

Resonancia magnética funcional: evolución y avances en clínica

Functional magnetic resonance: clinical developments and advances

OSWIN HUMBERTO CAICEDO MARTÍNEZ

Ingeniero Electrónico, Médico Cirujano, Especialista en Bioingeniería. Docente Tiempo Completo de la Universidad Antonio Nariño. Correo electrónico: oscaicedo@uan.edu.co

CÉSAR AUGUSTO ALDANA RAMÍREZ

Ingeniero Biomédico e investigador de la Universidad Antonio Nariño. Correo electrónico: cealdana@uan.edu.co

Clasificación del artículo: Revisión (conciencias)

Fecha de recepción: 21 de octubre de 2009

Fecha de aceptación: 20 de enero de 2010

Palabras clave: imágenes por resonancia magnética funcional

Keywords: Functional magnetic resonance imaging

RESUMEN

Se llevó a cabo una revisión de la literatura correspondiente a la historia y la actualidad del procedimiento de resonancia magnética funcional a fin de reconocer la importancia de sus aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento por técnicas de imagenología. La revisión comenzó con especificar las bases físicas incluidas en el proceso, las aplicaciones que han surgido a través del tiempo y la evolución de la técnica, los avances colombianos y finalmente las perspectivas futuras.

ABSTRACT

It had carried out a revision about functional magnetic resonance history and current situation to appreciate the importance of its applications on medical diagnostics and treatment through imaging techniques. The revision began with specifying physics basis of the process, the applications that had arised through time and technique evolution, colombian advances and finally future perspective.

1. Introducción

La resonancia magnética es una técnica que consiste en la obtención de imágenes detalladas de órganos y tejidos internos [1] a través de la utilización de campos magnéticos utilizando grandes imanes, ondas de radiofrecuencia y una computadora para la producción de las imágenes [2]. Su aplicación condujo al desarrollo de una nueva modalidad conocida como resonancia magnética funcional, la cual provee una herramienta sensible, no invasiva para el mapeo de activación de la función del cerebro humano [3], a través de la medición de cambios locales en el flujo sanguíneo [4-5]. El procedimiento empezó a ser aplicado en los años noventa, y en la actualidad, se encuentra entre las técnicas más importantes orientadas al diagnóstico y al tratamiento por imagen junto con técnicas ampliamente reconocidas como PET y SPECT.

En este trabajo se realiza una revisión de los trabajos desarrollados utilizando la resonancia magnética funcional; en primer instancia, se busca proporcionar una descripción de las bases físicas que explican la resonancia magnética convencional, para luego centrarse en la resonancia magnética funcional y sus diferencias con la primera; posteriormente, se describen las aplicaciones más relevantes de la técnica y una exploración por los trabajos realizados en Colombia y finalmente, se busca establecer las posibilidades en el futuro con la aplicación de la resonancia magnética funcional.

2. Propiedades físicas

Para entender cómo funciona la resonancia magnética funcional, es necesario, en primer lugar tener en cuenta los principios que rigen a la resonancia magnética convencional y sus efectos sobre el cerebro [3]. Básicamente, la resonancia magnética se fundamenta en la absorción de energía por un núcleo magnéticamente activo, que debe tener dos características fundamentales: un número impar de protones y un espín, el núcleo más utilizado para tal fin es el hidrógeno, el cual es escogido por su abundancia en el cuerpo humano [2]. Cuando este núcleo se encuentra en un campo magnético, éste es capaz de absorber energía de dicho campo en una frecuencia específica y retornarla a una bobina usada como detector cercana a la misma frecuencia; esa señal que es transferida y decae, con constantes de tiempo diferentes para cada tejido [3]. Bajo un campo magnético intenso, los núcleos empiezan a realizar un movimiento de precesión, alrededor de un eje formando un cono y girando a la vez sobre sí mismos, como se muestra en la figura. 1. Para conocer la frecuencia a la cual los núcleos precesan, se utiliza la ecuación de Larmor mostrada en (1), que expresa que la frecuencia de precesión es proporcional al valor de campo magnético percibido.

$$W_o = \frac{\gamma * B_o}{2\pi} \quad (1)$$

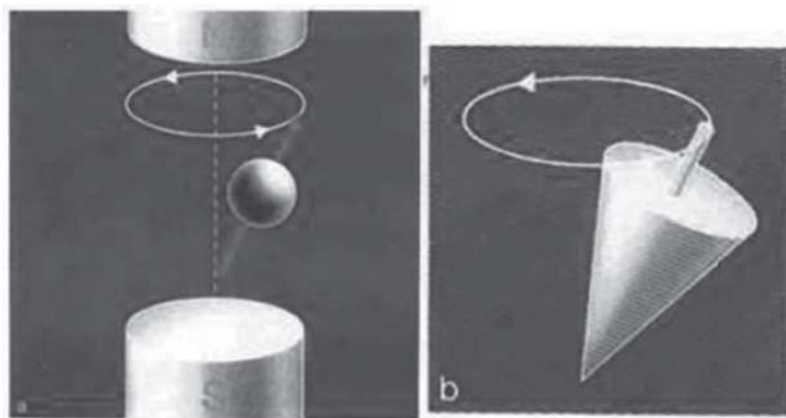


Figura 1. Movimiento de precesión de los núcleos al estar bajo un campo magnético

Es importante tener en cuenta que los núcleos se pueden alinear a favor o en contra del campo magnético B_0 según la ley de Boltzman de equilibrio térmico, debido a la cual, siempre habrá más núcleos en orientación a favor que en contra del campo. La desigualdad entre las posiciones paralela y antiparalela de los núcleos da como resultado una magnetización (M) neta del tejido, la cual es la fuente para todos los experimentos de resonancia magnética. Los equipos de resonancia magnética aplican un pulso de radiofrecuencia, usualmente a través de una bobina, con la finalidad que el protón absorba energía (es importante señalar que, para que exista esa absorción, la frecuencia de precesión y la del pulso de energía deben ser la misma), con lo cual la magnetización, rota desde la posición de equilibrio hasta quedar perpendicular a B_0 y, como M rota 90° , este pulso se conoce como pulso de 90° . Al final de este pulso, los núcleos se relajan regresando a su posición original, emitiendo energía de radiofrecuencia [6].

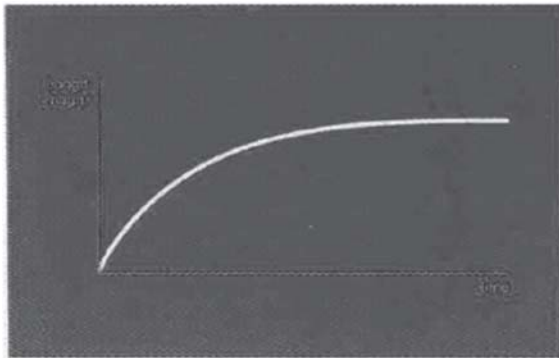


Figura 2. Tiempo de relajación T1

Es importante señalar que, T1 depende de la composición del tejido, la estructura y el ambiente; además, tiene que ver con el intercambio de energía térmica realizado desde los protones al medio. Si el medio es líquido es difícil para los protones deshacerse de su energía, debido al rápido movimiento de las moléculas, es por ello que la aparición de nuevo la magnetización longitudinal tarda mucho. De lo anterior se puede concluir que los líquidos tienen T1 largos, mientras que, por ejemplo, la grasa presenta T1 cortos principal-

Hay dos constantes de tiempo asociadas con el decaimiento de la señal de RMI (resonancia magnética): T1 o tiempo de magnetización longitudinal (llamada así debido a que los núcleos rotan de vuelta a su estado “vertical”), la cual corresponde al decaimiento en la señal que resulta del retorno gradual de los protones a su estado inicial y; T2 o tiempo de magnetización transversal (llamada transversal debido a que es en este plano en el cual el movimiento de los protones se vuelve no uniforme), corresponde al decaimiento que ocurre debido a la pérdida de fase de los protones en su movimiento de precesión. El decaimiento de T2 resulta de variaciones inherentes al asar en la frecuencia de precesión de protones individuales o de interacciones entre núcleos cercanos. Cuando los desfases de T2 se atribuyen a una o más fuentes localizables se hace referencia a T2*, el cual es de gran importancia cuando se habla de resonancia magnética funcional [7]. Las curvas que describen las señales T1 y T2 se pueden observar en la figura 2 y figura 3, respectivamente.

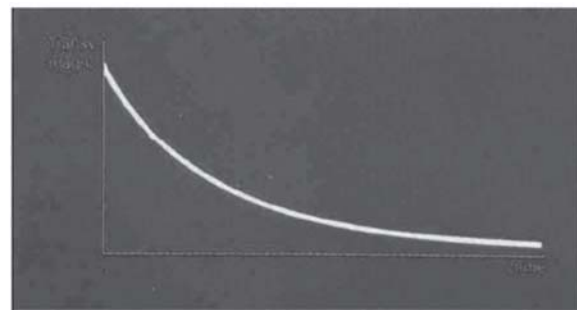


Figura 3. Tiempo de relajación T2

mente debido a que los enlaces de carbono en los extremos de los ácidos grasos poseen frecuencias cercanas a la de Larmor, lo que produce una transferencia de energía más efectiva. Por su parte, el tiempo de relajación T2 es más largo mientras no se presenten grandes diferencias en los campos magnéticos internos de un tejido [6]. Para una comprensión más sencilla de lo anteriormente expresado, se muestran las diferencias entre T1 y T2 a través de la figura. 4.

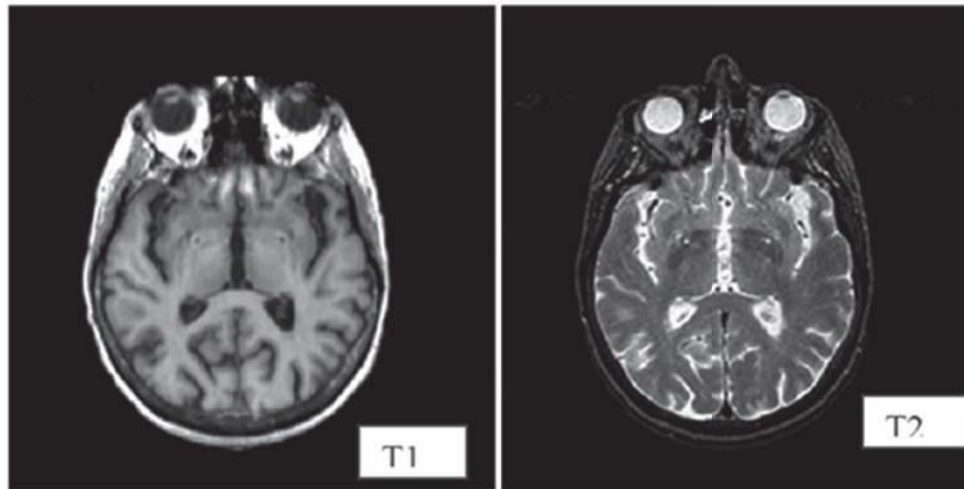


Figura 4. Diferencias entre T1 y T2
Fuente: [6]

Para poder seleccionar un corte y obtener la información espacial de un sitio de interés se utilizan bobinas de gradiente; básicamente, estas bobinas cumplen el papel de variar sistemáticamente el campo magnético, al producir campos electromagnéticos lineales adicionales [2]. El sistema de gradiente incluye un set de 3 bobinas independientes, lo cual genera una variación espacial y temporal del campo magnético dentro del espécimen

[8]. La fig. 5 muestra los tres gradientes utilizados.

Una bobina ideal de gradiente x (se refiere a la dirección) causa que los componentes de z cambien linealmente con x como se muestra en (2)

$$H(t, x) = H_0 k + G_x(t) x k \quad (2)$$

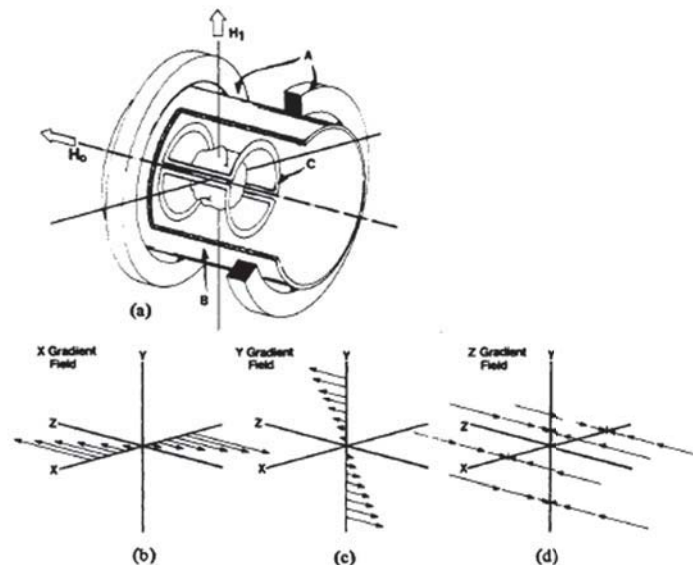


Figura 5. Bobinas de gradiente
Fuente: [7]

Una bobina real de gradiente- x produce un campo el cual tiene componentes en las direcciones x e y pero el campo magnético uniforme en la dirección z es mucho más fuerte que estos componentes. Cuando las tres bobinas se encuentran encendidas se produce un campo súper impuesto descrito en (3)

$$H(t,x) = H_0k + G_x(t)xk + G_y(t)yk + G_z(t)zk \quad (3)$$

Con lo anteriormente mencionado, es posible indicar que el fenómeno que hace realizable la resonancia magnética funcional (fMRI) es que el tiempo de decaimiento de la señal de resonancia magnética es escasamente prolongado en respuesta a la actividad cerebral, sin embargo, no es la actividad neuronal por sí misma la que causa esto, sino los cambios en la oxigenación sanguínea local y, por supuesto, de la perfusión vascular que acompaña la activación neuronal [3], es decir, mediante fMRI no se busca medir la actividad neuronal sino más bien la demanda metabólica resarcidas por el flujo sanguíneo [6, 9]. La técnica más utilizada en los estudios de fMRI es esa dependencia del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) [5,9], la cual es una herramienta sensible para el mapeo cerebral, sin embargo, a través de esta técnica es mucho más difícil conseguir una interpretación fisiológica cuantitativa [3].

Para fortuna de quienes trabajan con fMRI, se han desarrollado otras técnicas además de la BOLD para proporcionar otras ventanas de activación cerebral. Se pueden considerar tres métodos para la activación cerebral: el primero el contraste BOLD, el segundo, imagen de perfusión de etiquetado del espín arterial (acrónimo de arterial spin labeling, ASL) y finalmente, la imagen de resonancia magnética funcional por BOLD-calibrado [3].

2.1 Dependencia del nivel de oxigenación sanguínea

El efecto del BOLD se encuentra asociado a las características biofísicas de la hemoglobina, en especial al átomo de hierro que se encuentra en los grupos hemo, el cual es paramagnético cuando

la hemoglobina se encuentra desoxigenada y diamagnético en la oxihemoglobina, con lo cual causa un desfase en los espines y como consecuencia se nota una disminución en el T2 [2, 6, 10]. Es importante señalar que el contraste BOLD ocurre no porque la hemoglobina oxigenada aumenta, sino porque la hemoglobina desoxigenada suprime la intensidad de la señal de MR (resonancia magnética), y al ser desplazada por el flujo de sangre con mayor concentración de hemoglobina oxigenada, permite la obtención de una mayor señal de MR [9]. Sin embargo, la utilización de la señal BOLD presenta características que pueden no ser tan interesantes entre ellas: la primera es que el contraste funcional es relativo, pues la señal BOLD representa una comparación entre la sensibilidad de la señal T2* contra dos o más estados de comportamiento; la segunda es que BOLD no refleja un solo proceso fisiológico, pues representa el efecto combinado del flujo sanguíneo, el volumen de sangre y el oxígeno utilizado y; finalmente la señal BOLD es generalmente una composición de eventos neuronales separados [3]. Lo anteriormente mencionado no le quita mérito a los avances realizados gracias a esta técnica, es por ello que, los métodos de resonancia magnética basados en el efecto de la señal BOLD son ampliamente conocidos y utilizados como herramienta para el mapeo cerebral, como respuesta a una tarea, en particular, conocido como paradigma. Si una región del cerebro muestra una suficientemente fuerte correlación de la señal con la realización de una tarea, se interpreta que hay un cambio de la activación neuronal para la realización de la tarea, pero una interpretación cuantitativa de la magnitud de la señal BOLD, como una cantidad del cambio en la activación neuronal es mucho más complicada; la razón es que, como se mencionó anteriormente, la señal BOLD responde a cambios en el CBF (acrónimo de flujo sanguíneo cerebral), el volumen de sangre cerebral (CBV) y la tasa de oxígeno consumido en metabolismo cerebral (CMRO₂) que acompañan la actividad cerebral y no la actividad cerebral por sí misma [3].

2.2 mágenes de resonancia magnética de perfusión funcional

El método fundamental para medir la perfusión

cerebral es el ASL (*arterial spin labelling*), el cual marca magnéticamente las moléculas de agua para producir un trazador endógeno del flujo de sangre. El trazador magnético es introducido típicamente por saturación o inversión del componente longitudinal de la señal de MR. Comparándola con la señal BOLD, la cual depende del mecanismo $T2^*$, ASL depende básicamente de los efectos de $T1$. Muchas de las técnicas de ALS miden CBF tomando la diferencia entre imágenes etiquetadas (Tag) en las cuales la magnetización longitudinal de sangre arterial es invertida o saturada e imágenes controladas, en las cuales la magnetización de sangre arterial es completamente tranquila. De esta manera, la diferencia entre los campos de la imagen de control y la etiquetada es una imagen $\Delta M = M_{control} - M_{tag}$ que es proporcional al CBF.

Las imágenes Tag y de control son típicamente adquiridas en un modo temporalmente entrelazado, con variedad en los métodos disponibles para calcular los cambios en el flujo sanguíneo [4]. A continuación se muestran tres clases de métodos disponibles, los cuales varían según como el proceso de etiquetado del trazador magnético, la localización y la velocidad del flujo.

El primero de ellos es el PALS (por su sigla en inglés *pulsed arterial labelling spin*), este utiliza pulsos cortos de radiofrecuencias (aproximadamente de 5 a 20 ms) para saturar o invertir una porción de espines estáticos y fluyentes en la región de etiquetado, próximo al corte de la imagen. Sus ventajas son básicamente una alta eficiencia de inversión y un uso pequeño de potencia de radiofrecuencia. El segundo es CASL (*continuous arterial labelling spin*), el cual en contraste con el primero, utiliza largos pulsos de radiofrecuencia (1-3s) y lo hace en conjunción con un campo gradiente constante para irradiar un plano delgado de espines con energía de radiofrecuencia; el plano por irradiar es escogido de manera tal que se encuentre en dirección aproximadamente perpendicular al plano. Debido a que CASL puede ser aplicado en una región más cercana que PASL, puede resultar generalmente con una mayor eficiencia de etiquetado; su punto en contra es que requiere de una gran cantidad de potencia de radiofrecuencia [4]. El último es VS-ASL (*velocity selective arterial labelling spin*), el cual es un método que satura

selectivamente espines. Esta saturación se acompaña con radiofrecuencia y con un tren de pulsos de gradiente que desfazan efectivamente la señal de resonancia magnética de los fotones que fluyen a una velocidad mayor a una velocidad de corte, mientras reenfasa la señal de protones que fluyen a velocidades menores.

Las ventajas del ASL es que minimizan los efectos de pequeños cambios de bajas frecuencias y lo hace particularmente útil en experimentos con estímulos de larga duración, para el estudio de cambios de comportamiento naturales o de intervenciones por su estabilidad en larga duración. Por otro lado, la integración entre los métodos de BOLD y ASL permitiría realizar mediciones de diferencias en la tasa de utilización de oxígeno del metabolismo cerebral para diferentes condiciones de comportamiento [4].

2.3 BOLD calibrado

Este método aparece de la evidencia que para dos regiones con el mismo cambio en CBF, la región con la mayor respuesta en $CMRO_2$ tendrá la respuesta BOLD más débil, esto debido a que la señal BOLD se encuentra afectada por el acoplamiento entre estos dos parámetros, siendo posible, de esta manera, que los dos parámetros reflejen diferentes aspectos de la actividad neuronal. Cabe mencionar que la respuesta de CBF se activa básicamente por actividad sináptica excitatoria en vez de una respuesta de realimentación debida a demandas incrementadas de energía, mientras que, por su parte, la respuesta de $CMRO_2$ refleja el costo total de la actividad cerebral incluyendo actividad sináptica y *spiking*.

Por lo anterior, mediciones de los cambios de CBF y $CMRO_2$ proveen una reflexión más aproximada de la activación neuronal que evaluar solamente la respuesta BOLD. Además, la capacidad de medir ambas respuestas fisiológicas, puede proporcionar una medida cuantitativa más específica de los cambios en actividad. Basado en ello, se muestra un método propuesto por Davis et al, (1998) para investigar la naturaleza del acoplamiento neurovascular y el efecto BOLD, midiendo las respuestas CBF y BOLD a un experimento de activación

neuronal estandarizado y respirando una mezcla de gas con altas concentraciones de CO_2 , con lo que se aísla y cuantifica el aporte de los cambios de CBF a la señal BOLD sin cambios en CMRO_2 [4]. Este modelo provee una estructura para estimar los cambios de CMRO_2 asociados con la medición de las respuestas de CBF y BOLD, la cual se muestra en (4).

$$\frac{\Delta s}{S_o} = M \left[1 - \left(\frac{\text{CBF}}{\text{CBF}_o} \right)^{\alpha - \beta} \left(\frac{\text{CMRO}_2}{\text{CMRO}_{20}} \right)^{\beta} \right] \quad (4)$$

Donde M es una constante proporcional que refleja la línea de base del contenido de desoxihemoglobina y define el máximo posible de cambios en la señal BOLD que resultarían de un incremento de CBF, lo suficientemente alto para causar un 100% de saturación de oxígeno de la sangre venosa. El parámetro α se toma de una relación entre el flujo de sangre cerebral, el volumen de sangre cerebral y su valor usual es $\alpha=0.38$, mientras que el parámetro β se introdujo como una descripción empírica de los cambios de la señal encontrados en estudios de difusión de espines en el simulador de Montecarlo cerca de cilindros magnetizados y usualmente se toma un valor de $\beta=1,5$ en un campo magnético de 1,5 T. Por último, el BOLD-calibrado proporciona una potencialmente poderosa herramienta para cuantificar la tasa de los cambios fisiológicos que siguen la activación cerebral; además, resuelve los conflictos de la señal BOLD mencionados anteriormente [4].

Hasta ahora han sido planteados una gran cantidad de métodos para evaluar a través de la MR el estado funcional de un tejido, aunque es posible describir algunos más [11]: *con difusión molecular*, la cual permite obtener información a nivel ultraestructural de la velocidad a la que se mueven las moléculas de la región estudiada y su aplicación más relevante es el diagnóstico precoz del ataque cerebrovascular agudo (ACV); *con perfusión*, la cual utiliza contraste con gadolinio endovenoso como trazador, a fin de obtener información cualitativa del estado circulatorio cerebral y se aplica a dos patologías básicamente, ACV ya sea agudo o crónico y para diferenciar recidiva tumoral de necrosis actínica.

Por su parte, la *espectroscopia por resonancia magnética* permite examinar el tejido nervioso desde un punto de vista funcional y ultraestructural a través de tres metabolitos que se encuentran vinculados al funcionamiento del sistema nervioso central y son el N-Acetil Aspartato, la creatina y la colina [11, 28]. *La resonancia con activación cortical* requiere de la instrucción al paciente para que ejecute determinada actividad durante el estudio y, a través de un programa especial, se detecta el área cerebral activada durante esa actividad. La imagen final se genera en función del consumo de oxígeno y su alteración en la hemoglobina. Por su parte, *la MR con "mismatch"*, evalúa la diferencia entre las áreas de difusión y perfusión permitiendo diferenciar dos áreas, la necrosis donde se encuentran comprometidas la difusión y la perfusión del área penumbra, donde sólo se encuentra comprometida la perfusión. *La MR con FLAIR* (fluid-attenuated inversion recovery) permite resaltar el edema citotóxico y vasogénico, por lo que un área de infarto se observa hipertensa; finalmente *la MR con eco gradiente T2*, es útil para detectar hemorragias antiguas, que se muestran como áreas hipotensas.

3. Investigaciones recientes

Las aplicaciones a nivel clínico de la resonancia magnética son muy variadas y van desde la localización de la actividad de la corteza, estudios sobre los procesos cognoscitivos hasta investigaciones tendientes a encontrar las bases del amor a nivel de la corteza cerebral. A continuación se presentan algunas de ellas.

3.1 Hallazgos de procesos cognoscitivos

Una de las principales aplicaciones clínicas de la fMRI es la localización de las funciones a través de paradigmas, los cuales tienen diseño de bloques que constan de cinco bloques de 30 s cada uno, que corresponden a estimulación del paciente y de 30 s de descanso. Se pueden utilizar paradigmas motores, de lenguaje, visual y auditivo [12].

Se pueden tener en cuenta las variables relevantes que pueden afectar la señal de salida de la fMRI, cuando se utiliza en intervención neuroquirúrgica, las cuales son básicamente: el corregistro de la imagen funcional y la estructural, que no todas las áreas de activación son funcionalmente elocuentes, las áreas no activadas pueden ser funcionalmente elocuentes, variables en el cambio de señal, umbrales de significación aplicados al análisis de imágenes, los artefactos de movimiento, el control de la ejecución de los protocolos y colaboración del paciente [18]. Así mismo, se pretende profundizar en los protocolos para la evaluación prequirúrgica, los cuales se pueden clasificar en protocolos de lenguaje, enfocados en la lateralización, la cual sirve para determinar el hemisferio dominante para el lenguaje.

Usualmente, se estudian los protocolos de lenguaje expresivo y comprensivo de manera separada, sin embargo, la aparición de protocolos de activación global haría innecesaria la aplicación de varias tareas. El paradigma que ha conseguido los mejores resultados en este aspecto es el paradigma de rimas; los protocolos motores se utilizan en la identificación del córtex motor o sensorial en epilepsia neocortical y, finalmente, los protocolos de memoria se han aplicado en pacientes con epilepsia en el lóbulo temporal y otras lesiones temporales, su utilidad se mide a partir de la activación que se produce en ambos hemisferios.

Así mismo, una variedad de casos clínicos en los que se aplican dichos paradigmas se muestra a continuación [12]. El estudio se realizó mediante un resonador General electric de 1.5T que adquiere una secuencia de gradiente de *echo* (EPI BOLD) y para la reconstrucción de los mapas estadísticos de Z se realizó un análisis estadístico en forma paramétrica que incluye el test “t” de muestras no apareadas con un nivel de significación de $p < 0,001$.

En el primer caso mostrado, se observa un paciente con una lesión compatible oligodendroglioma, en el área de Rolando derecha; se realizó una fMRI con un paradigma motor denominado *finger tapping* para ver la ubicación de la lesión, tres meses después de realizada la cirugía el mapa de activación muestra que el paciente no presenta

déficit motor posquirúrgico. El segundo caso, es una mujer con epilepsia refractaria por esclerosis múltiples mesial temporal a la que se le aplicó un test de WADA y fMRI con paradigma de lenguaje y memoria; en el caso 3 se trató un paciente de 3 años con deficiencia visual en los dos ojos, al que se le realizó un estímulo visual de flash con diseño de bloques y se obtuvo una gran señal en la corteza visual derecha, la cual se muestra en la figura 6.

Finalmente, se realizó un estudio sobre un paciente de 17 años con mínimo estado de conciencia por ser atropellado, pero, después de 2 meses empieza a despertar; además de un estudio de potenciales evocados se realiza un paradigma auditivo con frases leídas por la madre y una voz extraña al paciente en bloques de 30s, cuando escucha las frases se ven significativamente activados el giro temporal superior y el plano temporal en el hemisferio derecho y la ínsula inferior en el izquierdo. Al analizar de manera más detallada descubrieron activación en amígdala extendida, en las estructuras relacionadas con las emociones. Con lo que se llega a la conclusión que la fMRI es la única técnica capaz de poder evaluar procesos neuronales en estado mínimo de conciencia.

Por otro lado, un estudio tendiente a localizar funciones de lenguaje y función motriz en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, a fin de localizar de manera no invasiva la corteza elocuente de dichos pacientes [9]. La activación frontal y temporal posterior en respuesta a paradigmas del lenguaje tuvo una concordancia con el test de WADA en aproximadamente 90% de los casos, obteniendo una mayor robustez en la activación motora que en la de lenguaje (ver figura 7). El estudio se realizó con tres casos de epilepsia idiopática occipital de la niñez, con lo cual se encontró que la localización por fMRI fue más consistente con la semiología ocular de este tipo de epilepsia.

Además, se ha buscado la localización de las regiones motoras primarias (prerrolándicas) y las regiones sensoriales primarias (postrolándicas) a través de un grupo de tareas más sencillas que las de movimiento alternado de los [13]. Lo que se planteó fue someter a un grupo de 10 pacientes sanos a una tarea de movimiento activo (abrir y cerrar la mano derecha voluntariamente cuando se

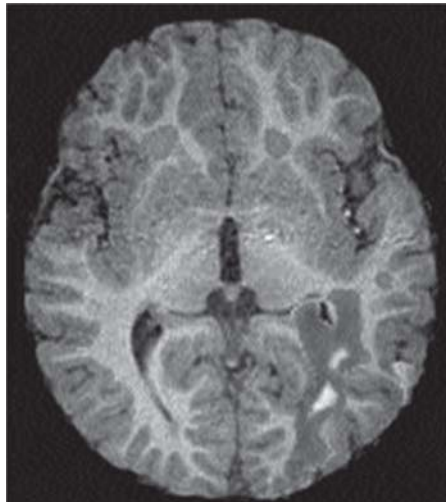


Figura 6. fMRN con estímulos visuales, obteniendo gran señal en la corteza visual derecha
Fuente: [12]

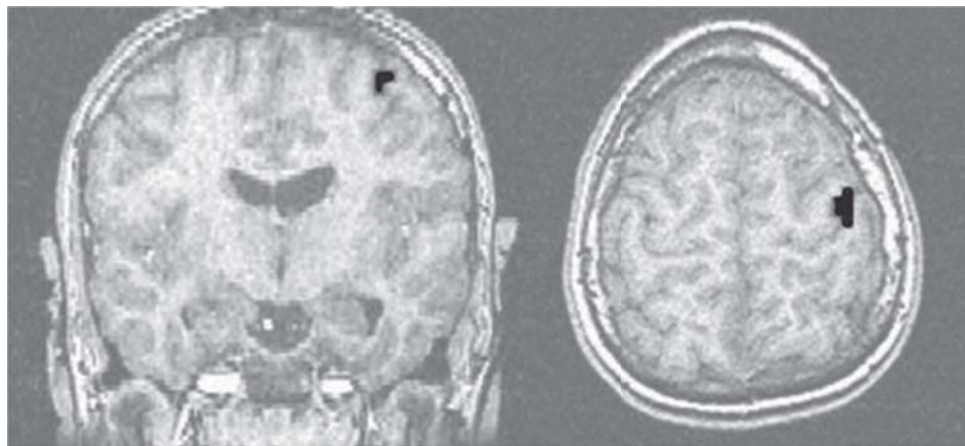


Figura 7. Resonancia magnética funcional en vista coronal y axial mostrando la activación de la corteza motora durante paradigma de oposición de dedo pulgar con mano derecha
Fuente: [9]

le requería) y otra de movimiento pasivo (el experimentador abría y cerraba la mano del sujeto) de la mano derecha para diferenciar ambas zonas centrales a través de fMRI y un mapa de Talairach de cada sujeto.

Los resultados obtenidos encontraron que en un 40% se activaron las zonas prerrolándicas en la tarea de movimiento activo, en otro 40% no se

evidenció diferencias entre las zonas pre y postrolándicas y en el 20% restante se mostró una localización contraria a lo esperado pues el movimiento activo mostró activación de la zona postrolándica. Con ello, se puede concluir que la fMRI mediante la técnica BOLD es útil en la evaluación de actividad de la corteza motora y somatosensorial.

Se utilizan paradigmas motores, para evaluar la

sensibilidad de las imágenes de fMRI en la detección de cambios en la actividad cortical de un paciente con Enfermedad de Parkinson ideopática, al cual se le realizaría una subtalamotomía y las diferencias con un paciente sano [14].

Todos los estudios se realizaron con resonadores de 1,5 T con imágenes de señales BOLD usando una secuencia eco-planar. Durante la ejecución del paradigma motor, se activaron el Área Motora Primaria (AMP), el Área Motora Suplementaria (AMS), y dos regiones en la zona temporo-parietal, con una $p < 0,001$. También se observa activación en regiones temporo-parietales correspondientes a áreas de integración y corteza auditiva. Por su parte, el individuo sano presentó mayor activación en dichas regiones, que se encuentran deprimidas en el paciente con Enfermedad de Parkinson; luego de la cirugía la intensidad de la actividad en el paciente aumentó en un 75% en el AMP y en un 15% en el AMS.

Por su parte, se ha estudiado la actividad cerebral bajo una variedad de condiciones de comportamiento incluyendo estimulación visual, motor y procesos más complejos, como procesos de atención y tareas de memoria, pero, centrados en la activación de la corteza occipital en respuesta a estímulos visuales, a través del uso de un resonador de 1,5 T [8]. Lo anterior se logró con estímulos visuales alternados al hemisferio izquierdo y derecho en la forma de trozos radiales alternantes, con lo que se pudo obtener activación cortical con una fidelidad notable a la anatomía cerebral. Además, como se esperó, la estimulación de este modo produjo activación en la corteza occipital en el hemisferio contralateral.

A través de la resonancia magnética funcional se ha buscado observar los cambios en la actividad neuronal, debido a un comportamiento aprendido a través como es costumbre utilizando la secuencia BOLD. Por ejemplo, se ha utilizado un paradigma motor de secuencias rápidas de movimientos en los dedos [15]; en este estudio se pidió a un grupo de individuos entrenar el movimiento, mientras que a otro sólo se le pidió hacerlo en el momento de la MR, con ello, se logró observar que después de cuatro semanas, la extensión del área activada por la secuencia practicada se creció

en comparación con los individuos que no realizaron el entrenamiento, cambios que persisten por varios meses, lo que sugiere una reorganización de la corteza motora primaria con desarrollo lento, de largo término, dependiente de la experiencia, lo que puede ser la base de la adquisición y retención de la habilidad motora.

Los test de WADA no son los mejores métodos para realizar mediciones de laterización del lenguaje; para ello, es recomendable la utilización de la resonancia magnética nuclear, pues una comparación entre la implementación del test de WADA y pruebas de fMRI se ha realizado en el siguiente estudio presentado, con pacientes con $IQ \geq 80$ con epilepsia médicamente intratable, estilo de vida restringido, debido a ataques recurrentes y la mayoría de ellos diestros [16]. El paradigma utilizado en este estudio fueron tonos puros grabados digitalmente y sonidos de conversación que el paciente escucha con los ojos cerrados y un cuarto con luz bajas, las imágenes se adquirieron utilizando una secuencia de gradiente eco-planar y un resonador de 1,5 T. Los resultados mostraron una concordancia entre los estudios realizados con fMRI y el test WADA en la determinación del hemisferio con mayor representación del lenguaje, encontrando también, como se esperaba que la gran mayoría de los pacientes tuvieran dominancia del hemisferio izquierdo.

Hasta ahora, se ha sugerido que los individuos zurdos poseen una representación cerebral para el lenguaje ambilateral y si escriben con la mano derecha puede causar un efecto específico en la organización cerebral. A continuación, se plantea una investigación de la relación entre procedimientos motores y del idioma [17]. La fMRI fue conducida durante un conteo de kanji (Japanese ideographic characters) en seis individuos zurdos que usualmente escriben con la mano derecha. Se utilizaron dos tipos de estímulo, muestra de fonografía y muestra de kanji, los cuales permiten dos condiciones motoras: una permite movimientos de los dedos para hacer el carácter y la otra no. Los resultados mostraron que las condiciones de movimiento permitido indujeron activación centrada en el área motora primaria izquierda (M1); mientras que otras áreas activadas fueron casi iguales en medio de cuatro condiciones: áreas bilateral

dorsal y lateral premotora, giro frontal medio bilateral, áreas motoras suplementarias bilaterales y el giro cingulato bilateral anterior, la parte anterior izquierda del *surco* intraparietal (IPS), la parte posterior bilateral del IPS y el giro frontal inferior bilateral. Con lo anterior se observó diferencias claras entre individuos diestros y zurdos, diferencia que puede ser consecuencia de la ambilateralidad de personas zurdas, cuando desempeñan un aspecto manipulo-espacial del procesamiento del lenguaje.

3.2 Imágenes de tensores de difusión

Una nueva técnica de RMI son las imágenes de tensor de difusión, la cual provee información sobre la organización de los tejidos a nivel microscópico al medir las propiedades de difusión como la magnitud, dirección y la anisotropía de las moléculas de agua de los tejidos, principalmente en tractos de materia blanca [19]. Esta tecnología proporciona una medida directa para apuntar a la integridad de tractos de fibras del cerebro tales como fascículo unciforme (UF) [20].

En una investigación en la que se busca seleccionar tractos específicos de sustancia blanca en un paciente con lesión parietal izquierda, se utiliza un ROI (región de interés) generada a partir de la utilización de una fMRI con un paradigma

motor, que consistió en realizar movimientos de apertura y cierre de mano izquierda, utilizando un resonador de 1,5 T [19]. Es importante señalar que los parámetros estadísticos utilizados para fijar el umbral del nivel de significancia son de $Z > 2.7$, y un valor $P = 0,05$. En la figura 8 se muestran los colores de las fibras, especifican la orientación de ellas: rojo indica orientación según eje x: izquierda derecha, verde indica dirección en eje y: anterior posterior y azul indica dirección en el eje z: superior inferior.

Finalmente, se concluye que es posible seleccionar el tracto corticoespinal mediante ROI generado con resonancia magnética funcional. A su vez, se emplean las imágenes de tensor de difusión en una de las aplicaciones más exitosas, hasta ahora conocidas en este campo: la isquemia cerebral, en la cual, la difusión del agua se decrementa en casi 50% del territorio isquémico; en la figura 9, se puede observar un modelo del cerebro de un gato [20]. El retraso en la difusión se liga a edema citotóxico que resulta de fallas energéticas del sistema de bombas Na/k de la membrana celular. Además, se propone una importante aplicación de DTI en la visualización de conexiones anatómicas entre diferentes partes del cerebro en una base individual. Para finalizar, es de considerar el gran impacto que deberían tener las imágenes por DTI en el sentido que ésta es la única forma de establecer

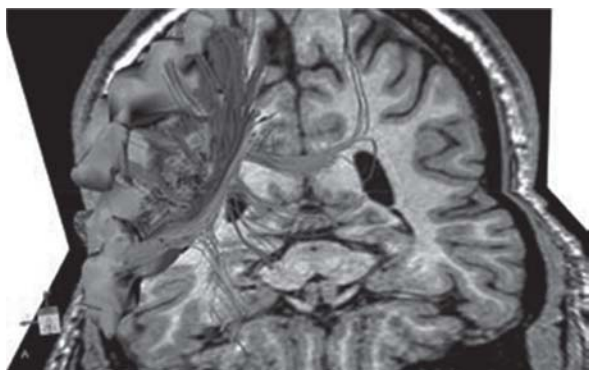


Figura 8. Tractografía en la que las fibras seleccionadas con ROI generado a partir de fMRI del área motora de la mano izquierda
Fuente: [19]

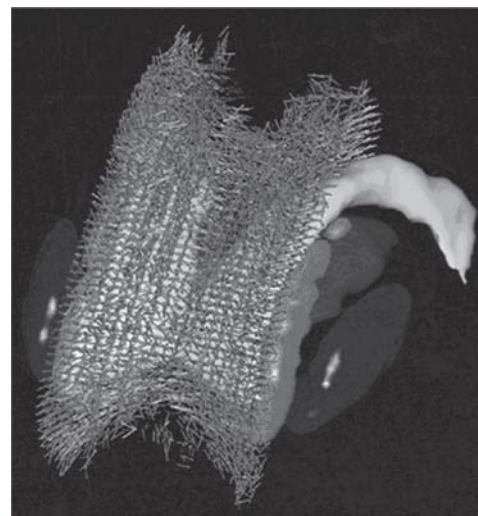


Figura 9. Vista tridimensional de un tensor de difusión
Fuente: [21]

tractos de sustancia blanca de manera no invasiva.

También se aplican las imágenes de DTI en pacientes que presentan esquizofrenia, con lo que se logró observar que los patrones anormales en patrones DTI se ligan a episodios de déficit en la memoria verbal a la izquierda de UF y déficit en la función de ejecución a la izquierda de CB entre pacientes con dicha enfermedad [21].

Además de aspectos mencionados como las aplicaciones en materia blanca, se examinan algunas otras como la evaluación de maduración cerebral de neonatos utilizando la mielinización de los axones de las neuronas, debido a que ésta continúa creciendo luego de algunos años después de nacimiento; algunos desórdenes de la materia blanca como tumores cerebrales, epilepsia local esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, incluso en la cuantificación de los cambios producidos en la materia blanca en pacientes con VIH (virus de inmunodeficiencia humana) [22].

3.3 Series de tiempo

El problema del análisis de datos obtenidos durante estudios de activación del cerebro se encuentra direccionado a encontrar correlaciones entre parámetros cognoscitivos y cambios medidos en neurofisiología. Se describe como ejemplo, un método de caracterización de series de tiempo de RMI entre una entrada cognoscitiva y la respuesta hemodinámica, basándose en la correlación entre la señal de RMI y la secuencia de entrada convolucionada con una estimación de la función de respuesta hemodinámica la cual fue asumida como una distribución Poisson y determinada si se usan autocorrelaciones en los datos fisiológicos [23].

3.4 Aplicaciones en tiempo real

El desarrollo de la fMRI en tiempo real ha sido posible gracias a los avances en técnicas de adquisición de datos, potencia computacional y algoritmos que aumentan la velocidad y la sensibilidad de la fMRI [24, 25]. Se exhibe una revisión de las áreas de aplicación en los que puede ser utilizada la resonancia funcional en tiempo real (rtfMRI)

[24]. En primer lugar, la primera utilidad que se presenta es la garantía de calidad orientado hacia el monitoreo del progreso de un experimento de imagen funcional a través de la implementación de un sistema en tiempo real en el Centro Wellcome Trust para neuroimagen en Londres. Por otro lado, la rápida disponibilidad de mapas estadísticos usando esta técnica permitió, para localizadores funcionales de áreas del cerebro y rápido pilotaje de experimentos de fMRI, prioridad en la relación con los principales experimentos de fMRI. Además se presentan las BCI (acrónimo de interfaces cerebro-PC), las cuales miden la actividad cerebral en deferentes aplicaciones como neurofeedback y comunicación y control basado en actividad cerebral.

Además, se realiza una descripción de implementaciones de sistemas de rtfMRI y de los algoritmos utilizados en esta técnica, los cuales utilizan recursividad, con lo que el tiempo se hace constante aún si el set de datos se incrementa. Para esta aplicación también se han adaptado la técnica de correlación, regresión múltiple lineal y modelo lineal general (GLM); la ventaja de este análisis incremental es que la identificación estadística del fenómeno de activación se incrementa con el tamaño de los datos. Alternativamente se plantea la implementación de la rtfMRI utilizando una aproximación de *sliding-window* (ventana corrediza), en la cual un número de imágenes (llamados el ancho de la ventana) son usados en el análisis durante toda la sesión de escaneo. La ventana se mantiene constante descartando la imagen más antigua, cuando una nueva imagen se encuentra disponible y un nuevo mapa de activación es construido basado en el nuevo set de imágenes. Para finalizar, se presenta un algoritmo recursivo disponible para cálculos de fMRI, con un modelo estadístico de la señal de fMRI y umbrales para los coeficientes de correlación derivados de este último [25].

3.5 Otras aplicaciones

Es importante tener en cuenta el equipo utilizado; es por ello que es necesario reconocer la importancia del diseño de escáneres de bajos campos magnéticos, aunque no dejan de lado la ventaja del alto

valor de SMR (signal to noise) que presenta un escáner de campos magnéticos altos, los escáneres de campos bajos permiten obtener una resolución del contraste mejor y, además, en instituciones que presentan más de un escáner los sistemas de campos pequeños contribuyen a la economía, en general, al reducir los costos de instalación y operación [26].

Una de las aplicaciones con poca penetración es la cirugía guiada por resonancia magnética debido a que su utilización no es económica por la adquisición del equipo, su instalación y la tecnología, además de los pocos estudios alrededor de los costos. Se ha realizado una revisión de algunos artículos en los que se efectúa un estudio de costos acerca de la resonancia magnética y su utilidad en las salas de cirugía, sin embargo, la escasez de información con respecto al tema hace difícil establecer recomendaciones que permitan la masificación de esta tecnología para las funciones de toma de biopsias o cirugía guiada por imagen [27].

Se observa un resumen de las herramientas diagnósticas de la fMRI, las modalidades de la difusión, la perfusión, la espectroscopia y la activación cortical [28]. La difusión se ha convertido en técnica significativa en una variedad de patologías, puesto que cualquier lesión que implique restricción en el movimiento del agua intersticial determinará un aumento de la señal del tejido afectado; además, ha demostrado utilidad en diagnósticos de placas desmielinizantes en fase aguda y lesión por injuria axonal aguda. La perfusión indica extensión y grado cuantitativo del compromiso hemodinámico a través de un bolo de gadolindo a dosis corrientes por vía intravenosa; por su parte, la espectroscopia permite complementar los hallazgos en las secuencias morfológicas y eventualmente mostrar alteraciones en casos en los cuales éstas últimas resulten normales. Finalmente, la activación cortical se vuelve particularmente útil en la repercusión de un proceso tumoral sobre áreas elocuentes.

Se presenta un estudio por fuera del área neuronal, en el cual se realiza un estudio a través del uso de resonancia magnética cardiovascular (CMR) para evaluar el rechazo a un trasplante de corazón, tanto en animales como en humanos, además de volúmenes ventriculares, morfología y masa

[29]. Evaluando diferentes técnicas como agentes de contraste T1, la tasa de cuantificación de T2 presentó la mayor correlación con la biopsia, mecanismo estándar para determinar el rechazo del corazón.

4. Actualidad colombiana

En Colombia, los estudios en resonancia magnética se encuentran orientados a la parte convencional, sin embargo, se han realizado algunos estudios de fMRI, ejemplo de ellos se observan a continuación. Una primera aproximación, en la que se describen algunos principios, ventajas de la fMRI ante otras técnicas de imágenes funcionales así como los requerimientos tanto locativos como de análisis para la ejecución y posprocesamiento de experimentos funcionales en la práctica clínica [32].

La primera experiencia de tractografía guiada por áreas de activación cerebral se observa en la siguiente investigación, en la cual se realizaron secuencias EPI-BOLD sensibles a T2* con un resonador de 1,5 T, utilizando paradigmas motor (oposición de dedos) y de lenguaje (generación de verbos, antónimos, palabras, lectura y escucha de cuento), con presentación de estímulos visuales o auditivos, en diseños de bloque, además, de la toma de tractos de DTI con gradientes sensibles a la difusión anisotrópica en dieciséis direcciones [33].

5. Perspectivas

El diseño de resonadores cada vez más potentes hace necesario tener en cuenta el papel que juegan las bobinas, las formas de diseño y posibilidades como bobinas de radiofrecuencia inalámbricas o que tengan en cuenta otros aspectos de diversas técnicas por imagen con lo que se logre una integración exitosa de los estudios, como lo logrado en PET-CT [30]

Por otro lado, las nuevas aproximaciones que buscan mejorar los mecanismos utilizados en la fMRI como los mostrados en [4] y [31] en los cuales se observan la respuesta negativa de la señal BOLD

e imágenes de RM por vectores de campo de múltiple quantum respectivamente.

Referencias

- [1] Sociedad Española De Radiología Médica. *Resonancia magnética funcional (RM-F) - Cerebral*. 4 de noviembre de 2009. Disponible en: www.inforadiologia.org
- [2] N. Godoy, M. Montoya, *Resonancia magnética nuclear y resonancia magnética funcional*. Escuela de Ingeniería de Antioquia - Instituto de ciencias de la salud, 4 de Noviembre de 2009.
- [3] G. Brown, J. Perthen, J. Thomas, R. Buxton. *A primer on functional magnetic resonance imaging*. Springer Science +business media. 2007
- [4] M. Lindquist, C-H. Zhang, G. Glover, L. Shepp. "Rapid three-dimensional functional magnetic resonance imaging of the initial negative BOLD response", *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 191, 100-111, 2008. at www.sciencedirect.com
- [5] T. Nakada. "Myths and truths of functional RMI: a basic guide for practitioners". *Magnetic resonance in medical sciences*, 1, 2002, pp, 89-107.
- [6] C. ZAPATA, J. ANGEL, "Imágenes por resonancia magnética". Escuela de Ingeniería de Antioquia - Instituto de ciencias de la salud, 4 de Noviembre de 2009
- [7] W. Hinshaw, A. Let. "An introduction on RMI imaging: from the Bloch equation to the imaging equation". *IEEE explore*. 71, 1983, pp, 338-354.
- [8] J. Cohen, D. Noll, W. Schneider. "Functional resonance imaging: overview and methods for physiological research". III Symposium on brain imaging methodology for the study of cognitive psychology. Pittsburg, United States, 1993.
- [9] E. Sell, "Resonancia magnética funcional". *Medicina*, 67, 2007, pp, 661-664.
- [10] S. Clare. *Functional RMI: methods and applications*, doctor thesis, Doctor of Philosophy, university of Nottingham, 1997.
- [11] C. Cengarle. "Resonancia magnética funcional", 4 de noviembre de 2009. Disponible en: <http://www.lapaginadelmedico.com.ar/RMN.pdf>
- [12] S. Carpintiero, et ál. "Resonance magnetic functional: casos clínicos", *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría*, 11, 2006, 29-34, 4 de Noviembre de 2009, Disponible en: http://www.annyn.org.ar/dspace/bitstream/123456789/78/1/2006_11_2_5.pdf
- [13] J. Álvarez-Linera, et ál, "Estudio de la corteza motora y sensorial mediante resonancia magnética funcional: tareas de movimiento activo y pasivo". *Revista de neurología*, 28, 681-685, 1999.
- [14] Rodríguez, R, et al. *Estudio de la actividad cerebral mediante resonancia magnética funcional en el estudio de la enfermedad de Parkinson*. V congreso de la sociedad cubana de bioingeniería, Habana, Cuba 2003.
- [15] A. Karni, G. Meyer, P. Jezard, M. Adams, R. Turner, L. Ungerleider. "Functional RMI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning". *Letter to nature*, 377, 1995, pp, 154-158.

- [16] J.R. Binder, S. Wanson, T. Hammeke, G. Morris, W. Mueller, “*Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test*”. *Neurology* 46, 1996, pp, 978-984.
- [17] K. Matsuo et ál. “*Manipulo-spatial processing of ideographic characters in left-handers: Observation in fMRI*”. *Magnetic resonance in medical sciences*, 1, 2002, pp, 21-26.
- [18] C. Ávila, A. Barrós-Loscertales, M. Parcet, “*Aplicaciones de la resonancia magnética funcional en pacientes prequirúrgicos: funciones motora, de memoria y lingüística*”, *revista de neurología*, 33, 2003.
- [19] G. Rojas, J. Cordovés, M.Gálvez, J. Cisternas, T. Asahi, E. Bravo, “*Uso combinado de resonancia magnética funcional (fMRI) y tractografía para seleccionar tractos específicos de sustancia blanca: experiencia preliminar*”. *Revista chilena de radiología*, 14, 2008, pp, 227-230.
- [20] Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark C, Pappata S, Molko M, Chabriat H, *Diffusion tensor imaging: concepts and applications*. *Journal of magnetic resonance imaging*, 13, 534-546, 2001.
- [21] P. Nestor, “*Neuropsychological correlates of difusión Tensor imaging in schizophrenia*”. *Neuropsychology*. 18, 2004, pp, 629- 637.
- [22] A. Vilanova, S. Zhang, G. Lindlmann, D. Laidlaw, “*An introduction to diffusion tensor imaging and its applications*”. Department of Biomedical Engineering Eindhoven University of Technology, November 4 2009, Disponible en: <http://vis.cs.brown.edu/docs/pdf/Vilanova-2005-IVD.pdf>
- [23] K.J. Friston, P. Jezzard P, R. Turner, “*Analysis of funcional MRI Time-Series*”. *Human brain mapping*, 1, 1994, pp,153-171.
- [24] N.Weiskopf,et ál.“*Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications*”, *Magnetic Resonance Imaging*, 25, 2007, pp, 989– 1003. Disponible: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T9D-4NJP3PF-2&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1099562144&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=5ba9a716f5e601263271c771858e9aa0
- [25] R. Cox , et ál. “*Real-time functional magnetic resonance imaging*”. *MRM*, 33, 1995, pp, 230-236.
- [26] N. Hayashi, et al. “*Utilization of low-fields RM scanners*”. *Magnetic resonance in medical sciences*, 3, 2004, pp, 27-38.
- [27] R. Linertová, L. García, P. Serrano, “*Revisión sistemática del impacto económico de la cirugía guiada por resonancia magnética*”. Plan nacional para el SNS del MSC, 2006,
- [28] C. Romero, et ál. “*Resonancia magnética nuclear. Principios básicos y aplicaciones clínicas*”. *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría*, 14, 2007, pp, 16-22.
- [29] C. Butler, R. Thompson, M. Haykowsky, M. Toma, I. Paterson. “*Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review*”. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 11, 7. 2009. Disponible en: <http://www.jcmr-online.com/content/11/1/7>
- [30] H. Fujita. “*New horizons in RM technology: RF coil design and trends*”. *Magn*

Reson Med Sci, 6, 2007, pp. 29-42.

- [31] L-S. Bouchard, W. Warren. “*Multiple-quantum vector field imaging by magnetic resonance*”. *Journal of Magnetic Resonance*, 177, 2005, pp, 9–21, Disponible en: www.sciencedirect.com

- [32] J. Delgado, S. Rascovsky S, A. Sanz, Jg. Castrillón, “*Introducción práctica a la resonancia magnética funcional cerebral*”. *Revista colombiana de radiología*, 19, 2008, pp,2300-2309.

- [33] S. Rascovsky, Ja. Delgado, A. Sanz, Jg. Castrillón, “*Tractografía guiada por resonancia funcional cerebral*”, *Revista colombiana de radiología*, 19, 2008, pp, 2323-2328.