La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano.

Principios Básicos.

Dr. Javier Onofre Castillo[1], Dr. Héctor R. Martínez, FACP[2], Dr. Orlando Londoño Toro[2].

RESUMEN

La espectroscopía por resonancia magnética analiza los protones que se encuentran en el cerebro en condiciones normales y patológicas. Se desarrolló en la década de los ochenta y paulatinamente ha ganado aceptación en la evaluación de enfermedades neurológicas. El estudio de los protones en el cerebro humano mediante espectroscopía por RM tiene 3 ventajas[1]: la abundancia de los protones en forma 100% natural evita la necesidad de utilizar sustancias radioactivas[2]; puede efectuarse en la mayoría de las maquinas de RM utilizadas para la evaluación clínica de pacientes y[3] es muy sensible debido al alto rango giromagnético de los protones naturales. La espectroscopía por resonancia se efectúa mediante la realización de dos tipos de muestreo: (a) para un voxel único (pequeño volumen cúbico de un área cerebral de 8 cm); (b) técnicas de imagen de variación química (espectro de un corte total del cerebro, obteniendo análisis de varias regiones en forma simultánea). Los metabolitos que se analizan son: N-acetil aspartato (NAA) marcador neuronal, sus concentraciones disminuyen en diferentes tipos de lesiones cerebrales. Colina (Co) su incremento refleja el aumento en la síntesis de membranas o del número de células tal como se observa en tumores. Creatina (Cr) es utilizada como reserva de los fosfatos de alta energía. Lactato (Lac) su presencia indica que el mecanismo oxidativo está siendo reemplazado por el catabolismo, se detecta en lesiones necróticas o quísticas. Mioinositol (MI) su disminución se ha asociado con la acción protectora del litio en manía y neuropatía diabética. La combinación de MI elevado con disminución de NAA se ha observado en enfermedad de Alzheimer. Glutamato (Glu) neurotransmisor que actúa en el metabolismo de las mitocondrias. Alanina se puede incrementar en meningiomas. En conclusión la espectroscopía ha sido utilizada en enfermedades neurológicas tales como: infarto e hipoxia cerebral, tumores cerebrales primarios o metastásicos, esclerosis múltiple, hemorragia intracraneal, traumatismo craneoencefálico, enfermedades metabólicas, encefalopatía hepática, demencia, diabetes mellitus, epilepsia focal y trastornos psiquiátricos. A pesar de las diferentes opiniones, se considera que la espectroscopía por resonancia magnética es una técnica promisoria para la investigación no invasiva del metabolismo cerebral in vivo tanto en condiciones normales como en la presencia de enfermedad neurológica aguda y crónica.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(4):207-210

Magnetic Resonance Spectroscopy in the Human Brain. Basic Principles.

ABSTRACT

Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain was first demonstrated in the decade of 1980. This study analyzes the protons in the brain under normal and pathological conditions. Spectroscopy gradually has been gaining acceptance as a diagnostic technique for several neurological disorders over the last years. Compared with other nuclei that are available for in vivo spectroscopy (such as phosphorus-31, sodium-23, nitrogen-15, or carbon-13) the proton magnetic resonance spectroscopy has 3 major advantages[1]: it analyzes the 100% natural protons that are found in the human brain and, therefore, does not require the use of radioactive material for its realization[2]; it can be implemented routinely on most scanners presently used for clinical purposes; and[3] It has the highest sensitivity because of its high gyromagnetic ratio of the natural protons. Furthermore, proton magnetic resonance spectroscopy can be combined readily with a conventional brain MRI examination in the same session. A limited number of compounds are routinely detectable by in vivo proton spectra of the brain. These include N-acetyl aspartate (NAA), which is considered a neuronal marker, creatine (Cr) involved in energy metabolism, and choline (Cho) involved in membrane synthesis and degradation. Although lactate (lac) is not usually detected in normal brain because its concentration is too low, it may be detected under pathological conditions that cause its concentration to increase (cerebral ischemia or hypoxia). There are some other compounds detected including myo-inositol (Mi), alanine (ala), glutamate and glutamine (glu) and macromolecules, such as lipids. Neurological disorders that have been evaluated through magnetic resonance spectroscopy include brain tumors, stroke, epilepsy, head trauma, dementia, diabetes, psychiatric disorders, metabolic encephalopathies, multiple sclerosis and intracerebral hemorrhages. Proton magnetic resonance spectroscopy is a promising technique for the noninvasive investigation of brain metabolism in vivo under both normal conditions and pathological states.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(4): 207-210

1 *Sección de Resonancia Magnética, Departamento de Radiología, Hospital Christus-Muguerza, Monterrey, N.L. México.*

2 *Servicio de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario, UANL. Ave. Madero y Gonzálitos S/N, Colonia Mitras Centro, CP 64460 Monterrey, N.L. México. Tel 81-8348-9266, e-mail: hospitaluni@infosel.net.mx*

La espectroscopía por resonancia magnética (E-RM) que analiza protones en el cerebro humano fue demostrada inicialmente en la década de los ochenta. En los últimos años, esta técnica ha ganado en forma paulatina, la aceptación como método diagnóstico en diversas enfermedades neurológicas[1-3]. La E-RM utiliza los principios de la espectroscopía, la cual se desarrolló inicialmente para el análisis de muestras químicas puras, generando posteriormente información en relación con los diferentes constituyentes químicos del cuerpo humano[3].

En el cerebro existen grandes cantidades de grasa y agua: por el contrario, muchos de los químicos de interés biológico se encuentran en concentraciones muy pequeñas para ser determinadas *in vivo*. La habilidad de registrar señales de químicos de interés biológico en pequeñas áreas cerebrales es por lo anterior, muy limitada[2,3].

La espectroscopía además de realizar el análisis de protones de un tejido puede también estudiar el metabolismo tisular determinando ATP, fosofocreatina y fosfatos inorgánicos, mediante la utilización de Fósforo-31, adicionalmente se puede medir el pH intracelular, observando la variación química del pico de señal del fosfato inorgánico[4,5]. En la E-RM se han utilizado otros núcleos marcados, tales como el Sodio-23, Nitrógeno-15 y Carbón-13 para el análisis químico tisular en el infarto cerebral humano, no obstante, la mayoría de los estudios de E-RM se han basado en el estudio de protones. La determinación del lactato y del N-acetil aspartato (propuesto como marcador neuronal), se realizan a través de la determinación de hidrógeno en E-RM[3]. No obstante, pueden detectarse otras sustancias de interés neuroquímico presentes en suficiente concentración.

El estudio de los protones en el cerebro humano mediante la E-RM (la cual también se conoce como espectroscopía protónica por resonancia magnética) tiene 3 ventajas fundamentales e importantes[1]: la abundancia de los protones en forma 100% natural evita la necesidad de utilizar sustancias radioactivas para su realización[2]; puede efectuarse en la mayoría de las maquinas de resonancia magnética utilizadas para la evaluación clínica de pacientes, sin necesidad de efectuar modificaciones significativas en su *hardware* y[3] es altamente sensible debido al gran rango giromagnético de los protones naturales.

NEUROESPECTROSCOPÍA

La neuroespectroscopía es sinónimo de la E-RM protónica debido a que como ya fue descrito, analiza los protones existentes en el cerebro humano y de éstos la detección del hidrógeno (H1) tanto por su abundancia como por su alto rango giromagnético. Existe un número limitado de componentes que son detectados en el cerebro en forma rutinaria *in vivo* con el espectro de protones[1]. Un espectro (bandas separadas en orden según su respectiva longitud de onda) se registra con tiempo de eco prolongado (> 50 milisegundos), el cual contiene señales de N-acetil aspartato (NAA), Creatina (Cr) y Colina (Co). El lactato no se detecta en condiciones normales en el cerebro humano debido a su baja concentración, no obstante, puede volverse detectable en condiciones patológicas que causan incremento en su concentración tales como isquemia cerebral o hipoxia cerebral (aunque puede no limitarse a estas condiciones)[3]. Un espectro que se obtiene al utilizar tiempo de eco corto (< 35 milisegundos) contiene señales adicio-

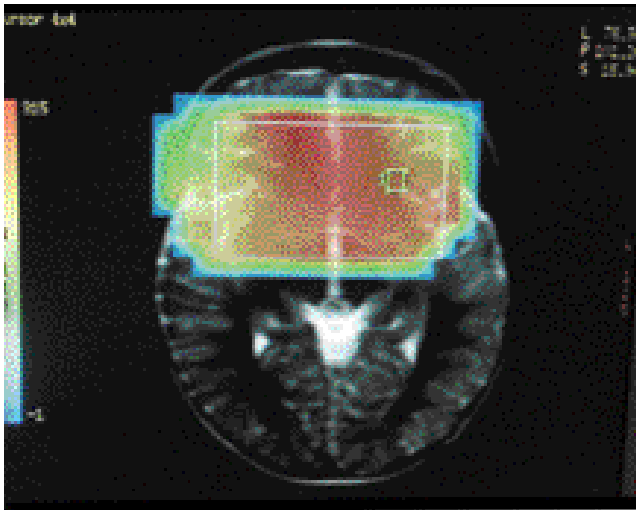

Figura 1. Observamos el volumen de interés que corresponde al marco colocado en el área que se analiza por espectroscopía.

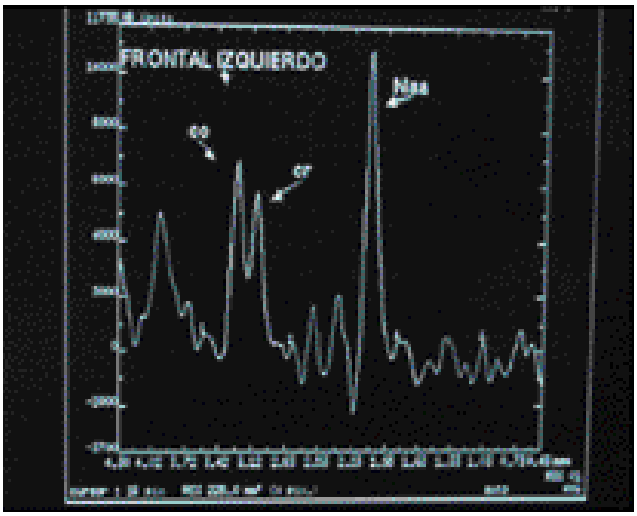

Figura 2. Espectroscopía normal, de derecha a izquierda aparece el pico más alto del N-acetil aspartato (NAA) después el pico de la Creatina (Cr) y más hacia la Izquierda aparece el pico de la Colina (Co) con una relación normal de 0.5.

nales de otros compuestos como el mioinositol (Mi), glutamato y glutamina (Glu) además de macromoléculas tales como lípidos. Otros componentes pueden también ser determinados en condiciones especiales o mediante el uso de la técnica de edición espectral[1-5].

FACTORES FÍSICOS

Desde el punto de vista físico existen diferencias entre la IRM y la E-RM. En principio la IRM produce una imagen visual obtenida a partir de una señal de los protones de agua que se adquiere en presencia de un gradiente de campo magnético[3]. Por el contrario, en la E-RM se ofrece información química del tejido cerebral que puede expresarse por valores numéricos, obteniendo la señal a partir de metabolitos en concentraciones muy inferiores, la cual puede realizarse en ausencia de un gradiente de campo magnético. El espectro que se obtiene en la E-RM consta de una serie de picos relativamente estrechos, cuya área es proporcional al número de núcleos detectados en el tejido, siempre y cuando el experimento se repita despacio de tal forma que se permita la recuperación completa de la magnetización. En la nitidez de cada pico del espectro influyen varios factores entre los cuales tenemos[1]: la homogeneidad del campo magnético externo[2]; ausencia de homogeneidad del campo magnético dentro de la muestra y[3] el tiempo de relajación transversal (T2); cuanto más prolongado es el T2, más estrecho es el pico del espectro. En general la E-RM intenta detectar señales mucho más débiles que las obtenidas en IRM de protones[1-5].

INSTRUMENTACIÓN

Para la E-RM se utilizan los mismos instrumentos que para la IRM: imán, sintetizador de radio frecuencia, amplificador, receptor de radio frecuencia y ordenador. En la E-RM la homogeneidad del campo debe ser superior a la que se requiere en la IRM para no perder información de la desviación química, por lo tanto se requiere de un equipo de 1.5 Tesla[1]. Para la espectroscopía se puede prescindir de bovinas de gradiente de campo magnético aunque éstas son necesarias para las técnicas de localización espacial. Aunque no requiere de equipo para procesar imagen, se necesita de un conjunto de *hardware y software* para visualizar los espectros, calcular la frecuencia de la desviación química y medir el área de los picos. La técnica que se utiliza para obtener la visualización de los espectros es la llamada PROBE *(proton brain examination)* acrónimo utilizado por General Electric para el examen protónico automatizado del encéfalo. Esta técnica reproduce en espectroscopía, los protones del metabolismo cerebral. El PROBE aumenta la capacidad diagnóstica de la neuroimagen y está disponible como secuencia estándar[1,2,4,5].

OBTENCIÓN DE MEJORES RESUL TADOS

La E-RM se efectúa mediante la realización de dos tipos de muestreo: **a)** para un voxel único (pequeño volumen cúbico de un área cerebral de 8 cm); **b)** técnicas de imagen de variación química (espectro de un corte total del cerebro, obteniendo análisis de varias regiones en forma simultánea)[2]. El tamaño del volumen de interés (VDI) debe ser normalizado para el tamaño descrito en las enfermedades globales. La desviación del VDI debe ser mayor de 8 mm debido a que la relación señal-ruido y la calidad del resultado disminuyen con el tamaño del VDI. El VDI se debe definir en una región determinada y elegida con respecto al diagnóstico sospechado (zona de isquemia, área con posible foco epileptogénico, etc.). La realización de la E-RM después de administrar gadolinio ha sido objeto de debate. Inicialmente se pensaba que esta sustancia paramagnética afectaba la resolución espectral. No obstante, Cousins (1997) corroboró que el gadolinio no causaba problema alguno para la realización de la espectroscopía[1,4]. Otra controversia en la realización de la E-RM fue en relación con el tiempo que llevaba a cabo realizarla (1 a 1.5 horas). Sin embargo con los nuevos procedimientos de imágenes rápidas, la realización de la IRM y la E-RM se ajustan a la dinámica del trabajo clínico habitual, con un tiempo total para la espectroscopía de 6 minutos[3].

INTERPRETACIÓN DE LA E-RM

Un método apropiado para el diagnóstico en neuroespectroscopía consiste en definir cada metabolito en el espectro cerebral de H1 y determinar si se encuentra elevado o reducido con respecto a la creatina[1]. Para definir los índices normales se debe tener en cuenta la edad del paciente al igual que el análisis comparativo con el hemisferio contralateral debido a la variabilidad de los niveles de los metabolitos a estudiar. La altura de la E-RM se lee de derecha a izquierda, el pico agudo más alto de resonancia, 2 partes por millón (ppm), se asigna al marcador neuronal (NAA); el siguiente grupo de picos pequeños corresponden a la glutamina y glutamato. La segunda resonancia más alta a 3 ppm es la Creatina (Cr) y junto a ésta existe otro pico prominente asignado a la Colina (Co) la cual forma parte de la membrana celular. La relación Co/Cr es de 0.5 espectros. Otro pequeño pico es el mioinositol, cuya identificación es difícil debido a que tiene un espectro similar al de la glucosa. Un pico que aparece a 1.33 ppm es el del lactato, el cual se observará elevado en casos de necrosis o incluso en lesiones quisticas.

El espectro en el recién nacido tiene diferencias importantes:

a) Existe inversión en la altura de los picos del NAA, Co, Cr y mioinositol.
b) El pico de Co es mayor que el de Cr (a manera inversa que en el adulto)[1-3].

METABOLITOS

1) N-acetil aspartato (NAA, pico 2.0 ppm)
   Es un marcador neuronal y sus concentraciones disminuyen en diferentes tipos de insultos cerebrales. La diferencia de concentración del NAA entre la sustancia gris y la sustancia blanca no son clínicamente significativas. El NAA se localiza en los axones en la materia blanca. La disminución del NAA es indicación no específica de insulto neuronal.
2) Colina (Co, pico 3.2 ppm)
   En el pico de la Co contribuyen la fosfocolina, glicerofosfocolina y fosfatidilcolina. La Co forma parte de la membrana celular, su incremento refleja el aumento en la síntesis de membranas o del número de células tal como se observa en tumores.
3) Creatina (Cr, pico 3.03 ppm y 3.94 ppm)
   En el pico de Cr contribuyen la fosfocreatina y en menor grado la lisina y el glutatión; es un buen estándar para comparar con otros metabolitos y tiene un rol importante en el mantenimiento de los sistemas dependientes de energía en las neuronas, es utilizada como reserva de los fosfatos de alta energía y además actúa como *buffer* en los reservorios de ATP-ADP.
4) Lactato (Lac, pico 1.32 ppm)
   Los niveles cerebrales de Lac son muy bajos o se encuentran ausentes. Su presencia indica que el mecanismo oxidativo de respiración celular es inadecuado y que está siendo reemplazado por el catabolismo. El Lac lo podemos encontrar como un doble pico a 1.32 ppm en lesiones necróticas o quísticas.
5) Mioinositol (MI, pico 3.56 ppm)
   Es un metabolito que actúa en la neurorrecepción hormono-sensitiva (dependiente de hormonas) y es precursor del ácido glucurónico. Su pico es a 3.56 ppm. La disminución de Mi se ha asociado con la acción protectora del litio en la manía y en casos de neuropatía diabética. La combinación de MI elevado con disminución de NAA se ha observado en la Enfermedad de Alzheimer.
6) Glutamato (Glu)
   Neurotransmisor que actúa en el metabolismo de las mitocondrias. El pico de Glu se localiza entre 2.1 y 2.5 ppm.
7) Alanina
   Es un amino-ácido no esencial cuya función es incierta. Su pico se encuentra entre 1.3 y 1.4 ppm. Se puede incrementar en ciertas lesiones del SNC, observándose esta elevación en tumores intracraneales tales como los meningiomas.

Cuadro 1. Metabolitos en Diferentes Enfermedades

Metabolitos	Aumentados	Disminuidos
NAA	Canavan	Hipoxia, Isquemia, Epilepsia, Tumor Trauma, Ictus y Hemorragia
Creatina	Traumatismo	Hipoxia, Ictus y Tumor
Colina	Trauma, Alzheimer	Tumor, Hipoxia, Demencia e Ictus
Lactato	Hipoxia, Anoxia,	Desconocido Necrosis

DISCUSIÓN

La E-RM ha sido utilizada en diferentes enfermedades neurológicas, entre las que podemos mencionar: infarto cerebral, hipoxia encefálica, tumores cerebrales primarios y metastásicos, esclerosis múltiple, hemorragia intracraneal, traumatismo craneoencefálico, enfermedades metabólicas, encefalopatía hepática, demencia, diabetes mellitus, epilepsia focal y trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia[1-5]. Existen en la actualidad dos tipos de opiniones en relación a la utilidad de la E-RM: la visión conservadora considera que la espectroscopía es un método en fase de investigación y que su valor clínico dependerá de su influencia en el tratamiento de los pacientes. La contraparte considera que la E-RM tiene valor práctico evidente para el tratamiento de los enfermos neurológicos, además de que la consideran útil para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento prescrito. A pesar de las diferentes opiniones, existe acuerdo general de que la E-RM es una técnica en mejora continua que se considera bastante promisoria en la investigación no invasiva del metabolismo cerebral *in vivo* tanto en condiciones normales como en enfermedades neurológicas agudas y crónicas.

REFERENCIAS

1. *Stark D, Bradley W. Neuroespectroscopía en Resonancia Magnética. Cap 72 Vol. III, Editorial Mosby, pp. 1595-1635. USA, 2000.*
2. *Myung KL, Chang HS. Systemic lupus erithematosus: brain MR imaging and single voxel hydrogen 1. MR spectroscopy. Radiology 2000;217: 43-49.*
3. *Barker PB. Magnetic resonance spectroscopy in cerebral ischemia and infarction. Semin Cerebrovasc Dis Stroke 2001;1(4):331-342.*
4. *Breiter SN, et al. Proton MR spectroscopy in patients with seizure disorders. J Neuroradiol 1994;15:373-8.*
5. *Arístides A, et al. Temporal lobe epilepsy qualitative reading of HMR spectroscopy images for pre surgical evaluation. Radiology 2001;218:144-51.*