



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

**“RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL EN REPOSO PARA
VALORACION DE HIPOXIA TUMORAL Y CORRELACIÓN
CON EL GRADO DE MALIGNIDAD”.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA.

PRESENTA:
DR. ALEJANDRO RODRIGUEZ OROZCO.

TUTORES: DR. ROGER CARRILLO MEZO
DR. OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ

MÉXICO, D.F.

ENERO, 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Director de Enseñanza del
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velazco Suárez”

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal
Titular del curso de Neurorradiología

Dr. Roger Carrillo Mezo
Asesor de Tesis

Dr. Oscar René Marrufo Meléndez
Asesor de Tesis

Dr. Alejandro Rodríguez Orozco
Autor

AGRADECIMIENTOS:

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi madre Elena y mi padre Alejandro Javier.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien. Por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante, pero más que nada, por su amor.

A mi hermana Luisa Fernanda por ser una hermana ejemplar que me ha demostrado con el tiempo que siempre está conmigo.

A mis amigos y compañeros, Que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación por estos dos años, y que hasta ahora, seguimos siendo amigos: en especial a Raquel Eskenazi, por demostrarme una verdadera amistad y a Oscar Marrufo y mis compañeros técnicos radiólogos por hacer más llevadera la estancia en el hospital.

Y finalmente ***A mis maestros,*** aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino, y que me ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis, en especial al Dr. Roger Carrillo, por ser un verdadero guía en la neuroradiología.

¡Gracias a ustedes!

INDICE:

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivo.....	11
Justificación.....	12
Material y método.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	13
Metodología.....	13
Consideraciones éticas.....	21
Consideraciones financieras.....	21
Resultado.....	23
Conclusión.....	27
Bibliografía.....	28

RESUMEN:

La resonancia magnética funcional en estado de reposo promete ser una técnica que ayude a determinar la actividad cerebral, y en este caso el grado de actividad celular en lesiones tumorales.

En este trabajo se pretende demostrar que la resonancia magnética funcional en estado de reposo es un estudio complementario que sugiere el grado de malignidad tumoral secundario a la hipoxia tumoral, que se presenta consecutivamente al grado de actividad celular del tumor. Se correlacionara el grado de hipoxia tumoral con el grado de malignidad tumoral determinado por patología y de esta manera corroborar que el grado de hipoxia tumoral tiene relación con el grado de malignidad.

ANTECEDENTES

HIPOXIA EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los tumores del sistema nervioso central son los cánceres más letales y resistentes al tratamiento. El promedio de supervivencia a 5 años de pacientes con tumores cerebrales primarios es de 28% para los tumores de bajo grado, aunque el promedio es alto, es dominado por pacientes con tumores de bajo grado. La tasa de supervivencia a 5 años excede el 85% de los tumores de bajo grado, mientras que menos del 5% en pacientes con neoplasias de alto grado, como el glioblastoma multiforme.

Aunque existe una gran investigación de nuevos tratamientos, existen pocos avances que van mas allá en mejoría de los que ya están reportados por la cirugía y la radioterapia.

Hay pocos avances sobre la resistencia al tratamiento debido a que el origen permanece desconocido.

La progresión de malignidad en los tumores reconoce cambios moleculares y liberación de citocinas, ambos mediados por hipoxia. Aunque se ha reportado que en tumores cerebrales humanos la presencia de baja oxigenación está basada en los valores obtenidos a través de electrodos (electrodos de Eppendorf), y se ha cuestionado su rol en la respuesta clínica. Una razón para esto es que el electrodo de Eppendorf no ha demostrado una gran diferencia entre el nivel de hipoxia y tumores de bajo y alto grado de malignidad.

Se ha encontrado que el uso clínico de agente EF5 (2-nitroimidazol), como detector de hipoxia in vivo. El EF5 administrado 24 a 48 horas precediendo la biopsia del tumor. Los tejidos obtenidos en la biopsia son congelados para análisis inmunohistoquímico o disociado para análisis citométrico. El método cuantitativo involucra el análisis de EF5 que se une al tejido humano, que permite la translación de esta unión en los niveles de tejidos y los mapas de oxigenación.

Un estudio publicado por Evans, Judy y Dumpy, reporta que la mayor parte de las células tumorales, incluyendo a los GBM, son modestamente no severamente hipóxicas.

El propósito de esos estudios con EF5 y electrodos de Eppendorf, fue asociar el grado de hipoxia con agresividad en tumores gliales cerebrales. Si la hipoxia es importante en esta enfermedad, debería estar presente al incrementar los niveles de agresión de esta enfermedad. Se probó esa hipótesis, porque es importante conocer los mecanismos por los cuales la hipoxia afecta a la biología y fisiología tumoral, lo que puede determinar que la hipoxia puede ser un blanco para administrar tratamiento.

RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL

La resonancia magnética funcional presenta un gran potencial en la evaluación prequirúrgica de las funciones cognitivas básicas motoras, lingüísticas y mnésicas. Sus resultados se basan en el denominado efecto BOLD (blood oxygenation level dependency) (Ogawa y cols., 1993), que permite ver e identificar áreas de incremento metabólico basándonos en el consumo neuronal de oxígeno, in vivo y de forma no invasiva. Las activaciones funcionales específicas se obtienen a partir de la realización de una serie de protocolos por parte del paciente. Su aplicación ha resultado útil para definir la localización anatómica de una estructura cortical a partir de su identificación funcional; definir la distancia entre una determinada función y la lesión que va a ser tratada; e identificar los efectos de la lesión en la representación cortical de la función (Sunaert y Yousry., 2001; Gaillard, 2000)

La resonancia magnética funcional (RMF) es una de las últimas técnicas de neuroimagen desarrolladas. Las primeras aplicaciones fueron llevadas a cabo por Belleveau y sus colaboradores en 1991 para demostrar que la percepción de estímulos visuales incrementaba el flujo sanguíneo en la corteza visual primaria (Rosen y cols., 1991). De los estudios realizados hasta la actualidad el 90% hacen referencia a aspectos técnicos de la RMF o investigación neuropsicológica en participantes sanos; y el 10% de las publicaciones restantes se centran en aplicaciones de la RMF para el diagnóstico y la terapia de pacientes que tienen afectaciones neurológicas, neuroquirúrgicas o psiquiátricas (Sunaert y Yousry, 2001).

Las imágenes obtenidas mediante RMF nos permiten visualizar las áreas cerebrales funcionales en la realización de una tarea específica o ante la exposición de ciertos estímulos. La visión de las áreas de activación en el cerebro se han explicado por el efecto BOLD aunque en la actualidad los principios de base para este efecto aún se siguen desarrollando (Yamamoto y Kato, 2001). Este efecto depende de diferentes factores: en el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el metabolismo neuronal y las propiedades magnéticas de la hemoglobina, lo que permite obtener una señal al someter al cerebro a un campo magnético estático de una determinada intensidad (p.e. 3Teslas).

La molécula encargada de transportar el oxígeno en la sangre es la hemoglobina. Esta molécula tiene unas propiedades magnéticas que dependen de si va ligada a oxígeno (oxihemoglobina) o no (desoxihemoglobina).

La oxihemoglobina es diamagnética, lo que la hace insensible a la resonancia magnética. Pero la desoxihemoglobina es paramagnética, lo que genera una distorsión de campo magnético en resonancia magnética. Esto hace que debido a su concentración local en los vasos sanguíneos de una región cerebral, obtengamos una señal que se ve en RMF. Esta señal es una medida relativa que se muestra negativamente relacionada con la cantidad de desoxihemoglobina. Cuando realizamos una determinada tarea una o varias áreas de nuestro cerebro se activan, lo que produce: un incremento en el FSC autorregulado en el cerebro hacia las áreas de actividad metabólica; lo que genera un aporte de oxígeno mayor al necesitado por las células, esto incrementa la concentración de oxihemoglobina y reduce la concentración relativa de desoxihemoglobina y en consecuencia incrementa la señal en relación a su concentración basal (Piñeiro y Matthews, 2000; Klose y cols., 1999; Turner y cols., 1998 ; Detre y Floyd, 2001).

El procedimiento de evaluación prequirúrgica en RMF parte de unos diseños establecidos: el diseño de bloques (del inglés “box car design”) y el diseño de activación asociada a evento (“event-related design”). Los diseños de bloque consisten en la realización de dos tareas, la tarea de activación y la tarea de control, de forma repetida en fases alternas (p.e. 30 seg.) que nos permitan obtener regiones de activación a un determinado nivel de significación (p.e. 0.001). El tiempo de duración de cada fase es igual para asegurar un muestreo equivalente para la tarea de control y las de activación. La tarea de activación es aquella que produce la activación de las áreas funcionales que queremos localizar. La tarea de control nos permite delimitar con mayor precisión las áreas funcionalmente elocuentes relacionadas con la tarea de activación en una determinada función. La elección de la tarea de activación y de control es un factor fundamental que debe ser basado en una serie de presunciones fundamentadas (Dogil y cols., 2002) como modelos cognitivos. El otro tipo de diseño de los protocolos de RMF es el diseño de activación asociada a evento (“event-related design”). En estos diseños se presentan menos estímulos, registrándose la respuesta funcional para cada uno de los estímulos durante, por ejemplo, 15 seg. Los diseños de activación por evento se basan en las propiedades temporales del efecto BOLD. El efecto tarda en producirse unos 5-7 segundos (Gaillard y cols., 2000), pero luego se mantiene durante unos 12 seg. (Dogil y cols., 2002). Sin embargo, en la evaluación prequirúrgica el diseño aplicado es fundamentalmente el de bloques.

La lógica de estas dos tareas en el diseño de bloques, está en la obtención de la imagen diferencial. Esta es la imagen final que delimita las áreas funcionalmente elocuentes. Se obtiene de restar las áreas cerebrales activadas en la tarea de control, a las activadas en la tarea de activación. Este es uno de los aspectos básicos para la identificación, pero previamente se realizan otros análisis como la corrección del movimiento en las imágenes y la correlación temporal entre la realización de la tarea y la activación de las áreas.

Las imágenes de RMF se toman por cortes más o menos amplios dependiendo del área que queramos explorar del cerebro. Esto se explica porque en la evaluación prequirúrgica el área que queremos localizar viene prefijada por la localización de la lesión. Estas áreas son las denominadas regiones de interés (RDI). Por ejemplo, de acuerdo a las posibilidades técnicas, podremos hacer doce cortes con un grosor de unos cinco centímetros. La posición de los cortes se realiza de acuerdo a unos estándares, Dependiendo del tipo de corte y la función a explorar (coronal, sagital o axial). Por ejemplo, el corte más utilizado es el corte axial, donde uno de los ejes de referencia es una recta de la parte superior de la comisura anterior a la parte inferior de la comisura posterior. A partir de aquí se extienden los planos en los que obtendremos las imágenes dependiendo de las RDI que queramos localizar.

A partir de la localización de las áreas funcionales por estos procedimientos, la RMF ha resultado útil para definir la localización anatómica de una estructura cortical a partir de identificar su función; definir la distancia entre una determinada función y la lesión que va a ser tratada; e identificar los efectos de la lesión en la representación cortical de la función (Sunaert y Yousry., 2001; Gaillard, 2000). Esta aplicación permite disminuir el riesgo de posibles déficits neurológicos tras la intervención, pudiendo planificar la intervención decidiendo aspectos como la resección total o parcial del área afectada, cuando operar, biopsia, radiación, quimioterapia o la necesidad de métodos de

estimulación cortical intraoperatorios (Sunaert y Yousry, 2001 ; Beisteiner y cols., 2000).

RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO (RMf ER)

RMf ER ha proporcionado información importante en el conocimiento del cerebro saludable y de las redes neuronales en estado de reposo y en múltiples enfermedades.

De cualquier manera, la aplicación práctica de la RMf ER en la clínica requiere la habilidad de establecer conclusiones en base al análisis de datos de distintos individuos.

Uno de los usos más comunes de la resonancia magnética funcional en reposo se ha aplicado para identificar algunas redes que son importantes para la planeación quirúrgica en pacientes con tumores cerebrales. Comparado con los métodos de análisis BOLD existentes es menos demandante para algunos pacientes con incapacidad de realizar paradigmas establecidos, como en niños pequeños, pacientes con estado mental alterado, afásicos y parafásicos, debido a que la señal BOLD es vista en estado de reposo.

Otras ventajas es de la RMf en estado de reposo sobre la RMf en actividad, es la capacidad de identificar múltiples redes simultáneamente lo que ahorra tiempo en los casos que se requieran mas información espacial y estructural.

Muchos estudios han reportado la utilidad del RMF ER basandose en la adecuada localización de áreas motoras en pacientes con distorsión sensorimotora en los cuales se toma como referencia un ROI (Region de interes) localizada en la corteza sensorimotora en el hemisferio no distorsionado para localizar la corteza sensorimotora en el hemisferio distorsionado.

Otro es la utilización de RMF ER en pacientes postoperados, donde la sospecha del edema afecta la respuesta BOLD en el lado ipsilateral del paciente. Y donde las cortezas motora y auditiva son fácilmente identificables.

Un reto para ésta técnica es la identificación del lenguaje, debido a la variabilidad de la localización y a la distorsión del tumor.

UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN REPOSO

Planeación quirúrgica en epilepsia: Aunque aun se encuentra en desarrollo, la RMF ER puede ser utilizada para la evaluación prequirúrgica en pacientes epilépticos. La mayor resolución espacial del cerebro en comparación con el electroencefalograma provee una ventaja en el mapeo de focos o redes epilépticos. Se estima que en un futuro se encuentren beneficios en la cirugía de epilepsia para valoración y pronóstico. El seguimiento de callosotomías con esta técnica ha demostrado su utilidad en seguimientos quirúrgicos.

Identificación de pacientes con enfermedad de Alzheimer: Se ha demostrado la utilidad de la RMF ER en la identificación de pacientes con Alzheimer. Un análisis gráfico de pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles demostraron alteración en los coeficientes de oxigenación en perjuicio de los pacientes. De tal manera que puede tener una precisión adecuada para detección de las diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. Además promete hacer una diferencia entre pacientes con demencia tipo Alzheimer y otros tipos de demencia como la Demencia frontotemporal.

Aplicaciones en pacientes pediátricos: Se han realizado estudios recientes para demostrar la presencia de redes neuronales inmaduras en pacientes pretérmino y en comparación con los niños de término.

Otras aplicaciones: Aunque aun se encuentra en estudio, se está tratando de demostrar la utilidad de la RMF ER en pacientes con depresión, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Puede la resonancia magnética funcional en reposo determinar el grado de hipoxia y el grado de malignidad del tumor?

HIPÓTESIS

La resonancia magnética funcional en reposo determina el grado de hipoxia y el grado de malignidad del tumor.

OBJETIVOS

Determinar si la resonancia magnética funcional en reposo mide el grado de hipoxia del tumor.

Determinar las diferencias entre los valores de la hipoxia del tejido cerebral normal y del tejido tumoral.

Determinar si existe una correlación lineal entre el grado de malignidad tumoral y la cantidad de hipoxia tumoral.

JUSTIFICACIÓN

En el INNN existe una alta incidencia de tumores gliales con pobre pronóstico y que producen una alta mortalidad, ya que la mayoría se diagnóstica en fase avanzada. Por lo tanto, es necesario contar con herramientas adecuadas como la resonancia magnética estructural y funcional, PET CT, SPECT CT entre otros, que sirvan como ayuda para poder determinar en forma adecuada el tratamiento y el pronóstico de nuestros pacientes.

El lograr identificar el grado de malignidad tumoral a través de *resonancia magnética funcional en reposo* es muy importante, ya que se trata de un método inocuo, no invasor y de rápida obtención, que permitirá al médico tratante valorar el pronóstico del paciente y brindar un manejo mas apropiado. Este estudio puede ser la base para la realización de nuevos estudios, con esta misma técnica, o bien para la implementación de otras mediciones.

Este estudio pretende demostrar en base a los hallazgos de hipoxia tumoral que es posible determinar el grado de malignidad tumoral para administrar un adecuado tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyó en el estudio de resonancia magnética funcional a pacientes con diagnóstico de tumor glial que no ha sido tratado previamente con quimioterapia, radioterapia o cirugía durante el periodo del 1ero de Junio de 2012 al 31 de Dic de 2012.

Pacientes de cualquier edad y género, que tuvieron la capacidad de permanecer en reposo, en estado de alerta y seguir las instrucciones.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Que no haya aceptado participar en el trabajo de investigación

Haber sido sometido a resección quirúrgica previa al estudio

Haber recibido quimio o radioterapia

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Paciente claustrofóbico

Estudio incompleto

Estudio con artefacto de movimiento que no haya podido ser preprocesado

METODOLOGÍA

Estudio de tipo transversal, comparativo. Se realizó el estudio de Resonancia Magnética funcional a 7 sujetos con diagnóstico de astrocitomas de diferente grado, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente, para biopsia o resección parcial o total desde Julio de 2012 a enero de 2013. Los cuales contaron con los criterios de inclusión establecidos. Entre ellos no haber sido operados, radiado o tratados con quimioterapia previamente. Se les solicitó que firmen la carta de consentimiento informado.

Se ingresó al paciente con su respectiva preparación a la sala de exploración del resonador y se colocara al paciente en decúbito dorsal en la mesa de exploración con las antenas correspondientes para la exploración neuroimagenológica.

El estudio de resonancia magnética estructural y funcional se realizó en un equipo de 1.5T (GE Healthcare) con los siguientes parámetros: TR/TE, 2375ms/40 ms; FOV, 24 cm; matriz de 64 x 64; grosor de corte de 4mm sin separación entre cortes; 28 cortes para cubrir completamente el cerebro. La imagen funcional se realizó con una resolución de 1.01 x 1.01 x 4mm³. Seguido de la adquisición de los datos funcionales, se realizó adquisición de estudio de encéfalo en protocolo normal.

Se obtuvieron secuencias convencionales y secuencia BOLD, y se procesaran en estación de trabajo y en equipo de computo con programa FSL. Se procesaron las imágenes BOLD en Estado de Reposo con el programa FSL en colaboración con el Ingeniero Biomédico, para obtener las zonas de menor o mayor oxigenación y la presencia de redes neuronales.

Se analizaron las muestras de patología y se comparó el grado de malignidad tumoral con el grado de hipoxia tumoral

Se anotaron los valores en hoja de recuperación de datos, para su análisis estadístico de hallazgos encontrados de forma descriptiva con una T de student para variables numéricas.

ADQUISICION DE LA IMAGEN EN fMRI

En todo el proceso de la IRMf no solo influyen los parámetros de adquisición de las imágenes en crudo, como puede ser el campo de visión (FOV), el grosor de corte, la separación entre cortes, también intervienen otros factores, para que esta resulte ser una imagen de calidad como, el cociente señal a ruido, resolución espacial y temporal; así como también intervienen otros parámetros en el postprocesamiento como; la realineación, el filtrado, el co-registro, el análisis estadístico y la presentación final. Cabe mencionar la importancia del diseño correcto del paradigma funcional que se aplique sobre el paciente, para estudiar una zona específica, que sin esto no tendrá ninguna utilidad la adquisición y procesamiento de las imágenes obtenidas durante un estudio de IRMf.

Cociente Señal a Ruido

Una consideración importante en la IRMf es el CSR, ya que la actividad neuronal induce cambios en la señal relativos a las fluctuaciones de la misma. El incremento de la actividad neuronal inducida en la señal de IRM y el decremento en el ruido son aspectos importantes para obtener IRMf de alta resolución ⁽¹¹⁾. La señal debido a la actividad neuronal inducida es dependiente del contraste de la imagen, así como de las técnicas para la adquisición de las imágenes empleadas para IRMf. En las imágenes obtenidas en base a T2*, el cambio en la señal inducida por la actividad puede ser descrita por:

$$\Delta SS = \rho \cdot S_{cont} TE \cdot \Delta R^*2 \cdot (-1)$$

donde P es la fracción de un voxel que está activado, S_{cont} es la intensidad de la señal durante el periodo de control, TE es el tiempo eco y ΔR^*2 es el cambio aparente en la relajación transversal en el volumen parcial. Dependiendo de la especificidad de las limitaciones espaciales para cada medición, se debe elegir la técnica de adquisición con el mayor cambio en la señal.

En IRMf los ruidos coherentes son la principal fuente de fluctuación de señal. La mayor parte de ruidos provenientes del movimiento de la cabeza, pueden ser eliminados por inmovilizadores para la misma. Los movimientos fisiológicos, principalmente originados por la respiración y pulso cardiaco, pueden ser minimizados conmutando la adquisición de datos (haciendo un “gating”, es decir, una sincronización entre las señales fisiológicas y la adquisición de las imágenes) y / o reduciendo estos ruidos por medio de pos-procesamiento de los datos.

Resolución Espacial y Temporal

Resolución espacial

La alta resolución espacial para IRMf está ligada al CSR y a la respuesta hemodinámica intrínseca. El límite intrínseco de la especificidad espacial de IRMf basado en los cambios hemodinámicos puede ser dependiente en cómo sea regulado el flujo sanguíneo cerebral. Se ha sugerido, que los cambios intrínsecos en el CBF son específicos a dominios milimétricos en áreas específicas intravasculares.

Resolución Temporal

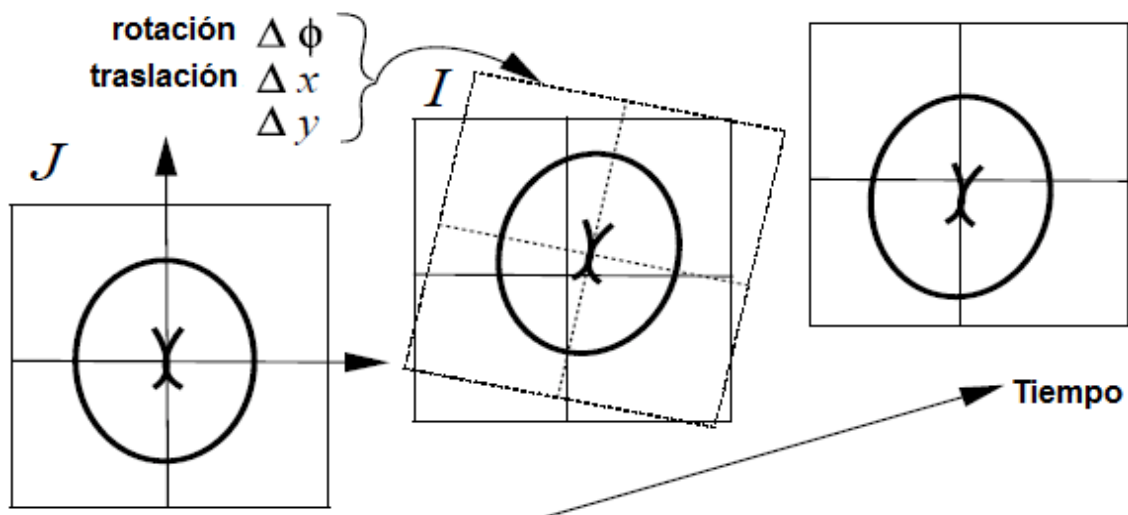
Debido a que las respuestas hemodinámicas son rápidas (milisegundos), es difícil obtener una resolución temporal alta, incluso si las imágenes se obtienen rápidamente. Normalmente, los cambios hemodinámicos se observan en señales de uno a dos segundos después de la aparición de la estimulación neuronal y alcanza su máximo en unos segundos. El tiempo exacto de la activación neuronal debida a las respuestas hemodinámicas no pueden obtenerse fácilmente, debido a que varía dependiendo de las estructuras vasculares. La cuestión importante es determinar la secuencia de las activaciones neuronales de las diferentes regiones corticales o píxeles. Si la respuesta hemodinámica fuera la misma en todas las regiones y en todos los sujetos, las actividades neuronales podrían deducirse directamente a los cursos de tiempo de IRMf. Sin embargo, esto no puede ser cierto en todas las regiones y en todos los sujetos, debido a los cambios intrínsecos en los tiempos hemodinámicos. La resolución temporal de IRMf es limitada.

PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES POR IRMf

En los datos que se realiza el análisis estadístico, no siempre se puede limpiar del todo el ruido presente. Por lo tanto es necesario realizar un preprocesamiento, o limpieza de los datos antes del análisis estadístico. Por ejemplo, en las imágenes de RM encontramos mucho ruido de fondo que no puede ser eliminado totalmente, y también debido a que este tipo de experimentos se realizan *en vivo*, existen otras variables que llegan a modificar la información en las imágenes y meter ruido, como son los movimientos del paciente.

Realineación de imágenes

El cambio en la intensidad a través del tiempo pueden ser producidos por el movimiento de la cabeza, y afecta los estudios de IRMf. Estos movimientos generalmente se presentan aún cuando el individuo esté "inmovilizado" y hay ligeros cambios de posición en el orden de milímetros. La realineación de las imágenes comprende: (a) la estimación de los parámetros de afinamiento en la transformación que minimiza las diferencias, y (b) aplicación de la transformación en las imágenes y aplicar cualquier tipo de interpolación.



La figura anterior es un ejemplo de lo que obtenemos al realizar la realineación de las imágenes funcionales. Se calcula el movimiento de translación y rotación en sus tres ejes procedimiento es importante ya que estos resultados se utilizan para la estimación del modelo y así se obtiene una mejor estimación final de las zonas de activación cerebrales.

Corregistro de las imágenes.

Básicamente lo que hace el corregistro de las imágenes es una realineación entre el promedio de las imágenes obtenidas con una imagen de mucha mejor calidad (llamada imagen estructural). Con el fin de definir el espacio de trabajo, así como aumentar la resolución para "montar" posteriormente los resultados obtenidos por el método estadístico, y diferenciar en mejor medida las estructuras que presentan alguna activación. Podemos hacer que las imágenes obtenidas para el estudio de IRMf, se escriban dentro de un espacio predefinido.

Análisis Estadístico.

El modelo más empleado, y que en este proyecto se realizó, es el llamado Modelo Lineal Generalizado (GLM por sus siglas en inglés de Generalized Linear Model). Este modelo, básicamente analiza pixel a pixel y detecta los cambios de aquellos que presentan variaciones en el tiempo y que son asociados a diferentes tareas (o estímulos) dentro de una secuencia de imágenes. Este modelo, tiene una ventaja en que el tiempo de análisis computacional es relativamente más rápido con respecto a otros y además es mucho más sencillo de programar.

Filtrado de la imagen

El ruido en los datos en IRMf pueden ser caracterizados en tres principales grupos: ruido térmico, ruido debido al sistema de adquisición, y ruido relacionado con el movimiento y el estímulo dado al sujeto de experimentación. Es por este motivo que se emplean diferentes técnicas de filtrado de ruido para tratar de eliminar la información que puede llevar a resultados erróneos.

- Filtrado espacial pasa bajas (filtro de media). El objetivo de este tipo de filtrado es suavizar la imagen. Son de gran utilidad cuando se presenta una gran cantidad de ruido y se desea eliminar. media que es un tipo de filtrado pasa bajas para imágenes.
- Filtros recursivos. Son filtros empleados para remover señales de corriente directa, así como para suprimir el ruido presentado a altas frecuencias o el suavizado de la señal. Este tipo de filtro generalmente se emplean.

Procesamiento de las imágenes de RMF ER

El enfoque analítico para la RMf-ER puede ser dividido en dos categorías. El primero se refiere al análisis de la relación funcional que pueda existir entre las distintas regiones cerebrales. Este procedimiento es usualmente referido como un análisis de conectividad funcional, para lo cual existe una correlación lineal y un análisis de componente independiente (ICA, por sus siglas en inglés –independent component analysis-), que son los dos métodos frecuentemente utilizados.

Muchos paquetes de herramientas han surgido para el análisis de conectividad, incluyendo el grupo ICA de IRMf Toolbox (GIFT), Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into independent components (MELODIC), el MATLAB Toolbox for functional connectivity y el Functional Connectivity Toolbox.

La conectividad funcional mide la similaridad o sincronización del trayecto temporal entre distintas regiones cerebrales. De cualquier manera, para estudios clínicos, el resultado de una conexión anormal entre dos o mas regiones cerebrales distintas no aporta información directa sobre cual región cerebral está alterada, como conectividad funcional y solo aborda la relación entre ambas.

Otra categoría de enfoque analítico para RMF-ER está basado en la descripción del cambio espontáneo de la señal BOLD local. Dos ejemplos son las medidas de la homogeneidad regional (ReHo) y de la amplitud de la fluctuación a baja frecuencia (ALFF, amplitude of low frequency fluctuation). Para calcular el coeficiente de concordancia de Kendall, ReHo mide la similaridad o la sincronización del curso temporal en un cluster (con 27 voxeles adyacentes en una matriz tridimensional). Para cada voxel simple, ALFF mide la magnitud de fluctuación del voxel. Así que ReHo y ALFF han sido utilizados para estudiar trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, depresión, enfermedad de Alzheimer, Demencias, enfermedad de Parkinson, epilepsia y trastorno de estrés postraumático.

La localización precisa de la actividad cerebral espontánea es crucial en el tratamiento de algunas enfermedades específicas, como en cirugía de epilepsia o en depresión para colocación de estimuladores profundos. Para este fin es conveniente y necesario una herramienta para el análisis de la RMF-ER.

Previamente, la mayoría de los procedimientos de postproceso y análisis estadístico se han implementado gratuitamente en paquetes como Statistical Parametric Mapping (SPM), Analysis of functional NeuroImaging (AFNI) y Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Software Library (FSL). Mientras tanto, existen implementaciones de análisis de datos RMF-ER que combinan varios comandos de la AFNI y FSL sin integrar una interfase gráfica para el usuario (GUI)

En ésta tesis utilizamos el FSL, que es de uso comercial libre, sistemáticamente integrado y de fácil implementación de análisis de RMF-ER.

En los principios físicos de los algoritmos, se utiliza la ecuación de correlación Pearson para calcular la conectividad funcional entre dos líneas de tiempo.

$$\rho = \frac{\sum (x_n - \bar{x})(y_n - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_n - \bar{x})^2 \sum (y_n - \bar{y})^2}}$$

Donde ρ es el coeficiente de correlación de Pearson, \bar{X} e \bar{Y} son el promedio de cursos temporales en planos de X e Y, respectivamente.

Se utilizaron unas máscaras predefinidas con un 50% de probabilidades de correlacionarse para referenciar la máscara con la imagen obtenida.

Homogeneidad Regional (ReHo). El coeficiente de concordancia de Kendall (KCC) para el curso temporal de un voxel en conjunto con los adyacentes es calculado en un voxel con la siguiente fórmula:

$$W = \frac{\sum (R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{\frac{1}{12}K^2(n^3 - n)}$$

Donde W es el número de la constante de concordancia de Kendall de un cluster, que va desde 0 a 1; R_i es la suma del rango del punto temporal; $\bar{R} = (K(n+1))/2$ es el promedio de R_i 's; K es el número de cursos temporales en un cluster medido. De ésta ecuación se obtiene un mapa individual de ReHo. Para estudios de PET, una imagen individual puede ser dividida entre el promedio de los valores de ReHo en una máscara específica, ya sea de todo el cerebro, o definida por el usuario.

Amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF). Muchos estudios sugieren que las fluctuaciones de baja frecuencia encontrados en señales BOLD RMF-ER contienen mucha información con significado y están estrechamente relacionadas con actividades neuronales espontáneas. El promedio de la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia es utilizado como un índice de magnitud para la actividad neuronal.

ALFF es definido como el promedio de la raíz cuadrada del espectro de densidad sobre una banda de baja frecuencia (usualmente de 0.01 a 0.08 Hz.). Después se obtiene un mapa individual de ALFF, como proceso estandarizado puede realizarse en el análisis de ReHo, el mapa de ALFF individuales dividido por el valor promedio de los voxeles en una máscara específica, ya sea de todo el cerebro, o definida por el usuario.

Esto sugiere que ALFF refleja la intensidad de actividad cerebral regional espontánea. De cualquier manera, esto es sensible al ruido fisiológico encontrado en algunas regiones como en las cisternas. En el momento del análisis se puede escoger en una amplitud de frecuencia específica, como en nuestro caso, que utilizamos frecuencias bajas, que oscilan de 0 a 16 Hz en 100 ciclos. Se evalúa la amplitud gráfica de los picos de la potencia y se obtiene resultado numérico.

Se encontró que para las redes neuronales existe una amplitud pronunciada del pico de potencia en frecuencias bajas, sin embargo, disminuye al incrementar la frecuencia, mientras que en las lesiones tumorales persiste el pico de potencia muy similar al inicial incluso cuando se incrementa la frecuencia.

VARIABLE	DEFINICION conceptual	Definición	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	FUENTE
GENERO	Tipo de persona determinado por sus genes	Tipo de persona determinado por su fenotipo	Dicótico nominal	Masculino y femenino	Cuestionario
EDAD	Tiempo en años que ha vivido el sujeto	Tiempo en años que ha vivido el sujeto hasta el momento del estudio	Numérica continua	Años	Cuestionario
Grado de oxigenación	Cantidad de oxígeno que tiene un tejido	Cantidad de oxígeno determinada por los valores resultantes de la secuencia BOLD	Numérica continua		
Grado de tumor (OMS)	Grado de malignidad que por número de mitosis tiene un tumor	escala de malignidad que indica el comportamiento biológico, y el pronóstico clínico medio de las entidades tumorales que tienen el mismo grado	Numérico ordinal	I II III IV Clasificación de la OMS	Resultados de Patología
Volumen tumoral	Dimensiones del tumor	Dimensiones del tumor medida en milímetros cúbicos	Numérica continua.	Mm3	Cuestionario

CONSIDERACIONES ÉTICAS

A los pacientes se les solicitó que firmen una carta de consentimiento informado en el que se les pidió que permitan utilizar la información derivada de sus casos respetando en todo momento la confidencialidad de su identidad en los escritos, presentaciones y publicaciones que deriven de éste trabajo

La RMf ER es un método que se utiliza rutinariamente y que no implica ningún riesgo para el paciente. Se realizará criterios de exclusión para aquellos pacientes que tengan marcapaso o algún elemento metálico en su cuerpo.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

El estudio de resonancia magnética estructural es un estudio de rutina, que el paciente con sospecha de tumor regularmente paga, y las secuencias BOLD convencionales se les realiza para planeación prequirúrgica, a éste nosotros le agregaremos una secuencia BOLD en reposo que dura 8 minutos de tiempo máquina y este se realizara dentro de la hora asignada a los pacientes, por lo que el paciente no tiene un incremento en el costo de su estudio prequirúrgico.

DISCUSION

Se obtuvieron imágenes estructurales en secuencias T1, T2, Flair y T1 con medio de contraste para identificar el sitio de la lesión, y relacionar con el mapa de activación gráfico de BOLD en estado de reposo.

El análisis de las imágenes obtenidas, se realizó de forma visual y gráfica, encontrándose en el procesamiento de imágenes un mapa de Amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF), y después se obtuvo un mapa individual por secciones de baja frecuencia que oscilan entre 0 y 16 Hz.

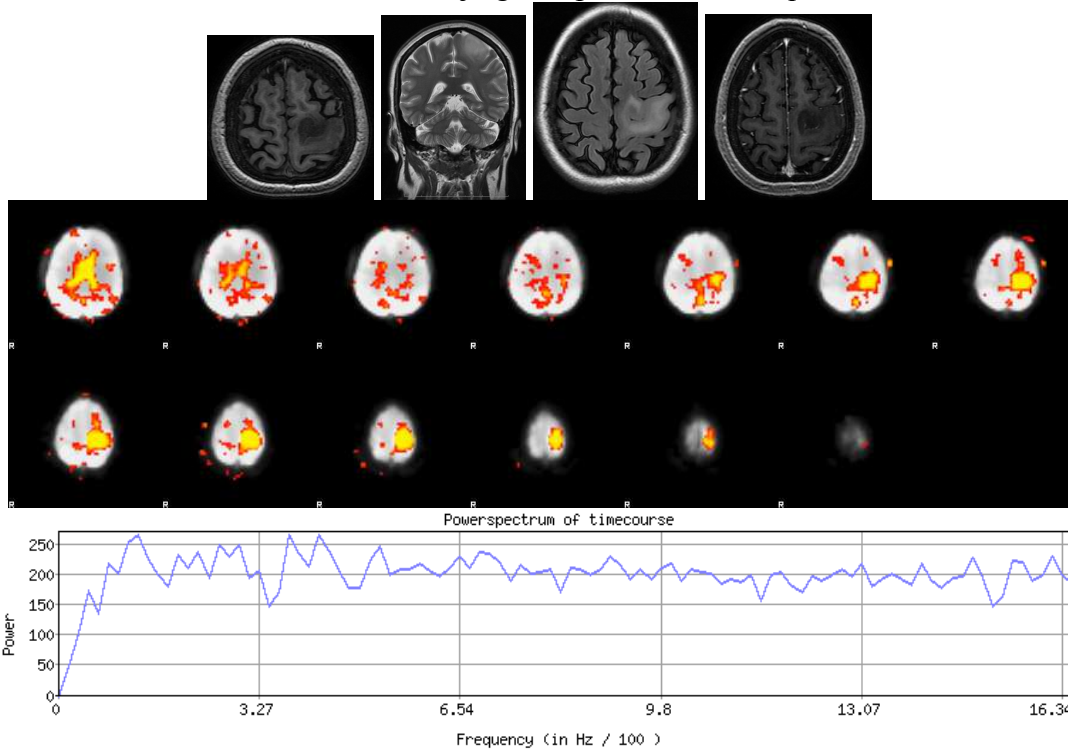
El análisis fue realizado utilizando el componente probabilístico de análisis con el programa MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Decomposition into Independent Components) Versión 3.10, parte de la biblioteca del programa FSL (FMRIB's Software Library). Después con los datos obtenidos se preprocesó con la aplicación de máscaras de voxels no cerebrales, voxels con información real y normalización de la varianza del voxel.

Los datos preprocesados fueron incluidos en proyecciones de subespacios dimensionales, utilizando el componente de análisis principal probabilístico, donde el número de proyecciones de subespacios dimensionales fue estimada utilizando la aproximación de Laplace al modelo de orden de evidencia Bayesiano, en base a la cantidad de redes neuronales detectadas, de tal manera que en algunos casos se detectaron algunas redes neuronales descritas en la literatura, en otras proyecciones se identificó a la lesión tumoral y en otros casos, se trató de artefacto por movimiento de líquido cefalorraquídeo y de movimiento sanguíneo en el sistema vascular. Los datos incluidos fueron descomprimidos en conjuntos de vectores que describen variación de señal a través del dominio temporal (periodos de tiempo) y del dominio espacial (mapas).

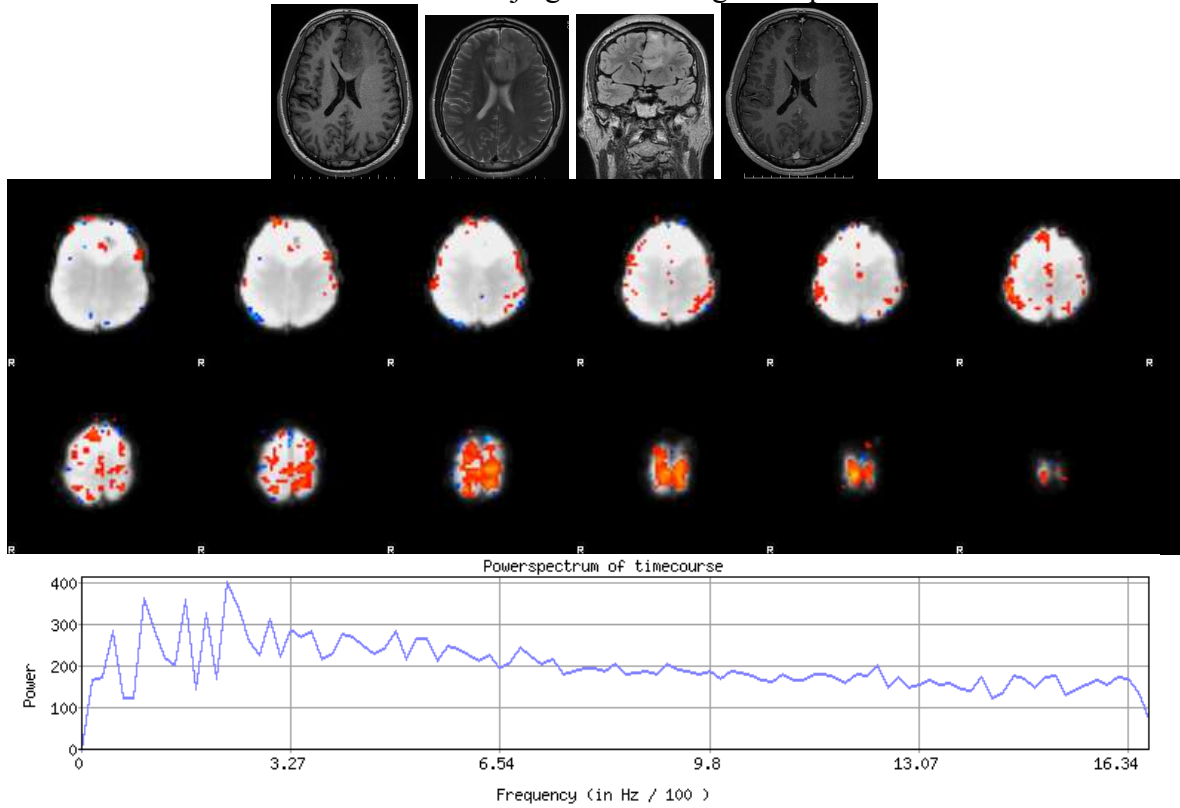
De tal manera en una de las proyecciones de subespacios de los pacientes explorados, se identificó en un mapa gráfico cerebral la actividad metabólica tumoral y en correlación con la imagen obtenida en las secuencias normales, se identificó el sitio que corresponde al tumor.

También se obtuvo una gráfica del espectro de potencia de actividad BOLD en relación con la frecuencia, donde se obtuvieron varios picos de potencia en relación con la frecuencia.

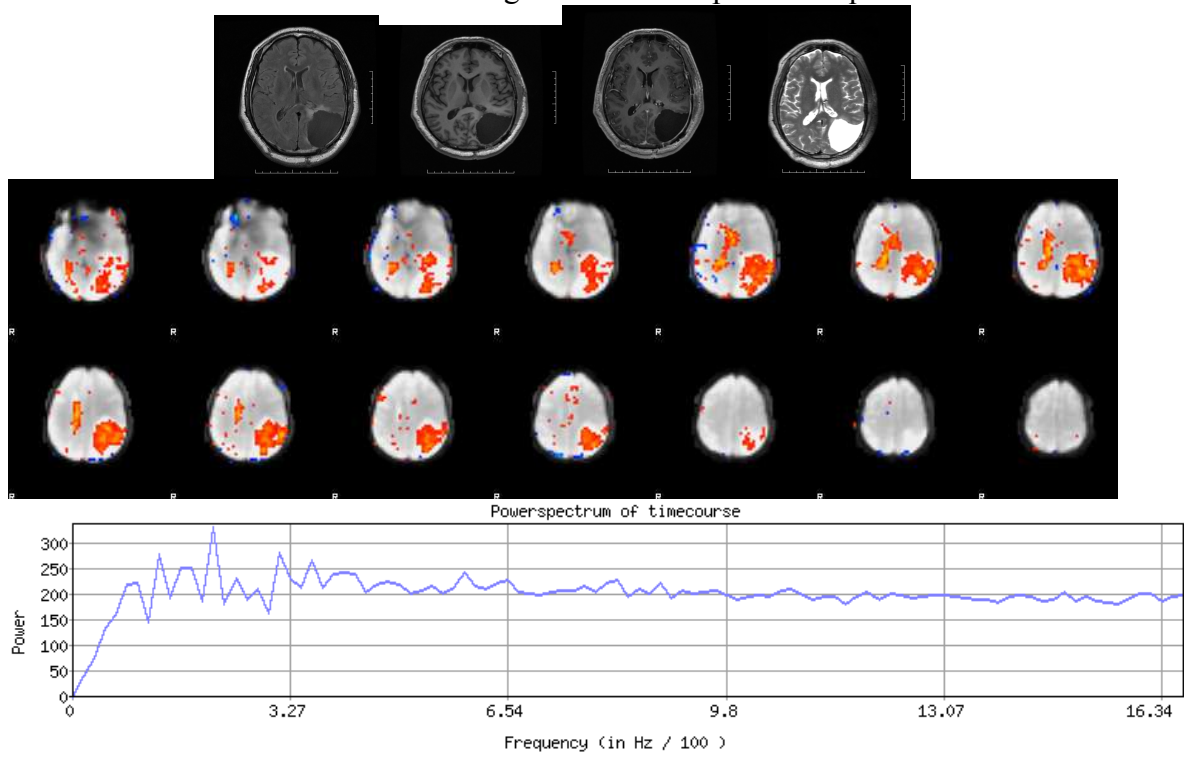
CASO 1: Glioma bajo grado pre-rolandico izquierdo



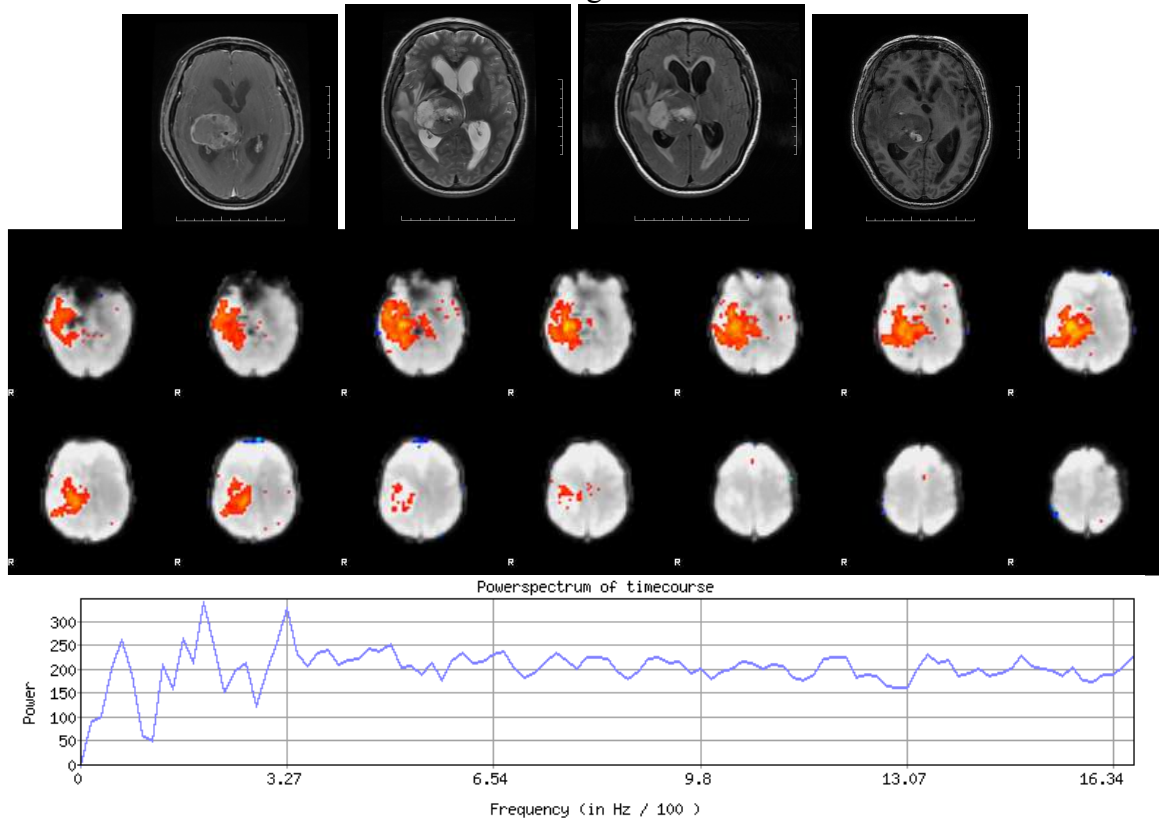
CASO 2: Glioma bajo grado del cíngulo izquierdo



CASO 3: Glioma de alto grado en lóbulo parietal izquierdo.



CASO 4: Glioma de alto grado talámico derecho



RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 7 pacientes, de lo cuales, 3 (42.9%) son del sexo femenino y 4 (57.1%) del sexo masculino.

SEXO

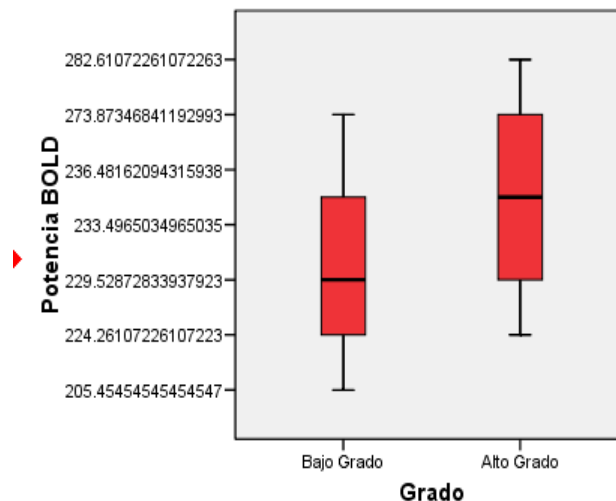
	Frecuencia	Porcentaje
Válidos		
F	3	42.9
M	4	57.1
Total	7	100.0

De los siete pacientes, 3 (42.9%) son del alto grado, y 4 (57.1%) de bajo grado

Grado Tumoral

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos		
Alto Grado	3	42.9
Bajo Grado	4	57.1
Total	7	100.0

Se trató demostrar la diferencia que existe en los cambios de potencia del BOLD en Estado de Reposo entre los tumores de bajo grado y de alto grado, sin embargo, no presentan una varianza significativa, debido a que, aunque la media se encuentra separada, el rango de amplitud se sobrepone.



CONCLUSIÓN:

Se utilizó un método de análisis de la RMf ER del encéfalo completo, por lo que el resultado puede verse afectado por artefactos de flujo del líquido cefalorraquídeo o de flujo vascular, por lo que se requiere aun el análisis solo de la zona tumoral y así poderla correlacionar con el grado tumoral y el grado de hipoxia.

Aunque no encontramos una fuerte correlación de la variación de la intensidad de señal en pacientes con tumores gliales, que no fueron tan diferentes entre grado 2 y grado 3, la mayor limitación es el número de pacientes, el grado tumoral de los gliomas, y la falta de información hemodinámica del paciente. Nuestra base de datos es pequeña, de solo 7 pacientes. Aunque histológicamente esté reportado un grado de tumor, éste no está exento de presentar varias zonas con distintos estadios tumorales que pudieran estar incluidos en la totalidad del tumor, que al momento de la biopsia no sea correlacionado en su totalidad con el grado de tumor.

Además, no contamos con medidas fisiológicas o hemodinámicas para estos tumores, de tal manera que sería prematuro tratar de relacionar la señal BOLD con la fisiopatología del tumor.

Este método da como resultado la evaluación de las diferentes redes neuronales, mostrando actividad en los tumores.

Se requiere aumentar el número de pacientes (n) de nuestro estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- BACIU M., KAHANE P., MINOTTI L., CHARNALLET A., DAVID D., LE BAS J-F. and Segebarth C. Functional. MRI assessment of the hemispheric predominance for language in epileptic patients using a simple rhyme detection task. *Epileptic Disorders*, 2001; 3(1); 117-124.
- BELLIVEAU, J. W., KENNEDY D. N. JR., MCKINSTRY, R. C., BUCHBINDER, B. R., WEISSKOPF, R. M., COHEN, M. S., et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991; 254:716-719.
- BILLINGSLEY R.L., MCANDREWS M. P., CRAWLEY A.P. AND MIKULIS D.J. Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2001; 124; 1218-1227.
- BREIER J.I., SIMOS P.G., ZOURIDAKIS G., WHELESS J.W., WILLMORE L.J., CONSTANTINOU J.E.C. MAGGIO W.W. AND PAPANICOLAOU A.C. Language dominance determined by magnetic source imaging. A comparison with the Wada procedure. *Neurology*, 1999; 53; 938-945.
- BROCKWAY JP. Two functional magnetic resonance imaging (fMRI) tasks that may replace the gold standard, Wada testing, for language lateralization while giving additional localization information. *Brain Cogn.* 2000; 43(1-3): 57-9.
- CRAMER S.C., MOORE C.I., FINKLESTEIN S.P. AND ROSEN B.R. A pilot study of somatotopic mapping after cortical infarct. *Stroke*, 2000 ; 31 ; 668-671.
- DETRE J.A. AND FLOYD T.F. Functional MRI and its applications to the clinical neurosciences. *The neuroscientist*, 2001 ; 7(1) ; 64-79.
- DOGIL G., ACKERMANN H., GRODD W., HAIDER H., KAMP H., MAYER J., RIECKER A. AND WILDGRUBER, D. The speaking brain : a tutorial introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax. *Journal of Neurolinguistics*, 2002 ; 15 ; 59-90.
- DUPONT S., VAN DE MOORTELE P.F., SAMSON S., HASBOUN D., POLINE J.B., ADAM C., LEHÉRICY S., LEBIHAN D., SAMSON Y. AND BAULAC M. Episodic memory in left temporal lobe epilepsy : a functional MRI study. *Brain*, 2000 ; 123 ; 1722-1732.
- FERNÁNDEZ G., WEYERS H., SCHRADER-BÖLSCHKE M., TENDOLKAR I., SMID H.G.O.M, TEMPELMANN C., HINRICHS H., SCHEICH H., ELGER C.E., MANGUN G.R. AND HEINZE H-J. Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus : a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 1998 ; 18(5) ; 1841-1847.
- GAILLARD D.W. Structural and functional imaging in children with partial epilepsy. *MRDD Research Review*, 2000 ; 6 ; 220-226.
- GAILLARD W.D., BOOKHEIMER S.Y. AND COHEN M. The use of fMRI in neocortical epilepsy. In *Neocortical Epilepsies. Advances in Neurology*, Vol. 84. Ed. Williamson P.D., Siegel A.M., Roberts D.W., Thadani V.M. and Gazzaniga M.S. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000
- KAREKEN D.A., LOWE M., HSING A. CHEN S., LURITO J., AND MATHEWS V. Word rhyming as a probe of hemispheric language dominance with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 2000; 13; 264-270.
- KLOSE U., ERB M., RADDI A. AND GRODD W. Functional imaging with magnetic resonance. *Electromedica*, 1999 ;67 (1) ; 27-36.
- MAGUIRE E.A., VARGHA-KHADEM F. AND MISHKIN M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain*, 2001 ; 124 ; 1156-1170.

- MCDERMOTT K.B., OJEMANN J.G., PETERSEN S.E., OLLIGER J.M., SNYDER A.Z., AKBUDAK E., CONTURO T.E. and Raichle M.E. Direct comparison of episodic encoding and retrieval of words : an event-related fMRI study. *Memory*, 1999, 7(5/6) ; 661-678.
- OGAWA S., MENON R.S., TANK D.W., KIM S-G, MERKLE H, ELLERMANN J.M. AND UGURBIL K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imagin. A comparison of signal and imaging. *Opt. Rev.*, 1993; 64; 803-812.
- PIÑEIRO R. Y MATTHEWS. Introducción a la resonancia magnética funcional. *Revista de Neurología*, 2000 ; 31 ; 983-991.
- ROSEN, B. R., BELLIVEAU, J. W., ARONEN, H. J., KENNEDY, D., BUCHBINDER, B. R., FISCHMAN, A., GRUBER, M., GLAS, J, WEISSKOPF, R. M., COHEN, M. S., et al., Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1991; 22(2):293-299.
- RYEN L, NADEL L., KEIL K., PUTNAM K., SCHNYER D., TROUARD T. AND MOSCOVITCH M. HIPPOCAMPAL complex and Retrieval of recent an dvery remote autobiographical memories: Evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *hippocampus*, 2001; 11;707-714.
- STIPPICH C., KAPFER D., HEMPEL E., BORGULYA G., BONGERS A., HEILAND S. AND SARTOR K. Robust localization of the contralateral precentral gyrus in hemiparetic patitnts using the unimpaired ipsilateral hand : a clinica functional magnetic resonance imaging protocol. *Neuroscience Letters*, 2000 ; 285 ; 155-159.
- STAUDT M., PIEPER T., GRODD W., WINKLER P., HOLTHAUSEN H. AND KRÄGELOH-MANN I. Functional MRI in a 6-year-old boy with unilateral cortical malformation : concordant representation of both hands in the unaffected hemisphere. *Neuropediatrics*, 2001 ; 32 ; 159-161.
- SUNAERT S. AND YOUSRY T.A. Clinical applications of functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging clinics of North America*, 2001 ; 11(2) ;221-236.
- TURNER R., HOWSEMAN A., REES G.E., JOSEPHS O. AND FRISTON K. Funcional magnetic resonance imaging of the human brain : data acquisition and analysis. *Exp. Brain Res*, 1998 ; 123 ; 5-12.
- VIKINGSTAD E.M., GEORGE K.P., JOHNSON A.F. AND YUE CAO. Cortical language lateralization in right handed normal subjects using functional magnetic resonance imaging. *Journal of the neurological sciences*, 2000 ;175 ; 17-27.
- YAMAMOTO T. Y KATO T. Paradoxical correlation between signal in fuctional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. *Phys. Med. Biol.* 2002; 47; 1121-1141.
- DEVAUX BC, O'FALLON JR, KELLY PJ. Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms: a retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 1993; 78:767-75
- DE COENE B, HAJANAL JV, GATEHOUSE P, ET AL. mr of the brain using fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) PULSE SECUENCES. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:1555-64 .
- BISWAL B VAN KYLEN J, HYDE J. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting state functional connectivity maps. *NMR Biomed* 1997;10:165-70
- BHATTACHARAYA P, CHEKMENEV EY, PERMAN WH, ET AL. Towards hyperpolarized C-succinate imaging of brain cancer. *J Magn Reson* 2007;186150-55
- OGAWA S. LEE TM, KAY AR, ET AL. Brain magnetic resonance with contrast dependent on blod oxygenation. *Proc Natl acad Sci USA* 1990M87: 9868-72

- KWONG KK, BELLIVEAU JW, CHESLER DA, ET AL. Dynamic magnetic resonance imaging of human activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5675-679
- TERAIE S, YOSHIDA D, KUDO K. ET AL. Contrast enhanced FLAIR imaging in combination with pre- and post-contrast magnetization transfer t1 weighted imaging: usefulness in the evaluation of brain metastases. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:479-87
- FOF MR, RAICHEL ME, Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-11
- HOLODNY AI, SCHUDLER M, LIU WC, ET AL. The effect of brain tumors on BOLD functional MR Imaging activation in the adjacent motor cortex implications for image guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 21:1415-22
- LOWE M, MOCK B, SORENSON J. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting state fluctuations. *Neuroimage* 1998;7:119-32
- KAMBA M, SUNG YW, OGAWA S. Alterations of blood oxygenation level dependent signaling by local circulatory condition. *J Magn Res Imaging* 2007; 26:1506-13
- TORNOV, WALKER S, GUPTA R ET AL. The roles of changes in deoxyhemoglobin concentration and regional cerebral blood volume in the FMRI Bold signal. *Neuroimage* 2003;19:1521-31
- YEKIN FZ, MENDELSON D. Hypoxic imaging in brain tumors. *Neuroimage clin N Am* 2002; 12:537-52
- JAIN R., ELLIKA SK, SCHULTZ LR, ET AL. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade. *AJNR Am J. Neuroradiol* 2006; 29:694-700
- LEV MH, OZSUNAR Y, HENSON JW, ET AL. Glioma tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast enhanced MR; confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:214-21
- EVANS SM, JUDE KD, DUNPHY I, ET AL. Hypoxia is important in the biology of intratumoral hypoxia. *Mol Imaging Biol* 2004;6:291-305
- ROBINSON SP, HOWE FA, GRIFFITHS JR. Noninvasive monitoring of carbonyl changes in tumor blood flow and oxygenation by functional magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:855-59.