

RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL

ERICK SELL

Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Resumen La resonancia magnética funcional (RMNf) es un estudio no invasivo de mapeo funcional cerebral, cuya señal obtenida en secuencias T2* es dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD). Este estudio se agrega actualmente a otros muchos empleados en el abordaje de pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, para localizar lenguaje y función motriz previa a planear la cirugía. Tiene una concordancia con el test de WADA de cerca del 90%. El uso concomitante de registro encefalográfico y RMNf es técnicamente difícil, pero una vez filtrados los artefactos presenta un patrón de activación significativamente discordante con el foco de actividad interictal. Este hallazgo podría obedecer a redes complejas de actividad epiléptica, y promete ser un útil instrumento en la investigación de la fisiopatología del tejido epileptogénico.

Palabras clave: resonancia magnética funcional

Abstract *Functional magnetic resonance.* Functional magnetic resonance imaging (fmri) is a non-invasive functional brain mapping technique used on blood oxygenated level dependent signal (BOLD). It is obtained during T2* weighted imaging MRI studies. fmri aids in the localization of language and motor function for patients candidates for epilepsy surgery, and has up to a 90% concordance with WADA test. Even though synchronous recording of fmri and EEG is technically challenging, it shows a discordant pattern of activation when compared with EEG or electrocorticography. This finding could be due to complex epileptic networks, and overall this study technique has the potential to contribute to further research into epileptic network and epilepsy physiopathology.

Kew words: functional magnetic resonance

El ser humano por naturaleza ha explorado las fronteras de su existencia. Ha diseñado instrumentos para investigar las partículas subatómicas y los confines estelares. El hombre tiene otra misteriosa frontera en sí mismo, y es desentrañar los procesos y funciones que gobiernan el órgano en el cual él mismo reside. La aventura de conformar un mapa de las funciones cerebrales no es algo nuevo. El movimiento de la Frenología en la primera mitad del siglo XIX proponía que la cantidad de tejido cerebral dedicado a una función cognitiva específica determinaba su influencia en el comportamiento de la persona. Dado que no se podía en ese entonces medir volúmenes de tejido cerebral, se asumió que protrusiones y declives del cráneo se podía usar como mediciones indirectas de dichos volúmenes. Una persona de gran honestidad presentaba un relieve marcado en el cráneo donde una persona más bien deshonesto tenía una zona plana. A pesar de que este movimiento liderado por Franz Joseph Gall falló como descripción de la organización cerebral, sí introdujo el concepto de localización de una función¹ (Fig. 1).

Existen diferentes estudios para realizar mapeo funcional cerebral. Todos estos estudios tienen en común

intentar definir la actividad cerebral dinámica, a través de la medición de equivalentes fisiológicos de la actividad neuronal, como el flujo sanguíneo o el consumo de glucosa (Tabla 1).

De la actividad neuronal a la actividad hemodinámica

El propósito de la resonancia magnética funcional (RMNf) es realizar una localización anatómica de un proceso funcional. Durante un proceso mental se produce un aumento de la actividad neuronal, el cual es apoyado por un incremento local de flujo sanguíneo. No es la actividad neuronal *per se* lo que se mide con RMNf, sino más bien las demandas metabólicas resarcidas por el flujo sanguíneo. Existen múltiples factores que determinan el flujo sanguíneo cerebral (volumen por unidad de tiempo), y que a su vez varían según edad, estado de salud y nivel de actividad física (Tabla 2).

La especificidad espacial de los cambios de flujo sanguíneo cerebral como indicador de actividad neuronal tiene limitaciones ya reportadas. El cambio hemodinámico producto de la activación neuronal abarca un área anatómica mayor en comparación al área anatómica en la cual la actividad eléctrica neuronal está aumentada. El

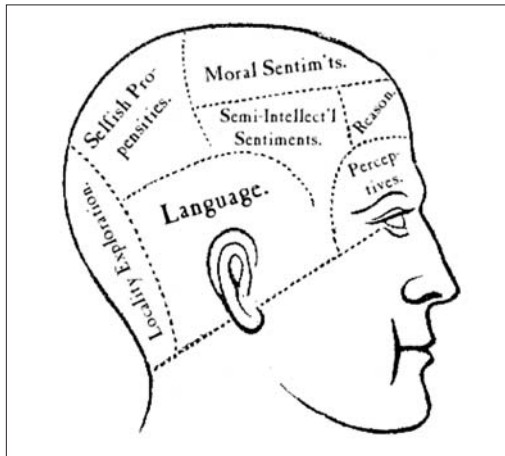


Fig. 1.- Dibujo de un mapa de funciones cognitivas y comportamiento humano según el movimiento de Frenología.

área cortical de respuesta hemodinámica puede llegar a ser de varios milímetros². Esta limitante cobra especial importancia cuando se intenta co-registrar dos o más estudios funcionales como en EEG/RMNf.

BOLD Signal (Brain oxygen level dependent signal)

En 1936 Linus Pauling y Charles Coryell realizaron investigaciones sistemáticas sobre la estructura de la hemoglobina.

Ellos descubrieron que la molécula de hemoglobina tiene propiedades magnéticas que varían dependiendo si la molécula está unida o no al oxígeno.

La hemoglobina oxigenada es diamagnética, presentando entonces una débil repulsión ante un campo magnético. La hemoglobina desoxigenada, por otro lado, es paramagnética, y es atraída a un campo magnético, pero con menor concentración de flujo magnético en comparación con los objetos ferromagnéticos.

La hemoglobina desoxigenada tiene un 20% de mayor susceptibilidad magnética. Esto significa que presenta una mayor magnetización cuando es colocada en un campo magnético.

Se requieren de fuertes campos magnéticos para poder apreciar el contraste basado en la concentración de oxígeno en el flujo sanguíneo cerebral, y se deben utilizar secuencias de RM sensibles a T2*. La sangre altamente oxigenada muestra mayor señal, y la desoxigenada menor señal de RM.

A principios de 1990 Ogawa y colaboradores investigaron el flujo sanguíneo cerebral manipulando las concentraciones de O₂ y CO₂ en roedores con potentes campos magnéticos de más de 7 teslas. En condiciones de aire y más aún en anoxia, se observaron finas líneas perpendiculares a la superficie cerebral cortical de los

TABLA 1.- Estudios de mapeo funcional cerebral

- | |
|----------------------------------|
| 1. Electrofisiológicos |
| - Potenciales evocados |
| - Magnetoencefalografía |
| - Electroencefalografía |
| - Electrocorticografía |
| 2. Respuesta hemodinámica |
| - Resonancia magnética funcional |
| - SPECT |
| 3. Respuesta Metabólica |
| - PET |

TABLA 2.- Algunos factores que inciden en el flujo sanguíneo cerebral

Presión arterial
Diámetro intravascular (por inervación vascular directa)
- óxido nítrico
- dopamina (actúa principalmente a nivel de carótida)
- noradrenalina (acción principal en vasos piales)
Concentración de glóbulos rojos
Concentraciones sanguíneas relativas de oxígeno/dióxido de carbono

roedores. Este grupo de investigadores postuló que dichas líneas eran resultado de un aumento en la susceptibilidad magnética dada por la hemoglobina desoxigenada, que es paramagnética, dentro de los vasos sanguíneos corticales.

Esta interpretación fue corroborada por el mismo grupo al estudiar tubos de ensayo con sangre oxigenada y desoxigenada. Se demostró una disminución de la señal T2* en los tubos con sangre desoxigenada relativo a la señal generada por la sangre oxigenada³.

Los primeros estudios de RMNf fueron publicados en 1992 (Tabla 3).

Realización de un estudio por RMNf

Los pasos generales en la realización de un estudio de RMNf se pueden explicar en forma resumida de la siguiente manera:

- 1) Un grupo de investigadores plantea una hipótesis y un diseño experimental buscando la correlación topográfica-funcional de un evento de activación neuronal; por ejemplo: activación de corteza motora pre-frontal izquierda ante movimiento voluntario de la mano derecha. Se intentan eliminar variables que puedan confundir los resultados o aumentar el ruido en la señal obtenida (ocurrirá activación occipital por la lectura de instrucciones o

TABLA 3.— *Eventos claves en el desarrollo de la RMNf. (Adaptado de Scott A. Huetel en «Functional magnetic resonance imaging», referencia # 1)*

1933-	Rabi utiliza resonancia magnética para medir el momento magnético nuclear
1936-	Pauling y Coryell estudian las propiedades magnéticas de la sangre
1945-	Purcell y Bloch descubren simultáneamente la resonancia magnética nuclear
1971-	Damadian reporta diferencias en los tiempos de relajación para diferentes tejidos biológicos
1973-	Lauterbur crea la primera imagen usando gradientes magnéticas.
1976-	Mansfield propone realizar imágenes ecoplanares
1982-	Thulborn reporta los efectos de la oxigenación sanguínea en el contraste en secuencias T2*. Ese mismo año General Electric introduce el primer scanner de 1.5 Teslas
1990-	Ogawa propone el contraste utilizando BOLD, para los estudios de RMNf
1992-	Se publican los primeros estudios de RMNf

activación en zonas de lenguaje si las instrucciones son verbales, además de la activación de corteza motora).

- 2) Incremento de la actividad neuronal
- 3) Liberación de sustancias vasoactivas por parte de las neuronas (principalmente óxido nítrico)
- 4) Dilatación vascular local
- 5) Incremento del flujo sanguíneo
- 6) Disminución relativa de la hemoglobina desoxigenada, dado por una mayor entrega que consumo de oxígeno (los neurocirujanos han notado que porciones del cerebro se tornan más rosadas cuando se activan).
- 7) El exceso de sangre oxigenada fluye en las regiones activas y “lava” el volumen de sangre desoxigenada. El contraste BOLD ocurre NO porque la hemoglobina oxigenada aumenta, sino porque la hemoglobina desoxigenada suprime la intensidad de la señal de RM, y al ser desplazada por el flujo de sangre con mayor concentración de hemoglobina oxigenada, permite la obtención de una mayor señal de RM.
- 8) La señal BOLD es asociada a eventos únicos. La mayor amplitud se registra de 4 a 6 segundos luego del evento, y esto es parte de las limitaciones de especificidad temporal de la RMNf. La señal disminuye de nuevo cuando el flujo disminuye pero el volumen permanece aumentado, fenómeno conocido como “under shoot”, resultado del nuevo aumento de la concentración de hemoglobina desoxigenada.
- 9) Procesamiento de la información: (posicionamiento de los voxels, corrección del movimiento de la cabeza, etc).
- 10) Análisis estadístico por t-test: existen varios programas gratuitos (AFNI, SPM, VOxBo) o comerciales (Brain Voyager, MEDx).
- 11) Finalmente presentación de los resultados de las zonas de activación cortical sobre imágenes (cortes o reconstrucción tridimensional) de RM.

Aplicaciones clínicas de la RMNf

Actualmente, una de las principales aplicaciones clínicas de la RMNf es la localización no invasiva de corteza

elocuente en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia. La activación frontal y temporal posterior en respuesta a paradigmas de lenguaje tiene una concordancia con el test de WADA en alrededor de un 90% de los casos. En la mayoría de los casos donde se presenta discordancia entre estos estudios, la activación por RMNf muestra lenguaje bilateral (anterior generalmente), mas que activación en el hemisferio opuesto al WADA. La activación de corteza motora es mucho más robusta que la obtenida para lenguaje. (Figs. 2 y 3). Si bien es cierto que la RMNf permite de alguna manera planear el abordaje quirúrgico, y en muchos casos muestra reorganización de corteza elocuente alrededor de la lesión a reseca, todavía no substituye el mapeo intraoperatorio por cortico-estimulación.

Existen diferentes programas para localizar y sobreponer en imágenes de RM, una fuente eléctrica del cúmulo focal de actividad interictal registrada en el EEG (electric source, dipole source imaging). El registro concomitante del EEG y la RMNf combina las ventajas de las dos técnicas: la resolución espacial del EEG y la resolución temporal del RMNf⁴ pero existen limitantes técnicas para el registro de EEG/RMNf. La realización de un estudio electroencefalográfico bajo un campo magnético requiere no solo de electrodos y cables RM compatibles, sino también de la eliminación de los artefactos generados. El resultado, sin embargo, ha sido técnicamente satisfactorio en muchos centros⁵.

En la mayoría de los casos de EEG/RMNf no existe una correspondencia topográfica precisa entre ambos estudios, con varios milímetros de diferencia entre los márgenes del mapa de fuente de dipolos y la activación por RMNf. Sin embargo, esta aparente limitante podría obedecer a un proceso fisiológico subyacente a la actividad interictal registrada por EEG y más bien complementar y/o ampliar los márgenes detectables de actividad epileptiforme.

En un estudio de 3 casos de epilepsia idiopática occipital de la niñez, se encontró, en mapeo por fuente de dipolo, actividad localizada en las regiones laterales parietal y medial occipital, mientras la activación por RMNf

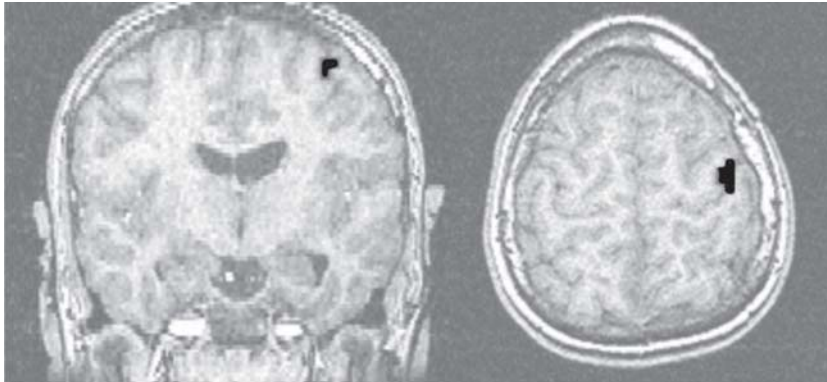


Fig. 2.— Resonancia magnética funcional en vista coronal y axial mostrando la activación de corteza motora en el hemisferio izquierdo durante paradigma de oposición de dedo pulgar con la mano derecha.



Fig. 3.— Imagen axial que muestra la activación de región de lenguaje posterior izquierdo al repetir (mentalmente) palabras escuchadas.

se restringió a la región medial parieto-occipital y temporal posterior. Interesantemente la localización por RMNf fue más consistente con la semiología ictal de este tipo de epilepsia⁶. El estudio por EEG/RMNf también promete aunar en el estudio no invasivo de los mecanismos epileptogénicos a las epilepsias refractarias secundarias a heterotopias nodulares y en banda⁷.

En el caso de la dislexia, la RMNf ha permitido identificar marcadores neurobiológicos específicos: disrupción de conexiones occípito-temporales y parieto-temporales izquierdas y compensación de sistemas anteriores, cerca de las regiones frontal inferior, y occípito-temporal derecha⁸.

Finalmente, la RMNf presentó la primera evidencia de preservación de la conciencia en un paciente quien cumplió criterios de estado vegetativo persistente, gestando nuevas dudas en la definición de dicha condición clínica y posiblemente motivando a re-visitarse la intervención médica para con este grupo de pacientes. En el caso reporta-

do, ante la instrucción verbal de imaginar jugando tenis o caminando alrededor de una casa, el patrón de activación cortical fue indistinguible de aquel en voluntarios sanos⁹.

La RMNf promete ser un instrumento no solo para el estudio de funciones cerebrales específicas, y plasticidad cerebral, sino también para evaluaciones clínicas en forma no invasiva, con el potencial beneficio de estudios simultáneos que incrementen la especificidad temporal del estudio.

Conflicto de interés: ninguno

Bibliografía

1. Scout A, Huettel, Allen W, Song, Gregory McCarthy. Functional Magnetic Resonance Imaging, Sinauer Associates, Inc. 1999. Capítulos 1, 6,7,10-12.
2. Iadecola C, Yang G, Ebner TJ, Chen G. Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in the cerebellar cortex. *J Neurophysiol* 1997; 78: 651-9.
3. Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 1990; 16: 9-18.
4. Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G, et al. Spatio-temporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999 May; 16: 239-66.
5. Gotman J, Benar CG, Dubeau F. Combining EEG and RMNF in epilepsy: methodological challenges and clinical results. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 229-40.
6. Leal A, Dias A, Vieira JP, Secca M, Jordao C. The BOLD effect of interictal spike activity in childhood occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1536-42.
7. Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Gotman J, Dubeau F. Grey matter heterotopia: what EEG-RMNf can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain* 2006; 129 (Pt 2): 366-74.
8. Shaywitz BA, Lyon GR, Shaywitz SE. The role of functional magnetic resonance imaging in understanding reading and dyslexia. *Dev Neuropsychol* 2006; 30: 613-32.
9. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in vegetative state. *Science* 2006; (5792):1402.