

Dra. Perla Salgado-Lujambio,¹
 Dra. Rosa Delgado-Hernández,¹
 Dr. Rafael Rojas-Jasso,¹
 Dr. Julián Sánchez-Cortazar,¹
 Dr. Gerardo Reynoso-Padilla,¹
 Dr. Fernando A. Barrios^{2,1}

Aplicaciones Clínicas de la Resonancia Magnética Funcional

RESUMEN: Históricamente, los estudios de neuroimagen para valorar la función cerebral se han basado en el uso de la tecnología de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés, “positron emission tomography”) y tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés, “single positron emission computed tomography”). Estos métodos han sido aplicados en una variedad de neuropatologías incluyendo isquemia, neoplasias, epilepsia y trastornos degenerativos como son enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

En la imagen por resonancia magnética se tienen en la actualidad distintas técnicas capaces de valorar función cerebral. Las secuencias pesadas a difusión permiten representar los movimientos Brownianos de los protones de las moléculas de agua en los tejidos, lo cual ayuda a evaluar los cambios dinámicos de la isquemia, de

predominio en fase hiperaguda, y de las neoplasias. A su vez, la secuencia de perfusión de un factor de contraste exógeno ó el mapeo del volumen sanguíneo cerebral puede aportar información complementaria en la evolución aguda de los eventos isquémicos y neoplasias cerebrales. La espectroscopía de protones por resonancia magnética realiza un análisis del comportamiento metabólico del tejido cerebral normal y patológico. El mapeo de la activación de la corteza cerebral utilizando la secuencia BOLD (por sus siglas en inglés, blood oxygen level dependent) puede detectar cambios focales en el metabolismo y hemodinámicos de la actividad cortical, sin utilizar medio de contraste paramagnético.

PALABRAS CLAVES: Resonancia magnética funcional, difusión, perfusión, espectroscopía de protones por resonancia magnética, BOLD, T2*.

¹ Departamento de Imagen, Hospital ABC. Calle Sur 136, No. 116, Las Américas, 01120, México D.F., México, 2Centro de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla-UAQ, Querétaro. Qro, 76230, México.

Copias (**copies**): Dra. Perla Salgado Lujambio psalgado@abchospital.com.

© Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, A.C.

Introducción

La Resonancia Magnética Funcional (fMR, por sus siglas en inglés, “functional magnetic resonance”) ha demostrado ser promisoría en la detección y valoración de la fisiología y fisiopatología cerebral. Las nuevas técnicas que constituyen lo que hoy día se denomina fMR han permitido estudiar, a través de la neuroimagen, algunos aspectos

de la función tisular cerebral, como son la difusión de las moléculas de agua, la hemodinamia de la microvasculatura capilar y de manera más reciente, los cambios en la oxigenación sanguínea que permiten la caracterización y mapeo regional de las diferentes funciones cognitivas como son las destrezas o habilidades motoras, la visión, el lenguaje y la memoria.¹⁻⁶

Las secuencias que constituyen la fMR son la Difusión, Perfusión, Espectroscopía y la secuencia de BOLD (por sus siglas en inglés, blood oxygen level detection). La espectroscopía no es una técnica funcional ecoplanar, sin embargo, su aporte a la neurorradiología, como técnica complementaria ha sido invaluable^{7,8} y por ende, ha sido incluida dentro de la fMR.

El propósito de este artículo es introducir los principios físicos básicos de las diferentes secuencias funcionales, así como, orientar sobre las aplicaciones clínicas que cada una puede aportar a la evaluación de las diferentes patologías neurológicas. Las aplicaciones que describimos están basadas en lo referido en la literatura y nuestra experiencia adquirida en los últimos tres años, desde al llegada de la fMR a México.

Difusión

La difusión es una propiedad física de las moléculas referidas por su habilidad de moverse “al azar” con relación a su potencial energético. La agitación ó movimiento de estas moléculas se denomina “movimiento Browniano.”⁹ Por esto, la secuencia de difusión puede medir los movimientos Brownianos de los protones de las moléculas de agua en los tejidos.¹⁰ La difusión se produce en todas las direcciones, a menos que ésta se encuentre restringida.⁹

Los primeros efectos ó propiedades de la difusión, en Resonancia Magnética, fueron descritos desde Hahn en 1950 y Carr en 1954,¹¹⁻¹³ sin embargo, los trabajos pioneros se realizaron con la introducción de la metodología de pulsos bipolares en campos magnéticos por Stejskal y Tanner en 1965.¹⁴

Difusión en los tejidos

La difusión dentro de los tejidos que presentan una microestructura al azar ó un medio “sin restricciones”, su difusión es

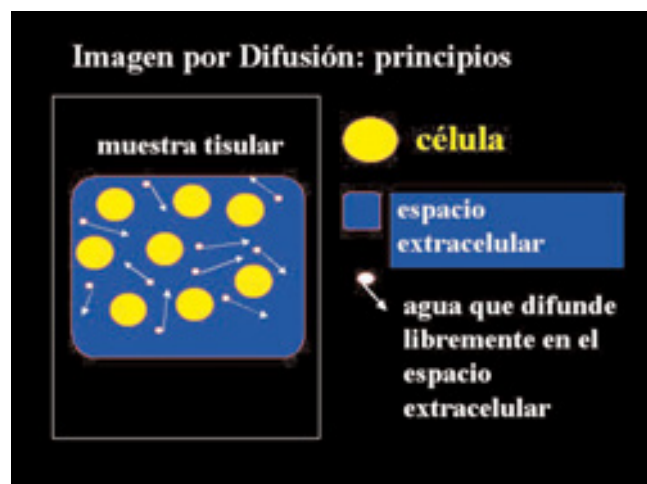


Figura 1. Difusión Isotrópica: Difusión de las moléculas dentro de los tejidos, donde se observa distribución al azar.

igual en todas las direcciones y se denomina difusión isotrópica (Figura 1). Cuando los tejidos tienen una microestructura ordenada muestran una difusión mayor en algunas direcciones que en otras, lo cual se denomina difusión anisotrópica.⁹

La anisotropía puede ser debida a la propia organización del medio físico o a la presencia de obstáculos que limitan la difusión en algunas direcciones.^{11,15} La propiedad de la difusión anisotrópica y su orientación sobre las microestructuras cerebrales adjudican a la difusión como un tensor cuantitativo.^{9,11,16-18} Esta tensión en la difusión ha sido desarrollada para medir con mayor certeza la difusión propiamente dicha en los tejidos biológicos. En estos tejidos, el coeficiente de difusión está referido como coeficiente aparente de difusión (ADC, por sus siglas en inglés, Apparent Diffusion Coefficient).⁹ Este coeficiente calcula el valor cuantitativo de la difusión, generando los mapas de ADC.¹⁹

Dado lo anterior, las imágenes de difusión pueden ser analizadas para calcular un valor cuantitativo de la difusión, es decir, el ADC, el cual refleja los pequeños componentes de la microcirculación capilar. Estos valores ó mapas de ADC pueden ser generados a una imagen de ADC.¹⁹

¿Cómo interpretar las imágenes de la secuencia de difusión?

En la primera fase de la difusión (DWI, por sus siglas en inglés, Diffusion Weighted Imaging), las regiones con elevada difusión muestran señal hipointensa, mientras que las regiones con baja ó restringida difusión están caracterizadas por señal hiperintensa. En los mapas de ADC, ó segunda fase, las regiones con elevada difusión, las regiones con elevada difusión muestran señal hiperintensa, mientras que las regiones con baja difusión se observan hipointensas.²⁰

Aplicaciones de la secuencia de difusión.

Isquemia

Durante la isquemia, hay disminución de los movimientos de los protones de las moléculas de agua. La etiología de esta restricción es aún desconocida, pero la hipótesis es que el agua se mueve desde un medio extracelular menos restringido a un medio intracelular más restringido (ej. edema citotóxico).^{10,21} Esta situación produce disminución de la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en la membrana de las células gliales y por consecuencia, disminuye el transporte de las moléculas de agua. Esta reducción en la difusión de los protones permite detectar áreas hiperintensas en la primera fase de la secuencia de difusión (DWI), este hallazgo ha sido descrito, en animales de experimentación, durante etapas muy tempranas del evento cerebrovascular (EVC) a los 10 – 45 min. después de la oclusión vascular.^{20,22-24} En humanos, estos hallazgos se han descrito entre la primera a tercera hora post-ictus.²⁰ Inicialmente, los mapas de ADC muestran estas lesiones como áreas hipointensas.

En contraste, el edema vasogénico ocurre cuando la integridad celular se ha perdido y la barrera hematoencefálica se ha interrumpido, lo que produce incremento del agua extracelular.^{20,25-27} El edema vasogénico no se desarrolla sino hasta 4 a 6 horas después que el flujo sanguíneo cerebral se ha interrumpido.²¹ Por lo anterior descrito, durante las primeras horas del EVC, la lesión se observa hiperintensa en DWI e hipointensa en los mapas de ADC. Posteriormente, estos mapas tienden a “pseudonormalizarse”, observándose estas lesiones con señal hiperintensa, durante su evolución subaguda y crónica (Figura 2).

En un estudio prospectivo realizado en nuestra institución, donde evaluamos 27 pacientes con diagnóstico de EVC, encontramos que los mapas de ADC se observan con señal hipointensa durante las primeras 12 horas de evolución, con posterior cambio del patrón a “pseudonormalización” ó señal hiperintensa.²⁸

Evolución de los patrones de DWI y ADC.

El volumen de las lesiones isquémicas no permanece estático, ya que frecuentemente, se expanden desde el 7^o-10^o día de iniciados los primeros síntomas.¹⁰ Sorensen y colaboradores fueron los primeros en describir cambios en el volumen de la lesión isquémica en pacientes con EVC agudo, evaluados dentro de las primeras 12 horas de iniciada la clínica. En este estudio, el 78 % de los pacientes con DWI inicial anormal, mostraron crecimiento de la lesión en evolución subaguda (3-11 días).^{10,29,30} Hallazgos similares han sido reportados por otros investigadores, quienes reportan un promedio de 43 a 95 % de expansión de la lesión isquémica.^{10,31-36}

Neoplasias

Con relación a los eventos cerebrovasculares, la utilidad de la secuencia de Difusión en las neoplasias cerebrales intraxiales, se ha estudiado en menor número.³⁷⁻⁴⁰ Los mapas de ADC pueden diferenciar composición líquida de sólida dentro del espacio intersticial de los tumores.⁹ La presencia de líquido produce incremento de señal en los mapas de ADC (zonas hiperintensas) que pudiera no diferenciarse de la composición histológica tumoral, y a su vez, la suma de ambos componentes (líquido/tumor) incrementa aún más la señal de los mapas de ADC.^{9,41}

Brunberg y colaboradores^{9,38} reportaron un estudio de 40 pacientes con diagnóstico de gliomas supratentoriales de varios tipos y grados, donde evaluaron los mapas de ADC en lesiones con y sin reforzamiento a la administración de Gadolinium, no encontrando diferencias significativas en ambos grupos. Sobre este punto, Tieng y colaboradores^{37,40} difieren de lo anterior, refiriendo que las lesiones tumorales que presentaron reforzamiento a la administración de Gadolinium, mostraron mapas de ADC de menor señal que las lesiones que no presentaron reforzamiento. Además, los grupos de trabajo de Brunberg y Aronen no observaron diferencias significativas entre los diferentes tipos de gliomas.

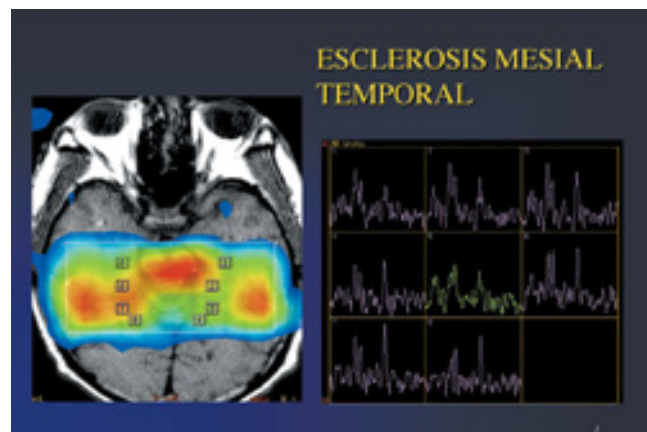


Figura 2. Masculino de 79 años, con diagnóstico de esclerosis mesial temporal. En la secuencia de Difusión, se observa la lesión hiperintensa en DWI y de señal intermedia en los mapas de ADC. La espectroscopía multivoxel muestra disminución del NAA y presencia de lactato (por ejemplo ver voxel No. 4).

ma.^{9,37,38,41} hallazgos que corrobora Aronen y colaboradores, quienes concluyen lo mismo.^{37,41}

Brunberg y Tien han reportado que lesiones con necrosis central y las lesiones quísticas muestran mucho mayor señal hiperintensa en los mapas de ADC que las lesiones neoplásicas.^{37,38,40}

Con relación a neoplasias cerebrales extraxiales, Tsuruda y colaboradores describen que los quistes subaracnoideos presentan incremento de señal en los mapas de ADC, en cambio, los tumores epidermoides muestran intensidad de señal similares al parénquima cerebral.²⁰

Epilepsia

En pacientes con epilepsia, la experiencia en la secuencia de Difusión es escasa y aún no está clara. Wang y colaboradores han estudiado, en animales de experimentación (ratas), crisis convulsivas prolongadas inducidas por la administración de ácido kainico, mostrando que el daño focal agudo severo puede ser detectado utilizando la secuencia de Difusión, dentro de las primeras horas de aplicado el medicamento. La lesión histológica en este estudio, afectó particularmente a la amígdala y la corteza piriforme. Por imagen, se observa restricción en la difusión, de forma aguda y transitoria (áreas hiperintensas en DWI), lo cual indica edema citotóxico. La difusión post-ictal retornó a la normalidad después del 5to. día y la evaluación histopatológica mostró necrosis días después.^{42,43} En humanos, los cambios post-ictales transitorios están localizados en la sustancia blanca posterior y no en las regiones temporales como lo observado en modelos experimentales.^{42,44,45} Nuestra experiencia es poca, ya que los pacientes no han sido evaluados durante las crisis convulsivas.

Desarrollo y enfermedad de la sustancia blanca

La estructura “ordenada” de la sustancia blanca y su mielinización han comenzado a evaluarse utilizando la secuencia

de Difusión.^{18,42,46-49} Nomura y colaboradores compararon los hallazgos descritos en secuencias convencionales (T1 y T2) con la secuencia de Difusión en neonatos normales, donde encontraron mejor anisotropía en los lóbulos frontales que los occipitales.^{9,50}

En esclerosis múltiple, se ha planteado la hipótesis de que la señal hipointensa en T1 e hiperintensa observada en los mapas de ADC, a nivel de la placa, está relacionada a un incremento en el espacio extracelular dentro de la sustancia blanca debido a la ruptura de los axones, causado por los procesos de desmielinización y edema.⁵¹⁻⁵⁵

Roychowdhury presentó un estudio donde evaluó el comportamiento de la señal en las placas por esclerosis múltiple que no presentaron reforzamiento con Gadolinium, placas que presentaron reforzamiento homogéneo y placas con reforzamiento anular,⁵¹ donde concluye que existe relación entre los mapas de ADC y los patrones de reforzamiento de las lesiones por esta patología. En las placas sin reforzamiento y placas con reforzamiento anular, se observó señal hiperintensa de manera significativa y su correlación histopatológica correspondió a aumento en la pérdida de mielina. Las placas con reforzamiento homogéneo presentaron señal hipointensa en los mapas de ADC, con confirmación histopatológica de etiología inflamatoria y preservación de la mielina.⁵¹

Enfermedades infecciosas

En procesos infecciosos intracraneales, Rowley y colaboradores han reportado casos de abscesos cerebrales y granulomas con señal hiperintensa en DWI.⁴² Desprechins y colaboradores reportan que la secuencia de Difusión puede ser muy útil en el diagnóstico diferencial de masas cerebrales que presentan reforzamiento anular. Desprechins describe que la presencia de señal hiperintensa en el centro de la lesión en DWI y señal hipointensa en los mapas de ADC sugieren la presencia de contenido viscoso, rico en proteínas y material purulento, asociado a necrosis tisular, lo cual correspondería al comportamiento de un absceso cerebral. Por el contrario, las masas con reforzamiento anular, centro hipointenso en DWI y señal hiperintensa en los mapas de ADC, sugieren el diagnóstico por imagen de tumor con contenido necrótico.⁵⁶

Para simplificar esta polémica, M. Castillo⁵⁷ reporta, así como otros autores,^{58,59} que ante una masa intracranial encapsulada, con anillo delgado hipointenso en secuencia T2, reforzamiento homogéneo y tenue, y los hallazgos descritos previamente en la difusión, debe considerarse una alta probabilidad de absceso cerebral.

Los procesos infecciosos como meningitis pueden complicarse con colecciones como empiemas ó higromas subdurales. Los empiemas se comportan con señal hiperintensa en DWI sí lo comparamos con líquido cefalorraquídeo, debido a que existe restricción de la difusión. Los higromas presentan señal muy hipointensa en DWI, lo cual está relacionado con elevada difusión.²⁰

Perfusión

La perfusión es una secuencia funcional que valora la microcirculación del flujo cerebral capilar.⁶⁰ Su principio básico muestra que la caída de la señal depende de la concentración aplicada de medio de contraste y su distribución en los pequeños vasos (3-10 mm) por voxel.^{7,20}

La utilidad clínica de la secuencia de Perfusión está basada en el monitoreo dinámico del paso del trazador (medio de contraste paramagnético) dentro del tejido tisular. Este efecto se produce por la disponibilidad y susceptibilidad del Gadolinium sobre el T2 corto (T2*), no sobre el efecto del T1 corto, el cual es observado rutinariamente con el uso de contraste.^{1,7} Los efectos de susceptibilidad en el T2* se extienden tan lejos como los vasos sanguíneos puedan transportar el trazador intravascular y esto permite evaluar adecuadamente la perfusión cerebral.⁸

Las imágenes son repetidas en un intervalo corto de tiempo (1 ó 2 seg), donde puede observarse el efecto de susceptibilidad magnética dentro del tejido cerebral durante el inicio del bolo de contraste, expresado como la caída transitoria de la línea basal (Figura 3).^{8,61,62}

La atenuación de la señal en el tiempo (t) está directamente relacionada con el cambio de velocidad del tiempo de relajación de T2 (DR2 (t)). Esta curva puede generar mapas dinámicos de pérdida de señal tisular en un determinado período de tiempo.^{8,62}

De esta forma, los mapas dinámicos de volumen sanguíneo cerebral (CBV, por sus siglas en inglés cerebral blood volumen) se convierten en un parámetro importante de la perfusión cerebral.⁶³ Estos mapas de CBV fueron descritos por primera vez por A. Villringer y colaboradores en 1988.^{7,63} El volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV, por sus siglas en inglés, relative cerebral blood volumen) describe, en el plano real, el volumen de la red capilar.^{8,61,62}

Características técnicas de la secuencia de perfusión

La secuencia ecoplanar adquiere un promedio de 40 imágenes por cada corte ó localización, previo a la administración del medio de contraste. El número de cortes se determina de acuerdo al tamaño de la lesión a estudiar. Con el uso de inyector, se aplica un bolo de Gadolinium a 0.2 mmol/kg/dosis, a una velocidad de 5 cc/seg. Después de iniciada la inyección del medio de contraste, la secuencia presenta un retardo en la adquisición de imágenes, con la finalidad de resolver la pérdida del tránsito tisular (Figura 3). Los mapas de rCBV son construidos, usando las propiedades de los trazadores cinéticos, integrando la señal a una curva de tiempo en cada voxel. Los mapas de tiempo son relativos, dado que el ingreso del trazador al sistema circulatorio arterial no es cuantificado rutinariamente. Estos mapas son procesados a través de una estación de trabajo.

Aplicaciones clínicas de la secuencia de perfusión

Eventos cerebrovasculares

Una de las limitaciones, de las secuencias convencionales de Resonancia Magnética, consistía en la detección de isquemia en los estadios tempranos de evolución y la delimitación de la penumbra, hallazgos que determinan la decisión de iniciar el manejo con terapia trombolítica.

En la patogénesis progresiva de isquemia a infarto, pueden observarse cambios en la perfusión cerebral. Al momento de iniciarse el insulto vascular, la presión de perfusión es reducida, seguido de vasodilatación arteriolar y reclutamiento capilar hacia la región isquémica (mecanismo de autorregulación). Dado lo anterior, se pierde la viabilidad tisular, con reducción del volumen sanguíneo capilar, muy por debajo de los valores normales.^{60,63}

El volumen sanguíneo cerebral (CBV) puede actuar como marcador de la cascada bioquímica de la fisiopatología de la isquemia regional cerebral. Cuando los mecanismos de autorregulación fallan, se producen una marcada reducción en el flujo sanguíneo cerebral (CBF, por sus siglas en inglés, cerebral blood volumen), lo cual representa la “fase final” ó fase irreversible del infarto.⁶⁰

En neuroimagen, las secuencias funcionales de Difusión y Perfusión han demostrado ser complementarias. Las áreas hiperintensas, en la primera fase de la Difusión (DWI), son identificadas como la extensión del infarto, y en la secuencia de Perfusión (los mapas de CBV) como disminución de la señal. Dado lo anterior, la literatura y la experiencia de otros autores sugieren que la señal hiperintensa en DWI e hipointensa en ADC representan la zona con daño celular irreversible. En consecuencia, estas áreas hiperintensas en DWI representan el centro del infarto.^{24,33,34,60,64} La penumbra ha sido definida como “el desafío” metabólico a la reversibilidad del tejido circundante en el infarto establecido, dependiendo de la duración de la oligohemia.^{8,60} Esta región se caracteriza por el incremento de la actividad metabólica, con mejor flujo sanguíneo que en el centro del infarto y que puede ser potencialmente salvado con neuroprotectores ó terapia trombolítica.^{65,67} Según lo expuesto por algunos autores como Jansen,^{10,68,69} se sugiere que la relación entre Perfusión/Difusión puede identificar los probables candidatos de terapia trombolítica y que el patrón Perfusión > Difusión está asociado a una mejor evolución con esta terapia reperfusionaria (Figura 4). Esto proporciona la hipótesis de que la relación Perfusión/Difusión es un predictor importante para iniciar manejo con terapia trombolítica.³¹

Neoplasias cerebrales

Debido a la poca precisa de la correlación entre los hallazgos de la tomografía computada, el reforzamiento de la neoplasia posterior a la administración de Gadolinium y los grados neoplásicos de Kernohan, los mapas de rCBV han tenido aplicaciones clínicas importantes en la evolución de las neoplasias cerebrales.²⁰⁻⁷⁰

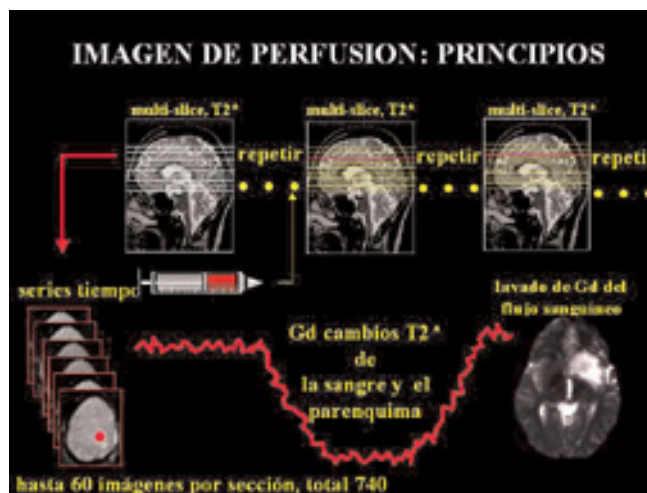


Figura 3. Perfusión: principios

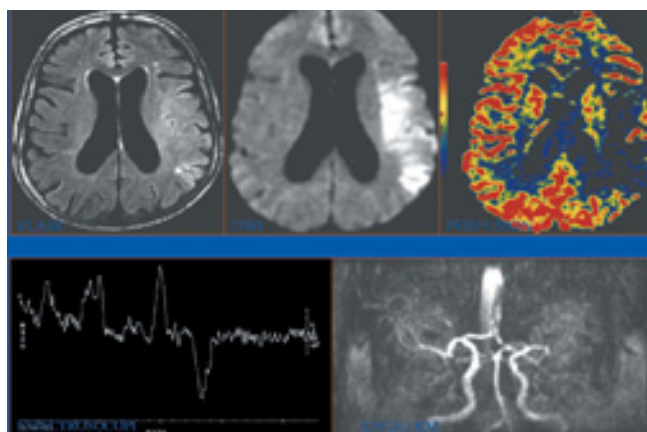


Figura 4. Paciente masculino de 65 años, con diagnóstico de Evento Cerebrovascular de 6 horas de evolución, que involucra el territorio de la arteria cerebral media izquierda (ACMI), donde observamos señal hiperintensa en la secuencia de Difusión (DWI) y restricción de la señal en los mapas de rCBV, con relación Perfusión > Difusión. A la espectroscopia, se observa disminución de NAA, Cho y Cr, con presencia de lactato. La angiografía corrobora la oclusión a nivel de la ACMI.

Aronen y colaboradores refieren que el incremento de los mapas de rCBV puede ser encontrado en tumores que no presentan reforzamiento a la administración de Gadolinium.⁷¹ En una serie de 15 pacientes, los tumores de bajo grado eran homogéneos y presentaban disminución de la señal en los mapas de rCBV; mientras que en los tumores de alto grado fueron heterogéneos con comportamiento mixto, tanto de alta como baja señal en los mapas de rCBV (Figura 5).²⁰ Algunos autores han demostrado que los oligodendrogliomas, independientemente del grado, presentan incremento de la señal en los mapas de rCBV.⁷ También, se presupone que los tumores altamente vascularizados como son los meningiomas (Figura 6), oligodendrogliomas y metástasis muy vasculares, como lo son carcinomas de células renales y mela-

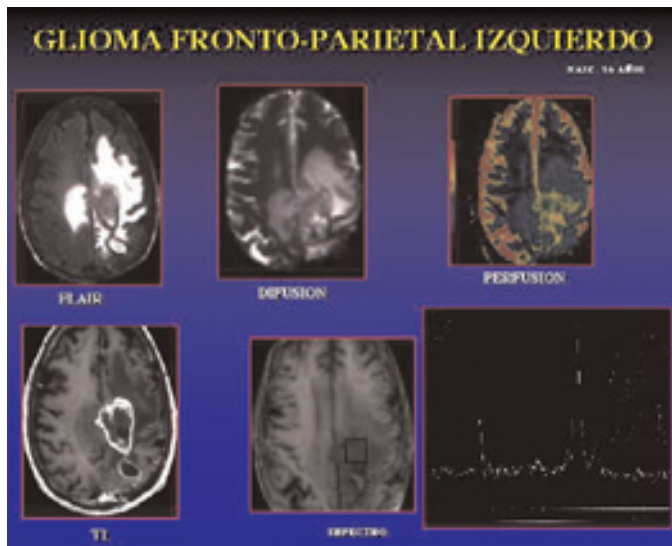


Figura 5. Paciente masculino de 66 años, con diagnóstico de glioma con reforzamiento a la administración de Gadolinium y aumento de la señal de los mapas de rCBV hacia el centro y la periferia, las áreas de restricción corresponden a necrosis. En la espectroscopía disminución del NAA y aumento del lactato.

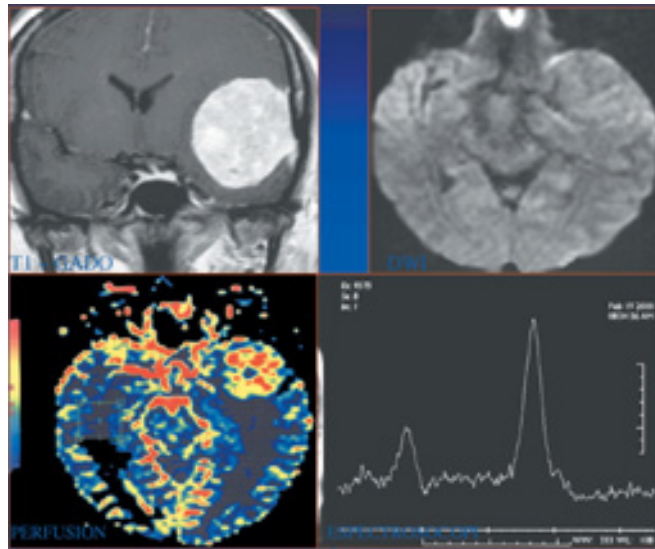


Figura 6. Femenino de 41 años, con diagnóstico de Meningioma Atípico teroidal izquierdo, con reforzamiento a la administración del medio de contraste y aumento de la señal en los mapas de rCBV, lo que indica su alta vascularidad. A la espectroscopía, observamos ausencia de NAA, disminución de Cr y Cho, con presencia de lactato.

noma (Figura 7), presenten incremento de la señal de los mapas de rCBV.

La radioterapia resulta tóxica en el parénquima cerebral normal aún a niveles terapéuticos. Wenz y colaboradores han observado disminución significativa de los volúmenes sanguíneos a nivel de la sustancia gris (6.3 mm³/ 100 grs) y sustancia blanca (3.1 mm³/ 100 grs) en las regiones cerebrales que fueron irradiadas.⁷²

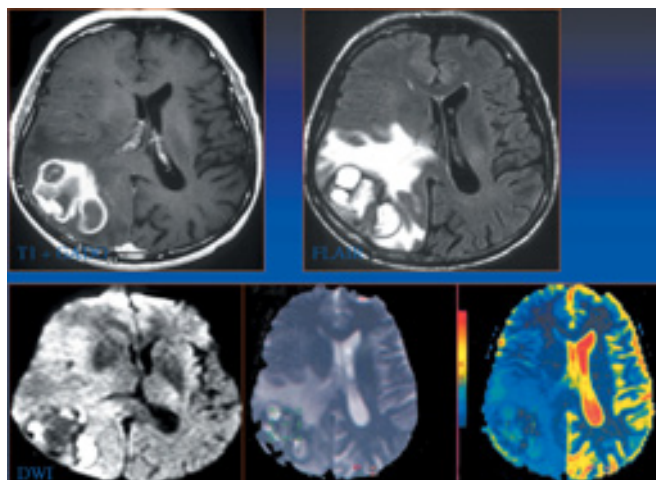


Figura 7. Masculino de 60 años, con diagnóstico de Melanoma, quien presentó deterioro de su estado neurológico a nivel cognitivo. Por imagen, se observa lesión a nivel de lóbulo parietal derecho, vascularizada, con zonas de necrosis compatible con metástasis del primario conocido. A la secuencia de Perfluación, se observa restricción de la señal, no sólo a nivel de la lesión propiamente dicha, sino que compromete todo el hemisferio derecho.

En relación con la presencia de lesiones recidivantes ó recurrentes, deben considerarse ciertos factores de riesgo como son la angiogénesis que puede determinar el flujo sanguíneo, el metabolismo y la tasa de crecimiento de la lesión residual ó recurrente sobre el lecho vascular tumoral, que han sido demostrados en modelos experimentales.^{73,74} En resumen, altas tasas metabólicas y elevados valores de flujo sanguíneo que están en relación con la angiogénesis, coinciden con un rápido crecimiento tumoral.⁷⁵

En nuestra experiencia,⁶⁷ los lechos tumorales con antecedentes de radioterapia que presentaron baja señal en los mapas de rCBV, se interpretaron como radionecrosis. Las lesiones donde se observó incremento de la señal en los mapas de rCBV se describieron como recidiva ó recurrencia tumoral. Aronen y colaboradores refieren que la necrosis puede ser diferenciada de tumor por la presencia de restricción en los mapas del rCBV con relación a los mapas observados de la sustancia blanca en el hemisferio contralateral. La diferenciación entre el tumor viable y la sustancia gris adyacente es más difícil debido a que este tejido puede observarse isointenso en los mapas de rCBV.⁷¹

Trauma craneoencefálico

El trauma craneoencefálico puede producir cambios en el volumen sanguíneo cerebral, flujo sanguíneo cerebral y otros parámetros hemodinámicos.

En un estudio prospectivo de 125 pacientes con trauma craneoencefálico severo, se evaluaron estas lesiones utilizando como parámetros de estudio, el flujo sanguíneo cerebral con Xenón y Doppler transcraneal, donde se identificaron tres fases de respuesta hemodinámica durante las primeras

dos semanas de evolución. Estas fases se clasificaron en: fase de hipoperfusión, fase de hiperemia y fase de vasoespasmo.^{7,76}

Estos estudios iniciales de Perfusión en trauma craneoencefálico pueden ser útiles para definir mejor los cambios dinámicos del flujo sanguíneo cerebral y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En otro estudio, realizado por nuestro equipo, observamos tres pacientes con trauma craneoencefálico, evaluados en el período comprendido entre las primeras 12 a 24 horas de evolución, donde sus mapas de rCBV presentaron disminución de la señal ó restricción de la perfusión en las lesiones axonales difusas, contusiones y hemorragia intracraneal.¹⁶⁷ Además, hemos observado tres casos con restricción de la señal de los mapas de rCBV a nivel de la corteza cerebral, lo que ha correspondido a necrosis cortical.

Otras aplicaciones clínicas

En enfermedades psiquiátricas, la secuencia de Perfusión aún no se utiliza de rutina, sin embargo, estos hallazgos valen la pena mencionarse, ya que la sensibilidad y especificidad de esta secuencia ha demostrado ser similar a lo encontrado en estudios funcionales de Medicina Nuclear.^{7,77}

González⁷⁸ refiere, en un estudio de 10 pacientes con demencia senil del tipo Alzheimer, 78% de concordancia entre los hallazgos observados en los mapas de rCBV y los estudios de tomografía de emisión de positrones. En otro estudio comparativo de pacientes con enfermedad de Alzheimer y los sujetos controles, se encontró disminución ($P < 0.01$) en los mapas de rCBV en 17%, en las regiones temporoparietales de los pacientes con Alzheimer y reducción en un 85 % en las regiones sensoriomotoras. Los mapas de rCBV fueron normales en los sujetos controles.^{7,79} En nuestra experiencia, hemos evaluado tres pacientes con enfermedad de Alzheimer aplicando la secuencia de Perfusión, donde en un solo caso se observó restricción de la señal en ambos lóbulos parietales.

En pacientes con esquizofrenia, Cohen y colaboradores ha reportado incremento en la señal de los mapas de rCBV a nivel de la corteza occipital bilateral, ganglios basales y cerebelo.⁸⁰

En pacientes con epilepsia, la utilidad de la secuencia de Perfusión aún no está bien establecida; sin embargo Warach y colaboradores refieren incremento de la señal de los mapas de rCBV en el estado epiléptico, el cual se correlacionó con lo observado en el SPECT y el electroencefalograma.⁸¹

En pacientes con infección subclínica del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la demencia no es un cuadro neurológico de inicio temprano, sin embargo, puede presentarse signos de deterioro cognitivo moderado en un 30-40%. González⁸² reporta en un estudio de 14 pacientes (7 pacientes controles) con infección por VIH, aumento en la señal de los mapas de rCBV a nivel de la sustancia gris profunda, sugiriendo correlación entre las anomalías

metabólicas en las regiones subcorticales y el inicio ó progresión del deterioro cognitivo. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos realizados en tomografía por emisión de positrones, donde la sustancia gris profunda muestra hipermetabolismo.

Espectroscopía

La espectroscopía por Resonancia Magnética ha sido utilizada por décadas para estudiar la estructura química, accesible sólo a unos cuantos científicos. Con esta secuencia, de manera no invasiva, es posible estudiar los metabolitos en el cerebro normal y con patología. La espectroscopía no produce imágenes, sus resultados se muestran en gráficas.

Aspectos técnicos

En 1950, Proctor y Yu propusieron que la frecuencia de la resonancia de un núcleo depende de su medio químico, el cual produce un pequeño cambio en esa frecuencia de la resonancia de Larmor de ese núcleo (llamado “cambio químico”).^{83,84} Los protones de hidrógeno (^1H) son usados con mayor frecuencia en la espectroscopía, debido a su gran abundancia en las estructuras orgánicas y su alta sensibilidad al cambio magnético, cuando es comparado con otros núcleos magnéticos como son fósforo, sodio, carbón, fluorine y litio.⁸⁵

La secuencia de espectroscopía está conformada por los siguientes pasos:

- 1.-Excitación del núcleo
- 2.-Declinación de libre inducción
- 3.-Transformación de Fourier
- 4.-Demostración del espectro.

Los metabolitos de interés necesitan tener al menos cinco tiempos de intensidad de señal para ser detectados y poder distinguirlos uno de cada otro. Los artefactos inducidos por el campo magnético heterogéneo producen distorsión en la línea base de los picos y disminuye la habilidad de detectarlos. De cualquier forma, los campos magnéticos muy homogéneos son un pre-requisito importante para determinar el espectro.⁸³

Los métodos de localización usados comúnmente en la espectroscopía son: PRESS (figura) (por sus siglas en inglés, point resolved surface coil spectroscopy) y STEAM (por sus siglas en inglés, stimulated echo method).⁸⁶⁻⁸⁸ Con PRESS, sólo los metabolitos con tiempo de relajación prolongado pueden ser observados, particularmente si el tiempo de eco usado (TE) es prolongado. PRESS permite un muestreo de volúmenes relativamente grandes del tejido de interés (3-27 cms³). STEAM permite el muestreo de interés de menor tamaño (1-3 cms³) debido a que usa TE más cortos (Figura 8). Usando TE más largos, la señal de la mayoría de los metabolitos en el cerebro se pierde, excepto la colina (Cho), la creatina (Cr), la N-acetil-aspartato (NAA) y el lactato. Por el contrario, el TE corto permite la identificación de más meta-

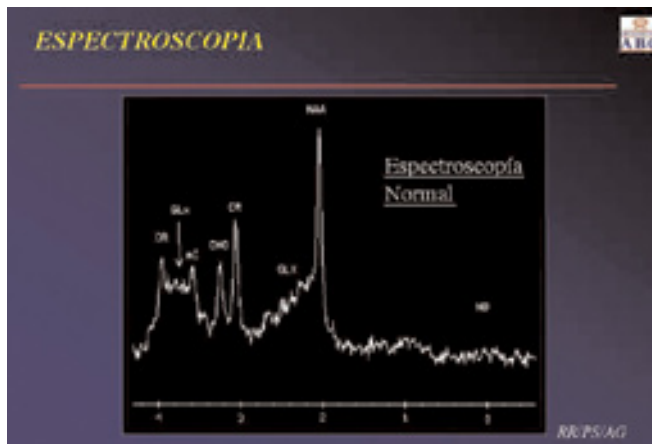


Figura 8. Espectroscopía cerebral normal (Técnica STEAM).

bolitos, como son el mioinositol, el glutamato, la glutamina y la glicina.⁸³

El término “voxel” (recuadro) determina el elemento volumen que es tomado de la muestra. Este elemento de volumen tiene ancho, largo y profundidad. En la espectroscopía clínica, el tamaño del recuadro varía entre 2 a 8 cm³, pero la secuencia de STEAM puede tomar la muestra menor a 1 cm³. Los pequeños recuadros contienen pequeñas cantidades de tejido, y por ende, menos ruido.⁸³

La espectroscopía puede tomar información en una, dos ó tres dimensiones. Cada nueva dirección requiere la aplicación extra de un gradiente de fase. Los estudios uni-dimensionales son más fáciles ya que requieren menor tiempo de adquisición.

Metabolitos en el espectro

Hay evidencia que la concentración de los metabolitos en el cerebro varía con la edad del paciente.⁸⁹ Esta variación es más notable durante los primeros años de vida, pero puede extenderse hasta los 16 años. El cerebro neonatal tiene mayor contenido de agua, mayores niveles de colina y mioinositol, menores niveles de creatina y N-acetil-aspartato que en el cerebro adulto.⁹⁰ Aún no está claro porque en pacientes de edad avanzada, la concentración de los metabolitos se modifica.⁸³

N-acetil-aspartato (NAA):

NAA es un marcador de densidad y viabilidad neuronal, y su concentración disminuye cuando se produce agresión en el cerebro.⁹¹ El glutamato y el N-acetil-aspartil-glutamato están localizados junto al NAA en las neuronas. Estos compuestos son ácidos amino-excitatorios que se incrementan con la isquemia. El NAA no se observa en tumores extraxiales (ej. meningiomas). La leucodistrofia de Canavan es la única enfermedad en su género, donde el NAA está incrementado.

Las diferentes concentraciones del NAA entre la sustancia gris y blanca no son clínicamente significativas. En el espectro normal, el NAA es el pico más alto y se localiza a nivel de 2.0 ppm (partes por millón).

Colina (Cho):

La colina está involucrada en el metabolismo de los fosfolípidos, refleja los cambios de membrana y es un precursor de la acetilcolina y la fosfatidilcolina.⁹¹ Este último compuesto es usado para construir membranas celulares, mientras que la acetilcolina es un neurotransmisor crítico que involucra la memoria, áreas cognitivas y estados de ánimo. De cualquier forma, el incremento de la colina representa el aumento en la síntesis de membrana ó de la celularidad, lo cual se observa en los tumores cerebrales. La colina es el segundo pico de mayor altura en el espectro, con valor de 3.2 ppm.

Creatina (Cr):

El pico de creatina contiene parte de creatina, creatin-fosfato, y en menor grado, ácido g-aminobutírico y glutatión. La creatina probablemente juega papel determinante en el mantenimiento de los sistemas de energía dependientes en las células cerebrales (reserva de fosfatos y buffer de reserva ATP-ADP). En el espectro normal, la creatina se encuentra localizada inmediatamente a la derecha de la colina, es el tercer pico más alto y se le asigna el valor de 3.03 ppm.

Lactato:

La configuración de la resonancia del lactato tiene dos formas de presentación, resuena a dos picos diferentes en el espectro, debido a la interacción del campo magnético entre los protones adyacentes. Los niveles de lactato en el cerebro son normalmente muy bajos o ausentes. La presencia de lactato indica que el mecanismo oxidativo celular normal no se produce y que el catabolismo de carbohidratos ocupa su lugar. El lactato puede ocupar un papel como neuro-modulador por la alteración de la excitabilidad en las neuronas locales.⁹² El lactato se encuentra en lesiones necróticas ó quísticas. Este metabolito puede observarse a 1.32 ppm en el espectro y en un segundo pico, a 4.1 ppm, que es reducido por la supresión del pico de agua.

Mioinositol:

El mioinositol es un metabolito involucrado en la neurorecepción hormono-sensitiva y es un posible precursor del ácido glucorónico.⁹³ La disminución del pico de mioinositol ha sido asociada con la acción protectora del litio en la manía y en el desarrollo de la neuropatía diabética.⁹⁴ La combinación del MI elevado y NAA disminuido es observada en la enfermedad de Alzheimer.⁹⁵ En el espectro, el pico de mioinositol se observa a 3.56 ppm.

Glutamato (Glu) y glutamina (Gln):

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio en el metabolismo mitocondrial.⁹⁶ La glutamina juega un papel en la acti-

vación de la regulación de neurotransmisores y detoxificación⁹⁵. Estos dos metabolitos resuenan casi al mismo tiempo y sus picos se observan entre 2.1 y 2.5 ppm.

Alanina:

La alanina no es un aminoácido esencial, su función es aún desconocida. Este metabolito puede observarse elevado en algunos meningiomas. En el espectro, puede observarse a nivel de 1.3 - 1.4 ppm.⁹³

Lípidos:

Las membranas lipídicas en el cerebro tienen tiempos de relajación muy cortos y normalmente no se observan a menos que se utilicen TE muy cortos. Los lípidos se observan en los picos 0.8, 1.2, 1.5 y 6.0 ppm. Estos metabolitos pueden estar incrementados en los gliomas de alto grado y en los meningiomas, reflejando procesos necróticos.⁹⁵

Utilidades clínicas de la secuencia de espectroscopia

Neoplasias gliales

La espectroscopía típica observada en gliomas incluye: reducción del NAA, moderada reducción de los niveles de Cr y elevación de Cho (Figura 5).⁹⁷ En los gliomas, se observa disminución de los niveles de NAA de un 40 a 70 %.⁹⁸ La reducción de la creatina es debido al metabolismo alterado y la colina puede reflejar su incremento en la síntesis de membrana y aumento de la celularidad.⁹⁹⁻¹⁰³

Se han descrito patrones combinatorios de los metabolitos para orientar lo expuesto anteriormente. Nelson y colaboradores refieren que niveles de Cho, Cr y NAA menores al rango de lo observado en el espectro sugiere necrosis. Niveles elevados de Cho y disminución de NAA, pero Cr menor a lo normal sugieren presencia de gliosis o tumor de contenido mixto (tumor y necrosis). Por último, niveles elevados de Cho y disminución de los niveles de NAA, pero con niveles de Cr discretamente mayores a lo habitual, orienta más hacia lesión francamente tumoral.¹⁰⁴ La presencia de lactato y lípidos indican mayor grado de malignidad en tumores de estirpe glial, más frecuente en glioblastoma multiforme.^{99,105}

En nuestra experiencia, las lesiones de estirpe glial, han presentado disminución de NAA, aumento de la Cho y presencia de lactato, sí se observa componente necrótico.¹⁰⁶ Los lípidos se han observados en neoplasias de alto grado de malignidad. Las concentraciones muy bajas en los niveles de Cho, pueden distinguir la presencia de lesión de contenido infeccioso a lesión tumoral.^{96,98}

Meningiomas

Teóricamente, los meningiomas por ser tumores extraxiales no deben contener niveles de NAA.⁹⁷ La Cho es marcadamente elevada, particularmente más exacerbada en menin-

giomas recurrentes. El lactato y la alanina pueden estar elevados en algunos meningiomas (Figura 6).⁹⁷ Los meningiomas atípicos o malignos pueden presentar niveles de NAA, lo cual hace difícil su diagnóstico diferencial con un tumor de estirpe glial. En nuestro estudio, observamos disminución del NAA, aumento de la Cho, disminución de la Cr y presencia de lactato.

Metástasis cerebrales

La espectroscopía no es específica en las metástasis cerebrales.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ Muchas metástasis muestran de marcada a moderada reducción en los niveles de NAA, también elevación en los niveles de Cho y reducción en los niveles de Cr. Si analizamos estos niveles, son idénticos a lo observado en los gliomas. Al mismo tiempo, el diagnóstico de metástasis de origen no cerebral, puede ser sugerido ante la ausencia de niveles de NAA y niveles bajos de Cho.¹⁰⁰ Algunas metástasis de mama muestran presencia de lípidos.¹⁰⁹ La presencia de lactato y lípidos en esas lesiones sugieren actividad tumoral.¹⁰⁰ Nuestra experiencia coincide con lo anterior expuesto.¹⁰⁶

Radionecrosis

La radionecrosis puede ser indistinguible del tumor residual o recurrente.¹¹⁰ Esteve y colaboradores¹¹¹ indican que una disminución transitoria en los niveles de NAA e incremento de los niveles de Cho ocurre en un tejido cerebral normal cuando ha sido expuesto a bajas dosis de radiación, con un patrón de metabolitos normales dentro de los siguientes 6 meses post-tratamiento. Estos hallazgos son importantes para discernir a corto plazo la posible extensión de la radionecrosis. Con altas dosis de radioterapia, los niveles de NAA, Cho y Cr disminuyen en respuesta al tratamiento en los 2-3 meses post-radioterapia.¹¹²⁻¹¹³ Estos valores pueden estar acompañados con la presencia de lactato y lípidos, lo que coincide con nuestra experiencia.¹⁰⁶ En las regiones que no han respondido a la radioterapia, los niveles de Cho pueden incrementarse, correspondiendo a un tumor recurrente o residual.¹⁰⁰

Infecciones cerebrales

En abscesos cerebrales, la espectroscopía muestra disminución relativa de los niveles de NAA y ausencia o disminución de los niveles de Cho y Cr.¹¹⁴ El lactato está presente (Figura 9).⁸³ Estos hallazgos coinciden con nuestra experiencia (Venny). Algunos autores refieren hallazgos similares en pacientes con toxoplasmosis y cisticercosis. En estudios realizados en nuestro servicio en pacientes con neurocisticercosis, se ha observado disminución del NAA (64-68%) y disminución relativa de Cr y Cho con relación a los sujetos control.^{83,115}

Eventos cerebrovasculares agudos y crónicos

La espectroscopía, en las primeras 24 horas del EVC, muestra elevación del lactato que infiere el metabolismo anaeróbico por isquemia tisular.^{8,116} Experimentalmente, la detec-

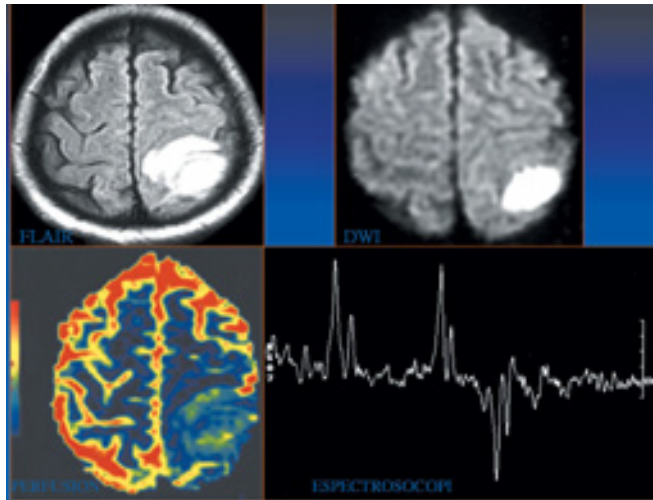


Figura 9. Femenino de 54 años, con diagnóstico de Absceso cerebral por Actinomicosis, a nivel de la región fronto-parietal izquierda. Por imagen, observamos señal hiperintensa en la secuencia de Difusión (DWI) y aumento de la señal en el centro del absceso en la secuencia de Perfluación. A la espectroscopía, se observa disminución del NAA, disminución de la Cho, discreto aumento de la Cr y presencia del lactato.

ción de lactato ha sido observada a sólo 2-3 minutos post-evento isquémico. La disminución de los niveles de NAA es consistente en las primeras horas del EVC^{8,106,117} y este patrón continúa observándose en las fases subaguda y crónica de la enfermedad, deducido por la pérdida de células neuronales.

Los infartos de evolución crónica muestran disminución de los niveles de NAA, Cho y Cr, sin presencia de lactato.¹¹⁸

Otras patologías

Desordenes degenerativos en niños

Las enfermedades degenerativas en niños muestran disminución de la relación NAA/Cr. Estos niveles también son encontrados en niños con atrofia cerebral severa y cambios en la sustancia blanca.¹¹⁹ Los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alexander, de Schilder, de Cockayne, Leigh y Pelizaeus-Merzbacher muestran bajos niveles de NAA y elevados de lactato,¹²⁰ pero estos hallazgos no son específicos para el diagnóstico diferencial de cada uno de estas patologías. La enfermedad de Canavan es la única entidad que muestra marcado incremento de NAA.¹²⁰⁻¹²¹

Desordenes degenerativos en adultos

En placas crónicas de esclerosis múltiple puede observarse incremento del NAA, donde se presupone pérdida neuronal, e incluso puede observarse presencia de lípidos, como reflejo de desintegración de la mielina. Por el contrario, en placas agudas, los niveles de NAA pueden ser normales.⁸³

Bioquímicamente, la enfermedad de Alzheimer está caracterizada por disminución de la acetilcolina en el ámbito cortical debido a la pérdida de las células colinérgicas. En la espectroscopía, se observa disminución de los niveles de NAA y los de MI incrementados.¹²¹⁻¹²² En pacientes con sospecha de esta patología se ha detectado, de manera temprana, reducción de la Cho.¹²²

En pacientes con enfermedad de Parkinson, los niveles de NAA, Cho y Cr son normales, pero el lactato se observa incrementado.¹²³

Bold

Los mapas de la secuencia de BOLD son el reflejo indirecto de los mapas de activación funcional cerebral, que detectan los cambios focales en el metabolismo y la hemodinamia cerebral.^{1,2,20} Los mecanismos que acoplan la actividad neuronal a los cambios hemodinámicos y metabólicos no son completamente conocidos. En este caso, la señal de la de la secuencia de BOLD es modulada por la oxigenación cerebral, conocida como técnica de contraste por "oxigenación sanguínea – nivel dependiente" (por sus siglas en inglés, blood oxygenation level-dependent, BOLD). Es decir, la actividad regional cerebral esta asociada a los cambios producidos por el flujo y volumen sanguíneo, generalmente producido por un cambio de oxihemoglobina a deoxihemoglobina paramagnética, conduciendo a un incremento en la intensidad de señal local.¹²⁴ El hierro contenido en la hemoglobina actúa como un excelente inductor de la susceptibilidad magnética que se produce en el T2*, convirtiéndose en un agente de contraste intravascular paramagnético en cada tejido.¹

El T2* local es determinado por el balance de la deoxihemoglobina a hemoglobina oxigenada dentro de un voxel.¹²⁵⁻¹²⁶ Esto es una función de autoregulación arterial local: al producirse actividad neuronal, se incrementa el flujo de la sangre oxigenada cerebral en una región focal determinada, lo cual aumenta la intensidad de señal dentro del voxel en T2*.¹⁻¹²⁶ Un incremento en la distribución de la oxihemoglobina como respuesta a una activación local producirá una respuesta al hierro más oxigenado en la red veno-capilar, creando un T2* regional relativamente más prolongado y por ende, se produce incremento de la intensidad de señal.¹

Por lo anterior, la intensidad de señal producida en un voxel en el cerebro, puede disminuir significativamente si hay más sangre deoxihemoglobina en una región y aumenta si hay más oxihemoglobina dentro de una región, distribuirlo a través de la red veno-capilar.^{127,128} Dados los principios de Fick, se produce aumento de la velocidad de flujo causando disminución de la diferencia en la relación de deoxihemoglobina arterio-venosa, produciéndose susceptibilidad magnética que incrementa la señal.¹ La distribución temporal y espacial de los cambios de señal en la Resonancia Magnética es usada en los mapas de actividad neuronal inducido por determinadas tareas o paradigmas.

Características técnicas de la secuencia funcional BOLD

Esta secuencia está compuesta por cuatro fases o componentes:

1. - Designar el paradigma cognitivo o sensorial:

La actividad neuronal, asociada a la asignación de una tarea específica, es detectada por la comparación de la condición de reposo. Lo característico es que la tarea designada es repetitivamente alternada con la condición de reposo, utilizando intervalos de tiempo similares. La actividad de la corteza es entonces identificada por un cambio de señal periódica (ej. 30 seg. movimiento de mano derecha, 30 seg. mano en reposo).²⁰

2. - Adquisición de datos por Resonancia Magnética:

La adquisición ideal de la técnica es utilizando el volumen cerebral con alta resolución espacial y temporal en un período determinado de tiempo. La secuencia requiere un elevada y veloz demanda de adquisición de datos, transferencia y procesamiento, así como, un gran volumen de almacenamiento de datos. Se utilizan secuencias ecoplanares, multiaxiales de todo el cerebro a una resolución espacial de 3 x 3 x 5 mm y resolución temporal en el orden de los 2 segundos. Muchos paradigmas requieren estímulos a distancia de la localización del magneto, lo cual puede ser controlado por computación para su presentación, como lo son estímulos visuales y auditivos (Figura 10).

En México, en Enero 1998, en la Unidad de Imagen del Hospital ABC, en conjunto con el grupo de investigación del Centro de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, se obtuvo la primera imagen funcional en secuencia BOLD utilizando el paradigma de movimiento de los dedos de la mano, para localizar el área de la corteza motora en un sujeto sano. El equipo empleado fue un imán de 1.5 Tesla, Signa LX, General Electric Medical Systems, con una secuencia ecoplanar T2*, localizando cinco cortes axiales, con imágenes entrelazadas por corte, en un tiempo total de 5:02 minutos, con la finalidad de adquirir quinientas imágenes. Los detalles de la adquisición de esta secuencia dependen de los diferentes equipos de Resonancia Magnética.

3. - Generación de mapas funcionales:

Un mapa funcional de la activación cortical, con relación a la tarea elegida, es generado por la identificación en los voxels donde la señal cambia sincronizado al paradigma. Muchos equipos de trabajo utilizan, para generar estos mapas, análisis estadísticos voxel por voxel, en una serie de tiempo.¹²⁹

4. - Post-Procesamiento adicional:

Este post-procesamiento adicional puede ser coregistrado, fusionado e interpretado por un equipo de múltiples datos anatómicos y funcionales. Las regiones tridimensionales de interés pueden ser segmentadas individualmente, asignando color y volumen en determinados puntos. Estos mapas son una guía invaluable en la planificación pre-quirúrgica y en la navegación intraoperatoria.

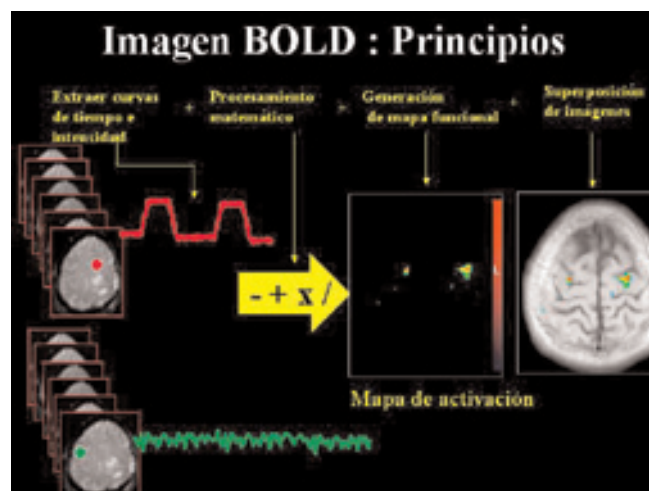


Figura 10. Principios físicos básicos de la secuencia BOLD.

Aplicaciones clínicas de la secuencia BOLD

Activación sensoriomotora

Existen asimetrías en la suma de activaciones dentro de un hemisferio y entre ambos hemisferios cuando la mano ipsilateral es movida versus la mano contralateral, y si se trata de individuos diestros o zurdos. En una serie de experimentos, la intensidad de activación de la corteza de individuos diestros y zurdos fue comparada. Los individuos diestros mostraron casi igual activación dentro de la corteza motora del hemisferio izquierdo cuando movieron cualquiera de sus dedos, izquierdo o derecho, pero con significativamente mayor activación en la corteza motora del hemisferio derecho cuando se movía la mano izquierda en relación con la derecha. A la inversa, los sujetos zurdos demostraron la misma asimetría en ambos hemisferios al movimiento de la mano ipsilateral versus la contralateral.¹³⁰

Otras utilidades de la secuencia BOLD, lo produce determinar la corteza elocuente adyacente a una lesión cerebral, y su riesgo de daño durante la resección de la lesión. Los límites anatómicos de la corteza sensoriomotora no siempre corresponden a las regiones evaluadas con estudios funcionales. En los pacientes con neoplasias cerebrales, el efecto de masa que produce y el edema perilesional puede distorsionar la superficie anatómica, por lo que la corteza elocuente pudiera no determinarse tan fácilmente con el uso del marcaje anatómico. En estos casos, la secuencia BOLD puede ayudar a identificar la localización de la corteza sensoriomotora y de las cortezas elocuentes antes de la resección quirúrgica o embolización de la lesión (Figura 11).¹³¹

En un estudio reciente, realizado en nuestro servicio, encontramos desplazamiento de la actividad de la corteza motora en todas las neoplasias estudiadas, lo cual

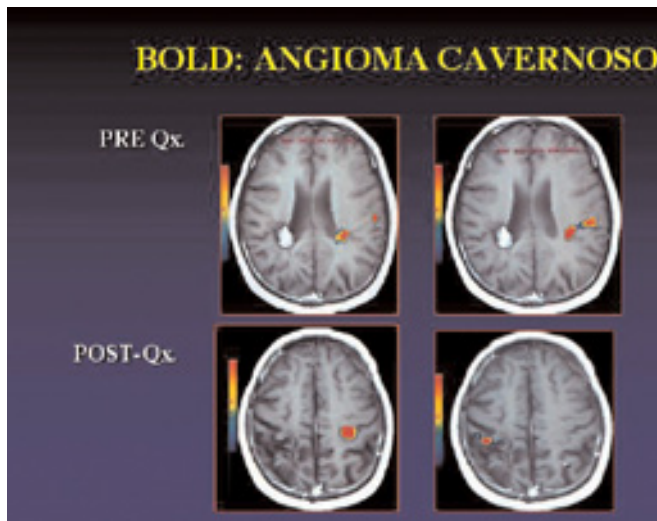


Figura 11. Paciente masculino de 55 años, con diagnóstico de Angioma Cavernoso a nivel de la región fronto-parietal derecha, donde en la secuencia de BOLD al movimiento de la mano derecha, se observa activación de la señal de la corteza motora a nivel del hemisferio contralateral. Posterior a la exploración quirúrgica utilizando neuronavegador y con una evolución clínica satisfactoria, se realiza nueva secuencia de BOLD aplicando el paradigma de movimiento de la mano derecha, donde se observa activación de la señal de la corteza motora en el hemisferio ipsilateral.

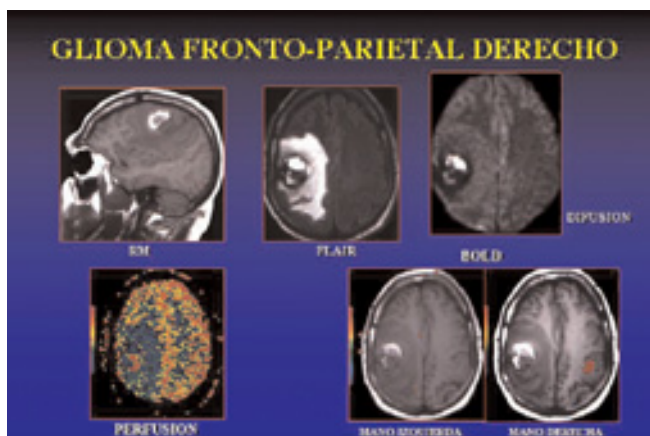


Figura 12. Paciente masculino de 54 años con diagnóstico de Glioma frontoparietal derecho. Por imagen, en secuencia de Difusión (DWI), se observa lesión heterogénea, de contenido mixto; con aumento de la señal en los mapas de rCBV a nivel central y restricción en la periferia, por presencia de edema perilesional. En la secuencia BOLD, al movimiento de la mano derecha, se observa señal de la activación de la corteza motora izquierda. No se compromete zona elocuente a nivel del hemisferio derecho.

permitió delimitar la lesión y su región elocuente (Figura 12).¹³²

Yetkin y colaboradores han evaluado el riesgo de un déficit neurológico post-quirúrgico. En una serie de 40 pacientes post-quirúrgicos, determinaron que el déficit motor se observó en aquellos pacientes cuya lesión presentó una distancia menor a 2 cm, entre la lesión propiamente dicha y la

corteza sensoriomotora; por lo que en este estudio, la correlación entre la distancia de la lesión y el riesgo de déficit post-quirúrgico fue significativo.¹³¹

Técnicamente, el mapeo de la secuencia BOLD en pacientes con neoplasias cerebrales puede obtenerse, dependiendo de su cooperación, alteración de la activación por el uso de determinados medicamentos (ej. anestésicos como barbitúricos y ketamina que disminuyen la activación) y los valores de presión intracraneal.¹³³

Activación de la corteza auditiva primaria

El estímulo auditivo produce activación en la primera circunvolución temporal ó de Heschel y cerca de la corteza de asociación. La aplicación de un paradigma auditivo es difícil, ya que suprimir todo el ruido que se produce en el imán es imposible y la posibilidad de contaminar la muestra es elevada. La mayor intensidad en la frecuencia del sonido es asociada a mayor activación. Los tonos de frecuencia más altos activan más la región medial que la lateral de la primera circunvolución temporal.¹³¹

La activación también está relacionada con la complejidad del estímulo auditivo. Los tonos complejos producen mayor activación que los tonos puros, y la velocidad del sonido produce mayor activación que los tonos propiamente dichos. También, las palabras en cualquier tendencia producen mayor activación que otros estímulos.¹³⁴

Determinación del hemisferio dominante del lenguaje

Otra aplicación importante de la secuencia BOLD es la identificación del área de Broca. En la evaluación realizada a los voluntarios diestros, los paradigmas aplicados para valorar el lenguaje (generación de palabras en voz alta, generación de palabras en pensamiento sin articulación de las mismas, etc.) producen activación de la segunda circunvolución frontal, precentral y región posterior del hemisferio izquierdo. Hay muchos factores que considerar, en sujetos multilingües, el paradigma en un lenguaje que no dominan produce mayor activación que en un paradigma de un lenguaje de dominio adecuado.¹³¹ En un alto porcentaje de sujetos zurdos ó pacientes epilépticos, la activación puede ser predominantemente mayor en el lóbulo temporal izquierdo que en el derecho.¹³⁵

La activación secundaria a un paradigma de lenguaje puede ser identificada en la proximidad de un tumor de lóbulo frontal. Yetkin refiere que la distancia entre la activación y el tumor ha tenido un alto valor predictivo en el riesgo de instalarse el déficit del lenguaje post-quirúrgico.¹³¹ Haglund refiere que sí la distancia entre el margen de resección y el área de lenguaje es menor a 1 cm, se instalará un déficit permanente del lenguaje, no siendo así sí la distancia es mayor a 1 cm.¹³⁶

La determinación standard de la lateralización del lenguaje ha sido evaluada a través de la prueba de Wada; sin

embargo, el mapeo de lenguaje, con secuencia BOLD, ha demostrado ser promisorio, mostrando resultados similares, mayor seguridad y menos riesgo que el uso de esta prueba.¹³⁷⁻¹³⁹

Nuevas expectativas en pacientes psiquiátricos

La aplicación de los estudios de neuroimagen para caracterizar la disfunción de la corteza en pacientes con desórdenes psiquiátricos constituye un tema novedoso, que permitirá identificar otros factores fisiopatológicos y sus efectos ante el manejo terapéutico.

En pacientes con esquizofrenia se ha observado reducción significativa de la activación cerebral, en forma generalizada, cuando se ha comparado con sujetos normales. A la activación de la corteza sensoriomotora, se produce activación significativa en ambas cortezas, con discreta disminución de la señal del hemisferio dominante; estos hallazgos se han interpretado como disturbios en la interacción interhemisférica.¹²⁴ Otros estudios reportados, como los de Yurleun-Todd¹⁴⁰ encontraron diferencias en los patrones de activación de los lóbulos frontales y temporales en pacientes esquizofrénicos de los sujetos-control, concluyendo que se observa reducción en la activación de la corteza prefrontal en el grupo de pacientes esquizofrénicos.

En pacientes con demencia por Alzheimer, Warkentin y Parsant,¹²⁴ al evaluar el área de Broca, reportan activación por debajo de lo normal en la corteza pre-frontal, región dorsolateral, en los sujetos con enfermedad de Alzheimer. Esta disfunción frontal no presentó correlación con el número de palabras producidas en el paradigma verbal, duración de la enfermedad ó edad del paciente.

Conclusiones

1. La Resonancia Magnética Funcional es una importante herramienta diagnóstica, que a través de sus secuencias de Difusión, Perfusión, Espectroscopía y BOLD, pueden ayudar conocer los cambios fisiológicos y hemodinámicos del cerebro normal y en condiciones patológicas.
2. La Resonancia Magnética Funcional no sustituye a las secuencias convencionales, sino apoya a las mismas. La

complejidad de la Resonancia Magnética Funcional hace que requiera de mayor tiempo para su aplicación.

3. La Resonancia Magnética Funcional necesita de estrecha colaboración y comunicación, a través de un equipo multidisciplinario, constituido por especialistas en áreas como lo son la Física, Psiquiatría, Neurocirugía, Neurofisiólogos y Neuroradiólogos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la T.R. Susana Estrada López por su asistencia técnica durante la recopilación de imágenes y casos específicos. También, agradecemos a Luz María Rodríguez por su ayuda en el procesamiento de imágenes a texto y fotografía.

Abstract

Traditionally all the studies of functional mapping in the central nervous system were done using nuclear medicine techniques, PET (Positron Emission Tomography) and SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography). The typical studies conducted with these techniques are applied to a variety of neuropathology cases that include; ischemia, neoplasia, epilepsy and neuro-degenerative diseases like Parkinson and Alzheimer.

At present time in magnetic resonance imaging there are techniques that have the potential to estimate brain function. Among them are diffusion imaging techniques sensitive to the Brownian motion in the tissue's water molecules, which can evaluate dynamical changes due to hyperacute ischemic processes and in neoplasm formation. Perfusion imaging use an exogenous contrast agent to map the relative cerebral blood volume, the information provided by this technique can be used as complementary information in the evolution of acute ischemic events as well as in recurrence of neoplastic processes. Proton magnetic resonance spectroscopy can be used in metabolic behavior in vivo evaluation directly from cerebral parenchyma. Finally, dynamical t2* weighted imaging or BOLD (Blood Oxygenization Level Dependent) imaging is used in mapping the functional processes in different primary cortex of the human brain.

Referencias

1. Moseley ME, Glover GH. Functional MR Imaging. Capabilities and Limitations. *Neuroimag Clin North Am* 1995; 5(2): 161 – 191.
2. Belliveau JW, Kennedy DN, Mc Kinstry RC, y col. Functional mapping of human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254: 716 – 719.
3. Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, y col. Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imag* 1992; 2: 501 – 505.
4. Jack C, Thompson R, Butts K, y col. Sensory motor cortex: Correlation of presurgical mapping with functional MRI and invasive cortical mapping. *Radiology* 1994; 190: 85 – 92.
5. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, y col. Dynamic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 88: 5675 – 5679.
6. Lai S, Hokins AL, Haacke EM, y col. Identification vascular structures as a mayor source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional

- activation of the motor cortex at 1.5 T: Preliminary results. *Magn Reson Med* 1993; 30: 397 – 392.
7. Lev MH, Rosen BR. Clinical Applications of Intracranial Perfusion MR Imaging. *Neuroimag Clin North Am* 1999; 9(2): 309 – 331.
 8. Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG. Advanced MR Techniques: Diffusion MR Imaging, Perfusion MR Imaging, and Spectroscopy. *Neuroimag Clin North Am* 1999; 9(3): 439 – 453.
 9. Gray L, Mac Fall J. Overview of Diffusion Imaging. *MRI Clin North Am* 1998; 6(1): 125 – 138.
 10. Tong DC, Albers GW. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging for the evaluation of acute stroke: Potential use in guiding thrombolytic therapy. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(1): 45 – 50.
 11. Le Bihan D. Diffusion and Perfusion with MR. *RSNA Categorical Course in Physics: The Basic Physics of MR Imaging* 1997; 131 – 144.
 12. Hahn EL. Spin-echoes. *Phys Rev* 1950; 80: 580 – 594.
 13. Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 1954; 94: 630 – 638.
 14. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependant field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288 – 292.
 15. Mossey ME, Cohen Y, Kucharczyk J. Diffusion-weighted MR Imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 436 – 446.
 16. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn reson* 1994; 103: 247 – 254.
 17. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66: 259 – 267.
 18. Pierpoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR Imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637 – 648.
 19. Phillips MD, Zimmerman RA. Diffusion imaging in pediatric hypoxic-ischemic injury. *Neuroimag Clin North Am* 1999; 9(1): 41 – 52.
 20. Schefer P, Lev MH, Buchbinder B, González GR. Clinical Applications of Functional MRI. En: Taveras JM, Ferruci JT (editores). *Radiology: Diagnosis/Imaging/Intervention*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 8 – 12.
 21. Ricci PE, Burdette JH, Elster AD, Reboussen DM. A Comparison of Fast Spin-Echo, Fluid Attenuated Inversion Recovery, and Diffusion-Weighted MR Imaging in the First 10 Days after Cerebral Infarction. *AJNR* 1999; 20: 1535 – 1542.
 22. Kucharczyk J, Vexler ZS, Roberts TP, y col. Echo-planar perfusion-sensitive MR Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1993; 188: 711 – 717.
 23. Moseley M. Early detection of regional cerebral ischemia in cats. Comparison of diffusion-and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine* 1990; 14: 330 – 346.
 24. Mintovirovich J, Moseley M, Chilevitt L, y col. Comparison of diffusion and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991; 18: 39 – 50.
 25. Warach S, Gaa J, Siewert B, y col. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231 – 241.
 26. Ebisu T, Naruse S, Houkawa Y, y col. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1993; 3: 863 – 868.
 27. Ho J, Marmorou A, Barzo P, y col. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurgery* 1996; 84: 97 – 103.
 28. Delgado-Hernández RD, Salgado P, Rojas-Jasso R, Palafox H, Ramírez J, Reynoso G, y col. Utilidad y aplicaciones clínicas de la secuencia de Difusión. *Experiencia Preliminar. XVIII Congreso Nacional de Radiología e Imagen, Guadalajara (1998)*. *Rev Mex Rad* 1998; 53(S3): 112.
 29. Sorensen AG, Buonanno FS, González RG, Huang-Hellinger FR, y col. Hyperacute stroke: Evaluation with combined Multisection Diffusion weighted and Hemodynamically weighted Echo-planar MR Imaging. *Radiology* 1996; 199: 391 – 401.
 30. Toriyama T, Tanizaki Y, Hongo K, Osawa M, Kobayashi S. Functional image of dynamic computed tomography in diagnostic and pronostic evaluation of ischemic stroke within the first 6 hours. *Stroke* 1993; 24: 1933 – 1944.
 31. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, y col. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion-and diffusion weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 418 – 426.
 32. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong D, Moseley M, Albers G, Marks M. Longitudinal MRI study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol* 1999; 46: 568 – 578.
 33. Baird AE, Benfield A, Schlang G, Siewert B, Lovblad KD, Edelman RR, y col. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41: 581 – 589.
 34. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, González RG, Rordorf G, y col. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral flow, and mean tissue transit time. *Radiology* 1999; 210: 519 – 527.
 35. van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 1787 – 1790.
 36. Karoren JO, Vanninen RL, Liu Yu, Ostergaard L, Kiukka JT, Naitinen J, y col. Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke. *Ischemic penumbra predicts infarct growth*. *Stroke* 1999; 30: 1583 – 1590.
 37. Schaefer PW, Budzik RF Jr, González RG. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurgery Clin North Am* 1996; 7(3): 393 – 423.
 38. Brunberg JA, Chenevert TL, Mc Keever PE, y col. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: Correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR* 1995; 16: 361 – 371.
 39. Rosen BR, Aronen HJ, Cohen MS, y col. Diffusion and perfusion fast scanning in brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1993; 3: 631 – 647.
 40. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, y col. MR Imaging of high-grade cerebral gliomas: Value of diffusion weighted echoplanar pulses sequences. *AJR* 1994; 162: 671 – 677.
 41. Aronen HJ, Buchbinder BR, Hochberg, y col. Comparison of hyperscan diffusion and dynamic susceptibility – contrast CBV imaging in human brain tumors. En: *Proceedings of the Tenth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, San Francisco, 1991*.
 42. Rowley HA, Grant E, Roberts TPL. Diffusion MR Imaging. *Theory and Applications*. *Neuroimag Clin North Am* 1999; 9(2): 343 – 361.
 43. Wang Y, Mayors A, Naym I, y col. Postictal alteration of sodium content and apparent diffusion coefficient in epileptic rat brain induced by kainic acid. *Epilepsia* 1996; 37: 1000 – 1006.
 44. Wieshmann WC, Symms MR, Shorvon SD. Diffusion changes in status epilepticus (letter). *Lancet* 1997; 350: 493 – 494.
 45. Yaffe K, Ferrero D, Barkovich AJ, y col. Reversible MRI abnormalities following seizures (Comentarios). *Neurology* 1995; 45: 104-108.
 46. Ono J, Harada K, Mano T, y col. Differentiation of dys- and demyelination using diffusional anisotropy. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 63 – 66.
 47. Prayer SD, Roberts T, Barkovich AJ, y col. Diffusion-weighted MRI of myelination in the rat brain following treatment with gonadal hormones. *Neuroradiology* 1977; 39: 320 – 323.
 48. Vorisek I, Sykova E. Evolution of anisotropic diffusion in the developing rat corpus callosum. *J Neurophysiol* 1997; 78: 912 – 919.
 49. Wimberg DM, Roberts TP, Barkovich AJ, y col. Identification of “premyelination” by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 28 – 33.
 50. Nomura Y, Sakuma H, Takeda K, y col. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion-weighted MR: Relation with normal brain development and aging. *AJNR* 1994; 15: 231 – 238.
 51. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossmann RI. Multiple Sclerosis: Comparison of Trace Apparent Diffusion Coefficients with MR Enhancement Pattern of Lesions. *AJNR* 2000; 21: 869 – 874.
 52. Horsfield M, Lai M, Webb S, y col. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive

- multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1996; 36: 393 – 400.
53. Horsfield M, Larsson H, Jones D, Gars A. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(Suppl 1): S80 – S84.
 54. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 1992; 10: 7 – 12.
 55. Christiansen P, Gideon P, Thomsen C, Stubgaard M, Henriksen O, Larsson H. Increased water self-diffusion in chronic plaques and in apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993; 193: 185 – 199.
 56. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Osteaux M. Use of Diffusion-weighted MR Imaging in Differential Diagnosis between Intracerebral Necrotic Tumors and Cerebral Abscesses. *AJNR* 1999; 20: 1256 – 1257.
 57. Castillo M. Imaging Brain Abscess with Diffusion – weighted and other sequences (Editorial). *AJNR* 1999; 20: 1193 – 1194.
 58. Kim YJ, Chang KH, Son IC, y col. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion – weighted MR imaging. *AJNR* 1998; 171: 1487– 1490.
 59. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F MR diffusion imaging of human intracranial tumors. *Neuroradiology* 1997; 39: 483 – 489.
 60. Tievsky AL. MR Imaging of the Stroke Penumbra. In *Proceeding of the 83rd. Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago* 1997.
 61. Rosen BR, Belliveau JW, Buchbinder BR, y col. Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magn Reson Med* 1990; 19: 285 – 292.
 62. Willringer A, Rosen BR, Belliveau JW, y col. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: Contrast due to susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988; 6: 164 – 174.
 63. Gibbs J, Wise R, Leenders K, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* 1984; 310 – 314.
 64. Bryan RN. Diffusion – weighted imaging: to treat or not to treat?. That is the question. *AJNR* 1998; 19: 396 – 397.
 65. Heiss WD, Huber M, Fink GR, y col. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cerebral Blood Flow Metab* 1993; 12: 193 – 203.
 66. Hossman KA. Viability thresholds and penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 533 – 554.
 67. Delgado-Hernández R, Rojas-Jasso R, Salgado-Lujambio P, Barrios At, Estrada-López S, Reynoso-Padilla G, y col. Uso y Aplicaciones Clínicas de la Secuencia de Perfusión en Patología Intracranial. XXXIV Curso Anual de radiología e Imagen. *Rev Mex Rad* 2000; Sup 1: 296.
 68. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C, albers GW, Crespigny A, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and tPA therapy using diffusion- and perfusion – weighted MRI. *Neurology* 1999; 52: 1792-1798.
 69. Jansens O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalization in acute ischaemic stroke: same tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 2036 – 2037.
 70. Ginsberg J, Fuller G, Schomer D, y col. Does lack of enhancement of brain tumors on MR imaging correlate with low grade malignancy? A histopathological study. Present at the Proceedings of the American Society of Neuroradiology, Seattle, WA, 1996.
 71. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, y col. Cerebral blood volume maps of gliomas: Comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994; 191: 41 – 51.
 72. Wenz F, Rempp K, Hess T, y col. Effect of radiation on blood volume in low grade astrocytomas and normal brain tissue: Quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 187 – 193.
 73. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757 – 1763.
 74. Okunieff P, Dols S, Lee J, y col. Angiogenesis determines blood flow, metabolism, growth rate and ATP-ase kinetics of tumors growing in an irradiated bed: 31P and 2H nuclear magnetic resonance studies. *Cancer Res* 1991; 51: 3289 – 3295.
 75. Kallinowski F, Schelenger KH, Runkel S, y col. Blood flow, metabolism, cellular microenvironment, and growth rate of human tumor xenografts. *Cancer Res* 1989; 49: 3759 – 3764.
 76. Martin NA, Patwardhan R, Alexander M, y col. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma. Hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 1997; 87:9 – 19.
 77. Levin JM, Ross MH, Harris G, y col. Applications of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in neuropsychiatry. *Neuroimage* 1996; 4: S147 – S162.
 78. González RG. Molecular and Functional Magnetic Resonance Neuroimaging for the Study of Dementia. En: *The Neurobiology of Alzheimer's Disease, Annals of the New York Academy of Sciences, New York, 1996; 777: 37 – 48.*
 79. Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, y col. Dynamic susceptibility contrast MRI of regional cerebral blood volume in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 721 – 724.
 80. Cohen BM, Yurgelun TD, English CD, y col. Abnormalities of regional distribution of cerebral vasculature in schizophrenia detected by dynamic susceptibility contrast MRI. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1801 – 1803.
 81. Warach S, Levin JM, Schomer D, y col. Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by magnetic resonance perfusion imaging: SPECT, EEG, and clinical correlation. *AJNR* 1994; 15: 965 – 968.
 82. González R, Tracey O, Navia B. Functional MR imaging in HIV-positive subjects: Detection of increased cerebral blood volume in the deep gray matter. In *Proceedings of the 82nd Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, 1996: 346.*
 83. Castillo M, Kwock L, Scatliff J, Mukherji S. Proton MR Spectroscopy in Neoplastic and Non-neoplastic Brain Disorders. *MRI Clin North Am* 1998; 6(1): 1 – 20.
 84. Proctor WG, Yu FC. The dependence of nuclear magnetic resonance frequency magnetic moments in solids. *Phys Rev* 1959; 70: 717.
 85. Lenkinski RE, Schnell MD. MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. En: *Atlas SW (Ed.): Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. New York: Raven Press, 1991; 1099 – 1121.*
 86. Bottomley PA, Foster TB, Darrow R. Depth-resolved surface coil spectroscopy (DRESS) for in-vivo H-1, P-31, and C-13 NMR. *J Magn Reson* 1984; 59: 338 – 342.
 87. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, y col. Localized high resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: Initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med* 1989; 9: 79 – 93.
 88. Luyten PR, Marien AJH, Systma B, y col. Solvent suppressed spatially resolved spectroscopy: An approach to high resolution NMR on a whole body MR system. *J Magn Reson* 1989; 9: 126 – 131.
 89. Futham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, y col. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopy imaging: Clinical relevance. *Radiology* 1992; 85: 675 – 686.
 90. Wang Z, Zimmerman RA. Proton MR Spectroscopy of Pediatric Brain Metabolic Disorders. *Neuroimag Clin North Am* 1998; 8(4): 781 – 807.
 91. Miller BL. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine, and choline. *NMR Biomed* 1991; 4: 47 – 52.
 92. Sanders JA. Magnetic resonance spectroscopy. En: *Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, y col (Eds). Functional Brain Imaging. St. Louis: Mosby, 1995: 419 – 467.*
 93. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR* 1995; 17: 1–15.
 94. Ceodan S, Parrilla R, Santoro J, y col. H-1 NMR detection of cerebral myo-inositol. *FEBS Lett* 1985; 187: 167 – 172.
 95. Michealis T, Merboldt KD, Bruhn, y col. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: Quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993; 187: 219 – 227.
 96. Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, y col. Metabolic imaging of patient with intracranial tumors: H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* 1990; 176: 791 – 799.
 97. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML. Y col. Non invasive differentiation of tumors with use of localized H-1MR spectroscopy in vivo: Initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172: 541– 548.

98. Maudsley AA, Twieg DB, Sappey Marinier D, y col. Spin echo ^1H spectroscopic imaging in the human brain. *Magn Reson Med* 1990; 14: 415 – 422.
99. van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, y col. Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. *Radiology* 1990; 176: 509 – 515.
100. Nelson SJ, Nat D. Imaging of Brain tumors After Therapy. *Neuroimaging Clin North Am* 1999; 9(4): 801 – 819.
101. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, y col. Accurate non-invasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nat Med* 1996; 2: 323 – 325.
102. Rutter A, Hugenholtz H, Saunders JK, y col. Classification of brain tumors by ex vivo ^1H NMR spectroscopy. *J Neurochem* 1995; 64: 1655 – 1661.
103. Somorjai RL, Dolenko B, Nikulin AK, y col. Classification of ^1H MR spectra of human brain neoplasms: The influence of preprocessing and computerized consensus diagnosis on classification accuracy. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 437 – 444.
104. Nelson SJ, Day MR, Henry RG, y col. Differences between anatomic and metabolic abnormalities associated with primary brain tumors as assessed by gadolinium enhanced MRI imaging. Society of Magnetic Resonance in Medicine, 5th. Annual Meeting, New York, 1997: 1112.
105. Demaerel P, Johannik K, Van Hecke, y col. Localized H-1 NMR spectroscopy in fifty cases of newly diagnosed intracranial tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 67 – 76.
106. Leslie CV. Espectroscopía cerebral: Experiencia preliminar. XVIII Congreso Nacional de Radiología e Imagen. *Rev Mex rad* 1998; 52(S3): 81.
107. Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, y col. Human brain tumors: Spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 183: 701-709.
108. Ott D, Hennig J, Ernst T. Human brain tumors: Assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993; 186: 745-752.
109. Syens PE, van Dijk P, Oudkerk M. Correlation between choline level and Gd-DTPA enhancement in patients with brain metastases of mammary carcinomas. *Magn Reson Med* 1994; 32: 549 – 555.
110. Gober JR. Non invasive tissue characterization of brain tumor and radiation therapy using magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimag Clin North Am* 1993; 3: 779 – 802.
111. Esteve F, Rubin C, Grand S, y col. Transient metabolic changes observed with proton MR spectroscopy in normal human brain after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 279–286.
112. Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon W. Assessment of brain tumors using volume MRI and MRSI. *NMR Biomed* 1999; 12: 123 – 138.
113. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, y col. Increase choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: A serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 1997; 87: 516 – 524.
114. Remy C, Grand S, Lai ES, y col. ^1H MRS of human brain abscess in vivo and in vitro. *Magn Reson Med* 1995; 34: 508 – 514.
115. Moreno AT, Salgado LP, Gongora F, Rojas JR, Sánchez CJ, Márquez C, y col. Caracterización de las lesiones quísticas por neurocisticercosis mediante espectroscopía por resonancia magnética. *Rev Mex Rad* 2000; 54(S1): 304-305.
116. Barker PB, Glickson JD, Bryan RN. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1993; 5: 32 – 45.
117. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, y col. Cerebral metabolism in man after acute stroke: New observations using localized proton MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1989; 9: 126 – 131.
118. Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, y col. Human brain infarction. Proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 183: 711 – 718.
119. van der Knapp, van der Grond, Luyten PR, y col. H-1 and P-31 magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerebral disorders. *Ann Neurol* 1993; 31: 202 – 211.
120. Grodd W, Krageloh-Mann I, Klose U, y col. Metabolic and destructive brain disorders in children: Findings with localized proton MR spectroscopy. *Radiology* 1991; 181: 173 – 181.
121. Marks HG, Caro Pa, Wanz Z, y col. Use of computed tomography, magnetic resonance imaging, and localized ^1H magnetic resonance spectroscopy in Canavan's disease: A case report. *Ann Neurol* 1991; 30: 106 – 110.
122. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, y col. Probable Alzheimer's disease: Diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195: 65 – 72.
123. Bowen BC, Block RE, Sánchez Ramos J, y col. Proton MR spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson's disease. *AJNR* 1995; 16: 61-68.
124. Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. Applications of functional MR Imaging to Research in Psychiatry. *Neuroimag Clin North Am* 1999; 9(2): 295 – 308.
125. Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image stimulation. *Magn Reson Med* 199; 16: 68 – 78.
126. Ogawa S, Menon Rs, Tank D, y col. Functional brain mapping by BOLD contrast MRI: A comparison of signal characteristics with a biophysical mol. *Biophys J* 1993; 64: 803 – 812.
127. de Crespigny A, Wendland M, Deriegin N, y col. Rapid MRI of a vascular challenge to focal ischemia in cat brain. *J Magn Reson Imag* 1993; 3: 475 – 481.
128. Turner R, Le Bihan D, Moonen CTW, y col. Echo planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991; 22: 159 – 166.
129. Baudendistel K, Schad LR, Frudlinger M, y col. Post processing of functional MRI data of motor cortex stimulation measured with standard 1.5 T imager. *Magn Reson Imaging* 1995; 13:701 – 707.
130. Latchaw RE, Wgurbil K, Hu X. Functional MR Imaging of Perceptual and Cognitive Functions. *Neuroimag Clin North Am* 1995; 5(2): 193 – 205.
131. Haughton VM, Turski PA, Meyerand B, Wendt G, Moritz CH, Ulmer J. The Clinical Applications of Functional MR Imaging. *Neuroimag Clin North Am* 1999; 9(2): 285 – 293.
132. Goegel NA, Ulloa GJ, Rojas JR, Salgado LP, Sánchez CJ. Valoración de neoplasias intracraneas mediante estudios de resonancia magnética con técnica BOLD, perfusión y espectroscopía. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44(3): 117 - 122.
133. Müeller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, y col. Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurgery* 1996; 39: 515 – 521.
134. Strainer JC, Ulmer JL, Yetkin FZ, y col. Functional MR of the primary auditory cortex: An analysis of pure tone activation and tone discrimination. *AJNR* 1997; 18: 601 – 610.
135. van der Kallen BFW, Morris GL, Yetzin FZ, y col. Hemispheric language dominance as studied by functional MR Imaging: Preliminary study in healthy volunteers and patients with epilepsy. *AJNR* 1998; 19: 73 – 77.
136. Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, y col. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 1994; 34: 567 – 576.
137. Binder JR, Swanson S, Hammeke TA. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46: 978 – 984.
138. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, y col. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 1995; 118: 1411-1419.
139. Yetzin FZ, Swanson S, Fisher M, y col. Functional MR of frontal lobe activation: Comparison with Wada language results. *AJNR* 1998; 19: 1095 – 1098.
140. Yurgelun-Todd D, Renshaw P, Cohen B. Functional MRI of schizophrenics and normal controls during word production (abstract). *Schizophr Res* 1995; 15: 104.