

Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia)

Oscar Alejandro Contreras Lizardo

RESUMEN

Las secuencias funcionales de resonancia magnética (imágenes en difusión -DWI-, tensor de difusión -DTI-, espectroscopía -SRM- y perfusión -PRM-) son herramientas útiles, las cuales al sumarse con la resonancia magnética convencional dan como resultado una mayor capacidad diagnóstica elevando sensibilidad y especificidad para cada entidad patológica. El conocimiento de los principios físicos para cada tipo de secuencia, así como los artefactos que alteran la calidad de imagen y su *pos* procesamiento, son elementos que debe conocer el radiólogo para realizar una adecuada interpretación para cada caso. Desde finales del siglo pasado, en el cual se iniciaron estas secuencias especiales, se han sumado cada día más y más conocimientos a la resonancia magnética; el presente trabajo es una revisión de la literatura, que trata sobre los principios físicos de estas secuencias, artefactos que las afecta, así como explicar los cambios de intensidad de señal desde un punto de vista fisiopatológico y sus indicaciones.

Palabras claves: resonancia magnética, difusión, perfusión, imagen del tensor de difusión.

FUNCTIONAL SEQUENCES IN MAGNETIC RESONANCE

ABSTRACT

The functional sequence of RM (*IDW*, *DTI*, *SRM* and *PRM*), are powerful tools, wick to add conventional resonance magnetic result larger capacity diagnostic,

ennoble the sensitivity and specificity for each patologic entity. The knowledge of principles physical for each type sequences, as soon as artifact that change image quality and *pos*-process, are elements that know the radiologist for appropriate interpretation. Since end the last century, to added more an more knowledge to resonance magnetic, this work is review of literature and treat above the principles physical, the artifact that disturbance image and to explain the intensity signal changes from phisyopatologic point and indications.

Key words: resonance magnetic, diffusion, perfusion, tensor diffusion image.

Debido a la agitación térmica, las moléculas de agua libre, se encuentran en continuo movimiento, por lo que su posición y orientación espacial cambian de forma aleatoria; esto es conocido como movimiento *Browniano* o *difusión molecular*.

El efecto de difusión libre implica que si colocásemos en un punto cualquiera, una gran concentración de moléculas, estas, al paso del tiempo se dispersarían, como una gota de tinta en un vaso de agua, alejándose del punto inicial en forma simétrica, disminuyendo su concentración del punto de partida y alcanzando mayores distancias, este espacio se puede medir mediante la cuantificación de un *radio*

Recibido: 8 agosto 2008. Aceptado: 25 agosto 2008.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Correspondencia: Oscar Alejandro Contreras Lizardo. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México D.F. E-mail dr.oscaralejandro@hotmail.com

promedio de la distribución.

El cálculo r se determina estadísticamente, ya que forma una distribución gaussiana (figura 1) cuya mediana sería nula ya que la probabilidad de desplazarse en una dirección es idéntica a la de desplazarse en sentido contrario, pero la varianza de la distancia recorrida es proporcional al tiempo (ecuación de Einstein de la difusión).

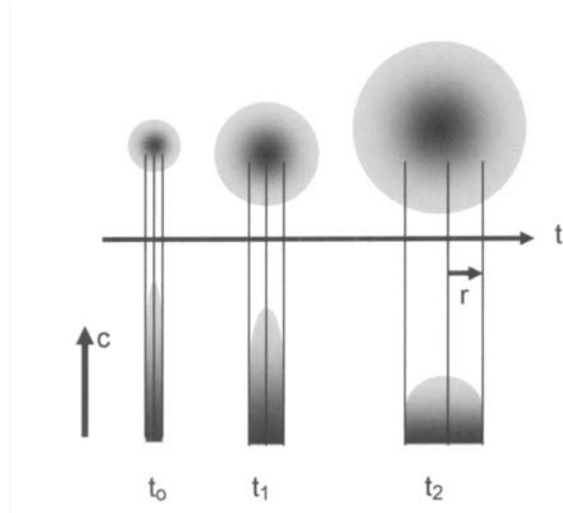


Figura 1. Esquema de la variación de la distribución de una población molecular con el tiempo en difusión libre. En cada instante la población adopta una distribución gaussiana. En la gráfica se representa la distribución molecular en diferentes momentos (t_0 , t_1 y t_2), se observa que la concentración en el centro disminuye debido a la dispersión y el espacio alcanzando es cada vez mayor.

La varianza ésta dada por el cuadrado del radio promedio de la distribución.

$$r^2 = 2 D t$$

D es un parámetro que depende del medio y recibe el nombre de coeficiente de difusión y caracteriza la movilidad de las moléculas en el medio considerado.

La ecuación anterior es básica de la difusión libre donde se muestra que el desplazamiento crece dependiendo tan sólo de la raíz cuadrada del tiempo transcurrido. Esto es completamente diferente de los movimientos de velocidad constante, en los que el desplazamiento es proporcional al tiempo. La difusión sólo implica a los movimientos de traslación molecular y no a los de rotación o vibración¹.

Por ejemplo si comparamos el desplazamiento por difusión de una molécula de agua libre en un medio con un coeficiente de difusión de $D = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ (valor normal del tejido cerebral) y desplazamiento de una molécula de agua llevada por el flujo dentro de un

capilar a una velocidad de 1 mm/s, se observaría que en 2 ms cada molécula se mueve 2 micras, pero para recorrer 20 micras, la molécula de agua en el capilar tardaría 20 ms y la molécula de agua en difusión tardaría 200 ms, por lo anterior, es bien conocido que la difusión es eficiente para el movimiento de moléculas en cortas distancias pero ineficiente para el transporte en largas distancias².

La señal de RM es sensible a estos pequeños desplazamientos de traslación molecular del agua libre, por lo siguiente:

En presencia de fuertes gradientes magnéticos:

- La agitación de las moléculas de agua cambian la orientación de los *spin* respecto a los momentos magnéticos de las partículas a su alrededor, lo que implica interacciones *spin-spin* y en consecuencia mayor asincronismo en la relajación.
- El movimiento de traslación de las moléculas de agua libre implica que los *spins* nucleares difundan hacia otras regiones donde se encuentran con campos magnéticos distintos, lo que origina cambios en la frecuencia de relajación¹.

Lo anterior provocara una pérdida de la intensidad de señal (figura 2), secundaria al desfase entre los *spins*, y además, se deberá tomar en cuenta que la presencia de gradientes magnéticos sobre un voxel, origina por sí sólo, una caída de señal, debido a que en los extremos del voxel se perciben campos magnéticos diferentes y por tanto existirá un mayor desfase y en consecuencia una caída inherente de la intensidad de señal.

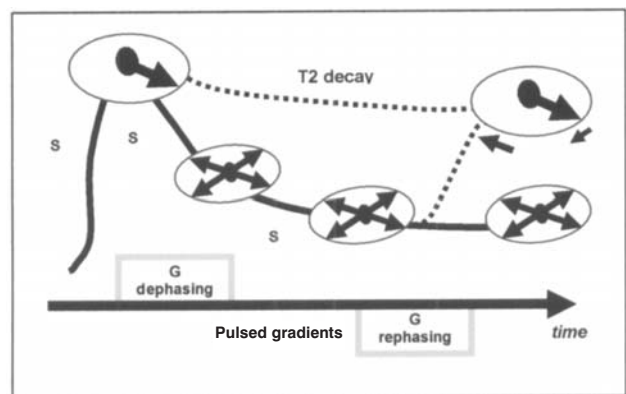


Figura 2. Diagrama que muestra la pérdida en la intensidad de señal de IRM (S, línea sólida) como consecuencia del re-enfase del desfase de los *spins* secundario al desplazamiento de las moléculas de agua entre dos gradientes bipolares (G).

Para obtener una señal que depende únicamente de la movilidad de los núcleos de hidrógeno y elimine la influencia del desfase del gradiente sobre los núcleos estáticos, se recurre a los gradientes bipolares provocando diferencias en la difusibilidad de las moléculas de agua entre los diferentes tejidos, ya que un gradiente bipolar sobre la fase de los núcleos estacionarios es nulo, esto se conoce como *difusión pesada*.

Por lo tanto la pérdida de señal en un voxel, después de aplicar un gradiente bipolar será debida sólo al movimiento de los núcleos de hidrógeno del agua libre. En esto se basa el esquema o técnica de *Stejskal y Tanner*, el cual, es el método más extendido en la clínica, para obtener imágenes sensibles a la difusión.

El grado de difusión esta descrito por el valor *b*, el cual es un parámetro que esta determinado por el tipo de gradiente.

Para el esquema de *Stejskal-Tanner* (figura 3), el valor *b* esta dado por:

- Duración (δ)
- Fuerza (G) del pulso de gradiente y
- El intervalo entre dos pulsos (Δ), en la siguiente ecuación:

$$\text{valor } b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

Donde γ es la proporción giró magnética

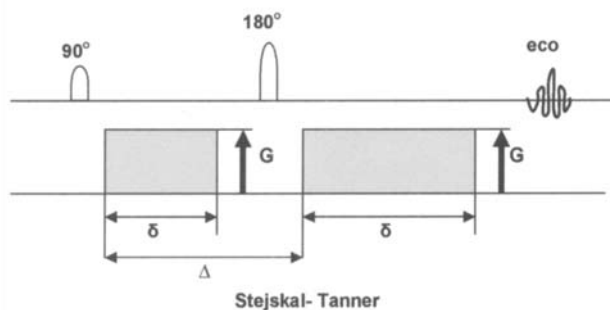


Figura 3. Diagrama de la secuencia de Stejskal-Tanner para el cálculo de la difusión. La potenciación en difusión es función de la duración del gradiente (δ), de la amplitud del gradiente (G) y del intervalo entre los gradientes de difusión (Δ). La duración del gradiente y el intervalo entre gradientes determina el tiempo durante el cual se mide la difusión que se denomina tiempo de difusión.

El valor *b* puede incrementarse usando pulsos fuertes (G) y largos (δ) o por alargamiento del tiempo entre los pulsos (Δ).

Las dos últimas aumentan el TE y por tanto la potenciación en T2 (denominándose efecto *residual T2*, *contaminación T2*, *brillo a través de T2* o "*T2 shine-through*").

Si el valor *b* es pequeño la sensibilidad a los

movimientos de difusión es mínima y el contraste T2 es dominante.

Para eliminar la contaminación T2, es preciso obtener imágenes calculadas a partir de imágenes con diferentes valores *b*, preferiblemente con diferentes valores de la amplitud del gradiente.

Adicionando los gradientes de difusión a una secuencia cualesquiera de RM se forman las imágenes potencias en difusión.

La intensidad de señal de cada voxel en una imagen potenciada en difusión esta influenciada por el cambio del valor *b*, la secuencia de pulso y por 2 parámetros intrínsecos de los tejidos:

- Tiempo de relajación *spin-spin*
- *Coefficiente de difusión aparente (ADC)*. El cual refleja la difusibilidad molecular en presencia de restricción, tales como la viscosidad o barreras espaciales.

La siguiente fórmula describe la relación entre la intensidad de señal en difusión y diferentes parámetros:

$$S = S_0 e^{-b(ADC)}$$

Donde S_0 es la intensidad de señal en un valor *b* de 0 ó en logaritmo natural:

$$\ln(S/S_0) = -b(ADC)$$

Adquiriendo las imágenes en difusión con al menos 2 diferentes valores *b* (comúnmente 20 y 100 seg/mm²) y con TE fijo se permite la determinación del valor ADC para cada voxel, asignando una escala de grises a los rangos del ADC se constituye el mapa de ADC (figura 4).

El mapa del ADC provee un contraste basado únicamente en las diferencias de la difusión del agua en los tejidos, sin contaminación por la relación T2³.

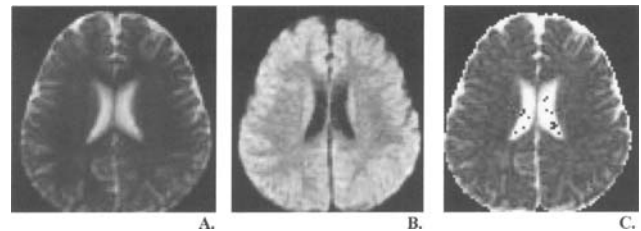


Figura 4. Imagen del tensor de difusión en un sujeto sano (20 años). **A.** Imagen de referencia en potenciada en t2 (TR/TE, 5000/92; valor *b* 0). **B.** Imagen potenciada en difusión (5000/92; valor *b*, 600 seg/mm²). **C.** ADC calculado de A y B.

Las imágenes potenciadas en difusión pueden demostrar cambios de señal antes que sean detectadas en imágenes T2, es por ello que la utilidad actual

de esta secuencia se basa en las siguientes entidades clínicas:

- Isquemia cerebral en estadios tempranos.
- Encefalitis.
- Hemorragia hiperaguda.
- Daño axonal *pos* trauma.
- Enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple).
- Absceso cerebral⁴.

En el parénquima cerebral los valores de ADC varían entre $(0.3-1.5)10^3 \text{ cm}^2/\text{s}$. Mediante el seguimiento de los valores de ADC y la imagen potenciada en T2 se puede seguir la evolución del ataque vascular desde la isquemia hasta el infarto crónico⁵.

Fase aguda o de edema citotóxico (figura 5 zona A).

En los minutos posteriores al accidente isquémico se detecta caída de los valores de la difusión del agua, esta fase cuya intensidad se valora por la disminución de los valores del ADC es variable en el tiempo, y se caracteriza por: las imágenes potenciadas en T2 que son prácticamente normales ya que no hay alteración en la estructura tisular, la compactación implica una interacción *spin-spin* elevada y un mantenimiento de la incoherencia en la relajación.

Las imágenes en *DWI* presentan un aumento de señal debido a la restricción en la difusión. Los mapas de *ADC* muestran disminución del valor, el cual se deberá comparar con el lado sano.

Fase subaguda (figura 5 zona B y C).

La ruptura de la membrana celular implica un aumento de la difusión por disminución de la compartimentalización del agua libre.

Esta fase se caracteriza por:

En T2 aumenta la señal debido a la alteración en la estructura tisular, mayor movilidad para las moléculas de agua libre y menor influencia *spin-spin* y por tanto mayor coherencia en la relajación.

En *DWI* disminuye la señal como consecuencia del aumento de la difusión debido al mayor movimiento del agua libre por menor compartimentalización del agua, aunque hay que tener en cuenta el efecto del brillo residual en T2.

En el mapa de *ADC* se observa recuperación hacia valores normales que cruzan la línea de normalidad en un tiempo que es variable.

En la gráfica se diferencia dos zonas.

Zona intermedia (B) con *ADC* bajo y T2 en aumento, debido a que la necrosis aumenta. Zona de pseudo normalización (C) con *ADC* normal y T2 eleva-

do. Este término es utilizado debido a que los valores normales de *ADC* no significan recuperación del tejido sino progresión al infarto.

Fase crónica (figura 5 zona D).

En T2 existe aumento de la señal debido a la necrosis y a mayor espacio acelular lo que condiciona mayor movilidad del agua libre.

En *DWI* se muestran zonas hipointensa por mayor difusión del agua libre, aunque se deberá tener en cuenta la contaminación por T2.

En el mapa del *ADC* se observan valores elevados debido a la mayor difusión.

Dentro del área afectada, el comportamiento tanto en valores como en tiempo puede ser heterogéneo, lo cual refleja los diferentes momentos del proceso histopatológico.

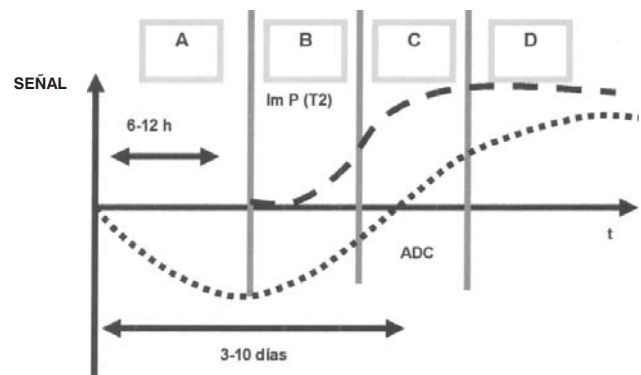


Figura 5. Esquema que representa la evolución de los valores de *ADC* y la señal en T2 después de un evento isquémico. En estadio inicial la reducción de los valores de *ADC* asociada a restricción de la difusión es secundaria al edema citotóxico sin que se demuestre en las imágenes T2. Posteriormente el edema vasogénico aumenta, evidenciándose hiperintenso en secuencia T2.

Tensor de difusión

En la sustancia blanca la difusión de las moléculas de agua libre, en un espacio tridimensional, no es la misma en todas las direcciones a esto se le denomina *anisotropía*. La *anisotropía de la difusión* ésta causada por la orientación de las fibras del tracto e influenciada por las siguientes características:

Microestructural

- Organización intra axonal.
- Densidad de la fibra.
- Paquete neuroglial.
- Grado de mielinización.
- Diámetro individual de la fibra.

Macroestructural

- Variación en la orientación de los tractos de sustancia blanca.

Un *tensor* es un constructo matemático que describe las propiedades de un elipsoide en un espacio tridimensional (figura 6). La *anisotropía de la difusión* ésta caracterizada por una clase de tensor de 3x3 segundos.

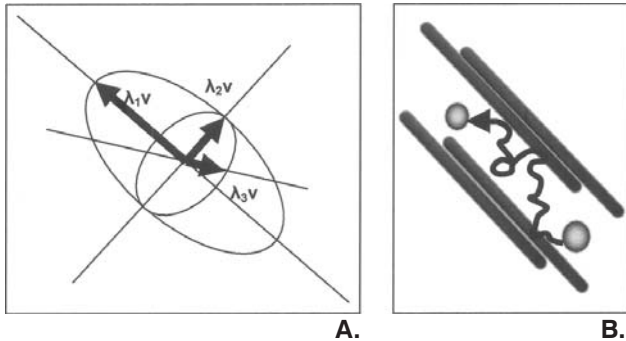


Figura 6. Dibujo que demuestra la difusión del agua. **A.** Difusión molecular con fuerte orientación por fibra de sustancia blanca. **B.** Difusión elipsoide en un espacio tridimensional.

En el *tensor de difusión (DTI)*, las propiedades de la difusión del agua son evaluadas usando las coordenadas espaciales x y z (eje z sobre el eje principal del campo magnético). La matriz del tensor tiene 9 elementos, de los cuales 3 son iguales (tensor simétrico). Los otros 6 son calculados de 6 imágenes obtenidas de los gradientes de difusión no alineados. Tres de ellos son diagonales a lo largo del eje principal y se les denomina eigenvalores, estos reflejan los valores de la configuración del elipsoide y su sumatoria, la cual es independiente de la orientación del elipsoide, refleja el tamaño del elipsoide.

En el *DTI* los eigenvalores son caracterizados en cada voxel.

Los mapas de sustancia blanca bidimensional y tridimensional pueden ser creados en base a las similitudes entre voxeles contiguos (valores de la anisotropía de la difusión) y por su orientación (mapa de eigenvectores).

Los eigenvalores y los eigenvectores generan el mapa de color de la sustancia blanca, en los cuales la intensidad representa la anisotropía y el color representa la dirección. El DTI es el único método de imagen no invasivo para mapear los trayectos de los tractos de la sustancia blanca. Sin embargo, este proceso es técnicamente y matemáticamente demandante requiriendo: gran calidad de las imágenes lo cual incluye, la mayor estabilidad y homogeneidad posible del

campo magnético sumado a fuertes y rápidos gradientes.

Adquisición de datos

El proceso de adquisición del DTI consiste en una codificación espacial en difusión, por lo tanto el DTI ésta influenciado por la fuerza, número y orientación (esquema de codificación del DTI) de los gradientes³.

El DTI en cada voxel es diagonalizado para obtener los eigenvalores e eigenvectores para cada voxel. El eigenvector (v_1) asociado con el eigenvalor mayor (λ_1) es asociado para representar la dirección local de la fibra.

El mapa de anisotropía fraccional es calculado desde los eigenvalores en base a las siguientes formulas:

$$\sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

FRACCIÓN DE ANISOTROPIA

$$\sqrt{\frac{1}{3}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}{D}}$$

ANISOTROPIA RELATIVA

$$\frac{1 - \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{D^3}$$

RAZÓN DE VOLUMEN

λ_1, λ_2 y λ_3 son los eigenvalores del principal, medio y menor eigenvector, respectivamente.

D es el trazo ($\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$) del tensor de difusión.

El mapa de color de la sustancia blanca es creado en base a los 3 elementos vectoriales del eigenvector v_1 para cada voxel. El valor absoluto de estos elementos es asignado en color rojo (*elemento x*), en color verde (*elemento y*) y en color azul (*elemento z*)⁶.

Si el principal eigenvector es alineado a lo largo del eje x, el color rojo es asignado al voxel correspondiente, mientras que si el eigenvector es de 45° (entre el eje x y el eje y) el color rojo más el color verde es asignado al voxel correspondiente. La intensidad del color en cada voxel es asignada de acuerdo al grado de anisotropía fraccional (figura 8).

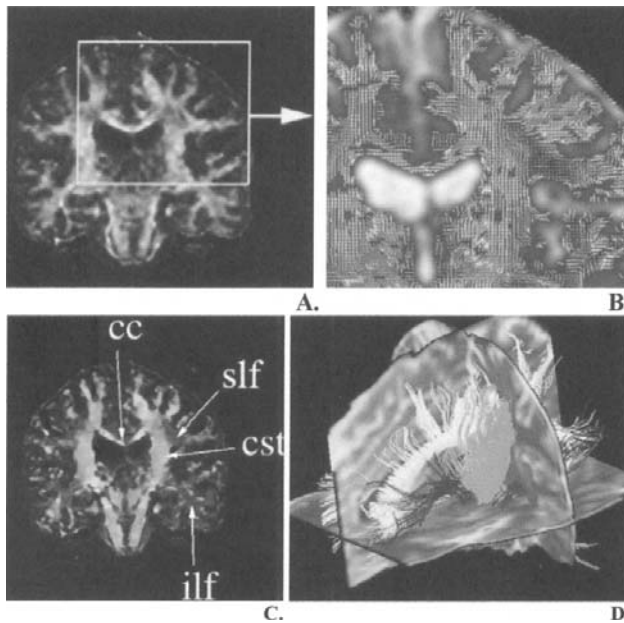


Figura 8. Imágenes en DTI en un sujeto sano de 30 años. **A.** El mapa de anisotropía fraccional describe el grado de difusión anisotrópica en cada voxel. En la sustancia blanca donde la anisotropía es alta, se le asigna el máximo brillo de la escala de grises, en la sustancia gris, donde la anisotropía es baja corresponde el gris más bajo de la escala. **B.** El mapa de vectores co-registrado en T2 describe la orientación principal del eigenvector en cada voxel. **C.** El mapa de color codificado de la sustancia blanca, es generado en base a la anisotropía fraccional y al mapa de vectores *cc*= cuerpo calloso, *slf*= fascículo longitudinal superior, *cst*= tracto corticoespinal. **D.** Los tractos tridimensionales son generados en base a la anisotropía fraccional y mapa vectorial.

Localización de las fibras de sustancia blanca

Se utilizan varios métodos para reconstruir las fibras, uno de ellos denominada “*asignación de fibras usando localizaciones continuas*” ésta basado en un algoritmo de propagación lineal que usa la información del tensor local para cada medida de propagación; la técnica de propagación lineal simple que conecta voxeles en base a el número de campos (orientación principal del eigenvector local) es incapaz de proveer una representación precisa de los tractos de sustancia blanca⁷.

El perfeccionamiento de las técnicas de propagación lineal usando rangos de campos continuos, ha proveído la conexión que sigue al tracto de fibra de sustancia blanca; además la técnica de propagación lineal puede ser modificada para crear una suave curva por interpolación del eje principal del vector^{8,9}.

La localización de la fibra es iniciada con un voxel el cual se propaga linealmente en dirección anterógrada y retrógrada de acuerdo a principal eigenvector en cada voxel. La localización ésta deter-

minada cuando el voxel alcanza una anisotropía fraccional tan baja como el umbral de 0.25-0.35 y cuando el ángulo entre los dos principales eigenvectores se encuentre entre 35° y 40° (figura 9).

El paso final de este proceso es el coregistro de los tractos de la sustancia blanca en tres dimensiones en imágenes T2 mediante un software denominado “*registro automatizado de imágenes*”.

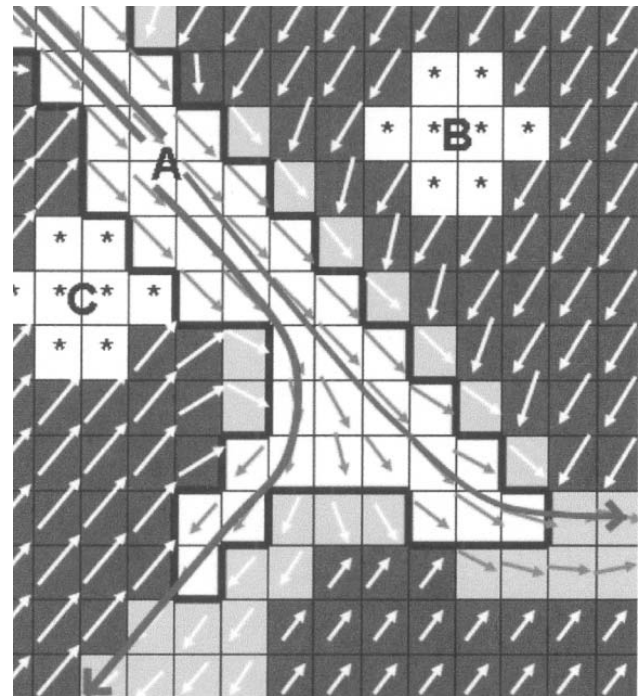


Figura 9. Esquema que muestra el trazado de la sustancia blanca por algoritmo. El grado de difusión anisotrópica ésta indicada por la escala de grises (sustancia blanca muy brillante) y la dirección principal del eigenvector en cada voxel ésta indicada por una flecha. En base a los umbrales definidos, el trazado de la fibra (flechas curvas grandes), se encuentra a lo largo de los voxeles con mediciones de anisotropía y dirección del eigenvector similar. El algoritmo puede distinguir entre los tractos A y B debido a su separación por voxeles con baja anisotropía y entre los tractos A y C debido a sus diferentes direcciones del eigenvector principal. Los asteriscos indican los puntos de inicio del trazado de la fibra.

APLICACIONES

Inicialmente el tensor de difusión fue utilizado en el músculo esquelético¹⁰. Desde entonces, el DTI ha sido usado para estudiar la organización de las estructuras fibrosas de los cordones espinales¹¹, miocardio^{12,13} disco intervertebrales¹⁴ y sustancia blanca cerebral¹⁵ de humanos y animales.

Clínicamente, las propiedades del tensor de difusión reflejan contenido de agua lo cual ha sido útil para evaluar la isquemia cerebral^{16,17}.

Las mediciones del tensor de difusión han sido utilizadas para investigar el desarrollo del cerebro^{18,19} y para auxiliar las planeaciones neuroquirúrgicas. En adición, los parámetros derivados del tensor de difusión, tales como los índices de anisotropía, han sido utilizados para evaluar la sustancia blanca en las enfermedades de: *Krabbe*²⁰, adrenoleucodistrofia cerebral²¹, SIDA²², esclerosis múltiple²³⁻²⁵, encefalopatía hipertensiva²⁶, cambios relacionados con la edad²⁷, enfermedad de Alzheimer²⁸, esquizofrenia²⁹, leucoaraiosis³⁰ y epilepsia³¹, en otros estudios más reciente se ha probado su utilidad en tumores³², migraña³³ y eclampsia³⁴.

Es por todo lo anterior que el DTI es la única herramienta disponible en la actualidad para representar y localizar los tractos de sustancia blanca.

Se ha intentado, *in vitro*, representar estos tractos, pero debido a la distorsión geométrica resultante de la disección, congelamiento, rehidratación, fijación y descongelación de los especímenes histológicos, no se ha logrado aún.

Para una adecuada interpretación de estos mapas el radiólogo necesita tener un conocimiento a detalle de la localización, origen y terminación de los diferentes tractos de sustancia blanca en el sistema nervioso central, además de comprender completamente los efectos de los artefactos originados de la adquisición de imágenes, procesamiento de datos, algoritmo de localización geométrica y topología de los tractos de sustancia blanca³⁵.

Espectroscopía

En 1995, una nueva era en la neurorradiología emergió con la aprobación de la espectroscopía por resonancia magnética (MRS) por la FDA, la cual es un método invasivo que provee información metabólica del parénquima cerebral³⁶⁻⁴⁰.

La MRS es capaz de caracterizar al tejido en niveles bioquímicos, lo cual sobrepasa por mucho a las imágenes de resonancia magnética convencional⁴¹⁻⁴³, detectando anomalías que aún son invisibles en esta, debido a que las anomalías metabólicas con frecuencia preceden a los cambios estructurales.

La espectroscopía no reemplaza a la resonancia magnética convencional pero si la complementa, se ha observado que el abordaje con técnicas multifuncionales como la difusión, perfusión y espectroscopía incrementan la especificidad y la capacidad diagnóstica de la resonancia magnética⁴⁴.

La espectroscopía e imágenes convencionales de RM dependen del mismo principio físico para coleccionar la señal pero difieren en la manera de procesar los datos, desplegarlos e interpretarlos, en lugar de

imágenes, se obtiene un cuadro de amplitudes en picos comparada con una respectiva frecuencia³⁸.

Estos metabolitos son detectados en el espectro debido a lo siguiente:

1. Todos contienen protones de hidrogeno.
2. Presentan concentraciones ≥ 0.5 mmol/L.
3. La capacidad de resonar en diferentes frecuencias a lo largo del eje químico.
4. La señal del hidrógeno proveniente del agua es anulada.

La posición de los diferentes metabolitos se ubican en el eje horizontal debido a cambios químicos, escalados en unidades referidas como partes por millón (ppm).

Con los factores apropiados tales como el número de protones y tiempo de relajación, una señal puede ser convertida en un metabolito cuya concentración ésta representada por el área debajo de la curva.

Técnica

La espectroscopía puede adquirirse usando cualquier núcleo con el apropiado número de *spin*. Sin embargo, la aplicación más común para la medicina incluye al hidrogeno, fósforo y carbón.

Los átomos de hidrogeno son los más usados *in vivo* debido a su natural abundancia y a su sensibilidad magnética, comparada con otros núcleos^{45,46}.

MÉTODOS

Existen dos métodos básicos usados en espectroscopía:

- a. *STEAM*: stimulated echo acquisition mode, el cual usa 3 pulsos de 90° para obtener un eco estimulado.
- b. *PRESS*: point resolved spectroscopy, el cual usa un pulso de 90° y 2 pulsos de 180° para obtener un eco spin.

Las características del método STEAM incluyen el que puede ser realizado con tiempo de ecos (TE) cortos, existe recuperación incompleta de la señal y necesita un volumen preciso (voxel).

Las características del método PRESS: incluyen que puede ser realizado con tiempo de eco cortos y largos y la señal se recupera completamente.

Tiempo de eco

Similar a la resonancia magnética convencional la información depende de las condiciones de escaneo, en particular el tiempo de repetición (TR) y tiempo de

eco (TE) empleados, debido a que los metabolitos tiene diferentes tiempos de relajación en T1 y T2. Los metabolitos que rutinariamente se identifican con TE corto y largo son:

N- acetilaspártato, creatina, colina y lactato.

Los metabolitos adicionales, identificados sólo con TE cortos son *lípidos, glutamina y glutamato* y el *mio-inositol*.

Sugerencias

Debido a que el lactato (*Lac*) y los lípidos (*lip*) resuenan aproximadamente en la misma frecuencia, se deben considerar los siguientes factores para identificar el pico de *Lac*:

- Con proper *shimming* el *Lac* resuena presentando un doble pico, con 7 Hz de separación entre ambos picos.
- Usando TE de 144 mseg, el pico de *Lac* se invierte.
- Usando TE de 270 a 288 mseg, la señal de *lip* no tiene magnetización y sólo el *Lac* es observado.

VOXEL

La espectroscopía puede realizarse con técnica univoxel o multivoxel empleando método *STEAM* o *PRESS* para su localización.

La técnica de *voxel simple* ésta disponible en muchos equipos. Esta técnica se adquiere en 3 a 5 min, el voxel es colocado lejos de los artefactos de susceptibilidad y de los lípidos. Para procesos difusos un voxel de 2x2x2 (8 cm³) es recomendado. Para lesiones focales se puede reducir el volumen del voxel.

La técnica *multivoxel* permite colocar un número mayor voxel en forma simultánea, esto permite estudiar lesión y extensión de los cambios bioquímicos, esto también es referido como "*imagen con cambios químicos*". El multivoxel puede ser realizado en dos o tres dimensiones.

Secretos de la espectroscopía

Para obtener espectros de alta calidad se deberá evitar la sangre, productos hemáticos, aire, líquido cerebroespinal, grasa, áreas necróticas, metal, calcificaciones y hueso. En tales áreas las diferentes susceptibilidades magnéticas crean campos inhomogéneos que impiden obtener espectros de calidad diagnóstica.

Se recomienda obtener espectros del parénquima normal contralateral para ser utilizado como referencia interna⁵.

Resultados falsos negativos

El espectro de las lesiones de menor tamaño, pueden aparecer como normales debido al efecto del volumen parcial, el cual es contribución del parénquima cerebral sano.

En tales casos, el tamaño del voxel podría reducirse compensando la SNR para incrementar el número de adquisiciones.

El factor escala

Cuando un metabolito domina en el espectro, los otros pueden desplegarse como de picos de menor tamaño por el factor de la escala.

Esto no significa que los metabolitos han reducido su concentración, si no que, hay un exceso patológico de uno de ellos.

La espectroscopía puede ser realizada después de la administración del medio de contraste⁴⁷, la interpretación del espectro no cambia; sin embargo, puede alterar las áreas de los picos en forma individual. En los casos de neoplásia intracraneal en los cuales la espectroscopía univoxel ésta disponible, es preferible colocar el voxel dentro del área con perfusión anormal, documentado por la alteración en el mapa de CBV.

Evaluación del espectro

Un espectro con calidad diagnóstica presenta una línea de base horizontal plana con distintos picos.

La cuantificación absoluta de los metabolitos cerebrales es un proceso muy complejo, en la práctica clínica se usan razones, utilizando a la *Cr*, la cual es un metabolito muy estable y es utilizado como referencia interna. Para propósitos analíticos se debe reconocer que la concentración de un metabolito determinado y su razón (metabolito/creatina) podrían variar con respecto a la edad y en diferentes regiones anatómicas^{48,49}.

Variaciones regionales

- *N-acetil aspártato*: es usualmente menor en el hipocampo que en la unión cortico-subcortical, la concentración de N-aa en el cerebelo es más baja que en otras partes del cerebro^{50,51}.
- *Colina y creatina*: existen altos niveles en el tálamo y en el cerebelo en comparación con la sustancia blanca.
- *Creatina*: la concentración de creatina es usualmente alta (+20%) en la sustancia gris comparada con la

sustancia blanca.

- **Colina:** la concentración de colina es sutilmente más alta en la sustancia blanca comparada con la sustancia gris. Hay usualmente más colina en el puente que en el resto del cerebro. Una gran razón colina/creatina es observada en las zonas de mielinización terminal⁵².

Variaciones de acuerdo a la edad

Neonatos

- Los niveles de *colina* y *mio-inositol* son elevados a los 8 meses, debido a la mielinización y tiende a normalizarse entre los 8 meses y los 2 años de edad. En los producto pretérmino, término e infantes mayores de 4 meses se observan niveles altos de *colina* y *mioinositol* mayores que los de *N-acetil aspartato*. También existe incremento en las macromoléculas.
- Existe un incremento gradual de los niveles de *N-acetil aspartato* y de la razón *N-acetil aspartato/ creatina* observada después del nacimiento, debido quizás a la maduración neuronal (incremento en el número de neuronas, dendritas y conexiones sinápticas) y no incremento en el número de neuronas⁵³.
- Después del 2^{do} año, el espectro puede ser casi idéntico al de los adultos.

Mayores de edad

En esta etapa, normalmente se observa disminución del *N-acetil aspartato*, del *mio-inositol* y de la razón *N-acetil aspartato/ creatina*, elevación de la *colina* y de la razón *colina/ creatina*. Estas alteraciones sugieren que existe una reducción en el número de neuronas y de su viabilidad asociada con la degradación acelerada de membranas y/o incremento en el número de células gliales (elevación de *colina* y la razón *colina/ creatina*).

En la tabla 1, se enlistan los principales metabolitos, su significado bioquímico, las ppm en las que se representan, así como las diversas patologías que alteran su concentración⁵⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gili J, Alonso J. Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen. 1a. Edición. Técnicas especiales en RM. Barcelona, 2000:1- 34.

METABOLITO	INCREMENTO	DECREMENTO
<i>N-aa. N-acetil aspartato</i> Pico 2.02; 2.5 y 2.6 ppm es al más alto en el espectro. Se considera marcador de la viabilidad neuronal y axonal.	Enfermedad de Canavan, desarrollo del infante hiperosmolaridad, recuperación axonal	Cualquier insulto cerebral temprano
<i>Cr Creatina</i> Pico 3.02 y 3.94 ppm Es usado como referencia interna, es el metabolito más estable, es sintetizado en el hígado y en el riñón. Se considera marcador del metabolismo cerebral	Posterior a trasplante hepático. trauma (hiperosmolaridad)	Tumor, infección, necrosis, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad hepática crónica, hipoxia, stroke, neonatos, trauma (hiponatremia).
<i>Cho colina</i> Pico 3.22 ppm Es parte del metabolismo de los fosfolípidos y se considera marcador de membrana, refleja proliferación celular.	Tumor, trauma, encefalitis, hiperosmolaridad, desmielinización, hematoma organizado, pseudo tumor, infarto, diabetes, Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, neonatos, posterior a trasplante hepático	
<i>mi Mio-inositol</i> Pico 3.56 y 4.06 ppm Marcador glial local	Esclerosis múltiple, HIV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucodistrofia, Alzheimer, Dic, síndrome de Down	Hiponatremia, SIADH, tumor, encefalopatía hepática e hipóxica, infarto
<i>lac Lactato</i> Pico doble ubicado en 1.33 ppm, el segundo pico en 4.1ppm. Inversión con TE de 135-144 mseg. Indica glucólisis anaerobia	Hidrocefalia, hipoventilación e hiperventilación, hipoxia, anoxia, infarto agudo-subagudo, necrosis, lesiones quísticas, absceso, esclerosis múltiple, HIV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, absceso, tumor, desmielinización, desórdenes mitocondriales	
<i>lip Lípidos</i> Múltiples picos en 0.8 a 1.33 ppm Indica necrosis y/o disrupción de la vaina de mielina	Tumor, necrosis, absceso, tuberculosis, toxoplasmosis, esclerosis múltiple, HIV, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptococoma, hipoxia, infarto, mielolisis central pontina, desmielinización	
<i>Alanina</i> Pico 1.48 ppm	Meningioma, abscesos y neurocisticercosis	
<i>Glx glutamina y glutamato</i> Pico 2.1 a 2.55 ppm Glutamina se considera marcador de astrocitos	Encefalopatía crónica hepática e hipóxica, síndrome de Reye, encefalitis, meningiomas	Alzheimer, hiponatremia, SSIHA, daño craneal.
<i>Silo-inositol</i> Pico 3.36 ppm	Tumores	
<i>Glucosa</i> Pico 3.43 ppm	Nutrición paraenteral, diabetes mellitus (cetoacidosis), encefalopatía hipóxica	
<i>Cetonas</i> Pico 2.2 ppm	Cetoacidosis diabética	
<i>Manitol</i> Pico 3.8 ppm	Tumores, tratamiento con manitol.	
<i>Etanol</i> Pico 1.16 ppm (resuena en forma de triplete)	Abuso de alcohol	
<i>Macromoléculas</i> Pico 0.5 a 1.8 ppm	Desmielinización	
<i>Aminoácidos citosólicos</i> Pico 0.9 ppm	Absceso y neurocisticercosis	
<i>Acetato</i> Pico 1.92 ppm	Absceso y neurocisticercosis	
<i>Succinato</i> Pico 2.4 ppm	Absceso y neurocisticercosis	
<i>Aspartato</i> Pico 2.6 ppm	Absceso y neurocisticercosis	
<i>Glicina</i> Pico 3.56 ppm	Hiperglicemia	

Tabla 1. Principales metabolitos, su significado y las principales entidades que alteran su presentación.

2. RB Buxton, LR Frank, PV Prasad. Principes of difusión and Perfusion MRI. *Clinical magnetic resonance imaging*. Saunders, 1990;vol.8:233.
3. Melhem ER, Mori S, Mukunda G, Kraut MA, Pomper MG, Van Zijl PCM. Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *AJR* 2002;178:3-16

4. Tun GA, Rogg JM. Diffusion weighted imaging of cerebritis. *AJNR* 2003;24:1110-3.
5. Beauchamp NJ. Diffusion Imaging in Stroke: Review and Controversies. *Radiographics* 1998;18:1269-83.
6. Douek P, Tunner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:923-9.
7. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PCM. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265-9.
8. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000;44:632-52.
9. Conturo TE, Lori NF, Cull TS. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad USA* 1999;96:10422-7.
10. Cleveland GC, Chang DC, Hazelwood CF. Nuclear magnetic resonance measurements of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J* 1976;16:104-5.
11. Lutsep HL, Albers GW, De Crespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weight magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997;41:574-80.
12. Hsu EW, Muzikant AL, Matulevicius SA, Penland RC, Henriquez CS. Magnetic resonance myocardial fiber-orientation mapping with direct histological correlation. *Am J Physiol* 1998;274:H1627-H34.
13. TG Reese, RM Weisskoff, RN Smith, BR Rosen, RE Dinsmore, VJ Wedeen. Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1995;4:786-91
14. Hsu EW, Setton LA. Diffusion tensor microscopy of intervertebral disc annulus fibrosus. *Magn Reson Med* 1999;41:992-9.
15. Peled S, Gudbjartsson H, Westin CF, Kikinis R, Jolesz FA. Magnetic resonance imaging showing orientation and asymmetry of white matter fiber tracts. *Brain Res* 1998;8:87-96.
16. Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A. Clinical aspects of DWI. *NMR Biomed* 1995;8:87-96
17. Warach S, Gaa J, Siewert B, Weipolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion weight magnetic resonance imaging. *Am Neurol* 1995;7:231-41.
18. Neil JJ, Shiran SI, Mc Kinstry RC. Normal brain in human newborns: apparent diffusion and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 1998;209:57-66.
19. Huppi PS, Maiser SE, Peled S. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 1998;44:584-90.
20. Guo AC, Petrella JR, Kutzberg J, Provenzale JM. Evaluation of white matter anisotropy in Krabbe disease with diffusion tensor MR imaging: initial experience. *Radiology* 2001;218:809-15.
21. Ito R, Melhem ER, Mori S, Eicher FS, Raymond GV, Moser HW. Diffusion tensor brain MR imaging in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2001;56:544-7.
22. Pomara N, Crandall DT, Choi SJ, Johnson G, Lim KO. White matter abnormalities in HIV-1 infection: diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2001;106:15-24
23. Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuch S. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000;44:583-91.
24. Ciccarelli O, Werning DJ, Wheeler-Kingshott CA. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001;(56)926-33.
25. Filippi M, Cercignani M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion Tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:304-11.
26. Schwartz RB, Mulken RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weight MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR* 1998;19:859-62.
27. Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedehus M. Equivalent disruption of regional white matter microstructure in aging healthy men and women. *Neurologyreport* 2001;12:99-104.
28. Rose SE, Chen F, Chalk JB. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with color-coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:528-30.
29. Jo Foong, M Maier, CA Clark, GJ Barker, DH Miller, MA Ron. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:242-4.
30. Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, Simmons A, Williams SC, Markus HS. Characterization of white matter damage in ischemic leukoencephalopathy with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1990;30:393-7.
31. Eriksson SH, Rugg Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Duncan JS. Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 2001; 124:627-36.
32. Krabbe K, Gideon P, Wagn P. Diffusion imaging of human intracranial tumors. *Neuroradiology* 1997;39:483-9.
33. Chabriat H, Vahedi K, Clark CA. Decreased hemispheric water mobility in hemiplegic migraine related to mutation of CACNA1A gene. *Neurology* 2000;54:510-2.
34. Schaefer PW, Buonanno FS, González RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997; 28:1082-5.
35. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-92.
36. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York:Marcel Dekker 1999:5-22.
37. Cousing JP. Clinical MR spectroscopy. Fundamentals, current applications and future potentials. *AJR* 1995;164:1337-47.
38. Kohler S. Single voxel proton brain exam. Applications guide Sima advantage. *General Electric Company*, 1993.
39. Castillo M, Kwock J, Scatiff J. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Neuroimaging Clin North Am* 1998;6:1-19.
40. Van der Knapp MS, Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders, 2nd. ed. New York: Springer, 1995.
41. Kadota T, Horinouchi T, Kuroda C. Development and aging of the cerebrum: assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR* 2001;22:128-35.
42. Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999;56:919-26.
43. Burstcher 1M, Stahlberg F, Holtas S. Proton (1H) MR spectroscopy for routine diagnostic evaluation of brain lesions. *Acta Radiologica* 1997;38:953-60.
44. Ishimaru H, Nakashima K, Morikawa M. Improved diagnostic accuracy of contrast enhancing brain lesions with recently developed MR techniques: diffusion-weight image, perfusion image and MR spectroscopy. Presented at the 39th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology, Boston, April 2001.
45. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York:Marcel Dekker

- 1999:1-43.
46. Salibi N, Brown M. Clinical MR spectroscopy- first principles-. New York: Wiley-Liss, 1998:62-99, 143-64.
47. Smith JK, KwockL, Castillo M. Effects of contrast material on single volume proton MR spectroscopy. *AJNR* 2000;21:1084-9.
48. Kimura H, Fujii Y, Itoh S. Metabolic alterations in the neonato and infant brain during development: evaluation with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;194:483-9.
49. Byrd Se, Tomita T, Palka Ps. Magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of pediatric brain tumors. Part 1: Introduction to ERM. *J Natl Med Assoc* 1996;88:649-54.
50. Aragao F, Mourao M, Mendonca R,. Neuroespectroscopy- a pictorial essay and review of how to obtain and interpret MR spectroscopy. Presented at the 39 th annual meeting of the *American Society of Neuroradiology*, Boston, April 2001.
51. Haely MP, McKnight T, Priest D, et al. MR spectroscopy analysis of metabolities in different regions of normal brain. Presented at the 39th *Annual meeting of the American Society of Neuroradiology*, Boston, April 2001.
52. Caldwellw J, Kanamalla U, Baker K. Proton spectroscopy findings of periventricular subcortical white matter (terminal zone). Presented at the 39th *Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology*, Boston, April 2001.
53. Lam WW, Wang Zj, Zhao Hl. 1HMR spectroscopy of basal ganglio in childhood: a semiquantitative analysis. *Neuroradiology* 1998;40:315-23.
54. Brandao LA, Domingues RC. Mr espectroscopy of the brain. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:2-14.