

Imágenes en Resonancia Magnética

Secuencias Especiales en Resonancia Magnética

TM.: Carla González Labbé

BOLD

“Blood Oxygenation Level Dependent”

BOLD es el nombre de la secuencia utilizada para resonancia magnética funcional o fMRI y corresponde al acrónimo de “Blood Oxygenation Level Dependent” cuya traducción al español podría corresponder a “Señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre”. Las bases de esta técnica se remontan a 1936 cuando Linus Pauling, premio nobel de química, publicó un artículo científico relacionado con las propiedades magnéticas de la hemoglobina en función de su estado de oxigenación. En él describe la naturaleza paramagnética de la hemoglobina en su estado reducido o desoxihemoglobina, y a partir de ese conocimiento y con posterioridad se desarrolló una técnica que hoy en día permite obtener imágenes a través de la diferencia de señal encontrada en tejidos con distintos aportes de sangre oxigenada.

El contraste BOLD está basado en el supuesto de que los cambios de señal observados están correlacionados con la actividad neuronal. Esto nace a raíz de una investigación a comienzos de los años 2000 en un grupo de primates a los que se sometió a estimulación electrofisiológica y a fMRI en forma simultánea cuyos resultados lograron establecer que la amplitud de la señal BOLD se correlaciona con todos los tipos de actividad eléctrica neuronal. A esta respuesta hemodinámica como efecto de una estimulación neuronal se le denominó acoplamiento neurovascular y es la base del fundamento en la que se construye la secuencia BOLD. Aplicándolo a la señal por resonancia magnética, esta actividad neuronal desencadena una serie de cambios fisiológicos que luego se traducen en la variación del tiempo de relajación transversal (T2) en conjunto con un cambio de fase de los protones presentes tanto la sangre venosa como el tejido extravascular de la sustancia gris. Ambos compartimentos participan en el modelo BOLD aceptado en la actualidad, debido a que entre ellos se expresa la mayor diferencia de densidad protónica y señal entre oxi y desoxihemoglobina.

Propiedades de la hemoglobina y contraste BOLD

La forma oxidada de la hemoglobina, la oxihemoglobina, no tiene en su conformación electrones desapareados, lo que la hace débilmente diamagnética, es decir, prácticamente no interactúa con el campo principal, en cambio, cuando libera sus dos moléculas de O₂ para convertirse en desoxihemoglobina, deja expuestos 4 electrones desapareados en torno al átomo de hierro central que ejercen un alto poder paramagnético.

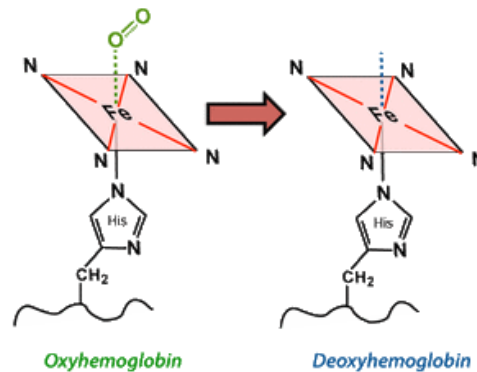
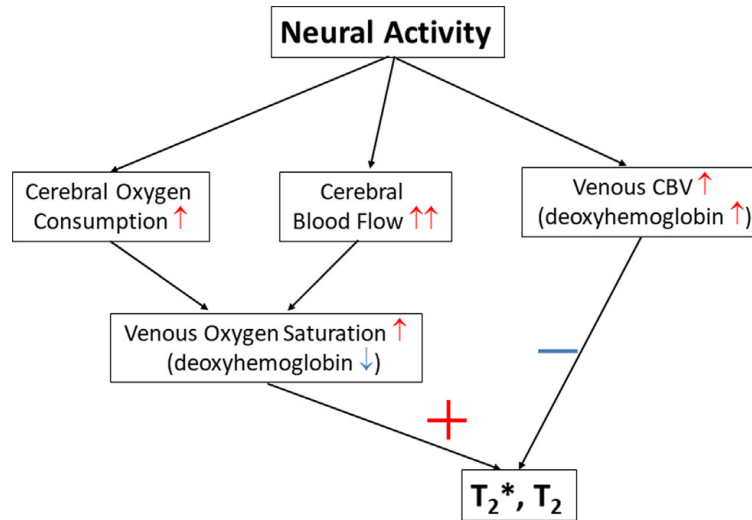


Imagen 1: Esquema de las 2 formas de hemoglobina

El flujo sanguíneo en el cerebro está controlado en forma regional (local). Su variación se traduce en un equilibrio entre el oxígeno y dióxido de carbono del tejido cortical. Cuando una región específica de la corteza se encuentra ejecutando una



actividad en respuesta a una tarea, aumenta la actividad eléctrica y metabólica, lo que también aumenta su consumo de oxígeno. Esto se traduce en un incremento de los niveles de desoxihemoglobina en el lecho. Para compensar la necesidad de un aporte de oxígeno adicional, los vasos sanguíneos que rodean el área se dilatan causando un aumento del flujo sanguíneo local. Este nuevo aporte sanguíneo es rico en oxígeno, lo que se traduce en una dilución de la concentración de la desoxihemoglobina remanente originando la señal BOLD. Desde el estímulo inicial hasta el cambio de la perfusión transcurren alrededor de 2 a 6 segundos.

Imagen 2: Esquema de generación de señal BOLD. La actividad neuronal aumenta el requerimiento metabólico de O₂ por lo que aumenta el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y el volumen sanguíneo cerebral (CBV). Dado que la respuesta de flujo sanguíneo es mayor al requerimiento de oxígeno, para evitar una disminución en la presión de O₂, el nivel de oxigenación venosa también aumenta causando menos desfase y mayor señal.

La desoxihemoglobina entonces, al ser paramagnética, causará desfases locales en su entorno, mismo efecto que ya se ha estudiado con el medio de contraste basado en gadolinio, lo que permite definirla como un tipo de contraste endógeno e intravascular. Estos desfases se traducen en una disminución de señal ya que disminuyen el tamaño del vector de magnetización (M_z), además de una pérdida en la coherencia de fases en el plano M_{xy}, lo que se manifiesta con pérdida de señal en las secuencias potenciadas en T₂^{*}, las de elección para esta técnica, que se aprecia como hipointensidad. La caída de señal tiene una magnitud que varía desde un 1% a un 5%. Por lo tanto, los tiempos de relajación T₂ y T₂^{*} del cerebro disminuyen cuando la fracción de desoxihemoglobina aumenta. Del mismo modo, las áreas con mayor concentración de oxihemoglobina van a

tener mayor señal, es decir, serán hiperintensas respecto a las áreas con mayor concentración de desoxihemoglobina.

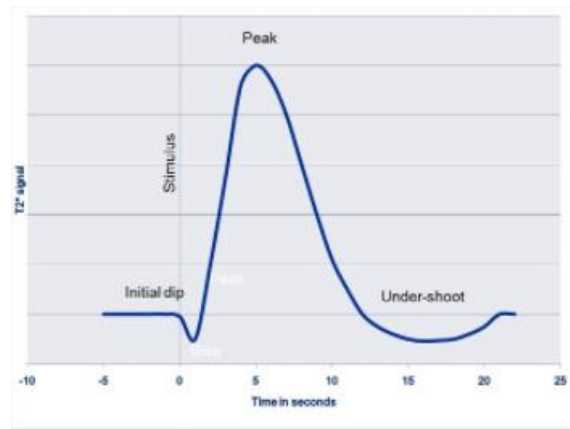


Imagen 3: Curva de señal T2* versus tiempo luego de la estimulación.

El efecto en la señal por resonancia magnética va a estar modulado por la intensidad del campo magnético principal (B_0), la secuencia de pulso seleccionada (SE o GRE) y el tiempo de eco (TE) seleccionado. La potenciación T2*, como ya es conocido, hará a la técnica susceptible a inhomogeneidades del campo determinadas por la interfaz entre hueso y aire, por productos de la descomposición de la sangre como la hemosiderina, flujos venosos rápidos o presencia de metal.

La presencia de desoxihemoglobina dentro de los eritrocitos creará distorsiones magnéticas locales (susceptibilidad magnética), dentro y alrededor de los vasos sanguíneos, lo que causará que los protones estacionarios y en movimiento en la proximidad experimenten frecuencias de precesión diferentes y en consecuencia cambios en su fase o phase shift, resultando en un acortamiento de los tiempos T2* lo que es idealmente representado con el uso de secuencias de tipo GRE con tiempos de eco que representen los tiempos T2*. El efecto es proporcional a la potencia del campo principal.

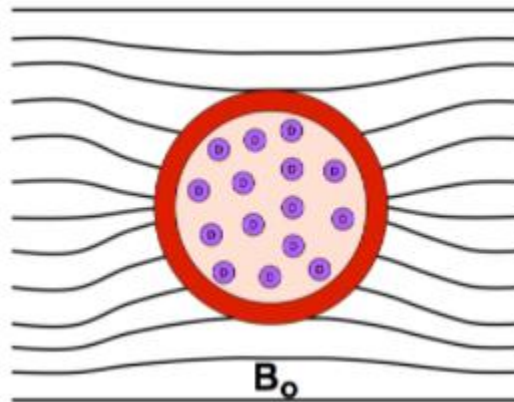


Imagen 4: Representación de desoxihemoglobina dentro de eritrocitos causando distorsión local y alrededor de un vaso.

Es importante mencionar que la distorsión local que se genera también afecta a los protones de agua que difunden dentro y alrededor de los vasos sanguíneos. Estos protones experimentan cambios aleatorios en sus frecuencias y como bien se sabe, esos desfases no se recuperan al usar secuencias GRE. Esta pérdida de señal por efecto T2 de difusión del agua se corrige en gran parte al usar secuencias de tipo SE, que disminuyen la pérdida de fase mediante el pulso de 180° aplicado en TE/2. Este efecto es más acentuado cerca de capilares que alrededor de los grandes vasos encefálicos, y aumenta en relación con la potencia del campo magnético principal, lo que fundamenta que este es el mecanismo dominante para la técnica BOLD en resonadores de 4 o más Teslas.

De modo que existen hasta el momento 4 mecanismos diferentes que producen relajación T2 y T2* para adquirir imágenes BOLD:

- Ambos componentes intra y extra vasculares cuyos pools pueden ser considerados por separado debido a que la tasa de intercambio entre ambos es más lenta que el tiempo de eco utilizado para formar la imagen.
- El efecto de difusión es importante, porque durante el tiempo estándar que toma la adquisición de una imagen BOLD con un TE de aproximadamente 50 ms, una molécula de agua difunde aproximadamente el diámetro de 4 capilares.
- La orientación de los vasos sanguíneos en relación con la dirección del campo magnético principal, ya que no se registra el efecto si se sitúan paralelos al sentido de las líneas de flujo magnético.

Una de las mayores diferencias en el mecanismo para lograr el contraste BOLD entre resonadores de 3T o menos y los de mayor teslaje usados en investigación, como de 7T, radica en la diferencia en los tiempos de relajación entre la sangre y el tejido cerebral. A una potencia de 1.5T los tiempos T2 de la sangre arterial y venosa son aproximadamente 250 y 180 ms respectivamente mientras que las sustancias blanca y gris se sitúan en el rango entre los 70 a 100 ms. En 7T los tiempos de relajación se

invierten, los tiempos T2 de la sangre se hacen extremadamente cortos en comparación a los del tejido cerebral. Por ese motivo el fundamento de la técnica cambia.

La técnica BOLD, por ser dependiente del flujo sanguíneo cerebral (CBF), posee varias limitaciones, debido a que se origina como una respuesta hemodinámica. Se teoriza que este efecto está ligeramente regulado en tejidos cerebrales sanos, pero su comportamiento puede verse afectado por envejecimiento o enfermedades, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos entre individuos. Además, el CBF es sólo un marcador indirecto de actividad, no así la estimulación cortical directa o los potenciales evocados somato sensoriales que son hoy en día los estándares de referencia para los esquemas de planeación prequirúrgica. Otras derivan del hecho que la unidad más pequeña de vasos sanguíneos posibles de estudiar es una magnitud milimétrica y no menor, que el flujo sanguíneo cerebral aumenta con un retardo respecto a la activación eléctrica generando un desfase de 2 a 6 segundos; y, por último, como la diferencia de señal capturada es tan pequeña, puede ser enmascarada por movimientos del paciente durante la adquisición.

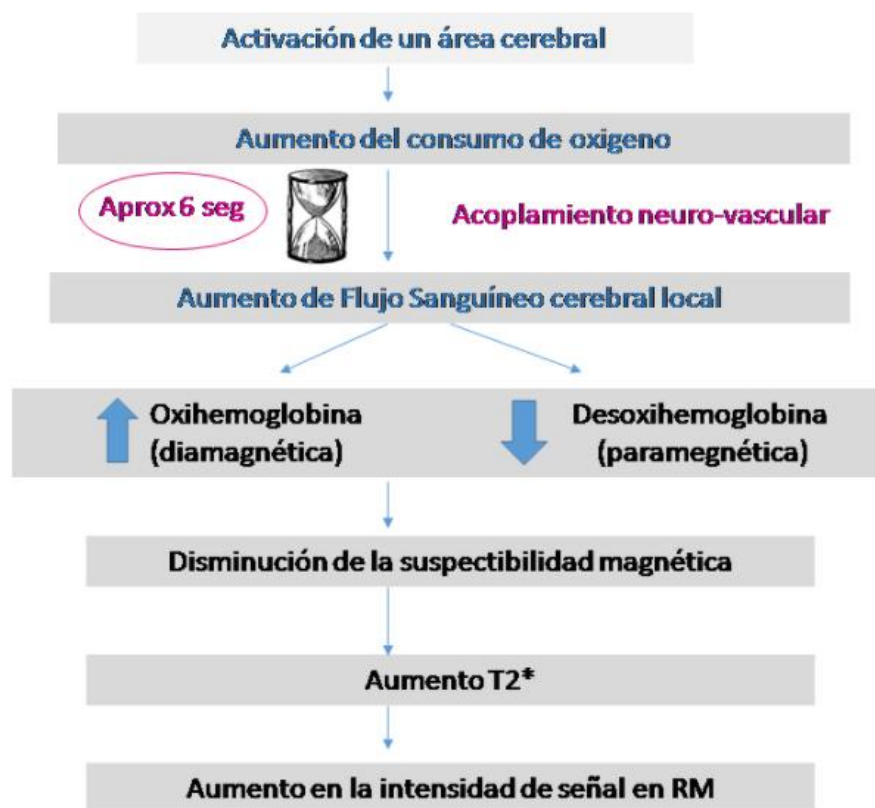


Imagen 5: Diagrama resumen de la señal obtenida por método BOLD

Etapas de un estudio de Resonancia magnética funcional

1. Diseño del estímulo

El estímulo que inicia un estudio de resonancia magnética funcional se denomina paradigma experimental o simplemente tarea, y su principal objetivo consiste en la estimulación localizada de las áreas cerebrales involucradas en un determinado proceso sensitivo, motor o cognitivo, por ejemplo, la comprensión del lenguaje, la toma de decisiones, el procesamiento de información emocional, etc. Para ello, es necesario tener un conocimiento acabado sobre las áreas cerebrales, cuál es su función y la posible relación con otras áreas asociadas en tareas más complejas para obtener una respuesta lo más dirigida y focalizada posible. Luego se puede obtener la información de interés a través de la sustracción y de una valoración cuantitativa con los siguientes métodos:

- Diseño por bloques: Consiste en alternar el estímulo o tarea con ventanas de reposo durante un determinado tiempo. Por ejemplo, solicitar al sujeto que junte su pulgar con el dedo índice y luego los separe en ventanas de aproximadamente 20 a 30 segundos para obtener activación de la corteza motora. El aspecto fundamental de este tipo de diseño es que cada bloque contiene una sola condición o tipo de estímulo/tarea. Luego para identificar las áreas cerebrales involucradas en la condición experimental se sustrae la señal obtenida durante los bloques controles (reposo) de aquella correspondiente a los bloques experimentales (estímulo). En la mayoría de los casos, este modelo busca identificar áreas motoras o de lenguaje, resolviendo de esta forma dudas prequirúrgicas muy concretas, como saber si se presenta desplazamiento de dichas regiones por la presencia de una neoplasia o determinar la lateralización del lenguaje.

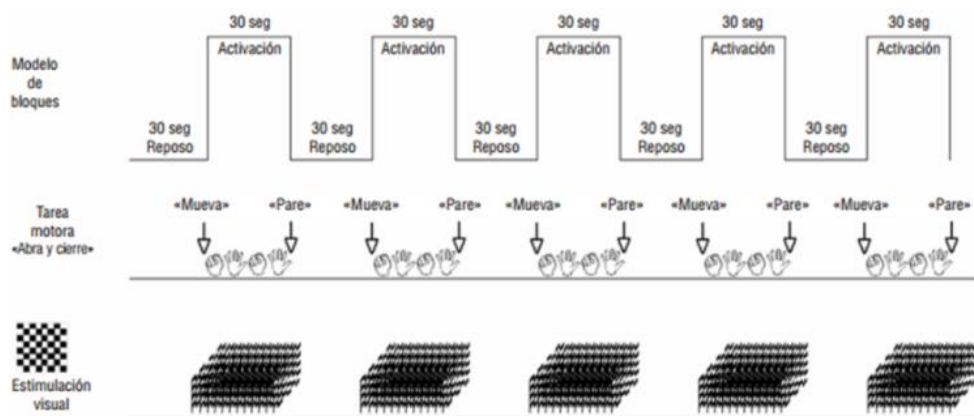


Imagen 6: Diagrama representativo del diseño de bloques

- Diseño de eventos: Las diferentes condiciones se presentan en forma aleatoria, similar al utilizado tradicionalmente en experimentos de psicología o ciencias cognitivas y tiene mucha flexibilidad. La gran ventaja de este tipo de paradigma con respecto al de bloques es que permite estudiar procesos en el que los estímulos no pueden presentarse en forma continua y repetida, por ejemplo, como se muestra en la imagen 7, mostrar una serie de símbolos y solicitar al sujeto que pulse un botón cada vez que observe una cruz, para luego construir una tabla analítica como respuesta a una hipótesis inicial. Con este método también se busca disminuir el fenómeno de habituación, es decir, la reducción de la respuesta neuronal a estímulos repetidos, u otros como la expectación y, posiblemente, la disminución de la atención.

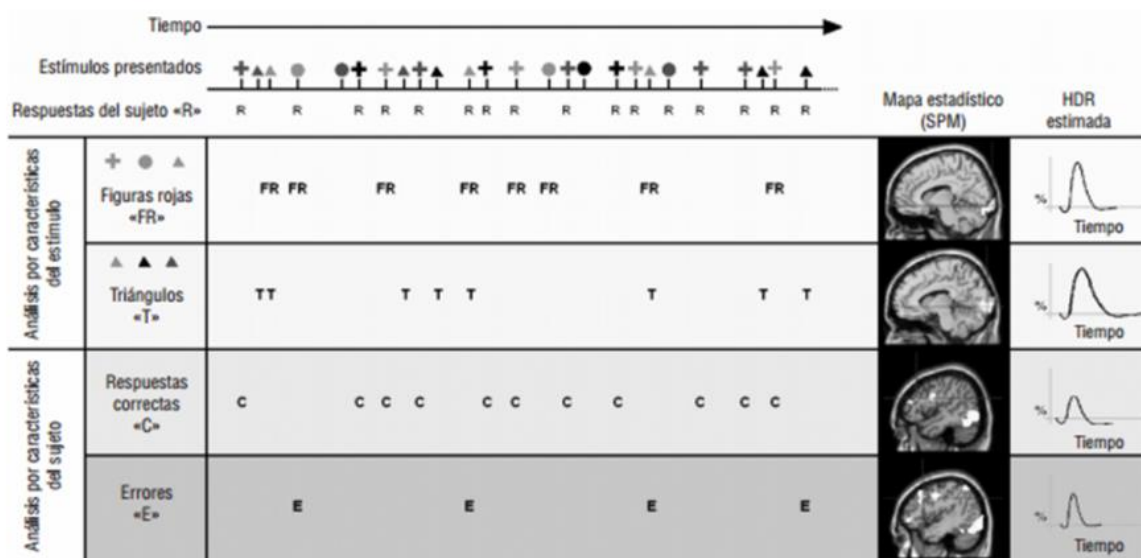


Imagen 7: Diagrama representativo del diseño de eventos en el que se aprecia un análisis de características de estímulos y del sujeto.

2. Adquisición de imágenes

Un experimento típico de RMf consiste en la adquisición de imágenes BOLD, es decir potenciadas en T2 o T2*, de todo el cerebro a intervalos fijos, con tiempos de repetición (TR) de 2 a 5 segundos. El número total de imágenes determina la duración del estudio. Si bien las imágenes obtenidas son tridimensionales, la mayoría de las secuencias funcionales consisten en la adquisición secuencial de una serie de cortes bidimensionales del orden de los 2 a los 5 mm y el volumen final asociado a cada medición se reconstruye a partir de esta serie de imágenes 2D y está compuesta por píxeles tridimensionales, o vóxeles. Por ejemplo, si adquirimos imágenes con un FOV de 24x24 cm², una matriz de 64x64 y un grosor de corte de 4 mm, obtendremos vóxeles de 3,75 x 3,75 x 4 mm³. Es importante tener en cuenta que la señal dentro de un vóxel dado es promediada, por lo que su volumen determina la máxima resolución espacial que se puede obtener. Por lo tanto, cuanto más pequeño sea el vóxel, mayor resolución espacial, mientras que con vóxeles más grandes la imagen perderá resolución. Del mismo modo, vóxeles más pequeños tendrán una menor SNR lo que podría enmascarar el aumento de señal asociado a la activación cortical.

Otro factor, estrechamente relacionado al diseño del paradigma, es el número de imágenes a adquirir (dimensión muestral). Desde un punto de vista estadístico, a mayor número de observaciones (muestras), mejores resultados se obtienen, dado que aumenta la potencia estadística. Sin embargo, esto puede incrementar considerablemente la duración del experimento, lo que resulta en la posible introducción de ruido en la señal.

3. Procesamiento y análisis de datos

El análisis de experimentos de RMf es bastante complejo debido a la gran cantidad de datos que se adquieren y el ruido presente en la señal que se obtiene. Previo a la interpretación de los resultados es necesario realizar un pre procesamiento de los datos que se divide en los 4 siguientes pasos:

- *Realineación:* Esta etapa corrige los movimientos de la cabeza del sujeto durante el estudio, con la finalidad de que cada vóxel corresponda a la misma ubicación en el cerebro en todas las imágenes.
- *Normalización:* Esta etapa es, en cierto modo, una generalización del paso anterior, en este caso permite ajustar las imágenes del sujeto a las de un patrón estandarizado (sujeto promedio), como el template MNI (cerebro de Montreal).
- *Suavizado:* Esta etapa consiste en aplicar un filtro espacial a las imágenes, típicamente siguiendo una función de Gauss tridimensional. En esencia, esto implica una homogeneización de las imágenes, lo que genera una pérdida de resolución espacial, sin embargo, es necesario a fin de eliminar las diferencias residuales en la anatomía de los sujetos.
- *Análisis estadístico:* Cada vóxel es analizado de forma independiente, la respuesta hemodinámica esperada es modelada de manera específica y sometida a un modelo de análisis de regresión (GLM o Generalized Linear Model) para estimar las relaciones entre variables.

4. Interpretación de los resultados

Una vez concluidos los procedimientos matemáticos y estadísticos que permiten la obtención de las imágenes de RMf, estas pueden ser interpretadas. Para esto se parte del conocimiento de los procesos neurofisiológicos y neurocognitivos involucrados en la tarea/estímulo y se establecen inferencias en base a lo observado en los mapas de activación obtenidos, comprobando la correlación con la respuesta hemodinámica esperada, valoración de comportamientos atípicos, dominancia hemisférica, alteraciones de la activación como desplazamiento, hipoactivación o reorganización funcional en relación a una lesión.

Limitaciones de la técnica

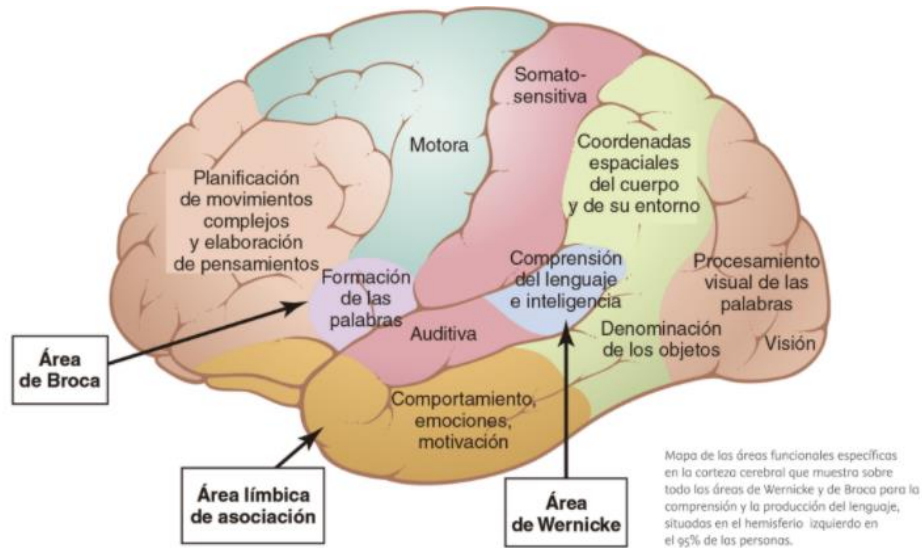
La resonancia magnética funcional, al igual que todas las técnicas de neuroimagen y electrofisiología no permite determinar causalidad, por lo que el hecho de que un área se active durante la ejecución de una tarea no implica que esa área sea indispensable para la tarea en particular. Desde esta perspectiva, las neuroimágenes ofrecen resultados complementarios a los estudios de pacientes con lesiones cerebrales, ya que estos últimos pueden demostrar que una región es necesaria para una tarea, pero no permiten obtener información sobre su funcionamiento.

Por otro lado, la variabilidad interindividual en la respuesta hemodinámica representa un problema para la correcta cuantificación de la señal BOLD y puede llevar a una interpretación errónea de la actividad neuronal. Existen diferentes mecanismos que pueden afectar el acoplamiento neurovascular y que generan diferencias entre los individuos, relacionadas con los cambios en el estado de oxigenación de la hemoglobina. Entre ellos se encuentran la isquemia cerebral crónica, la proliferación de astrocitos debido a una lesión cerebral que cause gliosis, los cambios en los canales iónicos en el músculo liso vascular debido a hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia y los efectos de medicamentos, entre muchos otros. Por ejemplo, se ha encontrado que la respuesta hemodinámica en pacientes con isquemia cerebral difiere de la de los adultos normales, lo cual trae como consecuencia el riesgo de falsos negativos en cuanto a la activación cerebral. También se han detectado cambios en la respuesta hemodinámica en relación a la edad, el consumo de drogas y el estado de salud en general. Por lo tanto, si se requiere estudiar la actividad neuronal en una población determinada, por ejemplo, en pacientes psiquiátricos, y compararlos con un grupo control, es necesario considerar que las diferencias de la respuesta hemodinámica pueden deberse al tratamiento farmacológico.

En oposición a las limitaciones, recientes estudios publicados el año 2019 han logrado no sólo individualizar el área cerebral de estímulo, sino que también independizar el nivel cortical celular estimulado a través del establecimiento de evidencia que sugiere que el incremento de señal BOLD a nivel pial se debe principalmente al volumen sanguíneo cerebral y no al drenaje de desoxihemoglobina. Estos modelos próximamente pueden ayudar a inferir la distribución espacio temporal de la actividad neuronal relacionándola con la profundidad cortical.

Áreas corticales y función

Con los años, gracias a diseños de investigación u otras circunstancias, se ha logrado determinar la función de la mayoría de las áreas de la corteza cerebral, lo que ha significado ampliar el conocimiento respecto a conductas en el mundo de la psiquiatría, planificación quirúrgica en neurocirugía o desempeño de drogas en farmacología. Las áreas más estudiadas hasta el momento son las siguientes:



1. Área motora:

- Corteza motora: Controla los músculos voluntarios de todo el cuerpo, especialmente los músculos que se encargan de los movimientos finos, tales como los del pulgar y demás dedos y los de los labios y la boca para hablar y comer y, en grado mucho menor de los movimientos finos de los pies y ortijos.
- Corteza premotora: Produce movimientos coordinados que involucran secuencias de movimientos de un músculo individual o movimientos combinados de un grupo de músculos diferentes al mismo tiempo. Es en esta área en donde se almacena gran parte del conocimiento para controlar movimientos diestros aprendidos, tales como los movimientos estereotipados para desarrollar una actividad atlética.
- Área de Broca: Controla los movimientos coordinados de la laringe y la boca para producir el habla y sólo se desarrolla en uno de los dos hemisferios cerebrales. Está ubicada en la circunvolución frontal del hemisferio izquierdo en alrededor de 19 de 20 personas, incluyendo todos los diestros y la mitad del total de zurdos.

2. Área sensitiva somatestésica:

Las sensaciones somatestésicas son aquellas provenientes del cuerpo, tales como el tacto, presión, temperatura y dolor. Esta área ocupa casi la totalidad del lóbulo parietal y está dividida en un área primaria y una secundaria.

- Primaria: Recibe las señales directamente desde los receptores sensitivos ubicados en todo el cuerpo. Puede distinguir los tipos específicos de sensación en regiones determinadas del cuerpo.
- Secundaria: Interpreta las señales sensitivas, sin distinguirlas, como una mano que está percibiendo una silla, una mesa o una pelota.

3. Área visual:

- Primaria: Detecta puntos específicos de luz y oscuridad lo mismo que orientaciones de líneas y límites. Las estimulaciones eléctricas en el área visual primaria permiten que las personas vean destellos de luz, líneas brillantes, colores u otras imágenes simples.
- Secundaria: Interpreta la información visual, por ejemplo, interpreta el significado del lenguaje escrito.

4. Área auditiva:

- Primaria: Se detectan los tonos específicos, sonoridad y otras cualidades del sonido. Las estimulaciones eléctricas en esta área permiten que el sujeto escuche un sonido simple que puede ser débil o intenso o un chirrido, pero nunca son escuchadas palabras o cualquier otro sonido inteligible.
- Secundaria: Es donde se interpreta el significado de las palabras habladas. Algunas porciones de estas áreas también son importantes para el reconocimiento de la música.

5. Área de Wernicke o centro de la comprensión de las palabras habladas para integración sensitiva:

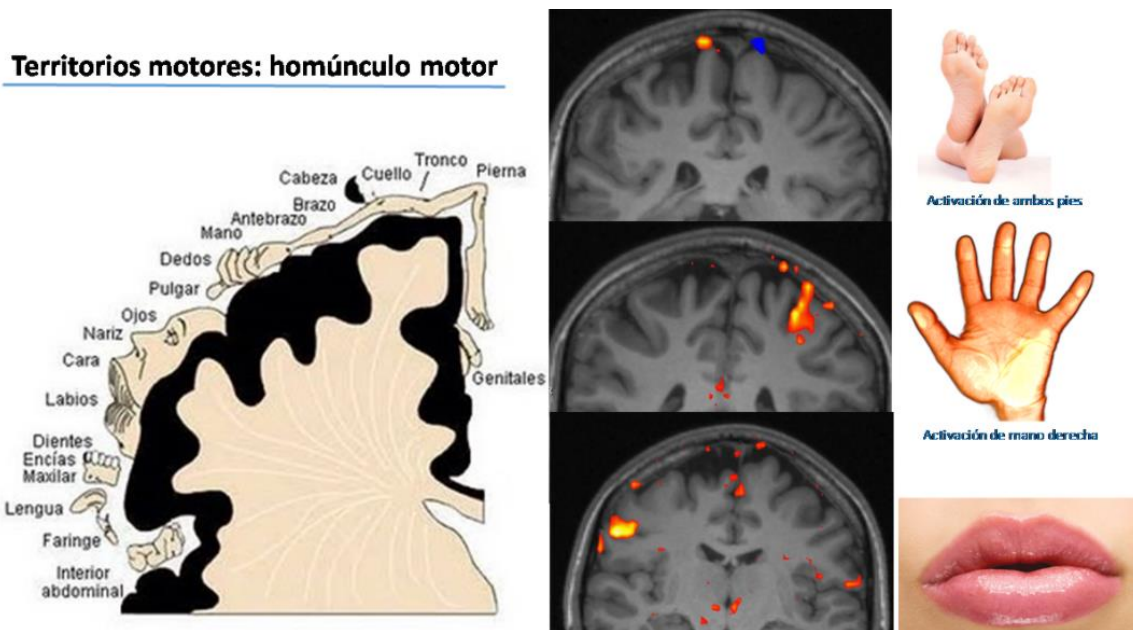
Localizada en la porción posterior del giro temporal superior del hemisferio dominante. En este lugar confluyen las señales sensitivas de los tres lóbulos sensitivos y tiene un rol fundamental en la interpretación final de los significados de prácticamente todos los tipos diferentes de información sensitiva, tales como el significado de oraciones e ideas, ya sean oídas, leídas, percibidas o, inclusive, generadas dentro del propio cerebro. En consecuencia, la destrucción de esta área del cerebro provoca la pérdida extrema de pensar. Esta área solo está bien desarrollada en uno de los dos hemisferios, generalmente en el izquierdo.

6. Área de la memoria reciente del lóbulo temporal:

Almacenamiento a corto plazo de recuerdos, los que persisten entre pocos minutos y varias semanas.

7. Área prefrontal:

Su función está menos definida que la de cualquier otra parte del cerebro. Ha sido extirpada en muchos pacientes psicóticos para rescatarlos de estados depresivos. Estas personas funcionan bastante bien sin las áreas prefrontales, sin embargo, pierden la capacidad para concentrarse por períodos prolongados y también para planificar el futuro o pensar en problemas profundos. Así, se asume que esta área es importante para la elaboración del pensamiento.



Bibliografía

- 1.- C.J. Gauthier, A.P. Fan b (Ed.). (2019). *BOLD signal physiology: Models and applications: Vol. NeuroImage 187* (Páginas 116–127). Elsevier.
- 2.- Kim, S.-G. (Ed.). (2018). *Biophysics of BOLD fMRI investigated with animal models: Vol. Journal of Magnetic Resonance 292* (Páginas 82–89). Elsevier.
- 3.- Martin Havlicek a, K. U. (Ed.). (2020). *A dynamical model of the laminar BOLD response: Vol. NeuroImage 204* (Páginas 116–209). Elsevier.
- 4.- Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (Eds.). (2012). *Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): principles and applications to Neuropsychology and Cognitive Neuroscience*. Neuropsicología Latinoamericana vol.4 no.2.