

CARACTERIZACIÓN DE LA REGIÓN CORTICO-TALÁMICA POR ANISOTROPÍA FRACCIONAL POR IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Héctor Ramírez Flores^a, Pilar Dies^b, Eduardo Barragan^b, Silvia S. Hidalgo Tobón^{a,b},

^aUniversidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Departamento de Física, Ciudad de México, México. cbi2112017279@xanum.uam.mx, shid@xanum.uam.mx

^bHospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Imagenología, Ciudad de México, México

RESUMEN

La imagenología por Resonancia Magnética (IRM) es una herramienta que permite visualizar los tejidos del cuerpo humano in vivo sin la necesidad de una intervención médica invasiva, con el uso de radiaciones no ionizantes. Una de sus técnicas conocida como Imagen por Tensor de Difusión (DTI) ha abierto la puerta para obtener un mayor conocimiento del cerebro humano, no solo desde el punto de vista anatómico, sino de su funcionalidad.

Lo que permite visualizar esta técnica es el movimiento browniano de las moléculas extracelulares de agua a lo largo del tejido cerebral, con lo que se puede obtener información valiosa de la microestructura biológica a partir de ciertos parámetros de difusión como la Anisotropía Fraccional (FA) y el Coeficiente de Difusión Aparente (ADC).

El sistema Cortico-Talámico es una unidad funcional cerebral compuesta por fibras nerviosas que conectan el tálamo con la corteza cerebral. Estas conexiones neuronales unen a los núcleos talámicos con áreas funcionales de la corteza cerebral (lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo occipital y lóbulo temporal). Al obtener los parámetros de difusión se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson para ambos parámetros correlacionando los parámetros de difusión con la edad de 20 niños, resultando una correlación positiva entre el FA y una correlación negativa para el ADC. Con lo que los procesos biológicos asociados con el desarrollo neurológico afectan estos parámetros aumentando el FA y disminuyendo el ADC respectivamente. Estos parámetros pueden usarse para encontrar un biomarcador por edades que permita la caracterización y detección temprana de enfermedades neurológicas asociadas a este sistema funcional.

Palabras claves: difusión, resonancia magnética, neurología

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging (MRI) is a tool that allows the tissues of the human body to be visualized in vivo without the need for invasive medical intervention, with the use of non-

ionizing radiation. One of his techniques known as Diffusion Tensor Imaging (DTI) has opened the door to obtain a greater knowledge about the human brain, not only from the anatomical point of view, but also of its functionality.

This technique visualizes the Brownian movement of extracellular water molecules throughout brain tissue [1], with which valuable information on the biological microstructure can be obtained from diffusion parameters such as Fractional Anisotropy (FA) and the Apparent Diffusion Coefficient (ADC).

The Cortico-Thalamic system is a functional brain unit made up of white matter fibers that connects the thalamus to the cerebral cortex. These neural connections link the thalamic nuclei with functional areas of the cerebral cortex (frontal lobe, parietal lobe, occipital lobe, and temporal lobe). When obtaining the diffusion parameters, a Pearson correlation coefficient was obtained for both parameters, correlating the diffusion parameters with the age of 20 children, resulting in a positive correlation between the FA and a negative correlation for the ADC. Thus, the biological processes associated with neurological development affect these parameters, affecting FA and decreasing ADC, respectively. These parameters may allow finding a biomarker by age that allows the characterization and early detection of neurological diseases associated with this functional system.

Key words: Diffusion, magnetic resonance imaging, neurology

1. INTRODUCCIÓN

La difusión es un proceso de transporte de materia que se da en la naturaleza que resulta en la mezcla de partículas o moléculas sin la necesidad de un movimiento a granel, no debe ser confundido con los procesos de transporte de materia como la convección o dispersión.

La ley física que explica este fenómeno se basa en la ley de Fick (1.1), que relaciona el flujo de difusión con cualquier diferencia de concentración a través de la relación

$$\vec{J} = -D\nabla C \quad (1.1)$$

donde \vec{J} es el flujo neto de una partícula, C es la concentración de la partícula y D es el llamado coeficiente de difusión que es una propiedad intrínseca del medio y su valor se ve afectado por el tamaño de las moléculas que se difusan, su temperatura y las propiedades microestructurales del medio [3]. La sensibilidad del coeficiente de difusión sobre la microestructura local se puede usar para describir las propiedades físicas de un tejido biológico.

La ecuación (1.1) implica que, si la temperatura o el gradiente de concentración se desvanecen, no habría difusión, sin embargo, experimentos que involucran al movimiento Browniano [4] indican que el proceso de difusión aún está presente bajo estas condiciones.

Albert Einstein usando un marco probabilístico para describir el movimiento de un ensamble de partículas que experimentan difusión, logró unificar la ley de Fick con el

movimiento Browniano. Einstein usó una “distribución de desplazamiento” que cuantifica la fracción de partículas que van a través de cierta distancia en un tiempo de referencia. Usando la distribución de desplazamiento Einstein derivó la relación entre el desplazamiento medio cuadrático del ensamble de partículas caracterizando su movimiento Browniano y el coeficiente de difusión clásico, D , descrito por la ley de Fick [5], dada por la relación

$$\langle x^2 \rangle = 2D\Delta \quad (1.2)$$

donde $\langle x^2 \rangle$ es el desplazamiento medio cuadrático, durante un tiempo de difusión Δ , y D es el coeficiente de difusión clásico que aparece en (1.1).

La Imagenología por Resonancia Magnética está basada en la interacción de los protones de los núcleos de los átomos de Hidrógeno con campo magnéticos, que provocan que precisen con una frecuencia angular conocida como frecuencia de Larmor (1.3).

$$\vec{\omega} = \gamma \vec{B}_0 \quad (1.3)$$

donde \vec{B}_0 es el campo magnético externo constante, γ es un constante giro magnética cuyo valor depende del núcleo que se estudie. Para que la MRI sea sensible a la difusión, la homogeneidad del campo magnético externo se varía linealmente por un pulso de campo magnético o gradiente de campo (G). Como la precesión es proporcional a \vec{B}_0 , los protones comienzan a procesar a diferentes frecuencias (1.4), lo que resulta en la dispersión de la fase y la pérdida de la señal. Otro pulso de gradiente se aplica en la misma magnitud, pero con una dirección opuesta para recuperar la misma frecuencia de precesión. El reenfoque no será perfecto para los protones que se han movido durante el intervalo de tiempo entre los pulsos, y la señal medida de MRI se reduce.

$$\vec{\omega}(\mathbf{r}(t)) = -\gamma \vec{B}_0 + \mathbf{G}_r(t) \quad (1.4)$$

Entonces al implementar una serie de pulsos magnéticos es posible obtener una pérdida de la señal de los espines que se difuminan a través de la materia blanca del cerebro expresada por

$$\mathbf{S} = \mathbf{S}_0 e^{-bD} \quad (1.5)$$

donde S_0 es la señal obtenida sin la aplicación de los gradientes, b es proporcional al cuadrado de la magnitud del gradiente y D es el coeficiente de difusión descrito por (1.2).

A partir de este coeficiente de difusión D se crea un tensor o matriz de 3x3 (1.6) para cada voxel de la imagen, al aplicar pulsos gradientes en al menos 6 diferentes direcciones no-colineales, la dirección principal de la difusión está caracterizada por el eigenvector principal de dicho tensor, con lo que, con un post-procesamiento se le aplica una codificación de colores al eigenvector principal de difusión, este post procesamiento es

conocido por tractografía y con ella es posible crear un mapa tridimensional de los tractos de materia blanca del cerebro humano.

$$\bar{\mathbf{D}} = \begin{pmatrix} \mathbf{D}_{xx} & \mathbf{D}_{xy} & \mathbf{D}_{xz} \\ \mathbf{D}_{yx} & \mathbf{D}_{yy} & \mathbf{D}_{yz} \\ \mathbf{D}_{zx} & \mathbf{D}_{zy} & \mathbf{D}_{zz} \end{pmatrix} \quad (1.6)$$

a partir de los eigenvalores de (1.6) se encuentran las expresiones para los parámetros de difusión, como lo son la FA (1.7) y el ADC (1.8) respectivamente. El valor de FA mide el grado de anisotropía de la difusión y puede obtener un valor escalar de entre 0 y 1, el valor de 0 indica que la difusión es isotrópica, es decir, es la misma en cualquier dirección, mientras que si obtiene el valor de 1, significa que la difusión es totalmente anisotrópica o bien la difusión solo tiene lugar hacia una dirección y está totalmente restringida hacia cualquier otra dirección. El valor de ADC es una medida de la magnitud de la difusión dentro de los tejidos, sus unidades son [mm²/s]. Esta técnica permite caracterizar la difusión de las moléculas extracelulares de agua y debido a que la difusión se ve afectada por la geometría estructural de su ambiente, es posible obtener información de dicha estructura de forma no invasiva in vivo.

$$\text{FA} = \frac{\sqrt{3}}{2} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (1.7)$$

$$\text{ADC} = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right) \quad (1.8)$$

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para este trabajo se utilizó un equipo PHILIPS de 1.5 T, con una secuencia de pulsos Fast Echo Planar Diffusion Weighted Imaging que cubren todo el cerebro, TR=7711s, Echo train length 63, ángulo de giro de 90, matriz de adquisición 124x124, 15 direcciones de gradientes no-colineales, con supresión de grasa, 2mm de gap, antena de RF de 8 canales de cráneo con tecnología SENSE, se realizó un post-procesamiento para la corrección de corrientes espurias con el software FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Para caracterizar los tractos funcionales, obtenidos a partir de imágenes de resonancia magnética de 20 niños sanos que se sometieron al estudio de forma voluntaria con edades de entre 6 y 16 años de edad con una edad media de 12.5 años, se usó el software MedInria (<https://med.inria.fr>) siguiendo la literatura [6]. Se analizó la anisotropía fraccional (FA) y los coeficientes de difusión aparente (ADC). Se realizó la estadística de los resultados con el software SPSS (www.ibm.com/mx-es/analytics/spss-statistics-software) buscando un coeficiente de correlación entre los parámetros de difusión y la edad de los niños. El estudio fue autorizado por los comités de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Para lograr segmentar el sistema (C-T) con el software MedInria se colocó una ROI en el Tálamo en ambos hemisferios cerebrales en el corte axial como se puede observar en la

Figura 1, pues el algoritmo de seguimiento se asegura de seguir a través del cerebro solo los tractos que sean seleccionados con este ROI y poder separar los tractos de interés.

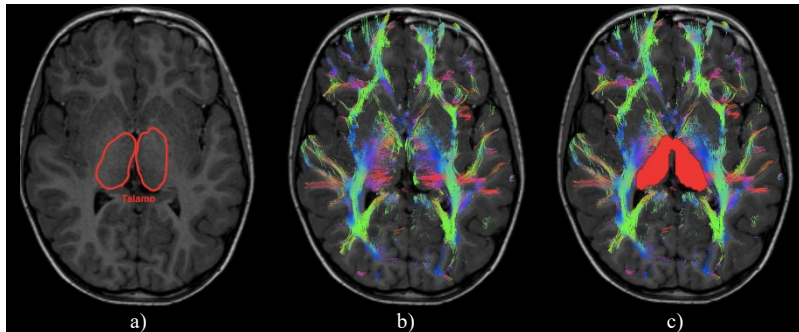


Figura 1. Segmentación del Tálamo, a) vista anatómica axial del tálamo de ambos hemisferios, b) tratos del corte axial y c) ROI sobre los tractos del tálamo

Posteriormente se colocó otra ROI sobre la corteza cerebral para que el algoritmo siguiera los tractos que pasan por el tálamo y se dirigieran hacia la corteza cerebral como se muestran en la Figura 2.

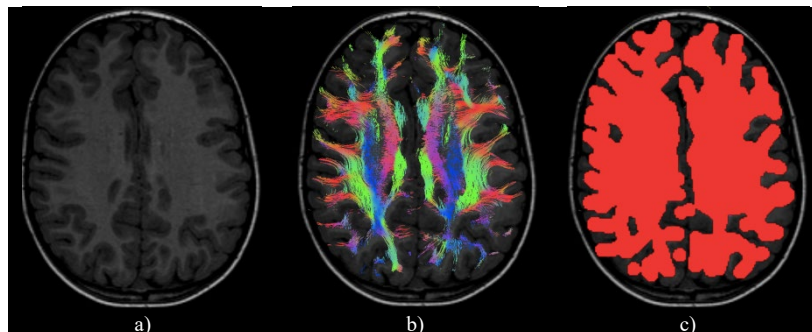
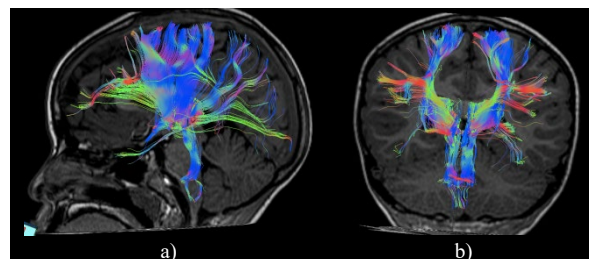


Figura 2. Segmentación de la corteza cerebral, a) vista axial anatómica de la corteza cerebral, b) vista axial de los tractos que atraviesan la corteza cerebral y c) ROI sobre los tractos de a corteza cerebral

Finalmente se aplicaron regiones de evitación (ROA) para evitar los tractos que van hacia otras zonas cerebrales que no estén asociadas con el sistema (C-T) para aislar los tractos de interés, los tractos resultantes se pueden observar en la Figura 3. Los tractos obtenidos fueron analizados y aprobados por un grupo de médicos especialistas expertos en neuroanatomía adscritos al departamento de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



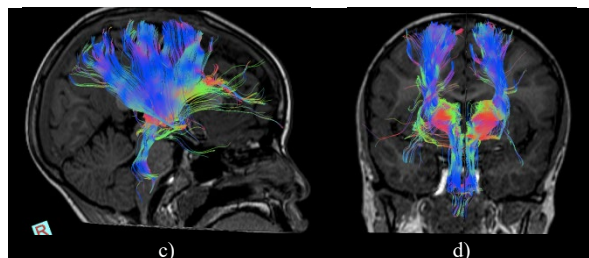


Figura 3. Imágenes de los tractos correspondientes al sistema cortico-talámico, a) vista sagital izquierda, b) vista coronal anterior, c) vista sagital derecha y d) vista coronal posterior

3. RESULTADOS

Los valores de difusión generalizados se pueden ver en la Figura 4. Los valores de FA generalizados están en los valores de 0.378 u.a. para el paciente de 7 años a 0.444 u.a. para el paciente de 14 años. Para los valores del ADC generalizado se encuentran en el rango de 1.73 mm²/s para el paciente de 16 años a 2.13 mm²/s para el paciente de 7 años.

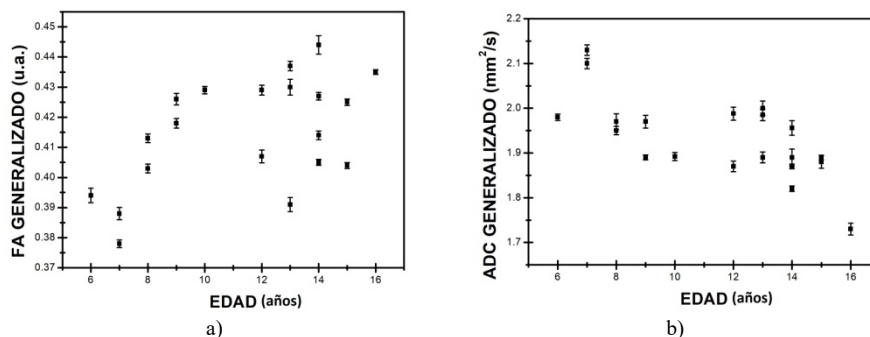


Figura 4. Valores de los parámetros de difusión generalizados, a) Anisotropía Fraccional y b) Coeficiente de difusión aparente

Con el software SPSS se buscó un coeficiente de correlación de Pearson para medir el grado de relación entre los valores de los parámetros de difusión y la edad de los niños (Tabla 1). La estadística arroja un coeficiente de Pearson de 0.491 con una significancia estadística de $\rho = 0.028$, lo cual indica que a medida que la edad aumenta el valor de FA generalizado también aumenta. Su correspondiente estadística obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de -0.696 con una significancia estadística de $\rho = 0.001$, lo cual dice que a medida que la edad aumenta, el valor de ADC generalizado disminuye, o bien, se tiene una relación inversamente proporcional.

Tabla 1. Coeficiente de correlación de Pearson entre la edad de los niños y los parámetros generalizados de difusión.

r: Coeficiente de Pearson

P: Estadística significativap ≤ 0.05

Parámetros de difusión	Edad	
	r	p
FA Generalizada	0.491	0.028
ADC Generalizado	-0.696	0.001

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los valores muestran que la FA aumenta lo que indica que la difusión de las moléculas de agua está más restringida en dirección perpendicular a los axones de materia blanca que interconectan a las neuronas cerebrales [7], afectando a su vez la velocidad de difusión que se ve reflejado en la disminución del ADC. Factores como el aumento de la densidad axonal y la mielinización provocan el aumento de la anisotropía y disminuyen el ADC. Se puede observar por tanto que los infantes de menor edad tienen una anisotropía menor y un valor de ADC mayor con respecto a los infantes de mayor edad.

El poco conocimiento del sistema (C-T), sobre todo en poblaciones pediátricas se puede ir obteniendo a partir de estudios futuros con la herramienta de IMR, y caracterizar los sistemas funcionales asociados a este sistema.

El obtener valores cuantitativos de los parámetros de difusión pueden usarse para obtener una relación con respecto a la edad que esté relacionad con dichos parámetros, además de ser una herramienta potencial para cuantificar el desarrollo neuronal de los tractos asociados con el sistema (CT).

5. CONCLUSIONES

DTI es una herramienta que permite el análisis de tractos asociados a la materia blanca especializados, tales como el sistema Cortico-Talámico, con la posibilidad de obtener un biomarcador [8] para su posible comparación con los de pacientes no saludables, con lo cual se aplique a la detección de enfermedades en poblaciones pediátricas mexicanas y su desarrollo neurológico, el establecimiento de tractos de la vía Cortico-Talámica da lugar a la necesidad de poder determinar el seguimiento tras las terapias de intervención en el paciente y valorar la efectividad en cuanto a la rehabilitación de pacientes enfermos.

Al estudiarse la vía Cortico-Talámica, no solo procesos sensoriales están involucrados, sino también procesos pre-motores, motores, límbicos, visuales entre otros procesos asociados con el tálamo [9].

6. REFERENCIAS

- [1] Mori, S., & Zhang, J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5), 527-539 (2006).
- [2] Briggs, F., & Usrey, W. M. Emerging views of corticothalamic function. *Current opinion in neurobiology*, 18(4), 403-407 (2008).
- [3] Fick, A. V. On liquid diffusion. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 10(63), 30-39 (1855).
- [4] Karatzas, I., & Shreve, S. E. Brownian motion. In *Brownian Motion and Stochastic Calculus* (pp. 47-127). Springer, New York, NY (1998).
- [5] Einstein, A. On the motion of small particles suspended in liquids at rest required by the molecular-kinetic theory of heat. *Annalen der physik*, 17, 549-560 (1905).

- [6] Dobbing, J., & Sands, J. Quantitative growth and development of human brain. *Archives of disease in childhood*, 48(10), 757-767 (1973).
- [7] Department of Biochemistry and Molecular Biophysics Thomas Jessell, Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. J. *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246) (2000). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill.
- [8] Brander, et. al. Diffusion tensor imaging of the brain in a healthy adult population: Normative values and measurement reproducibility at 3 T and 1.5 T. *ActaRadiologica*, 51(7), 800-807 (2010).
- [9] Sherman, S. M., &Guillery, R. W. *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. MIT press (2006).