuir porque los protones pierden coherencia de fase. El pulso de 180° sirve para “refasar”

(volver a poner en fase) los protones desfasados, esto produce un eco (o más) y evita la pérdida rápida de magnetización transversal.

Secuencias rápidas de imagen

Son secuencias de pulsos que duran menos tiempo. La mayoría tienen nombres como FLASH (Fast Low Angle Shot) o GRASS (Gradient Recalled Acquisition at Steady State). El truco en las secuencias rápidas de imagen no es utilizar un pulso de 90° , sino pulsos que producen ángulos de inclinación (flip angles) más pequeños (en el rango de $10-35^\circ$) para mantener una cantidad razonable de magnetización longitudinal después del pulso. Además, el tiempo de repetición (TR) se acorta para obtener imágenes más rápidas; ya que TR es el parámetro que consume más tiempo en una secuencia de imagen. Para refocar los spins desfasados, en lugar de un pulso de 180° , se aplica un gradiente de campo magnético. Esto significa que se añade o superpone un campo magnético diferente, un gradiente de campo sobre el campo magnético existente B_0 . Esto da lugar a un cierto regreso a la fase y a que la señal aumente otra vez hasta un cierto máximo, que se llama el eco de gradientes (gradiente eco).

Secuencia FID EPI: Este modo de adquisición se conoce como imagen eco-planar imaging (EPI). La señal resultante, que desaparece con el tiempo, se llama señal FID (free induction decay).

Secuencias multicorte: En esta secuencia se pueden hacer varios cortes en cada TR, escogiendo una secuencia con TR largo.

FLAIR: Es una secuencia que se utiliza para eliminar el fluido cerebroespinal y permite explorar las lesiones cerebrales superficiales.

Para obtener imágenes durante el estado de reposo, se usan las secuencias habituales de RMf, como $T2^*$ echo-planar imaging (EPI), las cuales son independientes del campo magnético usado (en el ámbito clínico usualmente 1.5 -3 Tesla).

Por otro lado, para averiguar de dónde procede la señal del cuerpo humano, se busca obtener un campo magnético que tenga intensidades diferentes en cada punto de la sección del paciente, de forma que los protones de diferentes zonas precesen con frecuencias diferentes. Las señales de RM de diferentes puntos tendrán frecuencias diferentes, conocer la frecuencia equivale a asignar una señal en cada punto. Ello se logra aplicando gradientes de campo a lo largo de las tres direcciones ortogonales principales de un sistema de coordenadas cartesianas, mediante un par de bobinas

recorridas por corrientes en sentido contrario. El resultado de aplicar este par de bobinas (bobinas de gradiente) es la creación a lo largo del eje, de una variación uniforme del campo magnético, es decir, de un gradiente magnético lineal.

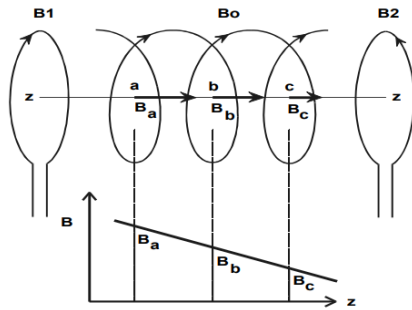


Figura 1.13 Creación de un gradiente magnético lineal a lo largo del eje del imán. Las dos bobinas B1 y B2 recorridas por corriente en sentidos contrarios, crean sobre el eje del imán una variación uniforme del campo magnético B a lo largo de la dirección del eje z

Los gradientes de campo hacen que los protones del corte (en el caso de adquisiciones bidimensionales 2D) o de volumen (en el tridimensional 3D) precesen a diferentes frecuencias en función de la orientación del gradiente y de la posición.

El tiempo desde que se activan los gradientes hasta que alcanzan el valor máximo constante de trabajo (plateau) se conoce como tiempo de ascenso o "rise time". De igual forma, el tiempo que tarda en caer del "plateau" a cero se conoce como tiempo de caída o "fall time". Por la simetría del diseño ambos tiempos son idénticos, por lo que solo se hace referencia en las especificaciones al rise time.

Con la técnica (spin warp), puntos diferentes pueden precesar en la misma dirección con frecuencias diferentes, mientras que en las direcciones ortogonales la diferencia se mide en la fase de precesión. El primer gradiente se llama gradiente de lectura, los ortogonales se llaman gradientes de codificación de fase. Para transformar los datos en imágenes, esta técnica utiliza la transformada de Fourier ("DFFT o 3DFFT).

1.3.8 Espacio K

Una vez realizada la excitación selectiva del plano da comienzo la relajación de los núcleos. Durante la relajación se obtiene en la antena receptora una señal eléctrica que convenientemente analizada, permitirá obtener la imagen. Cuando la antena capta la señal, en ella concurren señales de relajación procedentes de todos los núcleos del plano, esta señal de cada eco se digitaliza y almacena constituyendo una línea (fila, view) de un espacio donde van a guardarse ordenadamente todos los ecos con los que se forme la imagen[49].

El espacio k es una matriz de conjunto de datos almacenados ordenadamente, formado por los valores digitalizados de los ecos, que representan frecuencias espaciales en la imagen de RM. A partir de los datos del espacio K, mediante un proceso matemático (Transformación de Fourier), sensible a la amplitud, frecuencia y fase, se reconstruye sobre una escala de grises el valor de la señal en el pixel correspondiente.

Al ser un conjunto de datos ordenados (matriz de números) podemos imaginar el espacio K formado por filas y columnas. Se suele tomar como número de filas, el número de codificaciones del gradiente de fase (DIM-FASE). Es decir, en cada codificación de fase se llena una fila y se designa por k_y la fila. El número de columnas viene dado por el número de valores en que se digitaliza el eco (DIM-FREC), constituye por lo tanto el número de valores que hay en cada columna y se representa por k_x [50].

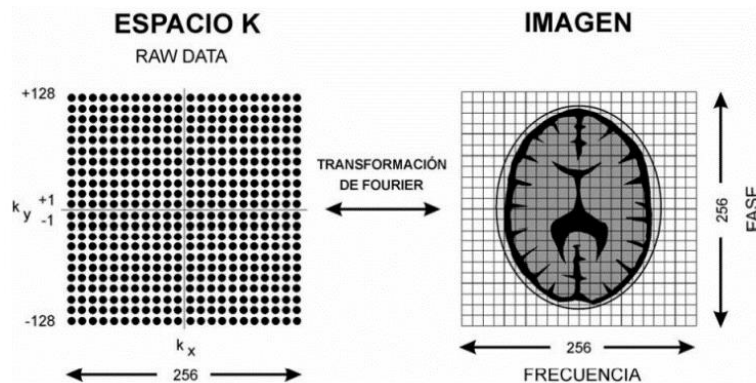


Figura 1.14 Llenado del espacio K. Una vez llenado el espacio K, contiene un conjunto de k_y (256) por k_x (256) valores que constituyen los RAW DATA de la imagen. Con estos valores se genera la imagen a través de las transformaciones matemáticas de Fourier que convierten el espacio K en información en diferente formato.

No debe confundirse el espacio K con la imagen final formada por 256 filas X 256 columnas de pixels. Los valores del espacio K darán lugar a la imagen final después de realizarse una doble transformación inversa de Fourier que permita identificar cada valor de gris en su posición en la imagen. Puede pasarse de la imagen final a los valores del espacio K y viceversa mediante las transformaciones de Fourier.

Independientemente de la forma de llenado del espacio K, por convenio, los datos cerca del centro del espacio k corresponden a los ecos de frecuencias espaciales bajas obtenidos con los gradientes de fase menores (lo que determina el contraste, brillo, formas y contornos generales), y los datos de la periferia a frecuencias espaciales altas (bordes, detalles y transiciones nítidas).

Figura 1.15 Definición y contraste según el espacio K. Las líneas centrales obtenidas con los valores menores de Gy (bajas frecuencias) contribuyen principalmente al contraste en la imagen, mientras que las líneas periféricas, obtenidas con los valores mayores de Gy (frecuencias altas) contribuyen principalmente en la resolución espacial.

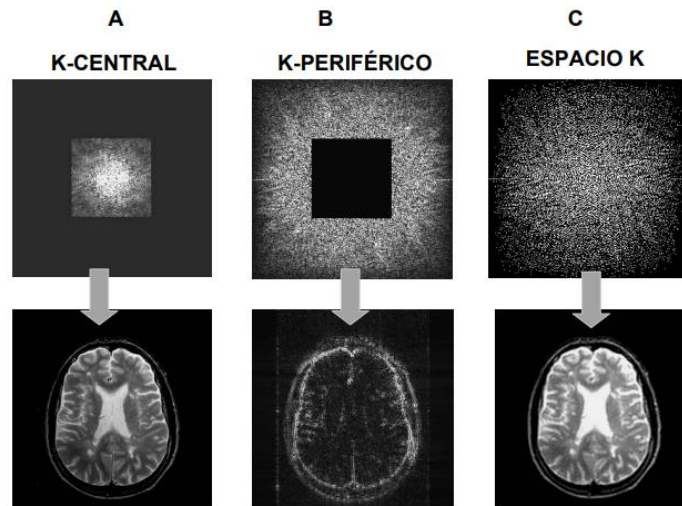
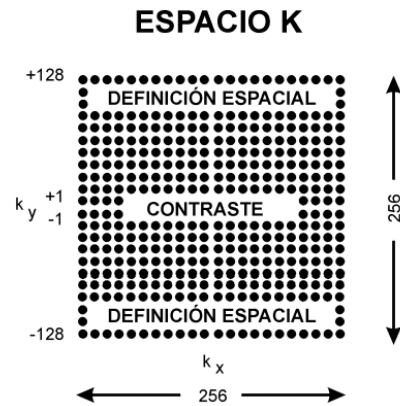


Figura 1.16 Imágenes obtenidas con datos del espacio k, utilizando: A) Solo la parte central del espacio K. B) La parte periférica del espacio K. C) Todo el espacio K

Formas del llenado del espacio K:

- Secuencial
- Lineal
- Elíptica
- Espiral
- Zic-Zac
- Segmentado

1.3.9 Calidad de la imagen de RM

La calidad de imagen depende de: Relación señal/ruido, resolución espacial, y el contraste de la imagen.

La imagen de RM está integrada por una matriz de píxeles. Cada píxel tiene un valor de gris que depende de dos factores: la intensidad de la señal de RM de un vóxel (la unidad de volumen asociada al píxel) y el ruido.

La intensidad de la señal es proporcional al número de protones excitados, también es directamente proporcional al tamaño del vóxel: cuanto más pequeño es el vóxel, menor es el número de protones excitados y más baja es la intensidad de señal. También depende de los parámetros característicos del tejido examinado: densidad protónica, tiempos de relajación T1 y T2; los parámetros de la secuencia de impulsos: tiempo de repetición TR, tiempo de eco TE, tiempo de inversión TI, ángulo de giro, espesor de corte, campo de visión FOV, tamaño de la matriz, número de adquisiciones; los parámetros del sistema: intensidad del campo magnético y tipo de bobinas receptoras utilizadas[51].

El ruido es una fluctuación estadística de la intensidad de la señal que no añade información a la imagen. Es determinado por la presencia del paciente en el imán, por el ruido eléctrico generado por el sistema receptor de RF o el ruido electromagnético exterior.

Relación señal/ruido

Se utiliza como medida de la calidad de imagen. Se define como el cociente entre la intensidad real de la señal y el ruido de fondo indeseado que se le superpone.

Resolución espacial

La resolución espacial es la capacidad del sistema para distinguir dos puntos contiguos del espacio y visualizarlos como separados y diferentes. Depende del tamaño del vóxel: cuanto menor es un vóxel, mayor es la resolución espacial.

El tamaño del vóxel (ver ecuación 1.7) depende del espesor del corte, el campo de visión (FOV) de la adquisición y del tamaño de la matriz.

$$\text{tamaño de vóxel} = (\text{tamaño de píxel}) \times (\text{espesor del corte}) \quad (1.7)$$

$$\text{tamaño de píxel} = FOV / (\text{tamaño matriz}) \quad (1.8)$$

Donde el espesor del corte es la profundidad de cada uno de los cortes en que se divide la región anatómica a examinar, FOV es el área del corte del que el sistema adquiere información y el tamaño de la matriz es el número de líneas por columnas en las que se divide la imagen.

Existen dos tipos de matriz: la matriz de datos brutos y la matriz de la transformada de Fourier, que deriva de la de datos brutos y es la matriz de visualización de la imagen. Los píxeles de la matriz de visualización siempre son cuadrados.

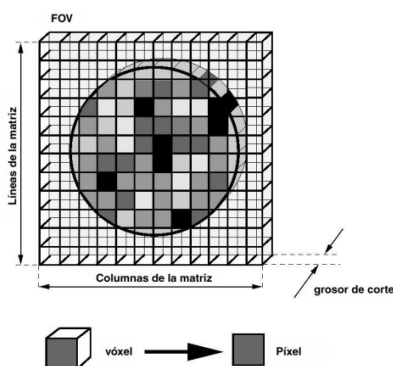


Figura 1.17 Matriz de adquisición: vóxel y píxel[51]

Contraste de la imagen

El contraste es la diferencia de intensidad entre las señales de dos tejidos diferentes de la región anatómica examinada. Depende del tipo de secuencia utilizado, de los parámetros de la secuencia como el TR, TE, TI y el ángulo de giro, así como la utilización de un medio de contraste.

1.3.10 Hardware de resonancia

El sistema de IRM consta de tres componentes principales de hardware: un imán superconductor, un conjunto de tres bobinas de gradiente de campo magnético y un transmisor y receptor de radiofrecuencia. El imán superconductor generalmente tiene una fuerza de 3 Tesla, aproximadamente 60 000 veces mayor que el campo magnético de la Tierra [52].

Imán: La parte más importante del equipo de RM es el imán. La intensidad del imán se mide en Teslas (1 Tesla= 10000 Gauss). Los sistemas de imanes que se usan en equipos de RM de uso clínico presentan valores de 0.01 a 10T. Los más frecuentes en la actualidad son los equipos de 1.5T y 3 T.

Lo más importante del imán es que el campo magnético sea muy homogéneo, ya que directamente determina la frecuencia de precesión [52].

El campo magnético B_0 de un escáner de resonancia se crea mediante imanes superconductores, que se construyen con un solenoide de un material superconductor con miles de aros (también llamado bobina) por las que pasa una corriente eléctrica. La relación del campo magnético con la corriente eléctrica, se explica con la ley de Ampere en su forma diferencial (ver ecuación 1.9), esta nos dice que una corriente genera un campo magnético rotacional

$$\mu_0 \vec{J} = \nabla \times \vec{B} \quad (1.9)$$

Donde μ_0 es la permeabilidad magnética, \vec{J} es la densidad de corriente.

Para evitar la resistencia al paso de la corriente y el imán sea superconductor, tienen que estar enfriados por los criógenos (helio, nitrógeno) a temperaturas muy bajas (-269 C°). El campo magnético siempre está “levantado”, por cuestiones de seguridad debe tenerse cuidado de introducir objetos metálicos a la sala, pues estos podrían salir proyectados contra el imán, obligando a bajar el campo (Quench) lo que representa un coste muy alto.

Bobina: Conductor eléctrico con una o varias espiras que se utiliza para producir un campo magnético cuando lo atraviesa la corriente o para captar la variación de campo magnético a través de la tensión inducida en la/s espira/s.

Bonina de RF: Otros elementos principales son las diferentes bobinas de radiofrecuencia (antena de radio) que se adaptan a la región a estudiar y que son las que transmiten los pulsos de RF que modifican la orientación de los protones durante un periodo finito de tiempo [53].

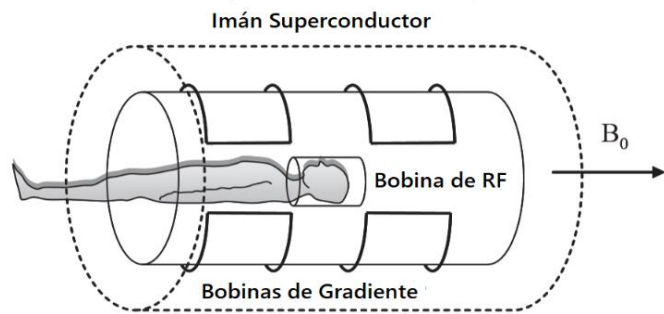
Un sistema de RF tiene cuatro componentes principales: sintetizador de frecuencia, envolvente digital de RF, amplificador de potencia y sistema de antenas. El sintetizador de frecuencia produce una frecuencia central o portadora, la cual ha de coincidir con la frecuencia de Larmor de los núcleos que se pretenden excitar. La envolvente de RF produce un rango de frecuencias, denominado ancho de banda, en torno a la frecuencia central que determina el espesor de corte. Los amplificadores de potencia, una vez generado el pulso de RF, lo amplifican a fin de aumentar la energía responsable de excitar los núcleos. Los amplificadores utilizados en equipos de RM ofrecen potencias típicas del orden de 10 kW. En el sistema de antenas se consideran las antenas transmisoras y las receptoras.

Las primeras son las responsables de transmitir al sistema las señales de RF procedentes del amplificador, las receptoras reciben las señales de la componente magnética de la onda de Rf que se genera como consecuencia de los procesos de relajación nuclear de los núcleos de hidrogeno tras volver a su posición inicial alineadas con el campo magnético externo. Cada antena tiene un mapa de atenuación y este está cargado en el equipo. La información que reciben las antenas, es analizada computacionalmente aplicando cálculos de transformadas de Fourier, con esa información se construye la imagen médica. Una bobina de radiofrecuencia sintonizada transmite energía al cuerpo a ~ 128 MHz para un imán de 3 Tesla, y la señal de IRM se induce en la misma u otras bobinas de RF que se colocan cerca del cuerpo.

Las bobinas son móviles y cada una examina un área anatómica específica. Existen tres tipos: de volumen, de superficie y combinación de superficie, sus características varían según su forma y tamaño.



a



b

Figura 1.18 Hardware de resonancia: (a) Equipo clínico de Resonancia magnética de alto campo con cama deslizando, sobre el paciente antenas de superficie. (b) Los tres componentes principales de un sistema de MRI, imán superconductor que produce un fuerte campo magnético externo (B_0), bobina de gradiente y bobina /antena de RF.

Bobina de Gradiente: En la RM la forma más usual de crear los gradientes magnéticos es mediante pares de bobinas recorridas por corrientes continuas en sentidos contrarios, esto produce el campo magnético deseado que puede ser más intenso en determinadas posiciones que en otras. Para obtener un gradiente controlado y uniforme, la bobina debe estar diseñada y configurada de forma adecuada. Los gradientes son útiles para asociar la distribución espacial de los protones con cierta frecuencia. La intensidad del gradiente se mide en militeslas por metro (mT/m) o en G/cm y presenta valores hasta de 100 mT/m.

1.4 IRMf

La imagen de resonancia magnética funcional (IRMf) es una técnica desarrollada a partir de IRM, permite observar, medir y evaluar la actividad metabólica del cerebro. Estudia la señal BOLD (señal que depende del nivel de oxígeno en la sangre). La actividad que se registra se basa en que las neuronas necesitan oxígeno y glucosa para realizar su función, entonces cuando un grupo de neuronas se activa, más oxígeno les es enviado mediante el flujo sanguíneo a través de las moléculas de hemoglobina presente en las células rojas de la sangre, se fundamenta en que la sangre oxigenada que llega a la neurona es diamagnética (repele los campos magnéticos externos y emite mayor señal) mientras que la sangre desoxigenada que deja a la neurona es paramagnética (los momentos magnéticos libres tienden alinearse paralelo al campo magnético externo y representa menor señal BOLD), lo que modificará el campo magnético y será registrado en las imágenes.

Este contraste BOLD inicia aproximadamente dos segundos después de la activación de la neurona, y nos permite medir, de manera indirecta, la actividad neuronal [54]. Esto significa que medimos el metabolismo de la neurona activada e inferimos que esta actividad está relacionada a un proceso cerebral (ejemplo: aprendizaje, memoria, lenguaje, emociones, etc.)

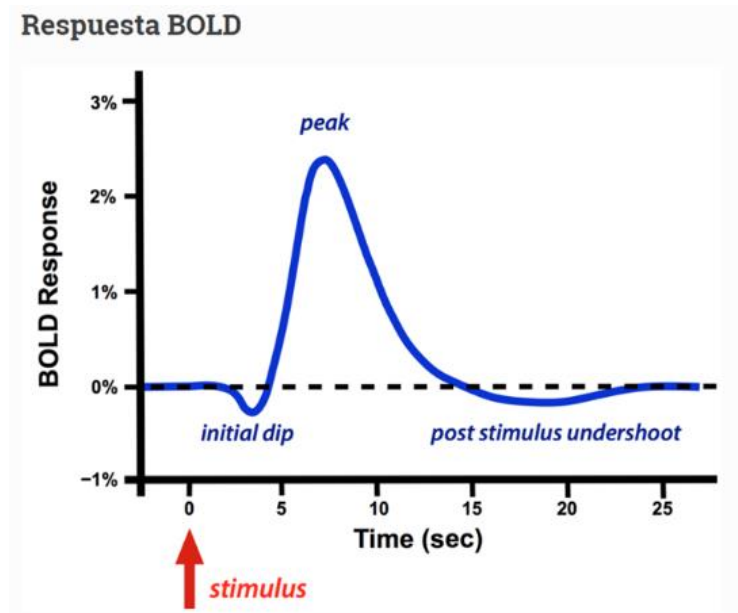


Figura 1.19 Respuesta BOLD: El pico representa la respuesta hemodinámica de la señal BOLD ante la presencia de un estímulo.

Para ver la actividad cerebral se modifica la forma en que se toman las imágenes de resonancia magnética, en vez de sacar una imagen de alta resolución se toman muchas imágenes de menor resolución, pero más rápido por un tiempo determinado.

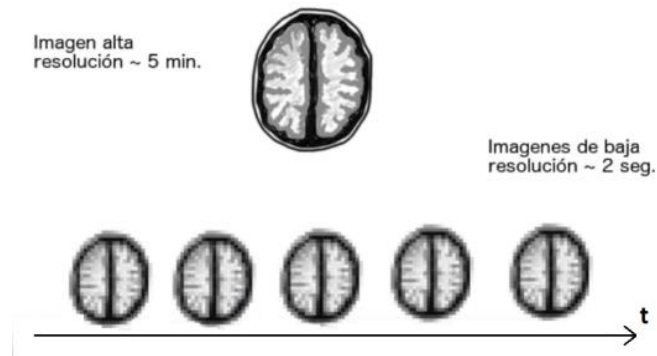


Figura 1.20 Diferencia entre la resolución de imagen.

Mediante esta técnica se han podido localizar áreas del cerebro que se especializan en el procesamiento de diferentes tareas específicas, desde mover un dedo hasta procesos más sofisticados como el lenguaje, ya que permite medir los cambios en las propiedades magnéticas de la sangre que se producen cuando el cerebro realiza una actividad [55]. Los métodos de análisis de IRMf pueden evaluar la conectividad midiendo correlaciones en la serie temporal de activaciones BOLD en diferentes regiones del cerebro. Con la información se construye un mapa de activación BOLD personalizado que muestra las regiones del cerebro involucradas en todas esas actividades básicas. Usando IRMf se ha investigado extensamente la localización funcional y la conectividad en la materia gris.

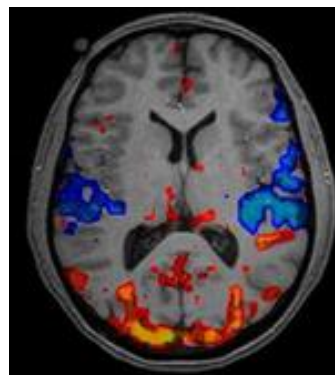


Figura 1.21 Imagen de Resonancia Magnética Funcional, muestra áreas del cerebro activas tras ver una imagen.

1.5 Redes en Estado de Reposo (RER)

El concepto de redes en estado de reposo (RER), se refiere a fluctuaciones coherentes de la actividad cerebral, presentes en forma de redes que aparecen mientras un sujeto está en reposo o no está ocupado en algún proceso conectivo superior.

Estas redes han sido identificadas en estudios IRMf de contraste BOLD a bajas frecuencias ($< 0,1$ Hz), y reflejan un alto nivel de conectividad del cerebro humano, pueden ser usadas como una medida de la conectividad funcional entre voxels o regiones de interés. De una manera simplificada, los estudios de RMf emplean el estado de reposo para definir el nivel basal de BOLD y tener un punto de comparación desde donde definir la activación.

Las RER fueron descritas inicialmente en estudios de resonancia magnética funcional (RMf) en los cuales el interés no era la respuesta misma a los estímulos, sino la actividad cerebral que ocurría entre ellos, es decir, cuando el sujeto estaba en reposo[56].

Con el paso de las investigaciones se le prestó mayor atención a la forma en que dichas regiones cerebrales se comunican entre sí y a la manera en que tales interacciones terminan por influir en las funciones cerebrales. Fue así como nació el concepto de «RER» un término que ha venido ganando importancia desde su descubrimiento formal en 1995 por Barath Biswal y sus colaboradores del Medical College de Wisconsin [57].

El equipo de Biswal logró identificar que unas particulares fluctuaciones del contraste BOLD a bajas frecuencias (< 0.1 Hz), presentaban también un alto nivel de correspondencia temporal entre regiones del cerebro relativamente distantes. En un principio este hallazgo no tuvo mucho eco y fue atribuido a numerosos factores tales como las interferencias propias del escáner. Pero estas fluctuaciones reflejaban un alto nivel de conectividad y comunicación entre múltiples regiones del cerebro humano, particularmente desde el punto de vista funcional [58], estableciendo que las RER correspondían a fenómenos propios de la fisiología cerebral.

Se ha estudiado la actividad de las redes en estado de reposo en el envejecimiento, el deterioro cognitivo leve y diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Recientemente varios estudios han sugerido una asociación directa entre la cognición humana y los patrones de conectividad funcional y estructural en el cerebro humano obtenidos mediante la combinación de IRMf en estado de reposo con mediciones de imágenes por tensor de difusión estructural (DTI) [59]. El enfoque

principal de estos estudios ha sido el examen del comportamiento cognitivo en relación con redes específicas de estado de reposo, principalmente la red de modo predeterminado. Se ha sugerido que la actividad y la conectividad de la red de modo predeterminado están involucradas en la integración del pensamiento cognitivo y emocional y en el monitoreo del mundo que nos rodea [60]. Además de vincular la actividad funcional y la conectividad funcional de la red de modo predeterminado con el comportamiento cognitivo, estudios recientes han explorado la relación entre la topología general de las redes cerebrales funcionales y la capacidad cognitiva, han sugerido un vínculo entre la organización eficiente de la red cerebral y el rendimiento intelectual. Centrándose en conexiones funcionales específicas, se han encontrado que el nivel de conectividad funcional de la corteza prefrontal dorsolateral es predictivo para el desempeño intelectual [61]. Además, respaldando una hipótesis de eficiencia neuronal del rendimiento intelectual, un estudio reciente ha sugerido una relación positiva entre el nivel de eficiencia de las redes cerebrales funcionales y el coeficiente intelectual, mostrando que las redes cerebrales organizadas más eficientes pertenecían a las personas más inteligentes [62].

Se han propuesto varios métodos para procesar datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo, examinando la existencia y el alcance de la conectividad entre las regiones del cerebro. Los métodos se pueden clasificar en dos grupos: métodos dependientes del modelo y métodos sin modelo. Los métodos sin modelo permiten examinar los patrones de conexiones funcionales a escala de todo el cerebro sin la necesidad de definir una región semilla (región de interés), los métodos sin modelos están diseñados para buscar patrones generales de conectividad (única) en las regiones del cerebro. Se han sugerido y aplicado con éxito varios métodos sin modelo a series de tiempo en ER, incluido el análisis de componentes independientes (ICA)[63]. Los métodos basados en ICA [64]–[67] son quizás los más utilizados y se ha informado que muestran un alto nivel de consistencia [68]. Se comenzó a usar el ICA en RMf durante el estado de reposo con el objetivo de separar las fluctuaciones de las RER de las otras señales originadas por la respiración o el ciclo cardíaco[69]. El ICA ha demostrado ampliamente su utilidad en el análisis de patrones de activación, artefactos y RER. El uso del ICA ha facilitado la caracterización de las RER en grupos de hasta treinta mil individuos [53], y ha permitido demostrar la presencia de las mismas redes en grupos significativamente más pequeños, confirmando así la reproducibilidad de la caracterización de las RER.

Como ejemplo se presentan las redes en estado de reposo consistentes en sujetos sanos (ver figura 1.22) obtenidos por Damoiseaux [68], en el cual se observan regiones que se sabe están involucradas en el procesamiento en la función motora, el procesamiento visual, auditivo, la memoria, y la red de modo predeterminado.

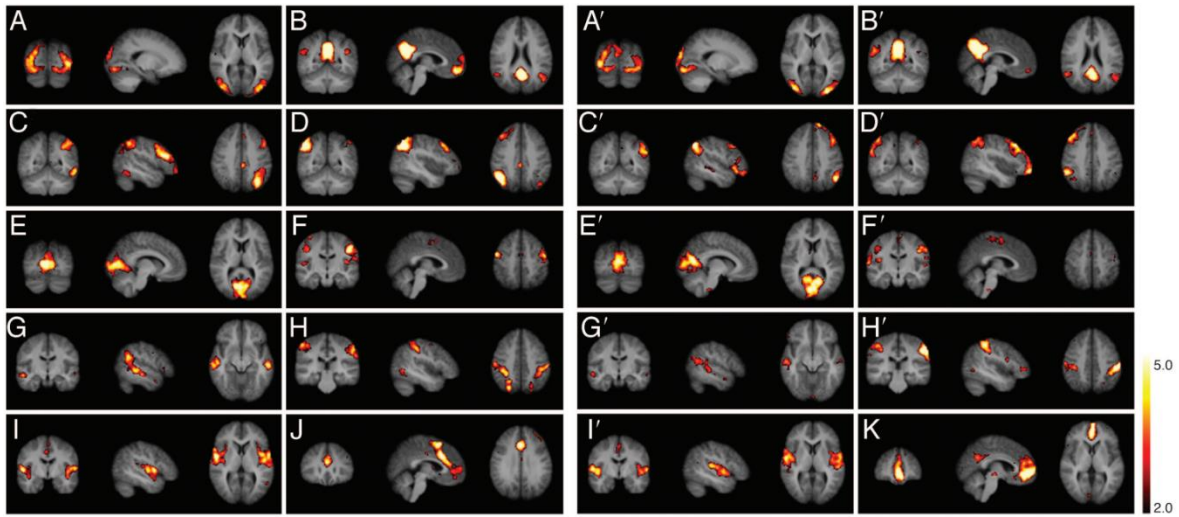


Figura 1.22 Redes en estado de reposo consistente en sujetos sanos [68]

Capítulo 2

2 Metodología

El enfoque principal del presente trabajo de tesis, es efectuar el análisis de estados en reposo (ER), con el fin de identificar las redes en ER consistentes y observar diferencias en las conexiones de funcionalidad cerebral entre los dos grupos de estudio. Esto se realizó con el software GIFT y SPM a través de la plataforma de programación de Matlab. El análisis es el estándar con pre-procesamiento de imágenes y comparación de resultados usando análisis paramétricos. Los índices de significancia son los aceptados actualmente para este tipo de datos ($FWE < 0.001$).

2.1 Descripción de la población

Se estudiaron dos grupos de niños voluntarios: con normo-peso y obesos. El grupo de estudio normo-peso incluye 61 niños y el de Obesos 65 niños. El grupo etiquetado como normo-peso es el grupo control, usado como parámetro de referencia para comparar la conectividad funcional.

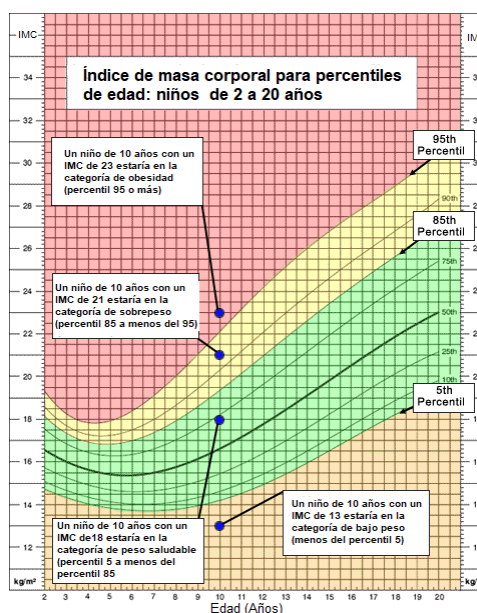
Cada grupo de estudio incluye escolares de sexo masculino y edad entre 7-9 años. Debido a las diferencias temporales que existen en el desarrollo entre hombres y mujeres en la edad pediátrica, en esta primera fase se plantea estudiar únicamente individuos del sexo masculino y se espera en un futuro contar con recursos para extender el estudio a individuos del sexo femenino.

Criterios de inclusión:

- Sexo masculino
- Edad entre 7 y 9 años.
- Desarrollo puberal Tanner I.
- Que puedan hacerse un estudio de RM.
- $IMC \geq p5$ de acuerdo a las gráficas de la CDC.

Clasificación de Grupo de estudio	IMC (kg/m^2) para percentiles
Peso normal	$\geq p5$ y $< p85$
Sobrepeso	$\geq p85$ y $< p95$
Obesidad	$\geq p95$

Figura 2.1 Grafica indicadora del IMC. Es un ejemplo de cómo se interpretarían los números de IMC de muestra para un niño de 10 años.



2.2 Protocolo

Para la adquisición de las imágenes médicas cerebrales, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, cada grupo de voluntarios fue situado por un máximo de 30 minutos dentro de un escáner de resonancia magnética Siemens Skyra con un campo magnético de 3 T del HIMFG. Durante el estudio se tomaron imágenes de RMf e imágenes anatómicas del cerebro en ER. Se utilizó una bobina de jaula de pájaro para cabeza con tecnología de corte múltiple simultáneo y 32 canales para obtener imágenes rápidas, con la antena SENSE de cerebro se obtienen las imágenes de ER. Todas las secuencias utilizadas fueron estándar y no representaron ningún peligro para la salud de los participantes.

Los parámetros técnicos de las secuencias fueron los siguientes:

Las imágenes ER consistieron en la adquisición de 240 volúmenes cerebrales con TR = 1500 ms. Se utilizó una secuencia FID EPI de disparo único con TE = 30 ms, ángulo de giro = 70 °. Se adquirieron 44 cortes axiales consecutivos y en orden ascendente, cubriendo todo el cerebro desde el lóbulo frontal hasta el cerebelo. Se obtuvo una resolución de imagen de 2.65 x 2.65 mm en el plano y cortes de 3.5 mm de grosor, con una matriz de adquisición de 94 x 94 y un tiempo de adquisición 13:45 min. Las imágenes anatómicas coincidieron con la posición y el volumen estudiados por la imagen BOLD y se obtuvieron con una secuencia de eco gradiente ponderada en T1 rápida (FLASH) (TR = 285 ms, TE = 2,49 ms, ángulo de giro = 70 °). La resolución de estas imágenes fue de 0.78 x 0.78 x 3.5 mm, FOV 250x250 mm.

2.3 Hardware

El equipo de Resonancia magnética utilizado para el estudio de los pacientes pertenece al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Es un escáner Siemens Skyra con un campo magnético de 3T y con un sistema de gradiente NOVA. El escáner tiene un diseño de diámetro abierto de 70 cm, la longitud del sistema es de 173 cm, con un peso (en funcionamiento) de 7.3 toneladas. El tamaño mínimo de la habitación es de 31m². [70]

La bobina usada fue modelo de jaula de pájaro para cabeza con tecnología de corte múltiple simultáneo y 32 canales para obtener imágenes rápidas y una antena SENSE de cerebro.



Figura 2.2 Escáner de resonancia magnética 3T Magnetom Skyra [70]

2.4 Software

Con la intención de facilitar el almacenamiento, la extracción de información y el análisis de las imágenes médicas, todas las imágenes obtenidas del estudio fueron analizadas con el software SPM, CONN y GIFT a través del núcleo de Matlab para ejecutarse.

Matlab

Es un lenguaje informático técnico de alto nivel y un entorno interactivo para el desarrollo de algoritmos, visualización de datos, análisis de datos y cálculo numérico (abreviatura de MATrix LABoratory, «laboratorio de matrices»). Ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE) con un lenguaje de programación propio[71].

SPM

El mapeo paramétrico estadístico (SPM, por la sigla en inglés de statistical parametric mapping) es un software gratuito y de código abierto, diseñado para el análisis de secuencias de datos (serie de imágenes de diferentes cortes o series de tiempo) de imágenes cerebrales. Efectúa la construcción y evaluación de procesos estadísticos utilizados para probar hipótesis sobre datos de imágenes funcionales[72].

La suite SPM y la teoría asociada fue desarrollada originalmente por Karl Friston para el análisis estadístico de rutina de los datos de neuroimagen funcional de la tomografía por emisión de positrones (PET), mientras se encontraba en la Unidad de Ciclotrones del Medical Research Council. Ahora conocido como SPM classic, este software se puso a disposición de la comunidad emergente de imágenes funcionales en 1991, para promover la colaboración y un esquema de análisis común en todos los laboratorios.

SPM'94 fue la primera revisión importante del software SPM. SPM'94 fue escrito principalmente por Karl Friston durante el verano de 1994, con la invaluable ayuda conceptual y técnica de John Ashburner, Jon Heather, Andrew Holmes y Jean-Baptiste Poline. SPM'95, SPM'96 , SPM'99 , SPM2 , SPM5 , SPM8 y SPM12 se basan en SPM'94 y representan los avances teóricos y las mejoras técnicas en curso.

CONN

CONN es un software multiplataforma basado en Matlab / SPM de código abierto para el cálculo, la visualización y el análisis de la conectividad funcional Imágenes de resonancia magnética (cf-IRM). CONN se utiliza para analizar datos de estado de reposo (ER-IRMf), así como diseños relacionados con tareas[73], [74].

GIFT

Es actualmente el único software que permite el análisis ICA grupal, lo que permite al experimentador hacer inferencias entre grupos. GIFT funciona en MATLAB R2008a y versión superior, se ejecuta como una caja de herramientas de MATLAB que implementa múltiples algoritmos para el análisis de componentes independientes y la separación ciega de fuentes de datos de imágenes de resonancia magnética funcional de grupo (y de un solo sujeto) [75].

2.5 Procesamiento de las imágenes

Para el procesamiento de imágenes se aplicó un conjunto de técnicas, con el objetivo de mejorar la calidad o modificar las imágenes digitales para una correcta interpretación.

Se comenzó inspeccionando las imágenes anatómicas y funcionales de cada sujeto. Mediante el software SPM8, se importaron los archivos DICOM de cada paciente para cambiar a formato IMG, esto para tener los datos en formato de análisis y facilitar su manipulación. Por cada voluntario se contó con la información funcional (EP2D la cual incluye 240 volúmenes) y la información fisiológica adquiridas con secuencia T1.

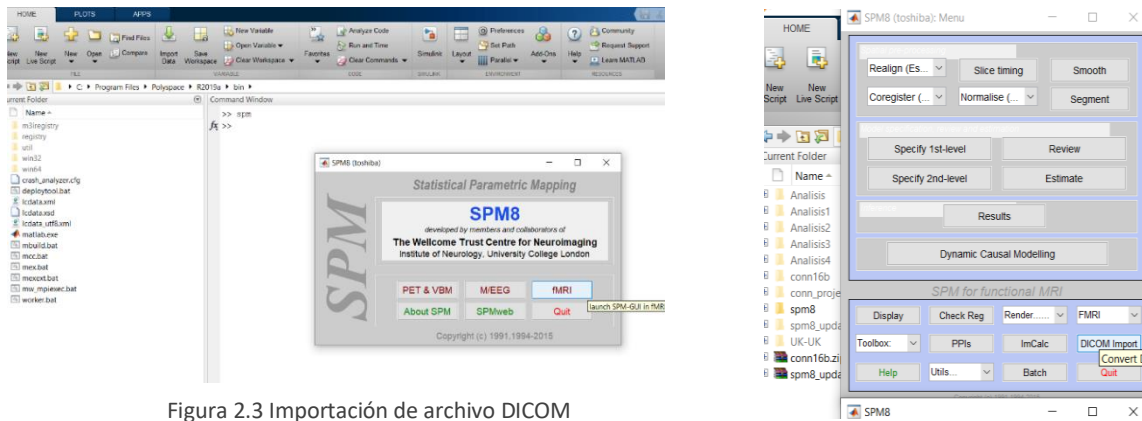


Figura 2.3 Importación de archivo DICOM

Una de las principales ventajas de CONN es su interfaz gráfica de usuario (GUI) y el diseño de CONN es sencillo y claro. A través de la interfaz gráfica de usuario del software CONN, en la pestaña (setup) se ingresaron los parámetros de escaneo para el estudio, como el número de ejecuciones y el TR.

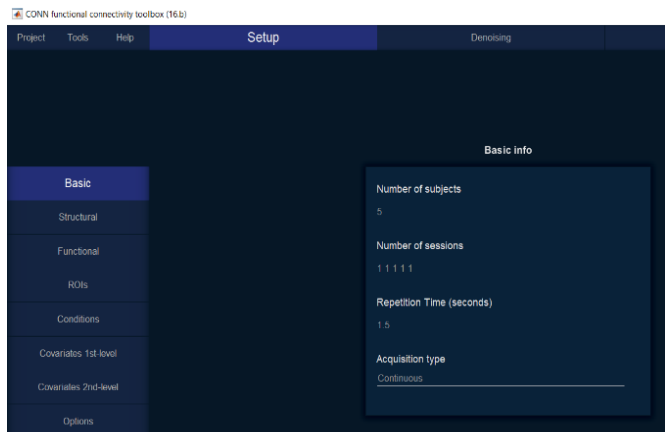
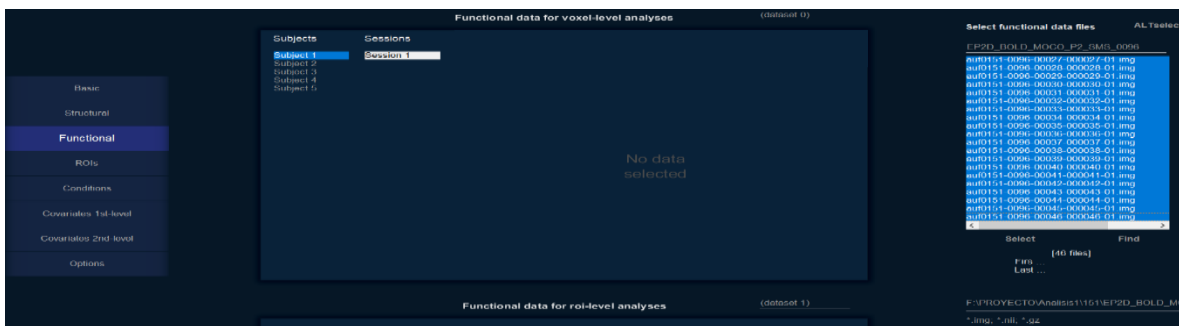
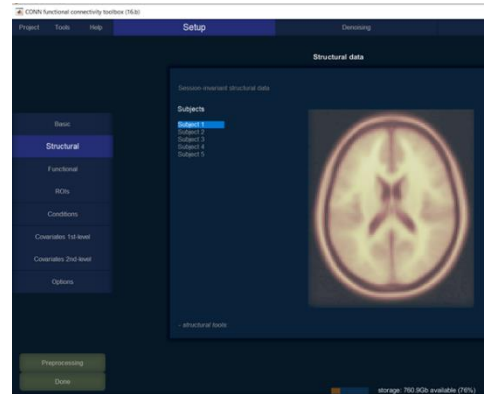


Figura 2.4 Preparación en CONN

Debido a la cantidad extensa de archivos y al tiempo que le tomo a la computadora realizar el pre procesamiento (aprox. 2 hrs. por cada 5 sujetos), se agregó la información funcional y anatómica de 5 en 5 sujetos. Con los botones (structural y funcional) se cargaron las imágenes estructurales y funcionales.



CONN permite visualizar las imágenes del cerebro de forma estructural y funcional, cambiando entre planos de visualización y entre diferentes secciones de los datos funcionales.



Una vez cargadas estas imágenes, con los 252 archivos listos se realizó el pre procesamiento de los datos, lo que redujo el ruido y mejoro la calidad de señal en las imágenes. El pre procesamiento de los datos evita la creación de falsas activaciones y extrae la verdadera señal. Para los pasos de preprocesamiento de datos en CONN se eligió “canalización de preprocesamiento predeterminado para análisis basado en volumen (normalización directa a espacio-MNI).

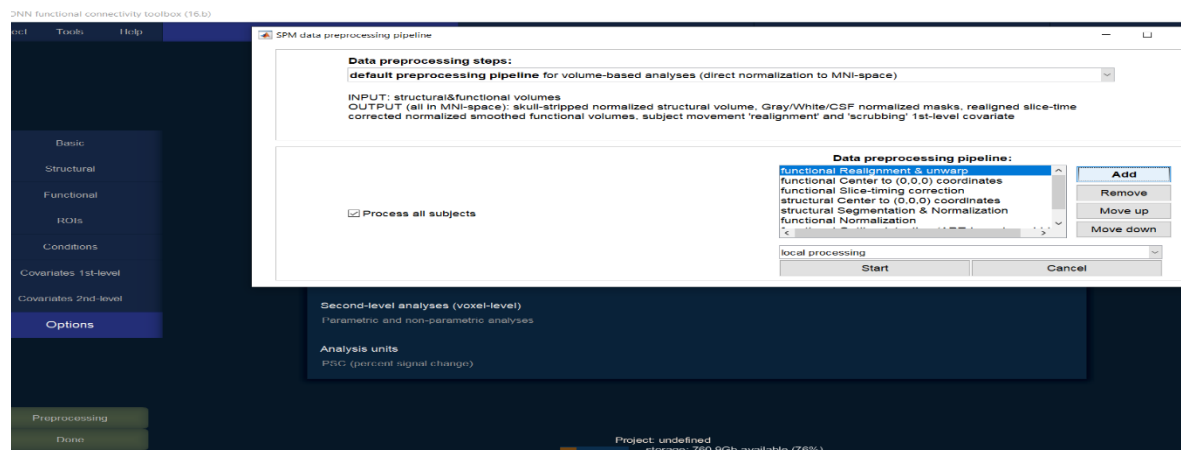


Figura 2.5 Preprocesamiento de datos en CONN

Entre los pasos realizados del preprocesamiento predeterminado: Se eliminó el cráneo y las áreas no cerebrales de la imagen, ya que la IMRF se centra en el tejido cerebral. Se aplicó un realineamiento funcional para estimar y corregir los efectos derivados del movimiento del sujeto dentro del escáner, la corrección de movimiento selecciona un volumen de referencia y corrige los pequeños desvíos en la posición de la cabeza presentados durante la secuencia, se realizan técnicas de traslación, rotación y escalamiento. Se efectuó una corrección de distorsión de susceptibilidad para estimar y corregir distorsiones espaciales debidas a inhomogeneidades en el campo magnético dentro del escáner. Se hizo una corrección de temporización de corte para corregir las distorsiones

temporales debido a la naturaleza secuencial intrínseca del protocolo de adquisición de exploración y corrección de temporización de corte. También se normalizo el cerebro de cada sujeto a un cerebro modelo que tiene coordenadas estandarizadas, alineando los datos funcionales y anatómicos a través de diferentes sujetos de manera que se intente minimizar la influencia de las diferencias anatómicas entre ellos (corregistro y normalización) y suavizado funcional. Cada cerebro debió transformarse para tener el mismo tamaño, forma y dimensiones. El cerebro se normalizo a la plantilla MNI 152 creada en el Montreal Neurological Institute (promedio de 152 cerebros sanos adultos, que representan la población internacional de la que se basan la mayoría de los estudios).

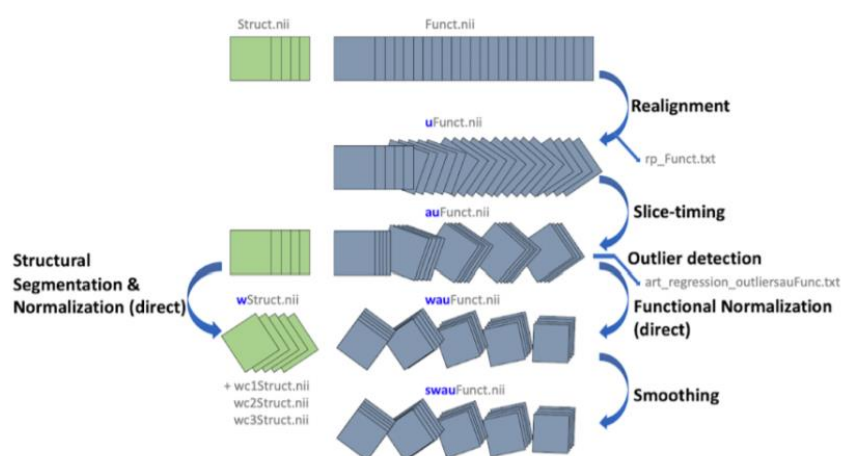


Figura 2.6 Ilustración esquemática de la canalización de preprocesamiento mínima predeterminada.

2.6 Análisis estadístico de las imágenes

Después de que las imágenes fueron procesadas, se realizó el análisis de ER con el fin de representar las conexiones de funcionalidad cerebral entre los dos grupos de estudio y comparar las redes en ER. Para el análisis de ER por medio de GIFT se aplicó el método de análisis de componentes independientes ICA.

El análisis de componentes independientes (ICA): es un método que se utiliza comúnmente para el análisis de fMRI. ICA identifica redes cerebrales funcionales y extrae señales BOLD de fuente desconocida de la combinación conocida de señales. El ICA descompone las imágenes de series de tiempo en un conjunto de componentes independientes espacialmente separables linealmente y sus cursos de tiempo asociados. Esta técnica separa o descompone las series temporales de las fluctuaciones detectadas (señal multivariante) para así identificar el máximo número de componentes independientes entre sí, que definen redes funcionales (o circuitos funcionales).

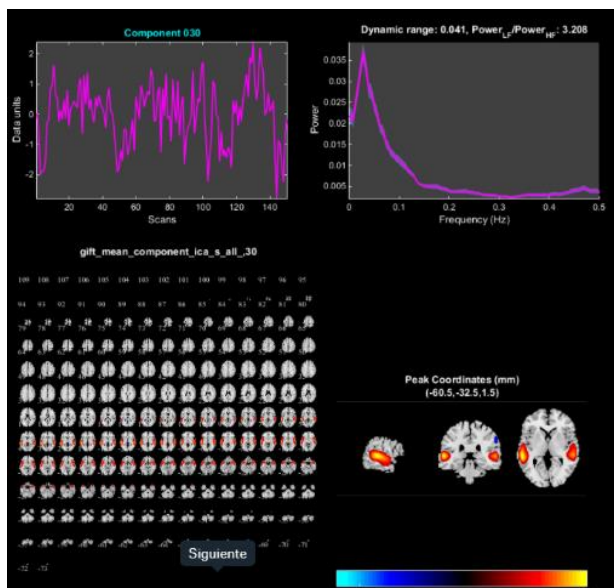


Figura 2.7 Descomposición ICA de la serie de tiempo en una componente independiente. Para cada componente ICA extrae un curso de tiempo con un mapa de imagen asociado. Cada curso de tiempo constituye una parte de la señal BOLD original

Específicamente, el ICA toma en consideración todos los vóxeles cerebrales utilizando un algoritmo matemático que los separa entre diferentes sistemas (circuitos o componentes) que correlacionan entre sí y que a su vez son independientes. Uno de los problemas con los métodos estadísticos basados en hipótesis, como un modelo lineal general, es la dificultad de modelar la actividad neuronal real a partir de varias señales de IRM de artefactos. Sin embargo, ICA puede separar redes cerebrales reales de varias fuentes de ruido con cualquier información de señal de resonancia magnética previa. La principal ventaja de ICA es que es un enfoque basado en datos que no requiere un modelo de respuesta a priori de la actividad neuronal. Esto permite evitar el sesgo hacia el comportamiento cerebral predicho, a diferencia de los análisis tradicionales basados en modelos.

Con un promedio sobre los 240 volúmenes de un experimento, se agruparon las RER para todos los sujetos de cada grupo. Como elección 30 componentes de interés fueron extraídos del análisis ICA de los 61 voluntarios con normo peso y de los 65 obesos.

A partir de esos 30 componentes, se estudió y discutió cuál era una red relevante o cuál no. Este es un gran problema en el campo ya que hasta ahora no hay un consenso sobre qué número de ellos son, función o incluso nombre que debe tener la red. Algunos son fáciles de encontrar y distinguir como la red auditiva (en este caso es el componente 6). Otros necesitan mucha discusión. Hay que tener en cuenta que podrían ser una combinación de componentes para formar una red.

Basados en artículos de Damoiseaux [68], y otros autores, así como la experiencia del Dr. Benito[76]–[78], se estudiaron y analizaron 15 redes claves relevantes para el estudio. Visualmente se eligió a qué red en estado de reposo corresponde cada una de las componentes. Por ejemplo, en el caso de los obesos, vimos que la componente 19 correspondía a la red del afectivo, la 11 a la red de corteza frontal, incluso se puede observar que para formar una red en estado de reposo hay combinación de componentes. Estas representan redes funcionales ya conocidas, esto es, regiones que se sabe comparten y soportan funciones cognitivas:

- Por defecto o en modo predeterminado: La red de modo por defecto (DMN por sus siglas en inglés: Default Mode Network), es una red de regiones cerebrales que están activas cuando el sujeto está despierto y en reposo, se utiliza cuando el cerebro está imaginando. Integra estímulos conformando memorias. La DMN es un sistema anatómicamente interconectado bien definido, las áreas cerebrales principales que se han propuesto como involucradas en esta red son: la corteza singular posterior, cíngulo anterior, el precuneus, la corteza prefrontal medial y el giro angular y la región parietal superior.
- Control ejecutivo: Red central-ejecutiva (CEN). Cuyas áreas clave incluyen la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y corteza parietal posterior (PPC). Encargada de la toma de decisiones.
- Memoria derecha: Esta red presenta componentes que muestran una fuerte lateralización del hemisferio derecho y son áreas que se sabe están involucradas en la función de la memoria, como el frontal medio y orbitario, parietal superior, giro temporal medio.
- Memoria izquierda: Muestra componentes predominantes en el hemisferio izquierdo, como el frontal medio y orbitario, parietal superior, giro temporal medio y cíngulo posterior.
- Saliencia: La red de prominencia (SN por sus siglas en inglés: Saliency Network), es una red cerebral a gran escala, se compone principalmente de la ínsula anterior (IA) y dorsal anterior cíngulo cortex (DACC), también consiste en la sustancia negra, área ventral tegmental, cuerpo estriado ventral, la amígdala, tálamo dorsomedial y el hipotálamo. Ésta involucrada en la detección e integración de estímulos emocionales, sensoriales y cognitivos. Junto con sus redes cerebrales interconectadas, contribuye a una variedad de funciones complejas, incluida la comunicación, el comportamiento social y la autoconciencia.

- Visual 2: Muestran un patrón que consiste predominantemente en el área peristriada y el giro occipital lateral y superior, que son áreas reconocidas como parte de la corteza visual.
- Visual 1: Abarcan áreas visuales más mediales de la parte del estriado y el paraestriado.
- Auditivo: Involucra la corteza temporal superior y la corteza insular y postcentral.
- Motora y sensorial: Representada por las circunvoluciones pre y poscentral.
- Flujo ventral: En esta red participa el área temporal superior, área cingulada y superior frontal.
- Cerebelo: Ha sido relacionado con el control y coordinación del movimiento.
- Afectivo: (red límbica) interviene en la génesis y procesamiento de las emociones y en la adquisición y conservación de la memoria reciente. Abarca el hipocampo. La corteza olfatoria, amígdala, ciertas regiones del tálamo, hipotálamo y núcleo estriado.
- Cortex frontal: Las funciones cognitivas de esta red incluyen la antelación preparatoria, la toma de decisiones y el control inhibitorio, clave en el control de la conducta, la personalidad, la memoria de trabajo.
- Bilateral Frontoparietal: Se dedica a los procesamientos de estímulos más complejos, esto significa que el cerebro necesitará atender el contexto y a la misma vez recurrir a contenidos almacenados en la memoria. Conformado por circunvolución intraparietal, campo de visión frontal, regiones ventrales y dorsales, la insula y la corteza motora suplementaria.
- Atención dorsal: Es la encargada del procesamiento de estímulos percibidos, atendidos mayormente relevantes.

Conectividad de red funcional

Para ayudar a determinar las relaciones causales en el cerebro, se usó la caja de herramientas para analizar la conectividad de red funcional (FNC) que busca y muestra relaciones temporales entre componentes.

La conectividad de red funcional (FNC, por sus siglas en inglés de Functional Network Connectivity) evalúa la integración de la actividad cerebral en regiones cerebrales distantes, independientemente de su conectividad estructural. Mide la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. Esa dependencia temporal se relaciona con la conectividad estructural. Sin embargo, la conectividad funcional también puede existir entre

regiones que no estén directamente enlazadas por haces axonales. Este método también se denomina conectividad de "estado de reposo".

La conectividad funcional entre regiones es de suma importancia para llevar a cabo procesos cognitivos que integran información a través de diferentes regiones cerebrales (integración funcional).

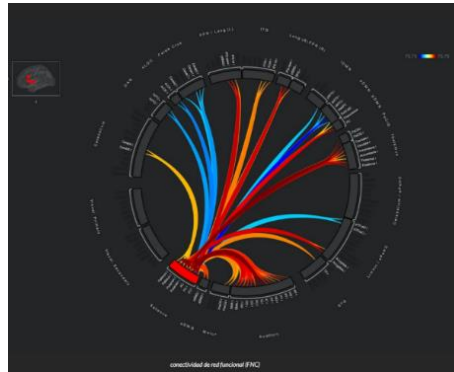


Figura 2.8 Conectograma. La imagen es un conectograma que describe la fuerza de conexión entre las subregiones del cerebro

Capítulo 3

3 Resultados

3.1 Análisis de Resultados

A continuación, se presentan los resultados del análisis de ER obtenidos con el software GIFT. El resultado del ICA son una serie de mapas con distintos patrones temporales y espaciales de la señal BOLD; los mapas de activación que corresponden a las RER difieren significativamente de los resultantes de la circulación y de los movimientos del individuo dentro del escáner, lo que permite una fácil identificación de las RER mediante inspección visual.

Para cada grupo, en las figuras 3.1 y 3.2 se muestran mapas espaciales de las 15 redes seleccionadas como relevantes. Las imágenes son estadísticas Z superpuestas en el escaneo promedio transformado en espacio estándar MNI. De los mapas de conectividad espacial se puede observar un grado alto de consistencia en los parámetros espaciales, temporales y de frecuencia dentro y entre sujetos de cada grupo de estudio.

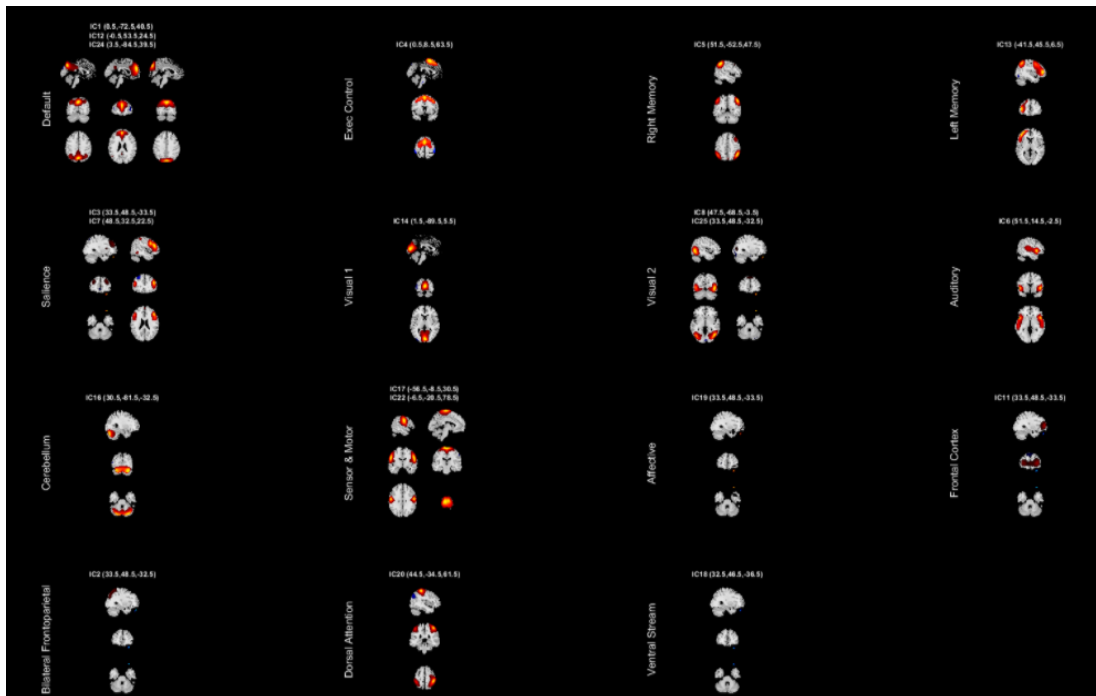


Figura 3.1 Redes en estado de reposo del grupo Obesos. El hemisferio izquierdo del cerebro corresponde al lado derecho de la imagen.



Figura 3.2 Redes en estado de reposo del grupo de normo peso. Se muestran los mapas espaciales de las fluctuaciones de reposos coherentes del análisis. De arriba-abajo: vista sagital, coronal y axial.

La siguiente tabla muestra las componentes correspondientes a cada red para cada grupo.

Nombre de Red	Componentes Normo Peso	Componentes Obesos
Default	IC 8 ; IC 16 ; IC 25	IC 1 ; IC 12 ; IC 24
Exec Control	IC 3	IC 4
Right Memory	IC 12 ; IC 24	IC 5
Left Memory	IC 7	IC 13
Saliency	IC 20	IC 3 IC 7
Visual 1	IC 26	IC 14
Visual 2	IC 18	IC 8 ; IC 25
Auditory	IC 23	IC 6
Cerebellum	IC 10 ; IC 15	IC 16
Sensor & Motor	IC 13 ; IC 19 ; IC 22 ; IC 27	IC 17 ; IC 22
Affective		IC 19
Frontal Cortex	IC 6	IC 11
Bilateral Frontoparietal	IC 1 ; IC 2	IC 2
Dorsal Attention	IC 9 ; IC 14	IC 20
Ventral Stream	IC 5 ; IC 30	IC 18

En las figuras 3.1 y 3.2 cada vóxel en un mapa de imagen particular tiene un valor, este número cuantifica la relación entre ese vóxel y el curso de tiempo correspondiente. Cuanto más brillantes son las partes del cerebro, más se relacionan los datos funcionales originales de esa región con el curso de tiempo.

También se presentan conectomas (ver fig. 3.3) y diagramas de matriz (ver fig. 3.4) que hacen referencia a correlaciones FNC. Esto es exactamente la correlación de esas 30 componentes entre sí. El conectograma describe la fuerza de conexión entre las subregiones del cerebro.

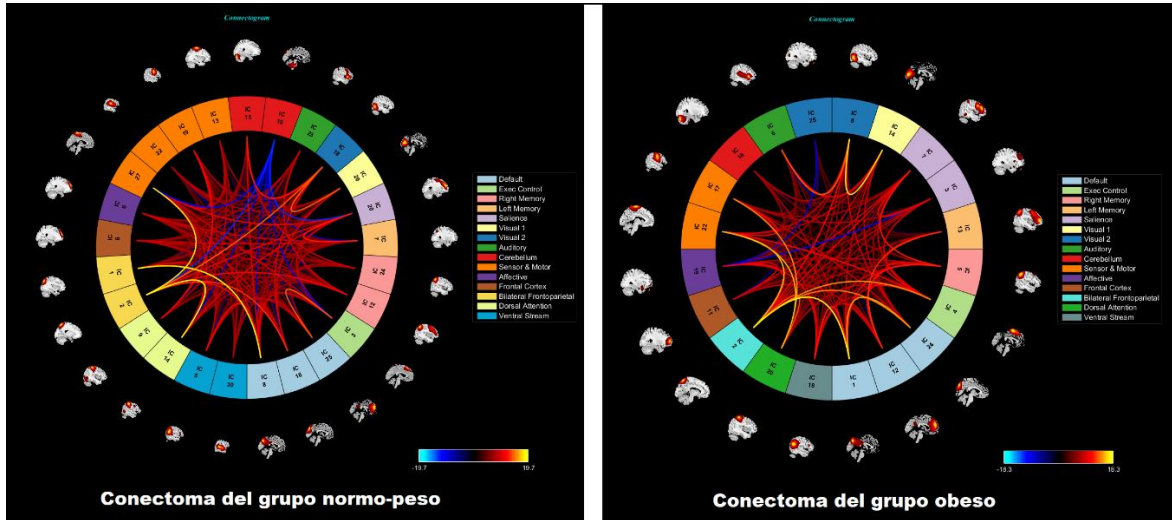


Figura 3.3 Conectoma funcional del grupo de normo peso y del grupo obeso.

Las correlaciones de FNC se muestran mediante curvas de Bézier, el color de las curvas se basa en el mapa de colores (valores de puntuaciones T) definido en la parte inferior derecha, el threshold mínimo para indicar la alta correlación es de 3.23 y corresponde a $p < 0.0001$. Los componentes se trazan en un círculo y están codificados por colores según el nombre de la red, los componentes dentro de la misma red se muestran en el mismo color. Las miniaturas de los mapas espaciales de los componentes se muestran en un círculo en vista sagital.

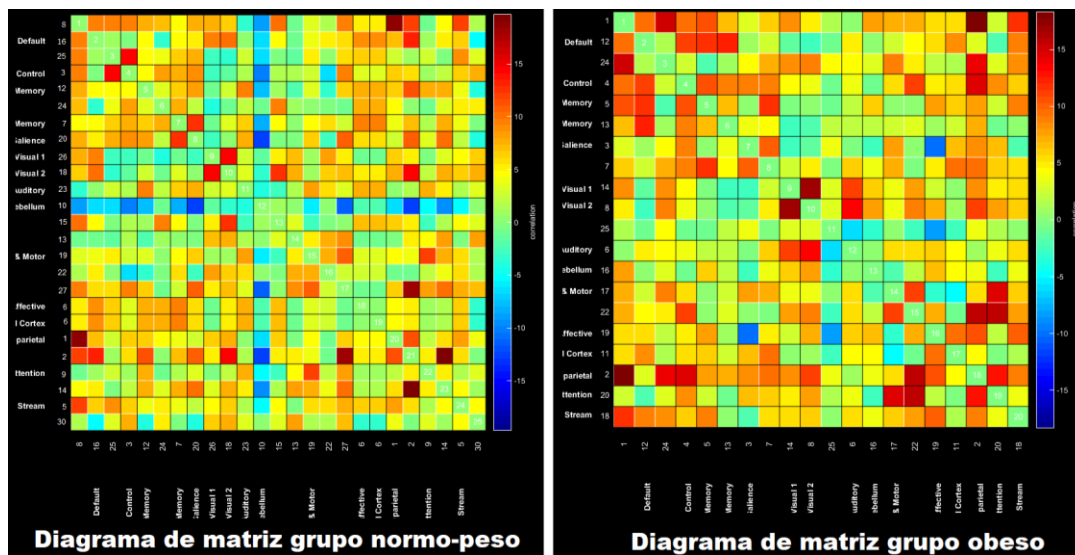


Figura 3.4 Diagrama de matriz para el grupo de normo peso y el grupo obeso. El color rojo indica alta correlación y el azul anti correlación.

Capítulo 4

4 Discusión

4.1 Discusión de resultados

Para ver si hay diferencias significativas en ciertas redes funcionales, de manera cualitativa se compararon las redes en ER obtenidas para el grupo de normo peso, con las redes en ER consistente en sujetos sanos del artículo de Damoiseaux [68] . Estos resultados se discuten en el contexto del debate sobre la relevancia funcional de las fluctuaciones de la actividad neuronal en el estado de reposo.

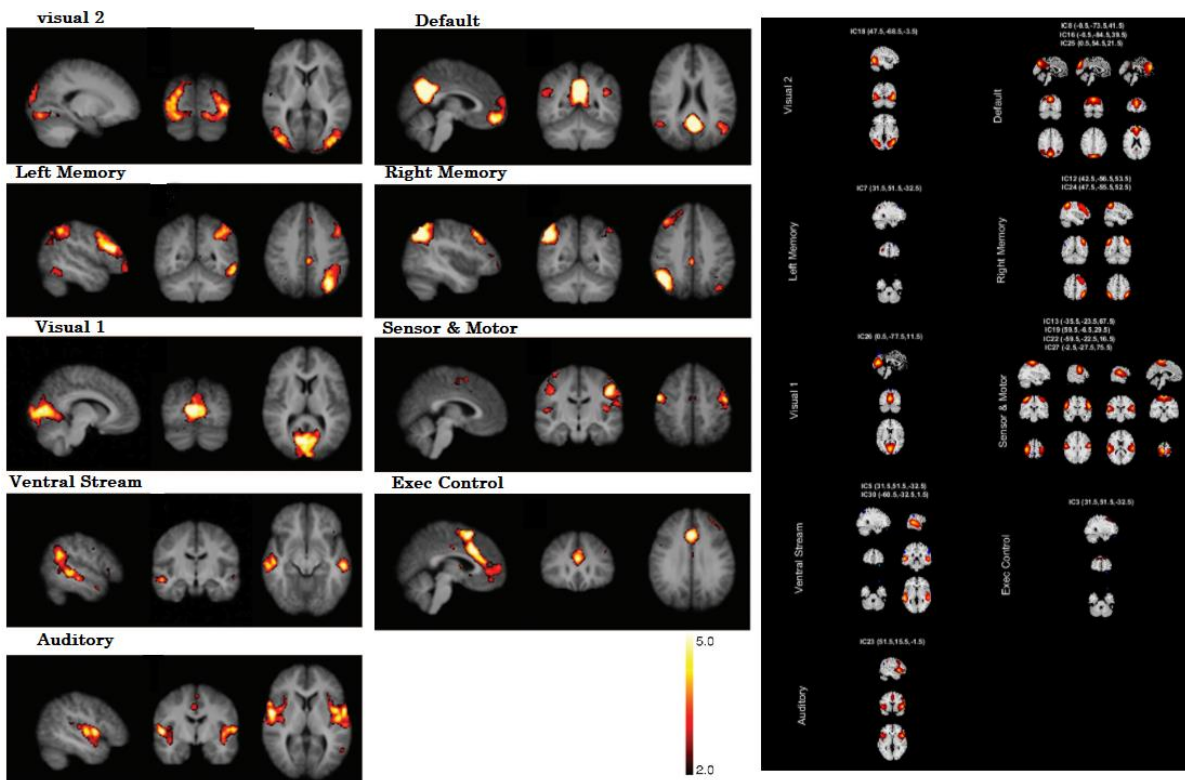


Figura 4.1 Comparación de RER para el grupo de normo peso. A la izquierda vista sagital, coronal y axial de RER consistentes en sujetos sanos. A la derecha vista sagital, coronal y axial del grupo de normo peso.

Se observa la presencia de las mismas redes, confirmando así la reproducibilidad de la caracterización de las RER. Aunque el nivel de actividad cambia en algunas, las áreas activadas son similares en cada mapa espacial, por lo que los patrones de conectividad funcional de varias regiones son consistentes.

Las diferencias que se observaron fueron en la red de control ejecutivo, memoria izquierda y la red de sensor y motor. Hipotéticamente esto puede deberse a la diferencia entre la población de estudio, ya que en el estudio de Damoiseaux [68] fueron 10 sujetos adultos sanos diestros (edad 22-25 años, 5 mujeres y 5 hombres) y en este estudio fueron 61 sujetos masculinos infantiles (edad 7-9 años).

Al comparar los grupos normo-peso con obesos no todas las redes fueron idénticas. Estas diferencias se identificaron en áreas de las redes de memoria izquierda, ventral stream, control ejecutivo, corteza frontal, bilateral frontoparietal y afectiva.

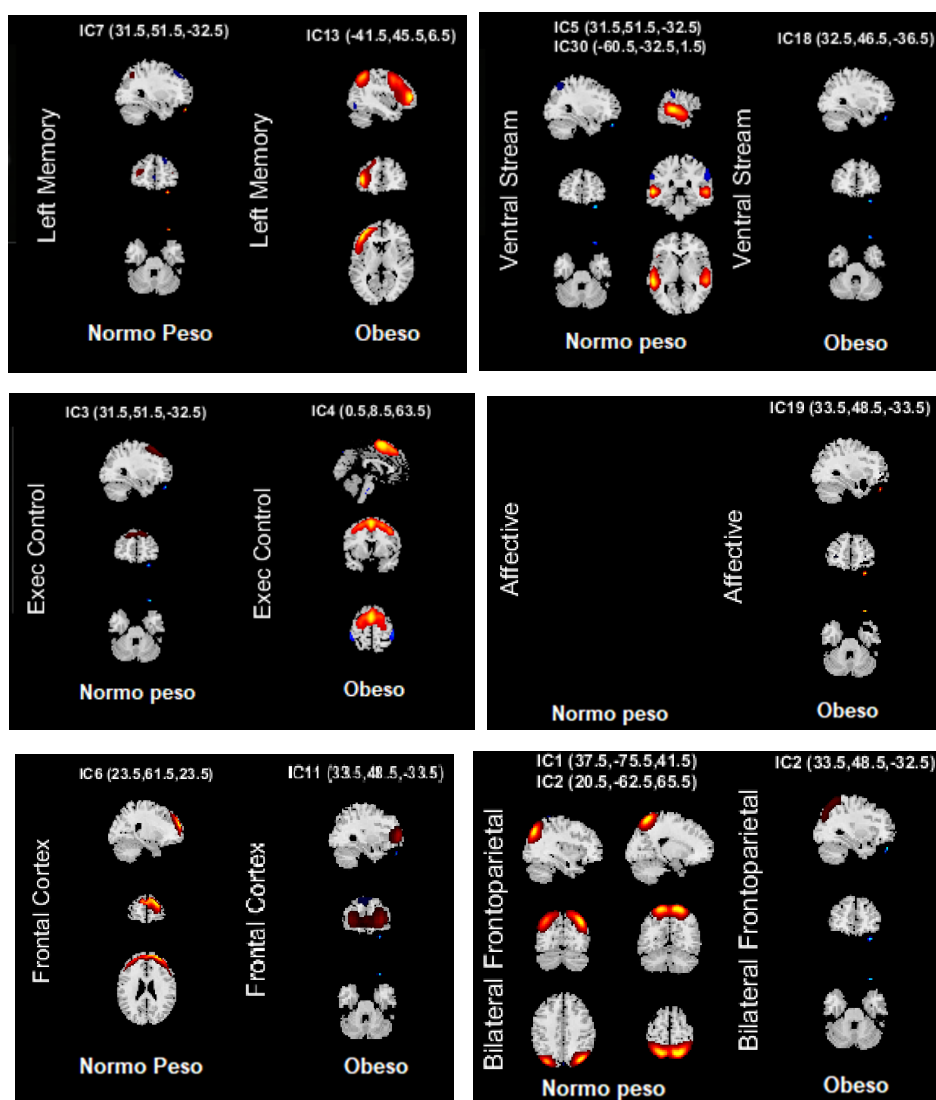


Figura 4.2 Comparación de mapas espaciales entre el grupo de normo peso y el grupo de obeso. De arriba a bajo vista sagital, coronal y axial.

No se encontraron diferencias en la red de Función de Memoria Derecha, la red por Defecto, Sensor y Motor, la red de Prominencia y las redes Visuales.

De los mapas espaciales del grupo de obesos se puede observar una menor actividad en la Corteza Frontal y Bilateral Frontoparietal, que hacen referencia a las zonas lógica, razonables y del pensamiento analítico del cerebro, sin embargo, hay una mayor actividad en la red Ejecutiva.

Por otro lado, de los conectomas se puede observar que:

Grupo	Fuerte correlación		Anti correlación	
Normo Peso	Bilateral Frontoparietal	Default Sensor & Motor Atención Dorsal	Cerebelo	Saliencia Sensor & Motor Bilateral Frontoparietal
Obeso	Bilateral Frontoparietal	Default Sensor & Motor	Afectiva	Saliencia Visual 2
	Atención Dorsal	Sensor & Motor		
	Visual 1	Visual 2	Auditiva	Visual 2

Para el grupo de normo peso, el cerebelo está anti correlacionado con la red de salience, sensor & motor y bilateral frontoparietal, las cuales suelen estar activadas durante la realización de tareas cognitivas.

Anti correlacionadas, quiere decir que las redes están fuertemente relacionadas, pero de forma inversa, cuando la señal BOLD está incrementando en una red, esta se encuentra disminuida en la otra.

Para ambos grupos se observa una fuerte correlación de la red bilateral frontoparietal con la red de modo por defecto y la red de sensor & motor.

Del grupo de obesos se observó que la componente independiente (IC 25) de la red visual 2 está altamente anti correlacionada con la (IC19) de la red afectiva y con la (IC6) de la red auditiva.

Capítulo 5

5 Conclusiones

Se logro efectuar el análisis de ER, donde el análisis ICA mostró que para ambos grupos se obtuvieron las mismas redes de estado de reposo. Los hallazgos muestran que las 15 redes en ER con las mismas 30 componentes fueron reproducibles para ambos grupos, permitiendo así la caracterización de las RER en una población infantil, lo que confirma la idea de que el estado basal del cerebro, aun en una población infantil, no es en alguna forma un estado inactivo. Actualmente en México no se tiene como tal para una población infantil las RER caracterizadas, por lo cual estos resultados obtenidos son importantes.

Al comparar el grupo control de normo peso con el grupo con obesidad, se observaron algunas diferencias en la intensidad de señal de actividad cerebral en algunas redes en ER, este hallazgo podría ser un indicador de que hay cambios en la conectividad funcional cerebral debido al estado de obesidad.

Como limitaciones del presente trabajo se considera que las comparaciones efectuadas hasta ahora son más cualitativas que cuantitativas, puesto que no se encontraron valores numéricos para representar las conectividades entre sujetos de un mismo grupo de estudio y así comparar entre ellos. Además, no se tiene un grupo de estudio con sobre peso, solo normo peso y obesos; esto porque fueron pocos los infantes con normo-peso voluntarios al proyecto, el análisis de los tres grupos hubiera permitido una comparación más consistente.

Como continuación del presente trabajo se espera correlacionar los resultados obtenidos del análisis de las RER que representan parte de la función cognitiva de los dos grupos de estudio con los resultados de pruebas psicológicas de memoria, lenguaje, razonamiento matemático e inteligencia en general obtenidos por neuropsicólogos asociados al proyecto.

Apéndice

A.1 Glosario de Términos

CDC: (Centers for Disease Control and Prevention) Centros para el control y prevención de enfermedades.

Voxel: Corresponde a cada punto en una imagen 3D.

Resolución: Es el tamaño de los vóxeles.

DTI: Imagen de tensor de difusión.

(FOV) Campo de visión: Área medida.

RM: Resonancia magnética.

IRM: Imagen de resonancia magnética.

RF: Radiofrecuencia.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

IRMf: Imagen de resonancia magnética funcional.

BOLD:(Blood oxygen level dependent) Señal que dependen del oxígeno en sangre.

RER: (Resting state networks) Redes en estado de reposo.

FNC: (Functional network connectivity) Conectividad de red funcional.

ICA: (Independ component analysis) Análisis de componente independiente.

DICOM: (Digital Imaging and Communication On Medicine) es un estándar de transmisión de imágenes médicas y datos entre hardware de propósito médico. Las aplicaciones más comunes de este estándar son la visualización, almacenamiento, impresión y transmisión de las imágenes.

Matriz: Número de líneas correspondiente en la imagen.

RAW DATA: Conjunto de datos almacenados de los que se obtendrá la imagen.

Quench: Reacción en cadena del proceso para bajar el campo del imán superconductor, dónde se evapora el criogénico y se pierde la superconductividad, provocando un aumento brusco de la resistencia al flujo de electricidad.

Planos de corte.

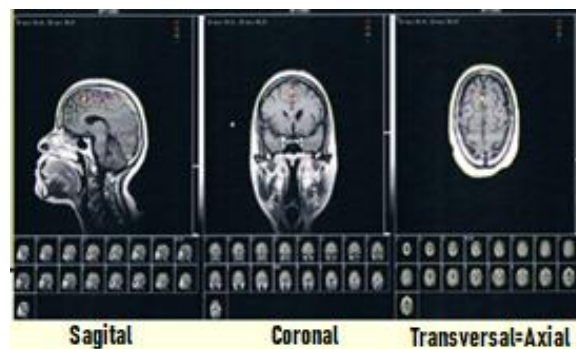
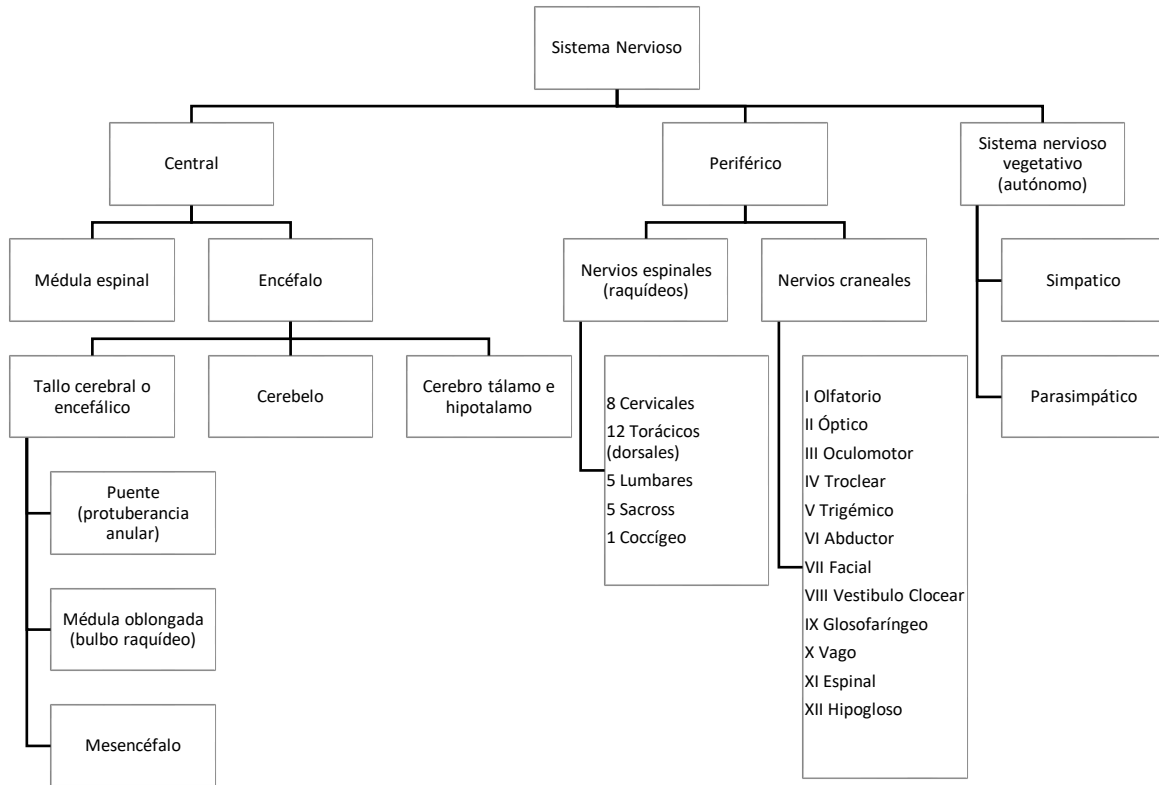


Figura A.1.- Planos de corte de Resonancia magnética.[51]

Mapa conceptual del sistema nervioso:



Tipos de señal, se hace referencia a:

Señal Alta o Hiperintensa	Apariencia blanca o brillante de un tejido
Señal Intermedia	Apariencia de tonalidad gris.
Señal Baja o Hipointensa	Apariencia negra.

A.2 Publicaciones

Esta sección incluye las presentaciones y publicaciones resultado de la presente tesis.

- Como parte de una sesión de plenarias, el trabajo de investigación de tesis se dio a conocer en la Escuela de Actualización en Oncología: Un enfoque interdisciplinario del diagnóstico, tratamiento e investigación del cáncer. La cual se llevó a cabo del 22 de septiembre al 4 de octubre de 2019. Con Sede: CELFI- FIMET en el Instituto Balseiro, Bariloche, Argentina (ver fig. A2).
- En la modalidad de posters fue presentado en el LXIII congreso nacional de física, celebrado del 5 al 9 de octubre de 2020 en Morelia, Michoacán en línea (ver fig. A3)



Figura A.2 Constancia de participación en la Escuela de Actualización en Oncología: Un enfoque interdisciplinario del diagnóstico, tratamiento e investigación del cáncer.



Figura A.3 Constancia de participación en el LXIII Congreso Nacional de Física.

Bibliografía

- [1] O. M. de la S. (OMS), "Obesidad y sobrepeso," 2020. Accessed: May 29, 2020. [Online]. Available: <http://bit.ly/2QYbGWe>.
- [2] (INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA.), "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT 2016)," 2016. <http://bit.ly/2R4vmaS>.
- [3] M. E. Frigolet, K. Dong-Hoon, S. Canizales-Quinteros, and R. Gutiérrez-Aguilar, "Obesidad, tejido adiposo y cirugía bariátrica," *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, vol. 77, no. 1, pp. 3–14, Feb. 2020, doi: 10.24875/BMHIM.19000115.
- [4] O. Y. Addo and J. H. Himes, "Reference curves for triceps and subscapular skinfold thicknesses in US children and adolescents," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 91, no. 3, pp. 635–642, Mar. 2010, doi: 10.3945/ajcn.2009.28385.
- [5] "Acerca del IMC de niños y adolescentes | Peso saludable, nutrición y actividad física | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades." https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html (accessed Nov. 02, 2019).
- [6] Kuzmarsi RJ, Ogden CL, Guo SS, and et al, "2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development.," *National Center for Health Statistics. Vital and Health Statistics*, vol. 11 serie 11, no. 246 update 6/30/2010, pp. 1–190, May 2002.
- [7] S. Hernández-Cordero, L. Cuevas-Nasu, M. C. Morales-Ruán, I. Méndez-Gómez Humarán, M. A. Ávila-Arcos, and J. A. Rivera-Dommarco, "Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years," *Nutrition & Diabetes*, vol. 7, no. 3, pp. e247–e247, Mar. 2017, doi: 10.1038/nutd.2016.52.
- [8] M. ^a J. Pérez Miguelsanz, W. Cabrera Parra, G. Varela Moreiras, and M. Garaulet, "Regional distribution of the body fat: Use of image techniques as tools for nutritional diagnosis," *Nutrición Hospitalaria*, vol. 25. scieloes, pp. 207–223, 2010.
- [9] C. M. Shisslak, M. Crago, and L. S. Estes, "The spectrum of eating disturbances. International Journal of Eating Disorders," *International Journal of Eating Disorders*, vol. 18, no. 3, pp. 209–219, 1995, doi: 10.1002/1098-108x(199511)18:33.0.co;2-e.
- [10] (Instituto Nacional de Salud Pública), "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018)," *Presentación de resultados*, 2018. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
- [11] (OCDE), "Obesity Update," 2014. <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>.
- [12] M. F. Elias, P. K. Elias, L. M. Sullivan, P. A. Wolf, and R. B. D'Agostino, "Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study," in *Neurobiology of Aging*, Dec. 2005, vol. 26, no. SUPPL., pp. 11–16, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.019.

- [13] G. Forbes, "Nutrition and growth," *J Pediatric*, vol. 91, pp. 40–42, 1977.
- [14] T. Lobstein, L. Baur, and R. Uauy, "Obesity in children and young people: a crisis in public health," *Obes Rev*, vol. 5, no. 1, pp. 4–104, 2004.
- [15] A. Field and H. FB, "Predictors and consequences of childhood obesity," in *Obesity Epidemiology*, Oxford: Oxford University Press, 2008, pp. 36–416.
- [16] I. Harman-Boehm *et al.*, "Macrophage Infiltration into Omental Versus Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 92, no. 6, pp. 2240–2247, Jun. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1811.
- [17] M. Klünder-Klünder, S. Flores-Huerta, R. García-Macedo, J. Peralta-Romero, and M. Cruz, "Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components," *BMC Public Health*, vol. 13, no. 1, p. 88, Dec. 2013, doi: 10.1186/1471-2458-13-88.
- [18] N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, and K. Walsh, "Adipokines in inflammation and metabolic disease," *Nature Reviews Immunology*, vol. 11, no. 2, pp. 85–97, Feb. 2011, doi: 10.1038/nri2921.
- [19] KOVACS and M, "The Children's Depression Inventory (CDI)," *Psychopharmacol Bull*, vol. 21, pp. 995–998, 1985, Accessed: Jun. 02, 2020. [Online]. Available: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10016480593/en/>.
- [20] S. Flores-Huerta, M. Klünder-Klünder, L. Reyes de la Cruz, and J. I. Santos, "Increase in Body Mass Index and Waist Circumference Is Associated with High Blood Pressure in Children and Adolescents in Mexico City," *Archives of Medical Research*, vol. 40, no. 3, pp. 208–215, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.arcmed.2009.02.009.
- [21] J. O. Hill, H. R. Wyatt, G. W. Reed, and J. C. Peters, "Obesity and the Environment: Where Do We Go from Here?," *Science*, vol. 299, no. 5608, pp. 853–855, Feb. 2003, doi: 10.1126/science.1079857.
- [22] K. Tominaga, E. Fujimoto, K. Suzuki, M. Hayashi, M. Ichikawa, and Y. Inaba, "Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference," *Environmental Health and Preventive Medicine*, vol. 14, no. 2, pp. 142–149, Mar. 2009, doi: 10.1007/s12199-008-0074-5.
- [23] R. Liria, "Consecuencias de la obesidad en el niño y el adolescente: un problema que requiere atención," *Rev Peru Med Exp Salud Publica.*, vol. 29, no. 3, pp. 357–60, 2012.
- [24] M. Klünder-Klünder, M. Cruz, R. García-Macedo, and S. Flores-Huerta, "Inflammatory cytokines adiponectin, resistin, IL-6 and IFN- γ are associated with insulin resistance in eutrophic and obese children," *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, vol. 71. scielomx, pp. 8–14, 2014.

- [25] C. Juárez-López, M. Klünder-Klünder, P. Medina-Bravo, A. Madrigal-Azcárate, E. Mass-Díaz, and S. Flores-Huerta, "Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents," *BMC Public Health*, vol. 10, no. 1, p. 318, Dec. 2010, doi: 10.1186/1471-2458-10-318.
- [26] D. M. Forton, J. M. Allsop, J. Main, G. R. Foster, H. C. Thomas, and S. D. Taylor-Robinson, "Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus," *The Lancet*, vol. 358, no. 9275, pp. 38–39, Jul. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)05270-3.
- [27] J. L. Trejo, M. V. Llorens-Martín, and I. Torres-Alemán, "The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis," *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 37, no. 2, pp. 402–411, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.mcn.2007.10.016.
- [28] S. W. Seo *et al.*, "Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults," *Neurology*, vol. 86, no. 12, pp. 1136–1142, Mar. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002498.
- [29] S. M. de la Monte, L. Longato, M. Tong, and J. R. Wands, "Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis.," *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*, vol. 10, no. 10, pp. 1049–1060, Oct. 2009.
- [30] J. L. Newton *et al.*, "Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: Symptom impact and potential etiology," *Hepatology*, vol. 48, no. 2, pp. 541–549, Aug. 2008, doi: 10.1002/hep.22371.
- [31] M. Schubert *et al.*, "Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 9, pp. 3100–3105, Mar. 2004, doi: 10.1073/pnas.0308724101.
- [32] M. Canals, "Historia De La Resonancia Magnética De Fourier A Lauterbur y Mansfield: En Ciencias, nadie sabe para quien trabaja," *Revista chilena de radiología*, vol. 14, no. 1, 2008, doi: 10.4067/S0717-93082008000100009.
- [33] R. F. White, R. Campbell, D. Echeverria, S. S. Knox, and P. Janulewicz, "Assessment of neuropsychological trajectories in longitudinal population-based studies of children," *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 63, no. Suppl 1, p. i15 LP-i26, Jan. 2009, doi: 10.1136/jech.2007.071530.
- [34] C. T. de Souza *et al.*, "Consumption of a Fat-Rich Diet Activates a Proinflammatory Response and Induces Insulin Resistance in the Hypothalamus," *Endocrinology*, vol. 146, no. 10, pp. 4192–4199, Oct. 2005, doi: 10.1210/en.2004-1520.
- [35] A. A. Simen, K. A. Bordner, M. P. Martin, L. A. Moy, and L. C. Barry, "Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation.," *Therapeutic advances in chronic disease*, vol. 2, no. 3, pp. 175–95, May 2011, doi: 10.1177/2040622311399145.

- [36] G. D. Zuidema, *Atlas de anatomía funcional C*. Madrid: THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Edilerner International: Lilly.
- [37] B. Higashida, *Ciencias de la salud*, 6th ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L., 2008.
- [38] Á. Carazo and J. Salmerón, "Obesity-related non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multifactorial process," *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 106. scieloes, pp. 501–504, 2014.
- [39] P. L. Yau, M. G. Castro, A. Tagani, W. H. Tsui, and A. Convit, "Obesity and Metabolic Syndrome and Functional and Structural Brain Impairments in Adolescence," *PEDIATRICS*, vol. 130, no. 4, pp. e856–e864, Oct. 2012, doi: 10.1542/peds.2012-0324.
- [40] M. Kivipelto *et al.*, "Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease," *Archives of Neurology*, vol. 62, no. 10, Oct. 2005, doi: 10.1001/archneur.62.10.1556.
- [41] Bloomington, "Wechsler intelligence scale for children-fifth edition," 2014.
- [42] C. Dasi, M. J. Soler, V. Bellver, and J. C. Ruiz, "Short Form of Spanish Version of the WISC–IV for Intelligence Assessment in Elementary School Children," *Psychological Reports*, vol. 115, no. 3, pp. 784–793, Dec. 2014, doi: 10.2466/03.PRO.115c32z7.
- [43] J. R. Crawford, V. Anderson, P. M. Rankin, and J. MacDonald, "An index-based short-form of the WISC-IV with accompanying analysis of the reliability and abnormality of differences," *British Journal of Clinical Psychology*, vol. 49, no. 2, pp. 235–258, Jun. 2010, doi: 10.1348/014466509X455470.
- [44] M. Kovacs, "The Children's Depression Inventory (CDI)," *Psychopharmacology bulletin*, vol. 21, no. 4, p. 995–998, 1985, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/4089116>.
- [45] S. C. Bushong, *Manual de Radiología para Técnicos*, Novena. Barcelona, España, 2010.
- [46] D. A. Feinberg *et al.*, "Multiplexed Echo Planar Imaging for Sub-Second Whole Brain fMRI and Fast Diffusion Imaging," *PLoS ONE*, vol. 5, no. 12, p. e15710, Dec. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0015710.
- [47] N. B. Smith and W. Andrew, *Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications*. New York: Cambridge University Press, 2011.
- [48] *G-scan Brio Manual de Usuario*. Genova, Italia: (Esaote S.p.A.), 2016.
- [49] L. Oleaga Zufriaría and J. Lafuente Martínez, *Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética (Monografía SERAM)*. Madrid, España: Medica panamericana, 2006.
- [50] Gili Jaume, *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen*, vol. 03–2. Barcelona.
- [51] Esaote S.p.A., Ed., *S-scan Manual del Usuario*. Génova, Italia, 2017.

- [52] (ECRI Institute), "Comparación de producto en escáneres para RM," *Revista digital El Hospital*, pp. 1–11, 2017.
- [53] G. Alejandra, "RM CEREBRAL protocolos," *RESONANCIA MAGNETICA*. <https://sites.google.com/site/rmalejandragalvez/rm-de-cerebro-resonancia-de-cerebro/rm-cerebral-protocolos> (accessed May 03, 2020).
- [54] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–9872, Dec. 1990, doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
- [55] S. M. Smith *et al.*, "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 31, pp. 13040–13045, Aug. 2009, doi: 10.1073/pnas.0905267106.
- [56] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 34, no. 4, pp. 537–541, Oct. 1995, doi: 10.1002/mrm.1910340409.
- [57] B. B. Biswal, J. van Kylen, and J. S. Hyde, "Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps," *NMR in Biomedicine*, vol. 10, no. 4–5, pp. 165–170, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7.
- [58] B. B. Biswal and J. L. Ulmer, "Blind Source Separation of Multiple Signal Sources of fMRI Data Sets Using Independent Component Analysis," *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 23, no. 2, pp. 265–271, Mar. 1999, doi: 10.1097/00004728-199903000-00016.
- [59] J. Arrubla, "Redes en estado de reposo: revisión y aplicaciones de un concepto en evolución," *IATREIA*, vol. 29, no. 4, Oct. 2016, doi: 10.17533/udea.iatreia.v29n4a05.
- [60] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 1, Jan. 2003, doi: 10.1073/pnas.0135058100.
- [61] M. Song *et al.*, "Brain spontaneous functional connectivity and intelligence," *NeuroImage*, vol. 41, no. 3, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.036.
- [62] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, R. S. Kahn, and H. E. Hulshoff Pol, "Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance," *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 23, Jun. 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009.
- [63] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol, "Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, no. 8, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.
- [64] V. G. van de Ven, E. Formisano, D. Prvulovic, C. H. Roeder, and D. E. J. Linden, "Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest," *Human Brain Mapping*, vol. 22, no. 3, Jul. 2004, doi: 10.1002/hbm.20022.

- [65] M. de Luca, C. F. Beckmann, N. de Stefano, P. M. Matthews, and S. M. Smith, “fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain,” *NeuroImage*, vol. 29, no. 4, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.
- [66] V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, and J. J. Pekar, “A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis,” *Human Brain Mapping*, vol. 14, no. 3, Nov. 2001, doi: 10.1002/hbm.1048.
- [67] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, “Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 360, no. 1457, May 2005, doi: 10.1098/rstb.2005.1634.
- [68] J. S. Damoiseaux *et al.*, “Consistent resting-state networks across healthy subjects,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, Sep. 2006, doi: 10.1073/pnas.0601417103.
- [69] E. L. Dennis and P. M. Thompson, “Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer’s Disease,” *Neuropsychology Review*, vol. 24, no. 1, pp. 49–62, Mar. 2014, doi: 10.1007/s11065-014-9249-6.
- [70] “MAGNETOM Skyra - Siemens Healthineers EE. UU.” <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/magnetic-resonance-imaging/3t-mri-scanner/magnetom-skyra> (accessed Oct. 27, 2020).
- [71] I. The MathWorks, “<https://la.mathworks.com/products/matlab.html>.” .
- [72] Por miembros y colaboradores del Wellcome Center for Human Neuroimaging, “<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>.” .
- [73] A. Nieto-Castanon, *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN*. 2020.
- [74] A. Nieto Castanon, “www.conn-toolbox.org.” .
- [75] V. Calhoun, Nicolle Correa, Srinivas Rachakonda, and Eric Eglolf, “<https://trendscenter.org/software/gift/>,” *Trends Center for Translational Research in Neuroimaging & Data Science*. <https://trendscenter.org/software/gift/>.
- [76] B. de C. Alonso, S. S. H. Tobón, and E. M. Barbosa, “Functional MR imaging (BOLD and resting States). Clinical and research applications,” 2016, doi: 10.1063/1.4954117.
- [77] B. de Celis-Alonso *et al.*, “Different Food Odors Control Brain Connectivity in Impulsive Children,” *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, vol. 18, no. 1, Feb. 2019, doi: 10.2174/1871527317666181105105113.
- [78] D. Platas-Neri *et al.*, “Brain Connectivity in *Ateles geoffroyi*: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging of Working Memory and Executive Control,” *Brain, Behavior and Evolution*, vol. 93, no. 1, 2019, doi: 10.1159/000499177.