

Aplicaciones de la espectroscopía por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral

M. Pérez-Gómez^a, C. Junqué^a, J.M. Mercader^{b,c}, J. Berenguer^c

APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE STUDY OF BRAIN DISEASE

Summary. Introduction and objective. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive technique used for the neurochemical study of the brain in vivo. The aim of this work is to review the main investigations that have focused on the study of cerebral pathology. Development. Cerebral MRS studies started in 1983 but the maximum development has been in the 90's. The pathologies more investigated were Alzheimer's disease, multiple sclerosis, schizophrenia, and depression. Although several nuclei can be observed the most investigated are phosphore (P31) and hydrogen (H1). Nowadays proton MRS is the more frequently used technique. The low levels of N-acetyl-aspartate are a good indicator of neuronal loss. Their determination is complementary to the volumetric structural studies from magnetic resonance imaging. The peak of myo-inositol seems to be a neurochemical marker for the Alzheimer's disease. Conclusions. MRS have contributed to the increase of knowledge about the physiopathology of normal aging, degenerative processes, demyelinating and psychiatric diseases. Potentially can contribute to differential diagnose in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Recently it has also been opened a new research potential in the field of the pharmacological treatment effects in discrete cerebral regions. [REV NEUROL 2000; 30: 155-60] [<http://www.revneurol.com/3002/i020155.pdf>]

Key words. Cerebral metabolism. Magnetic resonance spectroscopy. Neurology. Neuropsychology. Psychiatry.

INTRODUCCIÓN

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) es una aplicación de la RM que permite el estudio del metabolismo cerebral *in vivo* y aporta información bioquímica no invasiva [1,2]. Clásicamente se ha utilizado en química para obtener información de la concentración de componentes que contienen núcleos magnéticos. Su empleo para el estudio neuroquímico del cerebro humano es muy reciente y ha surgido gracias al desarrollo de campos magnéticos uniformes y de elevada potencia [3]. En 1983 se publicaron los primeros estudios realizados con ERM de fósforo aplicados a neonatos y adultos [4,5].

Mediante la ERM se han investigado las disfunciones metabólicas de diversas alteraciones neurológicas y psiquiátricas (tumores, infartos, epilepsia, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, encefalopatía hipóxico-isquémica) [6], estados comatosos [7], así como el estudio de valores normativos de los metabolitos cerebrales en sujetos sanos [8]. Además de la enfermedad cerebral, la ERM se usa en el estudio de los procesos neoplásicos, metabolismo cardíaco, sistemas hepáticos y renales y sistema músculo-esquelético [9].

En contraste con los datos generados por la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotones simples (SPECT), técnicas que lo que realmente miden es la recaptación de glucosa o el flujo sanguíneo para realizar inferencias sobre el metabolismo energético, la ERM mide directamente los niveles cerebrales de ciertos metabolitos y proporciona una

medida cerebral del pH intracelular. La ERM es una técnica segura, no invasiva y, en consecuencia, pueden repetirse varias medidas en un mismo individuo de forma longitudinal [10].

Existen diversos núcleos identificables a través de la espectroscopía, tales como H1, P31, Li7, F19, C13, aunque en investigación de la enfermedad cerebral los más utilizados son el fósforo y el hidrógeno. La ERM del fósforo (ERM-P31) fue la primera en utilizarse; esta técnica permite la medida directa de los fosfolípidos de membrana y del metabolismo energético del fosfato de las células cerebrales [11,12]. El espectro típicamente muestra los siguientes picos: 1. Tres picos de adenosina trifosfato (ATP alfa, beta y gamma); 2. Fosfocreatina (PCr); 3. Fosfodiésteres (PDE); 4. Fosfomonoésteres (PME), y 5. Fosfato inorgánico (Pi) [13]. Los picos de PME y PDE son indicadores de síntesis de la membrana; PME es un precursor de los fosfolípidos de la membrana, mientras que los PDE proceden principalmente de productos de rotura de la membrana.

La ERM de hidrógeno o espectroscopía de protones (ERM-H1) es quizás la modalidad más utilizada debido a que muchas moléculas del cuerpo contienen hidrógeno. Los picos que se observan son: 1. Residuos N-acetil, de los cuales el N-acetil aspartato (NAA) es el máximo contribuyente, aunque también hay aportaciones del N-acetil-aspartato-glutamato (NAAG), glutamato y ácido siálico; 2. Creatina/fosfocreatina (Cr/PCr); 3. Grupos metilamino cuaternario que contienen contribuciones de colina (Cho), fosforilcolina, glicerilfosforilcolina, taurina e inosoles; 4. Mioinositol, que incluye mioinositol monofosfato y glicina; 5. Glutamato, glutamato, alanina, aspartato, ácido gamma-aminobutírico (GABA); 6. Glucosa, y 7. Lactato (Lac) [13].

El NAA es uno de los aminoácidos del cerebro más estudiados mediante esta técnica y se ha catalogado como un marcador neuronal ya que está localizado en las neuronas y se halla ausente en la glía [14-16]. La determinación de lactato es importante en estados de isquemia. La creatina y fosfocreatina indican el estado energético neuronal. La colina es un metabolito implicado en la síntesis y degradación de los constituyentes de la membrana.

La determinación del espectro se realiza en regiones más o menos extensas del cerebro. La determinación es volumétrica (referida a un determinado número de vóxeles) (Figura). Los volúmenes de interés deben tener como mínimo 1 cm³ debido a la baja concentración de los metabolitos estudiados. El volumen utilizado

Recibido: 02.06.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 06.09.99.

^a Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. ^b Departamento de Radiología y Medicina Física, Obstetricia, Ginecología y Pediatría. Universidad de Barcelona. ^c Servicio de Radiodiagnóstico. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Mercedes Pérez-Gómez. Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universitat de Barcelona. Passeig de la Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. Fax: +34 93402 1584. E-mail: mpgomez@psi.ub.es

Agradecimientos. Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS 99/0191), a la Beca de Formación de Personal Investigador de la Direcció General de Recerca de la Generalitat de Catalunya (1998 FI 00372) concedida a la Dra. Mercedes Pérez-Gómez y a la ayuda a los grupos de investigación (1997 SGR 00302) otorgada al Grupo Neuropsicología, IDIBAPS.

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

para el fósforo acostumbra a ser de 27 cm³. En general, se analizan una o dos regiones cerebrales, aunque recientemente se ha desarrollado un método de espectroscopía de protones que permite observar numerosas regiones cerebrales a la vez en elementos de 1,4 cm³ [17].

Esta revisión tiene como objetivo analizar las aplicaciones de la espectroscopía desde su introducción en el estudio del cerebro humano, con el fin de sintetizar las aportaciones y las limitaciones de esta técnica dentro del campo clínico y de la investigación en neurología y psiquiatría.

ESPECTROSCOPÍA EN NEUROLOGÍA

En el ámbito de la Neurología las tres enfermedades más investigadas mediante ERM son la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Parkinson (EP). En Neurología pediátrica, se han llevado a cabo estudios para determinar los efectos de la asfixia perinatal en los sucesivos cambios del metabolismo cerebral regional [18], así como para estudiar las bases biológicas del autismo [19].

Enfermedad de Alzheimer

En 1995, Smith et al [20] realizaron un estudio de ERM-P31 con 17 pacientes con EA leve o moderada para examinar el metabolismo del lóbulo frontal. El propósito fue contribuir a esclarecer dos hipótesis planteadas en esta enfermedad. Una de ellas proponía un defecto en el metabolismo de los fosfolípidos de membrana que daría lugar a una disfunción neuronal, la cual afectaría a las proteínas de membrana esenciales. La otra hipótesis postulaba un defecto en la generación de energía. Los autores hallaron una disminución de la razón PCr/Pi en el grupo de pacientes que correlacionó negativamente con la escala de demencia de Blessed, resultado que parece ir a favor de la hipótesis energética.

Las investigaciones sobre el proceso de envejecimiento en un cerebro normal muestran que en edad avanzada existe una disminución en PME y un aumento en PDE. Estos hallazgos se corresponderían con un descenso en la síntesis y un aumento en la descomposición de los fosfolípidos de membrana. Por el contrario, la EA está relacionada con el aumento temprano en el cerebro de PME, seguido de un incremento en PDE en fases más avanzadas [13]. Este perfil característico podría, pues, contribuir al diagnóstico diferencial entre envejecimiento normal e inicio de la EA. Aparte de la citada alteración en la síntesis de los fosfolípidos de la membrana, la ERM ha podido detectar alteración en el metabolismo energético de los fosfatos en la EA (Tabla I).

También en la línea del diagnóstico diferencial de la EA se ha estudiado el patrón de la demencia por multiinfarto. La ERM-P31

Tabla I. Estudios de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) en enfermedades neurológicas.

Enfermedad	Estudios de ERM-H1	Resultados	Estudios ERM-P31	Resultados
Alzheimer	Miller et al, 1993	↓ NAA o NA	Brown et al, 1989	↑↑ PME
	Shonk et al, 1995	Ídem	González et al, 1996	↑↑ PME/PDE
	Parnetti et al, 1996	Ídem		
	Shuff et al, 1997	Ídem		
	Parnetti et al, 1997	Ídem		
	Meyerhoff et al, 1994	↓ NAA/Cho, ↓ NAA/Cr		
	Mackay et al, 1996	Ídem		
	Miller et al, 1993	↑↑ Inos		
	Shonk et al, 1995	Ídem		
	Meyerhoff et al, 1994	↑↑ Cho/Cr		
Parkinson	Mackay et al, 1996	Ídem		
	Bowen et al, 1995	↑↑ Lac/NAA		
	Holshouser et al, 1995	↓ NAA/Cho		
Esclerosis múltiple	Ellis et al, 1997	Ídem		
	Miller et al, 1991	↓ NAA/Cr	Minderhoud et al, 1992	↑↑ PCr
	Mathews et al, 1991	Ídem		
	Koopmans et al, 1993	Ídem		
	Matthews et al, 1996	Ídem		
	Falini et al, 1998	Ídem		
	Grossman et al, 1992	↓ NAA o NA		
	Davie et al, 1997	Ídem		
	De Stefano et al, 1998	Ídem		
	Sarcheli et al, 1999	Ídem		
	Falini et al, 1998	↓ NAA/Cho, ↑↑ Inos/Cr		
	Miller et al, 1991	↑↑ Lac		
	Miller et al, 1991	↑↑ Cho/Cr		

NAA: N-acetil-aspartato; NA: N-acetil; Inos: mioinositol; Cho: colina; Cr: creatina; PCr: fosfocreatina; Lac: lactato; PME: fosfomonoésteres; PDE: fosfodiésteres.

parece definir un perfil metabólico útil para distinguir entre esta enfermedad y demencia vascular [11].

Al igual que en los trabajos con fósforo, la ERM-H1 se ha empleado como técnica útil para diferenciar la EA del envejecimiento normal y de la alteración de memoria relacionada con la edad [21].

Se ha propuesto que la ERM de protones constituye una técnica complementaria de las medidas de atrofia descritas a partir de imágenes de resonancia magnética (IRM). Así, las medidas volumétricas a partir de estudios de IRM no aportan toda la información de pérdida neuronal de una determinada estructura (p. ej., el hipocampo), ya que el volumen puede compensarse por gliosis. La determinación de NAA de esta estructura puede reflejar en mayor medida el número de neuronas restantes, ya que —como hemos indicado anteriormente— el NAA está presente en las neu-

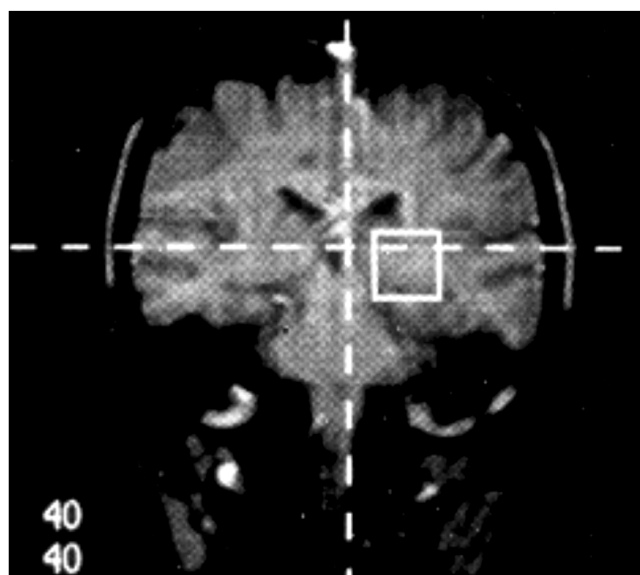
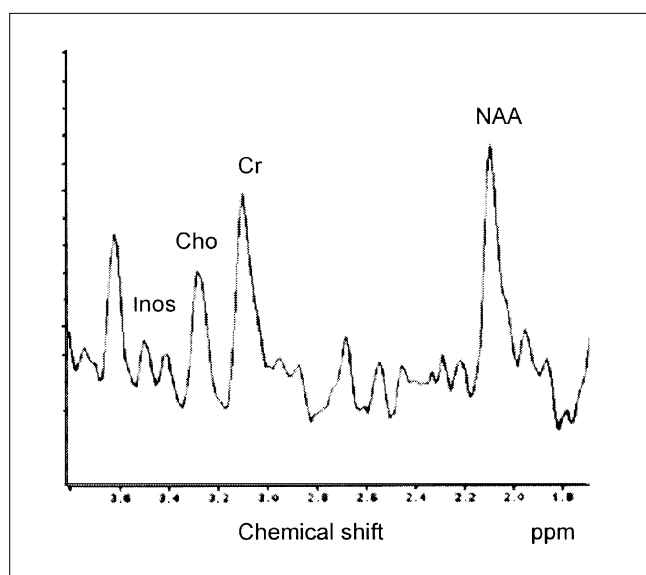


Figura. Espectro e imagen de RM de control sano que muestra la localización de un vóxel de ERM-H1 de $2 \times 2 \text{ cm}^3$ situado en los ganglios basales. (Servicio de Radiodiagnóstico. Centre de Diagnòstic per la Imatge. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona).

ronas y no en la glía. Shuff et al en 1997 [22] hallaron que la combinación de ambas medidas, IRM volumétrica y concentración de NAA del hipocampo, proporcionan mayor poder de discriminación entre EA y envejecimiento. Utilizadas ambas conjuntamente dividen el 90% de los pacientes y el 94% de los controles de forma correcta. Asimismo, mediante la ERM de protones, se ha podido constatar un incremento de la razón Cho/Cr [16,23].

El hallazgo más destacado en la EA ha sido probablemente el patrón de aumento de mioinositol (Inos) junto a la disminución de NAA [24,25]. Este incremento de Inos podría ser un marcador de la enfermedad con mayor especificidad que la disminución de NAA o de PCr.

Enfermedad de Parkinson

En esta enfermedad la mayoría de las investigaciones llevadas a cabo han utilizado el hidrógeno como núcleo de observación. La ERM ha permitido diferenciar entre los sujetos controles y los pacientes de EP no tratados farmacológicamente. Esta diferencia se ha obtenido para la proporción de NAA/Cho en el núcleo estriado [26]. La concentración de NAA/Cho podría verse afectada por la terapia de levodopa, razón por la cual se ha sugerido que esta proporción puede ser un marcador de la reversibilidad de la disfunción neuronal en el núcleo estriado. Los datos de la ERM correlacionan con la duración y gravedad de la enfermedad (puntuación de Hoehn-Yahr y *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* [27]. En el ámbito del diagnóstico diferencial, la ERM se ha utilizado para distinguir en vida la EP de otras enfermedades como la atrofia multisistémica [28] o el parkinsonismo vascular [29].

Bowen et al [30] hallaron un incremento de la razón Lac/NAA en el lóbulo occipital, hecho que interpretaron a favor de la hipótesis de que la EP es una enfermedad sistémica caracterizada por una alteración del metabolismo energético oxidativo.

Esclerosis múltiple

La espectroscopía se ha empleado para caracterizar químicamente las placas o lesiones observadas en la RM de pacientes con esta entidad. En el estudio de estas placas es frecuente el uso de material de contraste para intensificar las señales [31-34].

Se han realizado diversos trabajos con la intención de averiguar si existe alteración en la concentración de metabolitos en la sustancia blanca de apariencia normal en las IRM [35,36]. Los resultados en este sentido no son aún concluyentes.

Otros de los principales objetivos planteados en la EM han sido encontrar un perfil metabólico que diferencie las placas activas o agudas de las crónicas o irreversibles [37,38], y distinguir entre las diferentes formas de progresión de la EM [33]. Con esta finalidad, se han efectuado diversos estudios longitudinales [39,40].

El dato espectroscópico más destacado en la EM es la disminución de la intensidad del pico NAA, con un descenso de la relación NAA/Cr en estos pacientes que probablemente refleje la pérdida axonal [31,38-41]. Además, la concentración de NAA correlaciona con la gravedad clínica medida mediante la escala del estado de incapacidad ampliada (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke [35].

Por otro lado, la ERM ha permitido valorar los efectos de la medicación en los ensayos terapéuticos [42], definir diversos aspectos de la desmielinización y de la enfermedad axonal, y añadir especificidad química patológica a las lesiones observadas [43].

ESPECTROSCOPÍA EN PSIQUIATRÍA

La ERM tiene el potencial de proporcionar nuevos conocimientos en la enfermedad metabólica molecular de los trastornos psiquiátricos [44,45]. En este trabajo nos referiremos a los dos trastornos que han recibido mayor atención: la esquizofrenia y la depresión.

Esquizofrenia

La metodología de la ERM de fósforo en esta enfermedad se ha aplicado desde 1991 [12] (Tabla II). La ERM-P31 ha evidenciado alteraciones en el metabolismo energético del fosfato y de los fosfolípidos en el lóbulo frontal tanto en pacientes esquizofrénicos de primer episodio, sin medicación previa [12], como en pacientes crónicos y medicados [46-48]. Las alteraciones de los parámetros bioquímicos en el lóbulo temporal también se ha observado mediante ERM-P31 [49,50] y ERM-H1 [17,51].

Asimismo, la obtención de información *in vivo* de la bioquímica de pacientes esquizofrénicos ha contribuido a ampliar los conocimientos de las alteraciones metabólicas que subyacen a las disfunciones glutamatérgicas observadas en los estudios post mortem [52].

La ERM ha servido para comprobar la hipótesis de la asimetría metabólica en la esquizofrenia [50,53]. En 1992, Calabrese et al [50] creyeron encontrar apoyo a esta hipótesis en los lóbulos temporales de los sujetos esquizofrénicos. Además, se ha relacionado la gravedad de la enfermedad con las disfunciones metabólicas [47,50].

Los trabajos con hidrógeno han encontrado una disminución en el nivel de NAA en regiones del hipocampo y de la amígdala [53,54], así como reducciones de los niveles de NAA/Cho en ganglios basales, córtex prefrontal dorsolateral y región hipocámpica [17,55] y NAA/Cr en el hipocampo [17]. Estos hallazgos confirman la posibilidad de identificar disfunciones cerebrales regionales en la esquizofrenia. Además, este decremento de NAA sugiere una disminución en el número de neuronas o en el volumen del tejido en estas áreas. Su alteración en las regiones temporales sería coherente con la hipoplasia de estructuras límbicas en la esquizofrenia [54].

Bartha et al [56] hallaron una elevación de glutamina en el córtex prefrontal medial en pacientes esquizofrénicos no tratados que podría indicar una anomalía del ciclo de conversión de glutamina en glutamato.

La ERM ha aportado nueva evidencia a las hipótesis de hipofrontalidad contrastadas anteriormente mediante pruebas neuropsicológicas y estudios de neuroimagen funcional [12]. Respecto a las posibles regiones cerebrales implicadas en la esquizofrenia, muchos trabajos tienen la limitación metodológica de haber analizado únicamente una o dos regiones cerebrales, por lo que pueden pasar desapercibidas anomalías en otras regiones no examinadas. En este sentido, cabe decir que las alteraciones neuroquímicas en la esquizofrenia van más allá de la región prefrontal [47]. El estudio de ERM mediante la técnica de análisis multirregional ha permitido hallar reducciones significativas de NAA/Cr, NAA/Cho bilateralmente en el hipocampo y el córtex prefrontal dorsolateral. No se observaron diferencias en el resto del cerebro analizado [17].

La relación entre los hallazgos neuroquímicos y neuropsicológicos se ha estudiado muy poco. En 1994, Buckley et al [57] llevaron a cabo una investigación con 27 pacientes esquizofrénicos para estudiar los correlatos clínicos, cognitivos y de neurodesarrollo en el lóbulo frontal y temporal izquierdos mediante ERM-H1. Las variables de neurodesarrollo que se tuvieron en cuenta (complicaciones obstétricas, historia familiar de esquizofrenia y alteraciones físicas menores) no mostraron relación con los datos espectroscópicos. Las variables clínicas (puntuación de la SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*), SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*), *Premorbid Adjustment Scale* y *Morningside Rehabilitation Status Scale*) tampoco correlacionaron con las medidas de ERM. Sin embargo, diversas pruebas de memoria

Tabla II. Estudios de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) en el ámbito de la psiquiatría.

Enfermedad	Estudios de ERM-H1	Resultados	Estudios ERM-P31	Resultados
Esquizofrenia	Nasrallah et al, 1994	↓ NAA	Pettegrew et al, 1991	↓ PME
	Maier et al, 1995	Ídem	Williamson et al, 1991	Ídem
	Fujimoto et al, 1996	↓ NAA/Cho	Volz et al, 1997	↑ PME, ↑ PME/PDE
	Bertolino et al, 1996	Ídem	Pettegrew et al, 1991	↑ PDE
	Bertolino et al, 1996	↓ NAA/Cr	Deicken et al, 1994	Ídem
	Maier et al, 1995	↓ Cho, ↓ Cr	Volz et al, 1997	↓ PDE
	Fujimoto et al, 1996	↑ Cho	Pettegrew et al, 1991	↓ Pi
	Bartha et al, 1997	↑ Gln	Deicken et al, 1994	Ídem
			Williamson et al, 1991	↑ Pi
			Pettegrew et al, 1991	↑ ATP
			Calabrese et al, 1992	Ídem
			Williamson et al, 1991	↑ PCr
			Calabrese et al, 1992	Ídem
Depresión			Deicken et al, 1994	↓ PCr
			O'Callaghan et al, 1991	↑ PH
Depresión	Estudio ERM-Li7	Estudio ERM-H1	Estudio ERM-P31	
	Riedl et al, 1997	Renshaw et al, 1997	Moore et al, 1997	

NAA: N-acetil-aspartato; Cho: colina; Cr: creatina; PCr: fosfocreatina; Pi: fosfato inorgánico; Gln: glutamina; PME: fosfomonoésteres; PDE: fosfodiésteres.

correlacionaron con los niveles de creatina en el lóbulo temporal (memoria lógica I y II, reproducción visual II, *span* de dígitos, memoria verbal, memoria general y recuerdo demorado). Estos hallazgos revelaron una relación entre la disfunción de memoria y la alteración metabólica del lóbulo temporal.

Depresión

Mediante técnicas de neuroimagen estructural (tomografía computarizada (TC) y RM) se han investigado posibles anomalías cerebrales relacionadas con la depresión [58]. Los estudios realizados con neuroimagen funcional (PET y SPECT) confirman la existencia de disfunciones metabólicas en el lóbulo frontal [59,60], pero estas técnicas presentan la limitación de ser invasivas en cuanto a la utilización de isótopos radioactivos.

Diversas evidencias experimentales han sugerido que la alteración cerebral del metabolismo de la colina podría relacionarse con la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, pero hasta el desarrollo de la RM-H1 no fue posible el estudio este metabolito [61]. En los sujetos con depresión mayor también se han descrito alteraciones en el metabolismo energético del fosfato [62].

La técnica de la ERM abre un amplio campo en el estudio de la depresión, sobre todo en el ámbito de los efectos regionales del tratamiento farmacológico. Renshaw en 1997 [63] estudió la concentración de Cho/Cr en pacientes depresivos tratados con fluoxetina. Al subdividir la muestra entre los pacientes con buena o mala respuesta al tratamiento, estos autores hallaron que los de buena respuesta diferían más de los controles en la razón Cho/Cr. En sujetos normales se ha demostrado que la ingesta de colina aumenta los niveles de colina en la cabeza del caudado y putamen [64].

CONCLUSIONES

Aunque es posible obtener imágenes espectroscópicas de diversos núcleos, esencialmente se han llevado a cabo investigaciones con espectroscopía del fósforo (P31) y del hidrógeno (H1); esta última es la técnica más utilizada recientemente.

La disminución de N acetil-aspartato, tanto en valor absoluto como utilizado en relación con la colina o creatina, parece ser una medida muy sensible a las enfermedades degenerativas y desmielinizantes. La determinación de los niveles de NAA parecen reflejar la pérdida neuronal y, en cierto modo, pueden ser más sensibles a la determinación de muerte neuronal que los estudios cuantificados de IRM (de superficie o volumétricos). La razón puede ser que la gliosis reactiva corrige la pérdida volumétrica debida a muerte neuronal.

Los estudios de ERM pueden contribuir al diagnóstico diferencial entre EP, parkinsonismo vascular y la atrofia multisistémica. En la EA diversos estudios parecen coincidir en hallar valores de mioinositol elevados, que sugieren su utilización como marcadores neuroquímicos, ya que poseen valor de diagnóstico diferencial con el envejecimiento y la demencia vascular.

Los avances tecnológicos recientes suponen la posibilidad de medir varias regiones a la vez y permiten adquisiciones relativamente rápidas (unos 10 minutos); además, pueden incrementar en gran medida la utilización de esta técnica para determinar los cambios cerebrales regionales observados tras la administración de neuro o psicofármacos.

Entre las limitaciones debemos mencionar que la mayoría de los datos bioquímicos obtenidos son inespecíficos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bottomley PA. Human in vivo NMR Spectroscopy in diagnostic medicine: clinical tool or research probe? *Radiology* 1989; 170: 1-15.
- Kauppinen RA, Williams SR, Busza AL, van Bruggen N. Applications of MRS and diffusion-weighted imaging to the study of brain biochemistry and pathology. *Trends Neurosci* 1993; 16: 88-95.
- Budinger TF, Lauterbur PC. NMR technology for medical studies. *Sciences* 1984; 226: 288-98.
- Cady EB, Costello AM, Dawson MJ, et al. Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1983; 1: 1059-62.
- Bottomley PA, Hart HR, Edelstein WA, et al. NMR imaging/spectroscopy system to study both anatomy and metabolism. *Lancet* 1983; 2: 273-4.
- Cox J. Development and applications of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy. *Prog Biophys Mol Biol* 1996; 65: 45-81.
- Ricci R, Barbarella G, Musi P, Boldrini P, Trevisan P, Basaglia N. Localized proton MR spectroscopy of brain metabolism changes in vegetative patients. *Neuroradiology* 1997; 39: 313-9.
- Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hönicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993; 187: 219-27.
- Aisen AM, Chenevert TL. MR spectroscopy: clinical perspective. *Radiology* 1989; 173: 593-9.
- Minshew NJ, Pettegrew JW. Nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of cortical development. In Thatcher RW, Lyon GR, Rumsey J, Krasnegor N, eds. *Developmental neuroimaging. Mapping the development of brain and behavior*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 107-25.
- Brown GG, Levine SR, Corell JM, et al. In vivo 31P NMR profiles of Alzheimer's disease and multiple subcortical infarct dementia. *Neurology* 1989; 39: 1423-7.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, et al. Alterations in brain high energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first episode, drug-naïve schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 563-8.
- Maier M. In vivo magnetic resonance spectroscopy. Applications in psychiatry. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 299-306.
- Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1989; 13: 23-31.
- Graham SH, Meyerhoff DJ, Bayne L, Sharp FR, Weiner MW. Magnetic resonance spectroscopy of N-acetyl-aspartate in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 1994; 35: 490-4.
- Meyerhoff DJ, Mackay S, Constans JM, et al. Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1994; 36: 40-7.
- Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, et al. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multi-slice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1554-63.
- Novotny E, Ashwal S, Shevell M. Proton magnetic resonance spectroscopy: an emerging technology in pediatric research. *Pediatr Res* 1998; 44: 1-10.
- Minshew NJ, Goldstein G, Dombrowski SM, Panchalingam K, Pettegrew JW. A preliminary 31P MRS study of autism: evidence for under-synthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 762-73.
- Smith CD, Pettigrew LC, Avison MJ, et al. Frontal lobe phosphorus metabolism and neuropsychological function in aging and in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 194-201.
- Parnetti L, Lowenthal PT, Presciutti O, et al. 1H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and 99mTc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 133-8.
- Schuff N, Amend D, Ezekiel F, et al. Changes of hippocampal N-acetyl-aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology* 1997; 49: 1513-21.
- Mackay S, Meyerhoff DJ, Constans JM, Norman D, Fein G, Weiner MW. Regional gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Arch Neurol* 1996; 53: 167-74.
- Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Wolley S, Ross BD. Alzheimer's disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR Spectroscopy. *Radiology* 1993; 187: 433-7.
- Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer's disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195: 65-72.
- Holshouser BA, Komu M, Moller HE, et al. Localized proton NMR spectroscopy in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: a multicenter pilot study. *Magn Reson Med* 1995; 35: 589-94.
- Ellis CM, Lemmens G, Williams SCR, et al. Changes in putamen N-acetyl-aspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1997; 49: 438-44.
- Davie CA, Wenning GK, Barker GJ, Tofts PS, Kendall BE, Quinn N. Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995; 37: 204-10.
- Zijlmans JCM, De Koster A, van't Hof MA, Thijssen HOM, Horstink MWIM, Heerschap A. Proton magnetic resonance spectroscopy in suspected vascular ischemic parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 405-11.
- Bowen BC, Block RE, Sanchez-Ramos J, et al. Proton MR spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson's disease. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 61-8.
- Matthews PM, Pioro E, Narayanan S, et al. Assessment of lesion pathology in multiple sclerosis using quantitative MRI morphometry and magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 1996; 119: 715-22.
- Hirsch JA, Lenkinski RE, Grossman RI. MR spectroscopy in the evaluation of enhancing lesions in the brain in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1829-36.
- Falini A, Calabrese G, Filippi M, et al. Benign versus secondary-progressive multiple sclerosis: the potential role of proton MR spectroscopy in defining the nature of disability. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 223-9.
- Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, Wolinsky JS. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 56-71.
- Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH. 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 736-42.
- Sarchelli P, Presciutti O, Pelliccioli GP, et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain* 1999; 122: 513-21.
- Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1251-6.
- Miller DH, Austin SJ, Connelly A, Youl BD, Gadian DG, McDonald

- WI. Proton magnetic resonance spectroscopy of acute and chronic lesion in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 58-9.
39. Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: 76-82.
40. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998; 121: 1469-77.
41. Koopmans RA, Li DKB, Allen PS, Penn A, Paty DW. Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in vivo detection of myelin breakdown products. *Lancet* 1993; 341: 631-2.
42. Arnold DL, Wolinsky JS, Matthews PM, Falini A. The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (Suppl): S94-101.
43. Grossman RI, Lenkinski RE, Ramer KN, González-Scarano F, Cohen JA. MR proton spectroscopy in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1535-43.
44. Guze BH. Magnetic resonance spectroscopy: a technique for functional brain imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 572-4.
45. Keshavan MS, Kapur SK, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in psychiatry: potential, pitfalls, and promise. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 976-85.
46. Williamson P, Drost D, Stanley J, Carr T, Morrison S, Merskey H. Localized phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in chronic schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 578.
47. Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, et al. 31 phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 503-10.
48. Volz R, Rzanny S, Hegewald B, Preussler M, Hajek WA. 31P magnetic resonance spectroscopy in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics with a volume selective technique-preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 644-8.
49. O'Callaghan E, Redmond O, Ennis R, et al. Initial investigation of the left temporoparietal region in schizophrenia by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1149-52.
50. Calabrese G, Deicken RF, Fein G, Merrin EL, Schoenfeld F, Weiner M. 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 26-32.
51. Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille PM. In vivo proton MRS of the hippocampus/amygdala region in schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 66: 150.
52. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, et al. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1996; 22: 597-609.
53. Maier M, Ron MA, Barker GJ, Tofts PS. Proton magnetic resonance spectroscopy: an in vivo method of estimating hippocampal neuronal depletion in schizophrenia. *Psychol Med* 1995; 25: 1201-9.
54. Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille OM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 481-5.
55. Fujimoto T, Nakano T, Takano T, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 14-8.
56. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, et al. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 959-65.
57. Buckley PF, Moore C, Long H, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental and cognitive correlates. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 792-800.
58. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders. Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86-106.
59. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 768-73.
60. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 22: 607-15.
61. Stoll AL, Cohen BM, Hanin Y. Erythrocyte choline concentration in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 309-21.
62. Moore CM, Christensen JD, Lafer B, Fava M, Renshaw PF. Lower levels of nucleoside triphosphate in the basal ganglia of depressed subjects: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 116-8.
63. Renshaw PF, Lafer B, Babb SM, et al. Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 837-43.
64. Stoll AL, Renshaw PF, De Micheli E, Wurtman R, Pillay SS, Cohen BM. Choline ingestion increases the resonance of choline-containing compounds in human brain: an in vivo proton magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 170-4.

APLICACIONES DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA CEREBRAL

Resumen. Introducción y objetivo. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica no invasiva de estudio neuroquímico del cerebro in vivo. El objetivo del presente trabajo es revisar las principales investigaciones que han empleado la técnica de la ERM para el estudio de enfermedades cerebrales. Desarrollo. El uso de la ERM en el estudio del cerebro se inició en 1983 aunque su desarrollo máximo se ha producido en la década de los 90. Las entidades más investigadas han sido la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia y la depresión. Aunque es posible obtener espectros de diversos núcleos, los más utilizados son el fósforo (P31) y el hidrógeno (H1). Actualmente la técnica más utilizada es la ERM de protones. Los niveles bajos de N-acetil-aspartato parecen ser un buen indicador de pérdida neuronal. Su estudio es complementario a los estudios estructurales volumétricos mediante imágenes de resonancia magnética. El pico de mioinositol parece ser un marcador neuroquímico de la enfermedad de Alzheimer. Conclusiones. La ERM ha contribuido al incremento del conocimiento fisiopatológico del envejecimiento cerebral, los procesos neurodegenerativos, las enfermedades desmielinizantes y las enfermedades psiquiátricas. Potencialmente, puede contribuir al diagnóstico diferencial en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson. En la actualidad, abre también un potencial de investigación de los efectos del tratamiento farmacológico en regiones cerebrales concretas. [REV NEUROL 2000; 30: 155-60] [<http://www.revneurol.com/3002/i020155.pdf>]

Palabras clave. Espectroscopia por resonancia magnética. Metabolismo cerebral. Neurología. Neuropsicología. Psiquiatría.

APLICAÇÕES DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO ESTUDO DA DOENÇA CEREBRAL

Resumo. Introdução e objectivo. A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é uma técnica não invasiva de estudo neuroquímico do cérebro in vivo. O objectivo do presente trabalho é rever as principais investigações que utilizaram a técnica da ERM para o estudo de doenças cerebrais. Desenvolvimento. O uso da ERM no estudo do cérebro iniciou-se em 1983 ainda que o seu desenvolvimento máximo ocorreu na década de 90. As entidades mais investigadas foram a doença de Alzheimer, a esclerose múltipla, a esquizofrenia e a depressão. Ainda que seja possível obter espectros de diversos núcleos, os mais utilizados são o fósforo (P31) e o hidrogénio (H1). Actualmente a técnica mais utilizada é a ERM de protões. Os níveis baixos de N-acetil-aspartato parecem ser um bom indicador de perda neuronal. O seu estudo é complementar aos estudos estruturais volumétricos por meio de imagens de ressonância magnética. O pico de mioinositol parece ser o marcador neuroquímico da doença de Alzheimer. Conclusões. A ERM contribuiu para o aumento do conhecimento fisiopatológico do envelhecimento cerebral, os processos neurodegenerativos, as doenças desmielinizantes e as doenças psiquiátricas. Potencialmente pode contribuir para o diagnóstico diferencial na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson. Actualmente, abre também um potencial de investigação dos efeitos do tratamento farmacológico em regiões cerebrais concretas. [REV NEUROL 2000; 30: 155-60] [<http://www.revneurol.com/3002/i020155.pdf>]

Palavras chave. Espectroscopia por ressonância magnética. Metabolismo cerebral. Neurologia. Neuropsicologia. Psiquiatria.