

Resonancia magnética funcional

José Luís Ascencio, Andrés Arbeláez, Ana Londoño

RESUMEN

Dentro de los diferentes métodos de evaluación de las funciones cerebrales, la resonancia magnética funcional (fMRI) marca un hito como técnica imagenológica no invasiva con buena resolución tanto espacial como temporal. Se basa en el contraste natural que genera la desoxihemoglobina en el campo magnético detectable con técnicas rápidas sensibles a susceptibilidad magnética como las eco planares. La señal obtenida debe ser depurada del ruido circundante que generan múltiples circunstancias. Por esta razón debe realizarse un análisis matemático y estadístico muy detallado, terreno en el cual es clave la existencia de un grupo multidisciplinario. Los resultados generados pueden tener aplicaciones clínicas quirúrgicas o no quirúrgicas de diversa índole, pero sobre todo generan conocimiento de gran valor para las neurociencias.

PALABRAS CLAVE: imagen por resonancia magnética, neurociencias, sistema nervioso central (*Acta Neurol Colomb 2006;22:66-76*).

SUMMARY

Among imaging technologies available fMRI is a powerful modality that allows non invasive evaluation of brain function with high spatial and temporal resolution. It is based on changes in the MRI signal, detected by echo planar sequence, due to fluctuation of ratio of deoxygenated relative to oxygenated blood. Signal changes have to be isolated from noise from different sources, making processing time consuming. Mathematic and statistical analysis has to be done by a multidisciplinary team. fMRI results can have different clinical application and generate valuable knowledge.

KEY WORDS: magnetic resonance imaging, neurosciences, central nervous system (*Acta Neurol Colomb 2006;22:66-76*).

INTRODUCCIÓN

Los métodos para examinar el sustrato de los procesos cognoscitivos humanos han evolucionado desde la frenología hasta procesos que incluyen la valoración neuropsicológica del comportamiento, la medición de la actividad electrofisiológica y de manera más reciente mediciones metabólicas y hemodinámicas por tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (FRM) (1). La FMR es un método relativamente nuevo en nuestro medio y ha marcado el inicio de una nueva era en la valoración imagenológica de la actividad cerebral. Los objetivos de este artículo son revisar los principios de la técnica, ilustrar sus aplicaciones clínicas y plantear su papel como herramienta de la investigación.

DEFINICIÓN

La expresión “imagen funcional” hace referencia al grupo de técnicas imagenológicas que permiten evaluar las propiedades fisiológicas, biofísicas y metabólicas de un tejido (2). Aunque algunos autores proponen incluir en este grupo las técnicas de difusión, perfusión y espectroscopia, para propósitos prácticos utilizaremos la denominación de FMR cuando hablamos de activación cortical cerebral.

FUNDAMENTO

El campo del mapeo del cerebro humano ha sufrido cambios enormes en los últimos años. Los equipos imagenológicos de última

Recibido: 16/01/06. Revisado: 07/02/06. Aceptado: 01/03/06.

José Luís Ascencio, MD. Andrés Arbeláez, MD. Ana Londoño, MD. Departamento de Radiología, sección de neuroradiología. Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín

Correspondencia: José Luís Ascencio L. Instituto Neurológico de Antioquia. Calle 55 No 46-36, Medellín. Tel: 5766666 Ext 306. Fax: 5132656. Email: jotaascencio@yahoo.com

generación permiten obtener estudios de resolución anatómica exquisita. Sin embargo uno de los avances más apasionantes en el mundo de las neurociencias ha sido el desarrollo de la FMR.

A diferencia de otras modalidades de neuroimagen disponibles en la práctica clínica diaria como la tomografía axial computarizada (TAC), el PET, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética convencional o estructural, las imágenes de FMR son consideradas usuario-operador dependiente, ya que se requiere de la participación activa por parte del paciente y del grupo investigativo en su obtención y análisis.

El propósito de la FMR es obtener un mapa de la distribución espacial y temporal de la actividad neuronal durante una prueba específica. Se realiza de manera indirecta con base en los cambios hemodinámicos locales derivados de la actividad cerebral regional, concepto conocido desde finales del siglo XIX (3). Sin embargo, aún en la actualidad se desconoce la relación fundamental entre el metabolismo del oxígeno y los parámetros de flujo y volumen sanguíneo cerebral (4).

La capacidad de registrar la actividad neuronal en cerebros humanos con la técnica BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) fue demostrada en 1992 por los grupos de Kwong y Ogawa (5-6), quienes evaluaron percepción visual, así como por Bandettini (7) quien utilizó pruebas motoras.

En la evaluación de la actividad cerebral existen estudios con buena resolución temporal (segundos) como la electroencefalografía (EEG) y la magneto encefalografía (MEG), y otros con buena resolución espacial como la FMR (milímetros) (8). Aunque se ha discutido la resolución temporal de la respuesta BOLD, los estudios que exploran el corregistro con EEG y MEG encuentran datos variables según el proceso evaluado que van desde milisegundos (sistema sensorial) hasta días (aprendizaje) (9-10).

Se utiliza el contraste natural que brinda un elemento paramagnético: la desoxiHb. En el microambiente cerebral una actividad cortical dada induce cambios bioquímicos y hemodinámicos manifestados por aumento

local del flujo cerebral (CBF) y del volumen sanguíneo cerebral (CBV). Hay extracción del oxígeno circulante, vasodilatación compensatoria y aumento de oxihemoglobina (oxiHb). La disminución de la relación deoxiHb/oxiHb se traduce en señal gracias a las propiedades paramagnéticas de la deoxiHb (Figura 1). Este cambio en la intensidad de señal se conoce como efecto BOLD; es mínimo (alrededor del 1-2%), pero puede detectarse con técnicas sensibles como las eco planares (*Echo Planar Imaging*, EPI) (11).

Se sabe que los mismos principios de susceptibilidad magnética usados en la detección de señal pueden interferir en su producción. Los artefactos por susceptibilidad se encuentran en las interfases aire-tejido como en los lóbulos temporales (aire tímpano mastoideo) y en la corteza órbita frontal (aire sinusal). La caída de señal y las distorsiones geométricas pueden afectar la señal BOLD. Si los datos se interpretan con base en la medición de activación volumétrica el radiólogo puede errar en la caracterización de un área elocuente. Además, si hay residuos hemáticos o material metálico de una cirugía previa, los mismos artefactos pueden alterar la eficacia de la técnica al disminuir los volúmenes de activación. Por ende es crucial la depuración técnica e interpretativa (12).

Para iniciar un programa de FMR se requieren por lo menos tres tipos de expertos: un físico de resonancia magnética o ingeniero, un encargado

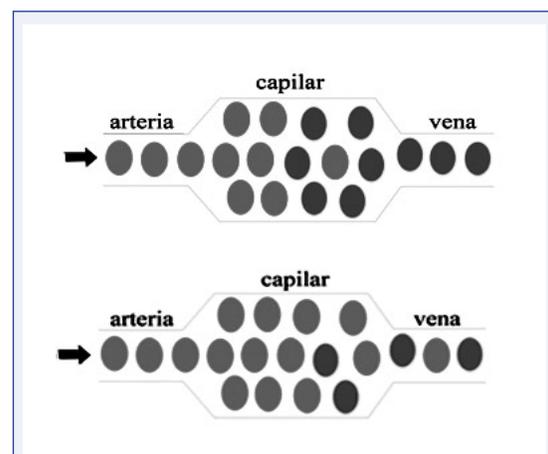


FIGURA 1. FISIOLÓGIA BOLD. CAPILAR CEREBRAL DONDE CON ROJO SE REPRESENTA LA OXIHEMOGLOBINA (OXIHb) Y CON AZUL LA DESOXIHEMOGLOBINA (DESOXIHb).

de estadística y diseño de software y un especialista en neuropsicología. Intentar realizar FMR sin los dos primeros puede convertirse en una actividad frustrante (13).

PARADIGMAS

En términos prácticos se denomina paradigma la prueba o tarea que el paciente debe ejecutar dentro del magneto en búsqueda de un área de activación. Esta actividad es sincrónica con la realización de la secuencia BOLD.

Desde el punto de vista del diseño se pueden dividir en dos categorías: bloques y relacionados con el evento (Figura 2). En el paradigma de bloques se presentan eventos del mismo tipo en secuencias periódicas a iguales intervalos de tiempo; el análisis se obtiene al examinar el cambio promedio de señal a través de todo el bloque, basados en el contraste entre el píxel activo y el píxel inactivo. En el paradigma relacionado con el evento se intenta aislar la respuesta a un estímulo individual o incluso a sus componentes., basado en la detección de cambios hemodinámicos secundarios a eventos neurales de corta duración; el análisis de los datos hallados con esta modalidad es conceptualmente similar al usado en EEG y MEG, técnicas que también utilizan la aproximación relacionada con el evento (4).

Atendiendo a la complejidad de la función a evaluar, las pruebas se catalogan como simples o complejas. Pruebas simples incluyen la prueba motora de aposición alternante de los dedos

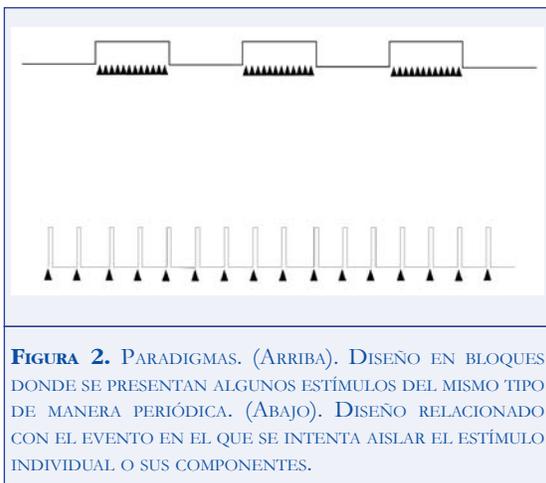


FIGURA 2. PARADIGMAS. (ARRIBA). DISEÑO EN BLOQUES DONDE SE PRESENTAN ALGUNOS ESTÍMULOS DEL MISMO TIPO DE MANERA PERIÓDICA. (ABAJO). DISEÑO RELACIONADO CON EL EVENTO EN EL QUE SE INTENTA AISLAR EL ESTÍMULO INDIVIDUAL O SUS COMPONENTES.

de la mano, la cual activa las regiones pre y postcentral así como áreas suplementarias o complementarias. Las pruebas complejas están representadas por la evaluación del lenguaje, la memoria o la emoción. Requieren activación e inhibición simultánea o secuencial de múltiples regiones cerebrales entre las que se incluyen funciones visuales y auditivas, razón por la cual muchas interacciones no se comprenden (14).

Entre las funciones mejor estudiadas se encuentran los mapeos sensorio motrices, visuales, auditivos, de lenguaje y de la memoria (Figuras 3-5). Para la valoración sensoriomotriz se utilizan paradigmas variados tales como: contactar los dedos de la mano (15-16), apretar la mano (17, 18), mover el hombro, mover el codo, mover la lengua o mover los labios (19). Este armamentario es variado, dinámico y desde el punto de vista práctico puede considerarse de diseño individual. Incluye la estimulación con presentación de luces, colores, tonos, música, sílabas, estimulación táctil palmar y percepciones sensoriales elementales. Para el mapeo de funciones superiores se diseñan pruebas complejas catalogadas como paradigmas cognoscitivos o comportamentales (20). Cabe resaltar que uno de los aportes más significativos lo constituye la valoración del lenguaje. Los

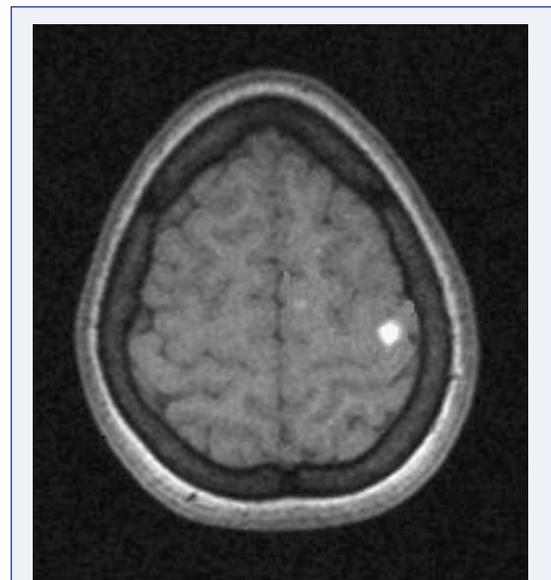


FIGURA 3. ACTIVACIÓN MOTORA. SEÑAL EN EL GIRO PRECENTRAL Y EN LA CORTEZA PREFRONTAL. PARADIGMA: APOSICIÓN DE DEDOS.

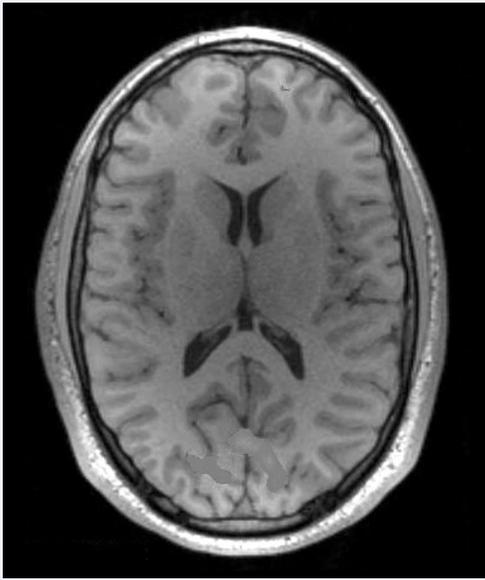


FIGURA 4. ACTIVACIÓN VISUAL. SEÑAL OCCIPITAL PERICALCARINA. PARADIGMA: LUZ ESTROBOSCÓPICA.

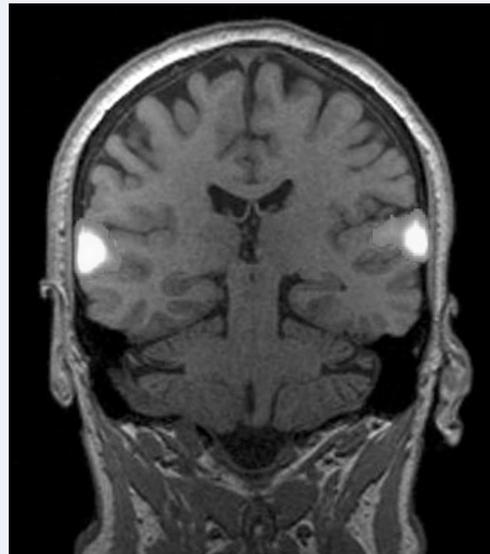


FIGURA 5. ACTIVACIÓN AUDITIVA. SEÑAL EN LOS GIROS TEMPORALES SUPERIORES. PARADIGMA: MÚSICA POPULAR.

paradigmas más usados en este campo son leer, escuchar historias, generar palabras (verbos o antónimos) o inducir decisiones semánticas (21).

Aunque la adquisición de FMR no es riesgosa, está contraindicada en pacientes con claustrofobia,

implantes metálicos o marcapasos. Pacientes con estimuladores neurales o prótesis dentales pueden incluirse, aunque puede haber alteración de la imagen.

LIMITACIONES

Efecto venoso. Se desconoce la relación espacial exacta entre el sitio de activación cortical y el lugar donde ocurre el cambio hemodinámico. La señal no está confinada a la microvasculatura sino que puede extenderse hasta las venas que drenan la región activada, lo cual puede estar en el orden de milímetros o centímetros (14).

Movimientos del paciente. El movimiento del paciente es la razón más frecuente en el fracaso del examen de FMR.

Sea de la cabeza o de otras partes del cuerpo, la calidad de los datos puede ser deficiente. Para minimizar este problema se cuenta con secuencias muy rápidas y con dispositivos que limitan el movimiento cefálico (14). Se sabe además que la actividad cardíaca, la deglución, los movimientos oculares y respiratorios pueden ocasionar ruido durante la adquisición del estudio (22). Obviamente hay condiciones neurológicas y cognoscitivas que contraindican la utilización del método.

Diseño de la prueba. La falta de estandarización de las pruebas impide su reproducción exacta. Existen tantos diseños y adaptaciones como grupos de trabajo.

Susceptibilidad. Debido a que la técnica es muy sensible a los cambios de susceptibilidad magnética es difícil descartar la presencia de falsos positivos o negativos (23).

DISCRIMINACIÓN

Una limitación fundamental es la incapacidad para distinguir regiones esenciales de aquellas con cambios de activación asociada sin significado relevante (23).

BIOINFORMÁTICA

Un estudio de FMR comprende entre otras fases la recolección de datos en el magneto y el postproceso de la información (24).

RECOLECCIÓN DE DATOS

Pacientes. La mayor parte de los diseños experimentales se han hecho con estudiantes de medicina o voluntarios del sector de la salud. Sin embargo la práctica clínica diaria ofrece una población muy heterogénea de pacientes en quienes no es tan fácil la realización de los estudios. Es fundamental manejar el diseño e implementación de diferentes paradigmas y adaptarlos para cada individuo.

Técnicas de imagen. Para obtener las miles de imágenes de un estudio de FMR es necesario utilizar técnicas de adquisición rápidas como EPI. Este método es muy sensible al movimiento de la cabeza, razón por la cual la estabilización de la misma es crucial. Adicionalmente se debe contar con un tecnólogo experimentado en imágenes y con la supervisión constante del investigador.

Diseño del paradigma. En cuanto al diseño de la prueba se debe tener en mente el manejo del tiempo, factor básico para los pasos posteriores de postproceso y análisis estadístico. Se parte de la comparación entre la “prueba” y el “control” o entre la “prueba 1” y la “prueba 2”.

POSTPROCESO

Comprende el análisis, la interpretación y la presentación de la información. Es la etapa más exigente y donde se requiere meticulosidad para conseguir buenos resultados.

Análisis. Un estudio convencional de FMR adquiere 10 imágenes por segundo durante 3-5 minutos, totalizando alrededor de 3000 imágenes. Si se reconstruye con matriz de 64x64 y cada voxel ocupa 2 bytes, se alcanza 24 MB de espacio. Al adquirir 10 series tenemos aproximadamente 250 MB. Si se utilizan matrices mayores (128x128), podemos hablar de 1 GB de datos por hora. Tal cantidad de información requiere sistemas muy eficientes para almacenamiento y manipulación.

La excelente resolución espacial hace que movimientos menores del paciente o cambios pequeños en la imagen tengan proporcionalmente grandes efectos en la señal individual del voxel. Por ejemplo, con resolución espacial de 10 mm, 1 mm de movimiento significa el 10 por ciento del voxel, pero con resolución espacial

de 2 mm, el mismo movimiento equivale al 50 por ciento.

En la detección y caracterización de cualquier función es necesario comprender no sólo la señal sino también el ruido que interfiere con su obtención. En este contexto se entiende por ruido cualquier componente de los datos que no está relacionado con el fenómeno de interés. Por ejemplo, en un estudio de FMR sobre activación cortical para lenguaje, el movimiento del tallo cerebral con la actividad cardíaca es ruido. Pero en un diseño que evalúe el movimiento del tallo, la actividad neural puede considerarse como ruido. En FMR el ruido es causado básicamente por efectos fisiológicos no neurales como la actividad cardíaca y el ciclo respiratorio. En la mayor parte de los diseños la detección de señal se basa en el modelo señal-ruido.

Los métodos utilizados para seleccionar el umbral estadístico pueden ser arbitrarios (a gusto del investigador), teóricos, “*null imaging*” o aleatorizados.

En la aproximación estadística se utiliza la prueba t, ANOVA (análisis de varianza), regresión logística múltiple, deconvolución, análisis de Fourier, análisis de Box-Jenkins, análisis por grupos (cluster), análisis de componentes principales o análisis de componentes independientes (25-27).

El uso de tantos métodos puede explicarse principalmente por la inmensa variabilidad de experimentos y preguntas que se pueden plantear así como por la variabilidad en el diseño de los paradigmas (bloque o relacionado con evento) y el objetivo del análisis como tal.

Diferentes programas de computadora ofrecen las funciones de postproceso por entre los que se encuentran: SPM (*Statistical Parametric Mapping/Wellcome Neurological Institute/London/John Ashburner*) (28), AFNI (*Análisis of Functional Neuroimages/NIMH IRP/Bethesda/Robert Cox*) (29, 30), LIPSIA (*Leipzig Image Processing and Statistical Inference Algorithms*), *Brain Voyager*, FSL (FMRIB/Oxford/Steve Smith), FIASCO (*Carnegie Mellon University*), Med-X (*Sensor Systems, Inc.*), *Stimulate* (Minnesota University), *Analyze* y *VoxBo*. SPM, Med-X y *VoxBo* corren con Matlab y AFNI necesita Linux. Paquetes estadísticos convencionales como SPSS,

no son recomendados en este campo dada la gran cantidad de información manejada. Sin embargo, pueden tener utilidad en el análisis de datos seleccionados.

Interpretación. Además de las dificultades propias del análisis de la información, su interpretación constituye un reto. Este proceso debe hacerse a la luz de la técnica empleada y del diseño mismo del paradigma. Cabe anotar que en este contexto se plasma el concepto de plasticidad o reorganización cerebral dada la capacidad que tiene el cerebro de reubicar un centro funcional cuando el sitio original está comprometido por una noxa patológica o un procedimiento quirúrgico (14, 31), lo cual es más frecuente en la edad pediátrica (32). No se conocen los efectos de la angiogénesis tumoral ni del robo sanguíneo en lesiones vasculares como malformaciones arteriovenosas.

Presentación. En el ambiente investigativo los mapas de activación se muestran en las estaciones de trabajo o en impresiones a color resumidas. La localización topográfica se realiza generalmente con el sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux (TT). En este método el cerebro se divide en tres ejes: el eje Y (anterior-posterior) es una línea que pasa por las comisuras anterior y posterior, el eje Z (superior-inferior) es el plano sagital perpendicular al eje Y que pasa a través del margen posterior de la comisura anterior y el eje X (derecha-izquierda) que es perpendicular a los ejes previos y pasa a través de su intersección (33). Las imágenes de FMR se presentan en términos de estas coordenadas, lo cual facilita su exportación a sistemas de navegación quirúrgica (34). Recientemente Nowinski ha desarrollado una nueva versión del atlas de TT, disponible para manejo de FMR (35).

Van Essen ha remarcado la complejidad anatómica de la corteza cerebral en términos de variabilidad y extensión (80.000 mm²/hemisferio) (36). Con el fin de buscar una mejor correlación topográfica ha desarrollado la cartografía cerebral basada en el concepto de los mapas de superficie y en la especialización funcional de la corteza. Es probable que en un futuro no muy lejano hablemos de FMR en términos de anatomía de superficie.

SENSIBILIDAD DE LA TÉCNICA

La extracción de un 1 a 2 por ciento de cambio de señal en un trasfondo de ruido implica considerar con mucha atención todas las posibles variables que afectan su detección (37). Existen factores que aumentan la señal, disminuyen el ruido, incrementan el contraste o reducen los artefactos. Entre muchos otros vale la pena mencionar la magnitud del campo magnético, los filtros, el promedio de las series de imágenes obtenidas, la sincronización cardiaca, el tiempo de duración del paradigma (bloque vs relacionado con evento), el postproceso, la secuencia de pulso utilizada, la elección de la antena de radiofrecuencia y el tamaño del voxel (37).

Se dice que la mejor sensibilidad en la evaluación de una función se da cuando se exploran áreas comunes con varias pruebas (paradigmas) (38). Por ejemplo, cuando en la valoración de la función de lenguaje se usa la prueba de nombrar objetos en silencio se activa el área de Wernicke en un 73 por ciento de los casos. Si se adiciona la prueba de escuchar palabras leídas aumenta al 100 por ciento. Hirsch reportó 100 por ciento de sensibilidad al identificar la corteza relacionada con el lenguaje en el giro temporal superior, 100 por ciento en la identificación del surco central y la corteza visual, y 93 por ciento en la caracterización del área de Broca. En cuanto a la dominancia hemisférica del lenguaje tuvo correlación del 100 por ciento con el test de Wada (38).

APLICACIONES QUIRÚRGICAS

La aplicación clínica más frecuente de la FMR es el mapeo prequirúrgico para localizar funciones cerebrales en el tejido o en la periferia de la zona de resección.

Aunque lo más estudiado en términos de planeamiento quirúrgico ha sido la función sensoriomotriz, la caracterización de las zonas relacionadas con el lenguaje constituye uno de los avances más significativos en este campo (Figura 6).

Las funciones relacionadas con el lenguaje están entre las primeras que fueron relacionadas con un sustrato topográfico (39). El “modelo

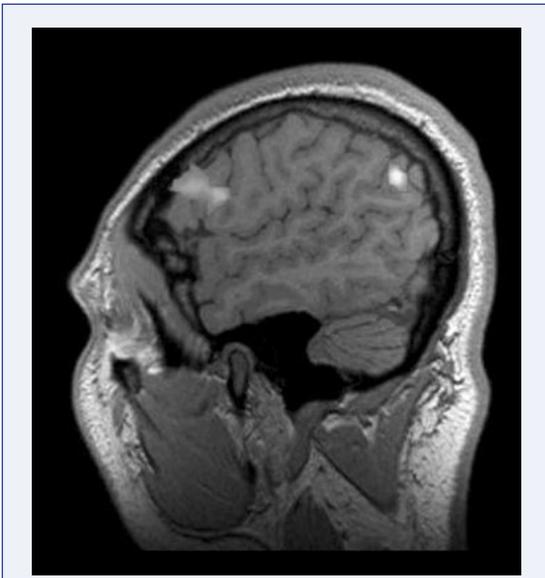


FIGURA 6. ACTIVACIÓN DE LENGUAJE. SEÑAL EN EL GIRO FRONTAL INFERIOR Y EN EL GIRO SUPRAMARGINAL DEL LADO IZQUIERDO. PARADIGMA: GENERACIÓN DE PALABRAS.

clásico” de organización basado en datos de pacientes afásicos con lesiones cerebrales se popularizó a finales del siglo XIX. Este modelo ha propuesto un área frontal expresiva para planeamiento y ejecución del habla así como para movimientos de escritura llamada Broca (39), y un área posterior receptiva para el análisis e identificación de los estímulos sensoriales lingüísticos, llamada Wernicke (40).

Sin embargo el lenguaje tiene diferentes componentes, a saber: fonético, fonológico, semántico y sintáctico. La fonética se refiere al proceso de producción y percepción de los sonidos del habla. La fonología se encarga de las reglas por las cuales dichos sonidos se representan y manipulan. La semántica procesa el significado de las palabras.

La sintaxis estudia el orden para combinar las palabras y las frases. Aunque son conceptualmente diferentes actúan de manera conjunta durante la ejecución diaria de esta función.

Debido a tal complejidad muchos han puesto en tela de juicio la validez del llamado “modelo clásico”. En un estudio realizado en voluntarios sanos diestros, utilizando un paradigma de decisión semántica, Binder reportó cuatro áreas diferentes relacionadas con el lenguaje en el

hemisferio izquierdo: (1) región lateral y ventral del lóbulo temporal que incluye surco temporal superior, giro temporal medio y parte de los giros temporal inferior, fusiforme y parahipocampal; (2) una región que incluye la mayor parte de los giros frontales superior e inferior, las regiones rostral y caudal del giro frontal medio y la parte anterior del giro del cíngulo; (3) giro angular y (4) la región retrosplenial que incluye el cíngulo posterior, el precuneus ventromedial y el istmo del cíngulo. Contrario a los conceptos clásicos desestima la importancia del giro supramarginal y lo relega a una función fonológica. También demostró activación del cerebelo posterior derecho (41).

Varios investigadores han planteado la importancia del cerebelo en las funciones cognoscitivas, específicamente en el lenguaje. El grupo de Pillay realizó un estudio sobre activación cortical para lenguaje primario y lenguaje secundario en adultos bilingües que aprendieron una segunda lengua (inglés) después de los 10 años de edad y encontró importantes áreas de activación cerebelosa, remarcando así su posible papel modulador (42). Se parte de la base de los conceptos anatómicos y funcionales que demuestran conexiones entre el hemisferio cerebeloso derecho y el lóbulo frontal contralateral (diasquisis cerebelar cruzada, por ejemplo).

La determinación de la lateralización del lenguaje es crucial en la evaluación de pacientes con epilepsia ya que en esta población hay mayor incidencia de dominancia atípica. Tal valoración se ha hecho clásicamente con la prueba de amobarbital sódico intracarotideo o test de Wada (43). En 1996 Binder y colaboradores realizaron un estudio comparativo en un grupo de 22 pacientes epilépticos con la prueba de Wada y con un paradigma de decisión semántica en FMR. Encontraron una correlación muy alta en términos de índices de lateralidad. Enfatiza el potencial de la FMR como técnica no invasiva, sin riesgos significativos, independiente de variantes en la anatomía arterial y fácilmente repetible sin agregar morbilidad al procedimiento (44). Posteriormente Gaillard estudió 30 pacientes con epilepsia parcial compleja con un paradigma de nominación e identificó activación frontotemporal concordante con la prueba de Wada y con el mapeo cortical (45). Una comparación muy

importante entre los dos métodos fue realizada por Woermann y colaboradores en un grupo de 100 pacientes, en la que se usó el paradigma de generación de palabras y se demostró concordancia del 91 por ciento (46). A pesar de estos buenos resultados no se debe olvidar que como toda prueba diagnóstica siempre existe margen para falsos positivos y falsos negativos. Jayakar reportó un caso de falsa lateralización del lenguaje en un niño de 14 años con esclerosis hipocámpal izquierda que fue valorado en el periodo postictal (47).

Por otra parte debe tenerse en mente el costo de la FMR versus el test de Wada para la evaluación de los candidatos a cirugía de epilepsia. Un estudio de análisis de costos demostró recientemente que el test de Wada es 3.7 veces más costoso que la FMR en la evaluación de la lateralización del lenguaje (48).

En contraste con la lateralización, la localización de las zonas críticas para el lenguaje ha sido más difícil. Parece que el uso de diferentes paradigmas (generación de verbos, nominación, fluencia verbal y comprensión de frases) obtiene mayor sensibilidad en la detección de dichas áreas críticas (49).

La activación se puede informar en términos del índice de lateralización basados en el análisis de las mismas regiones de interés (ROIs) con la siguiente fórmula: Índice de Lateralización = $(D-I)/(D+I)$ (50).

Debemos tener siempre en mente que las técnicas consideradas como “prueba de oro” en el mapeo cerebral son la estimulación cortical directa y los potenciales evocados somatosensoriales (51), razón por la cual los resultados de FMR deben compararse con dichos estándares siempre que sea pertinente.

Por último, la introducción de sistemas de navegación intraoperatoria como *Stealth Station* (Medtronic, Boulder, CO) o Vector Vision (BrainLab AG, Heimstetten, Germany) facilita el corregistro y la transferencia de los datos de FMR al campo quirúrgico (49).

NO QUIRÚRGICAS

El epicentro de las aplicaciones no quirúrgicas recae en el campo de la neurofarmacología, la

llamada FMR farmacológica (PhfMRI), disciplina muy interesante y de aparición relativamente reciente. Mediante el estudio de la acción de las sustancias químicas en el sistema nervioso central se plantean temas de estudio tan apasionantes como las propiedades biológicas mediante las cuales ciertas sustancias inducen adicción, la existencia de un sitio o mecanismo de acción común de estos compuestos químicos a pesar de su diversidad farmacológica y la pregunta clave: ¿en qué parte del cerebro actúa cada sustancia?

Se trabaja intensamente en el tema de las sustancias psicoactivas (nicotina, heroína, cocaína) al igual que de algunos neurofármacos mediante el uso de paradigmas cognoscitivos o comportamentales bien sea de bloques o relacionados con evento.

Stein estudió la activación cortical inducida por la nicotina intravenosa en 16 fumadores activos obteniendo imágenes cada seis segundos durante 20 minutos; se observó actividad neuronal dosis-dependiente en la ínsula, cíngulo anterior y posterior, lóbulos frontales (orbital, dorsolateral y medial), porciones de temporal y de corteza occipital visual.

Adicionalmente se encontró actividad límbica que incluyó el núcleo *accumbens*, la amígdala, el hipotálamo y varios núcleos talámicos (anterior, lateroposterior y mediodorsal) (52).

Investigaciones realizadas en animales han enfatizado las ventajas específicas que ofrece la resonancia en el campo de la neurofarmacología, específicamente gracias a su resolución espacial y temporal. Es necesario tener presente que el mapa obtenido de los posibles sitios de acción de un compuesto químico puede ser enmascarado por sus acciones indirectas en los vasos cerebrales (53). La administración endovenosa aguda de heroína a ratas activa regiones cerebrales del sistema mesolímbico y sus proyecciones corticales incluyendo corteza cingular, corteza frontal/prefrontal, corteza olfatoria (tubérculo olfatorio, corteza entorrinal y corteza prepiriforme), complejo amigdalino e hipocampo, lo cual demuestra el papel que tiene el lóbulo límbico en la farmacodependencia (53). Kaufman demostró la hipo actividad de ciertas áreas corticales, especialmente la región medial del cíngulo anterior en consumidores crónicos

de cocaína, zona considerada crítica en el control cognitivo de tipo inhibitorio, hallazgo correlacionable con la farmacodependencia (54). Utilizando un paradigma motor Rao encontró que el metilfenidato (sicoestimulante usado en niños con déficit de atención e hiperactividad) no alteró la respuesta BOLD, lo cual sugiere que el aumento de los niveles de dopamina extracelular no modifica la hemodinamia neuronal local y por ende confirma la validez de la FMR en la investigación de los cambios cognoscitivos inducidos por este medicamento (55). Un estudio realizado con 17 consumidores de cocaína y 14 voluntarios de control, utilizando un video de consumo de la sustancia, encontró activación prefrontal (medial y dorsolateral), límbica (cíngulo anterior y posterior), parietal (parietal inferior bilateral), ínsular derecha y polar temporal izquierda; los autores interpretaron estos hallazgos en términos de la contribución de múltiples y distintos procesos psicológicos, tanto cognoscitivos como emocionales, para crear el estado de deseo por la sustancia (56).

Otros campos de interés los constituyen el estudio de la memoria, el diagnóstico presintomático y la evaluación terapéutica tanto farmacológica como no farmacológica.

En la evaluación de la memoria se encuentran reportes sobre memoria de trabajo verbal y no verbal así como sobre memoria episódica. La memoria de trabajo (*“working memory”*) es la capacidad cognitiva que permite mantener y manipular información de manera temporal. Se ha sido implicado en procesos complejos como comprensión de lenguaje, aprendizaje y razonamiento. Pruebas de FMR sugieren su ubicación en el giro frontal inferior y en la corteza prefrontal del lado izquierdo (memoria de trabajo verbal) (57). La memoria episódica es la capacidad para recordar eventos y parece estar representada en el lóbulo temporal medial (58); en ella es vital la habilidad para formar asociaciones de aspectos informativos previamente no relacionados, función en la cual aparece el hipocampo como protagonista. Sperling examinó mediante un paradigma cognitivo de asociación cara/nombre la acción del lorazepam y de la escopolamina sobre la memoria. Con el placebo obtuvo activación en el estriado, en los giros fusiforme e hipocampal así como en la corteza prefrontal

inferior. Luego de la administración de los fármacos hubo una notoria disminución tanto en la magnitud como en la extensión de la actividad en las mismas zonas, resultado que pone de manifiesto las alteraciones regionales relacionadas con la manipulación farmacológica, además del papel de dichas áreas en el proceso de memoria (59). La especialización funcional local para la memoria es probada en el trabajo de Cabeza y cols en el cual se encontró que el lóbulo temporal medial posterior (giro parahipocampal) es sensible a la recuperación de información sensorial mientras que el lóbulo temporal medial anterior (hipocampo) lo es en cuanto a información semántica (58).

Existen investigaciones recientes en el campo de la identificación de enfermedad presintomática. Vale la pena mencionar trabajos en enfermedad de Alzheimer (60, 61), enfermedad de Huntington (62) y esquizofrenia (63). Adicionalmente aportes a la fisiopatología al tratamiento de entidades como la enfermedad de Parkinson (64, 65).

En lo referente a la evaluación terapéutica de tipo farmacológico Sheline demostró la modificación de la activación amigdalina en pacientes tratados para depresión (66). Parry investigó los efectos de rivastigmina en los patrones de activación en pacientes con esclerosis múltiple (67). Hay informes de las respuestas obtenidas con la modulación del dolor al administrar remifentanil (68). También se habla de la monitorización de intervenciones no farmacológicas como la estimulación vagal (23). Incluso recientemente se publicó un informe que documenta la activación del hipotálamo y del sistema límbico en el efecto analgésico inducido por la acupuntura (69).

CONCLUSIÓN

La FMR emerge como una técnica imagenológica de gran valor en el campo del conocimiento de la función cerebral. Requiere de equipos de alta tecnología, de análisis matemáticos y estadísticos meticulosos y de equipos de trabajo multidisciplinarios. Tiene buena resolución espacial y temporal y aunque tiene aplicaciones definidas en el campo del planeamiento quirúrgico son múltiples sus potenciales aportes para todas las neurociencias.

REFERENCIAS

1. **Erwin RJ, Rao SM.** Convergence of Functional magnetic Resonance Imaging and Event-Related Potential Methodologies. *Brain and Cognition* 2000;42:53-55.
2. **Rosen B.** Functional MR Imaging for the Study of Brain Neoplasms. *ASNR* 2004: 15-18.
3. **Roy CS, Sherrington CS.** On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol (London)* 1890;11:85-108.
4. **Rosen BR, Buckner RL, Dale AM:** Event-Related functional MRI: Past, present, and future. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:773-80.
5. **Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al.** Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:5675-5679.
6. **Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al.** Intrinsic signal changes stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:5951-5955.
7. **Bandettini PA, Wong EC, Links RS, et al.** Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992;25:390-397.
8. **Lev M, Grant P.** MEG versus BOLD MR Imaging: Functional Imaging: the next Generation?. *AJNR* 2000;21:1369-1370.
9. **Garreffa G, Bianciardi M, Hagberg G, et al.** Simultaneous EEG-fMRI acquisition: how far is it from being a standardized technique? *Magn Reson Imag* 2004;22:14445-1455.
10. **Menon RS.** Imaging function in the working brain with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology* 2001;11:630-636.
11. **Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, et al.** Principles and Applications of Echo-Planar Imaging: A Review for the General Radiologist. *Radiographics* 2001; 21:767-769.
12. **Kim M, Holodny A, Hou B, et al.** The Effect of Prior Surgery on Blood Oxygen Level-Dependent Functional MR Imaging in the Preoperative Assessment of Brain Tumors. *AJNR* 2005; 26: 1980-1985.
13. **Cox RW, Hyde JS.** Software Tools for Analysis and Visualization of fMRI Data. *NMR in Biomedicine* 1997;1 :171-178.
14. **Kim P, Singh M.** Functional magnetic resonante imaging for brain mapping in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 2003;15 (1):1-7.
15. **Maldjian J, Atlas SW, Howard RS, et al.** Functional magnetis resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral arteriovenous malformationsbefore surgical orendovascular therapy. *J Neurosurg* 1996;84:477-483.
16. **Latchaw RE, Hu X, Ugurbil K, et al.** Functional magnetic resonance imaging as a management tool for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1995;37:619-625.
17. **Krings T, Reinges MH, Erberich S, et al.** Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts and solution strategies. *J Neurol Neurosug Psichiatry* 2001;70:749-760.
18. **Carpentier AC, Constable RT, Schlosser MJ, et al.** Patterns of functional magnetic resonance imaging activation in association with structural lesionsin the rolandic region: a classification system, *J Neurosurg* 2001; 94:946-954.
19. **Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller VM, et al.** Pseudo-reorganization of language cortical function at fMR imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR* 2003;24:213-217.
20. **Moritz CH, McMillan KM, Rogers BP, et al.** Functional MRI Neuroanatomic Correlates of the Hooper Visual Organization Task. Proc. Int. Soc. For Magn. Reson. in Med. (ISMRM) Toronto, Canadá, 2003.
21. **Cuenod CA, Bookheimer SY, Hert-Pannier L, et al.** Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology* 1995;45:1827-1827.
22. **Hagnal JV, Bydder GM, Young IR.** Stimulus-Correlated Signals in Functional MR of the Brain. *AJNR* 1996;17:1011-1012.
23. **Matthews PM.** Brain Plasticity and Clinical Applications of fMRI. *Rivista di Neuroradiologia* 2005;18:493-501.
24. **Vincent DJ, Hurd MW.** Bioinformatics and functional magnetic resonance imaging in clinical populations. Practical aspects of data collection, analysis, interpretation, and management. *Neurosurg Focus* 2005;19(4):E4.
25. **McKeown M, Hansen L, Sejnowski T.** Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current Opinion in Neurobiology* 2003;13:620-629.
26. **Kochiyama T, Morita T, Okada T, et al.** Removing the effects of task-related motion using independent-component analysis. *NeuroImage* 2005;25:802-814.
27. **Kiviniemi V, Kantola JH, Jauhainen J et al:** Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage* 2003;19:253-260.
28. **Friston KJ, Penny WD, Glaser DL:** Conjunction revisited. *NeuroImage* 2005. Article in Press.
29. **Cox RW.** AFNI: introduction, concepts and principles. Publicado online en <http://afni.nimh.nih.gov/afni/edu>
30. **Cox RW.** AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic resonance Neuroimages. *Computers and Biomedical Research* 1996;29:162-173.
31. **Hertz-Panier L, Chiron C, Jambaqué I, et al.** Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere. A pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002;125:361-372.
32. **Liégeois F, Connelly A, Cross H, et al.** Language reorganization in children with early- onset lesions of the left hemisphere. *Brain* 2004;127:1229-1236.
33. **Talairach J, Tournoux P.** Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain.1998. Thieme, Stuttgart/New Cork.
34. **Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, et al.** Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neuro* 2002;51(3):350-360.
35. **Nowinski WL, Belov D.** The Cerefy Neuroradiology Atlas: a Talairach-Tournoux atlas-based tool for analysis of neuroimages available over the internet. *NeuroImage* 2003;20:50-57.
36. **Van Essen DC, Drury HA, Joshi S, et al.** Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:788-795.

37. **Bandettini PA, Wong EC.** Magnetic resonance imaging of human brain function; principles, practicalities, and possibilities. *Neurosurgery Clinics of North America* 1997;8(3):345-371.
38. **Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, et al.** An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor language and visual functions. *Neurosurgery* 2000; 47:711-722.
39. **Broca P.** Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé; suivies d'une observation d'aphémie. *Bull Soc Anat Paris* 1861 ;6 :330-357.
40. **Wernicke C.** Der aphasische Symptomenkomplex. Cohn and Weigert, Breslau, 1874.
41. **Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, et al.** Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience* 1997;17(1):353-362.
42. **Pillay JJ, Allison JD, Sethuraman S, et al.** Functional MR Imaging Study of Language-Related Differences in Bilingual Cerebellar Activation. *AJNR* 2004;25:523-532.
43. **Wada J, Rasmussen T.** Intracarotid injection of sodium amyltal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg* 1960;17:266-282.
44. **Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al.** Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology* 1996;46(4):978-984.
45. **Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, et al.** Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 2002;59:256-265.
46. **Woermann FG, Jockeit H, Luerding R, et al.** Language lateralization by Wada Test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003;61:699-701.
47. **Jayakar P, Bernal B, Medina S, et al.** False lateralization of language cortex on functional MRI after a cluster of focal seizures. *Neurology* 2002;58:490-492.
48. **Medina LS, Aguirre E, Bernal B, et al.** Functional MR Imaging versus Wada Test for Evaluation of Language Lateralization: Cost Analysis. *Radiology* 2004;230:49-54.
49. **Rutten GJ, Ramsey N, Noordmans HJ, et al.** Toward functional neuronavigation: implementation of functional magnetic resonance imaging data in a surgical guidance system for intraoperative identification of motor and language cortices. *Neurosurgical Focus* 2003;15(1):1-6.
50. **Powell HW, Duncan JS.** Functional magnetic resonance imaging for assessment of language and memory in clinical practice. *Current Opinion in neurology* 2005;18:161-166.
51. **Panfield W, Boldrey E.** Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.
52. **Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, et al.** Nicotine-Induced Limbic Cortical Activation in the Human Brain: A Functional MRI Study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1009-1015.
53. **Xu H, Li SJ, Bodurka J, et al.** Heroin-induced neuronal activation in rat brain assessed by functional MRI. *NeuroReport* 2000;11:1085-1092.
54. **Kaufman J, Ross TJ, Stein EA, et al.** Cingulate Hypoactivity in Cocaine Users During a GO-NOGO Task as Revealed by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci* 2003;23:7839-7843.
55. **Rao SM, Salmeron BJ, Durgerian S, et al.** Effects of Methylphenidate on Functional MRI Blood-Oxygen-Level-Dependent Contrast. *Am J Psychiatry* 2000;157:1697-1699.
56. **Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al.** Cue-Induced Cocaine Craving. Neuroanatomical Specificity for drug Users and Drug Stimuli. *Am J Psychiatry* 2000;157:1789-1798.
57. **Postle BR, Brush LN.** The neural bases of the effects of item-nonspecific proactive interference in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004;4(3):379-392.
58. **Cabeza R, Rao SM, Wagner AD, et al.** Can medial temporal lobe regions distinguish true from false? An event-related functional MRI study of veridical and illusory recognition memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98(8):4805-4810.
59. **Sperling R, Greve D, Dale A, et al.** Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002;99:455-460.
60. **Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al.** Patterns of brain activation in people at risk of Alzheimer's Disease. *The New England Journal of medicine* 2000;343:450-456.
61. **Greicius M, Srivastava G, Reiss A et al:** Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's Disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(13):4637-4642.
62. **Lee CC, Ward H, Sharbrough F, et al.** Assessment of Functional MR Imaging in Neurosurgical Planning. *AJNR* 1999;20:1511-1519.
63. **Whalley HC, Simonotto E, Flett S et al:** fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhances risk of schizophrenia. *Brain* 2004;127:478-490.
64. **Grafton ST:** Contributions of functional imaging to understanding Parkinsonian symptoms. *Current opinion in Neurobiology* 2004;14:715-719.
65. **Rodríguez R, Palmero R, Macías R y cols.** Estudio de la actividad cerebral mediante resonancia magnética funcional en el estudio de la Enfermedad de Parkinson. Memorias del V Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería, Habana 2003.
66. **Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al.** Increased amygdale response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2002;50:651-658.
67. **Parry AMM, Scott RB, Palace J, et al.** Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003;126:2750-2760.
68. **Wise RG, Rogers R, Painter D, et al.** Combining fMRI with a pharmacokinetic model to determine which brain areas activated by painful stimulation are specifically modulated by remifentanyl. *NeuroImage* 2002;165:999-1014
69. **Wu MT, Hsieh JCh, Xiong J et al:** Central Nervous Pathway for Acupuncture stimulation: Localization and Processing with Functional MR Imaging of the Brain-Preliminary Experience. *Radiology* 1999;212:133-141.