



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis de dimensión fractal y entropía de Shannon de
imágenes cerebrales de resonancia magnética

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADA EN FÍSICA

por

Paola Bonifacio Ramirez

Asesorada por

Dr. Benito de Celis Alonso

y

Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández

Puebla Pue.
Diciembre de 2021



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis de dimensión fractal y entropía de Shannon de
imágenes cerebrales de resonancia magnética

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADA EN FÍSICA

por

Paola Bonifacio Ramirez

Asesorada por

Dr. Benito de Celis Alonso

y

Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández

Puebla Pue.
Diciembre de 2021

Título: Análisis de dimensión fractal y entropía de Shannon de imágenes cerebrales de resonancia magnética

Estudiante: PAOLA BONIFACIO RAMIREZ

COMITÉ

Dra. Mercedes Velázquez Quesada
Presidente

Dr. Eduardo Moreno Barbosa
Secretario

Dr. Javier Miguel Hernández López
Vocal

Dr. Lucio Fidel Rebolledo Herrera
Vocal

Dr. Benito de Celis Alonso
Asesor

Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández
Asesor

Índice general

Resumen	1
Introducción	3
1. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad	5
1.1. Antecedentes	5
1.2. Rasgos característicos del TDAH	6
1.3. Criterios de diagnóstico	6
1.3.1. Presentaciones de TDAH	8
1.4. Prevalencia	8
1.5. Etiología	8
1.5.1. Origen genético	8
1.5.2. Origen psicosocial	9
1.5.3. Origen neuroquímico	9
1.5.4. Origen neuroanatómico	10
1.6. Comorbilidad	10
1.7. Tratamiento	11
1.7.1. Tratamiento psicológico	11
1.7.2. Tratamiento farmacológico	11
1.7.3. Conclusiones	11
2. Imágen por Resonancia Magnética	13
2.1. Historia	13
2.2. Resonancia Magnética	15
2.3. Principios básicos	15
2.3.1. Núcleo atómico magnético	15
2.3.2. Magnetización de un elemento de volumen	18
2.3.3. Pulsos de radiofrecuencia	19
2.3.4. Relajación	20
2.3.5. Relajación longitudinal T1	20
2.3.6. Relajación transversal T2, T2*	21
2.3.7. Conclusiones	22
3. Dimensión fractal	23
3.1. Historia	23
3.2. Geometría Euclidiana	24
3.3. El problema con la medición de una costa	24
3.3.1. Fractales	26
3.4. Geometría fractal	26
3.4.1. Dimensión fractal	26
3.5. Dimensión de conteo de cajas	27

3.6. Aplicaciones	28
3.7. Conclusiones	29
4. Entropía de Shannon	31
4.1. Historia	31
4.2. Entropía de Shannon	32
4.3. Entropía de Shannon en imágenes	32
4.4. Conclusiones	33
5. Metodología	35
5.1. Base de datos	35
5.2. Análisis de imágenes	36
5.3. Cálculo de entropía de Shannon y dimensión fractal	36
6. Resultados y discusión	39
7. Conclusiones	47
A. Curva de Koch	49
Bibliografía	51

Índice de figuras

1.1. Conexión entre neuronas	9
2.1. Representación del átomo de Hidrógeno	15
2.2. Representación de un núcleo de Hidrógeno y su vector \vec{s} en ausencia de un campo magnético externo	17
2.3. Vector de magnetización	19
2.4. Representación del movimiento del vector de magnetización	20
2.5. Relajación T1	21
2.6. Relajación T2	21
3.1. Representación de una costa	24
3.2. Representación de la longitud de una costa	25
3.3. Representación de una barra que mide la longitud de la costa	25
3.4. Curva de Koch	27
3.5. Mapa de intensidades	28
5.1. Cerebelo segmentado para el análisis	36
6.1. Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal	39
6.2. Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal del promedio de los datos por secciones	40
6.3. Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal de pacientes sin TDAH	40
6.4. Gráfica de la sección 1 de los pacientes en control	41
6.5. Gráfica de la sección 2 de los pacientes en control	41
6.6. Gráfica de la sección 3 de los pacientes en control	42
6.7. Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal de pacientes con TDAH	43
6.8. Gráfica de la sección 1 de los pacientes con TDAH	43
6.9. Gráfica de la sección 2 de los pacientes con TDAH	44
6.10. Gráfica de la sección 3 de los pacientes con TDAH	44
6.11. Regiones de interés con resultados distintos	44
6.12. Regiones de interés de una imagen con resultados normales.	45
A.1. Sucesión para construir una curva de Koch.	50

Índice de tablas

1.1. Síntomas de inatención. Tomados de DSM-V [1]	7
1.2. Síntomas de hiperactividad e impulsividad. Tomados de DMS-V [1].	7

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo encontrar una técnica alternativa de estudio que ayude a diagnosticar a niños con Transtorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), debido a que actualmente el diagnóstico se lleva a cabo de forma clínica a través de cuestionarios, que algunas veces pueden no ser suficientes para ser diagnosticados correctamente.

Para llevar a cabo este objetivo se utilizó una base de datos de New York University Child Study Center (NYU). De esta base de datos se extrajeron imágenes tomadas por Resonancia Magnética de niños de 7 años de edad en control y con TDAH. Utilizando el software de acceso gratuito ImageJ, se segmentaron regiones del cerebro con especial relevancia para este trabajo, como lo es el cerebelo. Una vez obtenidas las imágenes segmentadas del cerebelo, se realizaron cálculos de dimensión fractal y entropía de Shannon usando rutinas programadas en ROOT. Con base en los resultados obtenidos se determinó la viabilidad de este tipo de análisis para diagnosticar la existencia de este trastorno a temprana edad.

Introducción

Desde antes de que apareciera formalmente el concepto de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) ha sido complicado diagnosticar este tipo de trastornos por lo que las personas que los padecen tienen dificultades a lo largo de su vida. A través de los años se ha llegado a una solución para diagnosticarlo, como lo son cuestionarios que se les aplica tanto a los pacientes como a los familiares. Esto ha sido de gran ayuda, sin embargo, debido a que es un poco ambiguo se han hecho diversos estudios que tienen como objetivo encontrar una relación entre el trastorno y el tamaño de diversas partes del cerebro, en específico aquellas partes involucradas en la memoria, la atención y el movimiento.

Como resultado de estos estudios, ahora se sabe que la corteza cerebral de los niños con TDAH se desarrolla más despacio y que, generalmente, la corteza frontal, los ganglios basales y el cerebelo son más pequeños comparado a niños que no padecen el trastorno. Lo que ha llevado a buscar maneras de analizar estas regiones de interés y de este modo tener otras opciones para corroborar el diagnóstico del trastorno.

La técnica a la que más se recurre para hacer este tipo de observaciones es la técnica de resonancia magnética debido a su claridad de imagen, además de ser un método no invasivo. Esta misma técnica es la usada en las imágenes de esta tesis. Usando como base de este trabajo el hecho de que es posible ver una diferencia entre el tamaño de diversas partes del cerebro involucradas en la memoria, la atención y el movimiento entre niños de control y niños con TDAH, se estudiarán imágenes obtenidas por medio de la técnica no invasiva de resonancia magnética, específicamente en el cerebelo de los niños que conforman la muestra de este estudio.

Este trabajo de tesis tiene como principal objetivo determinar la viabilidad del análisis de imágenes por resonancia magnética como posible alternativa en el diagnóstico del TDAH en niños. Para ello se estudian las imágenes por resonancia magnética utilizando códigos programados en ROOT en los que se convertirán las imágenes a matrices de valores correspondientes al brillo de la imagen, y con estos valores se calculará la entropía de Shannon y la dimensión fractal, lo que permitirá obtener valores que nos ayuden a distinguir a los niños con TDAH de aquellos que no tienen dicho trastorno.

La tesis ha sido organizada de la siguiente manera. En el capítulo 1 se informa sobre los rasgos característicos del TDAH así como de sus posibles orígenes y el tratamiento que sigue un paciente con este trastorno. En el capítulo 2 se habla sobre la física detrás de la Resonancia Magnética. En el capítulo 3 se define el concepto de fractal y se explica el procedimiento para obtener la dimensión fractal de una imagen. En el capítulo 4 se habla del concepto de entropía de Shannon y a que corresponde esto en una imagen. En el capítulo 5 se definen los pasos seguidos para el análisis de la imagen. En el capítulo 6 se encuentran los resultados y discusión de las diferencias encontradas en las imágenes. Finalmente, en el capítulo 7 se encuentran las conclusiones del análisis así como algunas observaciones.

Capítulo 1

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un desorden que afecta a la persona que lo padece de tal manera que le impide desarrollarse favorablemente en uno o varios ámbitos de su vida diaria debido a que se le dificulta mantener la atención además de ser hiperactivo y tener un comportamiento impulsivo [1] .

Se cree que el problema puede estar vinculado con la anatomía y el funcionamiento del cerebro, complicaciones en el parto, genética, lesiones en la cabeza, exposición a sustancias nocivas durante el desarrollo prenatal o toxinas en el medio ambiente. Sin embargo no existe, hasta ahora, evidencia contundente que señale a una causa cómo única [2].

1.1. Antecedentes

Hay una interesante historia detrás del concepto de TDAH, que nos muestra lo complicado que puede llegar a ser tener una noción clara y útil de los conocimientos. Con base en las referencias [2] y [3] nos sumergiremos en el viaje al pasado del TDAH.

En el año 1798, uno de los padres de la psicología moderna, Alexander Crichton, describe en su libro *An inquiry into the nature and origin of mental derangement* [4], una condición que él llama agitación o inquietud mental, la cuál consiste en inquietud e incapacidad para atender a algo por un tiempo adecuado y con constancia en la realización de las tareas. En 1845, un psiquiatra y escritor llamado Heinrich Hoffmann redacta un libro de cuentos para su hijo que consta de varios relatos, escritos en verso, en los que narra malas conductas de niños [5]. En una de esas narraciones describe la de un niño llamado Felipe, que tiene una conducta dispersa, hiperactiva e impulsiva.

Sin embargo, es hasta el año 1902 que George Still, un pediatra inglés, se da a la tarea de observar a 43 niños y publica un artículo en el que detalla el patrón conductual que observa de ellos [6]. Still encuentra en estos niños incapacidad para mantener la atención, agresividad y resistencia a la disciplina, él llama a esto defecto en el control moral. Y recalca que algunos de ellos tienen una inteligencia normal [6]. También contempla como causa de estas conductas lesiones físicas cómo lesiones cerebrales u otras enfermedades generales que puedan contribuir a desencadenar estos comportamientos. Algunos autores señalan la descripción de Still cómo la primera científica sobre el TDAH.

Casi al final de la primera guerra mundial, y como consecuencia de la epidemia de Encefalitis Letárgica [7], algunos niños comienzan a tener un patrón de conductas hiperactivas, impulsivas

e inatentas, lo que hizo sospechar que eran causadas por las lesiones cerebrales debidas a la infección. No obstante, había niños que no tenían ninguna lesión y aún así presentaban esos comportamientos. Tratando de hallar un origen a estos casos, se pensó que los niños podrían tener una lesión leve y apenas notoria, a lo que se le llamó Daño Cerebral Mínimo, después conocido cómo Disfunción Cerebral Mínima [8].

Más tarde, entre los años 50 y 70, la hiperactividad comienza a tener más relevancia en la psiquiatría, así se le cambia el nombre a Síndrome Hiperkinético [9], e inicia la separación del término Disfunción Cerebral Mínima [10]. Para el año 1960, Stella Chess comienza a usar el término Síndrome del Niño Hiperactivo y también replantea las causas probables del patrón de conducta. En la segunda edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés), en 1968, aparece el TDAH por primera vez con el nombre de Reacción Hiperkinética de la infancia [11]. Para la tercera edición del DSM y gracias a las investigaciones de Douglas el nombre cambia a Trastorno de Déficit de Atención con o sin hiperactividad.

En 1987, el DSM-III-R, presenta el término Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad [12]. Para el año 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) dónde reconoce al TDAH cómo entidad clínica y lo ubica en el grupo de trastornos del comportamiento y de las emociones, dentro del subgrupo de Trastornos Hiperkinéticos [13]. En el DSM- IV de 1994 pasa denominarse TDAH y se consideran tres subtipos: predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo-impulsivo y combinado [14]. También se incluye en los trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia, y se ubica en el grupo de trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador.

En la versión más reciente, DSM-V del 2013, se hacen unos cambios cómo contemplar el diagnóstico en adultos, retrasar la edad de aparición a antes de los 12 años, considerar que tiene una continuidad desde la infancia hasta la edad adulta y elimina los subtipos existentes por presentación: combinada, predominio de inatención y predominio de hiperactividad/impulsividad. Estas modificaciones afectan al diagnóstico del TDAH por lo que se hacen restricciones o ampliaciones, según sea el caso, a los criterios diagnósticos [1].

Finalmente, en el año 2018 la OMS publicó el CIE-11 dónde el TDAH aparece en la categoría general de Trastornos del Neurodesarrollo, agrega el diagnóstico en adultos y mantiene cómo síntomas principales la inatención, la hiperactividad y la impulsividad [15].

1.2. Rasgos característicos del TDAH

Las características conductuales en el caso del TDAH son:

- Falta de atención:** Escasez de concentración en periodos prolongados de tiempo.
- Hiperactividad:** Actividad motora constante e intensa sin propósito.
- Impulsividad:** Reacción rápida, inesperada y desmedida ante cualquier situación.

Según la combinación de estas características da lugar a los tipos de TDAH.

1.3. Criterios de diagnóstico

Para el diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad existen dos sistemas de clasificación, que son el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), elaborado por la Asociación de Psiquiatría Americana (APA), y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que contienen criterios de

diagnóstico específicos establecidos por ambas organizaciones [15] [1].

El sistema de clasificación de trastornos mentales más usado mundialmente es el DSM, que proporciona descripciones, síntomas y otros criterios interesantes para el diagnóstico de los trastornos mentales. Los criterios de diagnóstico del DSM-V para el TDAH son los contenidos en las Tablas 1.1 y 1.2.

El paciente tiene que presentar mínimo seis síntomas persistentes que se hayan mantenido cuando menos por 6 meses para considerarse significativos la impulsividad, la hiperactividad o la falta de atención, y que estos perjudiquen directamente sus actividades sociales y académicas o laborales; además de que no tengan relación con su nivel de desarrollo, es decir, que los síntomas de estas personas se observen con mucha mayor frecuencia e intensidad que en otras de su misma edad sin que esto se explique con la existencia de otro trastorno.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. No presta la atención suficiente a los detalles o comete errores en las actividades que realiza.2. Tiene dificultad para mantener la atención en tareas o actividades recreativas.3. Parece no escuchar cuando se le habla directamente.4. No sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales.5. Tiene dificultad para organizar tareas y actividades.6. Evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieran esfuerzo mental sostenido.7. Pierde material necesario para llevar a cabo tareas o actividades.8. Se distrae con facilidad por estímulos externos.9. Olvida actividades cotidianas. |
|---|

Tabla 1.1: **Síntomas de inatención. Tomados de DSM-V [1]**

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Frecuentemente está inquieto.2. Se levanta de su asiento constantemente y en situaciones no esperadas.3. Corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado.4. A menudo es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.5. Habla excesivamente6. Responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta.7. Es impaciente8. Interrumpe o se inmiscuye en otras conversaciones o actividades. |
|--|

Tabla 1.2: **Síntomas de hiperactividad e impulsividad. Tomados de DMS-V [1].**

Algunos de estos síntomas pueden y deben estar presentes antes de los 12 años para poder ser diagnosticado con TDAH. Cabe mencionar que el diagnóstico siempre lo tiene que llevar a cabo un profesional, como un psicólogo o un psiquiatra.

En función de los resultados el desorden presentado se podrá clasificar en cualquiera de las tres presentaciones de TDAH, así como la gravedad actual del trastorno se catalogan en: leve, moderado o severo.

1.3.1. Presentaciones de TDAH

El TDAH no se manifiesta de la misma forma en cada paciente, los síntomas que tienen se clasifican en dos categorías que son falta de atención e hiperactividad/impulsividad y existen tres tipos de TDAH.

TDAH, presentación predominante hiperactividad impulsiva. Presentan síntomas de hiperactividad y tienen dificultad para controlar sus impulsos, no presentan falta de atención.

TDAH, presentación predominante con falta de atención. Presentan dificultad para concentrarse y no son impulsivos ni hiperactivos.

TDAH, presentación combinada. Presentan síntomas de hiperactividad, impulsividad y falta de atención.

1.4. Prevalencia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el ámbito mundial hay una prevalencia de este trastorno de 5 %, y en el caso de México, según estudios epidemiológicos muestran que 3 a 5 % de los niños en edad escolar pueden recibir este diagnóstico, por lo que de los aproximadamente 33 millones de niños y adolescentes en México se estima que afecta a un millón y medio de niños y niñas menores de 14 años. Con una incidencia de 5 a 7 % en niños y un poco más bajo en niñas; en la adolescencia prevalecen los síntomas y en la adultez persiste hasta en 50 % [16].

1.5. Etiología

Cómo hemos dicho antes, desde hace muchos años se ha tratado de entender y definir el TDAH. Es por ello que se han llevado a cabo diversos estudios en los que se pretende hallar el origen de este trastorno. Algunos de ellos indican que pueden ser factores genéticos. Otros más apuntan a problemas durante la gestación, exposiciones prenatales o la anatomía y el funcionamiento del cerebro. Estos factores serán explicados en las subsecciones siguientes.

1.5.1. Origen genético

Un 70 % de los pacientes con TDAH se deben a factores genéticos en relación con mutaciones de varios genes (trastorno poligénico). Estudios han comprobado que hay varios genes que codifican moléculas con un papel importante en la neurotransmisión cerebral que muestran variaciones alélicas (polimorfismos) y que influyen en el TDAH. Estos genes *defectuosos* dictarían al cerebro la manera de emplear neurotransmisores como la dopamina (encargada de inhibir o modular la actividad neuronal que interviene en las emociones y el movimiento). Así se sugiere un fallo en el desarrollo de los circuitos cerebrales en que se apoya la inhibición y el autocontrol [17].

Los genes asociados con las manifestaciones del TDAH son los genes que codifican para los transportadores y receptores de la dopamina y el gen del transportador de la noradrenalina (NA) [17].

Los estudios revelan que hay una concordancia para los síntomas del TDAH del 55 % en gemelos monocigóticos (gemelos idénticos) y del 33 % en dicigóticos (mellizos). [17].

1.5.2. Origen psicosocial

Algunos estudios relacionan algunos agentes externos como precipitantes o contribuyentes a la aparición del TDAH durante la etapa gestacional (factores prenatales) o cerca del nacimiento (perinatales) como: el tabaquismo y el estrés y ansiedad maternas durante el embarazo. Pero no existen evidencias científicas concluyentes acerca de que exista una relación directa de causa efecto sobre estas variables [18].

1.5.3. Origen neuroquímico

El cerebro funciona a partir de estímulos eléctricos que llevan y traen información, esta información se trasmite a través de las neuronas y éstas a su vez pueden comunicarse entre sí por la intervención de unas sustancias químicas llamadas neurotransmisores.

Los neurotransmisores se encuentran en el espacio que hay entre cada neurona y al hecho de conectarse con los extremos de cada una de las neuronas se le llama sinapsis, ese espacio recibe el nombre de espacio intersináptico, como se observa en la imagen 1.1, y es ahí donde se *transportan* los mensajes entre cada neurona [19].

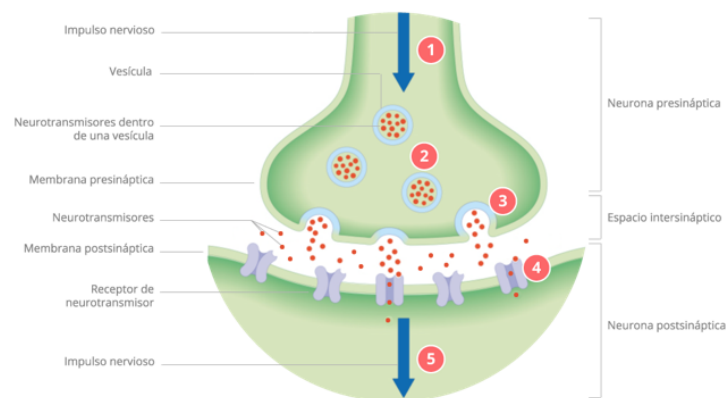


Figura 1.1: Imagen ilustrativa de las partes de una neurona y su conexión con otra neurona [19].

Los estudios realizados indican que el TDAH produce problemas en los circuitos reguladores que comunican dos zonas cerebrales: córtex frontal y ganglios basales. Estas áreas se comunican a través de ciertos neurotransmisores [20], estos son:

- **Dopamina:** Está relacionada con el placer, la motivación y la cognición. Cuando existen niveles bajos de dopamina entonces hay distracción, dificultad para completar una tarea, dificultad para pensar anticipadamente, dificultad para responder a tiempo e impulsividad cognitiva.
- **Serotonina:** Está relacionado con el control de las emociones y el estado de ánimo. Niveles bajos de este neurotransmisor provocan que haya insatisfacción, irritabilidad, impulsividad y sentimientos negativos.

- **Noradrenalina o norepinefrina:** Es una hormona y un neurotransmisor que está relacionado principalmente con los procesos de atención. Niveles bajos de noradrenalina causan apatía, reacciones agresivas, fatiga mental y estado de ánimo bajo.

Esto se ha podido comprobar con el tratamiento de los síntomas de TDAH a través de drogas estimulantes. Sin embargo, existen casos en los que la respuesta no es del todo positiva [21].

1.5.4. Origen neuroanatómico

Debido al auge que ha tenido la resonancia magnética y otros métodos de análisis en los últimos años, se han podido indagar las bases neuroanatómicas del TDAH. En estos estudios se han encontrado diferencias marcadas entre los cerebros de niños, adolescentes y adultos con TDAH y los cerebros de personas sin este trastorno.

Los estudios anatómicos cerebrales de niños con TDAH han demostrado una lentificación en el desarrollo cerebral, y el volumen global del cerebro de estos niños es inferior a los controles normales, al igual que es menor el volumen del cerebelo, especialmente en las porciones posteroinferiores (lóbulos VIII a X) del vermis. Se ha descrito una disminución de la sustancia gris en el giro frontal derecho y en el giro del cíngulo posterior derecho. También en los casos de TDAH el putamen es más pequeño bilateralmente y hay una disminución del globo pálido derecho [22].

Durante el desarrollo del individuo, la corteza cerebral tiene un aumento gradual de grosor hasta que alcanza un máximo en la adolescencia. Esta parte del cerebro juega un papel clave en la memoria, la atención, el pensamiento y el lenguaje. Sin embargo, las imágenes cerebrales de niños con TDAH muestran que la corteza cerebral se desarrolla más despacio, especialmente en las regiones de los lóbulos frontal y temporal, los cuales son importantes para la memoria y para controlar la conducta [23].

Generalmente la corteza frontal, los ganglios basales y el cerebelo son más pequeños en los niños con TDAH que en los niños que no lo padecen. Esto es importante ya que estas partes funcionan de forma conjunta para crear redes que controlan funciones como el lenguaje, la atención y el movimiento.

Normalmente la actividad de las distintas redes aumenta y disminuye permitiendo distintas funciones, sin embargo, en una persona con TDAH la actividad de estas redes está alterada y las conexiones dentro de las redes están interrumpidas, además de que existen problemas neuroquímicos en estas conexiones. Esto ocasiona que algunas redes no estén encendidas lo suficiente mientras que otras estén encendidas cuando no es necesario que lo estén para la actividad que esté realizando el individuo. [23].

1.6. Comorbilidad

La comorbilidad es la ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades o trastornos además de la enfermedad o trastorno principal.

En el caso del TDAH la probabilidad de que los pacientes desarrollen al menos un trastorno comórbido es de aproximadamente un 67 % en los niños. Además, la comorbilidad muchas veces es múltiple, en el caso del TDAH en niños, un 33 % presentaría un único trastorno comórbido, un 16 % dos trastornos comórbidos y un 18 % tres o más. En la adolescencia y en la edad adulta, existen otras comorbilidades diferentes a las mencionadas anteriormente, siendo una de las más prevalentes el uso abusivo o dependencia de sustancias tóxicas en un 25 a 50 % [24].

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales (DSM) en su quinta edición menciona que existen los siguientes trastornos comórbidos asociados al TDAH. Los trastornos asociados al TDAH más frecuentes son: Trastorno Negativista Desafiante (TND), Trastorno de Conducta Disocial (TC), Trastorno Depresivo, Trastorno de Ansiedad, Trastorno del Espectro Autista (TEA) y Trastorno por Uso de Substancia (TUS). Otros trastornos asociados al TDAH menos frecuentes son: Trastorno Bipolar, Trastorno de Tourette y de Tics [1].

1.7. Tratamiento

Puede tomar un poco de tiempo saber cuál tratamiento es mejor para cada paciente ya que se debe tomar en cuenta todos los aspectos de su vida para elegir el tratamiento óptimo. No obstante, el abordaje del TDAH considera el tratamiento psicológico y el tratamiento farmacológico.

1.7.1. Tratamiento psicológico

El tratamiento farmacológico no debe ser el único tratamiento para los pacientes con TDAH. El tratamiento psicológico involucra psicoterapia conductista, capacitación en habilidades sociales, capacitación en habilidades parentales. Así como terapia familiar y asesoramiento por parte de un profesional de la salud mental [25].

1.7.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico utiliza dos tipos de medicamentos:

Medicamentos estimulantes: Elevan y equilibran los niveles de sustancias químicas del cerebro llamadas neurotransmisores. Estos ayudan de manera eficaz y en un periodo de tiempo breve a mejorar los síntomas del TDAH.

Medicamentos no estimulantes: Funcionan más lento que los medicamentos estimulantes y pueden tardar varias semanas en hacer efecto por completo, sin embargo, son buenas opciones para personas que tienen problemas de salud o tienen reacciones adversas a los medicamentos estimulantes.

La decisión adecuada del tratamiento debe ser tomada por un profesional de la salud y siempre debe considerar la respuesta previa y la eficacia de los medicamentos en el paciente.

1.7.3. Conclusiones

El TDAH es un trastorno que afecta a un número significativo de niños, niñas y adultos dentro de la sociedad, que además es un tanto difícil de diagnosticar. Por ello es importante entender el TDAH y saber cómo este trastorno afecta en la vida de las personas que lo padecen así como la vida de las personas que los rodean para poder apoyarlos de la forma correcta.

Asimismo, es necesario utilizar las herramientas existentes que nos provee la ciencia, como lo son las técnicas de imagen cerebral, para tratar de hallar un patrón que nos permita diagnosticar el trastorno de una mejor manera a la existente.

Capítulo 2

Imágen por Resonancia Magnética

Al exponer el cuerpo humano a un potente campo magnético y ondas de radio es posible obtener imágenes a detalle de órganos y tejidos del cuerpo, a esta técnica se le conoce como resonancia magnética [26].

2.1. Historia

La técnica de resonancia magnética, como muchos otros descubrimientos, se ve fundamentada por la aportación de muchas personas que, sin tener como meta la actual utilización de la técnica, se vieron atraídos por la naturaleza de la materia.

A mediados del siglo XX, el modelo atómico propuesto por Bohr y Sommerfeld no podía explicar el fenómeno conocido como Efecto Zeeman anómalo en el cuál se puede ver un patrón de líneas (líneas de emisión) que resultan de situar un átomo en presencia de un campo magnético intenso, este patrón de líneas es diferente al patrón que se observa cuando no existe dicho campo magnético o bien cuando el campo es más débil. Para darle una explicación a este efecto, Wolfgang Pauli sugirió el uso de número semi-enteros ($1/2$, $3/2$, etc.) como números cuánticos magnéticos para explicar la multiplicidad de las líneas de emisión. Fue en 1925 cuando Pauli formuló el Principio de Exclusión, en el que suponía que era necesario un número cuántico adicional a los ya conocidos para explicar la multiplicidad espectroscópica [27]. El desarrollo teórico de este número cuántico para el electrón fue realizado por Samuel Goudsmit y George Unhlenbeck [28], y fue hasta 1927 cuando la existencia de este número llamado spin fue demostrada por David Denisson [27].

Aportaciones como la de Pauli y muchos otros científicos destacados desencadenaron investigaciones entorno a este campo. Fue así que en 1930 Isidor Isaac Rabi investigó sobre la detección y la medición de estados de rotación únicos de átomos y moléculas en sólidos cristalinos, con la finalidad de determinar el momento magnético de los núcleos. Estos experimentos permitieron que Rabi y su grupo de trabajo reportarán el momento magnético de los protones, que adicionalmente los llevó a la deducción del momento magnético del neutrón. Además, en 1938, observó las transiciones de resonancia del litio y cloro, que eran inducidas entre los niveles de energía que correspondían con las diferentes orientaciones del espín nuclear en presencia de un campo magnético intenso y constante [29].

Para finales de 1945, Edward M. Purcell logró lo mismo que Rabi pero ahora con átomos de hidrogeno y, debido a este experimento pudo medir con precisión el momento magnético del protón [30]. En el mismo año, Felix Bloch calculó el valor de la constante giromagnética del hidrogeno y

midió el momento magnético de los núcleos con mucha precisión. Incluso demostró que al aplicar un campo magnético constante en la dirección z , B_z , e inducir mediante la aplicación de voltaje un campo magnético oscilante en la dirección x , la polarización originalmente paralela a B_z precesaría alrededor del eje z a la frecuencia de Larmor, además propuso que esto podría ser detectado al utilizar una bobina receptora en el eje y , hecho que se utiliza actualmente en los espectrómetros de RMN. Además, nombró a este fenómeno como Resonancia Magnética Nuclear (RMN) [31].

En 1949, Erwin L. Hann propone producir una corta excitación mediante un pulso de radiofrecuencia, induciendo una señal conocida con Free Induction Decay (FID por sus siglas en inglés), que es la base de las secuencias usadas actualmente [32].

Durante los siguientes años hubo distintos descubrimientos sobre la estructura molecular, como la naturaleza química asociada al desplazamiento químico, donde se demuestra que la frecuencia de resonancia de los protones es modificada por el ambiente químico de los núcleos [33]. Sin embargo, la era médica comienza hasta 1952 cuando Erik Odeblad trabajaba en la Universidad de California, y conoció a Felix Bloch, al que le transmitió su inquietud por utilizar el espectrómetro de RMN para estudiar tejidos humanos, no obstante, Bloch consideraba que la RMN no era una herramienta para investigar en medicina o biología. Por lo que Odeblad tuvo que esperar a regresar a Suecia, donde obtuvo un espectrómetro que adaptó y usó para sus aplicaciones biomédicas. Publicó sus resultados en Diciembre de 1954, en los que corroboró que distintos tejidos tienen distintos tiempos de relajación [34]. En 1972, Raymond V. Damadian publica un artículo que lleva el nombre "Tumor detection by nuclear magnetic resonance", en el que propone que las medidas de resonancia spin-eco pueden ser usadas como un método para discriminar entre tumores malignos y tejido normal [35]. Siguió trabajando con su equipo construyendo el primer tomógrafo de RM de cuerpo entero que llamaron *el indomable*, con el que obtuvieron la imagen de un tumor en una rata, que fue publicado en la revista Science en 1976 [36].

Posteriormente hubo más físicos, médicos y bioquímicos interesados en trabajar sobre la aplicación de la RMN en la medicina, todos ellos hicieron aportaciones muy importantes e interesantes sobre la aplicación de la RMN así como en evolucionar la técnica usada. Uno de los avances considerados como fundamentales para la medicina se produjo cuando Paul Lauterbur propone codificar espacialmente la señal mediante la aplicación de gradientes magnéticos y después reconstruir la imagen en forma similar a la tomografía computada [37]. En el mismo año, 1973, Peter Mansfield descubrió en forma independiente que el uso de gradientes de campo magnético producía señales que podrían ser analizadas directamente para proveer la información espacial, incluyendo el concepto del espacio-K, que es la matriz de datos sin procesar que se obtiene a la salida del equipo por RM antes de la aplicación de la transformada de Fourier, la cual convierte esta información en una imagen [38].

En este período también hay otro avance relevante y sucede cuando Richard R. Ernst y Wess W. Anderson aplican una nueva técnica de transformada de Fourier a la espectroscopia por RM. En esta técnica utilizan la información registrada en el FID y la Transformada de Fourier para cambiar el registro de decaimiento en función del tiempo a una señal de resonancia en función de frecuencias, lo que permitía mejorar la relación señal-ruido y le abría las puertas al análisis computacional de las señales, reduciendo significativamente el tiempo de registro [39].

Estos personajes son sólo unos pocos de todos los individuos involucrados en darle un uso relevante al fenómeno de resonancia magnética nuclear y, seguramente, una pequeñísima parte de la red de personas que continuarán innovando la técnica.

2.2. Resonancia Magnética

La resonancia magnética (RM) es una técnica que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición así como del funcionamiento de la parte del cuerpo que nos interesa. Si bien la aplicación más común de este fenómeno se encuentra en la medicina, este también se usa en el estudio de las moléculas en química y de macromoléculas en bioquímica [27].

La resonancia magnética nuclear se refiere a un fenómeno físico que se basa en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos. Aprovecha que los núcleos atómicos resuenan a cierta frecuencia y los expone a una fuerza de un campo magnético directamente proporcional a dicha frecuencia que los alinea, una vez hecho esto se perturba esa alineación con un pulso electromagnético corto y se adquiere una respuesta del material elegido.

2.3. Principios básicos

2.3.1. Núcleo atómico magnético

El átomo de hidrógeno es el elemento más simple que existe, esto se debe a que en su núcleo tiene un solo protón, y orbitando alrededor de su núcleo un electrón, como se muestra en la figura 2.1. Las partículas, como lo son el electrón y el protón que tiene el átomo de hidrógeno, tienen espín. El espín nos proporciona una medida del momento angular intrínseco que tienen las partículas elementales.

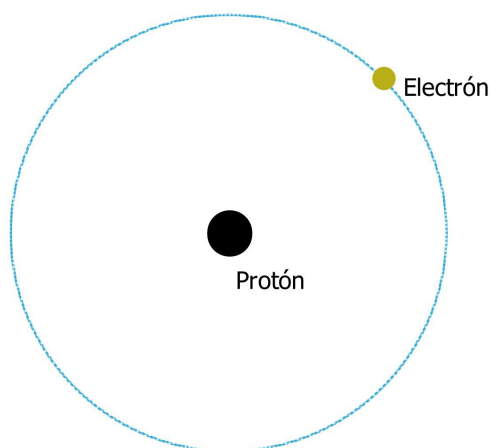


Figura 2.1: Representación del átomo de Hidrógeno, el cuál tiene un protón en su núcleo y un electrón girando alrededor del núcleo.

En mecánica clásica, el momento angular se asocia a la rotación de un objeto, de hecho, el espín suele pensarse como la rotación de la partícula alrededor de su propio eje. Sin embargo, esto solo debe utilizarse como ayuda mental para entender el espín.

La magnitud del espín puede tomar limitados valores discretos y para el caso de electrones, protones y neutrones se representa con la letra \vec{s} , para el espín del núcleo se utiliza la letra \vec{I} . En el caso del átomo de hidrógeno el valor de \vec{s} y de \vec{I} coinciden, y su valor es de $1/2$.

Derivado del hecho de que las partículas elementales tienen un momento angular intrínseco, encontramos que estas también tienen un momento magnético intrínseco, que se representa por la letra μ con dirección paralela al eje de rotación.

El momento angular y el momento magnético se relacionan mediante la siguiente ecuación:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{s} \tag{2.1}$$

donde γ es la razón giromagnética que depende de la masa y el valor de la carga.

El momento magnético nos indica la tendencia que tiene un objeto a interactuar con un campo magnético, en el caso del hidrógeno, nos indica cómo se alinea el espín del protón (núcleo del átomo de hidrógeno) al exponerse a un campo magnético externo. Se puede hablar del espín y el momento magnético indistintamente ya que en la mayoría de los elementos atómicos, como en el núcleo de hidrógeno, ambos coinciden.

Cuando se expone un núcleo atómico con propiedades magnéticas, como lo es el átomo de hidrógeno, a un campo electromagnético externo es posible que este núcleo atómico pueda absorber algunas ondas electromagnéticas con frecuencias características (esta frecuencia característica dependerá del tipo de núcleo así como de la intensidad del campo).

Es decir, el núcleo atómico del hidrógeno en un campo magnético externo tendrá la capacidad de absorber energía de los pulsos de radiofrecuencia a los que está expuesto. Esa absorción de ondas electromagnéticas es en lo que se basa la imagen por resonancia magnética, a este fenómeno se le conoce como resonancia magnética.

Así, hay dos sucesos interesantes en esta interacción entre el espín y el campo magnético externo. El primero es el movimiento de precesión del núcleo atómico; el segundo se observa desde el punto de vista de la energía.

Precesión del núcleo atómico

En ausencia de un campo magnético externo el momento magnético intrínseco estará en cualquier dirección, es cuando exponemos al núcleo del átomo de hidrógeno (el protón) a un campo magnético externo que habrá una interacción entre el momento magnético del protón y el campo externo, el momento magnético se alineará en dirección del campo externo o en contra de este, como se observa en la Figura 2.2.

Si el momento magnético se alinea en contra del campo magnético se llamará antiparalelo y tendrá un estado de alta energía, si el momento magnético se alinea en dirección del campo magnético externo se llamará paralelo y tendrá un estado de baja energía, es decir, se requerirá de más energía para invertir su dirección. La alineación predominante es aquella que implica un menor uso de energía, es decir, en sentido paralelo.

Además de esa alineación también se produce un movimiento del núcleo atómico alrededor de la dirección del campo magnético externo, dicho movimiento se llama precesión.

La precesión es un movimiento de rotación o vibración provocada por el campo magnético externo aplicado, este movimiento es *cónico*. Dicho movimiento se realiza a una frecuencia específica, y esta determinada por la intensidad del campo magnético y el núcleo que precesa.

Podemos calcular esta frecuencia de precesión a través de la ecuación de Larmor, en la cuál se relaciona la constante giromagnética característica de un elemento γ y la intensidad del campo magnético al que se expone.

$$f_p = \frac{\gamma B}{2\pi}, \tag{2.2}$$

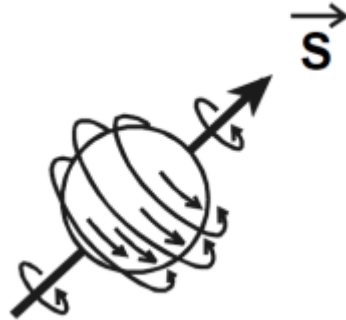


Figura 2.2: Representación de un núcleo de Hidrógeno y su vector \vec{s} en ausencia de un campo magnético externo [40].

donde B es la magnitud del campo magnético que percibe el núcleo. También se puede expresar como la frecuencia angular de precesión w_p , la ecuación quedaría como:

$$w_p = \gamma B \quad (2.3)$$

donde $w_p = 2\pi f_p$

Punto de vista energético

En la interacción de espín y campo magnético hay dos posibles estados de energía en los que se puede encontrar el núcleo atómico:

- **Antes de absorber energía:** Sin exponer el núcleo atómico a un campo magnético se encontrará en el nivel de energía bajo.
- **Después de absorber energía:** En presencia de un campo magnético se encontrará en el nivel de energía alto, esto quiere decir que se poblarán dos niveles de energía distintos. La separación entre estos niveles aumentará linealmente con la fuerza del campo magnético, también aumentará la diferencia de población.

Es posible observar la diferencia de población transmitiendo una cantidad de energía igual a ΔE (diferencia de energía entre los dos niveles). Esto se logra mediante la absorción de un fotón que deberá tener la energía suficiente como para provocar una transición entre los dos estados de espín.

Al estudiar una parte del cuerpo humano, el campo magnético \vec{B} que perciben las moléculas de agua o grasa es, en realidad, el resultante de la suma vectorial de los tres campos a los que están expuestas:

- **Campo magnético estático:** Este campo es generado por el imán del resonador, que denotaremos como \vec{B}_0 .
- **Campo magnético de gradientes:** Es un campo magnético más pequeño que \vec{B}_0 , el cual es añadido externamente. Se denotará como B_{grad} .
- **Campo magnético bioquímico:** Es un campo magnético, a nivel molecular que se percibe individualmente en cada núcleo, y que depende del entorno bioquímico. Lo representaremos como \vec{B}_{bio} .

Por ende:

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + B_{grad} + B_{bio} \quad (2.4)$$

Ya que el núcleo atómico absorbe energía a una determinada frecuencia que depende del campo magnético que percibe. Podemos concluir que, debido a las variaciones del entorno bioquímico, se originarán diferentes frecuencias de resonancias para cada núcleo que se encuentre en determinado elemento de volumen (Vóxel). Lo que hace útil al campo magnético de gradiente es que éste genera una variación de campo magnético en función de la posición, lo que permite que los núcleos tengan movimientos de precesión con diferentes frecuencias y así, cuando emitan el exceso de energía para regresar al estado de equilibrio, una antena receptora distinga la posición de los núcleos a través de la señal que emiten a una determinada frecuencia.

2.3.2. Magnetización de un elemento de volumen

Hemos visto qué sucede con un solo núcleo atómico, no obstante, cuando se estudia el fenómeno de resonancia magnética de una parte del cuerpo humano no existe solo un núcleo atómico sino que ésta contiene una gran cantidad de núcleos. Es por ello que a nivel macroscópico se estudia el efecto sumatorio de cada núcleo perteneciente a la muestra [41].

Recordemos que los espines pueden estar en estado de baja o alta energía, esto quiere decir, existirán unos núcleos menos energéticos, N_- (orientados paralelamente), y los núcleos más energéticos, N_+ (orientados antiparalelamente). Entonces para un elemento de volumen tenemos que habrá varios de estos diferentes espines interactuando, lo que hará que la mayoría se anulen y quede una pequeña porción de ellos que predominan alineados a favor del campo magnético externo, es decir, habrá más núcleos en la posición menos energética, N_- .

Esta relación entre los núcleos está dada por la ecuación de Boltzmann en equilibrio térmico:

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{-\frac{\Delta E}{KT}}, \quad (2.5)$$

o bien,

$$\frac{N_+}{N_-} = 1 - \frac{\Delta E}{KT} = 1 - \frac{h\gamma B}{2\pi KT}, \quad (2.6)$$

donde ΔE es la diferencia de energía entre los dos estados, K es la constante de Boltzmann, T es la temperatura absoluta, B la magnitud del campo magnético, h la constante de Planck y γ la razón giromagnética.

Como hemos visto, el momento magnético del núcleo tiene un movimiento de precesión alrededor de la dirección del campo magnético externo, por esta razón, si se trasladan todos los núcleos al centro del elemento de volumen, tendremos dos conos con un movimiento de precesión desfasado:

- Un cono formado por los núcleos N_- , en el estado de menor energía, que se encontrará abierto en dirección del campo magnético \vec{B} .
- Un cono formado por los núcleos N_+ , en el estado de mayor energía, que se encontrará abierto en dirección opuesta al campo magnético \vec{B} .

Debido a que las proyecciones de los espines en el plano transversal precesan a distintas frecuencias, la suma neta de las componentes en este plano es cero, y teniendo en cuenta el hecho

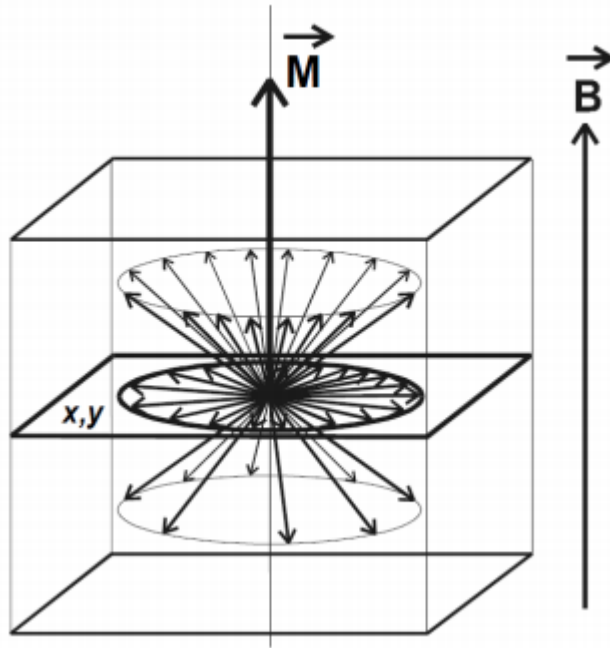


Figura 2.3: Representación de dos conos construidos por los espines de los núcleos N_- y N_+ . El cono formado por los núcleos N_- , es el que se encuentra abierto en dirección del campo magnético \vec{B} , mientras que el cono formado por los núcleos N_+ , es el que se encuentra abierto en dirección opuesta al campo magnético \vec{B} . El vector de magnetización \vec{M} es el resultante de ambos conos [40].

de que existe un leve exceso de espines en el nivel de menor energía, tenemos un vector resultante de ambos conos que tendrá la misma dirección que \vec{B} , al que llamaremos vector de magnetización total, \vec{M} . Consideramos un sistema de referencia en el cual el campo magnético \vec{B} se encuentra en dirección del eje z y a este eje se le nombra eje longitudinal, y al plano $x-y$, perpendicular a z , se le llama plano transversal (2.3).

2.3.3. Pulsos de radiofrecuencia

Una vez que los núcleos están orientados en dirección de o en contra del campo magnético, estos serán capaces de absorber energía de los pulsos de radiofrecuencia a los que se les exponga, con la única condición de que la frecuencia de los pulsos de radiofrecuencia sea igual a la frecuencia de precesión de los núcleos, pues de esta forma entrarán en resonancia.

Desde el punto cuántico, veremos una transición del núcleo que se encuentra en el estado de menor energía al estado de mayor energía, esto sucede debido a que absorbe un fotón que tiene una energía igual a la diferencia de energía, ΔE , entre los dos estados de espín, dicho de otro modo, esta transición se da cuando la frecuencia del fotón es igual a la frecuencia de Larmor.

Como consecuencia de la emisión de los pulsos de radiofrecuencia, las orientaciones de los momentos magnéticos de los núcleos cambian de paralelas a antiparalelas, lo que provoca una menor cantidad de espines en el nivel de menor energía, esto quiere decir que la magnetización longitudinal, M_z , decrecerá. Además, como los núcleos precesan a la misma frecuencia, esto causa que la magnetización transversal, M_{xy} , deje de ser nula. De este modo, la magnetización total \vec{M}

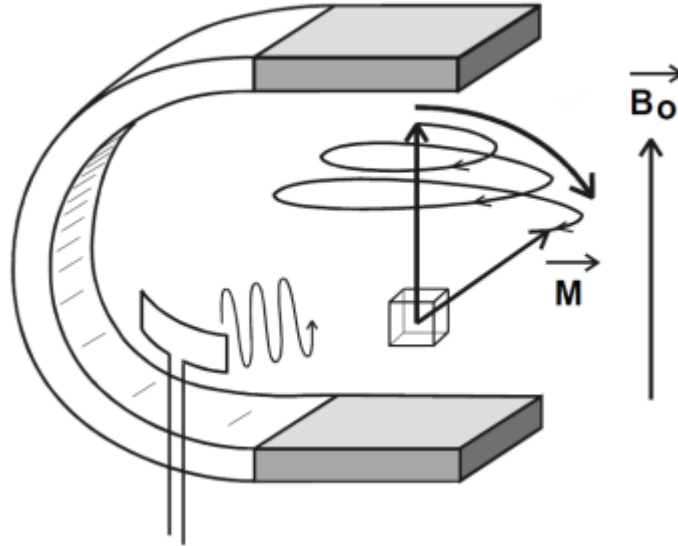


Figura 2.4: Representación del movimiento del vector de magnetización \vec{M} al entrar en resonancia los núcleos de hidrógeno del elemento de volumen por la emisión de pulsos de radiofrecuencia [42].

se desplaza realizando un movimiento en espiral respecto a la dirección del campo magnético, \vec{B}_0 , con una frecuencia igual a la frecuencia de precesión. Por lo tanto, ahora tenemos una componente de la magnetización que gira a la frecuencia de Larmor en el plano $x-y$, perpendicular a $\text{vec}B_0$, lo que induce una corriente en la bobina receptora que es lo que mide el aparato de resonancia magnética (Figura 2.4).

2.3.4. Relajación

Una vez que el pulso de radiofrecuencia se detiene, los espines nucleares están fuera de equilibrio por lo que tenderán a recuperar el estado inicial de equilibrio. Esto sucede cuando emiten el exceso de energía en forma de una onda de radio a la frecuencia de Larmor de los espines. Esta señal es la que se conoce como espectro de RMN.

Lo que sucede con el vector de magnetización \vec{M} es algo similar. Al interrumpir los pulsos, se reduce la magnetización transversal, M_{xy} , y recupera la magnetización longitudinal M_z . Esto se debe a dos procesos independientes conocidos como interacción espín-red que da origen a la relajación longitudinal T_1 donde se pierde la magnetización transversal, M_{xy} , y se recupera la magnetización, M_z , como se puede observar en la Figura 2.5. E interacción espín-espín que da origen a la relajación transversal T_2 , donde se da un desfameo de los espines provocando la pérdida de la magnetización transversal M_{xy} , como se observa en la Figura 2.5.

Aunque el proceso de relajación sucede a la vez en el eje longitudinal y en el plano transversal, los observaremos por separado.

2.3.5. Relajación longitudinal T_1

La relajación de la magnetización en el eje longitudinal M_z se le llama relajación longitudinal. El tiempo T_1 , llamado tiempo de relajación longitudinal, es el tiempo que tarda la magnetización en

recuperar un 63 % de su valor inicial. Este tiempo T1 se expresa en milisegundos y es característico de cada tejido. Cuanto menor es T1 más rápida es la liberación de energía de los núcleos de hidrógeno, por lo que podemos decir que el tiempo T1 nos provee de información sobre la facilidad de relajarse, es decir, la facilidad con la que los núcleos liberan la energía absorbida.

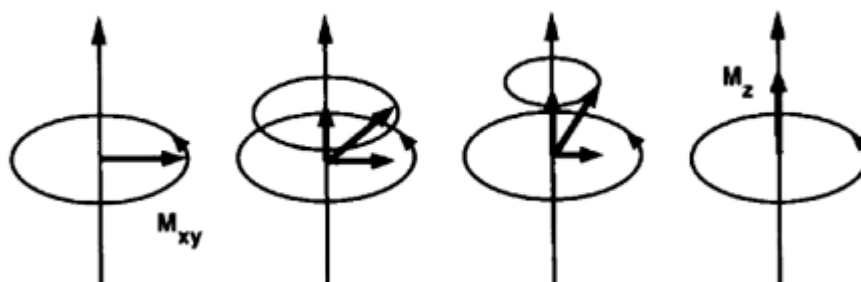


Figura 2.5: Relajación T1: Secuencia donde se muestra la pérdida de magnetización transversal y recuperación de la magnetización longitudinal [40].

2.3.6. Relajación transversal T2, T2*

Después de ser excitados los núcleos, estos empiezan a precesar de manera sincronizada, a esto se le llama coherencia de fase. Una vez que se interrumpen los pulsos de radiofrecuencia, los núcleos empiezan a perder gradualmente esta coherencia por lo que algunos espines precesan más rápida o lentamente que otros. Esto a su vez provoca que la magnetización transversal, M_{xy} , se haga pequeña progresivamente hasta desaparecer, y con ella la señal de resonancia magnética. De esta manera, podemos decir que la relajación transversal T2 nos proporciona información sobre la forma en que se produce la relajación, es decir, el desfase de los núcleos de hidrógeno. Entonces definimos el tiempo de relajación transversal o T2 como el tiempo que tiene que transcurrir para que la magnetización en el plano transversal M_{xy} pierda un 63 % de su valor (Figura 2.6).

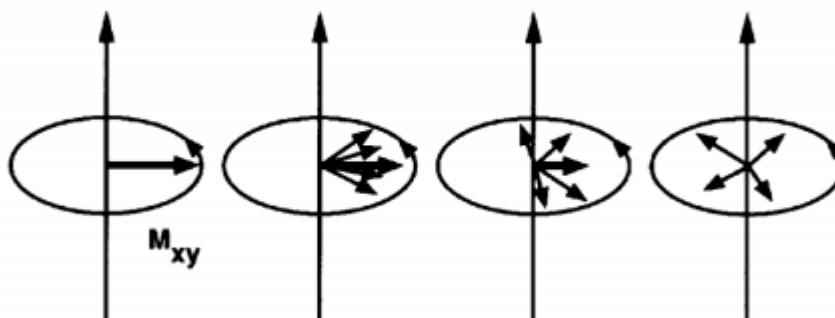


Figura 2.6: Relajación T2: desfase de los espines que provoca la pérdida de la magnetización transversal M_{xy} [40].

En la relajación transversal los espines intercambian energía unos con otros, diferente a la relajación longitudinal donde los espines disipan energía a su entorno. Es decir, existe una transferencia de energía entre los espines como resultado de un cambio local en el campo

magnético. Este cambio es debido a la interacción de los momentos magnéticos de los núcleos, que causa la precesión rápida o lenta de los espines y en conjunto la pérdida de fase.

En T2 no se considera la influencia de las heterogeneidades del campo magnético externo ni las variaciones locales magnéticas que actúan de forma fija sobre los núcleos. Por lo que se define un nuevo tiempo de relajación llamado tiempo de relajación T2*. El tiempo de relajación T2* se mide en milisegundos, y para un mismo valor de campo magnético externo, los valores de T2* son ligeramente menores a los de T2, debido a que el tiempo de relajación T2* considera las heterogeneidades del campo magnético externo y las variaciones locales magnéticas que actúan sobre los núcleos atómicos.

2.3.7. Conclusiones

La técnica de resonancia magnética es utilizada de manera oportuna para hallar anomalías en el cuerpo humano. Debido a esto no es extraño pensar en usar la técnica para estudiar el TDAH por medio de imágenes obtenidas por resonancia magnética. En este trabajo, específicamente, se utilizarán imágenes por resonancia magnética del cerebro de niños, y estudiaremos a detalle el área del cerebelo puesto que es la zona en la que se han hallado alteraciones [43].

Capítulo 3

Dimensión fractal

"Las nubes no son esferas, las montañas no son conos, las costas no son círculos, y las cortezas de los árboles no son lisas, ni los relámpagos viajan en una línea recta."

Mandelbrot, *Introduction to The Fractal Geometry of Nature*. [44]

3.1. Historia

Si hay que hablar de alguien al pensar en fractales es del principal creador de la Geometría Fractal: Benoit Mandelbrot. Mandelbrot nació el 20 de Noviembre de 1924 en Varsovia, Polonia, dentro de una familia judía. Esto último le obligó a mantenerse lejos de la educación convencional durante la segunda guerra mundial, lo que en sus palabras, le permitió desarrollar un enfoque altamente geométrico de las matemáticas debido a la libertad que tuvo para ser autodidácta y no seguir las normas de una escuela clásica.

Estudió en la Universidad de Lyon hasta el comienzo de la segunda guerra mundial. En 1944, ingresó a la École polytechnique, estudiando bajo la dirección de Paul Lévy, quien influyó fuertemente en Mandelbrot. Se doctoró en Matemáticas por la Universidad de París en 1952. Más adelante fue al MIT y al Instituto de Estudios Avanzados de Princeton, donde fue el último estudiante de John von Neumann. Fue profesor de economía en la Universidad de Harvard, de ingeniería en Yale, de fisiología en el Colegio Albert Einstein de Medicina, y de matemáticas en París y Ginebra. Desde 1958 trabajó en IBM, en el Centro de Investigaciones Thomas B. Watson de Nueva York.

En 1967, Mandelbrot publicó "¿Cuánto mide la costa de Gran Bretaña?", un artículo en el que examina la paradoja de que la longitud de una línea costera depende de la escala de medida, es decir, que el perímetro medido dependerá de la longitud de la regla utilizada para medir [45]. También describe varias curvas relacionadas como el copo de Koch. Este artículo es relevante debido a que nos da un acercamiento al principio de los fractales, aunque no se hable de ellos como tal ya que este término ve la luz hasta 1975.

Para 1982 publicó su libro "*Fractal Geometry of Nature*" en el que explicaba sus investigaciones en este campo [44]. Durante su vida tuvo un gran interés por asuntos que no eran tan populares en su tiempo como lo son los patrones en la naturaleza. De hecho, afirmaba que los fractales, de cierta manera, son mejor comprendidos que los objetos basados en la geometría euclidiana.

Mandelbrot murió el 14 de Octubre del 2010 en Cambridge, Massachusetts.

Cabe señalar que antes de la investigación de Mandelbrot sobre los fractales y su geometría, ya se habían presentado observaciones acerca de este tema. Como en el caso de Jean Perrin en 1906 o Henri Poincaré en 1903, sin embargo, no tuvo el suficiente alcance como para ser investigado en su época [46].

3.2. Geometría Euclidiana

El matemático griego Euclides, vivió alrededor del año 300 a.C.; durante este periodo escribió los **Elementos**, una de las obras más conocidas de la literatura mundial [47]. En ella se presentan de manera formal el estudio de las propiedades de líneas, planos, círculos, esferas, triángulos, conos, etc; es decir, de las formas regulares.

La geometría de Euclides además de ser un poderoso instrumento de razonamiento deductivo ha sido extremadamente útil en muchos campos del conocimiento, por ejemplo en la física, la astronomía, la química y diversas ingenierías. Sin embargo, las ideas de Euclides constituyen una considerable abstracción de la realidad. Por ejemplo, supone que un punto no tiene tamaño; que una línea es un conjunto de puntos que no tienen ni ancho ni grueso, solamente longitud; que una superficie no tiene ancho, etcétera. En vista de que el punto, de acuerdo con Euclides, no tiene tamaño, se le asigna una dimensión nula o de cero. Una línea tiene solamente longitud, por lo que adquiere una dimensión igual a uno. Una superficie no tiene ancho, por lo que tiene dimensión dos. Finalmente, un cuerpo sólido, como un cubo, tiene dimensión tres. De hecho, en la geometría euclidiana las únicas dimensiones posibles son las que corresponden a los números enteros: 0, 1, 2 y 3 [46].

3.3. El problema con la medición de una costa

Una situación que nos parece común es medir alguna longitud; como la de una costa, entre dos puntos A y B, como la que se muestra en la Figura 3.1.

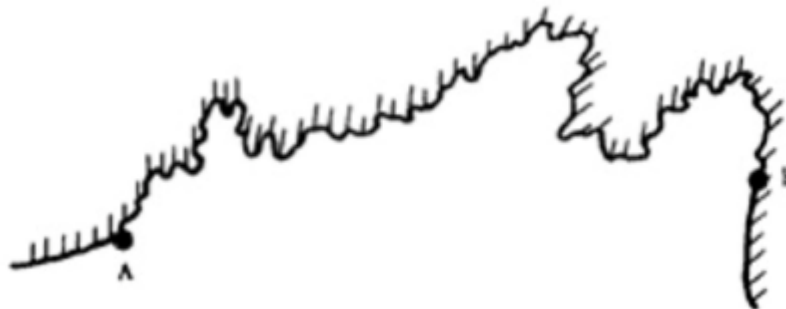


Figura 3.1: Representación de una costa, en la que se quiere conocer la longitud entre los puntos A y B [46].

Una manera de hacerlo sería medir la longitud de una línea recta que una A con B (Figura 3.1).

Sin embargo, la costa es, en general, irregular, por lo que es claro que su longitud será mayor que la de la línea recta entre sus dos puntos extremos. Ahora bien, podríamos tomar como unidad una barra arbitraria de longitud H , por ejemplo. Para medir la longitud de la costa llevaríamos

esta barra a lo largo de la costa (Figura 3.2) y contaríamos las veces que la barra cabe a lo largo de la costa desde A hasta B. A este número, denotado por L_1 , le llamamos la longitud de la costa.

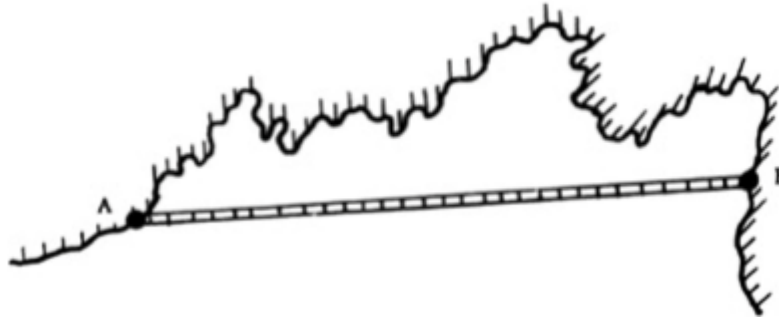


Figura 3.2: Representación de la longitud medida entre A y B, de una costa. [46].

Nos damos cuenta inmediatamente de que tal número en realidad no es el valor de la longitud de la costa, ya que por ejemplo, entre los puntos A y C donde cayó la barra por primera vez, la longitud de ese tramo de costa no es la de la barra.



Figura 3.3: Representación de una barra que mide la longitud de la costa. [46].

Para mejorar nuestra medición tomamos otra barra, de menor longitud, y repetimos el procedimiento obteniendo un nuevo número para la longitud de la costa. No obstante, por el mismo argumento que dimos anteriormente, podemos afirmar que esa nueva longitud no es exactamente la longitud de la costa.

Podemos continuar indefinidamente de esta manera, tomando unidades cada vez más y más pequeñas. Intuitivamente se espera que la sucesión de valores que se obtengan para las longitudes de la costa, medidas de esta manera, tenderá a alcanzar un valor bien definido que sería la verdadera longitud de la costa. Sin embargo, esto no ocurre. De hecho, lo que sucede es que esta sucesión de longitudes aumenta cada vez más y más. Es decir, al seguir el procedimiento indefinidamente, la longitud de la costa que se mide se va haciendo cada vez más y más grande, esto es, la longitud de la costa entre A y B tiende a un valor infinito.

Este resultado se puede explicar si pensamos que cada que cambiamos de escala, podemos observar como aparecen nuevas bahías y penínsulas pequeñas que contribuyen a la longitud que se está midiendo. Entonces por muy chica que sea la nueva bahía o península, al ir aumentando la escala, en algún momento aparecerá en el mapa y contribuirá a la longitud de la costa.

En las figuras de la geometría euclidiana no pasa lo mismo debido a que si aumentamos la escala de observación no aparecerán estructuras que no estuvieran en una escala anterior, ya que

por definición, la línea que delimita la figura carece de estructuras. Aquí se ve con claridad lo que significa la abstracción de la realidad que hizo Euclides, quien no consideró figuras tales como las de una costa, sino que supuso que sus líneas no tenían estructuras que eran invisibles en una escala y visibles en otra. Sin embargo, en la realidad, muchas líneas que se presentan en la naturaleza sí tienen esta última característica. Este tipo de objetos que necesitan de un nuevo método para medirse, se llamarán fractales [46].

3.3.1. Fractales

En geometría fractal existe un término importante que es el **fractal**. La palabra fractal proviene del latín "fractus", que significa roto, fracturado o irregular.

Un fractal es un objeto geométrico cuya estructura básica, fragmentada o irregular, se repite a diferentes escalas. Así, estos objetos deben tener dos características para ser considerados fractales:

- Ser demasiado irregulares como para ser descritos en términos geométricos tradicionales.
- Ser autosimilar, que su forma esté hecha de copias más pequeñas de la misma figura.

Los fractales pueden ser generados a partir de algoritmos recursivos con o sin ayuda de computadoras dependiendo de su complejidad. No obstante, pueden ser encontrados en la naturaleza como en el cuerpo humano, nubes, árboles, montañas, etc.

3.4. Geometría fractal

La geometría fractal es una geometría diferente a la geometría euclidiana, ésta nueva geometría se adapta a las formas que se encuentran en el mundo, es decir, explora matemáticamente las irregularidades de la naturaleza en muchas de sus formas.

3.4.1. Dimensión fractal

En el diccionario de la Real Academia Española, define el término *dimensión*, como la medida de una magnitud en una determinada dirección, en este contexto, un punto no tiene dimensión, es decir, en la geometría Euclidiana su dimensión se define como cero, una recta entonces tiene dimensión uno, un cuadrado es bidimensional y un cubo es tridimensional [48].

En geometría fractal existen diversos conceptos de dimensión como lo son dimensión topológica, dimensión de auto-similitud, dimensión fractal, dimensión de conteo de cajas, entre otras. Cada una distingue características diferentes de los fractales, y algunas veces pueden coincidir.

En lo que se refiere a dimensión fractal es un indicador útil para caracterizar estructuras complejas. La dimensión fractal se asocia a un número que refleja sus propiedades de escala, es decir, cómo cambia su estructura cuando es magnificado. Aunque también puede referirse al grado de irregularidad de un fractal. O bien, se puede ver como un valor de cómo varía la longitud medida según el tamaño del elemento utilizado, este valor nos ayudará a poder comparar entre sí los diferentes valores que obtengamos de dimensión fractal conforme al tamaño de elemento utilizado.

Como hemos visto, los fractales pueden ser abstractos o matemáticos, estos tienen una autosimilitud perfecta como la curva de Koch, vea la figura 10, o pueden ser salvajes como lo son los objetos naturales donde el fractal es aproximadamente autosimilar; estos pueden ser árboles, nubes, cristales de agua, el cuerpo humano, etc.

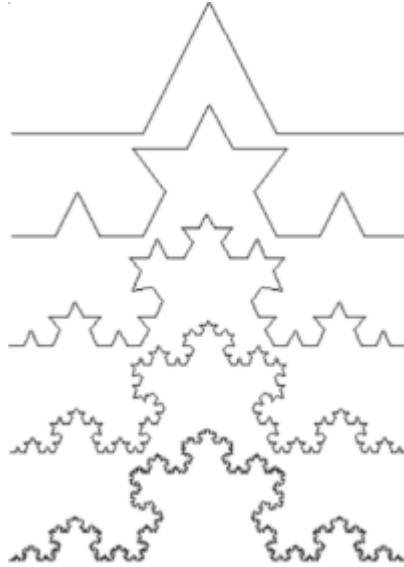


Figura 3.4: Curva de Koch. Representación de una curva empleada para describir un tipo de geometría fractal. Las líneas rectas son reemplazadas por polígonos regulares repetidas veces, lo que hace que las curvas tengan apariencia de copo de nieve. Ver Apéndice A.

3.5. Dimensión de conteo de cajas

Existen diversos métodos matemáticos para poder cuantificar la dimensión fractal, esto dependerá del tipo de fractal que se observe. En el caso de fractales salvajes es usual utilizar la dimensión de conteo de cajas que se explicará a continuación.

El método de conteo de cajas permite calcular la distribución espacial del fractal, ya que se puede observar a diferentes escalas mediante la superposición de cuadrículas o rejillas con distinta dimensión [49]. El cálculo de la dimensión fractal utilizado es un análogo a una técnica de recuento de cajas descrita por Barnsley en 1998.

Se toma la intensidad, i , de cada bin en (x, y) de una imagen digitalizada como una dimensión vertical que acompaña a la dimensión bidimensional de píxeles, de tamaño $\epsilon \times \epsilon$, como se observa en la Figura 3.2 [49].

Una vez que se toma en cuenta esto, se puede calcular la dimensión fractal en los siguientes pasos:

1. Se determina el área de la superficie de la imagen en función de ϵ . Para hacer esto, se calcula el área de cada píxel, ϵ^2 , y las contribuciones de los lados expuestos de la dimensión vertical.

Viendo la Figura 3.5 esto puede quedar más claro. El área de cada píxel la obtendremos multiplicando el tamaño de cada lado, en este caso $\epsilon x \epsilon$, con lo que se obtiene ϵ^2 .

Para las contribuciones de los lados, hacemos una diferencia entre el valor máximo alcanzado en la dimensión vertical de la barra menos el valor máximo alcanzado de la barra del píxel contiguo, siempre y cuando el lado de la barra que estamos calculando esté expuesto. De esta manera, se tiene para un lado:

$$\epsilon(|i_\epsilon(x, y) - i_\epsilon(x, y + 1)|)$$

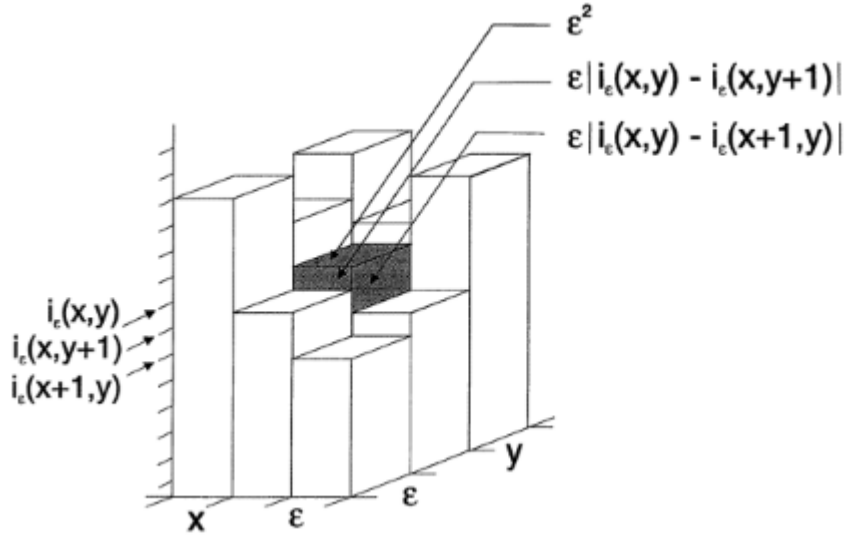


Figura 3.5: Gráfica en la que se representa las tres dimensiones de un mapa de intensidades [49].

Mientras que para el otro lado expuesto, se tiene:

$$\epsilon(|i_\epsilon(x, y) - i_\epsilon(x + 1, y)|)$$

Una vez que se tiene el valor del área de cada píxel y las contribuciones de los lados de estos píxeles, se sumarán para obtener el área $A(\epsilon)$:

$$A(\epsilon) = \sum_{x,y} \epsilon^2 + \sum_{x,y} \epsilon(|i_\epsilon(x, y) - i_\epsilon(x, y + 1)| + |i_\epsilon(x, y) - i_\epsilon(x + 1, y)|) \quad (3.1)$$

2. Mandelbrot mostró que para ciertas estructuras o imágenes, llamadas fractales, hay una relación de ley de potencia entre $A(\epsilon)$ y ϵ , el exponente está relacionado con la dimensión fractal [49].

Así, para un imagen bidimensional, la dimensión fractal viene dada por:

$$D = 2 - \frac{\Delta \log[A(\epsilon)]}{\Delta \log[\epsilon]} \quad (3.2)$$

3.6. Aplicaciones

El uso de la geometría fractal para el análisis tiene un amplio abanico de posibilidades, que probablemente no serían fáciles de imaginar inicialmente, como las que se mencionan a continuación:

- **Economía.** Se usan modelos fractales para obtener predicciones más acertadas respecto al cambio de los activos de las empresas debido a que se ha comprobado que estos cambios tiene un comportamiento fractal [46].
- **Música.** Un grupo de investigadores ha completado el análisis fractal de las partituras de cerca de 2000 composiciones musicales escritas por más de 40 compositores durante los últimos 400 años, en una gran variedad de generos musicales occidentales. Este análisis ha permitido descubrir una fórmula matemática que gobierna los patrones rítmicos por los que se rige toda pieza musical mínimamente convencional [46].

- **Geología.** Las técnicas de análisis fractal ayudan a entender las redes de fracturas de los macizos rocosos y las microestructuras de los minerales. Se hacen análisis de patrones sísmicos, fenómenos de erosión, modelos de formaciones geológicas, etc [50].
- **Comunicaciones.** Se ha demostrado que el tráfico de paquetes a los largo y ancho de Internet sigue un modelo que se comporta como un fractal, de hecho, analizando gráficas del tráfico de datos a través del tiempo, se puede apreciar que el transporte tiende a tener la propiedad de auto-similitud. Como resultado de estos modelados, se puede disminuir las pérdidas de paquetes producidas por diversos motivos, y así mejorar el rendimiento de la red.
- **Medicina.** Se ha hecho uso de la geometría fractal para el análisis de mamografías [49], caracterización de ventrículos cerebrales [51], análisis de electroencefalogramas de pacientes epilépticos [52], análisis de la distribución del flujo sanguíneo cerebral en personas con Alzheimer [53], medir el estado de consciencia de una persona, entre otras investigaciones.

Éstas entre muchas otras aplicaciones se han estado estudiando, pues como se ha visto la cantidad de objetos fractales a nuestro alrededor da para un sinfín de aplicaciones que nos podrían facilitar aún más la vida.

3.7. Conclusiones

El análisis de imágenes médicas se hace comúnmente de una manera empírica realizando solamente un análisis visual que requiere de un médico especializado para obtener un diagnóstico adecuado. Sin embargo, hay factores que contribuyen a errores en la valoración como lo son fatiga, distracción o experiencia limitada que pueden traer consigo diagnósticos erróneos. Por ello, es indispensable hallar una manera de que el diagnóstico por medio de imágenes médicas tenga una mejor precisión y de esta manera evitar la mayor cantidad de errores posibles. Una de las maneras posibles es usar medidas como las que se han visto en este capítulo para estudiar imágenes médicas, como es el caso de este trabajo, en el que se recurrirá al uso de la dimensión fractal, y la entropía de Shannon que se explicará que el siguiente capítulo, para examinar imágenes por resonancia magnética de niños con TDAH. Con lo que se espera mejorar la valoración del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

Capítulo 4

Entropía de Shannon

4.1. Historia

Claude Elwood Shannon es considerado el padre de la teoría de la información además de ser el precursor de las partidas de ajedrez contra computadoras así como el fundador de las comunicaciones electrónicas [54].

Claude Shannon fue un matemático e ingeniero electrónico nacido en Michigan. Desde muy pequeño mostró gran curiosidad respecto al funcionamiento de los aparatos mecánicos que le rodeaban.

A los 16 años ingresó a la Universidad de Michigan, donde se graduó como ingeniero electricista y matemático. Durante su estancia en esta institución mostró sus grandes capacidades, por lo que, al graduarse, el Instituto Tecnológico de Massachusetts (IMT) le ofreció un puesto como asistente en el departamento de ingeniería eléctrica. Esta gran oportunidad le permitió formar parte de un equipo liderado por Vanner Bush (ingeniero estadounidense que ideó Memex, un concepto pionero a la World Wide Web [55]) con el que elaboraron un analizador diferencial que funcionaba a base de engranajes y podía resolver ecuaciones. A la par de este proyecto también desarrolló otro en el que buscaba la mejora de los circuitos de relevadores para que las centralitas telefónicas (aparato que conectaba una o varias líneas telefónicas con diversos teléfonos instalados en los locales de una misma entidad) no fuesen tan complejas como lo eran en esa época. Para 1937 se desplazó a Nueva York a los laboratorios Bell a desarrollar su idea de emplear relés (dispositivo electromagnético que funciona con un interruptor con el que se accionan uno o varios contactos que abren o cierran otros circuitos eléctricos independientes) para realizar cálculos. Después de esta estancia, ingresó a la empresa [54].

En 1948 publicó una de sus obras más notables, llamada: Una teoría matemática de la comunicación [56], en la que demostraba que todas las fuentes de información eran medibles y que se podía medir en bits (acrónimo de binary digit). Un año más tarde, publicó su segunda gran obra, titulada: Teoría de la comunicación de los sistemas secretos [57].

En marzo de 1950 publicó un artículo, titulado: Programando una computadora para jugar al ajedrez, en *Philosophical Magazine*, en el que explica que una computadora bien ajustada tiene la capacidad para jugar [58].

Años más tarde, IBM fue la primera empresa en diseñar y desarrollar una computadora para jugar ajedrez. Se le nombró Deep Blue y fue la primera computadora en ganar una partida de ajedrez y ganarle una partida de ajedrez al campeón mundial, Kaspárov.

Finalmente, Claude Elwood Shannon muere el 24 de Febrero de 2001.

4.2. Entropía de Shannon

Años antes de que Shannon publicara su artículo sobre la teoría de la información ya se había tratado de hallar una medida sobre la cantidad de información disponible en una secuencia de datos. Fue en 1928 que Hartley (Ingeniero estadounidense) definió un mensaje como una cadena de símbolos, con s posibilidad de ocurrencia para cada símbolo y de largo n . Buscaba además una definición para una medida de información que creciera con el largo del mensaje, de esta manera definió la entropía como medida de información, de la siguiente forma:

$$H = n \log(s) \tag{4.1}$$

Donde s es la probabilidad de ocurrencia, n número de símbolos que hay en una palabra y H la entropía.

Sin embargo, esta definición consideraba que todos los símbolos posibles tuvieran la misma probabilidad de ocurrencia, que es la s de arriba.

Es en esta parte de la historia en la que aparece Shannon y soluciona dicho problema replanteando la ecuación (4.1). Para resolverlo, agrega el término $\log_2\left(\frac{1}{p_i}\right)$, esto implica que la cantidad de información obtenida de un mensaje con probabilidad p_i está inversamente relacionada con dicha probabilidad de ocurrencia del mensaje. Lo que hace que la ecuación de la entropía tome la siguiente forma:

$$S = - \sum_{i=1}^n p(i) \log_2 p(i) \tag{4.2}$$

donde S es la entropía, p_i la nueva probabilidad de ocurrencia. La diferencia radica en que la entropía ya no solo depende del número de posibles mensajes sino también de la probabilidad de ocurrencia de estos.

Entonces podemos ver a la entropía como una medida de incertidumbre, ya que su máximo se da cuando todos los símbolos tienen igual probabilidad de ocurrencia lo que resulta en no poder tener ningún tipo de certeza sobre cuál símbolo se obtendrá, mientras que cuando un símbolo tiene mayor probabilidad de aparecer que el resto de ellos, se sabrá que obtendremos ese símbolo la mayor parte de la veces.

4.3. Entropía de Shannon en imágenes

Podemos utilizar la entropía de Shannon en imágenes, ya que estas también son portadoras de información. En este caso se utiliza la distribución de los valores de gris en la imagen en lugar de los probabilidad de ocurrencia de los símbolos. La distribución de probabilidad de los valores de gris se puede estimar contando el número de veces que aparece cada valor de gris en la imagen y dividiendo el conteo por la cantidad de píxeles.

Así una imagen con una gran cantidad de píxeles con la misma intensidad va a tener una baja entropía, mientras que con una distribución más uniforme de los valores de gris se obtendrá una alta entropía. Por lo que puede verse la entropía de Shannon como una medida de la distribución

de probabilidad de los valores de gris.

4.4. Conclusiones

Dado que es posible estudiar las imágenes desde la perspectiva de la teoría de la información y poder caracterizarlas. En el presente trabajo nos auxiliaremos de la Entropía de Shannon, y la dimensión fractal, para poder analizar imágenes médicas tomadas por RMN de pacientes en control y con TDAH para obtener información esclarecedora que nos lleve a una solución viable para un método eficaz de diagnóstico del TDAH.

Capítulo 5

Metodología

En este capítulo se describen los pasos que se siguieron para el cálculo de dimensión fractal y entropía de Shannon de cada imagen de resonancia magnética. Con lo que se espera obtener una conexión congruente que permita considerar el programa utilizado una alternativa de diagnóstico del TDAH.

5.1. Base de datos

Los datos utilizados en este trabajo se obtienen de la base de datos existente en el Laboratorio de Recursos y Herramientas de Neuroimagen (NITCR, por sus siglas en inglés), un entorno de conocimiento informático de neuroimagen que cuenta con herramientas y recursos de neurociencia computacional. En dicho sitio web se encuentra el banco de datos del Centro de estudios infantiles de la Universidad de Nueva York. Para la toma de estos datos se hicieron entre una y dos exploraciones de resonancia magnética en estado de reposo. Durante la adquisición, se pidió a los participantes que permanecieran quietos, con los ojos cerrados y que no pensarán en nada de forma sistemáticas y que no se durmieran.

Con esto se obtuvo un Fov, es decir, el campo de visión o el área que se quiere estudiar, de 256 mm y un tamaño de voxel de 1.3 X 1.0 X 1.3 mm.

La base de datos original del Centro de estudios infantiles de la Universidad de Nueva York cuenta con 222 pacientes de los cuales 99 son niños de control, es decir, sin TDAH, 2 niños con TDAH predominante en hiperactividad impulsiva, 44 niños con TDAH predominante con falta de atención y 77 niños con TDAH, presentación combinada. Todos los datos vienen con su correspondiente diagnóstico además de tener información sobre enfermedades neurológicas adicionales. Para este trabajo utilizamos los subgrupos de niños de control y niños con TDAH presentación combinada, y de estos subgrupos tomamos una muestra que cumplirá con los siguientes requisitos: ser niños de género masculino de 7 años de edad, ser diestros y que no presenten enfermedades neurológicas.

De esta manera, la muestra final para la investigación está conformada por 15 sujetos divididos en dos subgrupos, uno de niños de control con 8 pacientes y otro de niños con TDAH presentación combinada con 7 pacientes.

5.2. Análisis de imágenes

Existe evidencia de estudios posteriores que comprueba que la zona del cerebelo es la parte más afectada por el TDAH [59]. Por ello, para poder hacer el análisis de las imágenes primero se eligen tres secciones que se consideran relevantes. La primera sección es la 36/189 del video que se obtiene de la Resonancia Magnética, en esta se observa el cerebelo desde una parte baja del cerebro. La segunda sección, 42/189 del video, se observa el cerebelo desde una parte media del cerebro lo que nos permite verlo de una mejor manera. Por último, la tercera sección, 56/189, se ve solo una parte del cerebelo debido a que se encuentra un poco escondido por los lóbulos.

Estas regiones de interés se extraen usando un programa de procesamiento de imagen digital de dominio público desarrollado por National Institutes of Health (NIH), llamado ImageJ [60]. En este programa se extrae manualmente cada región, de tal manera que sólo se tenga el cerebelo en las tres distintas posiciones para cada sujeto de la muestra, como se observa en la figura 5.1.

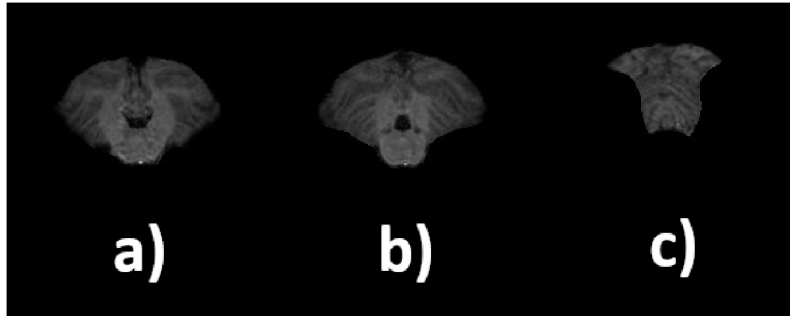


Figura 5.1: Cerebelo segmentado para el análisis. (a)Primera sección, se observa el cerebelo desde una parte baja del cerebro. (b)Segunda sección, se observa el cerebelo desde una parte media del cerebro. (c)Tercera sección, se observa el cerebelo desde una parte alta del cerebro.

Una vez que tenemos la imagen con el corte de interés del cerebelo entonces redigitalizamos las imágenes usando un código de programación escrito en ROOT [61], un entorno de trabajo para el desarrollo de aplicaciones de análisis de datos científicos a gran escala desarrollado por el CERN.

Usando la interfaz TASImage [62], con la cual se puede leer una imagen de un archivo y convertirla en una matriz bidimensional de valores. Visualmente tendremos que para cada bin de la imagen se le asigna una tonalidad de la escala de grises, que dependerá de la intensidad del brillo del mismo bin en la imagen original, lo que hará que el pixel de la imagen normalizada tenga distintas intensidades. No obstante, lo que nos interesa para el análisis es la matriz de valores extraída de la imagen y no tanto la parte visual de la transformación hecha en TASImage, ya que con estos valores y con un par de rutinas programadas en ROOT se podrá calcular la entropía de Shannon y la dimensión fractal de cada sección de interés.

5.3. Cálculo de entropía de Shannon y dimensión fractal

Con las matrices que se obtienen de la transformación de la imagen se calcula la Entropía de Shannon utilizando la ecuación 4.2 del capítulo 4.

$$S = - \sum_{i=1}^n p(i) \text{Log}_2 p(i) \quad (5.1)$$

donde $p(i)$ es el valor de intensidad del i -ésimo bin y n el número total de bins.

Para calcular la dimensión fractal de la imagen se sigue el procedimiento explicado en el capítulo 3 de este trabajo y se utiliza la ecuación 3.2.

$$D = 2 - \frac{\Delta \log[A(\epsilon)]}{\Delta \log[\epsilon]} \quad (5.2)$$

Para el caso de estas imágenes $\epsilon = 0,008$.

Estos cálculos se realizan para cada imagen de la base de datos mediante el uso de rutinas escritas en ROOT.

Capítulo 6

Resultados y discusión

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos del análisis de imágenes que se explicó en el capítulo 5. Los resultados se presentan mediante un gráfico del que se obtendrá información con la que se le podrá dar explicación a datos peculiares así como llegar a conclusiones acerca de la aplicación del análisis de imágenes de resonancia magnética para el diagnóstico del TDAH.

En la gráfica se representan con líneas azules aquellos niños con TDAH mientras que los niños sin TDAH son representados por líneas rojas. Cada marcador representa un sección del cerebelo, es decir, el valor de cada sección para los pacientes sin TDAH se representa con un triángulo mientras que para los pacientes con TDAH es un cuadrado. En el eje vertical se tienen los datos correspondientes a la entropía de Shannon, y en el eje horizontal se encuentran los valores para la dimensión fractal que se obtuvieron mediante el análisis descrito anteriormente.

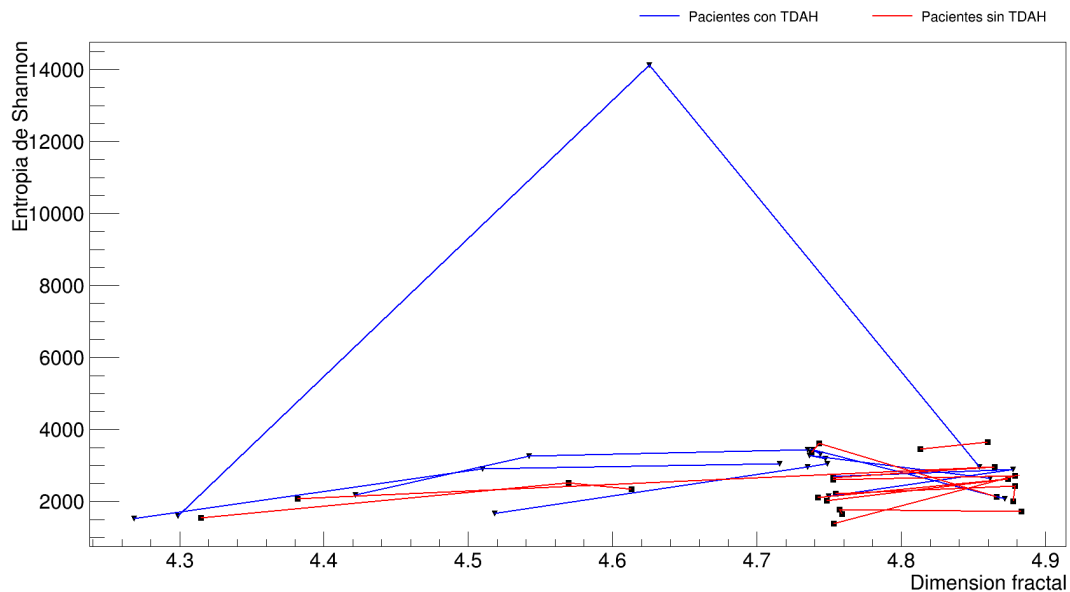


Figura 6.1: Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal. Las líneas en azul representan los datos de los niños con TDAH mientras que las líneas en rojo representan los valores obtenidos para los niños sin TDAH.

Es posible que con el gráfico anterior no se note claramente el comportamiento de los datos de los niños con TDAH y los niños en control. Por ello, se elaboró un gráfico del comportamiento que se tiene con los promedios de estos datos. En este gráfico podemos ver un comportamiento que hay con las secciones 2 de cada grupo y como cambian entre cada sección, que se explicará en los párrafos siguientes.

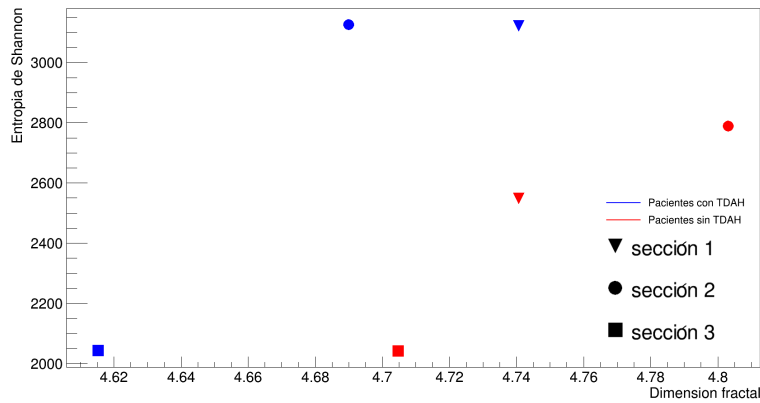


Figura 6.2: Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal de los promedios de cada secciones de los dos subgrupos.

Además para observar mejor el comportamiento de los datos, se analizarán por separado. Primero veremos el comportamiento de los pacientes sin TDAH mediante cuatro gráficos, uno en el que estarán las tres secciones y otros tres gráficos, cada uno con una sección de interés de todos los pacientes. Se hará lo mismo para los pacientes con TDAH.

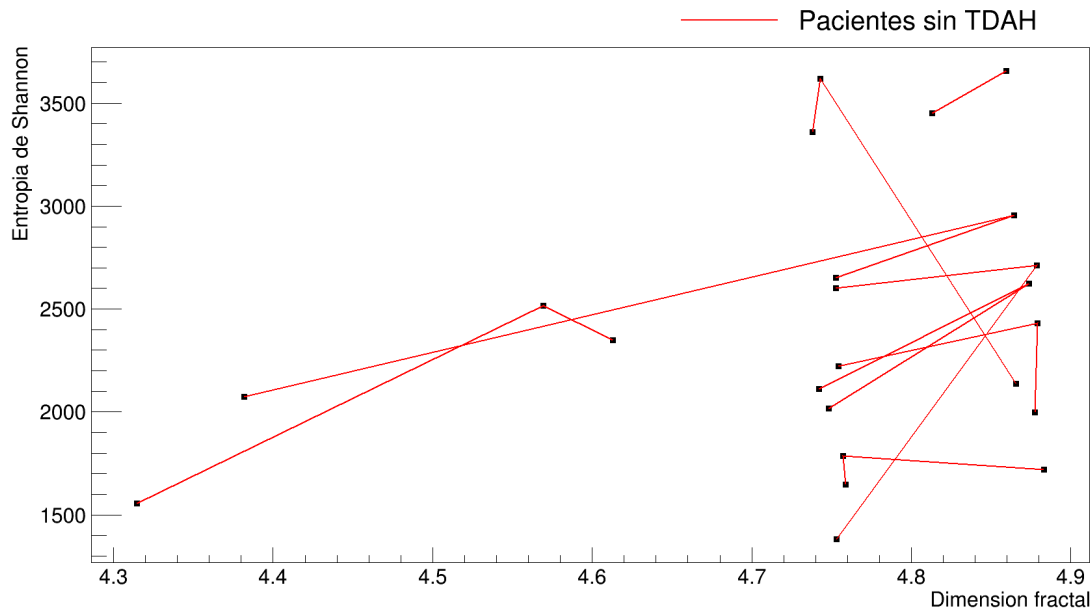


Figura 6.3: Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal de pacientes sin TDAH. Se muestran los valores de las tres secciones de interés pertenecientes a los pacientes sin TDAH.

De la gráfica 6.1 se puede observar que para la mayor parte las líneas la dimensión fractal está entre los valores 4.74 y 4.88, aproximadamente. La mayor parte de la muestra de los niños que no tienen TDAH están dentro de este rango de valores respecto a dimensión fractal, lo que puede indicar que este rango es importante para determinar si un niño está en control.

Existen dos casos fuera del rango, en uno se observa que solo una sección de interés sale del rango en el que todos los demás están y en el otro caso esto todas las secciones están con valores diferentes al resto de la muestra, esto se debe a que la intensidad de los bins de estas imágenes es menor a la intensidad de los bins de las imágenes del resto de la muestra lo que hace que el valor en la dimensión fractal cambie.

Otro punto importante a ver en las gráficas siguientes es el comportamiento de las secciones. Las gráficas se muestran en orden creciente desde la sección 1 hasta la 3, también tienen un marcador distinto para cada paciente y de esta forma poder encontrarlo con facilidad a lo largo de los gráficos.

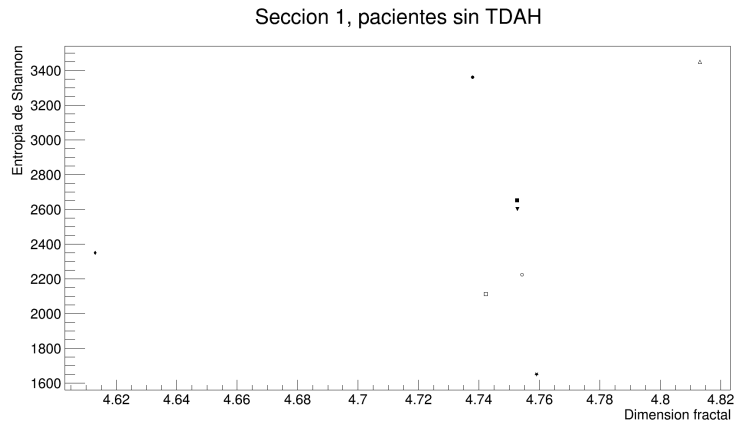


Figura 6.4: Gráfica de la sección 1 de los pacientes en control. Los marcadores en esta gráfica denotan los valores de la sección 1 de los pacientes en control.

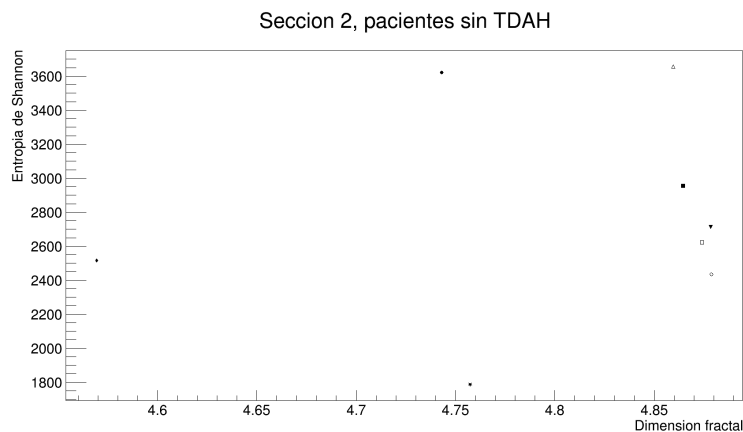


Figura 6.5: Gráfica de la sección 2 de los pacientes en control. Los marcadores en esta gráfica denotan los valores de la sección 2 de los pacientes en control.

En la secuencia de estos gráficos se observa que de la sección 1 a la sección 2 hay un aumento

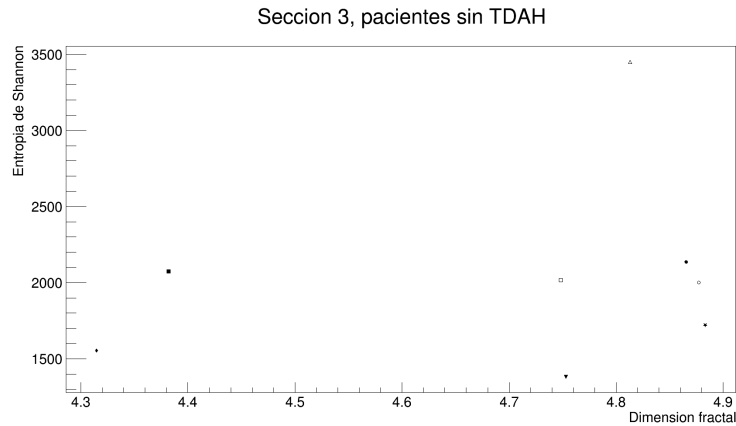


Figura 6.6: Gráfica de la sección 3 de los pacientes en control. Los marcadores en esta gráfica denotan los valores de la sección 3 de los pacientes en control.

en el valor de la entropía de Shannon lo que quiere decir que la imagen en esta sección crece, o lo que es lo mismo, el cerebelo de estos niños se hace grande en la sección media, lo que concuerda con la manera en la que fue segmentada la imagen. Además estos mismos pacientes se encuentran a la derecha del 4.75 respecto a dimensión fractal en la sección dos, a excepción de los casos mencionados anteriormente.

Respecto a la sección 3 se puede ver una disminución en el valor de la entropía de Shannon comparándolo con la sección 2, lo que corresponde a lo observado en la imagen original que se segmentó.

Para el grupo de niños con TDAH tenemos la siguiente gráfica en la que están los resultados de la entropía de Shannon y dimensión fractal. En este grupo también veremos el comportamiento de cada sección en los siguientes gráficos.

En el caso de los niños con TDAH el comportamiento es más complicado ya que existe un caso especial que comentaremos más adelante y tres que están dentro del rango de valores de los niños sin TDAH. Esto nos hizo examinar nuevamente las imágenes originales y descubrimos que en el caso de los que tres que, por decirlo de alguna forma, no corresponden al rango donde están los otros tres pacientes con TDAH es debido a que el tamaño del cerebelo en la imagen original se ve similar a las imágenes de los niños sin TDAH lo que hace hacer que los valores de la entropía de Shannon y la dimensión fractal sean similares a los resultados de las imágenes de los niños sin TDAH.

Estos gráficos vemos que hay imágenes que salen del rango de valores de los niños sin TDAH, estas imágenes comparten que la entropía de Shannon en la sección 2 es más pequeña que las secciones 1 y 3, lo que podría decirnos que esta sección no crece de igual manera que la sección 2 en los niños sin TDAH, que coincidiría con los estudios que mencionamos en el capítulo 1 de este trabajo.

También se observa que hay una imagen que sobresale en el valor de la entropía de Shannon, que corresponde a la sección 2. Esto sucede porque la imagen original correspondiente a esta sección se puede ver no tan definida en el perímetro del cerebelo, como se observa en la Figura 6.11, lo que hace que el valor de la entropía se eleve. Se puede comparar esta imagen con la que se encuentra abajo que es de una paciente que no tiene valores altos como la que describimos antes.

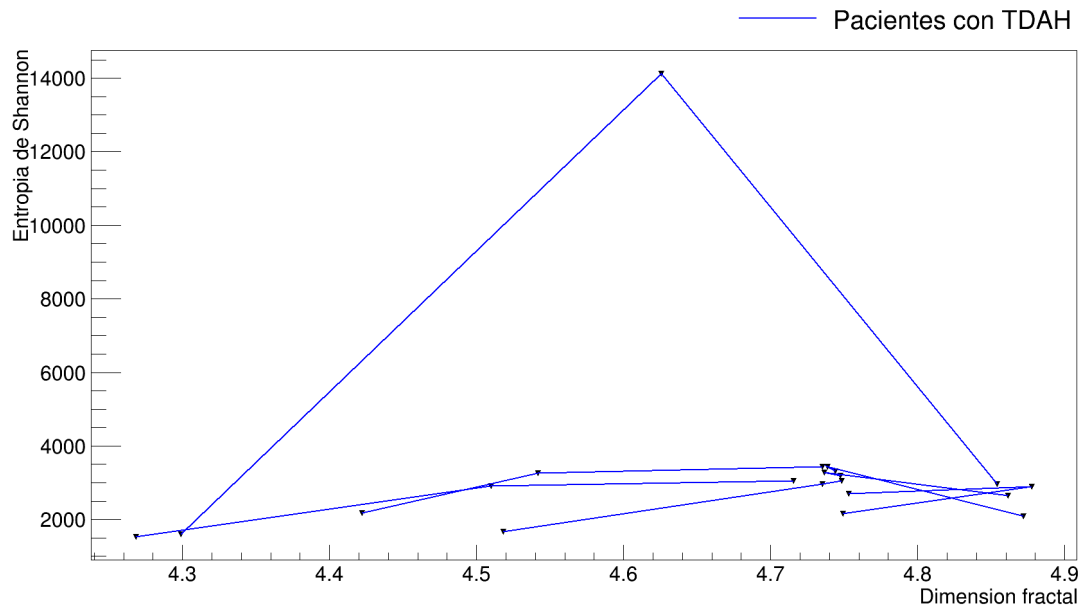


Figura 6.7: Gráfica de entropía de Shannon y dimensión fractal de pacientes con TDAH. Se muestran los valores de las tres secciones de interés pertenecientes a los pacientes con TDAH.

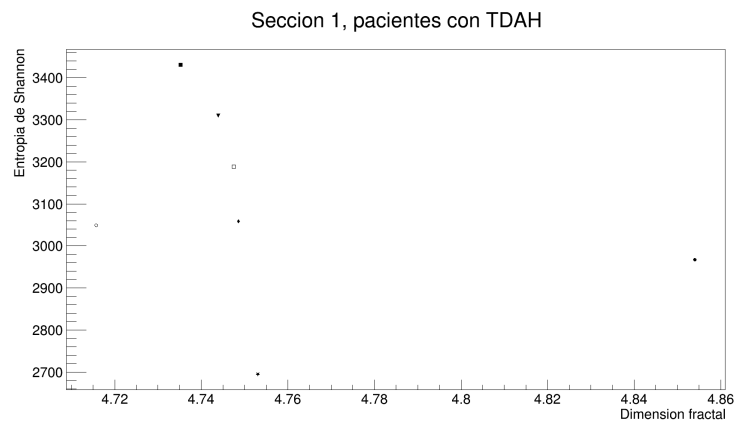


Figura 6.8: Gráfica de la sección 1 de los pacientes con TDAH. Los marcadores en esta gráfica denotan los valores de la sección 1 de los pacientes con TDAH.

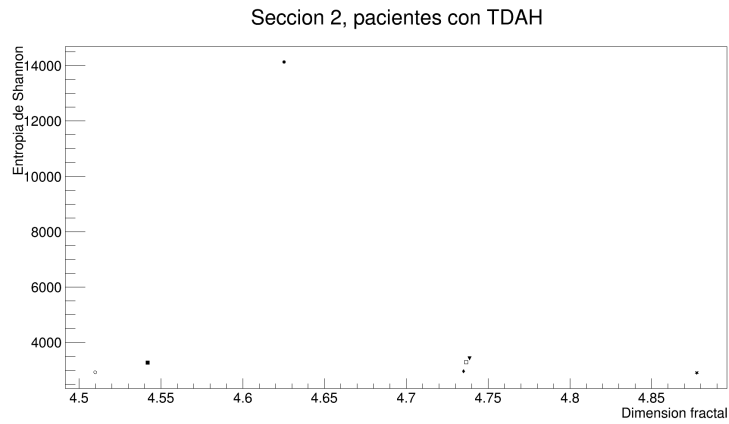


Figura 6.9: Gráfica de la sección 2 de los pacientes con TDAH. Los marcadores en esta gráfica denotan los valores de la sección 2 de los pacientes con TDAH.

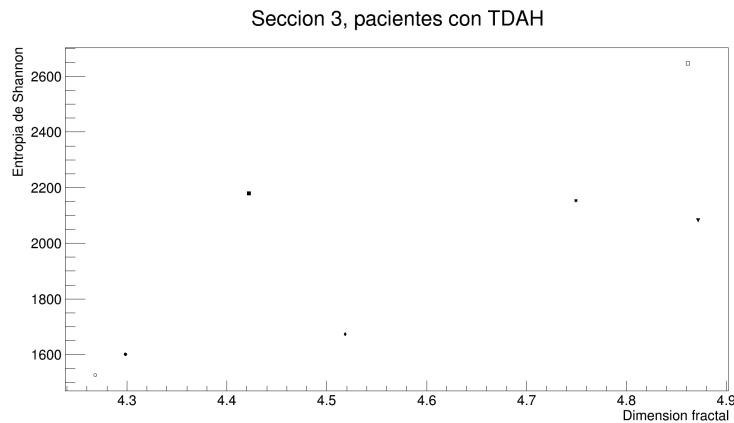


Figura 6.10: Gráfica de la sección 3 de los pacientes con TDAH. Los marcadores en esta gráfica denotan los valores de la sección 3 de los pacientes con TDAH.

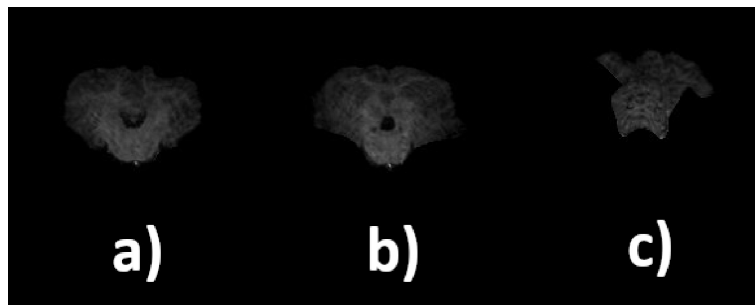


Figura 6.11: Imagen con valores altos de entropía de Shannon en la sección 2. (a)Primera sección, se observa el cerebelo desde una parte baja del cerebro. (b)Segunda sección,se observa el cerebelo desde una parte media del cerebro. (c)Tercera sección, se observa el cerebelo desde una parte alta del cerebro.

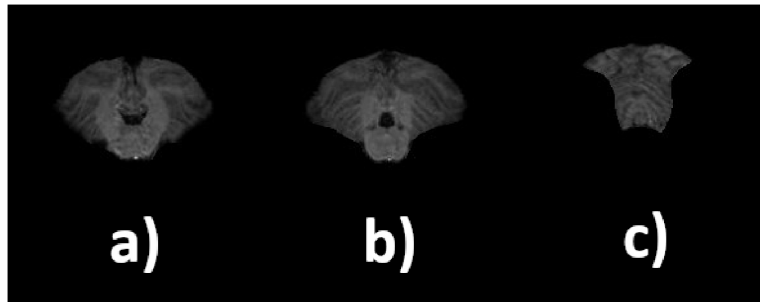


Figura 6.12: Imagen con valores normales de entropía de Shannon. (a)Primera sección, se observa el cerebelo desde una parte baja del cerebro. (b)Segunda sección, se observa el cerebelo desde una parte media del cerebro. (c)Tercera sección, se observa el cerebelo desde una parte alta del cerebro.

Capítulo 7

Conclusiones

Usando las imágenes obtenidas mediante la técnica de resonancia magnética de niños en control y niños con TDAH ubicadas en la base de datos del Centro de estudios infantiles de la Universidad de Nueva York se pudieron segmentar tres secciones que se consideraron interesantes observar para este trabajo, y que tienen conexión con los resultados de diversas investigaciones en las que se indica que el cerebelo, entre otras partes del cerebro, de los pacientes con TDAH es más pequeño que el cerebelo de las personas que no padecen el trastorno.

Las secciones segmentadas son: sección 1, en esta sección se puede ver el cerebelo desde una parte baja del cerebro. Sección 2, se observa el cerebelo completamente desde un corte medio. Sección 3, el corte se realiza desde una parte alta del cerebro. Estas imágenes se obtuvieron mediante el uso de ImageJ, un programa de procesamiento de imagen digital de dominio público. Ya que se tienen estos tres cortes importantes se procede a obtener valores de intensidad de cada bin perteneciente a cada sección de interés del cerebro de los pacientes. Cuyos valores se consiguieron a través del uso de ROOT y su interfaz TASImage.

Usando dicha interfaz se pudo transformar la imagen obtenida de la técnica de resonancia magnética y convertirla en una matriz cuyas entradas estaban conformadas por los valores de la intensidad de cada bin de la imagen original, siguiendo este proceso para cada una de las tres secciones de interés de cada paciente.

Una vez que obtuvimos todas las matrices con los valores de intensidad de cada bin, se usaron rutinas programadas para obtener los valores de entropía de Shannon y dimensión fractal de cada imagen con sus tres secciones de interés.

Posteriormente con estos valores se realizaron gráficos en los que se puede observar cierta relación entre los valores obtenidos de la muestra. Estos gráficos se muestran en el capítulo de Resultados.

Del análisis de imágenes por resonancia magnética de niños con TDAH y niños de control fue que en el caso de niños sin TDAH tienen valores más parecidos entre sí en dimensión fractal y un valor más alto en entropía de Shannon en la sección 2 a comparación con sus propias secciones 1 y 3, y con la sección 2 del grupo de niños con TDAH.

Como se menciona anteriormente, también se pudo ver que en los niños sin TDAH hubo un crecimiento respecto a la entropía de Shannon en la sección 1 a la sección 2, para luego decrecer hacia la sección 3, lo que es acorde a la segmentación hecha en las imágenes. Mientras que para los niños con TDAH se observa que de la sección 1 a la sección 2 el valor de la entropía de Shannon se

reduce, para luego decrecer una vez más de la sección 2 a la sección 3. Que el valor de la entropía de Shannon de la sección 2 a la sección 3 es lo que se espera ya que la segmentación hecha para estas secciones esta hecha de esta manera, es decir, en la imagen original la sección 2, por ser el corte medio donde se puede ver todo el cerebelo, es más grande que la sección 3, que es donde se observa el cerebelo desde una parte alta del cerebro y un tanto tapado por otras secciones de alrededor lo que hacer ver la parte del cerebelo más pequeño que en la sección 2. Respecto al decrecimiento del valor de la entropía de Shannon de la sección 1 a la sección 2, puede estar relacionado con el crecimiento diferente de los cerebelos de los pacientes con TDAH.

El crecimiento en el valor de estas secciones en entropía de Shannnon es importante ya que indica que existe una diferencia entre los cerebelos de los niños con TDAH de los que no lo padecen.

Con la imagenes de los niños con TDAH es algo más complicado ya que se pudo encontrar una relación en solo tres pacientes lo que puede no ser suficiente para tener una clara conexión entre ellos. Además de un caso en el que una imagen obtiene un alto valor de entropía de Shannon debido a lo difuso que se veía la imagen original.

También se observó un rango de valores de dimensión fractal entre los que se encuentran los pacientes sin TDAH, con excepción de los casos especiales explicados en el capitulo anterior. De igual manera para los pacientes con TDAH aunque estos fueron menos pacientes comparados con el grupo anterior lo que puede hacer no tan clara la relación.

En este trabajo se obtuvieron resultados interesantes que dan un indicio del método utilizado para ser usado para el diagnostico del TDAH. Sin embargo, al ser una muestra tan pequeña no es posible decir desde ahora que se puede usar. Lo que sí se puede hacer es seguir probando el procedimiento con una muestra mayor y extenderlo a más presentaciones del TDAH así como a pacientes que no solo tengan este trastorno sino que además padezcan de otras enfermedades neurológicas. Incluso es posible hacer análisis estadístico para obtener más información sobre estos datos y su compartimiento lo que podría ayudar a encontrar patrones y tendencias sobre estos.

Además de cuidar la calidad de la imagen para obtener el menor porcentaje de casos especiales como los que se presentaron en la muestra utilizada en este trabajo y que fueron explicados en el capítulo posterior. El crecimiento en el valor de estas secciones en entropía de Shannnon es importante ya que indica que existe una diferencia entre los cerebelos de los niños con TDAH de los que no lo padecen.

Apéndice A

Curva de Koch

Se puede construir un tipo de figuras fractales siguiendo el siguiente ejemplo.

Tomemos un triángulo equilátero cualquiera (Figura 7(a)) al que se le denominará iniciador. Divídase cada lado en tres partes iguales. En las partes intermedias de cada lado añádanse dos lados de un triángulo equilátero cuyo lado sea igual a la tercera parte del lado original. Se obtiene así la figura 7(b). Enseguida, divídase otra vez cada uno de los lados de la figura así formada en tres partes iguales, y en cada parte intermedia añádanse dos lados de un triángulo equilátero cuyo lado sea igual a la longitud resultante. Se encuentra así la forma mostrada en la figura 7(c). Si se continúa indefinidamente este procedimiento se encontrará una forma parecida a la mostrada en la Figura(d).

Esta figura es un fractal y, como veremos a continuación, su perímetro tiene longitud infinita. Analicemos con un poco de detalle el perímetro de estas figuras. Supongamos que el lado del triángulo iniciador de la figura 7(a) sea igual a 1 (en cualquier unidad). El perímetro del triángulo original, que es igual a la suma de las longitudes de sus lados, es entonces igual a 3. Por construcción, cada línea recta de la Figura 7(b) tiene longitud $\frac{1}{3}$. Por tanto, dado que hay 12 líneas rectas de este tamaño, el perímetro de la Figura 7(b) es $12 * (\frac{1}{3}) = 4$. Que es un perímetro mayor al original que es 3. Con la Figura (c). Cada línea recta de esta figura tiene $\frac{1}{9}$ de longitud. En vista de que hay 48 de estas líneas, su perímetro es $48 * (\frac{1}{9}) = 5.333$, mayor que los dos perímetros anteriores. Podemos decir que la sucesión de valores de los perímetros va creciendo. La causa de que crezca es clara, ya que de un paso al otro el número de líneas rectas aumenta más rápidamente de lo que disminuye la longitud de cada línea recta. De hecho, en cada paso de la construcción el número de líneas se multiplica por el factor 4, mientras que la longitud de cada línea disminuye 3 veces. Por lo tanto, el perímetro se multiplica, de un paso al otro, por el factor $4 * (\frac{1}{3}) = 1.333$, que es un número mayor que 1. Si el número de pasos es infinito, el perímetro de la figura así formada también resulta ser infinito [46].

La curva de la Figura 7(d) se llama curva de Koch. También se puede ver que si comparamos las figuras que se forman en dos construcciones sucesivas, ambas tienen la misma estructura. Un objeto que presenta la misma estructura al cambiársele indefinidamente la escala de observación recibe el nombre de fractal. Por lo tanto, la curva de Koch, así como la bahía, son fractales.

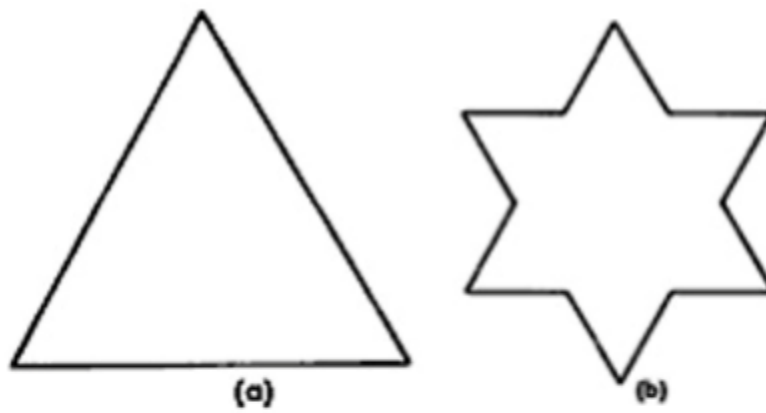


Figura 7. Pasos que siguen para construir el fractal llamado curva de Koch.

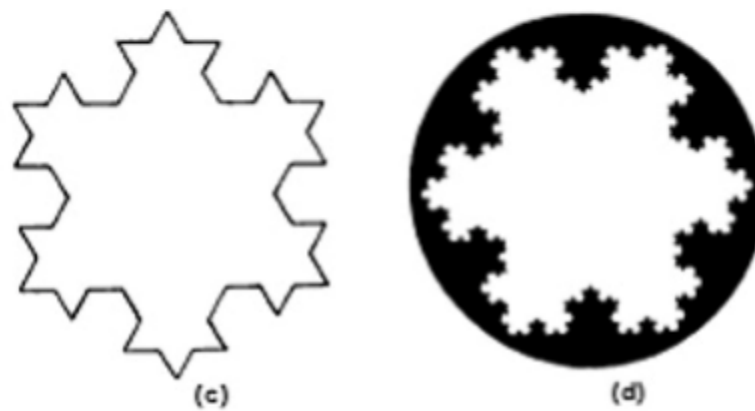


Figura A.1: Sucesión para construir una curva de Koch.

Bibliografía

- [1] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, v ed., 2013.
- [2] G. Polanczyk, M. S. de Lima, B. L. Horta, J. Biederman, and L. A. Rohde, “The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis,” *The American Journal of Psychiatry*, vol. 164, pp. 942–948, June 2007.
- [3] O. Herreros, B. Rubio, F. Sánchez, and R. Gracia, “Etiology of ADHD: A Review,” *Rev Psiquiatr Infanto-Juv*, vol. 19, no. 1, 2002.
- [4] A. Crichton, *An inquiry into the nature and origin of mental derangement*. London: Printed for T. Cadell, Junior, and w. Davies, in The Strand, 1798.
- [5] H. Hoffmann, *Struwwelpeter*. Rütten and Loening Verlag, Fráncfort del Meno, 1845.
- [6] G. F. Still, “Some abnormal psychical conditions in children,” *Lancet*, vol. 1, pp. 1008–1168, 1902.
- [7] L. A. Hoffman and J. A. Vilensky, “Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic,” *Brain*, vol. 140, pp. 2246–2251, July 2017.
- [8] A. F. Tredgold, *Mental deficiency: AMENTIA*. London: BAILLIERE, TINDALL AND COX, 1908.
- [9] D. Sabatino and H. Cramblett, “Behavioral sequelae of California encephalitis virus infection in children,” *Developmental Medicine and Child Neurology*, no. 10, pp. 331–337, 1968.
- [10] M. Bax and R. Mackeith, “Minimal cerebral dysfunction,” *Little Club Clinics in Developmental Medicine*, no. 10, 1963.
- [11] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vol. 2. American Psychiatric Association, dsm-iii ed., 1968.
- [12] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. No. 3, American Psychiatric Association, dsm-iii-r ed., 1987.
- [13] OMS, *Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico*. 1992.
- [14] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. No. 4, American Psychiatric Association, dsm-iv ed., 1994.
- [15] OMS, *Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico*. 11 ed., 2018.
- [16] P. C. Lino, “Conocimientos, creencias y actitudes en padres mexicanos acerca del trastorno por déficit de atención con hiperactividad,” *Salud Mental*, vol. 34, no. 2, p. 155, 2011.

- [17] J. Artigas-pallares, M. Guitart, and E. Gabau-Vila, "Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo," *Revista de Neurología*, 2012.
- [18] B. V. den Bergh and A. Marcoen, "High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8 and 9 years old,"
- [19] J. Quintero and C. Castaño, "Introducción y etiopatogenia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad," *Pediatría Integral*, 2014.
- [20] F. Aboitiz, T. Ossadón, and F. Zamorano, "Balance en la cuerda floja: la neurobiología del trastorno por déficit atencional e hiperactividad," *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 23, Septiembre 2012.
- [21] J. Perri, "Estimulantes de prescripción médica," *Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos*, 2018.
- [22] F. Mulas, "Anatomía cerebral y neuroimagen funcional en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad," *Red Cenit*, 2015.
- [23] R. Lavigne and J. Romero, "Modelo Teórico del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad I: Definición Operativa," *Electronic Journal of Research in Educational Psychology*, 2010.
- [24] A. Díez, A. Figueroa, and C. Soutullo, "Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato," *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 2006.
- [25] A. Lora, "El tratamiento del niño y adolescente con TDAH en Atención Primaria desde el punto de vista de la evidencia," *REv Pediatr Aten Primaria*, 2006.
- [26] R. Damadian, "Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance," *SCIENCE*, 1971.
- [27] N. Waksman and A. Saucedo, "Breve historia de la Resonancia Magnética Nuclear: desde el descubrimiento hasta la aplicación en imagenología," *Educ. quím*, 2019.
- [28] S. Goudsmit and G. Uhlenbeck, "Spinning electrons and the structure of spectra," *Nature*, 1926.
- [29] I. Rabi, S. Millman, P. Kusch, and J. Zacharias, "The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. the magnetica moments of Li," *Phys. Rev.*, 1939.
- [30] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound, "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid.," *Physical Review*, 1946.
- [31] F. Bloch, W. W. Hansen, and M. Packard, "Nucler Induction," *Physical Review*, 1946.
- [32] E. L. Hann *Physical Review*, 1950.
- [33] J. T. Arnold, S. S. Dharmatti, and M. E. Packard, "Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds," *Journal of Chemical Physics*, 1951.
- [34] E. Odeblad and G. Lindstrom, "Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biological samples," *Acta Radiol*, 1955.
- [35] R. Damadian, "Tumor detection by nuclear magnetic resonance," *Science*, 1971.
- [36] R. Damadian and M. Goldsmith, "NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body," *Physiol. chem. Phys.*, 1977.

- [37] P. Lauterbur, "Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance," *Nature*, 1973.
- [38] M. P. David, J. Millet, F. Castells, L. Martí, and M. E. Brummer, "Surcando el espacio-k para mejorar la imagen por resonancia magnética," *ELSEVIER*, 2004.
- [39] R. Ernst and W. A. Anderson, "Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance," *Review of Scientific Instruments*, 1966.
- [40] B. de Celis and J. Suárez, "Estudio de diagnóstico entre niños con TDAH y niños control por medio del análisis Wavelet," *Tesis de licenciatura BUAP*, 2014.
- [41] P. A. Rinck, *Magnetic Resonance in Medicine*. European Magnetic Resonance Forum, 2018.
- [42] J. S. Rigden, "Quantum states and precession: The two discoveries of NMR," *Rev. Mod. Phys.*, 1986.
- [43] S. Geijo, C. Imaz, J. Coullaut, and G. Cabus, "Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y cerebelo," *Revista de psiquiatría infanto-juvenil*, 2010.
- [44] B. Mandelbrot, *Fractal Geometry of Nature*. Times Books, 1982.
- [45] B. Mandelbrot, "How Long Is the Coast of Britain Statical Self-Similarity and Fractional Dimension," *Science New Series*, vol. 156, May 1967.
- [46] E. Braun, *Caos, fractales y cosas raras*. Fondo de cultura economica, 1996.
- [47] O. Byrne, *The Elements of Euclid*. TASCHEN, 2017.
- [48] E. Cadenas and L. Bejar, "La dimensión fractal del viento," *Ciencia Nicolaita*, 2020.
- [49] J. W. Byng, N. F. Boyd, E. Fishell, R. A. Jong, and M. J. Yaffe, "Automated analysis of mammographic densities," *iop science*, 1996.
- [50] G. Ivorra, "Cálculos de la dimensión fractal de objetos 3D," *Universidad de Alicante*, 2017.
- [51] A. Velasco, J. O. Rodriguez, E. G. Ordonez, S. E. Prieto, G. Forero, and L. Mendez, "Caracterización fractal de ventrículos cerebrales normales en imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2," *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2017.
- [52] T. Contreras, O. Morales, B. Trueba, R. Tejeida, and A. Balankin, "Análisis fractal de la epilepsia," *Científica*, 2009.
- [53] A. Dominguez and D. Alvarado, "Comportamiento fractal espacial en la expansión de la distribución del flujo sanguíneo cerebral en Alzheimer," *Rev Cubana Invest Biomed*, 2011.
- [54] R. Barzanallana, "Biografía de Claude Shannon," *Universidad de Murcia*, 2016.
- [55] F. Cuartero, "Vannevar Bush: la ciencia, una frontera sin límites," *El País*, 2012.
- [56] M. P. Gutiérrez, "Teoría matemática de la comunicación y teoría semántica de la información," *Universidad Complutense de Madrid*, 1999.
- [57] C. Shannon, "Teoría de la comunicación de los sistemas secretos," *Bell System Technical Journal*, 1949.
- [58] C. Shannon, "Programming a computer for playing chess," *Philosophical Magazine*, 1950.
- [59] D. Fernandez, A. Fernández, J. M. Garcia, and D. Quiñones, "Neuroimagen en el trastorno por deficit de atencion/hiperactividad," *Revista de Neurología*, 2010.

- [60] M.D.Abramoff, P.J.Magalhaes, and S.J.Ram, "Image Processing with ImageJ," *Biophotonics International*, 2004.
- [61] *CERN Staff (s. f.). ROOT Data Analysis Framework.*
- [62] *CERN Staff (s. f.). ROOT Data Analysis Framework TASImage.*