

# Aplicación de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central

Ana Londoño, Andrés Arbeláez, José Luís Ascencio

## RESUMEN

La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) es una técnica disponible recientemente en la práctica radiológica que ofrece una valoración bioquímica, metabólica y funcional de los tejidos y complementa de una manera adecuada los estudios imaginológicos convencionales. Su uso se implementa cada día más por los radiólogos, en especial por los neurorradiólogos. La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) permite diferenciar de una manera adecuada el cerebro normal de los tejidos anormales. Ha sido utilizada en la valoración de tumores cerebrales, en su documentación y en la caracterización de los cambios metabólicos asociados con el crecimiento tumoral, el grado de malignidad, la respuesta y los efectos secundarios al tratamiento. Su uso se ha extendido actualmente a la valoración de otras patologías como alteraciones metabólicas, estudio de demencias y convulsiones, desórdenes vasculares e infarto cerebral, valoración de algunos trastornos psiquiátricos y mas recientemente en la valoración de patología cardíaca, hígado, mama y de la próstata. En el presente artículo presentamos una revisión práctica de las aplicaciones y conceptos básicos relacionados con la aplicación de la MRS en el estudio de algunas enfermedades del sistema nervioso central (*Acta Neurol Colomb 2006;22:42-54*).

**PALABRAS CLAVE:** espectroscopia por resonancia magnética, sistema nervioso central, tejido cerebral, metabolismo .

## SUMMARY

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a powerful tool which offers biochemical, functional, and metabolic information complementing that obtained from conventional imaging studies. It is now being used with increasing frequency in the clinical setting by radiologist and particularly by neuroradiologist. MRS readily distinguishes between normal and abnormal brain tissues. It may be used to obtain metabolic information from tumors which may help in the preoperative grading, staging, and in response to therapy. Other entities in which MRS may provide useful information are dementia, seizures, vascular and ischemic disease, and selected psychiatric disorders. We review the practical applications of MRS and basic concepts regarding its interpretation (*Acta Neurol Colomb 2006;22:42-54*).

## KEY WORDS:

---

## TÉCNICA

La MRS permite la determinación no invasiva de los metabolitos presentes en los tejidos, evalúa sus fluctuaciones e identifica la presencia de metabolitos indicativos de enfermedad. Las imágenes de resonancia magnética convencional (MRI) y la MRS comparten el mismo principio físico y se diferencian en la forma de procesar y presentar los datos (1,2). En la MRI la señal obtenida se usa para generar una imagen,

mientras que en MRS la señal captada se utiliza para generar un espectro de frecuencias (1).

Los átomos están rodeados por electrones que permiten uniones formando nubes. Estas nubes de electrones a su vez generan pequeños campos magnéticos a su alrededor que blindan a los átomos de cualquier campo externo (3). Dado que la estructura de las nubes de electrones es específica para cada núcleo, su efecto de blindaje también depende del medio ambiente en que se

---

**Recibido: 3/02/06. Revisado: 07/02/06. Aceptado: 17/02/06.**

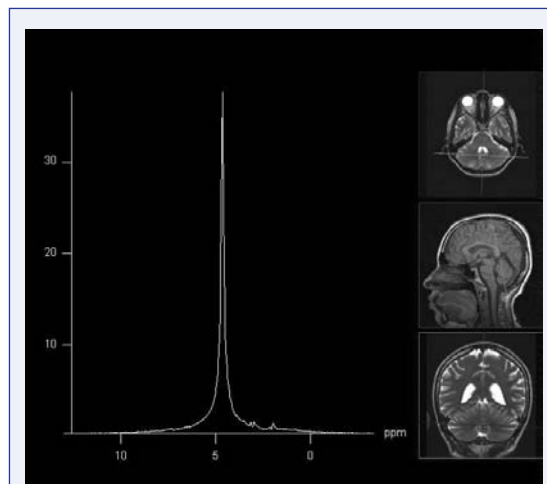
Ana Londoño, MD. Andrés Arbeláez, MD. José Luís Ascencio, MD. Departamento de Radiología, sección de neurorradiología. Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín

Correspondencia: Andrés Arbeláez, Instituto Neurológico de Antioquia. Calle 55 N 46-36, Medellín. Tel: 5132656. Fax: 5132656. Email: andres.arbelaez@rilan.org

---

encuentre el núcleo. Si tenemos en cuenta que la frecuencia de resonancia es proporcional al campo magnético al cual esta expuesto el núcleo, esto implica que la frecuencia de resonancia va a estar determinada por el campo magnético externo más el pequeño campo generado por las nubes de electrones. Esta pequeña variación de la frecuencia debido a las nubes de electrones se denomina “*chemical shift*” o desplazamiento químico. El desplazamiento químico representa un efecto muy pequeño de la frecuencia principal, usualmente expresado en partes por millón (ppm). En imágenes convencionales el desplazamiento químico es causa de artefacto, mientras que en espectroscopia representa información muy valiosa (3). El desplazamiento químico hace posible la identificación de núcleos o grupos funcionales dentro de las moléculas, lo cual permite caracterizar mediante un muestreo la estructura molecular (3).

En la aplicación de la MRS en humanos, la espectroscopia de protones (1H-MRS) (o de los núcleos de hidrógeno) y la de fósforo (31P-MRS) son de particular interés. El núcleo de hidrógeno es ideal para la espectroscopia por su abundancia en los tejidos vivos. Su desventaja principal es que la magnitud de la señal de los metabolitos es menor que la señal producida por el agua y que la producida por la grasa en caso de que esta este presente (1) (Figura 1). Además, su dispersión química es pequeña, aproximadamente 10 ppm, lo que hace necesario obtener una muy buena homogenización del campo magnético (*shimming*) y suprimir la señal del agua para garantizar un buen resultado. La señal del agua es 10.000 a 100.000 veces más grande que la de los metabolitos de interés (1,2). Por esta razón antes de iniciar el proceso de adquisición de la información debe suprimirse la señal del agua mediante el uso de un pulso de saturación, conocido como CHESS (*chemical shift selective*), utilizando una frecuencia de banda estrecha centrada en la frecuencia de resonancia del agua (1,2). Otra técnica para suprimir la señal del agua utiliza un pulso de inversión de 180 grados centrado en la resonancia del agua (1,2). En ocasiones es necesario aplicar secuencias de supresión de lípidos (grasa) los cuales producen picos grandes que pueden ocultar la presencia de metabolitos de interés como el lactato (1,2). Posterior a la supresión del agua y si es necesario



**FIGURA. 1.** GRAFICA DE ESPECTRO OBTENIDO POSTERIOR A LA SUPRESIÓN DEL AGUA MEDIANTE TÉCNICA CHESS. EL PICO DE AGUA LOCALIZADO A 4.7 PPM ES ALTO Y ESTRECHO Y A LA DERECHA DE ESTE SE OBSERVAN PICOS PEQUEÑOS QUE CORRESPONDEN A LOS METABOLITOS DE INTERES, LOS CUALES DEBEN SER MAGNIFICADOS PARA UNA ADECUADA VISUALIZACIÓN.

de los lípidos, se procede a la localización del volumen de interés.

Las técnicas de 1H-MRS incluyen el voxel único (SV-single voxel) y la multivoxel o *chemical shift imaging* (CSI), las cuales usan esquemas de selección de volumen que son basados en la técnica eco de espín (SE) o modo de adquisición con eco estimulado (STEAM) con la diferencia de que la técnica CSI utiliza gradientes de codificación de fase en una (1D CSI), dos (2D CSI) o tres (3D CSI) dimensiones (4,5). Las secuencias multivoxel requieren de tiempos de adquisición y de procesamiento mayores, aunque ofrecen la posibilidad de analizar mayores volúmenes de tejido, subdivididos en pequeños volúmenes o voxeles (4). Las ventajas de la técnica STEAM son la observación de metabolitos con tiempos de relajación T2 cortos o con efecto de acoplamiento entre núcleos de hidrógeno por tiempos de eco corto y la mayor efectividad en la saturación del agua (1,2,5). Las desventajas de esta técnica son su alta sensibilidad al movimiento, a la difusión, al efecto cuántico y la pérdida de intensidad de señal que puede ser compensada con el aumento en el número de promedios de señal (1,2,5). La técnica SE utiliza tiempos de eco más largos y permite la visualización

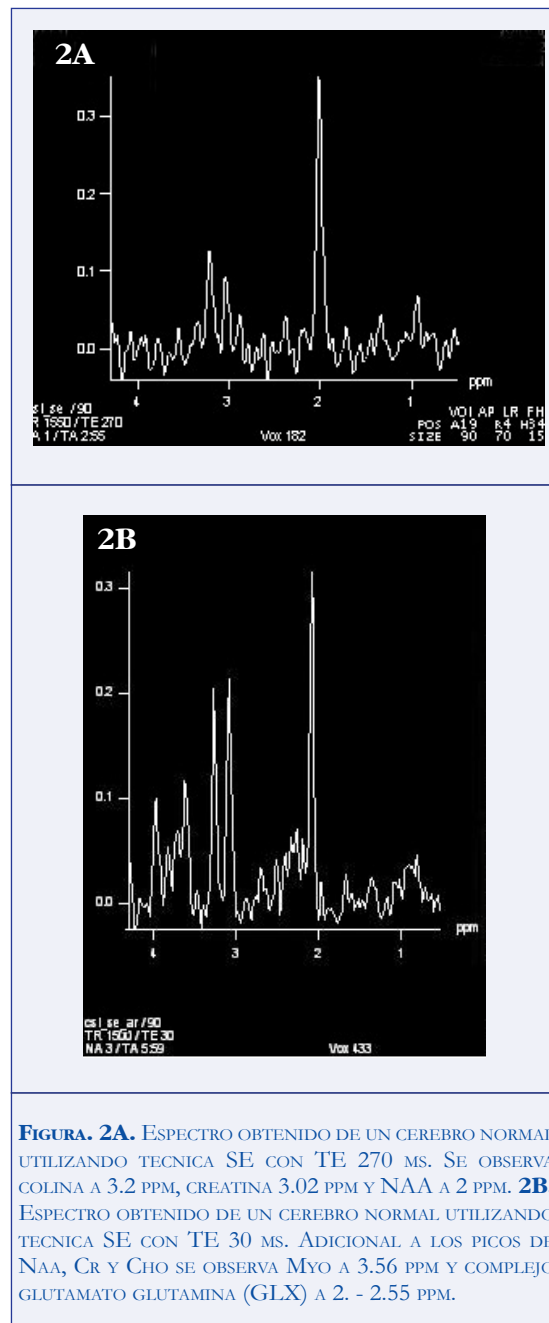
de metabolitos con tiempos de relajación más largos. Además es menos sensible al movimiento, a la difusión y al efecto cuántico (1,2,5). El uso de técnicas eco-planares (PEPSI = imagen espectroscópica ecoplanar) permite la obtención más rápida de estudios multivolumétricos y ha sido utilizada en los estudios de espectroscopia funcional (6). La elección sobre la técnica que debe ser usada depende de cada caso en particular. La técnica CSI permite evaluar la lesión y el tejido alrededor de esta en una misma sesión.

### SELECCIÓN DEL TIEMPO DE ECO

La información obtenida es dependiente del tiempo de eco utilizado (1). La evaluación usando TE variable permite controlar el contraste de T2 de los metabolitos. Los principales metabolitos observados con tiempos de eco largos (270 y 135 ms) son el N-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho), creatina (Cr), lactato y glicina (Gly) (Figura 2a). Con tiempos de eco cortos se observan metabolitos adicionales como el glutamato (Glu) y glutamina (GLX), glucosa y mio-inositol (Myo). El TE corto permite mayor visualización de metabolitos, entre ellos macromoléculas, las cuales se superponen ocasionando distorsión de la línea de base lo que hace más dispendioso el pos proceso de la información y la cuantificación de los metabolitos (1,7) (Figura 2b).

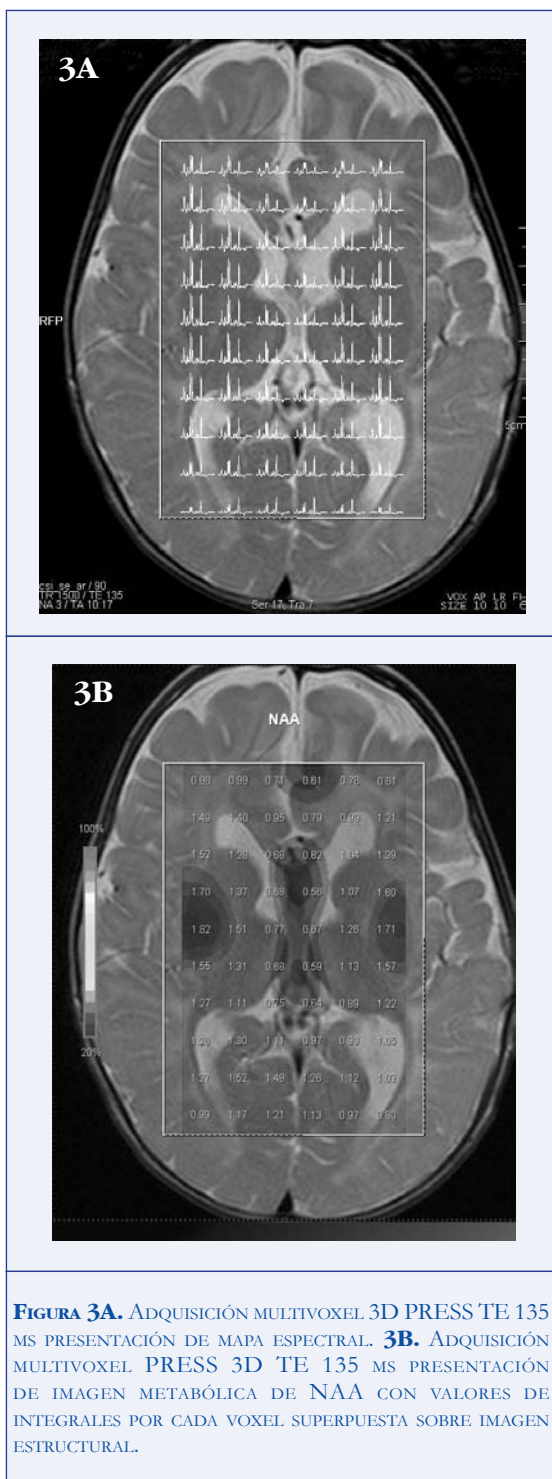
### METABOLITOS

Posterior a la excitación de los núcleos de hidrógeno viene un proceso de relajación y difusión dependiente del tiempo conocido como decaimiento de inducción libre (FID) (1,2,8). La aplicación de una transformada de Fourier a este FID en el dominio del tiempo genera espectros en el dominio de la frecuencia que pueden ser demostrados en una gráfica (1). El eje horizontal de la gráfica representa la diferencia en frecuencias o el desplazamiento químico de los diferentes metabolitos expresados en partes por millón (ppm), estas frecuencias son relativas a la frecuencia de resonancia del agua, la cual está centrada a 4,7 ppm. El eje vertical de la gráfica indica la intensidad de señal relativa de estos metabolitos (1). La información multivoxel puede ser presentada como espectros individuales,



**FIGURA. 2A.** ESPECTRO OBTENIDO DE UN CEREBRO NORMAL UTILIZANDO TECNICA SE CON TE 270 MS. SE OBSERVA COLINA A 3.2 PPM, CREATINA 3.02 PPM Y NAA A 2 PPM. **2B.** ESPECTRO OBTENIDO DE UN CEREBRO NORMAL UTILIZANDO TECNICA SE CON TE 30 MS. ADICIONAL A LOS PICOS DE NAA, CR Y CHO SE OBSERVA MYO A 3.56 PPM Y COMPLEJO GLUTAMATO GLUTAMINA (GLX) A 2. - 2.55 PPM.

como mapa espectral (Figura 3a) o como una imagen de metabolitos (Figura 3b). El valor de la integral de los picos de los metabolitos puede ser superpuesta a la imagen estructural correspondiente o a la imagen de los metabolitos. Debe tenerse en mente que por la baja concentración de los metabolitos, la resolución de las imágenes *chemical shift* es baja por lo tanto el análisis simultáneo de los espectros individuales, del



mapa espectral y de la imagen de metabolitos es deseable.

Para que los metabolitos sean visibles en la espectroscopia a 1.5 Tesla deben estar a una

concentración de 10<sup>-4</sup> y 10<sup>-3</sup> molar y no ser espines totalmente acoplados. Estas características limitan el número de metabolitos que pueden ser observados (1). Los diferentes grupos de moléculas que pueden ser observados son (1):

1. Grupos metil (CH<sub>3</sub>-) los cuales están en el rango de 0-3.5 ppm. Entre ellos están los grupos metil terminales de los ácidos grasos (0.9-1.2 ppm), el lactato (1.3 ppm), el grupo metil del N-acetil- aspartato (NAA) (2.0 ppm) y la colina (Cho) (3.2 ppm).
2. Grupos metileno (-CH<sub>2</sub>-) de los ácidos grasos (1.2-1.4 ppm), del glutamato y glutamina (2.05-2.46), ácido  $\alpha$  amino butírico (2.2-2.4 ppm), creatina (3.02 ppm) y glicina (3.55 ppm).
3. Grupos metino (H-C-OH) del alcohol encontrados en azúcares como la glucosa (3.4-3.8 ppm) o mioinositol (myo) a 3.52- 3.3.61 ppm.
4. El grupo vinil o protones olefínicos de los ácidos grasos insaturados (-C=C-H) a 5.0-5.5 ppm.

Entre los metabolitos más importantes en la práctica clínica tenemos el NAA el cual es un amino ácido libre cuya función es pobremente entendida aunque se cree que actúa como un osmolito, como una forma de depósito de aspartato y precursor del N acetil aspartato glutamato (NAAG) entre otras (9). El NAA es considerado un marcador de densidad neuronal aunque su concentración difiere entre los diferentes tipos de neuronas (10). Cambios dinámicos de la concentración neuronal de NAA indican que los niveles de NAA pueden reflejar disfunción neuronal más que pérdida (9). Por ejemplo, recuperación del NAA posterior a isquemia reversible (11), aumento de los niveles de NAA en la enfermedad de Canavan (12,13) y reducción de los niveles de NAA en esclerosis múltiple en ausencia de pérdida neuronal han sido observados (12).

La Cho es otro de los metabolitos con importancia clínica compuesto por colina libre, glicerofosfocolina (GPC) y fosforil colina (PC) (9). La Cho es un nutriente esencial obtenido de la dieta y es fundamental para la síntesis del neurotransmisor acetil colina y de fosfatidilcolina, el principal constituyente

---

de las membranas celulares (9). Los niveles de Cho reflejan el intercambio de membranas y se eleva marcadamente en procesos tumorales (8). La creatina Cr está compuesta por creatina más fosfocreatina (Pcr) y su señal es más alta en la sustancia gris que en la blanca (14,15). La Pcr actúa como un depósito de ATP (9). Aunque la Cr ha sido considerada un metabolito muy estable, razón por la cual se ha utilizado como referencia para el cálculo de las tasas de los metabolitos, debe ser usada con cautela debido al reporte de variaciones de sus niveles (7,16). El mio-inositol es un metabolito visible en TE cortos cuya función no está completamente entendida, pero se cree que es un osmolito esencial para el crecimiento celular y para el depósito de glucosa (17). El Myo se considera un marcador glial (18) y ha demostrado ser útil en la evaluación de la maduración cerebral (19). El glutamato (Glu) es el amino ácido más abundante en el cerebro y actúa como un neurotransmisor excitatorio (9). El Glu posee dos grupos metileno y un grupo metino que presentan interacciones complejas lo que da origen a un espectro complejo con baja intensidad de señal a pesar de su abundancia (9). La glicina (Gly) es un amino ácido localizado a 3.55 ppm que actúa como un neurotransmisor inhibitorio y antioxidante (9). La concentración de Gly se encuentra elevada en pacientes con hiperglicinemia (20,21) y en algunos tumores cerebrales (22,23). El lactato es el producto terminal de la glicólisis anaeróbica, normalmente presente en el tejido cerebral a muy bajas concentraciones que no son visibles a la espectroscopia (9). La presencia de lactato es indicativa de isquemia o infiltración por células altamente glicolíticas tales como los macrófagos (1). Un aumento transitorio del lactato ha sido observado después de activación cerebral e hiperventilación (24,25). El lactato se caracteriza por ser un pico doble (dupleta) a 1.31 ppm localizado por encima de la línea de base en espectros con TE 272 ms y por debajo de esta con TE alrededor de 135 ms (14).

### **INTERPRETACIÓN DE LA ESPECTROSCOPIA**

Para la interpretación de los espectros se puede recurrir al análisis cualitativo, semicuantitativo (uso de integrales y tasa de los metabolitos de

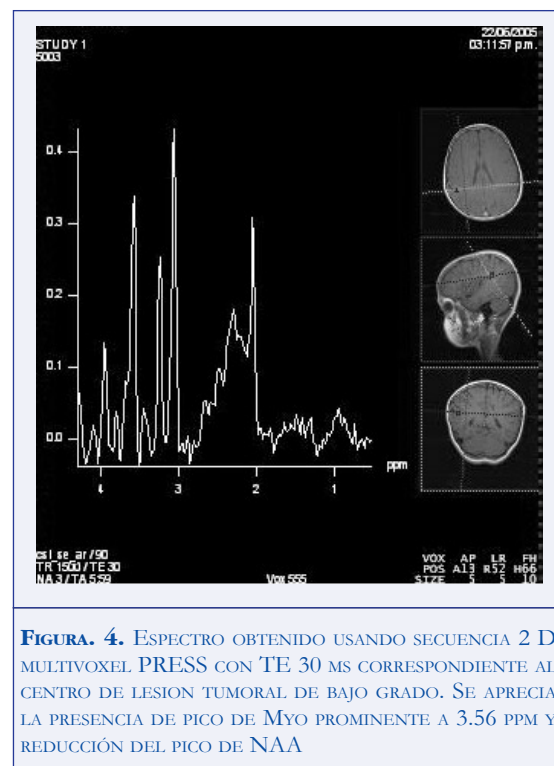
interés) o cuantitativo. El análisis cuantitativo en la práctica clínica no es práctico por el tiempo y esfuerzo necesarios en especial cuando se usa secuencias multivoxel. Requiere el uso de referencia externa o interna, y las correcciones que afectan la intensidad de los picos, tales como la carga de la antena, efectos de volumen parcial, efectos de susceptibilidad regional, tiempos de relajación y espectros ruidosos con pobre separación obtenidos a 1 y 1.5 Tesla (26). En algunas circunstancias la inspección visual o análisis cualitativo puede proporcionar la respuesta clínica. El análisis semicuantitativo es el más utilizado mediante la comparación de las integrales o tasas de los metabolitos del tejido patológico versus el tejido de apariencia normal contralateral o de tejido idéntico en voluntarios sanos (26). Es importante tener en cuenta la variabilidad de los metabolitos normales según localización, edad y TE utilizado (7). Para la interpretación de los hallazgos anormales se requiere del conocimiento de la espectroscopia cerebral normal. En un espectro normal adquirido con TE largo, el pico predominante corresponde al NAA. El segundo pico más grande es el de Cho, la Cr se localiza entre los dos anteriores (1,2,8). En un espectro adquirido con TE corto continua visualizándose los picos de NAA, Cho y Cr, sin embargo el pico de Cho puede ser menor que el de Cr (7).

### **EVALUACIÓN DE TUMORES CEREBRALES**

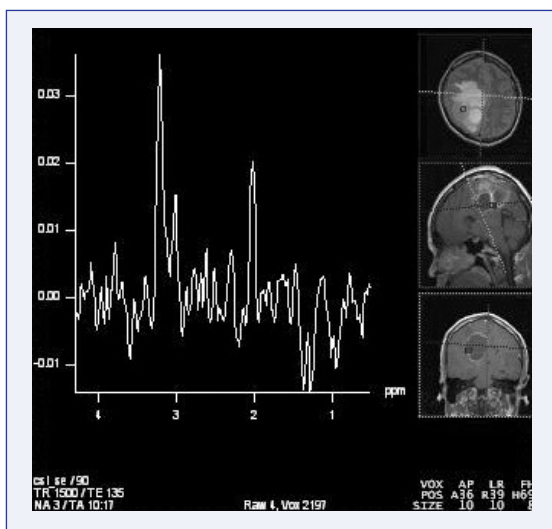
Los astrocitomas son los tumores más frecuentes en adultos y niños y representan el 60% de los tumores cerebrales en adultos (27). Debido a que el pronóstico de estos pacientes está relacionado con el grado histológico del tumor, su valoración histopatológica continúa siendo el método de elección para la estadificación de estos pacientes. Para establecer el grado de malignidad se requiere de una muestra lesional grande, además las características histopatológicas pueden variar en el mismo tumor y una biopsia única no refleja el verdadero grado de malignidad (28). En muchos casos, porciones de la misma lesión tienen diferente grado histológico y el diagnóstico final se basan en la muestra de tejido con mayor clasificación. Además la existencia de tumor que no realza está bien documentada, por esto es

indispensable contar con métodos confiables no invasivos que permitan distinguir entre tumor, edema, inflamación y necrosis y además permitan estadificar estos tumores (29). El tratamiento de estos tumores depende del grado de malignidad. Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección, en los astrocitomas de alto grado la radioterapia o la quimioterapia pueden usarse como tratamiento complementario. Debido a esto se requiere de una técnica no invasiva que permita diferenciar y estadificar estos tumores así como definir sus límites. La espectroscopia es útil en la valoración de los astrocitomas cerebrales porque puede diferenciar el tejido cerebral normal del tumoral. En todos los astrocitomas se observa elevación de la Cho, reflejando metabolismo celular y de membrana activo (30) o prolongación del tiempo de relajación de T2 de la Cho (29). La Cho puede estar elevada tanto en tumores con crecimiento rápido como en aquellos con crecimiento lento (8,31). El pico de Cho se considera elevado cuando su valor es dos veces mayor que el pico de NAA y Cr (31). Mc Knight et al (32) basados en la observación de que la relación Cho/NAA está aumentada en los tumores y se diferencia de la relación Cho/NAA del tejido normal en al menos dos desviaciones estándar introdujeron el índice Cho/NAA (CNI) el cual aumenta con la probabilidad de presencia tumoral. La relación Cho/Cr también ha demostrado ser un marcador muy importante y estadísticamente significativo en la determinación del grado de malignidad de los astrocitomas (33). Es importante entender que la 1H-MRS es sensible a cambios metabólicos anormales pero presenta baja especificidad (34). Se han observado incrementos de los niveles de Cho en procesos no neoplásicos como inflamación (35,36). El pico de NAA bajo refleja una disminución en las neuronas normales y en su metabolismo, secundario por reemplazo de éstas por células tumorales (37,38). En astrocitomas de alto grado de malignidad (grados III y IV de la WHO) la reducción del pico de NAA es mayor que en los de bajo grado (grados I y II de la WHO) y esta reducción puede variar entre el 40-70 por ciento de su valor normal (39). El Myo es un metabolito muy importante en la evaluación de los tumores cerebrales, dado que se origina en el sistema nervioso central y es considerado un marcador glial (9). Su nivel

disminuye con tumores gliales de alto grado de malignidad y esta ausente en glioblastoma multiforme (GBM) (40). Su nivel está aumentado en tumores de bajo grado (Figura 4). El Myo contribuye a la formación de fosfatidilinositol (PI) (40). Una forma fosforilada de PI se degrada a diacilglicerol e inositol 1,4,5 trifosfato y el diacilglicerol activa el sistema de proteína cinasa C y este a su vez activa enzimas proteolíticas como la matrix metaloproteasa (MP) (41). Estudios *in vitro* han demostrado que la invasividad local de los tumores gliales depende de la modulación de las MP (41). El pico de Cr puede ser extremadamente variable, (29) puede permanecer sin variaciones o estar ligeramente disminuido en pacientes con astrocitomas (42). La presencia de lactato indica alteración en la fosforilación oxidativa y obtención energética a través de glicólisis anaeróbica. Su presencia es debida a áreas avasculares en tumores que presentan necrosis. Los GBM (grado IV de la WHO) son los únicos astrocitomas que presentan necrosis, por lo tanto la presencia de lactato en la valoración espectroscópica de un tumor determinaría un grado IV de malignidad (Figura 5a) (31), sin embargo este hallazgo debe ser evaluado con cautela puesto que hay



**FIGURA. 4.** ESPECTRO OBTENIDO USANDO SECUENCIA 2 D MULTIVOXEL PRESS CON TE 30 MS CORRESPONDIENTE AL CENTRO DE LESION TUMORAL DE BAJO GRADO. SE APRECIA LA PRESENCIA DE PICO DE MYO PROMINENTE A 3.56 PPM Y REDUCCIÓN DEL PICO DE NAA



**FIGURA 5A.** ESPECTRO OBTENIDO USANDO SECUENCIA 2D MULTIVOXLES CON TE 135 MS CORRESPONDIENTE A LESION TUMORAL DE ALTO GRADO. SE CARACTERIZA POR EL PREDOMINIO DEL PICO DE CHO, DISMINUCIÓN DE NAA Y Cr Y PRESENCIA DE DUPLERA A 1.33 PPM CORRESPONDIENTE A LACTATO.

reportes de tumores de bajo grado con presencia de lactato (29). En tumores con alto grado de malignidad se puede encontrar lípidos, ya sea en áreas de necrosis o en el tejido tumoral sólido viable (Figura 5b) (43).

## EVALUACIÓN DE METÁSTASIS CEREBRALES

Una lesión metastásica solitaria puede ser imposible de diferenciar de un tumor cerebral primario mediante imágenes convencionales. Usualmente las lesiones metastásicas cerebrales muestran elevación variable en los niveles de Cho, lactato y lípidos (34). El NAA está ausente debido a la carencia de elementos neurogliales y su presencia se debe a efecto de volumen parcial por inclusión en el volumen de muestra de tejido cerebral normal adyacente (34). Las metástasis demuestran un pico entre 2.0-2.4 ppm debido a la presencia de azúcares N-acetilados y a aminoácidos (34). Similar a los astrocitomas de alto grado y GBM, las metástasis pueden presentar en la zona hipercaptante con el medio de contraste aumento en los niveles de Cho y bajos niveles o ausencia de NAA y Myo y se diferencian de las primera en la presencia de lípidos/lactato (34,44). Los tumores gliales por

su naturaleza infiltrativa tienden a presentar aumento de Cho por fuera del área hipercaptante, mientras que las metástasis muestran un patrón espectral similar al del tejido cerebral normal cuando se evalúan por fuera del área de captación (34). Los procesos infecciosos pueden ser confundidos con las metástasis en las imágenes convencionales. Los abscesos y tuberculomas, demuestran presencia de lípidos/lactato y aminoácidos en la espectroscopia (45,46).

## EVALUACIÓN TUMORAL POSTERIOR A RADIOTERAPIA

Las alteraciones inducidas por radiación son histológicamente caracterizadas por daño al endotelio vascular resultando en oclusión vascular, isquemia y necrosis (47). La necrosis post-radiación puede ocurrir tan temprano como tres meses o tan tarde como 10 años posterior al tratamiento, aunque generalmente ocurre en los dos primeros años seguidos al tratamiento, pero en este período también ocurren la mayoría de las recurrencias tumorales (34). En las imágenes convencionales de RM los hallazgos de necrosis post-radiación pueden ser idénticos a los encontrados en los tumores. Debido a que el pronóstico de estas lesiones es diferente, se requiere de un método no invasivo que permita realizar un diagnóstico acertado. La realización de SPECT con talio o con Tc 99 HMPAO demuestra un aumento en la captación del radio fármaco por el tumor viable pero no por la necrosis secundaria a radiación (48,49). En estudios mediante PET, los tumores demuestran aumento en la utilización de fluoro-deoxi-glucosa mientras que en la necrosis hay una disminución en la utilización de la glucosa (50). El tejido normal dentro del campo de radiación demuestra aumento dosis dependiente de la Cho y reducción dosis independiente del NAA, con la máxima relación Cho/NAA 2-4 meses después de la terapia, lo cual es similar al patrón demostrado por los tumores (51,52). Aunque se ha tratado de utilizar la relación de metabolitos para establecer diferencias entre necrosis post radiación y tumor, los patrones espectrales son menos definitivos cuando el tejido esta compuesto por varios grados de tumor mixto y radio necrosis (53,54). La espectroscopia demuestra elevación en los niveles de lactato en pacientes que han recibido

más de 40 cGy aún en áreas donde la MRI es normal (55). El espectro de la necrosis inducida por radiación demuestra disminución en los niveles de NAA, Cho y Cr compatibles con muerte celular, además en el rango de 0-2.0 ppm hay presencia de un pico amplio producido por lípidos secundarios a la destrucción tisular y desintegración celular y por lactato secundario a isquemia, daño mitocondrial y necrosis (34) (Figura 5b).

## EVALUACIÓN ESPECTROSCOPICA DE LESIONES NO TUMORALES

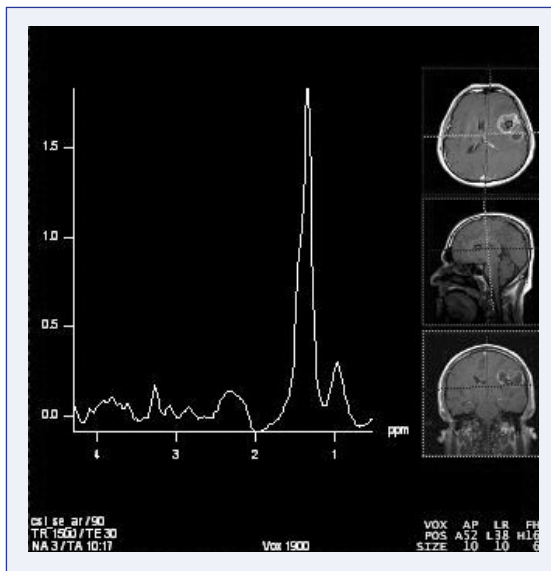
### Espectroscopia en procesos infecciosos e inflamatorios

Los abscesos cerebrales son importantes en el diagnóstico diferencial de los tumores. La espectroscopia es un método diagnóstico no invasivo, útil en la diferenciación entre absceso y tumor necrótico (56). En abscesos de origen bacteriano, los espectros demuestran elevación en los niveles de lactato, acetato (1.90 ppm), alanina (1.45 ppm) y aminoácidos citosólicos (0.9 ppm) (39). Estos metabolitos aparecen

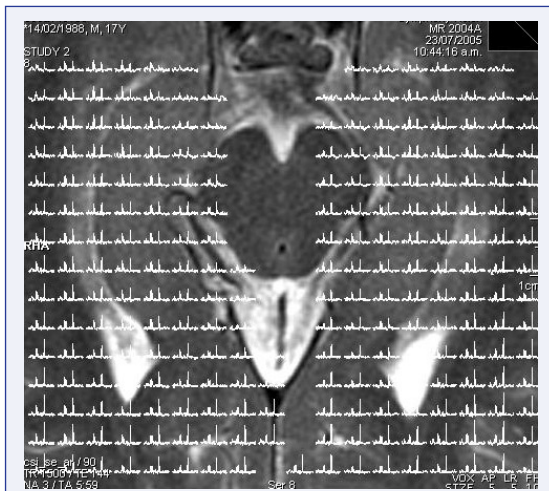
debido a la degradación de proteínas por enzimas proteolíticas y para su visualización se requiere el uso de secuencias con TE corto. En tuberculomas hay un pico elevado en la frecuencia de resonancia de los ácidos grasos debido a la presencia de material caseoso, el cual es rico en lípidos (57,58). Las encefalitis virales pueden presentar un patrón espectroscópico similar al encontrado en tumores cerebrales primarios, con elevación del pico de Cho y disminución del NAA, sin embargo, los estudios por imágenes convencionales y la historia clínica son necesarios para una interpretación adecuada del espectro. La espectroscopia es útil en el estudio de pacientes con infección por VIH, puede ayudar a diferenciar el compromiso infeccioso por toxoplasma del compromiso tumoral por linfoma o leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML); además se está utilizando como herramienta pronóstica debido a que sirve para monitorizar el curso de la enfermedad en el SNC (59).

## EVALUACIÓN DE PACIENTES CON CONVULSIONES PARCIALES COMPLEJAS

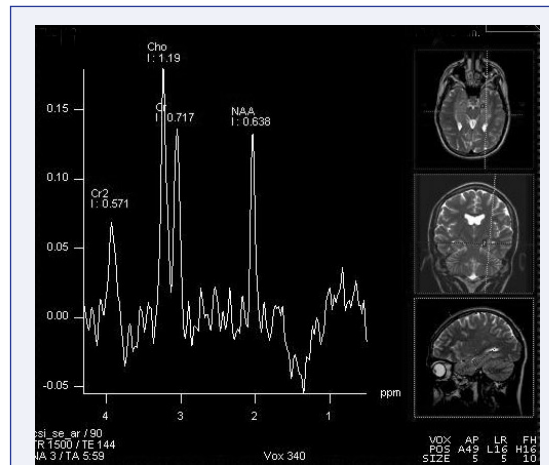
Las convulsiones son el síntoma neurológico más frecuente. La epilepsia del lóbulo temporal es una entidad bien reconocida y puede corresponder al 70 por ciento de los casos de epilepsia parcial compleja. El 25 por ciento de estos pacientes son refractarios al tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico es la única alternativa terapéutica. La determinación del sitio de origen de la epilepsia es de suma importancia antes de realizar un procedimiento quirúrgico (60,61). La evaluación mediante RM y 1H-MRS juega un papel importante en la valoración prequirúrgica, lateralizando correctamente el hipocampo anormal en la mayoría de los pacientes (Figuras 6a,b y c) (60,61). En estos pacientes se evidencia una disminución en el pico de NAA en el lado afectado, el cual puede ser atribuido a pérdida o disfunción neuronal y frecuentemente se extiende más allá del daño que puede visualizarse en la RM, estos cambios en el pico de NAA pueden estar presentes en ausencia de anomalías en la RM (62,63). Además se puede detectar lactato en la fase postictal temprana (Figura 6 b,c) (62).



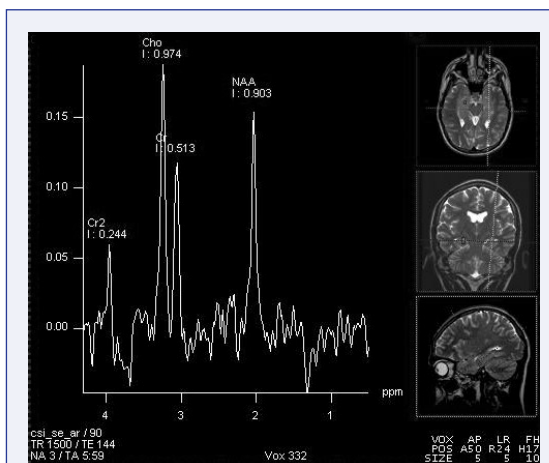
**FIGURA 5B.** ESPECTRO DE ZONA NECROTICA DE TUMOR DE ALTO GRADO ADQUIRIDO CON SECUENCIA MULTIVOXEL 2D PRESS CON TE 30 MS. EN LA REGIÓN COMPRENDIDA ENTRE 0.9 Y 1.4 PPM SE APRECIA PICOS PROMINENTES CORRESPONDIENTES A LÍPIDOS Y A 3.2 PPM SE INSINÚA PICO DE CHO. UN ESPECTRO SIMILAR A ESTE PUEDE SER OBSERVADO EN NECROSIS POR RADIACIÓN.



**FIGURA 6A.** EXPLORACIÓN 2D PRESS MULTIVOXEL DE LOS HIPOCAMPOS USANDO VOLÚMENES DE INTERES INDEPENDIENTES PARA EVITAR EFECTO DE VOLUMEN PARCIAL DEBIDO A LA COMPLEJIDAD DE LA ANATOMÍA DE LA REGIÓN DE INTERES.



**FIGURA 6C.** ESPECTRO CORRESPONDIENTE A VOXEL EN LA CABEZA DEL HIPOCAMPO IZQUIERDO OBTENIDO DEL MISMO PACIENTE CON SECUENCIA MULTIVOXEL 2D TE 135. SE APRECIA DIFERENCIA DEL VALOR DE LAS INTEGRALES PARA NAA MAYOR DEL 15% Y PRESENCIA DE LACTATO A 1.33PPM.



**FIGURA 6B.** ESPECTRO CORRESPONDIENTE A VOXEL EN LA CABEZA DEL HIPOCAMPO DERECHO OBTENIDO CON SECUENCIA MULTIVOXEL 2D TE 135. PRESENCIA DE LACTATO A 1.33 PPM EN RELACIÓN CON CRISIS CONVULSIVA RECIENTE.

## VALORACIÓN EN ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La valoración de pacientes con infarto cerebral en estadio hiperagudo es de suma importancia para poder iniciar terapia trombolítica y de protección cerebral. La 1H-MRS, las imágenes de resonancia magnética con secuencias de DWI,

PWI y la perfusión por CT, son estudios que permiten una valoración adecuada y oportuna de estos pacientes. El estudio espectroscópico de pacientes con infarto cerebral ha permitido un mejor entendimiento de los procesos fisiopatológicos de la enfermedad cerebrovascular (64). También se ha observado presencia de lactato por fuera de los límites de la restricción a la difusión visualizada en secuencias de DWI y en el coeficiente de difusión aparente (ADC) en casos de infarto agudo (65). La discordancia entre valores de difusión (DWI), perfusión (PWI) y la presencia de lactato son buenos indicadores de cambios tempranos en infarto agudo (65). Durante un infarto cerebral agudo, el primer cambio en el espectro es la aparición de lactato, lo cual se debe a una disminución en el flujo sanguíneo cerebral por debajo de 20 ml/min. Este metabolito aparece minutos después de la reducción en el flujo cerebral y aumenta después de varias horas. Estos hallazgos ocurren antes de evidenciar cualquier cambio en la intensidad de señal en las imágenes convencionales de RM (64). El NAA es más útil como marcador de infarto cerebral debido a que este metabolito está confinado a las neuronas. Su disminución indica disfunción mitocondrial, muerte celular, o reemplazo neuronal por células que no contienen NAA como el tejido glial. Los cambios en el NAA no ocurren tan rápidamente como con el lactato,

---

sin embargo, su disminución es evidente después de 60 minutos de haber ocurrido el evento (64). Los niveles de Cr y Cho son más variables que los de lactato y NAA y son inespecíficos.

Durante los períodos subagudo y crónico hay una disminución progresiva del pico de lactato y puede llegar a desaparecer. Sin embargo un aumento o persistencia en su nivel, indican isquemia persistente, producción de lactato por macrófagos o un aumento en la actividad de la fosfofructoquinasa secundario a la presencia de pH alcalino. La identificación de cambios isquémicos sin infarto cerebral ha sido difícil mediante espectroscopia, sin embargo, en pacientes con cuadro clínico de enfermedad cerebrovascular aguda, una elevación del pico de lactato y niveles normales de NAA, Cho y CR están a favor de un proceso isquémico (64).

## **ESTUDIO DE DEMENCIAS MEDIANTE ESPECTROSCOPIA**

Estudios de 1H-MRS in vivo han demostrado niveles elevados de mioinositol en pacientes con déficit cognitivo leve (DCL) y en estadio temprano de enfermedad de Alzheimer (AD) en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital (66-68). La diferenciación clínica entre demencia vascular y AD es difícil y los cambios demostrados en estudios mediante TC y MRI no son lo suficientemente específicos. Una de las principales causas de demencia es la pérdida neuronal, debido a esto los cambios espectroscópicos en el nivel de NAA pueden ser útiles en su diferenciación. La relación de los diferentes metabolitos ha permitido un diagnóstico acertado en estos pacientes. Una disminución en la relación NAA/Cr en el lóbulo frontal es más común en demencias vasculares, mientras cambios en NAA/Cr y Cho/Cr ocurridos en la sustancia gris posterior y un nivel elevado de Myo están a favor de AD (64,69)

## **EVALUACIÓN ESPECTROSCÓPICA EN TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

La identificación de marcadores funcionales neuroquímicos que permitan el diagnóstico, seguimiento y entendimiento de la fisiopatogenia

de las enfermedades psiquiátricas sería deseable. Diferentes estudios han demostrado variaciones en los metabolitos cerebrales de pacientes con esquizofrenia, enfermedad bipolar, desorden depresivo mayor, déficit de atención e hiperactividad y desorden obsesivo compulsivo, entre otros (70-77). Sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar la especificidad de estos hallazgos. En pacientes con depresión mayor se ha documentado disminución del GABA y aumento del glutamato en la corteza occipital (70). La 1H-MRS ha demostrado niveles elevados de Cho en pacientes con depresión y disminución de éstos luego de tratamiento (78). En enfermedad bipolar se ha reportado aumento en los niveles de glutamato y presencia de lactato lo cual sugiere una posible falta de regulación en la actividad neurotransmisora y alteración de la función mitocondrial en estos pacientes (71,78). Durante la fase de manía, los niveles de Cho, NAA e inositol pueden estar disminuidos y el nivel de lactato y de lípidos puede estar elevado (78). Los estudios en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDHA) mediante 1H-MRS han documentado: reducción en los niveles de Glu/Glx en el núcleo estriado de individuos con diferentes subtipos de TDAH después de tratamiento exitoso (79); reducción de la concentración de NAA en la región prefrontal izquierda permitiendo distinguir pacientes con TDAH con impulsividad de aquellos sin impulsividad y controles saludables (80); relación de NAA/Cr y Cho/ Cr significativamente altas en el lóbulo frontal derecho y aumento de Glx en el lóbulo frontal izquierdo en pacientes con subtipo hiperactivo (79) y aumento de Glx/Cr en la corteza frontal derecha y núcleo estriado izquierdo en pacientes con TDAH (81). Además, se ha reportado reducción significativa de la relación NAA/Cr en los globos pálidos en TDAH (82).

## **CONCLUSIÓN**

Aunque la 1H-MRS se ha utilizado principalmente en investigación, hay un creciente interés en su aplicación en el área clínica por proporcionar información no invasiva de la bioquímica de las enfermedades. Aunque la principal aplicación de la 1H-MRS ha sido el estudio del cerebro, recientemente se está expandiendo en el estudio

del hígado, próstata, músculo, mama y corazón. Los estudios mediante espectroscopia son una herramienta más que los radiólogos, en especial los neurorradiólogos, tienen a su disposición para obtener información bioquímica, metabólica y funcional para complementar las imágenes obtenidas por MRI. Su principal uso ha sido en el diagnóstico preoperatorio acertado de tumores cerebrales. El diagnóstico de esta patología continúa siendo un reto debido a que los criterios imagenológicos mediante MRI para diferenciar entre los distintos grados histológicos de astrocitomas son poco efectivos. Con el análisis espectroscópico disponible se aumenta la efectividad diagnóstica y es posible diferenciar de una manera acertada los grados histológicos de los tumores. Además permite hacer una delimitación más exacta de los márgenes del tumor y permite detectar las áreas biológicamente más activas dentro del mismo. Con el mayor entendimiento y utilización de esta técnica, su uso no se ha limitado a patología tumoral intracerebral y se ha extendido a diferentes entidades, incluyendo la valoración de patología siquiátrica, epilepsia, evaluación del proceso de maduración cerebral normal, el estudio de enfermedades metabólicas, degenerativas y el estudio de activación cerebral.

## REFERENCIAS

1. **Kwock L.** Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clinics of North America* 1998;8:713-732.
2. **Kwock L.** Clinical proton magnetic resonance spectroscopy: basic principles. In: Clinical applications of MR spectroscopy. Mukherji SK, ed. Wiley-Liss, New York, 1998, pp 1-32.
3. **Salibi N, Brown M.** Clinical MR spectroscopy; 1 edition; New York; Wiley-Liss; 1998; 20-24.
4. **Castillo M, Kwock L.** Clinical applications of proton MR spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging.* 1999;10:104-113.
5. **Salibi N, Brown M.** Clinical MR spectroscopy; 1 edition; New York; Wiley-Liss; 1998; 62-105.
6. **Richards TL, Dager SR, Posse S.** Functional MR spectroscopy of the brain. *Neuroimaging clinics of North America* 1998;8:823-834.
7. **Pfeuffer J, Tkàc I, Provencher SW, Gruetter R.** Toward an in vivo neurochemical profile: quantification of 18 metabolites in short echo time 1H NMR spectra of rat brain. *J. Magn. Reson* 1999;141:104-120.
8. **Castillo M, Kwock L, Mukherji SK.** Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1-15.
9. **Govindaraju V, Young K, Maudsley AA.** Proton NMR chemical shift and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomed* 2000;13:12999-153.
10. **Simmons L, Frondoza CG, Coyle JT.** Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991;45:37-45.
11. **Brulatout S, Mèric P, Loubinoux I, et al.** A one-dimensional (proton and phosphorus) and two dimensional (proton) in vivo NMR spectroscopic study of reversible global cerebral ischemia. *J Neurochem* 1996;66:2491-2499.
12. **Tsai G, Coyle JT.** N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 1995;46:531-540.
13. **Wittsck HJ, Kugel H, Roth B, Heindel W.** Quantitative measurements with localized 1H MR spectroscopy in children with Canavan's disease. *J Magn Reson Imag* 1996;6:889-893.
14. **Pouwels PJ, Frahm J.** Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson. Med* 1998;39:53-60.
15. **Wang Y, Li SJ.** Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1998;39:28-33.
16. **Li BS, Wang H, Gonen O.** Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 2003;21:923-928.
17. **Ross BD.** Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine;myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed* 1991;4:59-63.
18. **Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D.** Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev. Neurosci* 1993;15:289-298.
19. **Kreis R, Ernst T, Ross B.** Development of the human brain: In vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1993;30:1-14.
20. **Viola A, Chabrol B, Nicoli F, et al.** Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatric research* 2002;52:292-300.
21. **Gabis L, Parton P, Roche P, et al.** In vivo 1H magnetic resonance spectroscopic measurement of brain glycine levels in nonketotic hyperglycinemia. *J neuroimaging* 2001;11:209-211.
22. **Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A, Koga Y.** Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery* 1994;35:606-613.
23. **Londono A, Castillo M, Armao D, Kwock L, Suzuki K.** Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:942-945.
24. **Sappey-Marinièr D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW.** Effect of photic stimulation on human visual cortex, lactate and phosphates using 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:584-592.
25. **Posse S, Dager SR, Richards TL, et al.** In vivo measurement of regional brain metabolic response to hyperventilation using magnetic resonance: proton echo planar spectroscopic imaging PEPSI. *Magn Reson Med* 1997;37:858-865.
26. **Salibi N, Brown M.** Clinical MR spectroscopy; 1 edition; New York; Wiley-Liss; 1998; 157-163.
27. **Okazaki H.** Fundamentals of neuropathology.

Morphologic basis of neurologic disease, 2nd ed. Igaku Shoin, New York, 1989, pp203-205.

**28. Earnest F, Kelly PJ, Scheithauer BW, et al.** Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 1988; 166:823-827.

**29. Nelson SJ, Dr rer Nat, McKnight TR, Henry RG.** Characterization of untreated gliomas by magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2002;12:599-613.

**30. Poptani H, Gupta RK, Roy R, et al.** Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1593-1603.

**31. Castillo M, Kwock L.** Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clinics of North America* 1998;8:733-752.

**32. McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, et al.** An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:167-177.

**33. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Vogel RL, Fezoulidis L, Robinson JS, Gotsis ED.** Noninvasive histologic grading of solid astrocytomas using proton magnetic resonance spectroscopy. *Stereotac Funct Neurosurg* 2004;82:90-97.

**34. Kwock L, Smith JK, Castillo M, et al.** Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology. *Technology in cancer research and treatment* 2002;1:17-28

**35. Hendrikus G, Krouwer J, Kim TA, et al.** Single voxel proton MR spectroscopy of non-neoplastic brain lesion suggestive of a neoplasm. *Am J Neuroradiol* 1998;19:1695-1703.

**36. Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, et al.** Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1619-1627.

**37. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al.** Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopy imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185:675-686.

**38. Heesters MA, Kaudstaal J, Go KG, et al.** Analysis of proliferation and apoptosis in brain gliomas: prognostic and clinical value. *J Neurooncol* 1999;44:255-266.

**39. Tien RD, Lai PH, Smith JS, Lazeyras F.** Single voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors. *AJR* 1996;167:201-209.

**40. Castillo M, Smith JK, Kwock L.** Correlation of MyoInositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1645-1649.

**41. Uhm JH, Dooley NP, Villemure JG, Yong VW.** Glioma invasion in vitro: regulation by matrix metalloprotease-2 and protein kinase C. *Clin Exp Metastasis* 1996;14:421-433.

**42. Ott D, Henning J, Ernst T.** Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;186:745-752.

**43. Kuesel AC, Donnelly SM, Halliday W, Sutherland GR, Smith IC.** Mobile lipids and metabolic heterogeneity of brain tumors as detectable by ex vivo 1H MR spectroscopy. *NMR Biomed* 1994;7:172-180.

**44. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, et al.** Differentiation between high grade glioma and metastatic brain tumor using single voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784-1791.

**45. Grand S, Passaro G, Ziegler A, et al.** Necrotic tumor versus brain abscess: importance of amino acids

detected at H MR spectroscopy initial results. *Radiology* 1999;213:785-793.

**46. Pretell EJ, Martinot C, Garcia HH, Alvarado M, Bustos JA, Martinot C.** Differential diagnosis between cerebral tuberculosis and neurocysticercosis by magnetic resonance spectroscopy. *J comput assist tomogr* 2005;29:112-114.

**47. Dooms GC, Hecht S, Brant-Zawadski M, et al.** Brain radiation lesions:MR imaging. *Radiology* 1986;158:149-155.

**48. Holman BL, Abdel-Dayem H.** The clinical role of SPECT in patients with brain tumors. *Journal of Neuroimaging* 1995;5:34-39.

**49. Vertosick FT, Selker RG, Grossman SJ, Joyce JM.** Correlation of thallium- 201 photon emission computed tomography and survival after treatment failure in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1994;34:396-401.

**50. Kahn D, Follet KA, Bushnell DL, et al.** Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201 TI SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucosa PET. *AJR* 1994;163:1459-1465.

**51. Lee M, Pirzkall A, Akazawa P, Verhey IJ, Melson SJ.** MR spectroscopy of radiation effects in healthy brain tissue following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:S133-134.

**52. Esteve F, Rubin C, Grand S, Koloide H, Le Bas JF.** Transient metabolic changes observed with proton MR spectroscopy in normal human brain after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:279-286.

**53. Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, et al.** Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2002;51:912-919.

**54. Dillon W.** Assessing the patient with glioma for recurrent disease. *American Society of Neuroradiology meeting ASNR* 2004:43-49.

**55. Gober JR.** Noninvasive tissue characterization of brain tumor and radiation therapy using magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clin North Am* 1993;3:779-802.

**56. Remy C, Grand S, Lai ES, et al.** 1H MRS of human brain abscesses in vivo and in vitro. *MRM* 1995;34:508-514.

**57. Gupta RK, Poptani H, Kohli A, et al.** In vivo localized proton magnetic resonance spectroscopy in intracranial tuberculomas. *Indian J med Res* 1995;101:19-24.

**58. Arbeláez A, Medina E, Restrepo F, Castillo M.** Cerebral tuberculosis. *Semin Roentgenol* 2004;39:474-478.

**59. Cecil KM, Lenkinski RE.** Proton MR spectroscopy in inflammatory and infectious brain disorders. *Neuroimaging Clinics of North America* 1998;8:863-880.

**60. Atchen E.** Aspects of proton MR spectroscopy in the seizure patient. *Neuroimaging Clinics of North America* 1998;8:849-862.

**61. Thompson JE, Castillo M, Kwock L, et al.** Usefulness of proton MR spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy. *AJR* 1998;170:771-776.

**62. Hetherington HP, Gadian DG, Ng TC.** Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy: Technical issues. *Epilepsia* 2002;43(suppl 1):25-31.

**63. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, et al.** Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998;51:61-6.

**64. Ricci PE.** Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders. *Neuroimaging clinics of*

---

*North America* 1998;8:881-900.

**65. Stengel A, Neumann-Haefelin T, Singer OC, et al.** Multiple spin-echo spectroscopic imaging for rapid quantification assessment of N-Acetylaspartate and lactate in acute stroke. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;52:228-238.

**66. Huang W, Alexander GE, Chang L, et al.** Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a (1) H MRS study. *Neurology* 2001 28;57(4):626-32.

**67. Catani M, Cherubini A, Howard R, et al.** (1) H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001 8;12(11):2315-7.

**68. Valenzuela MJ, Sachdev P.** Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001 13;56(5):592-8.

**69. Ross BD, Blum S, Cowdan R, et al.** In vivo MR spectroscopy of human dementia. *Neuroimaging clinics of North America* 1998;8:809-822.

**70. Sancora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al.** Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:705-713.

**71. Dager SR, Friedman SD, Parow A, et al.** Brain metabolic alterations in medication free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:450-480.

**72. Mirza Y, Tang J, Russell A, et al.** Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:3410348.

**73. Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, et al.** Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high risk individuals. *Schizophr Bull* 2003;29:831-843.

**74. Smith EA, Russell A, Lorch E, et al.** Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy

study. *Biol Psychiatry* 2003;54:1399-1405.

**75. Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Krishnan KR.** Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2003;54:744-750.

**76. Lyoo IK, Kong SW, Sung SM, et al.** Multinuclear magnetic resonance spectroscopy of high-energy phosphate metabolites in human brain following oral supplementation of creatine-mono-hydrate. *Psychiatry Res* 2003;123:87-100.

**77. Chang L, Cloak CC, Ernst T.** Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64 suppl 3:7-14.

**78. Castillo M, Kwock L, Courvoisier HE, et al.** Proton MR spectroscopy in psychiatric and neurodevelopment childhood disorders. *Neuroimaging Clinics of North America* 1998;8:901-912.

**79. Courvoisier H, Hooper SR, Fine C, Kwock L, Castillo M.** Neurometabolic functioning and neuropsychological correlates in children with ADHD-H: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:63-69.

**80. Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L, Henning J, Ebert D.** Attention deficit disorder in adults with or without hyperactivity: Here is the difference? A study in humans using short echo H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience Letter* 2001;204:117-119.

**81. MacMaster FP, Carrey N, Sparkes S, Kusumakar V.** Proton spectroscopy in medication free pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:184-187.

**82. Jin Z, Zang YF, Zen YW, Zhang L, Wang YF.** Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention deficit hyperactivity disorder: a H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters* 2001;315:45-48.