



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Estudio con Resonancia Magnética
Funcional del Efecto de los Olores en
Pacientes con y sin Sobrepeso.

Tesis Presentada al

Colegio de Física

como requisito para la obtención del grado de

Licenciado en Física Aplicada

por

Maryan A. Anaya Moreno

asesorada por

Dr. Benito De Celis Alonso

Dr. Javier Hernández López

Puebla, Pue.

Diciembre 2014

Estudio con Resonancia Magnética Funcional del Efecto de los Olores en Pacientes con y sin Sobrepeso.

Tesis

Maryan Anaya Moreno

Dr. Benito De Celis Alonso

Dr. Javier Hernández López



Título: Estudio con Resonancia Magnética Funcional del Efecto de los Olores en Pacientes con y sin Sobrepeso.

Estudiante: Maryan A. Anaya Moreno.

COMITÉ

Dr. Eduardo Moreno Barbosa
Presidente

Dr. M. Rodolfo Palomino Merino
Secretario

Dr. Ibrahim D. Torres Aguilar
Vocal

Dra. Dulce Isabel González Gómez
Vocal

Dr. Benito De Celis Alonso
Dr. Javier M. Hernández López
Asesor

Dedicatoria.

Esta tesis la dedico a mi madre quién supo guiarme, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento, además de brindarme todo el apoyo necesario para culminar esta etapa.

A mis preciosas niñas Tessa y Romina quienes me han acompañado y dado una inmensa felicidad durante estos años.

Agradecimientos.

Agradezco a los profesores, compañeros y amigos quienes formaron parte de mi vida durante este proceso.

Índice general

Introducción	IX
1. Antecedentes	1
1.1. Anatomía	1
1.1.1. Anatomía y fisiología general del cerebro	2
1.1.2. Proceso sensorial del olfato	8
1.2. Estimulantes aromáticos	9
1.2.1. Chocolate	9
1.2.2. Cebolla (<i>Allium cepa</i>)	9
1.2.3. Acetona (Dimetil cetona)	10
1.3. Obesidad infantil	10
1.3.1. Alteraciones generadas por la obesidad infantil	11
1.4. Resonancia Magnética	12
1.4.1. Fundamentos de Resonancia Magnética	12
1.4.2. Gradientes	19
1.4.3. FMRI	19

2. Metodología	23
2.1. Metodología del experimento	23
2.1.1. Hardware de IRM.	24
2.1.2. Secuencia MRI.	24
2.2. Procesamiento de imágenes y análisis estadístico.	25
2.2.1. Procesamiento de la Imagen.	25
2.2.2. Análisis estadístico.	29
2.3. Correlación.	32
3. Resultados.	35
4. Conclusión	39
4.1. Discusión de resultados de IRMf	39
4.2. Discusión de resultados de conexiones.	40

Índice de figuras

1.1. Ventriculos.	1
1.2. Estructura del encéfalo.	4
1.3. Principales componentes del Sistema Límbico.	4
1.4. Cerebelo marcado en color púrpura. Imagen de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una sección sagital de un encéfalo humano, cerebelo en color púrpura.	5
1.5. Imagen obtenida con RM. Imagen sagital de resonancia magnética de la parte inferior del abdomen y la pelvis de una mujer embarazada.	12
1.6. Movimiento de precesión. Movimiento de los núcleos al estar bajo un campo magnético.	14
1.7. Precesión de los giros en dos campos magnéticos. El ángulo α es función de la fuerza del pulso y la duración.	14
1.8. Ejemplo de un FID después de un pulso de 90°	15
1.9. Decaimiento visto lateralmente.	15
1.10. Ejemplo de las curvas para T_1 . Curvas de recuperación para dos valores diferentes de T_1	16
1.11. Constante de relajación spin-spin	17
1.12. Curvas de decaimiento para T_2 . Curvas para diferentes valores de T_2	18

ÍNDICE DE FIGURAS
ÍNDICE DE FIGURAS

1.13. Respuesta hemodinámica BOLD con el tiempo.	20
2.1. 1,5 T Philips Intera-Achieva. Hardware utilizado para el estudio RMI.	24
2.2. SPM8 Matlab. Representación del cerebro de un voluntario.	26
2.3. Slice Timing correction. Obtención de la posición temporal deseada.	27
2.4. Realignment. Proceso de realineación por método transformación de cuerpo rígido.	28
2.5. Normalization. Podemos ver del lado derecho el cerebro del voluntarios comparado del lado contrario con el cerebro machote.	28
2.6. smoothing. Suavización de imágenes al ser convolucionadas.	29
2.7. GLM Modelo lineal. Generar en curso para obtener las zonas del cerebro activadas por cierto estímulo en particular.	30
2.8. Señal predictora $x(t)$	30
2.9. Resultado del GLM. Entre menor sea el valor de p se tendrá una mayor precisión.	31
2.10. Selección de activaciones neuronales.	32
2.11. Correlación ROI to ROI.	32
2.12. Correlación ROI to ROI.	33
2.13. Selección de estímulo.	33
3.1. Conexiones. Se presenta las diferentes conexiones que se encuentran para la comparación niños de peso normal contra niños con obesidad dependiendo del olor.	37

Resumen

La obesidad infantil es un padecimiento que afecta la salud ocasionando serias enfermedades a lo largo de la vida, esta condición ha alcanzado cifras epidémicas a nivel mundial y, como consecuencia, cada año hay pérdidas humanas debido a ello.

En este estudio se midió la actividad cerebral (lugares activados y conexiones entre regiones) tras un estímulo oloroso, aplicado a voluntarios con obesidad y de peso normal de etapa infantil. Se utilizó el estudio de imagen con resonancia magnética funcional (IRMf) para medir los mecanismos cerebrales que son activados al percibir olores.

Durante el estudio se tomaron imágenes de IRMf e imágenes anatómicas y se realizó una comparación entre los resultados obtenidos dependiendo de si el paciente era un niño con obesidad o con peso normal. Encontrando diferencias claras en activaciones de IRMf y de conectividad entre regiones del cerebro para ambos grupos de infantes.

ÍNDICE DE FIGURAS
ÍNDICE DE FIGURAS

Introducción

Actualmente México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil, puesto que 4.1 millones de niños presentan este problema. La obesidad es una condición de la cual se derivan problemas de salud como los cardiovasculares, neuronales, endocrinos, etc. La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo, 2.6 millones de personas a causa de esta condición [16].

Se sabe que el olor es una de las señales que modulan la aparición y el control del apetito. Por tanto, para combatir la obesidad, es fundamental entender los mecanismos cerebrales de este estímulo. Por este motivo en el primer capítulo hablaremos de los antecedentes generales de los temas tratados en este estudio. Comentaremos sobre la anatomía y fisiología general del cerebro, lo que nos ayudará a comprender al proceso sensorial del olfato, el cual es estimulado por los distintos aromas utilizados. También se aborda el tema de la obesidad infantil y los riesgos que se corren por padecer esta condición. Asimismo se explicará detalladamente las bases de la resonancia magnética lo que nos llevará a la comprensión del estudio de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf).

Trabajos previos de imagen con resonancia magnética funcional (IRMf) han demostrado que adultos obesos y con peso normal interpretan los estímulos olfativos de manera diferente, como podemos ver en el trabajo de la Escuela Médica de la Universidad de Havard realizado por la Dr. Laura Holsen [26], y en una publicación del Instituto Nacional de la Salud de EUA [27]. Sin embargo, tras una revisión bibliográfica, no se

han encontrado estudios equivalentes en niños, para quienes esta condición puede durar toda la vida si no es atendida adecuadamente. Además no existe ningún estudio que nos proporcione información sobre los cambios en la conectividad entre las regiones del cerebro para este grupo poblacional.

En este trabajo clínico se utilizaron 3 aromas distintos (cebolla, acetona y chocolate) que fueron presentados a voluntarios infantiles situados dentro de un escáner de resonancia magnética. Durante el estudio se tomaron imágenes de IRMf e imágenes anatómicas. Todas ellas fueron luego analizadas para calcular zonas del cerebro activadas por cada olor y las distintas conexiones entre regiones encontradas para cada estímulo. El objetivo de este estudio fue medir la actividad cerebral (lugares activados y conexiones entre regiones) tras un estímulo oloroso. Se realizó una comparación entre estos resultados dependiendo de si el paciente era un niño obeso o de peso normal.

Este trabajo se encuentra dividido de la siguiente manera. En el capítulo uno desarrollaremos los antecedentes necesarios anatómicos y fisiológicos del cerebro para nuestro estudio. En el capítulo dos veremos detalladamente los procesos que se llevaron a cabo durante el experimento para la obtención de las activaciones y conexiones cerebrales entre los individuos de prueba. Una vez obtenidos los datos necesarios, en el tercer capítulo se exponen los resultados de los procesos realizados. Finalmente en el cuarto capítulo se discuten los resultados obtenidos y se presentan nuestras conclusiones.

Capítulo 1

Antecedentes

1.1. Anatomía

Durante el desarrollo embrionario, el sistema nervioso central primero aparece como un simple tubo, que se extiende por el plano medio dorsal del cuerpo del embrión en desarrollo. Para la cuarta semana, el extremo anterior del tubo neural comienza a expandirse, y empieza la formación del cerebro. El resto de la parte posterior del tubo neural en el cerebro se convierte en la médula espinal. El canal central del tubo neural, que es continua entre el cerebro y la médula espinal, se agranda en cuatro regiones del cerebro para formar cámaras llamadas ventrículos como se muestra en la Figura 1.1 [1].

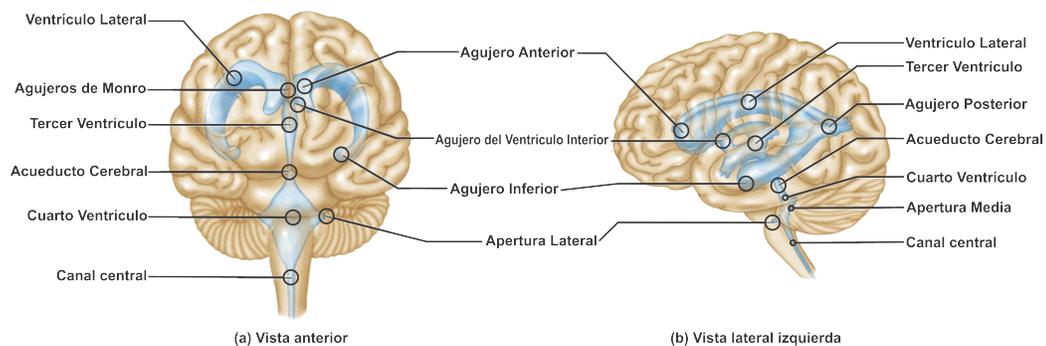


Figura 1.1: Ventrículos.

El cerebro infantil está en proceso de formación de sinapsis biológicas y de sinapsis

guiadas por la educación y el aprendizaje. En la primera infancia el cerebro está configurando su arquitectura cerebral y en plena fase de desarrollo y crecimiento: mielinización, migración de células, proliferación, higiene celular y muerte celular, etc. La plasticidad neuronal es potencialmente alta y con capacidad de organizar circuitos sinápticos y neuronales no establecidos que sirvan de base a nuevos aprendizajes.

Los circuitos cerebrales están creándose especialmente los que dependen del ambiente, de la estimulación ambiental, del aprendizaje y de la cultura, la inmersión cultural organiza los aprendizajes y modela las estructuras funcionales y las zonas destinadas a ciertos aprendizajes culturales como son el idioma, la escritura, la lectura [3].

El desarrollo temprano del cerebro depende de que uno tenga las experiencias adecuadas; el cerebro joven es una parte muy reactiva y plástica del cuerpo, con un elevado número de neuronas y conexiones entre ellas [4].

En un cerebro adulto los circuitos, o la arquitectura neuronal, está ya construida y la capacidad de reconstrucción o creación de nuevos circuitos es inferior que en la infancia, especialmente en aprendizajes específicos en los que se requiere una modelación motriz y cognitiva como base del aprendizaje o una velocidad de respuesta que es menor en la edad adulta que en la infancia o adolescencia [3].

1.1.1. Anatomía y fisiología general del cerebro

El cerebro contiene principalmente: tejido cerebral (86%), sangre (4%) y líquido cefalorraquídeo (10%). El tejido cerebral constituye el 2% del peso corporal, pero es el elemento con mayor volumen intracraneal (86%). Contiene 75% de agua y está formado esencialmente por neuronas y células glía [5].

El cráneo es la estructura ósea que contiene al cerebro. El cráneo se compone de 22

huesos, sin contar los huesecillos del oído. Excepto la mandíbula, son inmóviles y se unen entre si por medio de suturas.

El cerebro es una masa de tejido gris-rosáceo que, en la especie humana, pesa un promedio de 1.3 kg y está compuesto por, aproximadamente, unos 100,300 millones de células nerviosas. Se divide en dos hemisferios cerebrales; cada uno de estos hemisferios se divide a su vez en cuatro partes las cuales son llamadas lóbulos cerebrales: frontales, parietales, occipitales y temporales [6].

Las neuronas tienen como función: regular toda la actividad sensorial, motora y neurovegetativa del organismo mediante la generación, canalización y transmisión de impulsos eléctricos [5].

Las células glía son células nodriza o acompañantes del sistema nervioso que desempeñan la función de soporte de las neuronas. Las glía intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información controlando el micro-ambiente celular. Regulando por ejemplo la composición iónica del ambiente, los niveles de neurotransmisores y el suministro de citoquinas y otros factores de crecimiento. La proporción de neuronas y de células gliales en el cerebro varía entre las diferentes especies (aprox. 10 : 1 en la mosca doméstica, 1 : 1 en el hombre) [5].

El cerebro incluye los hemisferios cerebrales y los núcleos basales. Los hemisferios cerebrales, separados por la hoz del cerebro. A efectos descriptivos, cada hemisferio cerebral se divide en cuatro lóbulos cada uno de ellos relacionado con los huesos supra-yacentes homónimos, aunque sus límites respectivos no coinciden. En la Figura 1.2 podemos ver en (A) la superficie del cerebro mostrando las circunvoluciones (giros) y los surcos de la corteza cerebral, y en (B) el lóbulo frontal y los límites anteriores de los lóbulos parietal y temporal del cerebro están señalados por surcos. [7].

Los lóbulos frontales ocupan la fosa craneal anterior, en ellos se encuentra la

CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

1.1. ANATOMÍA

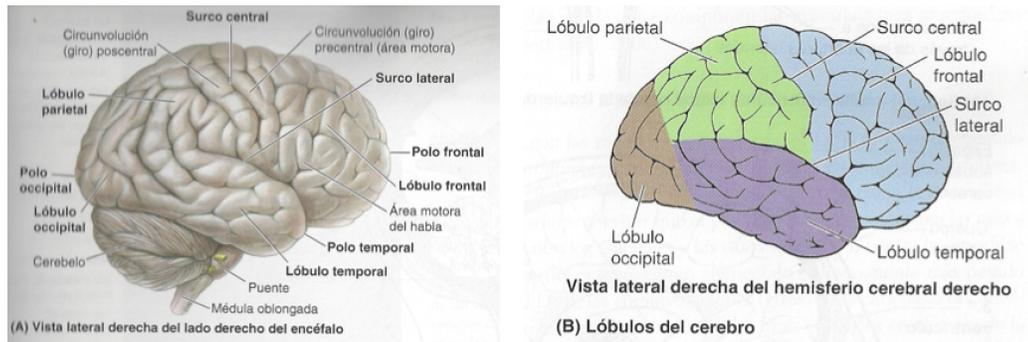


Figura 1.2: Estructura del encéfalo.

circunvolución precentral; los lóbulos temporales ocupan las partes laterales de la fosa craneal media, aquí se localiza la circunvolución temporal, y los lóbulos occipitales se extienden posteriormente sobre el tentorio del cerebelo [7].

El sistema límbico, también llamado cerebro medio, se sitúa inmediatamente debajo de la corteza cerebral, comprende centros importantes como el tálamo, hipotálamo, el hipocampo, la amígdala cerebral [8], ver Figura 1.3.

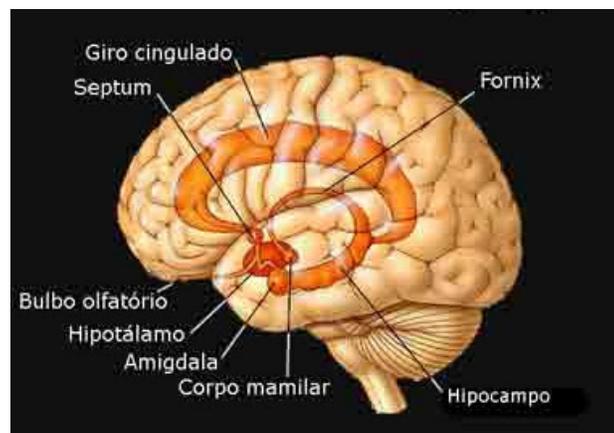


Figura 1.3: Principales componentes del Sistema Límbico.

Las partes que componen al sistema límbico son:

- El lóbulo límbico, en donde se encuentra el giro cingular, la circunvolución subcallosa y la circunvolución del cuerpo calloso.

- La formación hipocámpica donde se encuentra el hipocampo dorsal e hipocampo ventral.
- Complejo amigdalino a el pertenecen la corteza periamigdalina, núcleo amigdalino y estría terminal.
- Área septal.
- Formaciones olfatoria donde se encuentra el bulbo, pedúnculo olfatorio, estría olfatoria y lóbulo piriforme.
- Núcleo dorso mediano y núcleo anterior del tálamo óptico.
- La corteza orbitofrontal
- El núcleo accumbens.

El cerebelo es una región del encéfalo, ver Figura 1.4, cuya función principal es integrar las vías sensitivas y las vías motoras, integra toda la información recibida para precisar y controlar las órdenes que la corteza cerebral manda al aparato locomotor a través de las vías motoras.

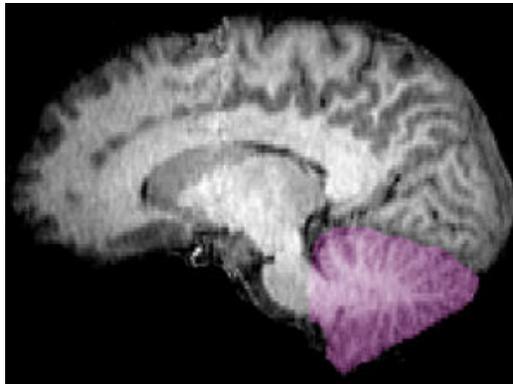


Figura 1.4: Cerebelo marcado en color púrpura. Imagen de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una sección sagital de un encéfalo humano, cerebelo en color púrpura.

Como comentamos el cerebro humano puede dividirse en dos partes más o menos simétricas denominadas hemisferios. Cada hemisferio se divide en 4 lóbulos diferentes:

- **Lóbulo Occipital:** en donde reside la corteza visual y por lo tanto está implicado en nuestra capacidad para ver e interpretar lo que vemos.
- **Lóbulo Parietal:** tiene un importante papel en el procesamiento de la información sensorial procedente de varias partes del cuerpo, el conocimiento de los números y sus relaciones y en la manipulación de los objetos.
- **Lóbulo Temporal:** sus principales funciones tienen que ver con la memoria. El lóbulo temporal dominante está implicado en el recuerdo de palabras y nombres de los objetos. El lóbulo temporal no dominante, por el contrario, está implicado en nuestra memoria visual (caras, imágenes,).
- **Lóbulo Frontal:** se relaciona con el control de los impulsos, el juicio, la producción del lenguaje, la memoria funcional (de trabajo, de corto plazo), funciones motoras, comportamiento sexual, socialización y espontaneidad. Los lóbulos frontales asisten en la planificación, coordinación, control y ejecución de las conductas. [10]

El sistema límbico controla emociones, estado de ánimo, memoria etc. Dentro de él, la amígdala cumple una importante función en la mediación y control de las actividades afectivas más importantes como la amistad, amor y afecto, en la expresión de los estados de ánimo, miedo, ira y agresión. La amígdala, al ser el centro de la identificación de peligro, es fundamental para la supervivencia [8].

El hipocampo está particularmente involucrado con los fenómenos de la memoria, especialmente con la formación de la memoria a largo plazo [8].

El tálamo es un centro de conexión entre estructuras del sistema límbico. El núcleo medio dorsal tiene conexiones con las zonas corticales del área prefrontal y con el hipotálamo [8].

El hipotálamo se encarga de las funciones vegetativas y la regulación térmica, la sexualidad, el hambre y la sed. El hipotálamo también juega un papel en las emociones [8].

El tallo encefálico es la región responsable de las reacciones emocionales” (en realidad

son respuestas reflejo). Las estructuras involucradas son la formación reticular y el locus coeruleus. Es importante saber que, aun en los humanos, estas estructuras primitivas permanecen activas, no sólo como mecanismos de alerta, vitales para la supervivencia, sino también para el mantenimiento del ciclo del sueño [8].

En el área ventral tegmental, localizada en la parte mesencefálica del tallo encefálico, hay un grupo compacto de neuronas que secretan dopamina y cuyos axones terminan en el núcleo accumbens (núcleo que yace sobre el Septum). La estimulación eléctrica de esas neuronas produce sensaciones placenteras, algunas de ellas similares al orgasmo [8].

La región septal se encuentra anterior al tálamo; dentro de ella, se encuentran los centros del orgasmo (cuatro para las mujeres y uno para los hombres). Esta área ha sido asociada con diferentes tipos de sensaciones placenteras, mayormente aquellas relacionadas con las experiencias sexuales [8].

El cerebelo es una estructura localizada en la parte posterior del cerebro desempeña un papel en el aprendizaje motor y de recuerdos procedimentales, como las habilidades que requieren de un grado de coordinación y control de motricidad fina, se considera que esta estructura es la responsable de la coordinación de la precisión y organización temporal de los movimientos.

El sistema límbico está en constante interacción con la corteza cerebral. Una transmisión de señales de alta velocidad permite que el sistema límbico y el neocórtex trabajen juntos, y esto es lo que explica que podamos tener control sobre nuestras emociones. Los lóbulos prefrontales y frontales juegan un especial papel en la asimilación neocortical de las emociones. En primer lugar, moderan nuestras reacciones emocionales, frenando las señales del cerebro límbico [8].

1.1.2. Proceso sensorial del olfato

A continuación explicaremos el mecanismo básico para el procesamiento de las señales olfatorias. El proceso del olfato sigue estos pasos:

Las moléculas del olor en forma de vapor (compuestos químicos) que están flotando en el aire llegan a las fosas nasales y se disuelven en las mucosidades que se ubican en la parte superior de cada una de ellas. Debajo de las mucosidades se encuentran las células receptoras especializadas, llamadas neuronas receptoras del olfato, las cuales detectan los olores [11].

Para poder detectar dichas sustancias, éstas tienen que cumplir las siguientes características: ser volátiles, ser hidrosolubles – para que puedan difundir a través del epitelio, ser liposolubles, para que interactúen con las membranas lipídicas de los receptores [12].

Las neuronas receptoras del olfato transmiten la información a los bulbos olfatorios que se encuentran en la parte posterior de la nariz. Los bulbos olfatorios tienen receptores sensoriales que son parte del cerebro y envían mensajes directamente a los centros más primitivos del cerebro, donde se estimulan las emociones y memorias (estructuras del sistema límbico donde se encuentra el bulbo, pedículo olfatorio, estría olfatoria y lóbulo piriforme), así como a los centros avanzados, donde se modifican los pensamientos conscientes (neo-corteza, esta parte del cerebro consiste en la materia roja que circunda a la materia azul mas profunda del cerebelo, es una capa neuronal que cubre el lóbulo frontal, tiene como función controlar las emociones y las capacidades cognitivas) [11].

Así las impresiones olfativas son de larga duración y de una parte muy importante de nuestros recuerdos y emociones. Nuestras reacciones a los olores rara vez son neutrales [1].

Los receptores olfativos son exquisitamente sensibles, sólo unas pocas moléculas pueden

activarlos. Al igual que los receptores auditivos, las neuronas olfativas tienden a adaptarse más rápidamente cuando se exponen a un estímulo que no cambia [1].

1.2. Estimulantes aromáticos

Los estimulantes aromáticos utilizados en este estudio fueron el chocolate, la cebolla y acetona diluida en agua. El aroma de chocolate representa a los alimentos altos en calorías, el aroma de cebolla representa a alimentos saludables y la acetona diluida en agua representa aromas neutros sin relación con alguna clase de alimentos.

1.2.1. Chocolate

El código Alimentario Español define el chocolate como el producto obtenido por la mezcla íntima y homogénea de cantidades variables de cacao en polvo o pasta de cacao y azúcar finamente pulverizada, con o sin adición de manteca de cacao. El aroma del cacao influye la correcta realización del cosechado, la fermentación, la desecación y el tueste. Los granos frescos tienen olor acético, se conocen más de 400 compuestos volátiles en el cacao tostado. Las sustancias que más contribuyen al aroma son los aldehídos, los compuestos heterocíclicos, los ácidos y los terpenos [13].

1.2.2. Cebolla (*Allium cepa*)

La cebolla es una hortaliza pertenece a la familia de Liliaceae, es un alimento con un escaso aporte calórico porque su contenido en agua es de alrededor del 90%. Las propiedades salutíferas de las cebollas se deben, más que a su composición nutritiva, a su abundancia de antioxidantes, entre ellos los flavonoides y los compuestos azufrados. Estos últimos son sustancias precursoras de compuestos volátiles que son los que aportan a la cebolla ese olor y sabor tan característicos [14].

1.2.3. Acetona (Dimetil cetona)

La acetona o propanona es un compuesto químico, con fórmula $\text{CH}_3(\text{CO})\text{CH}_3$, del grupo de las cetonas que se encuentra naturalmente en el medio ambiente. A temperatura ambiente se presenta como un líquido incoloro de olor característico.

1.3. Obesidad infantil

La obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar la salud. En los lactantes y los niños que están creciendo la obesidad se mide según los patrones de crecimiento infantil de la OMS que son: Talla/estatura para la edad, peso para la edad, peso para la talla, peso para la estatura e índice de masa corporal para la edad. El índice de masa corporal (IMC) es una ecuación matemática ideada por Adolfo Quetelet (1706-1874). Propuso que el peso en kilogramos, dividido por la estatura elevada cuadrado, expresada en metros, da un índice que minimiza el efecto de la altura sobre el peso [15].

$$IMC = \frac{\text{peso}(kg)}{(\text{estatura}^2(m))} \quad (1.1)$$

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad infantil es el desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto calórico. El aumento mundial del sobrepeso y la obesidad infantil es atribuible a varios factores, tales como [16].

- El cambio dietético mundial hacia un aumento de la ingesta de alimentos hipercalórico con abundantes grasas y azúcares, pero con escasas vitaminas, minerales y otros micronutrientes saludables.
- La tendencia a la disminución de la actividad física debido al aumento de la naturaleza sedentaria de muchas actividades recreativas, el cambio de los modos de transporte y la creciente urbanización.

Actualmente, México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil, y el segundo en obesidad en adultos. Problema que está presente no sólo en la infancia y la adolescencia,

sino también en población en edad preescolar. Datos del ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) indican que uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19 años presenta sobrepeso u obesidad. Para los escolares, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ascendió un promedio del 26 % para ambos sexos, lo cual representa más de 4.1 millones de escolares conviviendo con este problema [17].

Un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que la obesidad alcanzó proporciones epidémicas a nivel mundial. La OMS estimó que cada año mueren al menos 2.6 millones de personas a causa de esa enfermedad.

El 9 % del gasto destinado a la salud se destina a atender enfermedades causadas por la obesidad. Ese problema tiene un costo anual de 0.5 % del producto interno bruto (PIB) debido a que en los últimos 30 años se ha triplicado el número de obesos en el país (Secretaría de Salud, 2010) [18].

1.3.1. Alteraciones generadas por la obesidad infantil

Los lactantes y niños obesos probablemente seguirán siendo obesos en la edad adulta y por lo tanto, tendrán más probabilidades de desarrollar diversos problemas de salud en la edad adulta. Entre ellos:

- Cardiopatías.
- Colesterol.
- Triglicéridos elevados.
- Resistencia a la insulina.
- Diabetes infantil
- Trastornos osteomusculares.
- Tipos de cáncer (endometrio, mama, colon).

- Alteraciones neurológicas en infantes: accidente cerebrovasculares e hipertensión intracraneal idiopática.

1.4. Resonancia Magnética

La resonancia magnética (RM) es una técnica de diagnóstico por imagen especializada en la obtención de imágenes de tejidos blandos. Un ejemplo de estas imágenes se muestra en la Figura 1.5. En líneas generales la obtención de imagen por RM se consigue combinando: campos magnéticos de alta intensidad, emisión y recepción de pulsos de radiofrecuencia y ocupando fenómenos cuánticos de resonancia magnética.

En esta sección se detallaran cada uno de los aspectos descritos anteriormente.



Figura 1.5: Imagen obtenida con RM. Imagen sagital de resonancia magnética de la parte inferior del abdomen y la pelvis de una mujer embarazada.

1.4.1. Fundamentos de Resonancia Magnética

El espín es un momento angular intrínseco asociado con las partículas de la mecánica cuántica. El número cuántico espín magnético indica el sentido de rotación del electrón alrededor de su propio eje. Los electrones tienen un momento angular intrínseco asociado con el número cuántico de espín [19].

$$I = \pm \frac{1}{2} \quad (1.2)$$

Este momento angular de espín es responsable de la interacción de las partículas cuánticas con campos magnéticos. Si el valor de I es distinto de cero existirá la interacción.

La imagen por resonancia magnética (IRM) se basa en el uso del núcleo de hidrógeno H ($I = 1/2$). Este átomo está presente en las moléculas de agua (H_2O) que son el componente principal de los tejidos corporales.

Los protones tienen una carga eléctrica y un momento angular, por ello se le asocia un dipolo magnético (μ). Este valor es proporcional a una constante característica para cada núcleo, la relación giro magnética (γ) y el momento angular (P).

$$\mu = \gamma P \quad (1.3)$$

Bajo la influencia de un campo magnético intenso, los núcleos comienzan a realizar un movimiento de precesión, alrededor de un eje formando un cono y girando a la vez sobre sí mismos, como se muestra en la Figura 1.6. La frecuencia a la cual los núcleos precesan se describe con la ecuación de Larmor, que indica que la frecuencia de precesión es proporcional al valor del campo magnético percibido [20].

$$\omega_L = \gamma B_0 \quad (1.4)$$

donde : ω_L es la frecuencia angular de Larmor , B_0 es la intensidad del campo magnético en Teslas (T).

Los núcleos de los protones pueden alinearse a favor o en contra del campo magnético B_0 según la distribución de Boltzman de equilibrio térmico. Siempre habrá más núcleos en orientación a favor que en contra del campo. La diferencia entre las posiciones paralela y anti-paralela de los núcleos da como resultado una magnetización (\mathbf{M}) neta del tejido, la cual es la fuente de señal para todos los experimentos de RM [21].

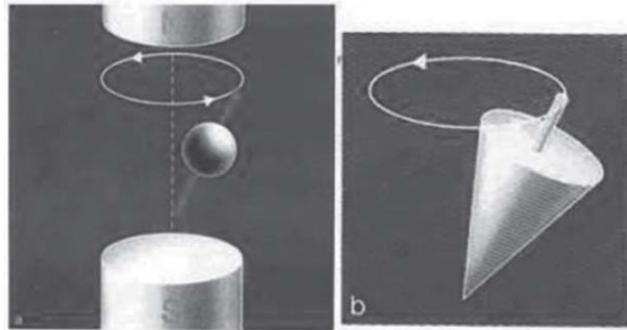


Figura 1.6: Movimiento de precesión. Movimiento de los núcleos al estar bajo un campo magnético.

Los equipos de resonancia magnética aplican pulsos de radiofrecuencia (RF) por medio de antenas de radio adaptadas. Si se aplica un pulso RF a la frecuencia de resonancia (frecuencia de Larmor) a \mathbf{M} , todos los protones absorben la energía y se mueven (ver Figura 1.7). A fin que el protón absorba energía, i.e. para que exista esa absorción, la frecuencia de precesión y la del pulso de energía deben ser la misma, con lo cual la magnetización, rota desde la posición de equilibrio hasta quedar perpendicular a B_0 y, como \mathbf{M} rota 90° , este pulso se conoce como pulso de 90° .

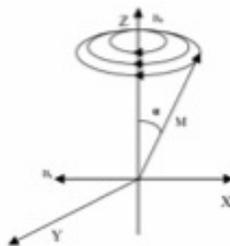


Figura 1.7: Precesión de los giros en dos campos magnéticos. El ángulo α es función de la fuerza del pulso y la duración.

La antena de radio adaptada mide la energía emitida por el protón cuando este regresa a su estado inicial, esta señal se llama inducción de libre decadencia (Free Induction Decay (FID)). La amplitud inicial de la señal es proporcional a la magnitud inicial de la magnetización, ver Figura 1.8. Al final de este pulso, los núcleos se relajan regresando a su posición original emitiendo energía de radiofrecuencia [20].

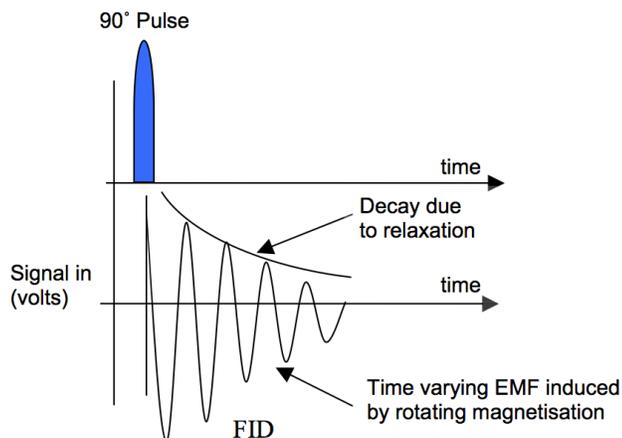


Figura 1.8: Ejemplo de un FID después de un pulso de 90°.

Relajación T_1 y T_2

Existen dos constantes de tiempo asociadas con el decaimiento de la señal de RM T_1 y T_2 , las cuales son los principales mecanismos por los que el \mathbf{M} interactúa con su entorno.

T_1 o tiempo de magnetización longitudinal, conocido como valor espín-red, llamada así debido a que los núcleos rotan de vuelta a su estado vertical, como muestra la Figura 1.9, la cual corresponde al decaimiento en la señal que resulta del retorno gradual de los protones a su estado inicial [23].

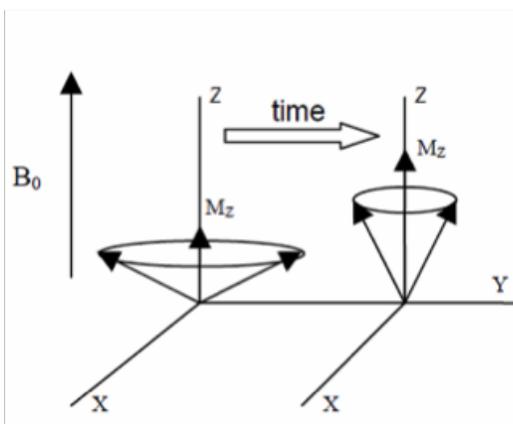


Figura 1.9: Decaimiento visto lateralmente.

T_1 es una constante de tiempo único para cada tejido y esto permite diferenciar entre los tejidos, por ejemplo si el medio es líquido es difícil para los protones deshacerse de su energía, debido al rápido movimiento de las moléculas. Así los líquidos tienen T_1 largos, mientras que, por ejemplo, la grasa presenta T_1 cortos principalmente debido a que los enlaces de carbono en los extremos de los ácidos grasos poseen frecuencias cercanas a la de Larmor, lo que produce una transferencia de energía más efectiva.

Después de un pulso de 90° , comenzamos a perder energía. Esta energía es emitida al tejido circundante. Nuestra magnetización se empieza a recuperar y se dirige a la posición inicial en la dirección del campo magnético. A un tiempo $t = T_1$, se ha recuperado el 63.2% de M , ver Figura 1.10. La magnetización recuperada se representa por M_z , donde:

$$M_z = M_0(1 - (1 - \cos\alpha)e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.5)$$

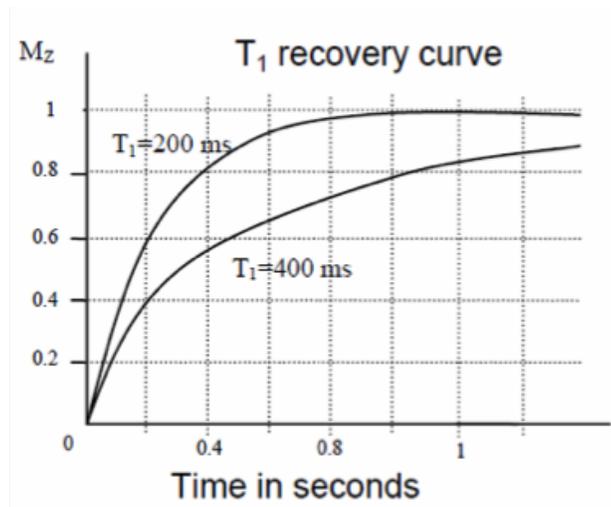


Figura 1.10: Ejemplo de las curvas para T_1 . Curvas de recuperación para dos valores diferentes de T_1 .

T_2 o tiempo de magnetización transversal (llamada transversal debido a que es en este plano en el cual el movimiento de los protones se vuelve no uniforme), también conocido como constante de relajación spin-spin, como se ilustra en la Figura 1.11, corresponde al decaimiento que ocurre debido a la pérdida de fase de los protones en su movimiento de

precesión. El decaimiento T_2 resulta de variaciones inherentes al azar en la frecuencia de precesión de protones individuales o de interacciones entre núcleos cercanos [23].

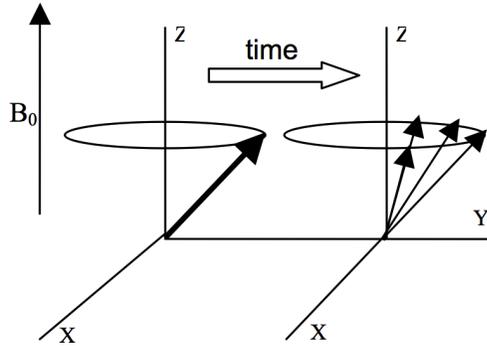


Figura 1.11: Constante de relajación spin-spin

En un mundo ideal $B_0 = B_0$ en todo el tejido. Sin embargo no siempre es así porque muchos espines están influenciados por sus vecinos y por tanto $B_0 = B_0 \pm \Delta B$ en general. Esto hace que unos espines precesen más o menos rápido que otros. Cuando $t = T_2$ la amplitud de señal ha sido reducida al 36.8% de su valor original, es decir pierde 63.2%. Este efecto lo representamos con M_{xy} , ver Figura 1.12, donde:

$$M_{xy} = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.6)$$

Cuando los desfases de T_2 se atribuyen a una o mas fuentes localizables se hace referencia a T_2^* , [20], es decir, el B_0 de un imán nunca es perfecto, límites entre tejidos, implantes metálicos, etc. Son homogeneidades se agrupan en el termino $T_2^{(inhom)}$. Estos factores también alteran el B_0 real y hacen que T_2 sea mucho más corto. La expresión dada para T_2^* obtenida de la combinación de T_2 y $T_2^{(inhom)}$ es:

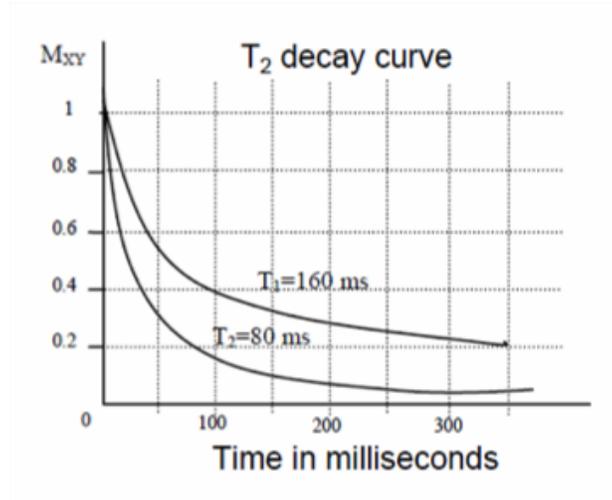


Figura 1.12: Curvas de decaimiento para T_2 . Curvas para diferentes valores de T_2 .

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{(inhom)}} \quad (1.7)$$

T_2^* representa la tasa de atenuación observada. El uso de un tren de pulsos de eco de espín de 180° aplicadas en el eje x, permite una medición adecuada de T_2 por la reversión de los efectos de las in-homogeneidades B_0 [22].

Mediante la alteración de la secuencia de pulsos a la que son sometidos los protones, se pueden evaluar diferentes propiedades de los protones. A estas propiedades se denomina ponderación de la imagen. Mediante la alteración de la secuencia de pulsos y de los parámetros de explotación se pueden obtener imágenes ponderadas en T_1 y T_2 . Las diferencias entre estas secuencias de imágenes dan lugar a diferencias en el contraste de la imagen, de forma que se acentúan y optimizan diferentes características tisulares [6].

La mayoría de las imágenes en T_1 muestran el líquido negro y la grasa brillante, por ejemplo dentro del encéfalo el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ve negro. Las imágenes ponderadas en T_2 demuestran alta intensidad de señal del líquido y una señal intermedia de la grasa, por ejemplo en el cerebro el líquido LCR aparece blanco [6].

1.4.2. Gradientes

Para poder asociar a una determinada frecuencia una posición espacial se necesitan gradientes. Los gradientes son bobinas por las que circulan campos eléctricos que hacen variar de una forma conocida el campo magnético dentro del escáner. [20], la fuerza del gradiente se mide en mT/m, los valores estándar hoy en día son ± 80 mT/m/ms. El sistema de gradiente incluye un set de 3 bobinas ortogonales. Si se aplica un gradiente, la frecuencia de resonancia (frecuencia de resonancia de Larmor) en una posición r esta dada por:

$$\omega(r) = \gamma(\mathbf{B}_0) + \gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r} \quad (1.8)$$

donde G es un tensor que representa las modificaciones del campo magnético causados por los gradientes. A medida que el campo principal está apuntando en la dirección z , se requieren sólo los componentes B_z y por lo tanto se pueden simplificar en:

$$\omega(r) = \gamma(\mathbf{B}_0) + \gamma \left(\frac{\partial B_z}{\partial x} x + \frac{\partial B_z}{\partial y} y + \frac{\partial B_z}{\partial z} z \right) \quad (1.9)$$

Este es el valor de la frecuencia de resonancia en cualquier punto de la muestra bajo la efecto de los gradientes [22].

1.4.3. FMRI

La imagenología por resonancia magnética funcional (IRMf) es una técnica diseñada para la imagen de la función cerebral cortical. La técnica detecta cambios en las señales de RM debido a variaciones de la fisiología del cerebro, principalmente cambios en el flujo sanguíneo, el volumen y la oxigenación de esta.

Dependencia de oxigenación sanguínea (BOLD)

El efecto del BOLD se encuentra asociado a las características magnéticas de la hemoglobina, en especial al átomo de hierro ($I = 2$) que se encuentra en los grupos hemo. Este es paramagnético cuando la hemoglobina se encuentra desoxigenada y diamagnético

en la oxihemoglobina ($I = 0$) [24].

El contraste BOLD (contraste hemodinámico) mide la sangre que alimenta las neuronas y ocurre porque la hemoglobina oxi- y desoxigenada induce una diferencia en la susceptibilidad magnética entre la sangre y el tejido circundante que el escáner de resonancia puede detectar.

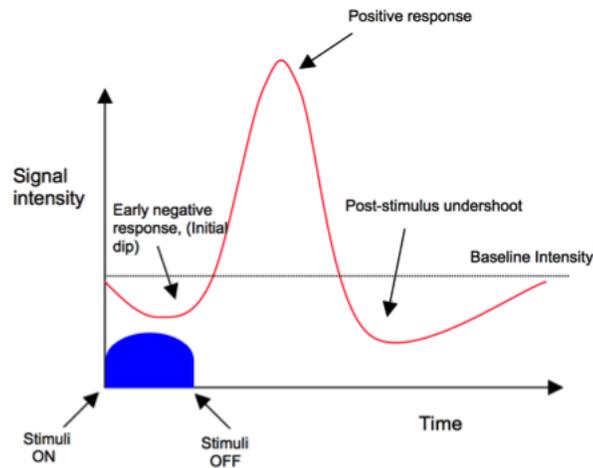


Figura 1.13: Respuesta hemodinámica BOLD con el tiempo.

En la Figura 1.13 se puede observar la variación de la respuesta hemodinámica de la señal BOLD con el tiempo. En los primeros segundos se produce el estímulo y las neuronas asociadas a él se activan usando todo el oxígeno en sangre en la zona. Esto hace que la señal BOLD disminuya por el exceso de deoxy-hemoglobina paramagnética. Esto se debe a que se destruye la homogeneidad del campo magnético en esta zona y se producen fenómenos de relajación de tipo T_2 y T_2^* . Al cabo de unos segundos el cerebro reacciona perdiendo sangre fresca para continuar la actividad. Entonces el flujo y volumen de sangre oxigenada aumenta en la región produciendo un aumento de la sangre diamagnética que aumentara la señal BOLD. Esta sangre tiene propiedades magnéticas que se alinean con el campo incrementando la señal. Es este efecto secundario el que se mide en la IRMf. Finalmente y puesto que no se ha continuado con el estímulo, se reducen el volumen y flujo de sangre fresca y se vuelve a la situación inicial. Esta vuelta se produce tras pasar por un periodo de donde la concentración de sangre oxigenada es aún menor que el del equilibrio.

Los métodos de resonancia magnética basados en el efecto de la señal BOLD son ampliamente conocidos y utilizados como herramienta para el mapeo cerebral, como respuesta a una tarea, en particular. Sin embargo para una interpretación cuantitativa de la magnitud de la señal BOLD, como una cantidad de cambio proporcional a la activación neuronal es mucho más complicada y aún está bajo investigación. La razón es que la señal BOLD responde a cambios en el CBF (acrónimo de flujo sanguíneo cerebral), el volumen de sangre cerebral (CBV) y la tasa de oxígeno consumido en metabolismo cerebral y no la actividad cerebral por sí misma [25].

Capítulo 2

Metodología

2.1. Metodología del experimento

Se estudiaron a 30 voluntarios, 15 varones y 15 mujeres, con edades entre 8 y 12 años. Los voluntarios se dividieron a su vez en dos subgrupos de 15 niños cada uno. El primer subgrupo de individuos representa a niños de peso normal con IMC entre 19 y 24 kg/m². El segundo subgrupo representa a niños con IMC superior a los 30 kg/m², es decir, obesos. Todos los niños eran diestros y no presentaban historial de problemas neurológicos previos a este estudio. Este estudio contó con permiso del comité ético del hospital Infantil del DF para realizar estos experimentos. Para la participación de un voluntario se requirió atender a una sesión informativa y firmar hojas de consentimiento.

Durante el experimento, los voluntarios se colocaron dentro de un escíer de IRMf. En él recibieron estímulos olorosos de distintos aromas por periodos de 9 s con un tiempo de descanso de 18 s entre estímulos. Los niños recibieron tres olores distintos: El primero representa placer y comida calórica (chocolate), el segundo representa comida sana y baja en calorías (cebolla) y finalmente el tercer aroma representa un olor independiente de alimento (1% de acetona diluida en agua). La presentación de estímulos se realizó de forma aleatoria y cada olor fue dispensado 10 veces por experimento. Los olores fueron preparados previamente por un panel de 5 especialistas de forma que la cantidad de olor

usado fuese el mínimo necesario para ser detectado y reconocido por estos.

2.1.1. Hardware de IRM.

Los estudios se realizaron en un escáner 1,5 T Philips Intera-Achieva (Philips Inc., Países Bajos), usando una antena SENSE de cabeza de 8 canales. Las bobinas de gradiente fueron NOVA (Copley 271 Dual, la velocidad de subida de 80 mT/m/ms, pico de amplitud de 120 mT/m).



Figura 2.1: 1,5 T Philips Intera-Achieva. Hardware utilizado para el estudio RMI.

2.1.2. Secuencia MRI.

Durante los experimentos de IRMf, se tomaron 278 volúmenes cerebrales que comprenden 35 cortes coronales cubriendo la totalidad del cerebro. Las imágenes fueron adquiridas con una secuencia EPI (Echo-Planar Imaging) durante un periodo de 13.9 minutos. TR = 3 s, TE = 50 ms, 64x64 matriz con una resolución de 3.6 x 3.6 mm en el plano y 4 mm de espesor de rebanada (sin espacio entre las rebanadas).

También se obtuvo una imagen anatómica adquirida con gradiente T1 ponderado con secuencia echo (TR = 307.81 ms, TE = 2.48 ms, 4 repeticiones). Las secuencias cubrieron las mismas FOV con una matriz de 640 x 640 que dio 0.36 x 0.36 mm resolución de plano y 4 mm de grosor de corte (también hay espacio entre rebanadas).

2.2. Procesamiento de imágenes y análisis estadístico.

El procesamiento y análisis de las imágenes funcionales comprendió varias etapas: primero se realizó un pre-procesamiento de los datos a fin de adaptar espacial y temporalmente las imágenes. En la segunda etapa, se estudió la variación temporal de la señal BOLD de cada voxel dependiendo de si correspondió o no a un periodo de estímulo o descanso. A esta parte (Análisis de primer nivel) también se le conoce como la construcción del Global Lineal Model. En una tercera etapa se crearon los contrastes. Por ejemplo olor cebolla para obesos vs. sanos. Esta fase se denomina análisis de segundo nivel. Finalmente, los resultados de los análisis fueron sobrepuestos sobre una imagen anatómica de alta resolución espacial modelo del cerebro.

Todo el análisis se realizó con el software SPM. Nuestra elección se debe a su disponibilidad gratuita, al gran abanico de estudios estadísticos que permite realizar y a la gran cantidad de aplicaciones extras que dispone en la red (REST, CONN).

2.2.1. Procesamiento de la Imagen.

El principal propósito del pre-procesado es eliminar diferentes tipos de artefactos en las imágenes y prepararlas para el posterior análisis estadístico.

Los datos fueron analizados con el software SPM8. Una imagen de este interfaz se puede observar en la Figura 2.2. Para el análisis se siguieron los siguientes pasos: Slice Timing correction, Realignment, Normalization (con un modelo EPI.nii) y Smoothing con un kernel de 6,6,6 mm.

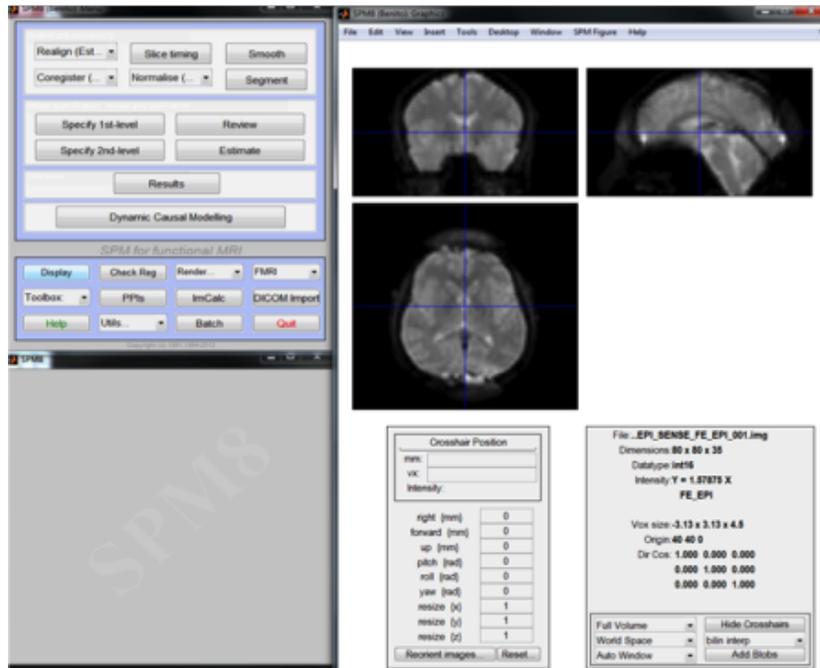


Figura 2.2: SPM8 Matlab. Representación del cerebro de un voluntario.

- La corrección Slice Timing (tiempo de toma de cada corte).

El análisis estadístico asume que todos los cortes de un mismo volumen cerebral fueron adquiridos en el mismo instante (instante inicial). Los 35 cortes que componen el volumen cerebral fueron adquiridos en distintos momentos del intervalo de 3 segundos que el escáner tarda en obtener una imagen del cerebro. Por la combinación de pulsos usados los primeros cortes tienen una intensidad mayor que los últimos al decrecer la intensidad de forma exponencial en cada volumen. Por lo tanto hay que compensar esta pérdida de intensidad y se realiza la corrección de Slice Timing. La corrección Slice Timing en nuestro caso se usó con una interpolación sinc (interpolación Whittake-0Shannon) sobre los datos adquirido, ver Figura 2.3. La interpolación sinc es un método para construir una banda o línea de tiempo continuo, función de una secuencia de números reales.

- La corrección Realignment (relineamiento).

CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA

2.2. PROCESAMIENTO DE IMÁGENES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

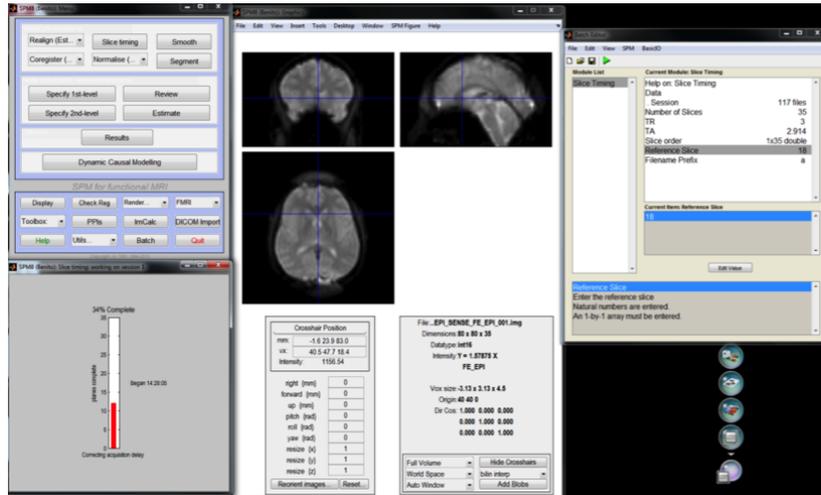


Figura 2.3: Slice Timing correction. Obtención de la posición temporal deseada.

Tiene por objetivo corregir los movimientos involuntarios de cabeza del paciente durante el experimento.

Este proceso de realineado corrige las diferencias de posición entre imágenes de un mismo sujeto. Se debe lograr que cada voxel de una imagen coincida espacialmente con el mismo voxel del siguiente volumen. Para esta corrección, se aplican traslaciones y rotaciones. Estas traslaciones se hacen con respecto al primer volumen del paciente en la serie. Si es necesario el primer volumen puede ser manualmente posicionado en un espacio estándar. El método utilizado se denomina transformación de cuerpo rígido, como se muestra en la Figura 2.4.

- Normalization (normalización).

Para realizar un análisis voxel a voxel de nuestras imágenes, los datos de distintos sujetos deben corresponderse con un espacio anatómico estándar (patrón). En esta etapa se realiza una deformación elástica de las imágenes de modo que concuerden con un patrón anatómico estandarizado. Este patrón en SPM8 es la imagen EPI.nii que es una imagen promedio de los escáneres EPI de 250 sujetos sanos. Está dada en coordenadas MNI (Montreal Neurological Institute). Para que la transformación espacial sea correcta, las

CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA
2.2. PROCESAMIENTO DE IMÁGENES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

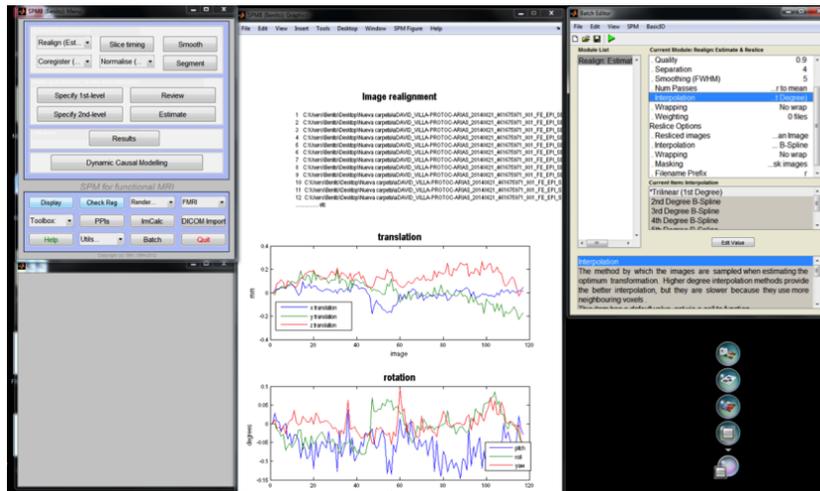


Figura 2.4: Realignment. Proceso de realineación por método transformación de cuerpo rígido.

imágenes deben ser razonablemente similares al patrón utilizado, tanto morfológicamente como en contraste.

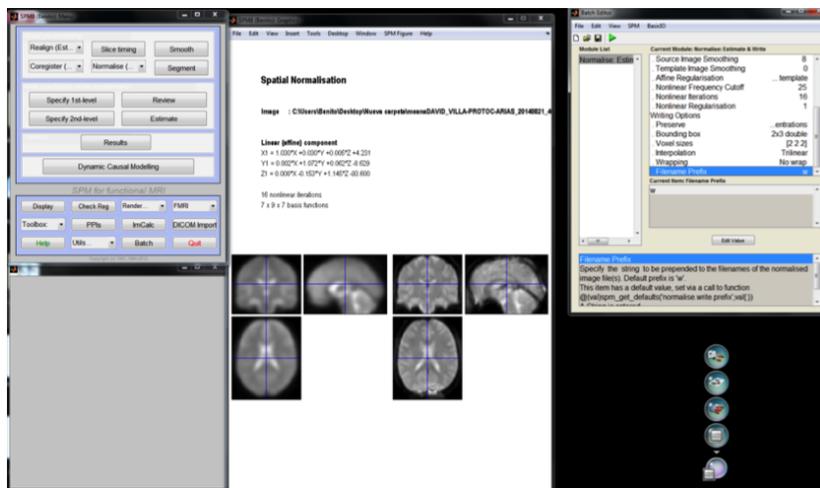


Figura 2.5: Normalization. Podemos ver del lado derecho el cerebro del voluntario comparado del lado contrario con el cerebro machote.

- Smoothing (difuminación o suavización).

Las imágenes son suavizadas convolucionándolas con una gaussiana caracterizada por un Full Width at Half Maximum (FWHM). De esta manera se crea un promedio local interpolado de los píxeles vecinos. La amplitud de la gaussiana determina la escala de máxima sensibilidad para evidenciar los cambios morfológicos. El uso de este paso

incrementa la validez de los análisis estadísticos que se realizarán a continuación, ver la Figura 2.6. Este es el último paso del pre-procesado.

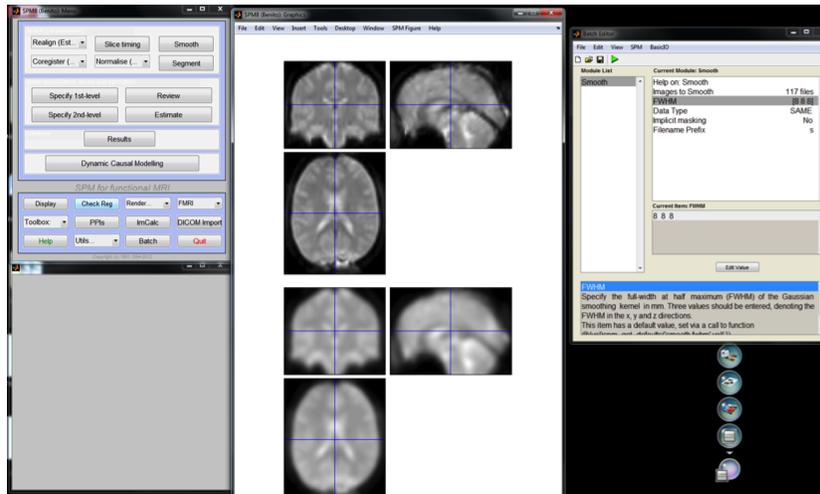


Figura 2.6: smoothing. Suavización de imágenes al ser convolucionadas.

2.2.2. Análisis estadístico.

Tras la etapa del pre-procesado se debe realizar un análisis estadístico para determinar qué voxels han sido activados por los distintos estímulos. Mediante SPM8 se pueden realizar numerosos test estadísticos, como test t Student, test F, análisis de varianza (ANOVA) y regresiones. Como todo análisis estadístico, SPM8 supone la adecuación de los datos a un cierto modelo teórico a priori, el modelo lineal general, General Lineal Model (GLM), ver Figura 2.7. Este modelo indica en qué momento se produjeron los estímulos y en qué momento hubo silencio.

El modelo se aplica para cada voxel por separado. En el caso particular de un solo estímulo se representa mediante la siguiente ecuación:

$$y(t) = \beta x(t) + b + e(t) \tag{2.1}$$

donde, $y(t)$ representa la intensidad de un voxel en el tiempo, $x(t)$ es el modelo al que se ajustaron los datos, β es el parámetro que se debe estimar en el modelo para ajustar la

CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA
2.2. PROCESAMIENTO DE IMÁGENES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

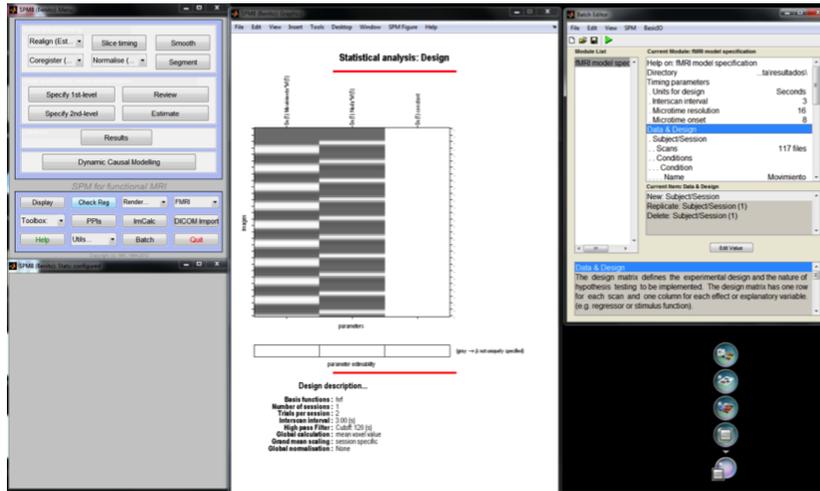


Figura 2.7: GLM Modelo lineal. Generar en curso para obtener las zonas del cerebro activadas por cierto estímulo en particular.

amplitud entre $x(t)$ e $y(t)$, b es una constante para ajustar el valor basal y $\epsilon(t)$ es el error en el ajuste del modelo que se busca minimizar.

La versión más simple que se podría utilizar para el modelo $x(t)$, ver Figura 2.8, corresponde al vector de estímulo, formado por ceros en el caso de reposo y unos en caso contrario. Dado que la señal BOLD no sufre variaciones tan bruscas en el tiempo y que presenta un retraso respecto a la aplicación del estímulo, es conveniente realizar una convolución entre este vector y la respuesta hemodinámica canónica. De esta forma se obtiene un vector $x(t)$ con valores suavizados y retrasados respecto al vector de estímulos como se representa en la Figura 8. A este vector se le denomina matriz de diseño.

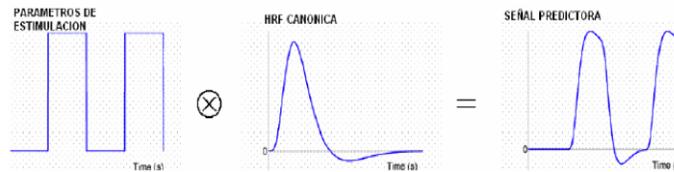


Figura 2.8: Señal predictora $x(t)$.

En el caso de tener más de un estímulo, como en nuestro caso, la ecuación se puede

CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA

2.2. PROCESAMIENTO DE IMÁGENES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

extender a:

$$y(t) = \beta_1 x_1(t) + \beta_2 x_2(t) + \dots + \beta_n x_n(t) + b + e(t) \quad (2.2)$$

los valores de $\beta_i > \beta_j$ indican que el estímulo asociado a i es mayor que el asociado a j . Una vez realizada la estimación de los parámetros, se realiza un test estadístico dependiendo de la prueba que se quiera realizar. Una posibilidad mencionada anteriormente, es realizar un test de t del Student, de esta forma se convierten los parámetros en un valor estadístico útil t , que a su vez puede ser convertido en un valor de probabilidad p , que permite observar si el periodo de estimulación produjo una activación significativa respecto al periodo de reposo.

El análisis realizado entrega valores de t , representando cada uno la activación registrada en un voxel. Sin embargo, debemos definir si esa activación corresponde a la producida efectivamente por el estímulo o si se trata de ruido u otras variables, entonces se hace necesario fijar un umbral de significancia para poder estimar si la activación es real o no. Al fijar un umbral para el valor de probabilidad p , surge el problema de que, al haber muchas comparaciones, en muchos casos ocurrieron falsos positivos. El porcentaje de falsos positivos será igual al valor p asignado, en nuestro caso fue $p = 0.05$. Ver Figura 2.9.

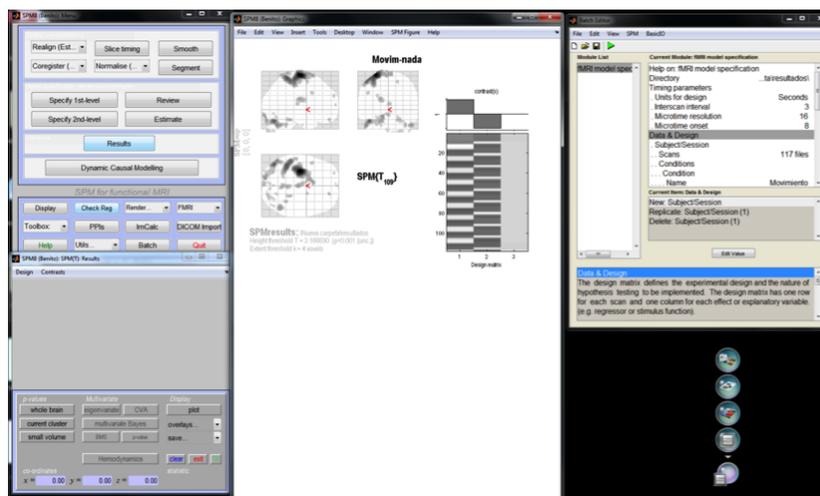


Figura 2.9: Resultado del GLM. Entre menor sea el valor de p se tendrá una mayor precisión.

2.3. Correlación.

La correlación se calculó en el programa CONN (functional connectivity toolbox). Este es un software multiplataforma basado en Matlab usado para el cálculo, la visualización y el análisis de la conectividad funcional en IRMf.

Las medidas de conectividad incluyeron: mapas de conectividad seed-to-voxel, conectividad ROI to ROI, matrices, medidas de voxel a voxel y propiedades de las conexiones gráficas de las redes.

Una vez cargadas las imágenes pre-procesadas en SPM8 (anatámicas y funcionales) se establecieron los tiempos en los que se realizaron activaciones y en los que no se activó nada.

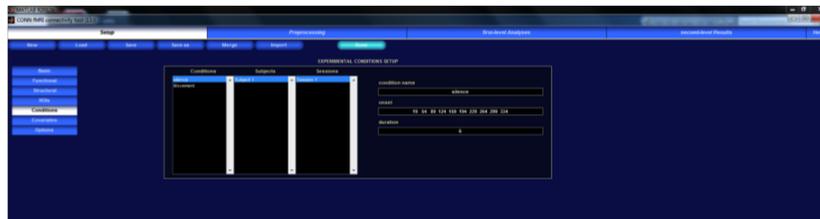


Figura 2.10: Selección de activaciones neuronales.

En nuestro caso como medida de conectividad utilizamos la correlación ROI to ROI sobre datos (raw).

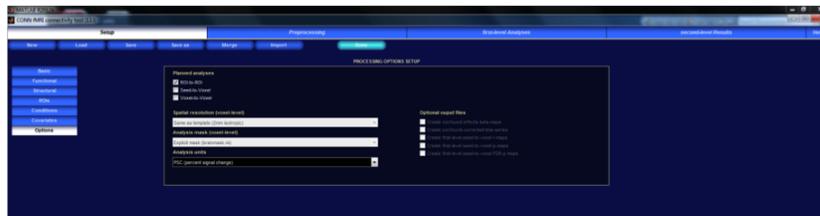


Figura 2.11: Correlación ROI to ROI.

Una vez seleccionada la correlación ROI to ROI, se seleccionaron las regiones que

Capítulo 3

Resultados.

Resultados del estudio de activaciones BOLD.

Se puede observar en la Tabla 1 las zonas activadas (usando contraste BOLD) por cada olor cuando se comparan niños de peso normal y niños obesos. Esta comparación indica zonas que fueron activadas con mayor intensidad por uno de los dos grupos por cada estímulo olfativo. Al ser la comparación básicamente una sustracción, se podría esperar no encontrar activaciones en regiones relacionadas con el olfato. En las Tablas 1 y 2 se presentan las regiones activadas correspondientes al atlas ALL, la posición del máximo de estas coordenadas MNI y el volumen de esta activación en forma de voxels activados.

Se presentan las principales activaciones fMRI encontradas al comparar niños de peso normal contra niños con obesidad para los tres estímulos.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS.

Tabla comparativa de intensidad de activación neuronal entre voluntarios sanos contra voluntarios obesos.

Sanos > Obesos			
	Región	posición	Voxel
Chocolate	Cerebelo Lob. Post.	8 -80 -28	8
Acetona	Giro lingual	-20 -68 - 6	10
	Giro temporal	-54 -46-6	12
	Giro occipital M.	-20 -98 16	9
Cebolla	Cerebelo Inf. Semi-Lunar	-34 -72 -36	12
	Amígdala cerebelosa	-30 -40 -38	10
	Vermis cerebeloso	0 -74 -24	11

Tabla comparativa de intensidad de activación neuronal entre voluntarios obesos contra voluntarios sanos.

Obesos > Sanos			
	Región	posición	Voxel
Chocolate	Giro Cingulado	20 -22 34	9
Acetona	Giro Temporal	32 8 -26	12
	Giro Medio Frontal	20 24 28	10
	Giro Precentral	-24 -12 46	8
Cebolla	Giro Cingulado	18 -28 34	14

Se puede observar en estos resultados que los olores a comida en general inducen actividades BOLD en el cerebelo para pacientes sanos comparados con obesos. También se ve que el cortex cingulado es activado más significativamente en pacientes obesos que en pacientes con peso normal cuando se les presenta un estímulo olfativo relacionado con comida.

Resultados del estudio de correlaciones entre distintos ROIs.

En la Figura 3.1 se presentan correlaciones entre las distintas regiones cerebrales que fueron encontradas como estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Las imágenes representan los olores de: cebolla (A), acetona (B) y chocolate (C). Las líneas rojas corresponden a las conexiones que eran más grandes para los sujetos de peso normal contra niños con obesidad. Las líneas azules corresponden a las conexiones más fuertes

entre niños obesos contra niños de peso normal.

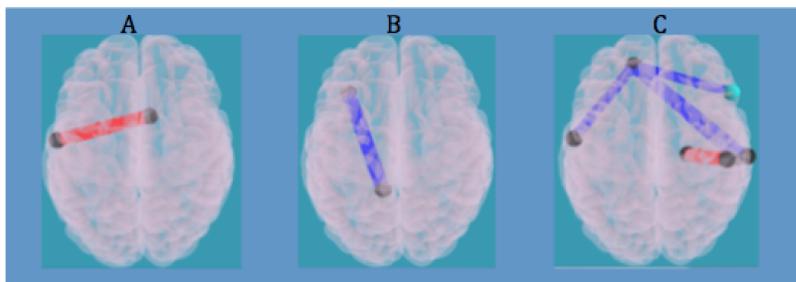


Figura 3.1: Conexiones. Se presenta las diferentes conexiones que se encuentran para la comparación niños de peso normal contra niños con obesidad dependiendo del olor.

En la Figura 1.A se ve una conexión entre la región del cortex gustatorio y la región del cortex cingulado anterior para el grupo saludable que es mayor que el de los obesos. En la Figura 3.1.B, se ve una conexión entre la región del cortex cingulado dorsal y la zona inferior del giro prefrontal más predominante para el grupo de los obesos. Finalmente en la Figura 3.1.C se ven conexiones entre la región del cortex orbitofrontal y las regiones del cortex gustatorio, el somatosensorial y el auditivo para voluntarios obesos. Mientras que para voluntarios de peso normal se ve una única conexión entre el cortex peririinal y el cortex somatosensorial.

Capítulo 4

Conclusión

A continuación se detallan los principales resultados que se obtuvieron con los estudios realizados:

- 1.- Activaciones BOLD donde se observó que los olores de alimentos activan el cerebelo para pacientes de normo-peso comparado con los pacientes con obesidad mientras que para estos últimos el cortex cingulado es activado más significativamente que en pacientes con peso normal.
- 2.- Correlaciones entre distintos ROIs donde se observan las conexiones entre las regiones activadas para los pacientes de normo y sobre peso.

4.1. Discusión de resultados de IRMf

Todos los olores de los alimentos presentaron activaciones más grandes en el cerebelo para los voluntarios de peso normal; esto probablemente corresponde a la función de regulación de placer de esta zona (4 de Brodmann). La circunvolución cingulada es más activa para los infantes con sobrepeso cuando se les presenta el estímulo de alimento. Esta respuesta se debe posiblemente al procesamiento emocional o las funciones de la memoria de esta zona. Ambos hallazgos indicaron claramente diferentes mecanismos de interpretación de estos estímulos entre voluntarios de peso normal y obesidad.

4.2. Discusión de resultados de conexiones.

Para el olor de la cebolla (Figura 1A), se encontró una conexión entre la corteza cingulada ventral anterior (anticipación de la recompensa) y la corteza gustativa. Esto indica un proceso cerebral en el que se estaba evaluando el valor de un alimento saludable contra su gusto para los pacientes de normo-peso (un mecanismo que no aparecía en los pacientes con sobrepeso).

En la Figura 1B (acetona) muestra una conexión entre la corteza cingulada dorsal (recuperación de la memoria) y la circunvolución prefrontal inferiores (evaluación de riesgos) para voluntarios con sobrepeso. Esto se debe al procesamiento cerebral de un olor que no es el habitual, y se descifra en un nivel diferente, surge la cuestión: Esta comida es segura? Por lo contrario los voluntarios de peso normal parecían estar desinteresado en este estímulo.

Se encontraron un número mucho mayor de conexiones significativas por el olor del chocolate (Figura 1C) para voluntarios con obesidad contra los de peso normal. Estas conexiones relacionan la corteza orbitofrontal (toma de decisiones) con varias regiones como: la corteza gustativa, somatosensorial y la corteza auditiva. Lo que indica grandes entradas somatosensoriales que no estaban presentes en voluntarios de peso normal.

El efecto total de estas conexiones fue para olores captados por los infantes con sobrepeso. Una conexión entre la corteza perirrinal (reconocimiento e identificación de los estímulos ambientales) y la corteza somatosensorial (identificación del olor) fue encontrado para voluntarios de peso normal.

Se concluye este estudio habiendo encontrado diferencias claras en activaciones de IRMf (contraste BOLD) y de conectividad entre regiones del cerebro para infantes de normo-peso e infantes con sobrepeso. Se ve por tanto que el procesamiento de estos estímulos es distinto y es en estas diferencias donde habría que hacer hincapié para ayudar a evitar la obesidad. Ya sea mediante formación que permita que las zonas frontales del cerebro controlen zonas más animales sistema límbico. O ya sea mediante medicación que refuerce conexiones inhibitorias como la encontrada para el cerebelo.

Bibliografía

- [1] ELAINE N. MARIEB *Essentials of human anatomy and physiology*, novena edición, PEARSON, SAN FRANCISCO, 2009.
- [2] H., VALDIVIA ,www.neurohvp.blogspot.mx,14 de Noviembre de 2010.
- [3] REDUCA ,www.reeduca.com/neuropsicologia-adul-ninos.aspx, 22 de Junio de 2009.
- [4] JOHN, OATES y MARK JOHNSON *El cerebro en desarrollo.*, Child and youth studies group, Reino Unido, 2012.
- [5] A, GONZALEZ-VOYER , *National Library of medicine* www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=brain+structure,17 de Diciembre de 2010.
- [6] R, DRAKE, W, VOGL y A. MICHEL *Gray Anatomía para estudiantes*, novena edición, Elsevier, España,2007.
- [7] MOORE KEITH, ARTHUR DALLAY y ANNE AGUR *Anatomía con orientación clínica*, sexta edición,Lippincott Williams and Wilkins, Baltimor, USA 2010.
- [8] ANA NAVARRO *Funcionamiento cerebral*, Monografías Neurosicoeducación, 2012.
- [9] VEIMON , *Salud siglo XXI* www.elmercaderdelasalud.blogspot.mx/2012/03/trastorno-bipolar-ii.html,18 de Marzo de 2012.
- [10] SERGIO MONGE , *Lobulos cerebrales y sus funciones* www.neuromarca.com/blog/los-lobulos-del-cerebro-y-sus-funciones/,22 de Julio de 2009.

- [11] GIMELBRANT, A.A., HALEY, S.L; McCLINTOCK *Olfactory receptor trafficking involves conserved regulatory steps.*, Journal of Biology and Chemistry, 2011.
- [12] J, PEÑA-CASANOVA *Neurología de la conducta y neuropsicología.*, Medica Panamericana, 2007.
- [13] I, ASTIASARÓN; J., MARTÍNEZ *Alimentos composición y propiedades*, segunda edición, McGRAW-Hill, 2000.
- [14] FUNDACIÓN EROSKI , *Hortalizas y verduras*
www.verduras.consumer.es/documentos/hortalizas/cebolla/intro.php, 22 de Julio de 2013.
- [15] J. GARROW *Obesity and related diseases*, segunda edición, Livingstone, segunda edición, 1981.
- [16] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD *Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud*, México 2014.
- [17] FONDO DE NACIONES UNIDAS PARA LA INFANCIA *Salud y Nutrición*, México 2013.
- [18] SECRETARIA DE SALUD SSA *destina 9 porciento de su gasto vs la obesidad*, México 2013.
- [19] M OLMO, R NAVE. , *Espin del electrón*
www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/spin.html, 2000.
- [20] AUGUSTO, C.; OSWIN, H *Resonancia Magnética Funcional: evolución y avances en clínica*, Tecmura, 21 de Octubre 2009.
- [21] C. ZAPATA, J. ANGEL *Imágenes por resonancia magnética*, Escuela de ingeniería de Antioquia, 4 de Noviembre de 2009.
- [22] BENITO DE CELIS *AN EPI AND fMRI ASSESMENT OF THE EFFECT OF VISCOSITY ON SATIETY*, University of Nottingham, 2005.
- [23] W.HINSHAW, A. LETS *An intriduction on RMI imaging: from the Bloch equation to the imaging equation.*, IEEE explore, 1983.
- [24] S. OGAWA, YUL- SUNG , *Functional magnetic resonance imaging*
www.scholarpedia.org/article/Functionalmagnetic_resonance_imaging.

- [25] G. BROWN, J. PERTHEN *On functional magnetic resonance imaging.*, Springer Science business media, 2007.
- [26] LAURA HOLSEN y LAURA MARTIN *diferencias en el cerebro de personas que padecen anorexia u obesidad.* Universidad de Harvard, Boston, Massachusetts.
- [27] S. CANELL, C. GIBSON, L. BENSON, C.N. OCHNER y A. GELIEBTER *Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241905/US> National Library of Medicine, National Institutes of Health, Enero 2012.