

# Resonancia magnética cerebral para residentes: fundamentos físicos y secuencias para empezar con buen pie la rotación en Neurorradiología

Giovanni Mattiello, Maridelma Villanueva Ávila,  
Carlos Ordóñez Cayuela, Anna Oliva Ortiz,  
Małgorzata Agata Stachno, Sara Castañer Llanes,  
Patricia Cuadras Collsamata, Paloma Puyalto De Pablo

Servicio de Radiodiagnóstico

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona  
(Barcelona)

# Resonancia magnética cerebral para residentes: fundamentos físicos y secuencias para empezar con buen pie la rotación en Neurorradiología

## Objetivos docentes

- ❑ Exponer de forma clara, concisa y comprensible los principios físicos de la RM.
- ❑ Revisar las secuencias utilizadas en la valoración del SNC y sus aplicaciones principales en los grandes grupos de entidades patológicas.

## Revisión del tema

La rotación de neurorradiología suele ser una de las primeras rotaciones a las que se enfrenta el residente.

Durante esta rotación es común que los residentes tengan que abarcar no solo su contenido, sino que también sea su primer contacto con la RM.

Para comprender la técnica de RM es necesario:

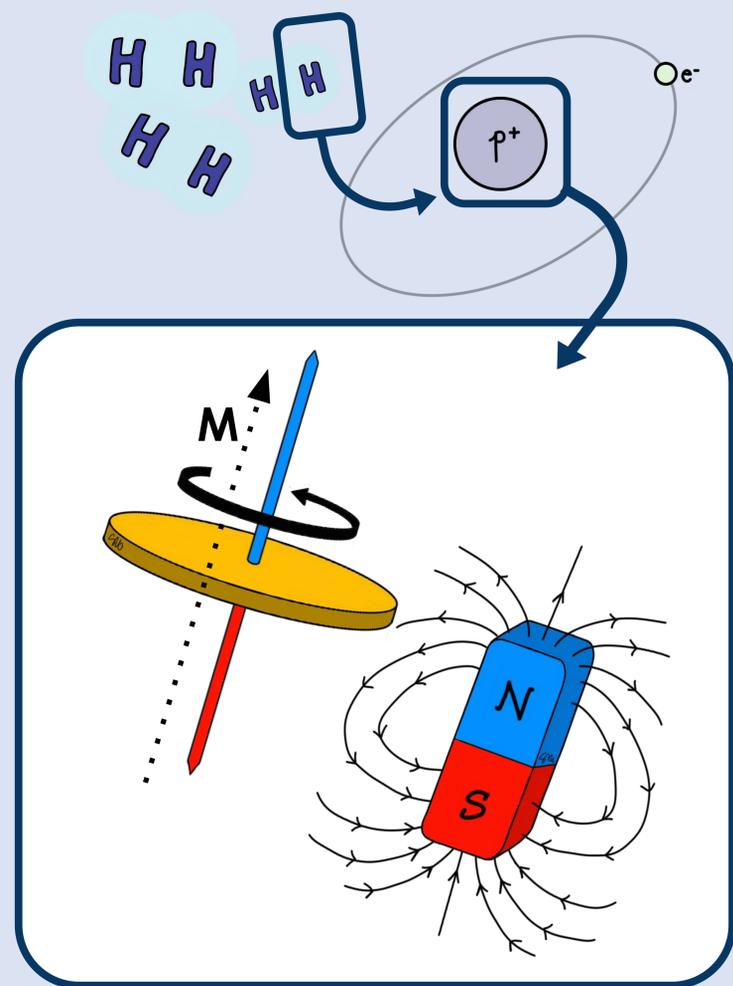
- **entender sus bases físicas**
- **conocer las diferentes secuencias**
- **comprender por qué se usan y qué valor tiene cada una de ellas**

Existen múltiples secuencias que permiten el estudio del SNC, que se diferencian por utilizar pulsos y gradientes distintos. Así se obtiene información sobre la naturaleza y el comportamiento de las diferentes estructuras y lesiones del SNC permitiendo llevar a cabo una amplia variedad de estudios específicos (tumores cerebrales, epilepsia, enfermedades desmielinizantes, accidentes cerebrovasculares y trastornos cognitivos).

## Principios físicos básicos de la RM

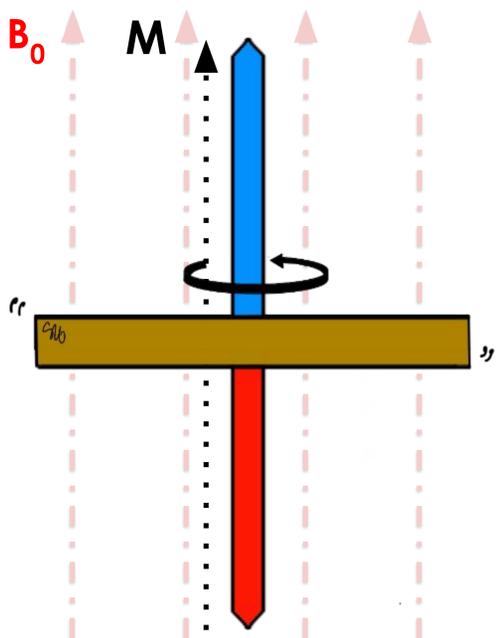
La RM aprovecha la alta prevalencia de hidrógeno en el organismo y las propiedades magnéticas de sus **protones**. Los protones se pueden considerar pequeños imanes, ya que son cuerpos giratorios dotados de una carga eléctrica positiva. Para entender mejor sus propiedades, se puede pensar en ellos como **peonzas**:

- realizan un movimiento rotatorio constante alrededor de un eje (llamado momento angular de **espín**) y producen así una corriente eléctrica que a su vez produce un campo magnético;
- presentan un **vector de magnetización (M)**, que en el ejemplo de la peonza corresponde a su eje largo y que indica la dirección "de polo a polo".



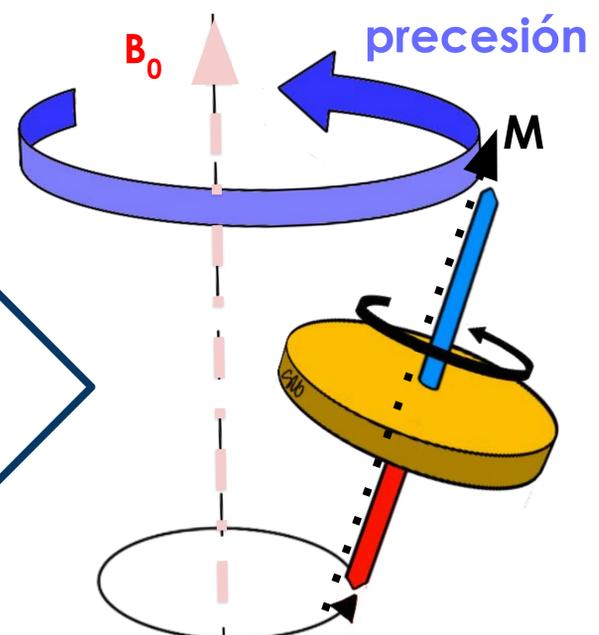
Normalmente, el vector de magnetización de los protones se alinea de manera **aleatoria** pero...

...si los protones se exponen a un campo magnético externo uniforme ( $B_0$ ) ...



...tienden a orientar su vector de magnetización M hacia el eje del campo magnético.

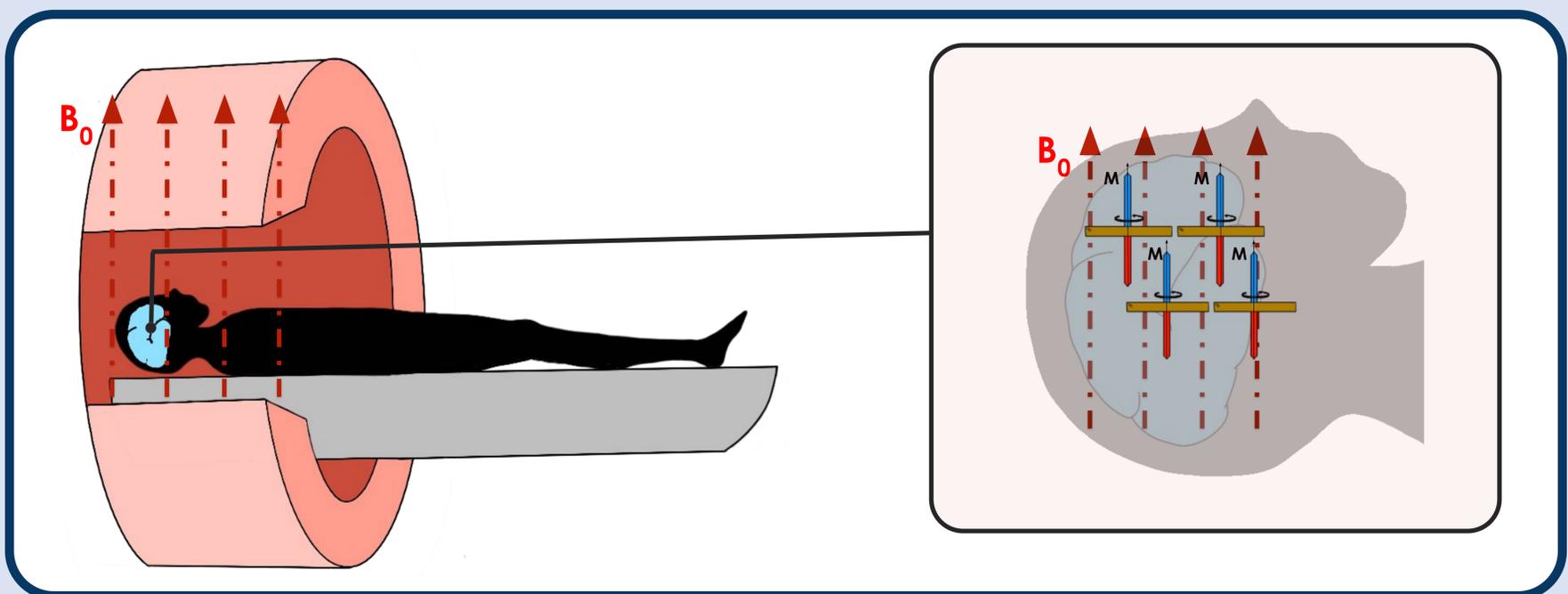
Y cuando una perturbación magnética actúa sobre el vector de magnetización...



...se producirá un movimiento rotatorio de dicho vector alrededor del eje del campo magnético, por conservación del momento angular. Este movimiento rotatorio se llama **precesión**.

## Qué pasa en una Resonancia Magnética

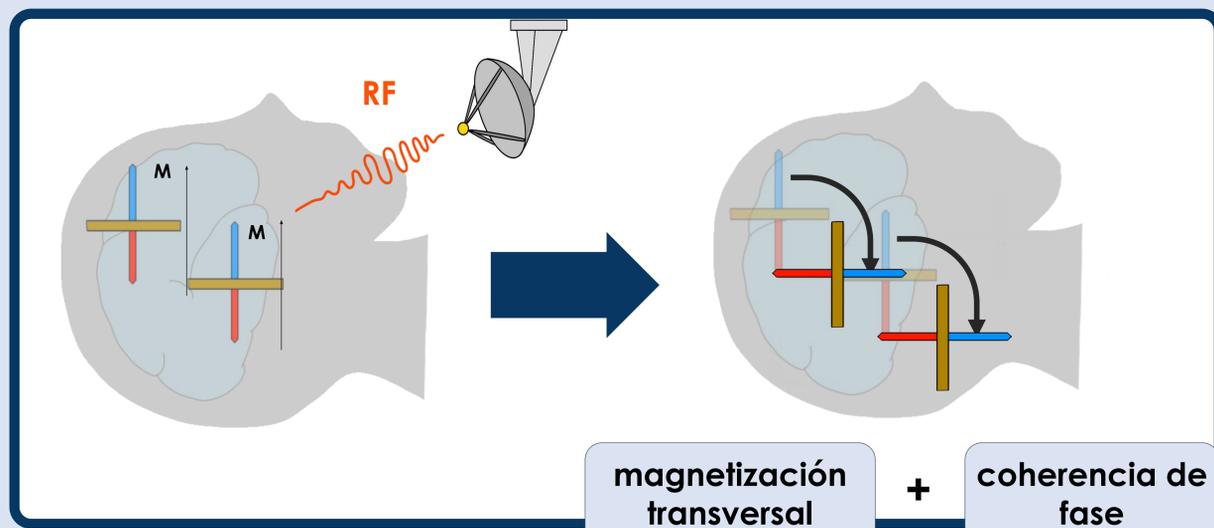
En la resonancia magnética, el campo magnético utilizado es muy fuerte y homogéneo. Una vez colocado el paciente en el escáner de la RM, todos los protones de su cuerpo tienden a alinearse con las líneas de campo del imán, es decir, el vector de magnetización  $M$  se alinea con el campo magnético  $B_0$ .



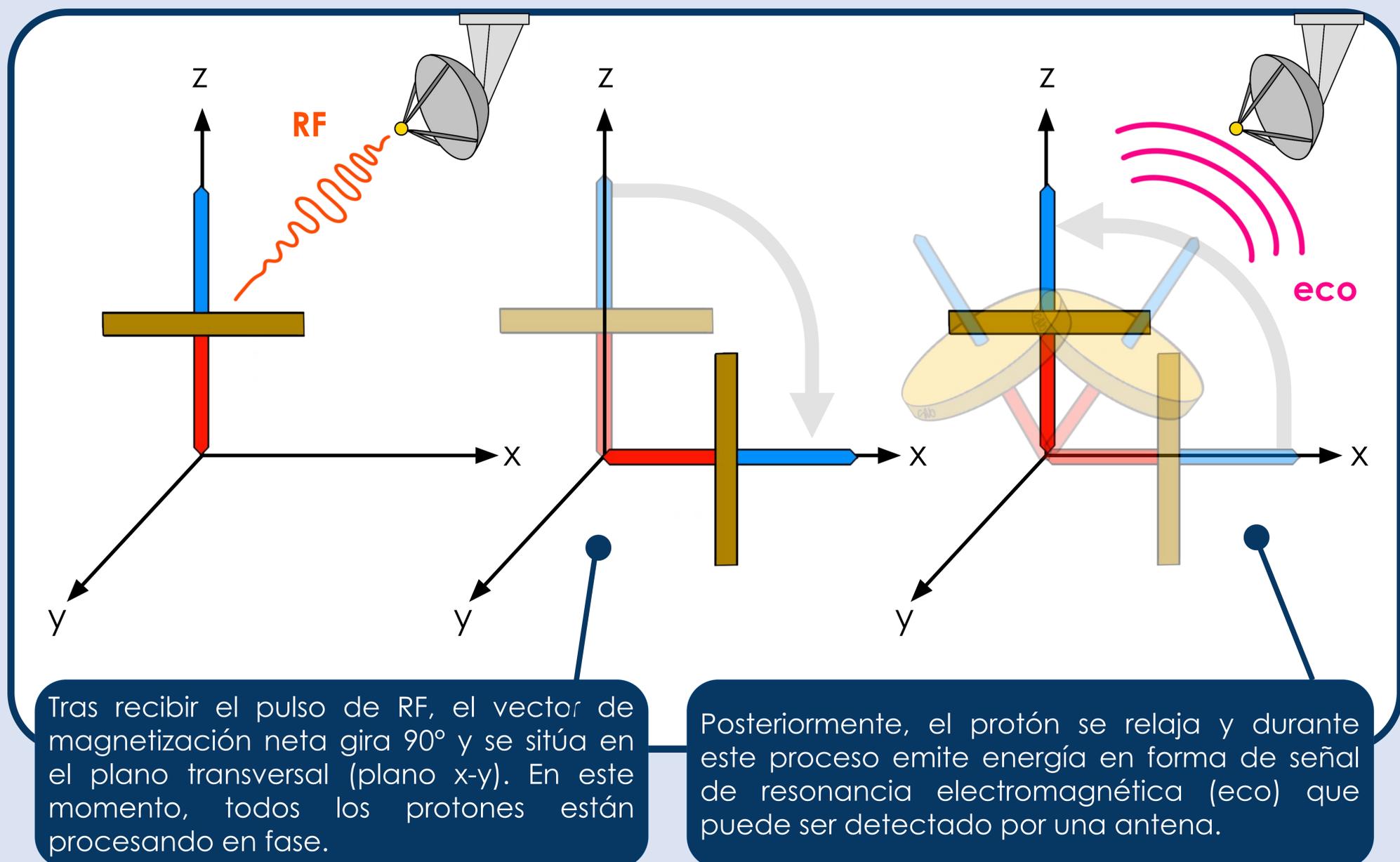
Sin embargo, para generar una señal de resonancia a partir de protones colocados dentro de un campo magnético, es necesario:

1. asegurar que los protones precesen en fase (es decir, sus vectores  $M_0$  apunten hacia la misma dirección) = **coherencia de fase**.
2. inclinar el vector del campo magnético neto de los protones de forma que sea perpendicular al campo magnético externo ( $B_0$ ) = creación de **magnetización transversal**.

La aplicación del pulso de excitación o **pulso de radiofrecuencia (RF)** hace que los vectores de magnetización longitudinal de los protones desciendan en espiral hacia el plano transversal poniéndose también en fase.



Esto es lo que pasa a cada uno de los protones después de recibir el pulso:



Una vez que el pulso de radiofrecuencia se apaga, los protones vuelven a alinearse con el eje del campo magnético y pierden su coherencia de fase.

- ❑ El tiempo de recuperación de la magnetización longitudinal (plano z) se denomina **tiempo de relajación T1**.
- ❑ El tiempo empleado en perderse la coherencia de fase en el plano transversal (plano x-y) se denomina **tiempo de relajación T2**.

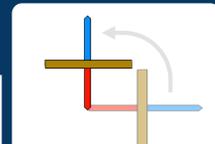
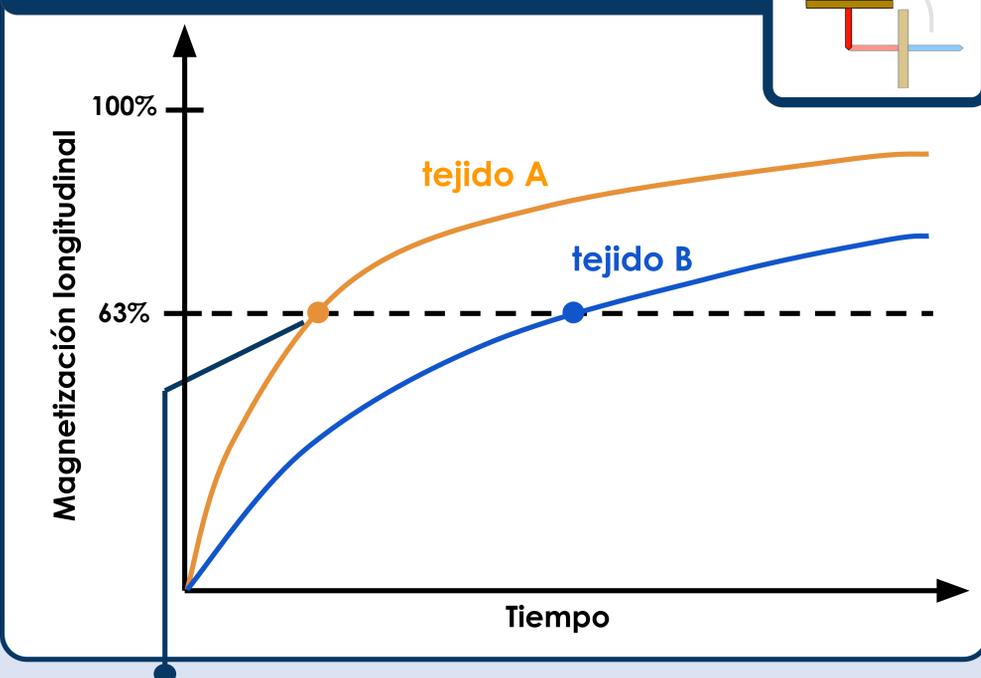
Estos dos procesos son simultáneos pero son independientes y ocurren a dos velocidades diferentes.



La señal de resonancia detectada por la antena es principalmente la pérdida de la coherencia de fase (relajación T2). Esto se debe a que la magnetización longitudinal (relajación T1) no puede ser detectada, ya que está alineada con el eje del campo magnético principal.

Los distintos tejidos del cuerpo tienen diferentes valores intrínsecos de T1 y T2. Gracias a estas diferencias obtenemos la mayor parte del contraste tisular que se observa en la RM.

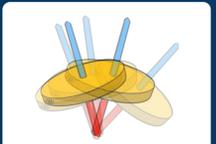
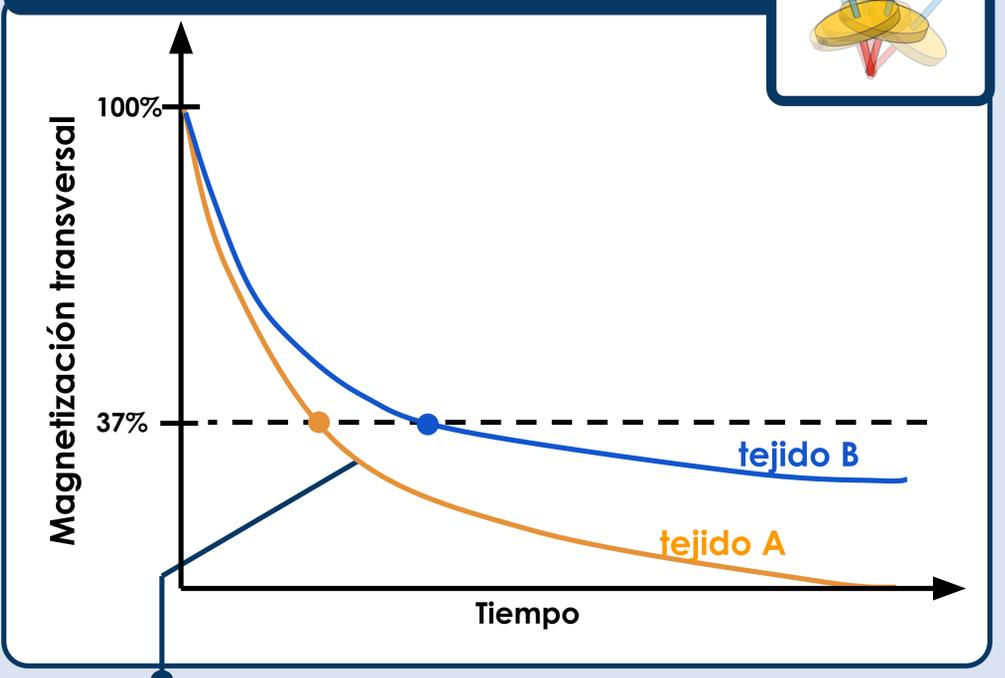
### Curva de relajación T1



Un tejido con un T1 corto (tejido A) recupera la magnetización longitudinal más rápidamente que un tejido con un T1 largo (tejido B) y, por lo tanto, aparece más brillante (**hiperintenso**) en una secuencia diseñada para resaltar las diferencias en el tiempo de relajación T1 (secuencia potenciada en T1 o T1W).

T1 corto = hiperintenso en T1W

### Curva de relajación T2



Un tejido con un T2 corto (tejido A) pierde la magnetización transversal más rápidamente que un tejido con un T2 largo (tejido B) y, por lo tanto, aparece más oscuro (**hipointenso**) en una secuencia diseñada para resaltar las diferencias en el tiempo de relajación T2 (secuencia potenciada en T2 o T2W).

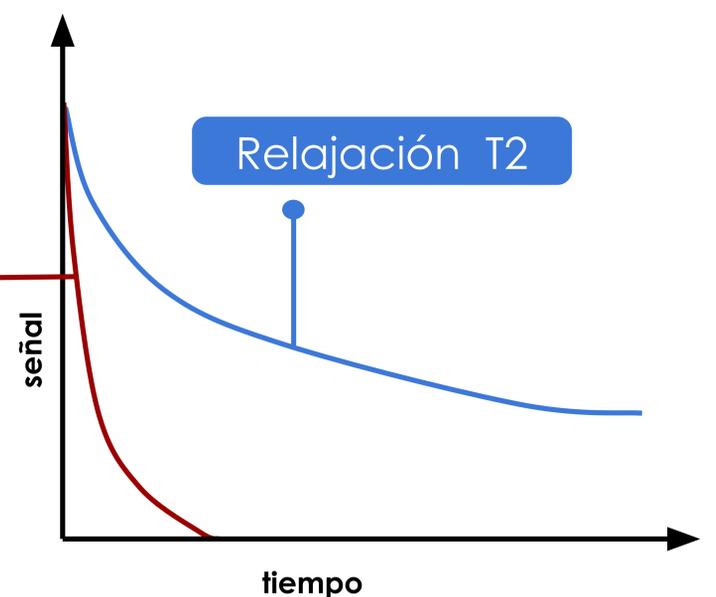
T2 largo = hiperintenso en T2W

### Precisión sobre la relajación T2

La magnetización transversal neta decae debido a un fenómeno llamado decrecimiento por inducción libre o **free induction decay (FID)**. Este fenómeno oculta la verdadera relajación T2 de los tejidos, ya que también está influenciado por la inhomogeneidad del campo magnético y las interacciones espín-espín. Este decaimiento se produce exponencialmente y se conoce como **T2\***.

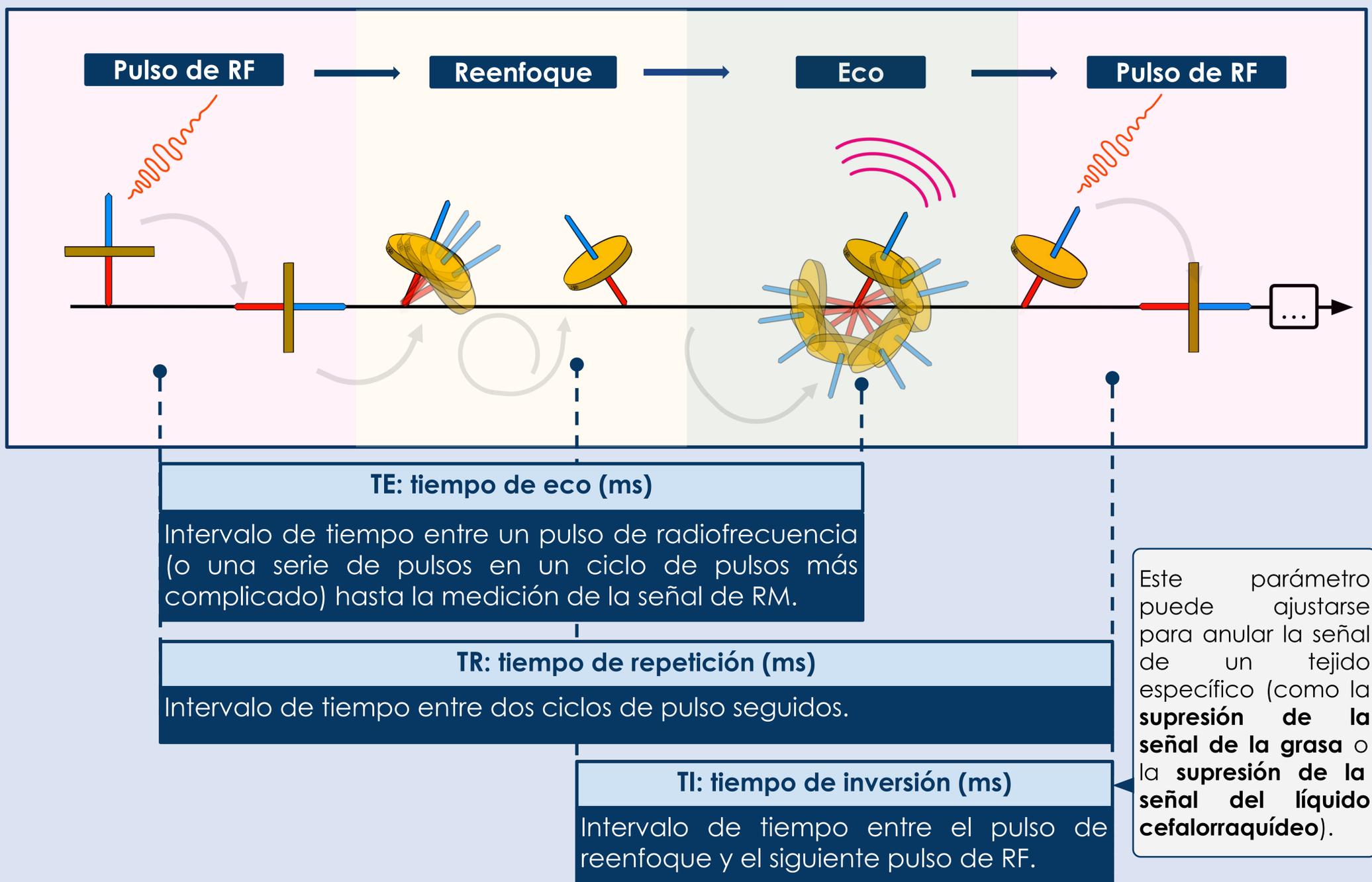
#### Degradación T2\*

- 1 **Inhomogeneidad del campo magnético**: se debe a efectos magnéticos externos, entre los cuales están los efectos de **susceptibilidad magnética**. Este factor es corregible.
- 2 **Interacciones espín-espín**: se deben a efectos magnéticos internos (los protones se ven afectados por los átomos vecinos). Este factor no es corregible.



## Cómo se genera una secuencia de RM

Dado que la magnetización transversal neta decae rápidamente debido al fenómeno de decaimiento por inducción libre, es necesario realinear los protones y generar múltiples ecos para la creación de la imagen. Esto se logra aplicando repetidamente **pulsos de reenfoque** para refasar los protones y **pulsos de radiofrecuencia** para volver a excitar los protones.



→ Un **ciclo de pulsos** se define como una unidad de repetición de pulsos de radiofrecuencia seguidos de la adquisición de señales de resonancia magnética.

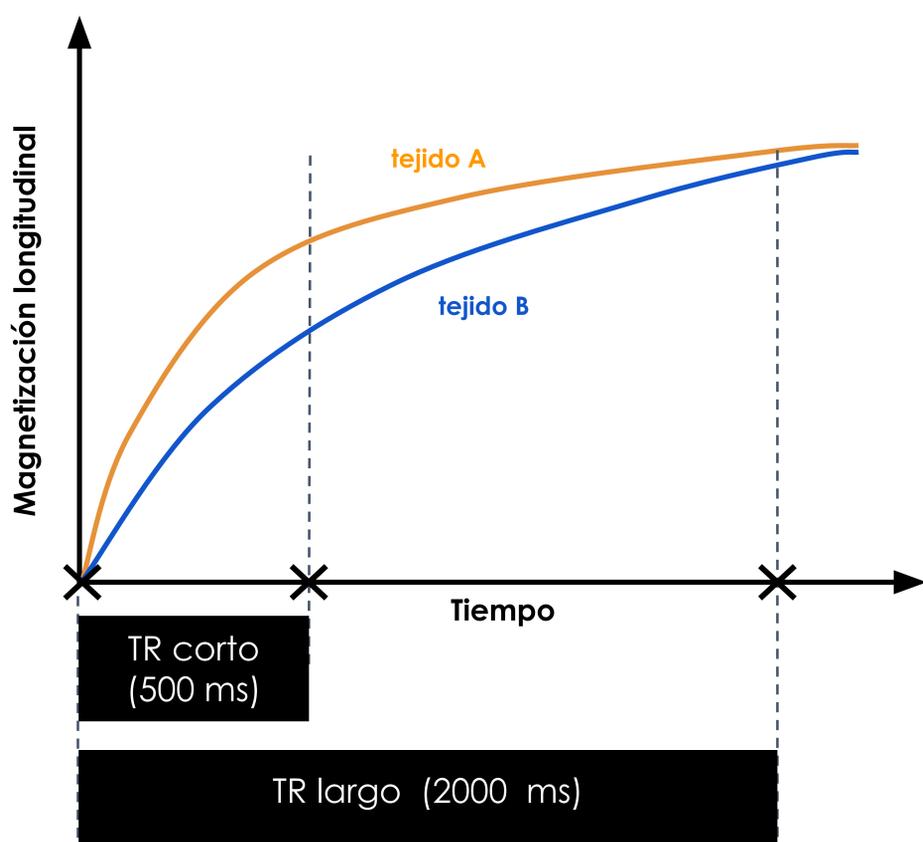
→ Una **secuencia de pulsos** es una serie de ciclos de pulsos.



Existe una diferencia fundamental entre los términos "T1" y "T2", por un lado, y "TR", "TE" y "TI" por otro.

- ❑ T1 y T2 se refieren a propiedades del tejido;
- ❑ TR, TE y TI se refieren a parámetros del equipo.

Relación entre los tiempos de relajación T1 y T2 y los tiempos TE y TR:

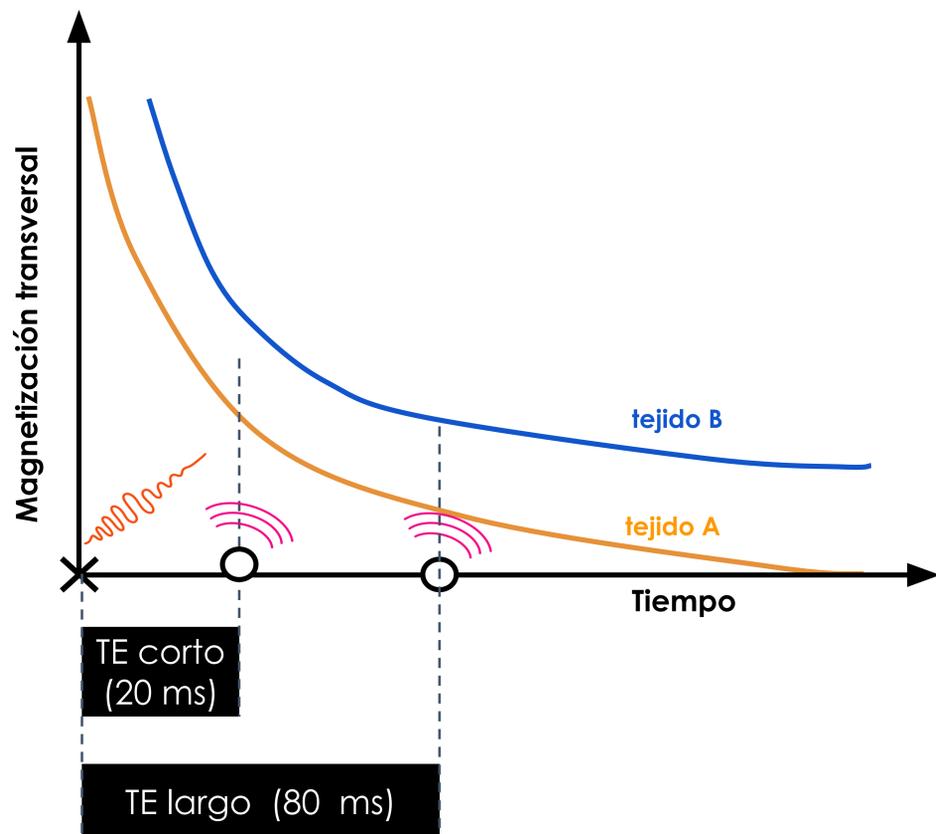


→ Si el **TR es corto**, los tejidos con T1 más corto recuperarán más rápidamente su magnetización longitudinal, lo que resultará en una mayor señal en las imágenes.

→ Si el **TR es largo**, se permite que los tejidos con T1 más largo recuperen completamente su magnetización, lo que resulta en un menor contraste entre los tejidos que tienen tiempos T1 diferentes.

→ Si el **TE es corto**, se registran los componentes de señal antes de que los vectores de magnetización transversal tengan la oportunidad de decaer significativamente.

→ Si el **TE es largo**, se permite que los componentes de señal se degraden más, antes de la lectura, lo que da como resultado una señal más alta para tejidos con un T2 más largo.



Dado que un TR largo anula los efectos de la relajación T1 y un TE corto anula los efectos de la relajación T2, las secuencias adquiridas con estos parámetros no están potenciadas ni en T1 ni en T2 y el único factor que puede influir en el contraste de la imagen es el número de núcleos de hidrógeno por  $\text{mm}^3$ . Estas se denominan **secuencias de densidad protónica (DP)**.

SECUENCIA	TR	TE
T1W	Corto	Corto
T2W	Largo	Largo
DPW	Largo	Corto

**SECUENCIA T1W**

- sustancia gris = gris
- sustancia blanca = blanca
- LCR = oscuro

**SECUENCIA T2W**

- sustancia gris = blanca
- sustancia blanca = gris
- LCR = muy blanco

**SECUENCIA DPW**

- sustancia gris = blanca
- sustancia blanca = gris
- LCR = claro

## Secuencias spin-eco y secuencias gradiente de eco

Las secuencias de spin-eco y las secuencias de gradiente de eco pueden considerarse como dos "familias" de secuencias que difieren en la forma en que realinean los protones para corregir el desfase causado por el decaimiento por inducción libre.

SECUENCIAS SPIN ECO	SECUENCIAS GRADIENTE DE ECO
<p>Para refasar los protones después del pulso de RF, utilizan <b>pulsos de inversión de fase de 180 grados</b> invirtiendo la fase de los protones excitados.</p>	<p>Para refasar los protones no utilizan un pulso de inversión sino unos <b>gradientes de campo magnético</b> que generan variaciones en la frecuencia de resonancia de los protones dentro del tejido.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Son más lentas</li> <li>● Corrigen los efectos de las heterogeneidades locales del campo magnético y por eso son menos susceptibles a artefactos ferromagnéticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Son más rápidas</li> <li>● No corrigen las heterogeneidades locales del campo magnético responsables del decaimiento T2*, por lo que son más susceptibles a los artefactos creados por sustancias que alteran el entorno magnético local de los protones, como el metal o el aire.</li> </ul>
Ejemplos	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Spin echo (SE)</li> <li><input type="checkbox"/> Fast/Turbo Spin Echo (FSE, TSE)</li> <li><input type="checkbox"/> Inversion Recovery (IR)</li> <li><input type="checkbox"/> Short Tau Inversion Recovery (STIR)</li> <li><input type="checkbox"/> Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Gradient Echo/Fast field echo (GRE/FFE)</li> <li><input type="checkbox"/> Coherent Gradient Echo</li> <li><input type="checkbox"/> Incoherent Gradient Echo</li> <li><input type="checkbox"/> Steady State Free Precession (SSFP)</li> <li><input type="checkbox"/> ultrafast sequences</li> </ul>

## Principales secuencias empleadas en Neurorradiología

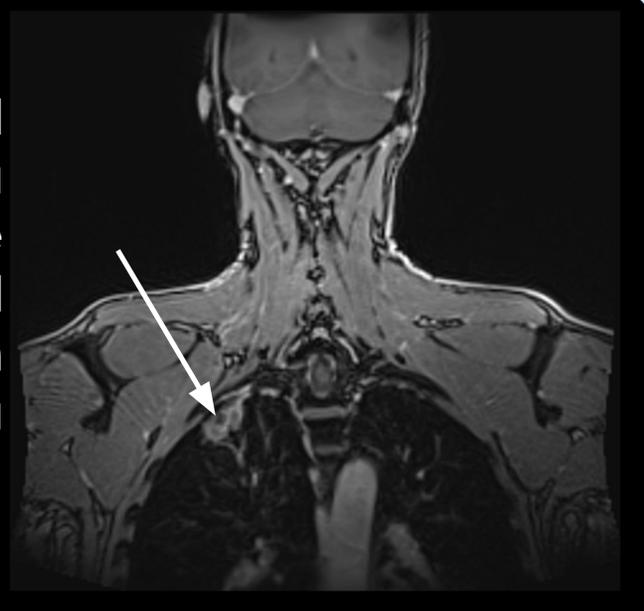
Los protocolos empleados en los estudios de RM en neurorradiología varían de centro a centro. Los protocolos genéricos que proponemos, adaptados por nuestro centro, son los siguientes:

PROTOCOLOS PRINCIPALES	SECUENCIAS EMPLEADAS
<b>Cráneo estándar</b>	T1 sagital, T2 axial, T2FLAIR axial y coronal, SWI, DWI. T1 post-contraste si se objetivan hallazgos patológicos que requieran estudio con contraste.
<b>Estudio tumoral</b>	T1 3D sagital, T2 axial, T2FLAIR 3D, SWI, DWI, DTI. Administración de gadolinio. Perfusión DSC, T1 3D post-contraste, T2FLAIR post-contraste, espectroscopía de TE corto y largo.
<b>Planificación quirúrgica</b>	T1 3D, T2FLAIR 3D, DWI y DTI. Administración de gadolinio. Perfusión DSC, T1 3D post-contraste, BOLD.
<b>Código ictus</b>	SWI o T2FFE axial, DWI, T2FLAIR axial, TOF, perfusión DSC (si ictus territorial), ASL (en paciente pediátrico si se sospecha estado de mal epiléptico).
<b>Estudios vasculares</b>	Cráneo estándar + TOF3D intracraneal, TOF3D troncos supraaórticos, TOF 2D senos venosos, T1 post-contraste 3D de troncos supraaórticos.
<b>Epilepsia</b>	T1 3D, T2FLAIR 3D, T2 axial y coronal, T1IR (inversión-recuperación), SWI, DWI, perfusión ASL. Si el sustrato epileptógeno es un tumor, añadir T1 3D post-contraste. (Los axiales angulados según los hipocampos).
<b>Enfermedades desmielinizantes</b>	T1 2D axial, T2FLAIR 3D, DP axial, T1 axial, DWI. Administración de gadolinio. T2 coronal STIR de las órbitas, T2FLAIR post-contraste, SWI, T1 3D post-contraste, T2 coronal STIR post-contraste de las órbitas. Ampliar con estudio medular.
<b>Estudios medulares</b>	T1 y T2 sagital*, T2 sagital* con saturación de la grasa, DWI sagital. Bloque axial sobre la lesión T1, T2, T2FFE, T1W post-contraste. *que abarque la zona de interés

En la siguiente sección se discutirán las principales secuencias por separado, para destacar sus aplicaciones principales y su aportación diagnóstica en diferentes entidades patológicas.

Si se dispone de los localizadores, siempre es conveniente incluirlos en la lectura sistemática, puesto que pueden objetivarse lesiones incidentales de interés en otras regiones anatómicas.

**Figura 1.** Lesión pulmonar incidental (flecha) identificada en el corte localizador coronal realizado para un estudio de médula cervical.



## Secuencias T1W

Una secuencia potenciada en T1 (T1WI) se caracteriza por generar imágenes donde el contraste de intensidad de señal se basa en las propiedades de relajación T1 de los tejidos. Esto se consigue mediante un TR corto (< 1000 ms) para exagerar las diferencias entre los tiempos T1 de los tejidos y un TE corto (< 45 ms) para minimizar los efectos de T2.

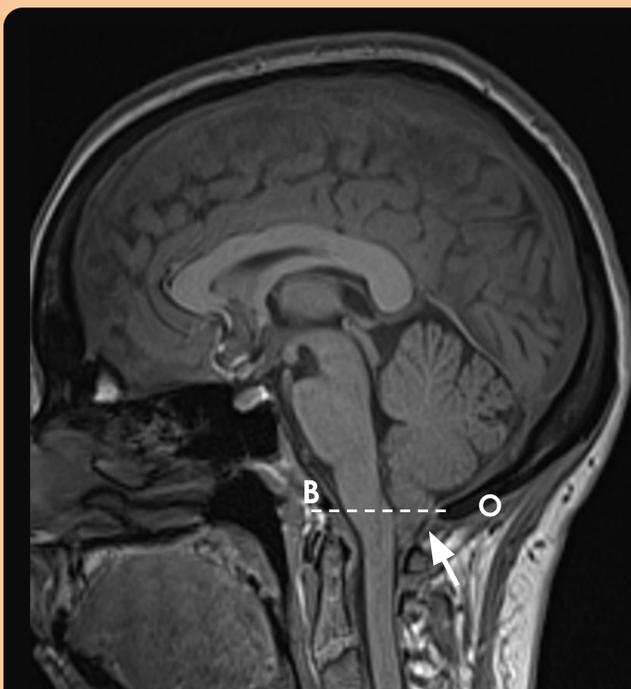
Señal alta (hiperintensa)	Señal baja (hipointensa)	No señal (vacío de señal)
<ul style="list-style-type: none"> <li>grasa</li> <li>lesiones mucosas o proteicas</li> <li>metahemoglobina (hemorragia subaguda)</li> <li>melanina</li> <li>algunos metales (cobre, manganeso, hierro)</li> <li>flujo sanguíneo lento</li> <li>medio de contraste paramagnético (Gadolinio)</li> <li>neurohipófisis</li> <li>calcio*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>contenido líquido (LCR, quistes líquidos...)</li> <li>hueso cortical</li> <li>tejido fibro-cicatricial</li> <li>hueso cortical</li> <li>tejido tumoral glial</li> <li>necrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aire</li> <li>flujo sanguíneo normal</li> <li>calcio*</li> </ul>

\* La detección de las **calcificaciones** en resonancia magnética es complicada: muestran una señal variada debido a las diferencias en las concentraciones y proporción de calcio en sus diferentes compuestos.

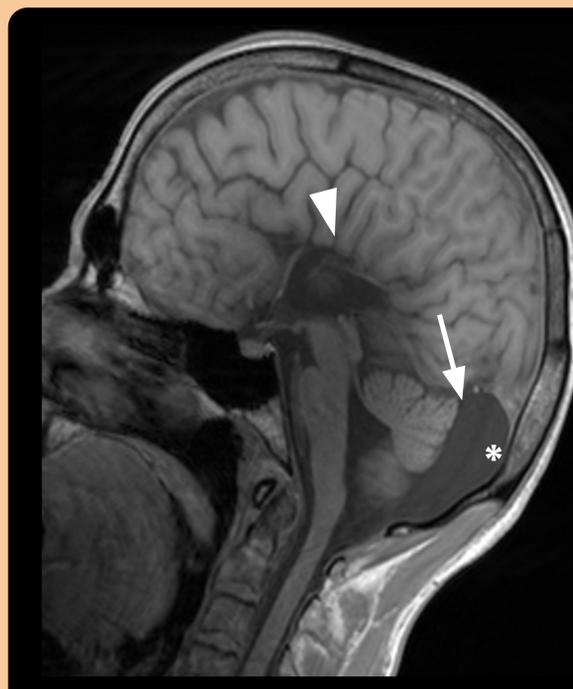
## Principal utilidad de las secuencias T1W

### 1 Buena valoración anatómica

Muestran una mayor resolución espacial y una mejor demarcación entre la sustancia blanca y la sustancia gris, sobre todo entre el córtex y la sustancia blanca subcortical.



**Figura 2.** Malformación de Chiari de tipo I. T1WI sagittal. Descenso de las amígdalas cerebelosas (flecha) por debajo de la línea de McRae (línea discontinua entre el basión [B] y el opistion [O]).

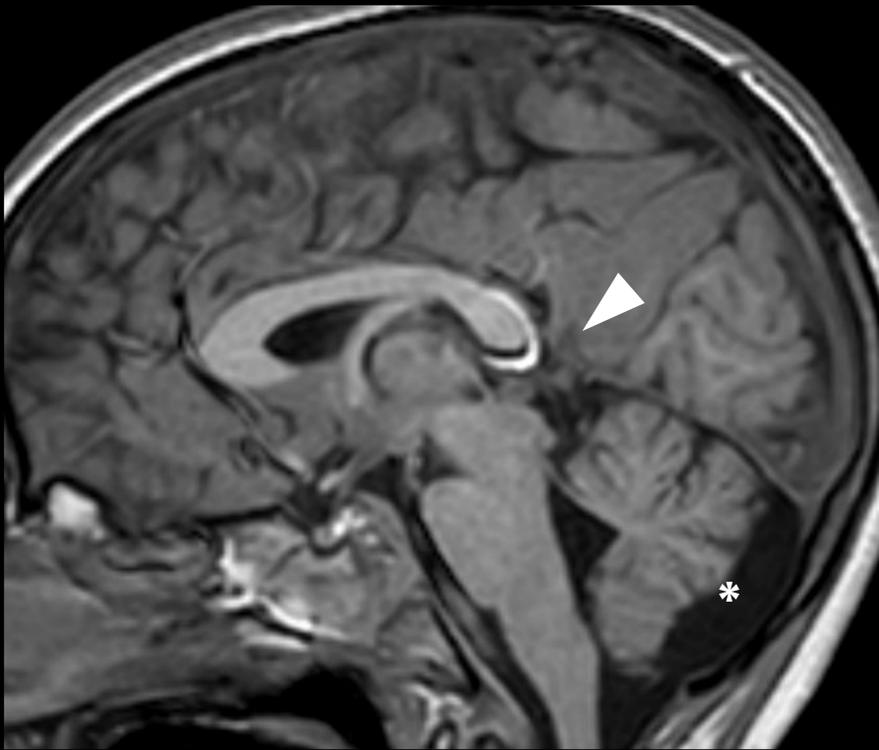


**Figura 3.** Agenesia del cuerpo calloso, que se identifica con precisión en T1WI sagittal (punta de flecha). Presencia de un quiste aracnoideo (asterisco) y el aplastamiento de las folias del vermis cerebeloso (flecha) por el efecto de masa.

## 2 Identificación de lesiones espontáneamente hiperintensas

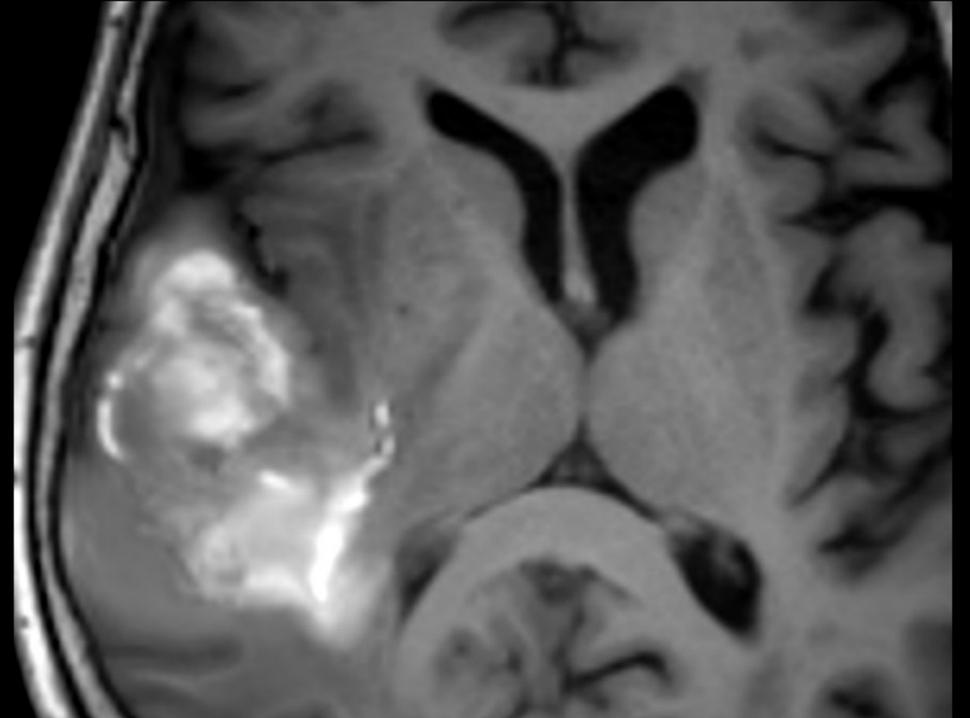
La presencia de lesiones espontáneamente hiperintensas en secuencias T1W puede revelar características específicas de la lesión.

### Grasa



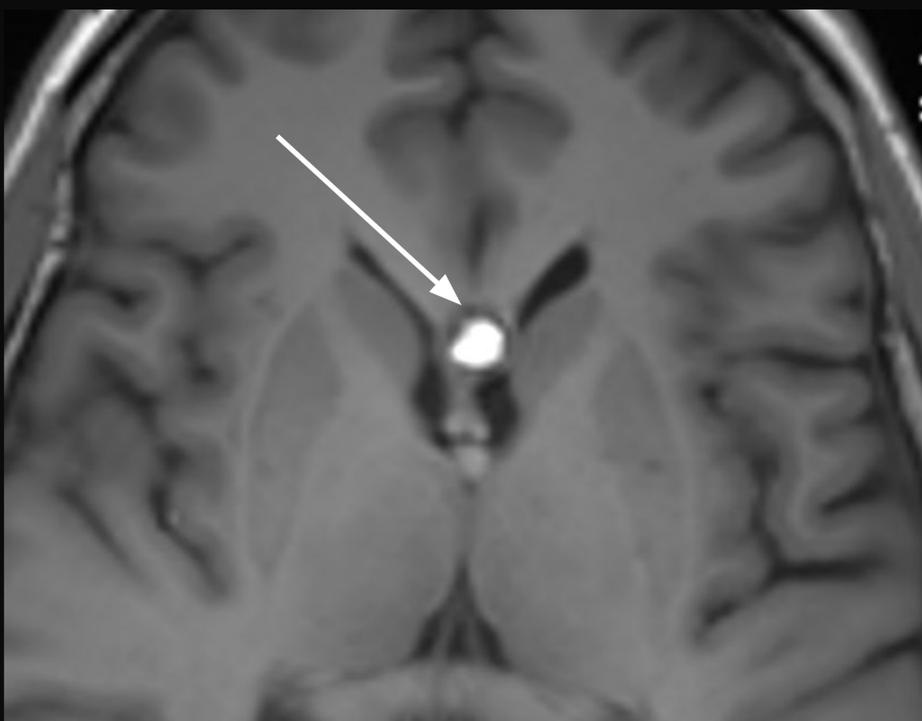
**Figura 4.** Lipoma del cuerpo calloso. T1WI en plano sagital con una lesión hiperintensa localizada en esplenio del cuerpo calloso (flecha); quiste aracnoideo (\*).

### Hemorragia subaguda



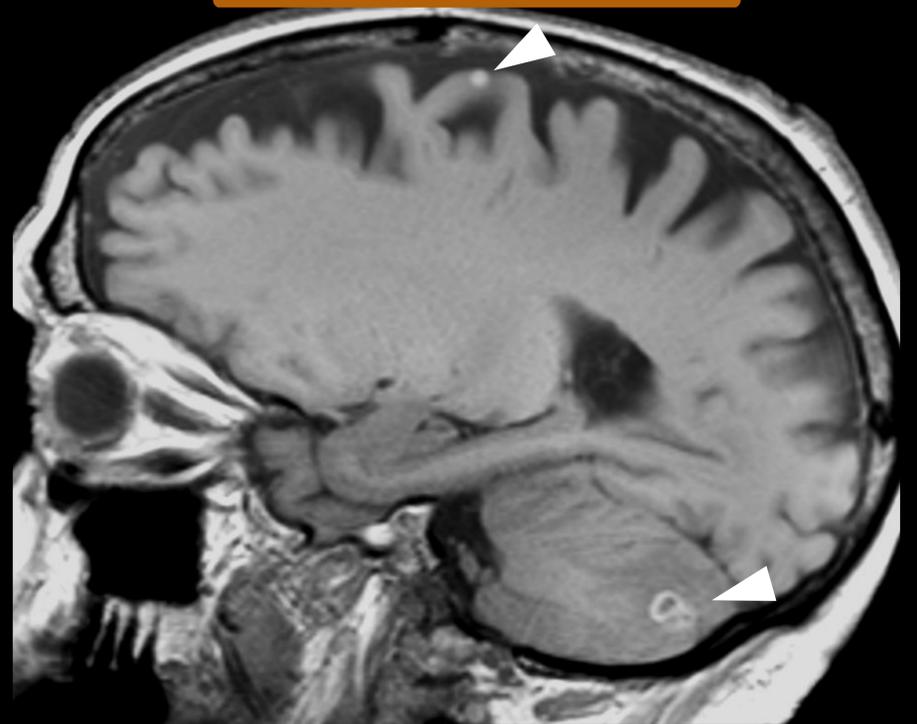
**Figura 5.** Hematoma intraparenquimatoso. T1WI axial con una lesión heterogénea hiperintensa debido a la oxidación de la molécula de deoxihemoglobina a metahemoglobina en la fase subaguda del hematoma.

### Contenido proteico



**Figura 6.** Quiste coloide. T1WI axial con una imagen nodular hiperintensa de bordes bien definidos en el asta frontal del ventrículo lateral izquierdo (flecha).

### Melanina



**Figura 7.** T1WI en plano sagital de una paciente con diagnóstico de melanoma. Lesiones hiperintensas en T1 en córtex frontal y en cerebelo (cabezas de flecha), congruentes con metástasis.

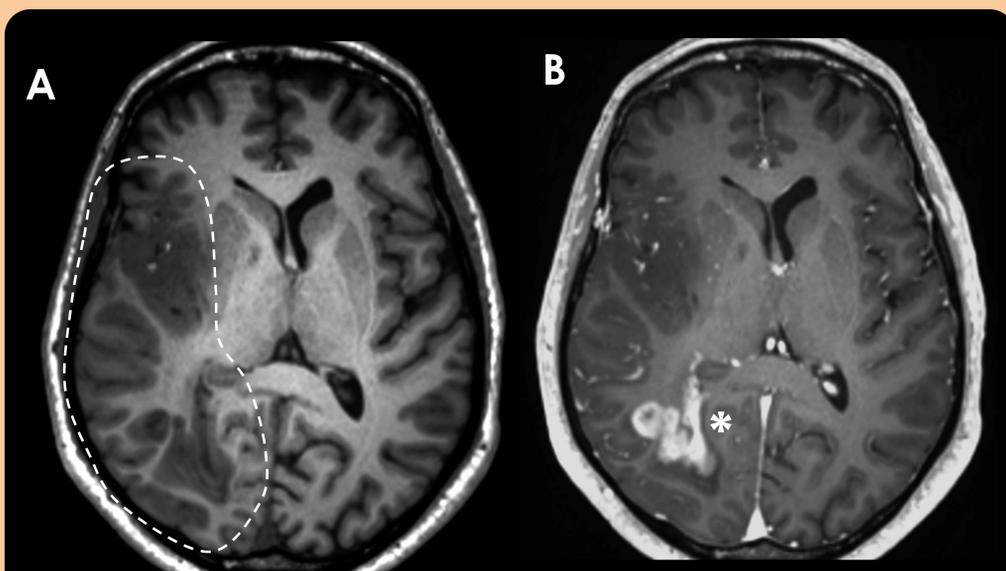
### 3 Identificación de captaciones patológicas de contraste paramagnético

Los medios de contraste paramagnéticos son quelatos de **gadolinio** que disminuyen el tiempo de relajación T1, con lo que las áreas donde se acumula aparecen hiperintensos. Los agentes utilizados en los estudios de SNC son **extracelulares**: se distribuyen en el torrente sanguíneo y no atraviesan la membrana celular.

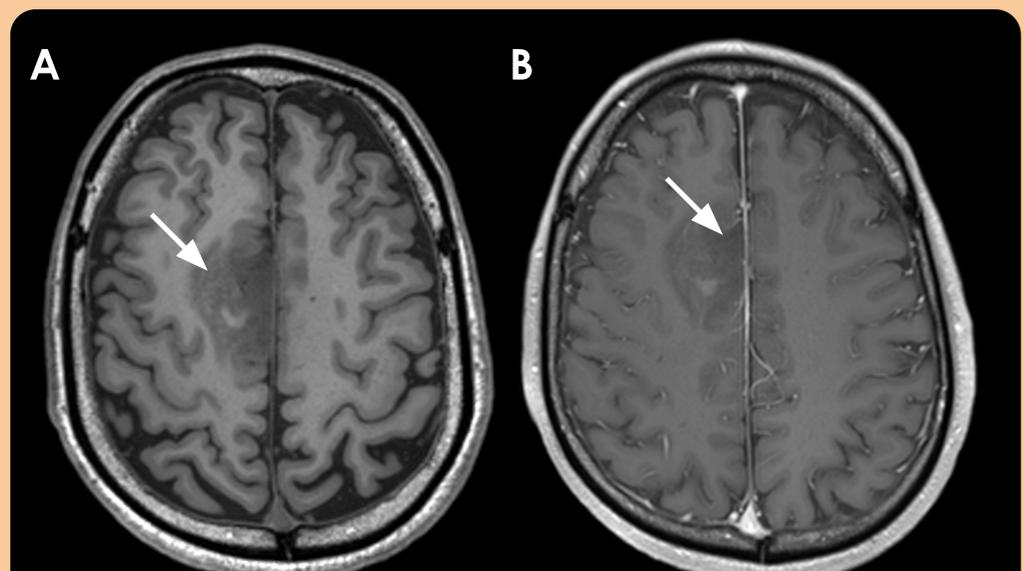
Las secuencias T1W post-contraste son una parte esencial de la evaluación del SNC:

- ❑ identifican la extravasación de contraste debida a la ruptura de la barrera hematoencefálica, siendo el patrón de realce útil para caracterizar las lesiones tumorales y no tumorales
- ❑ aunque de forma menos sensible respecto a los estudios vasculares, también permiten identificar la presencia de malformaciones vasculares o defectos de repleción en las estructuras arteriales y venosas intracraneales.

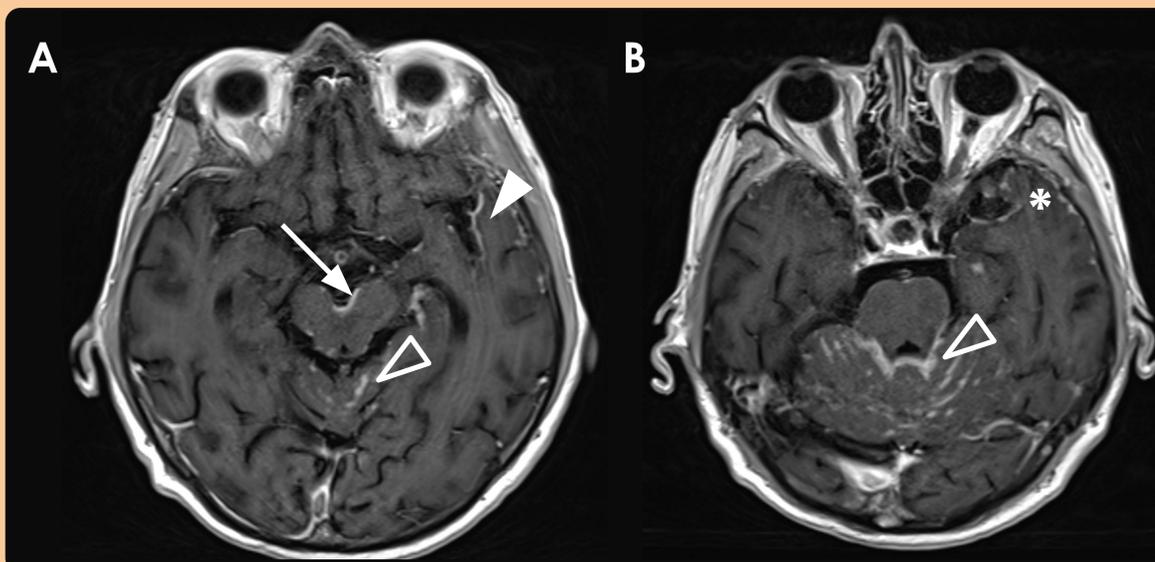
! En realidad, el gadolinio acorta tanto el T2 como el T1 debido a su efecto paramagnético sobre los protones de hidrógeno adyacentes; sin embargo, el efecto de acortamiento del T1 es dominante en el estudio parenquimatoso tardío porque los valores de T1 en las estructuras del SNC son mucho mayores que las de T2.



**Figura 8.** Tumor glial grado 4. (A) T1WI pre-contraste y (B) T1WI post-contraste. (A) Gran lesión intraparenquimatosa hemisférica derecha (círculo discontinuo) con importante efecto de masa. (B) Realce nodular grueso de contraste en la porción parieto-occipital (asterisco), lo que sugiere componente de alto grado.



**Figura 9.** Astrocitoma IDH mutado con codelección de 1p/19q. (A) T1WI pre-contraste y (B) T1WI post-contraste. Lesión infiltrativa (flechas en A y B) que no muestra realce de contraste, lo que orienta a una lesión de estirpe glial de bajo grado.



**Figura 10.** Carcinomatosis leptomeníngea en paciente con carcinoma pulmonar. T1WI post-contraste axial a nivel de mesencéfalo (A) y protuberancia (B). Realce leptomeníngeo grueso en múltiples localizaciones en la cisura de Silvio (cabeza de flecha en A), mesencéfalo (flecha en A), temporal anterior (asterisco en B) y entre folias cerebelosas (cabeza de flecha vacía en A y B).

## Secuencias T2W

Una secuencia potenciada en T2 (T2W) se caracteriza por generar imágenes donde el contraste de intensidad se basa en las propiedades de relajación T2 de los tejidos. Esto se consigue mediante un TR largo (> 2000 ms) para minimizar los efectos de T1 y un TE largo (> 60 ms) para exagerar las diferencias entre los tiempos T2 de los tejidos.

Señal alta (hiperintensa)	Señal baja (hipointensa)	No señal
<ul style="list-style-type: none"><li>● contenido líquido (LCR, quistes...)</li><li>● inflamación/edema</li><li>● tejido tumoral glial</li><li>● necrosis</li><li>● gliosis</li><li>● oxihemoglobina (hemorragia aguda)</li><li>● flujo sanguíneo lento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● hueso cortical</li><li>● productos de degradación de la hemoglobina</li><li>● lesiones mucosas o proteicas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● aire</li><li>● normal flujo sanguíneo</li><li>● calcio*</li></ul>

De forma general, las secuencias T2 son secuencias **para el agua**, por lo que se utilizan principalmente para:

- ❑ estudios del líquido cefalorraquídeo (**LCR**);
- ❑ valoración **lesiones de contenido líquido** (los quistes, las áreas necróticas en los abscesos y en algunas lesiones tumorales);
- ❑ los procesos **inflamatorios** por la formación de **edema**.

## Secuencia T2-FLAIR

No se puede hablar de secuencias T2 sin mencionar las secuencias T2-FLAIR ("Fluid-Attenuated Inversion Recovery"), puesto que su aplicación en los estudios de neurorradiología es extremadamente útil.

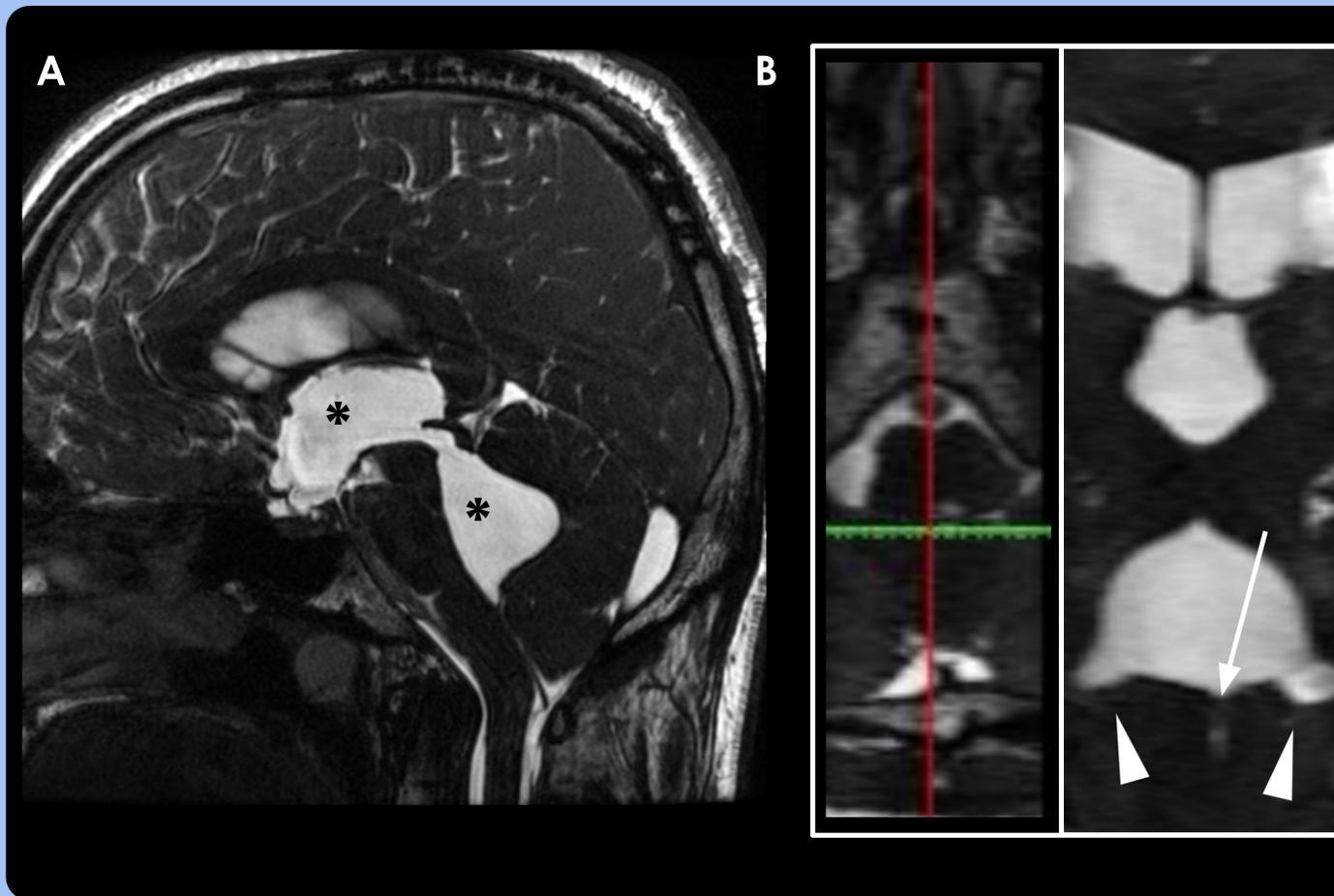
Es una secuencia potenciada en T2 en la que se **anula la intensidad de la señal del LCR** ajustando el tiempo de inversión (TI).

De esta forma se reduce la degradación de la imagen por los efectos de volumen parcial y los artefactos de movimiento, aportando una mayor sensibilidad en detectar las alteraciones hiperintensas en T2W, especialmente en los márgenes adyacentes a los espacios del LCR.



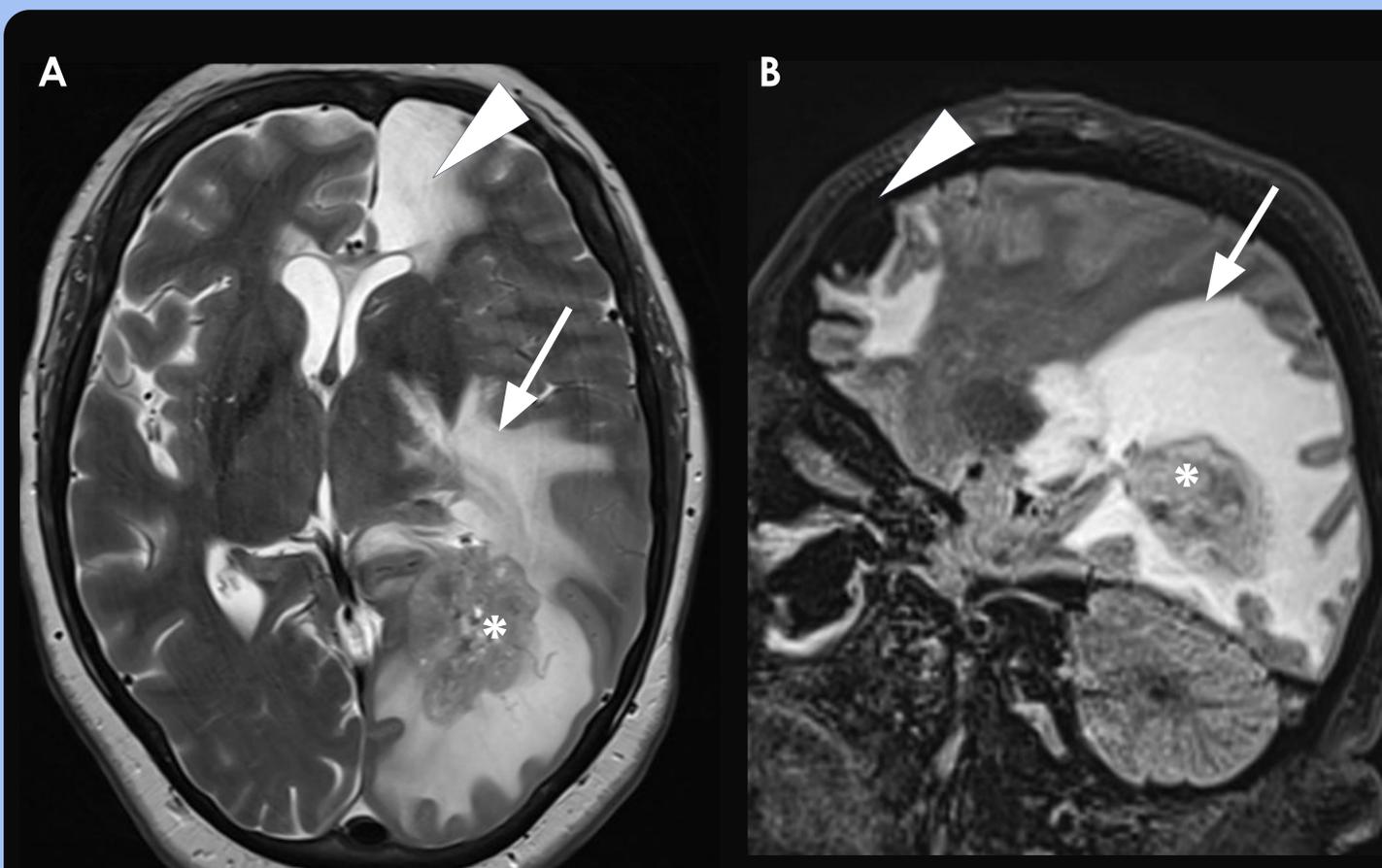
## Principal utilidad de las secuencias T2W y T2-FLAIR

### 1 Valoración del líquido



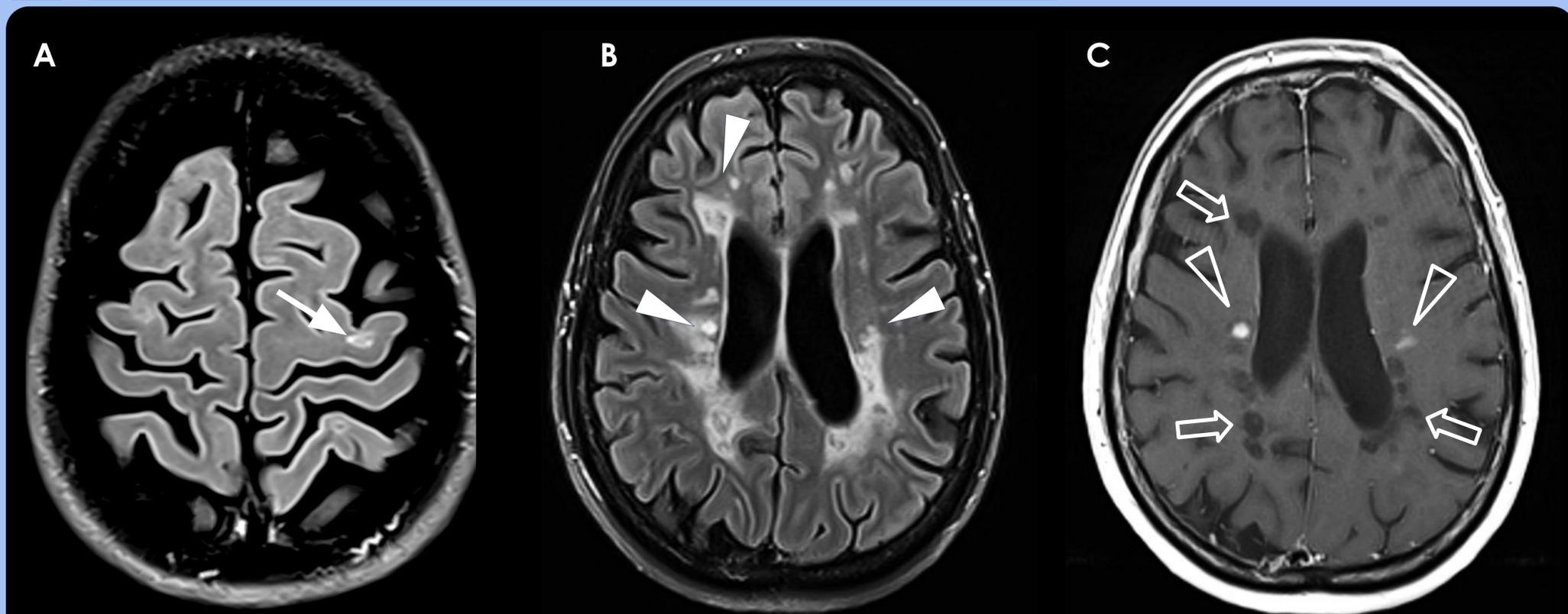
**Figura 11.** Hidrocefalia tetraventricular por estenosis del foramen de Magendie. (A) Secuencia volumétrica 3D sagital fuertemente potenciada en T2; (B) Reconstrucción MPR en axial y coronal. Marcada dilatación del IV y III ventrículo (asteriscos en A). Estenosis del acueducto de Magendie (flecha) y dilatación secundaria de los acueductos de Luschka (cabezas de flecha en B).

### 2 Valoración de edema



**Figura 12.** Metástasis cerebral de cáncer de mama. (A) T2WI axial; (B) T2-FLAIR sagital. Lesión expansiva occipital izquierda (asterisco) y extenso edema vasogénico perilesional (flecha) con típico aspecto digitiforme. Cavity post-quirúrgica por resección de metástasis frontal previa (cabeza de flecha en A) de la misma intensidad de señal que el LCR y rodeada por edema.

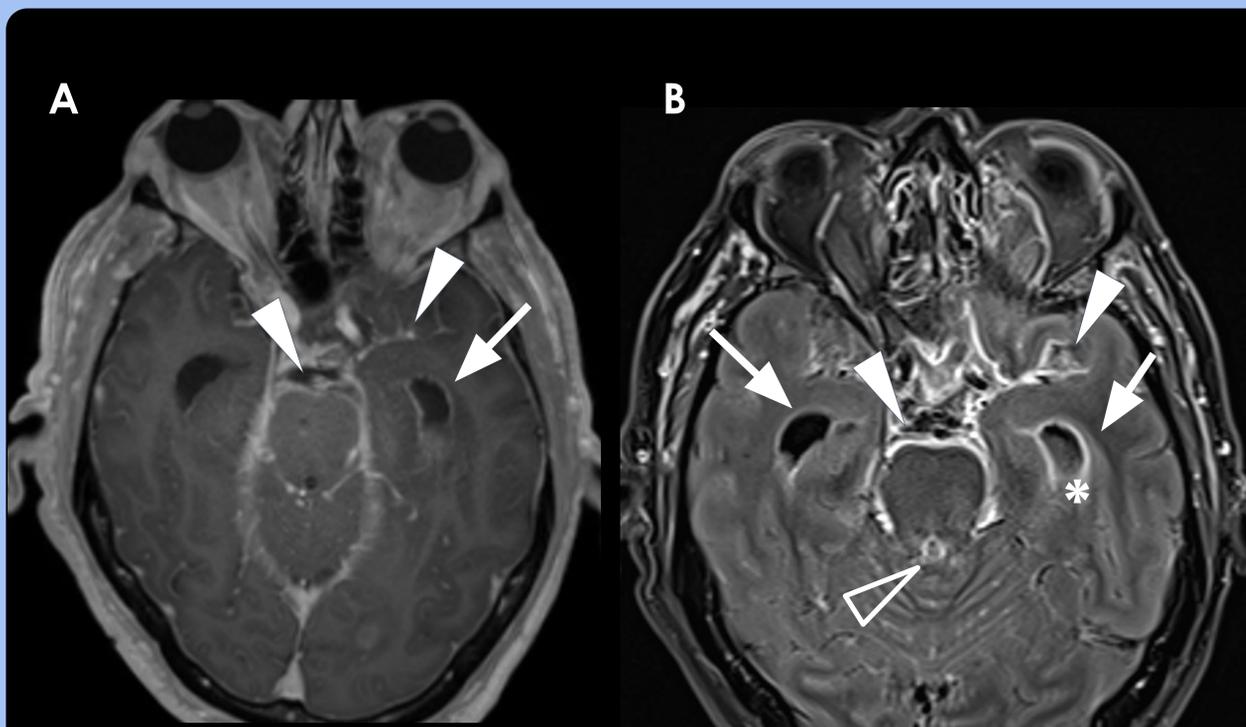
## 2 Valoración de lesiones inflamatorias y glióticas



**Figura 13.** Lesiones desmielinizantes en paciente con esclerosis múltiple. (A) T2-FLAIR axial centrada en circunvoluciones altas (A) y a nivel de la corona radiada (B); T1WI post-contraste (C). Múltiples lesiones de morfología ovalada en la sustancia blanca subcortical (flechas en A) y periventricular (cabezas de flecha en B), alguna de ellas con actividad inflamatoria por captar contraste (cabeza de flecha vacía en C) mientras otras de aspecto gliótico, sin realce (flechas vacía en C).

## 3 Valoración de captaciones patológicas

Las secuencias FLAIR son más sensibles para detectar realces de gadolinio en comparación con las secuencias T1W convencionales, por lo que pueden ayudar en la detección de realces patológicos que podrían no ser tan evidentes en las secuencias T1 post-contraste, sobre todo en el contexto del realce leptomeníngeo.



**Figura 14.** Meningitis y ventriculitis tuberculosa. (A) T1WI post-contraste; (2) T2-FLAIR post-contraste. Marcado realce leptomeníngeo en protuberancia y cisuras de Silvio (cabezas de flecha). Realce endimario en las astas temporales (flechas). La T2-FLAIR post-contraste permite visualizar mejor en el IV ventrículo (punta de flecha hueca en B), a nivel del asta temporal derecha y también muestra contenido intraventricular en asta temporal izquierda (asterisco en B).

## Secuencias de difusión (DWI)

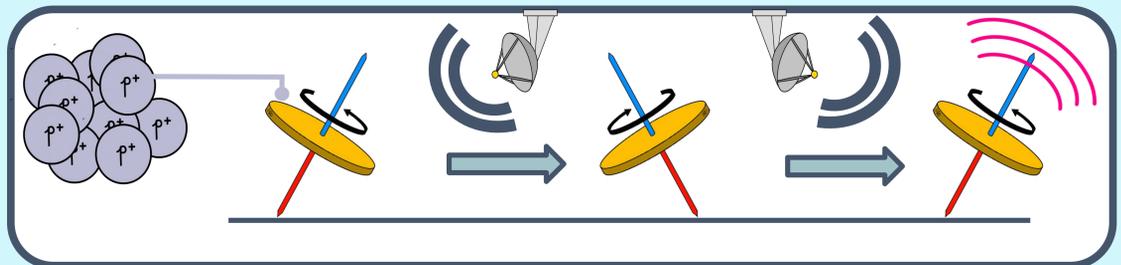
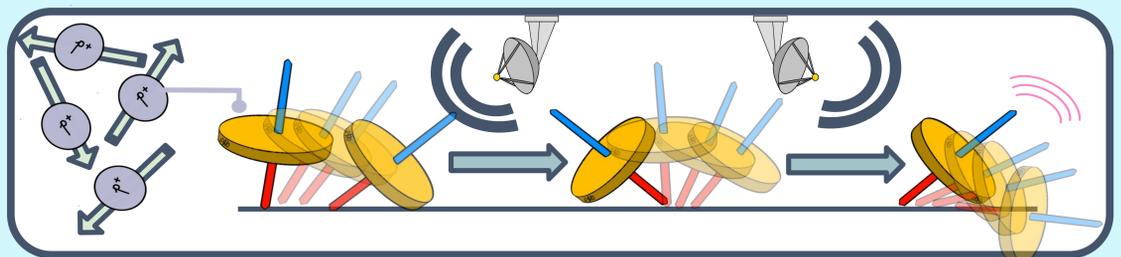
El concepto de difusión se refiere al movimiento libre y aleatorio de las moléculas de agua y que se produce como consecuencia de las colisiones entre estas partículas, un fenómeno conocido como **movimiento Browniano**.

La utilidad de las secuencias de difusión (DWI) radica en identificar las circunstancias en las cuales el movimiento del agua se ve limitado o restringido, como ocurre en muchas patologías.

La restricción del movimiento libre del agua puede ocurrir por aumento del compartimento intracelular a expensas del extracelular (por ejemplo, en el edema citotóxico), por aumento de la viscosidad del medio (como en un absceso) o en los tejidos hiper celulares (como ocurre en algunas lesiones tumorales).

La mayoría de las secuencias de DWI son eco de gradiente rápidas y que durante un ciclo de pulso emplean dos gradientes opuestos y simétricos de fuerte intensidad (gradientes de difusión) diseñados para anularse mutuamente si los espines no se mueven:

- los protones de las moléculas de agua en movimiento adquieren información de fase mediante el primer gradiente, pero al estar en movimiento, pierden su coherencia de fase, y al recibir el segundo gradiente, pierden parte de su señal;
- los protones estacionarios, al no cambiar de ubicación, reciben dos gradientes de igual intensidad y opuestos, manteniendo la coherencia de fase que presentaban al principio del ciclo de pulso.



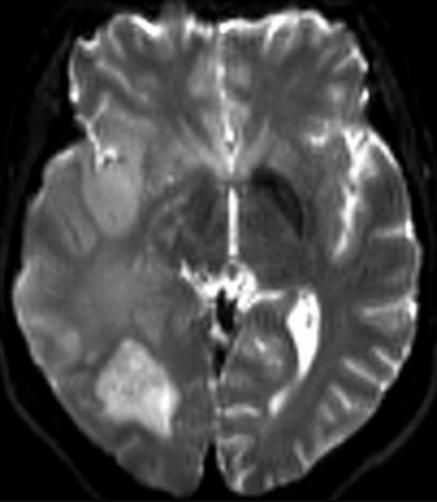
La sensibilidad a la difusión es controlada por un parámetro llamado **b**

**b**

- es un valor que mide el grado de potenciación de la difusión aplicado;
- cuanto más elevada la duración y la amplitud del gradiente de difusión, mayor es b y mayor es el grado de potenciación en difusión.

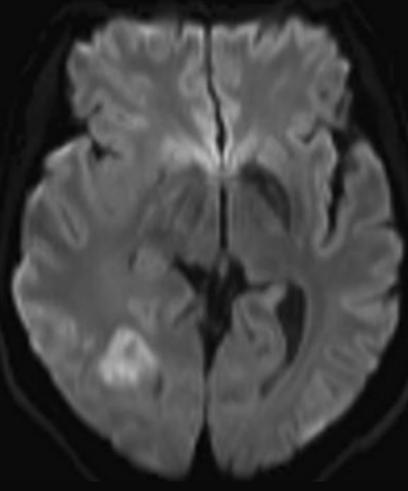
En las secuencias de difusión se generan cuatro conjuntos de imágenes:

**b = 0**



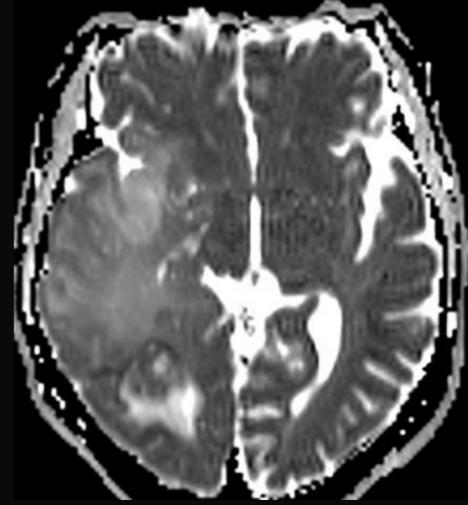
Es la imagen de referencia, generada sin aplicar los gradientes de difusión y corresponde a una secuencia T2\*.

**DWI isotrópica**



Es la imagen generada después de aplicar los gradientes de difusión aplicados en los tres ejes del espacio (x, y, z), con un valor b que oscilan entre 500 y 1000 s/mm<sup>2</sup>.

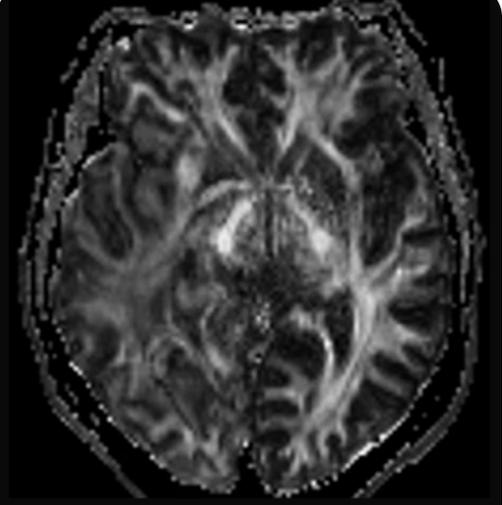
**Mapa de ADC**



**ADC: Apparent Diffusion Coefficient**

Es una imagen generada matemáticamente a partir de las imágenes b0 y DWI y representa la magnitud de la difusión de un tejido.

**Anisotropía fraccional**



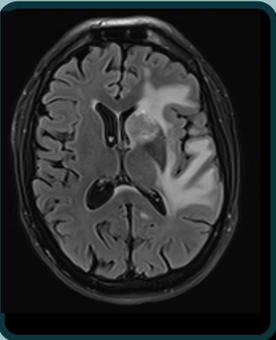
Mapa generado procesando los gradientes de difusión aplicados singularmente para los tres ejes y generando información sobre la dirección de la difusión del agua a lo largo de los axones. (ver DTI).

## Cómo leer las imágenes de las secuencias DWI

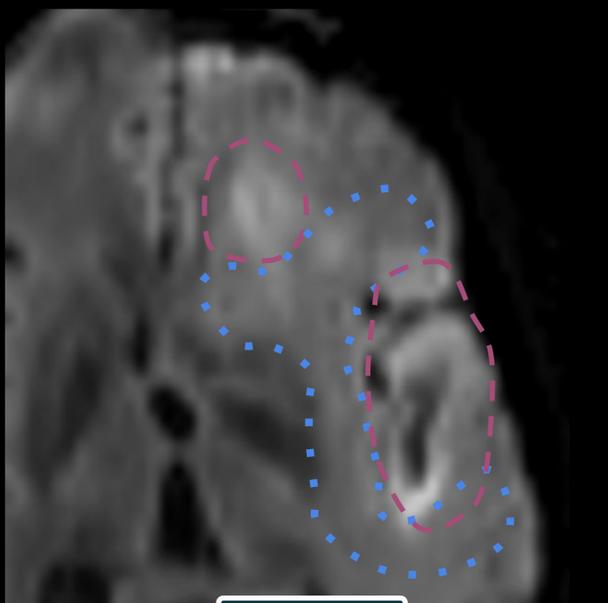
La restricción de la difusión corresponde a una **alta señal en DWI** y una **baja señal en el mapa de ADC**.



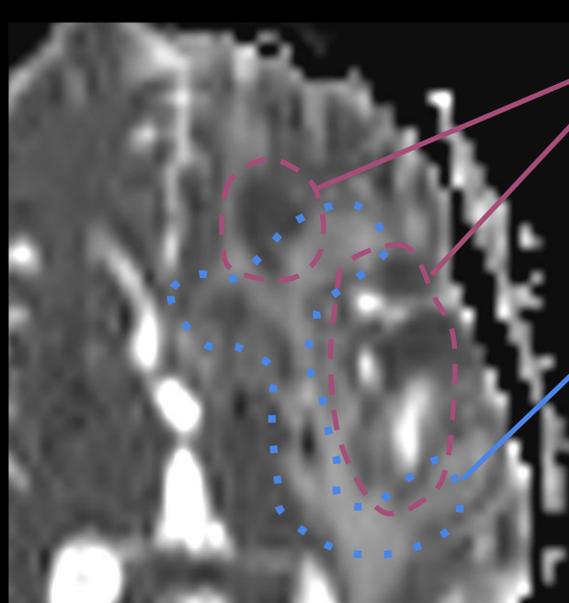
Las imágenes de DWI son intrínsecamente potenciadas en T2 por lo que lesiones de alta intensidad de señal en T2W pueden generar una hiperseñal en las imágenes de DWI (**T2 shine through**). Para evitar errores hay que valorar imágenes DWI con b alto (>800 s/mm<sup>2</sup>) y comprobar que el foco de hiperseñal corresponda a una baja señal en el mapa de ADC.



**Ejemplo:**  
linfoma cerebral primario



**b = 1000**



**Mapa de ADC**

**RESTRICCIÓN DE LA DIFUSIÓN**

Foco de alta señal en DWI y baja señal en ADC.

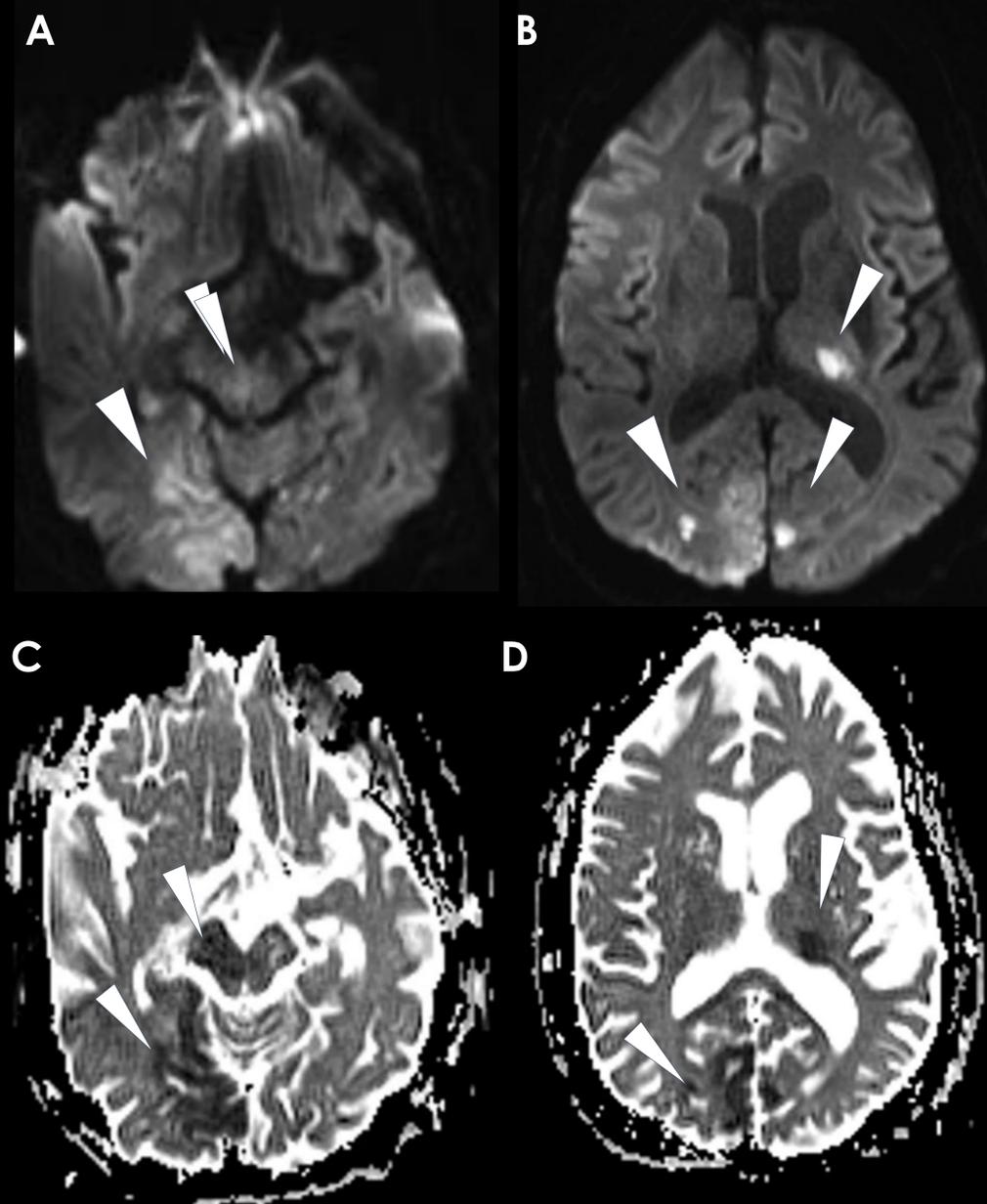
**T2 SHINE THROUGH**

Alta señal en DWI y en ADC (corresponde al área de edema vasogénico y componente infiltrativo tumoral que no restringe)

## Principal utilidad de las secuencias DWI

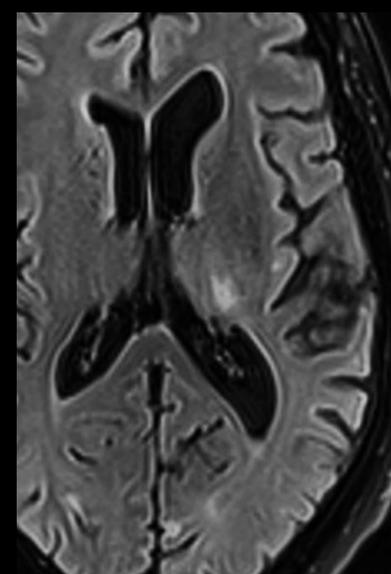
Principales lesiones que restringen en difusión	Utilidad diagnóstica
<b>Lesiones isquémicas hiperagudas y agudas</b>	- diagnóstico del ictus agudo - diferenciar el ictus agudo de las lesiones subagudas y crónicas y de los stroke-mimics
<b>Abscesos cerebrales y empiemas</b>	- diferenciar de las lesiones tumorales necróticas
<b>Quiste epidermoide</b>	- diferenciar del quiste aracnoideo
<b>Gliomas de alto grado, linfoma cerebral y metástasis cerebrales</b>	- diferenciar entre las lesiones tumorales malignas - valorar restos tumorales post-tratamiento

### 1 Valoración del ictus agudo



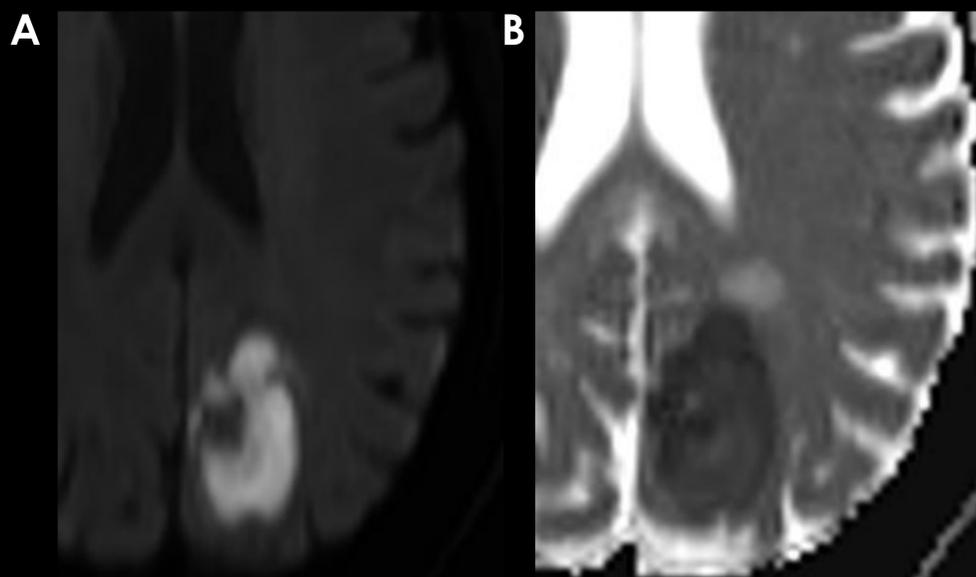
**Figura 15.** Ictus agudo del territorio posterior bilateral. DWI b=1000 centrada en mesencéfalo (A) y a nivel ganglionar (B); mapa de ADC en las mismas localizaciones (C y D). Múltiples focos de restricción de la difusión bioccipitales, en hemimesencéfalo derecho y en tálamo izquierdo (cabezas de flecha), secundario al edema citotóxico debido a la isquemia.

En el ictus agudo, la primera alteración visualizable por imagen es la restricción de la difusión. Hay que valorar este hallazgo conjuntamente con la imagen T2-FLAIR: la presencia de hiperintensidad de señal en las zonas de restricción de la difusión sugiere temporalidad evolucionada (> 6 horas) de la isquemia.



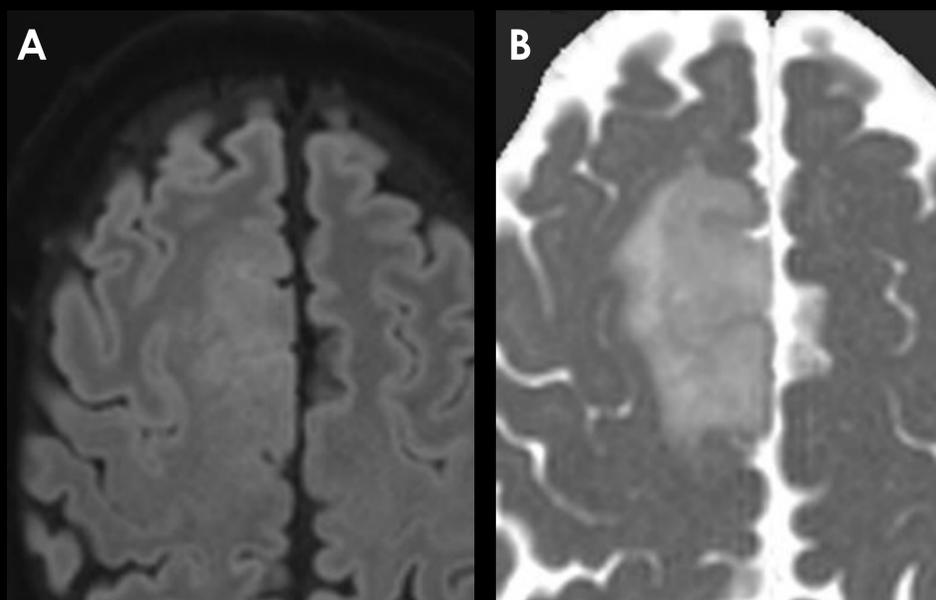
## 2 Diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio

### Absceso



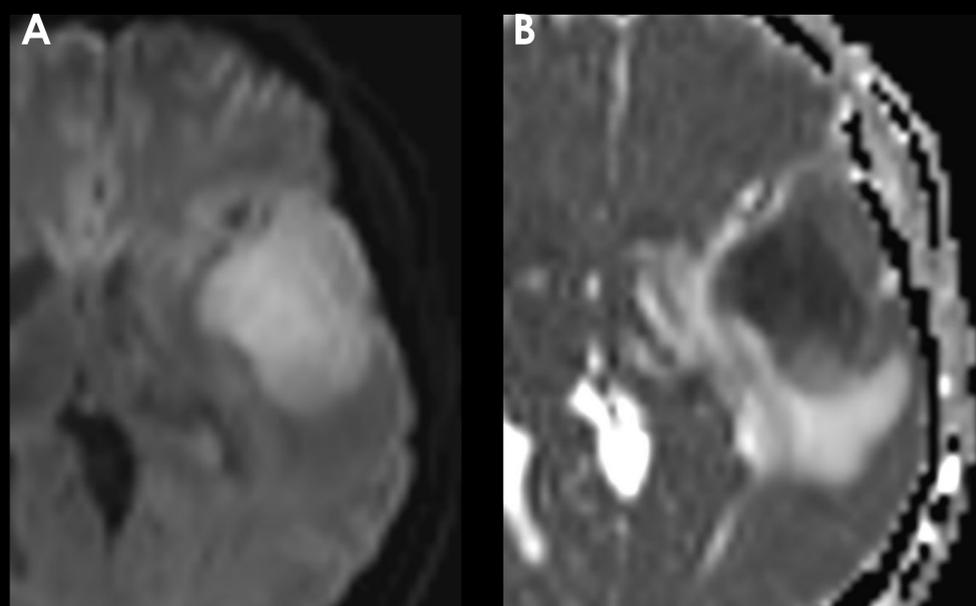
**Figura 16.** Absceso cerebral occipital izquierdo. (A) DWI b=1000; (B) ADC. Marcada restricción de la difusión, típico en los abscesos bacterianos por presencia de abundante material necrótico y exudados que no permiten el movimiento libre del agua.

### Tumor glial de bajo grado



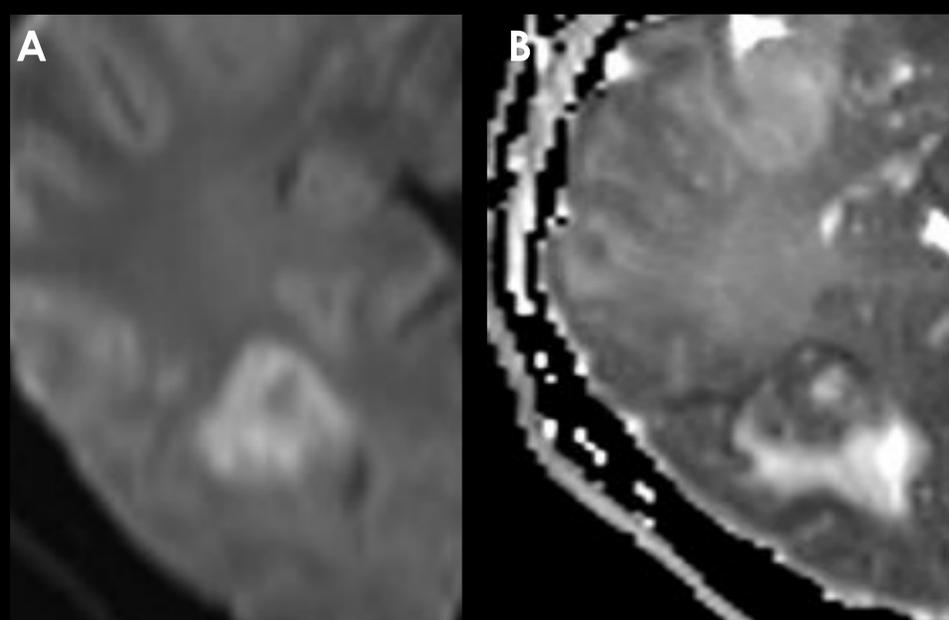
**Figura 17.** Astrocitoma IDH mutado con codelección de 1p/19q. (A) DWI b=1000; (B) ADC. La lesión no muestra focos de restricción de la difusión, que en los tumores gliales es más típico de las lesiones de bajo grado histológico.

### Linfoma primario del SNC



**Figura 18.** Linfoma cerebral primario del SNC. (A) DWI b=1000; (B) ADC. Lesión intraparenquimatosa fronto-temporal con marcada restricción de la difusión, que refleja la hiper celularidad de este tipo de tumor.

### Tumor glial de alto grado



**Figura 19.** Astrocitoma de grado 4. (A) DWI b=1000; (B) ADC. La lesión muestra un área de restricción de señal debido al componente hiper celular de alto grado de este tumor, aunque no es tan marcada como en los abscesos cerebrales o en linfoma.

# Secuencias de susceptibilidad magnética

Las secuencias de susceptibilidad magnética son secuencias potenciadas en T2 gradiente de eco que se benefician del decaimiento rápido de la magnetización transversal secundario a la presencia de las inhomogeneidades del campo magnético (**fenómeno T2\***) para detectar la presencia de componentes paramagnéticos, diamagnéticos y ferromagnéticos en el tejido.

Sustancias paramagnéticas	oxígeno; iones de algunos metales (magnesio, manganeso, gadolinio)
Sustancias diamagnéticas	<b>calcificaciones</b>
Sustancias ferromagnéticas	<b>hierro</b> , níquel, cobalto.

! Los artefactos por susceptibilidad magnética se ven como focos de caída de señal (vacío de señal).

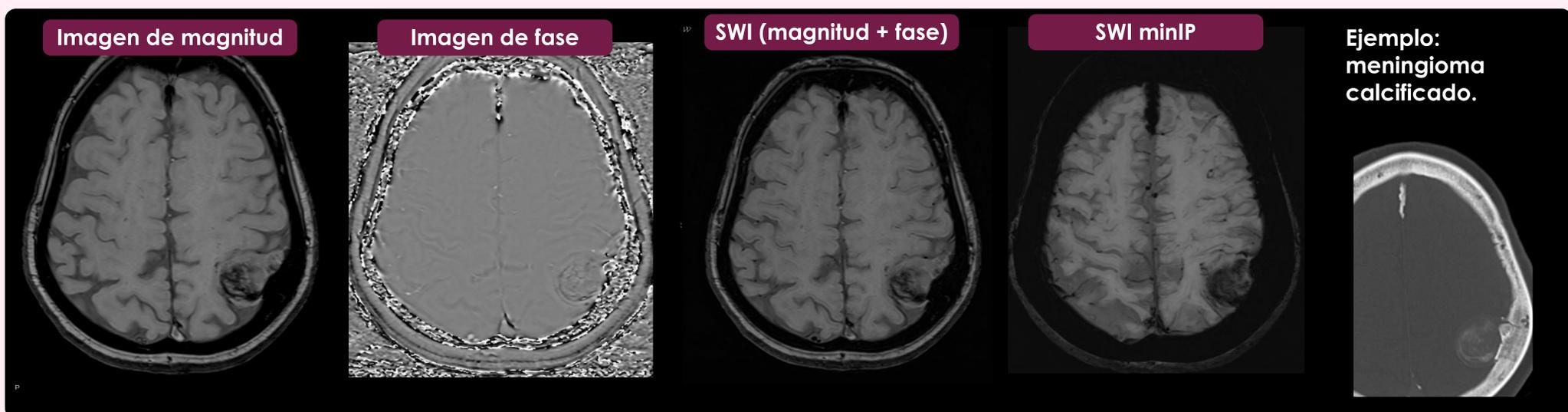
Existen dos principales secuencias de susceptibilidad:

## Secuencias T2\*/T2-FFE/T2-GRE

Son secuencias 2D que utilizan TR relativamente largos (para minimizar los efectos de T1) y TE relativamente largos (para acentuar la los efecto de T2).

## SWI

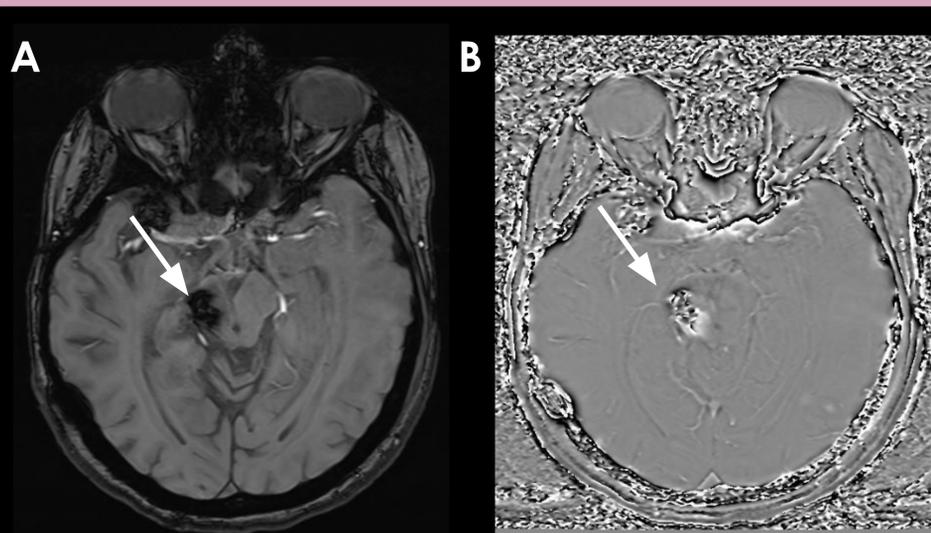
Son secuencias 3D de alta resolución espacial. Se diferencia de las secuencias T2\*/T2FFE/T2GRE porque es más sensible a los artefactos magnéticos. Se suelen generar cuatro conjuntos de imágenes:



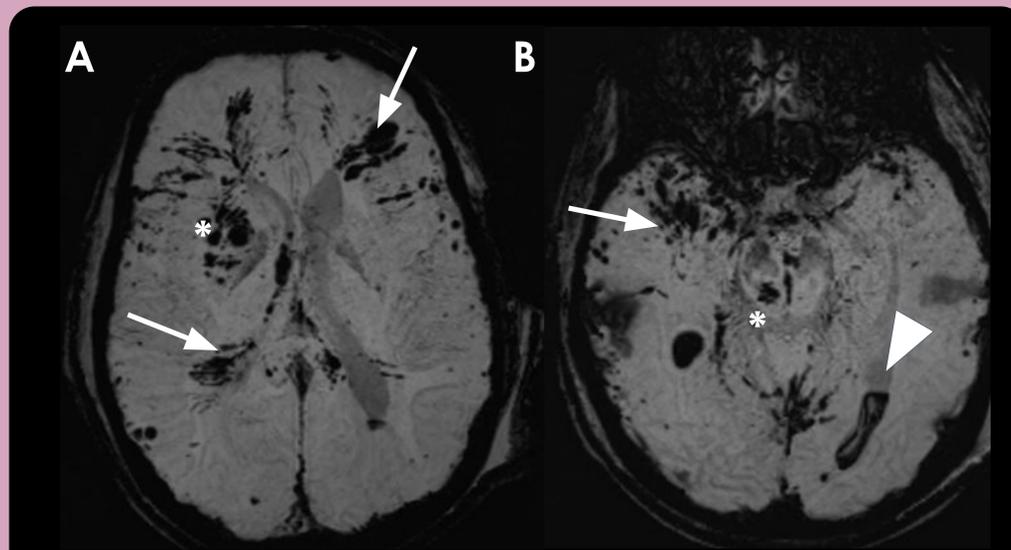
! La imagen de fase es de utilidad a la hora de valorar si el artefacto de susceptibilidad se debe a hemosiderina o a calcificaciones: si el artefacto tiene la misma señal de fase del hueso (u otra lesión calcificada), se trata de calcio; si tiene la misma señal de fase de la sangre venosa, se trata de hierro.

## Principal utilidad de las secuencias de susceptibilidad

### 1 Presencia de restos de hemosiderina

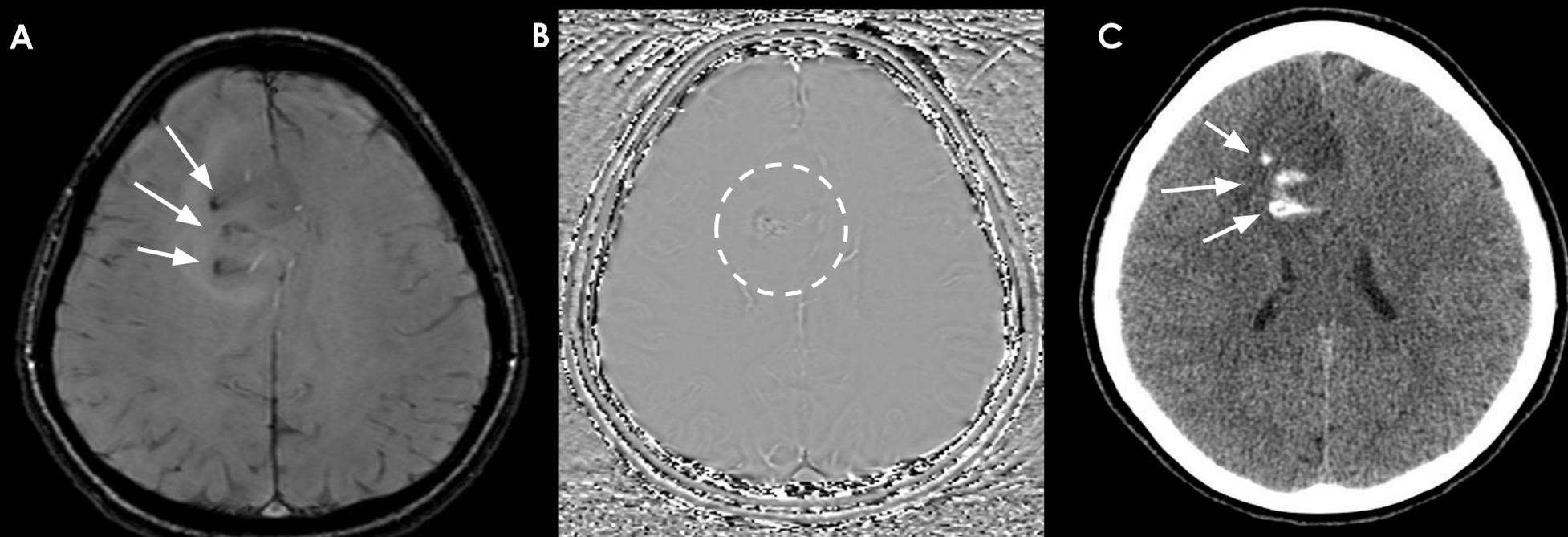


**Figura 20.** Cavernoma en hemimesencéfalo derecho. (A) SWI; (B) Imagen de fase. Los restos de hemosiderina debidos a los microsangrados producen el típico artefacto de "blooming" en las imágenes de susceptibilidad magnética.



**Figura 21.** Lesión axonal difusa de grado 3. minIP-SWI. Restos hemorrágicos en axones (flechas) y en ganglios basales (A) y mesencéfalo (asteriscos) (B), contusiones hemorrágicas (flechas); hemoventrículo (cabeza de flecha).

### 2 Presencia de calcificaciones



**Figura 22.** Oligodendroglioma frontal derecho. (A) SWI; (B) imagen de fase; (C) TC de cráneo sin contraste. Artefactos de susceptibilidad en el interior de la lesión (flecha en A) por presencia de calcificaciones (flecha en C), hallazgo típico de este tipo de tumor. La comprobación con la TC es a veces imprescindible, dado que no siempre es posible distinguir entre hemosiderina y calcio en la imagen de fase (círculo en B).

## Secuencias angiográficas y de flujo

Existen múltiples secuencias para la valoración angiográfica por RM para la valoración de las estructuras arteriales y venosas intra y extracraneales, también con la posibilidad de realizar estudios 3D y post-procesado multiplanar o MIP.

TÉCNICAS PRINCIPALES	APLICACIONES PRINCIPALES	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>Time of flight (TOF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios vasculares arteriales y venosos de rutina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No utiliza contraste</li> <li>Bastante rápida</li> <li>Buena resolución espacial</li> <li>Alto cociente señal/ruido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Susceptible a artefactos de movimiento</li> <li>Escasa supresión de la señal de fondo de la grasa o del líquido</li> </ul>
<b>Phase Contrast (PC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios venosos</li> <li>Estudios dinámicos del LCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No utiliza contraste</li> <li>Rápida (si 2D)</li> <li>Puede codificar la dirección y la velocidad para un flujo lento</li> <li>Supresión de la señal de fondo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Susceptible a flujo lento o turbulento y artefactos de movimiento</li> <li>Lenta (si 3D)</li> </ul>
<b>T1 3D post-contraste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios que necesitan mejor sensibilidad y especificidad del TOF y PC</li> <li>Estudios que se benefician de la valoración del flujo (con técnicas de resolución temporal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Más rápida</li> <li>Más sensible y específica</li> <li>Field of view más amplio</li> <li>La señal es poco afectada por flujo lento o turbulento o por artefactos de movimiento</li> <li>Permite estudios dinámicos (4D flow/en tiempo real)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere contraste e.v.</li> <li>Difícil valoración de los trombos captantes</li> </ul>

### Principal utilidad de las secuencias angiográficas/de flujo

#### 1 Valoración de arterias y venas



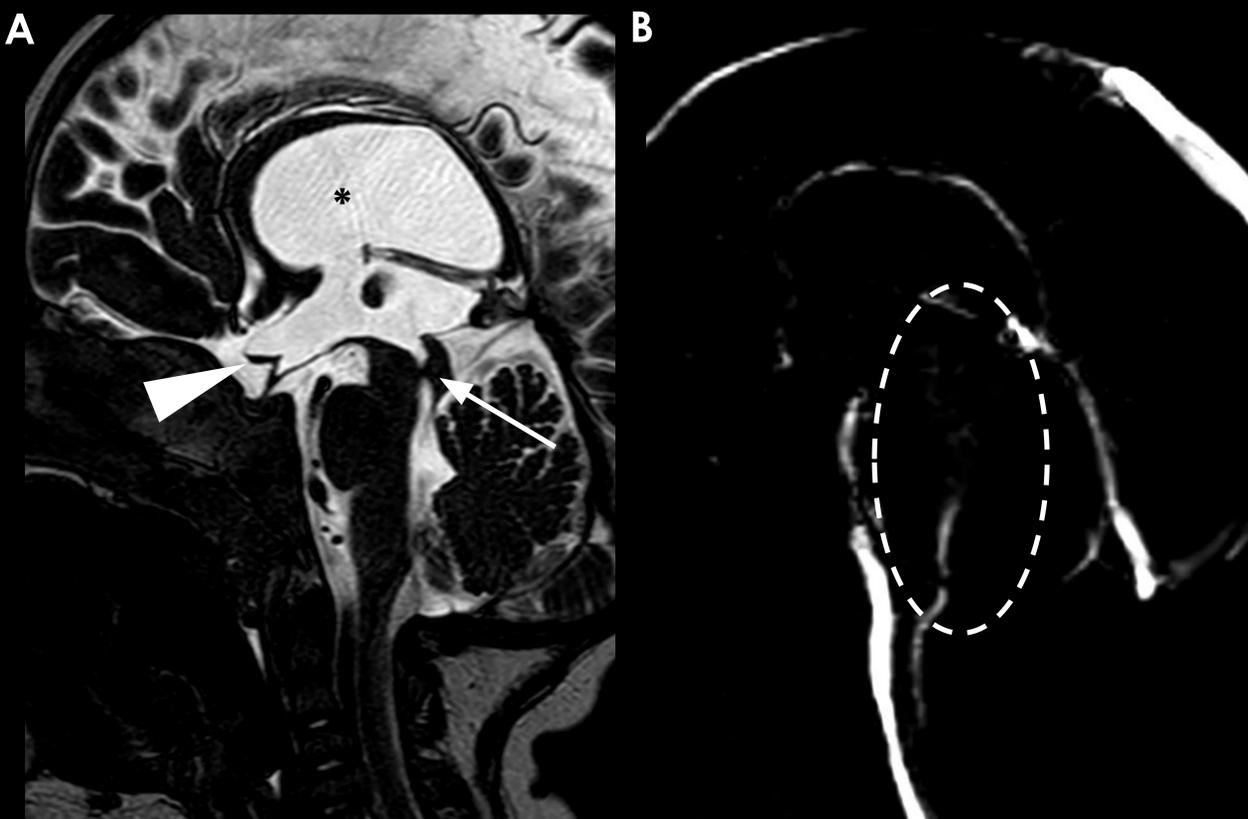
**Figura 23.** Arteria trigeminal persistente. (A) TOF axial y (B) reconstrucción MIP. Presencia de estructura arterial de comunicación entre el sistema carotídeo y el sistema vertebro-basilar (flecha).



**Figura 24.** Trombosis de la arteria vertebral izquierda y trombosis parcial de la arteria basilar en el paciente de la figura 15. (A) TOF axial; (B) reconstrucción MIP coronal a espesor intermedio; (C) reconstrucción MIP coronal a espesor alto. El defecto de repleción parcial en la arteria basilar puede ser interpretado como artefacto de flujo en el estudio con bajo grosor de corte (flecha en A), por lo que es de utilidad el post-procesado multiplanar en MIP aumentando el grosor de corte para confirmar el hallazgo (flecha en B). El defecto completo de señal en el segmento V4 de la arteria vertebral izquierda es más evidente en la reconstrucción coronal con alto grosor de corte (círculo discontinuo en C).

2

Estudios dinámicos del LCR



**Figura 25.** Hidrocefalia por obstrucción del acueducto de Silvio. (A) Secuencia fuertemente potenciada en T2 sagital; (B) Phase-Contrast sagital. Estenosis focal del acueducto de Silvio (flecha en A), aumento del tamaño del III ventrículo (asterisco en A) y prominencia del receso supraóptico (cabeza de flecha en A). No se demuestra flujo de LCR en el acueducto (círculo discontinuo en B).

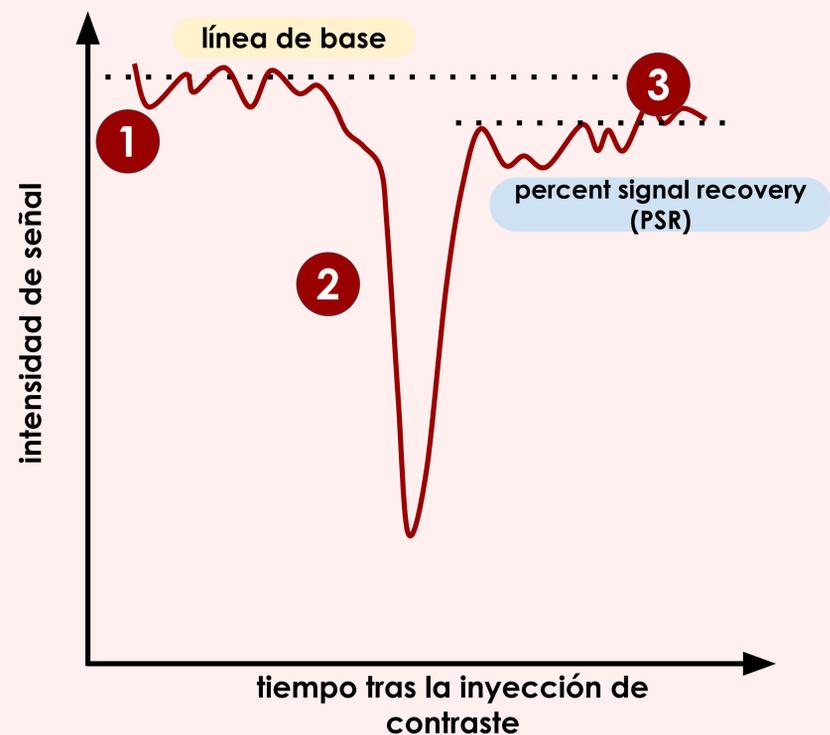
## Secuencias de perfusión

Existen diversas técnicas de perfusión cerebral, entre las principales se encuentran:

### CON ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE E.V.

Un ejemplo es la **DSC** (Dynamic Susceptibility Contrast): esta técnica aprovecha la pérdida de señal inducida por la susceptibilidad magnética causada por agentes de contraste paramagnéticos, en este caso el gadolinio:

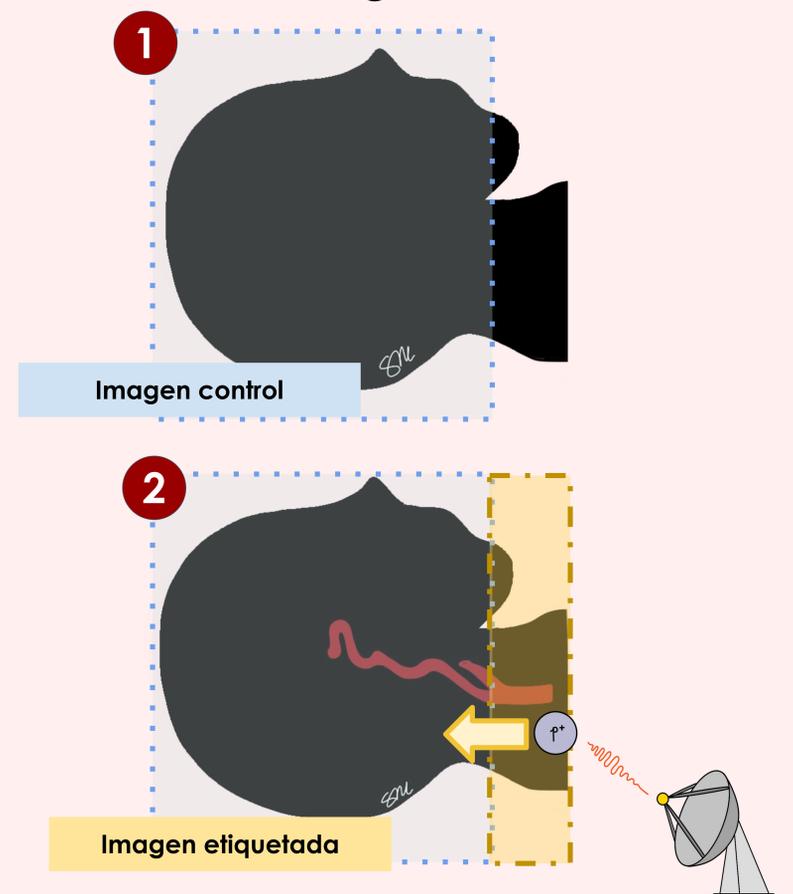
- 1 se inyecta un bolo de gadolinio se realiza una adquisición rápida de imágenes potenciadas en **T2 eco de gradiente**;
- 2 a medida que el gadolinio entra en el lecho capilar que perfunde el cerebro, hay una disminución de la intensidad de señal desde la línea base;
- 3 posteriormente, conforme el gadolinio abandona la cama capilar, la intensidad de la señal del cerebro adyacente aumenta. El porcentaje de intensidad de señal que se recupera respecto a la línea de base inicial se llama percent signal recovery (PSR).



### SIN ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE E.V.

La técnica **ASL** (Arterial Spin Labelling) utiliza los protones de la sangre arterial como trazante interno para realizar el estudio de perfusión.

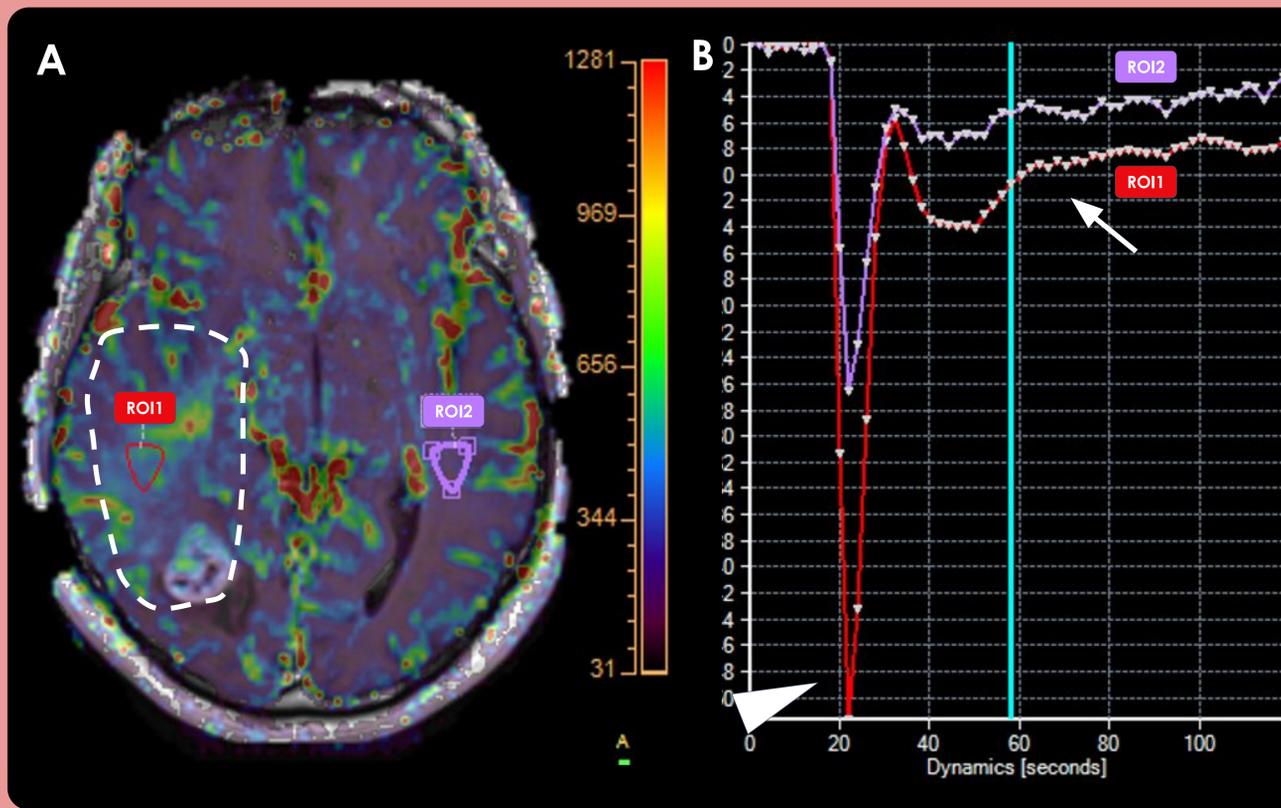
- 1 se adquiere una imagen de control de la región de interés;
- 2 se adquiere una imagen "etiquetada" de la región de interés después de invertir el vector de magnetización longitudinal de los protones del agua en la sangre arterial. Esto se realiza mediante pulsos de radiofrecuencia y gradientes dirigidos a la región carotídea.
- 3 se realiza una sustracción de las imágenes de control y se suprime la señal de los protones estáticos, manteniendo así la señal de los protones de la sangre arterial.



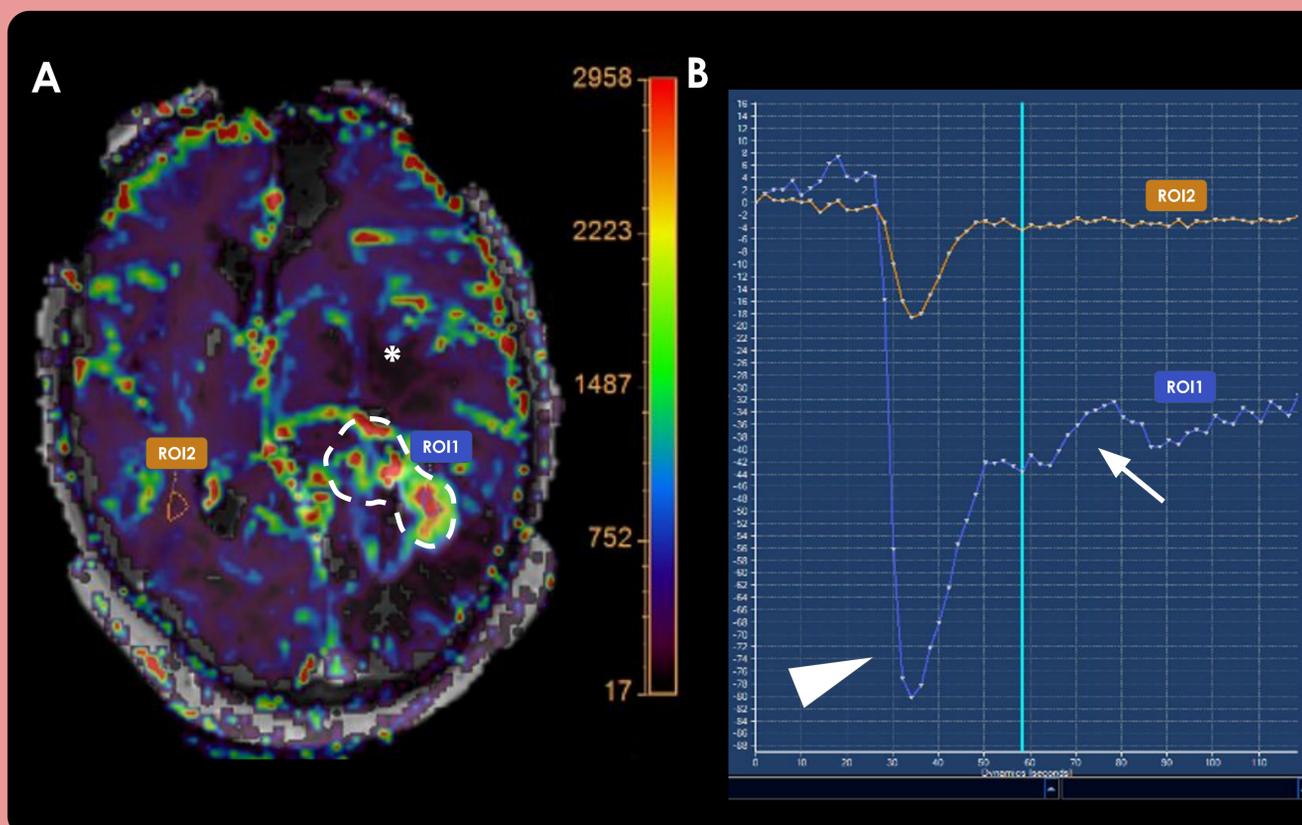
## Principal utilidad de los estudios de perfusión cerebral

- estudio de **ictus isquémico** (por ejemplo, para determinar la penumbra isquémica);
- estudio durante el **estado epiléptico** (y su diagnóstico diferencial con el evento isquémico);
- en la **caracterización de los tumores cerebrales** (por ejemplo, para identificar el componente de mayor grado de astrocitomas difusos, diferenciar de las metástasis cerebrales);
- en el **seguimiento de los tumores gliales** tratados (por ejemplo, en la pseudoprogresión o la pseudorespuesta).

### 1 Caracterización de las lesiones ocupantes espacio



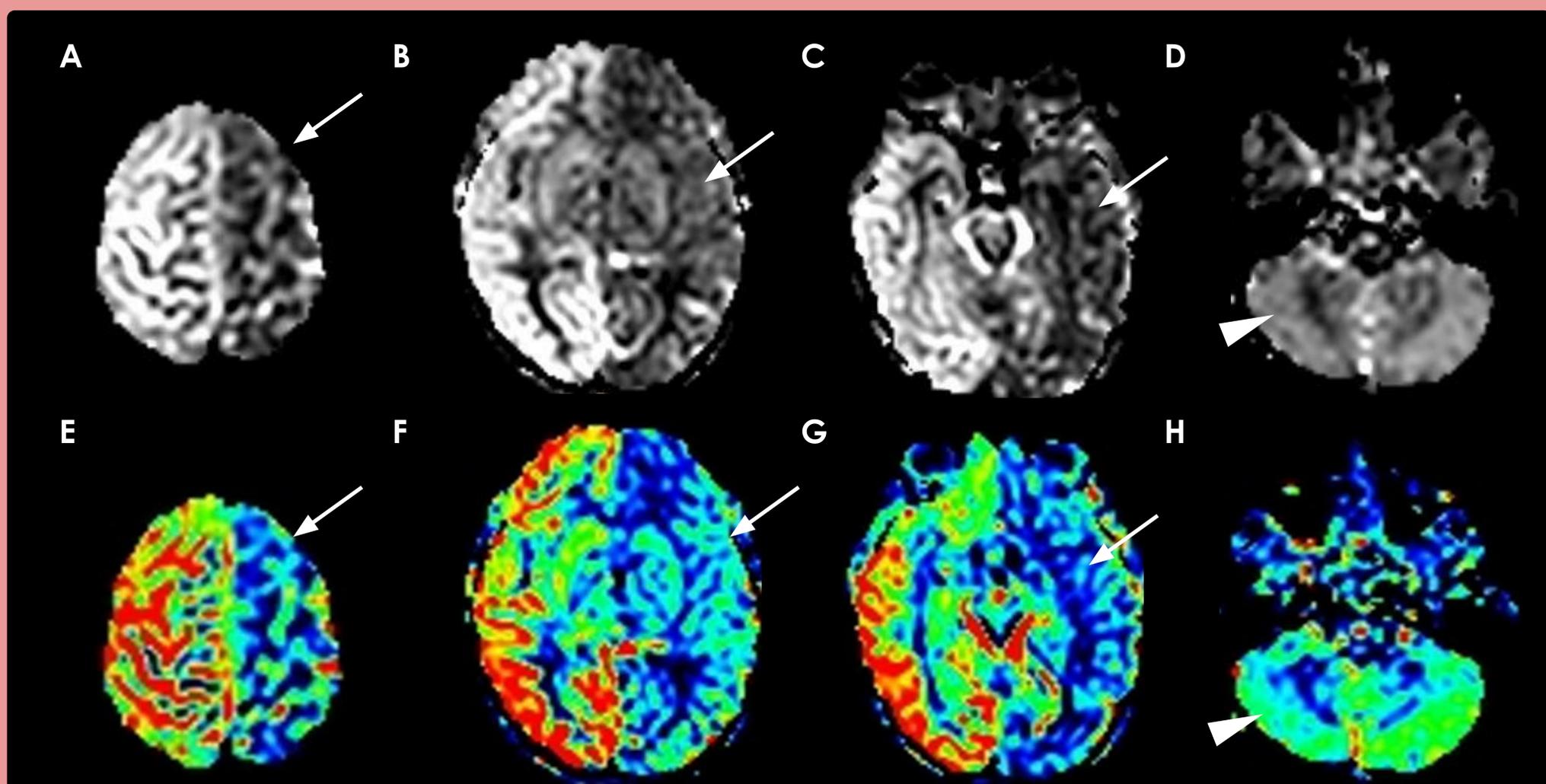
**Figura 26.** Astrocitoma de grado 4. (A) Mapa de perfusión DSC; (B) curva de perfusión. Extensa área de aumento del rCBV temporo-occipital (círculo discontinuo en A) correspondiente al componente infiltrativo de alto grado de la lesión. Área marcada con ROI1 muestra marcada disminución de la intensidad de la señal en correspondencia del pico de llegada de contraste respecto al lado contralateral (cabeza de flecha en B), seguida de una recuperación de la señal que se queda por debajo de la línea de base (flecha en B) debido a la fuga del agente de contraste a través de la barrera hematoencefálica alterada.



**Figura 27.** Metástasis cerebral de cáncer de mama. (A) Mapa de perfusión DSC; (B) curva de perfusión. Aumento del rCBV en región correspondiente a la lesión (círculo discontinuo en A), con bajos valores de rCBV en el edema vasogénico perilesional (asterisco en A). Área estudiada con ROI1 con marcada disminución de la intensidad de la señal en correspondencia del pico de llegada de contraste respecto al lado contralateral (cabeza de flecha en B) y con mínima recuperación de la señal (flecha en B), característico de la metástasis.

## 2 Estudios de ictus y del estado epiléptico

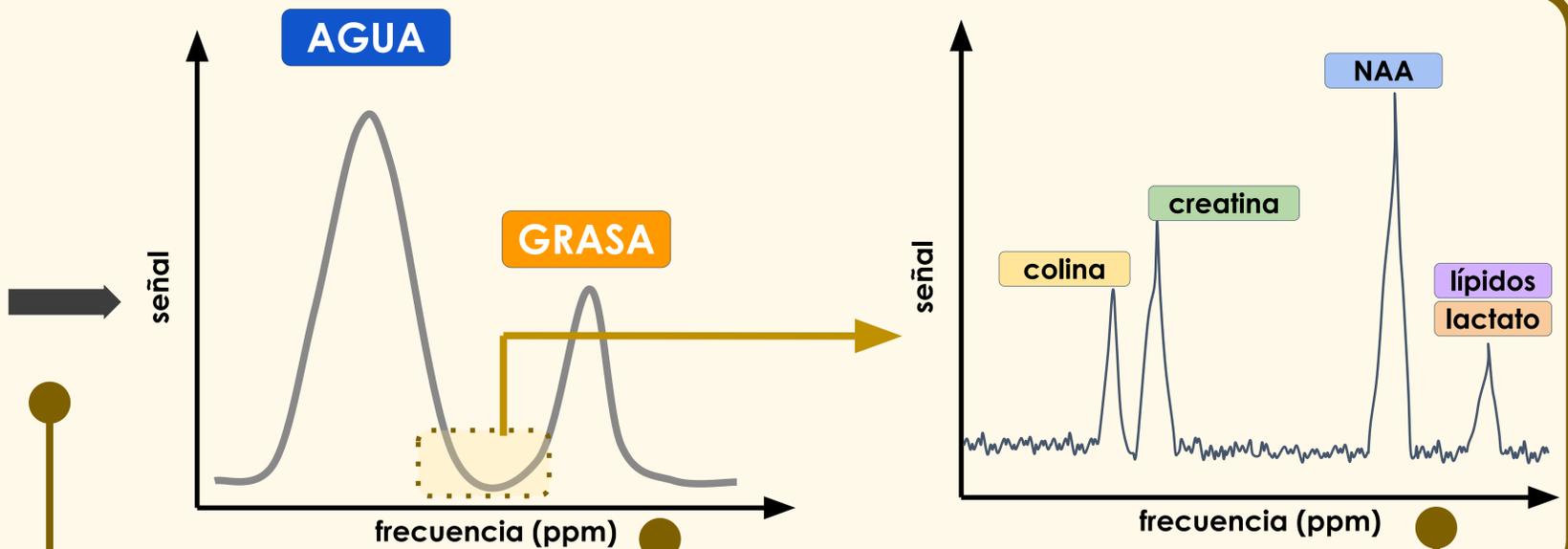
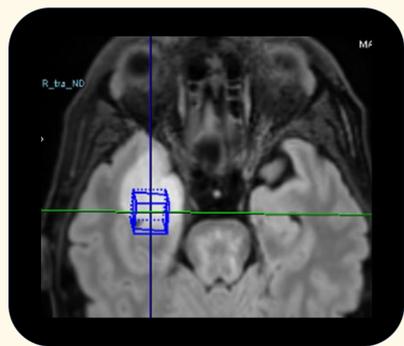
En algunas circunstancias no es fácil distinguir una focalidad neurológica debida a una isquemia cerebral o en la fase post-crítica de un estado epiléptico, sobre todo en la población pediátrica. En los estudios RM urgentes realizados para descartar lesión isquémica aguda en este tipo de pacientes, añadir una secuencia de perfusión sin contraste (ASL) puede aportar información de cara a la valoración de un posible estado epiléptico.



**Figura 28.** Hipoperfusión hemisférica izquierda en niño con hemiplejía derecha poscrítica. Mapas de CBF obtenidos con perfusión ASL en diferentes cortes axiales (A, B, C, D) con respectivos mapas de colores (E, F, G, H). Disminución global de los valores de CBF hemisféricos izquierdos (flechas) por hipoperfusión poscrítica. Disminución de los valores de CBF en hemicerebelo derecho (cabeza de flecha en D y H), congruente con diasquisis cerebelosa cruzada.

## Espectroscopia por resonancia (MRS)

Aunque la resonancia magnética detecta principalmente la señal de protones del agua y de la grasa, por ser preponderantes en el cuerpo humano, existen otras moléculas cuyos protones, si bien en menor medida, contribuyen a la señal global. La espectroscopia de resonancia magnética (MRS) analiza una región específica de una imagen de RM, descomponiendo las diferentes frecuencias de señal para identificar y cuantificar la concentración de los metabolitos, lo que ofrece información diagnóstica sobre la composición del tejido.



Se recoge la señal de un área específica (lesión) y a través de una transformación matemática llamada **"transformada de Fourier"** se obtiene traza el espectro de frecuencias de las sustancias así presentes.

Dado que los dos picos más altos corresponden al **agua** y a la **grasa** por su preponderancia, es necesario suprimir sus señales para estudiar las frecuencias de las otras moléculas menos representadas.

Así se pueden estudiar los picos de sustancias como la colina, creatinina y N-acetilaspártato (NAA). Modificaciones del TE permiten también estudiar la concentración de otros metabolitos (mioinositol, lípidos, lactato, glutamato, etc.).

### NAA

Se encuentra en altas concentraciones en las neuronas y es un marcador de la viabilidad neuronal. Por lo tanto, se reduce en cualquier proceso que destruye las células neuronales (como los tumores de alto grado o la radionecrosis).

### colina

Es un precursor de la acetilcolina y un componente de la membrana celular. Es un marcador del recambio de la membrana celular y, por lo tanto, está elevada en neoplasias, desmielinización, inflamación y gliosis.

### creatina

Se encuentra en los tejidos metabólicamente activos (cerebro, músculo, corazón), donde es importante para el almacenamiento y la transferencia de energía; puede disminuir en los gliomas de alto grado.

### lactato

Es un marcador del metabolismo anaeróbico y, por lo tanto, está elevado en áreas necróticas (por ejemplo, tumores de grado más alto), infecciones (absceso cerebral) o en la lesión axonal difusa.

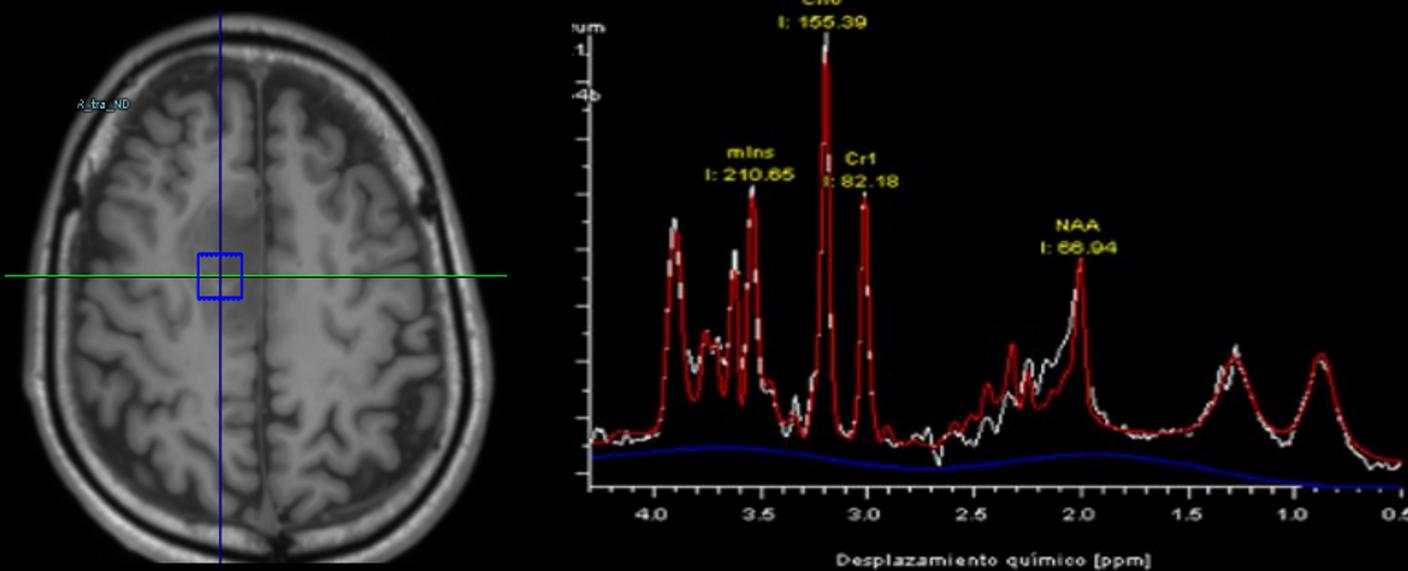
### lípidos

Son marcadores de daño tisular (por rotura de la membrana celular) y su aumento se observa en el infarto cerebral, abscesos cerebrales o lesiones tumorales muy proliferativas (metástasis, gliomas de alto grado).

## Principal utilidad de la espectroscopia

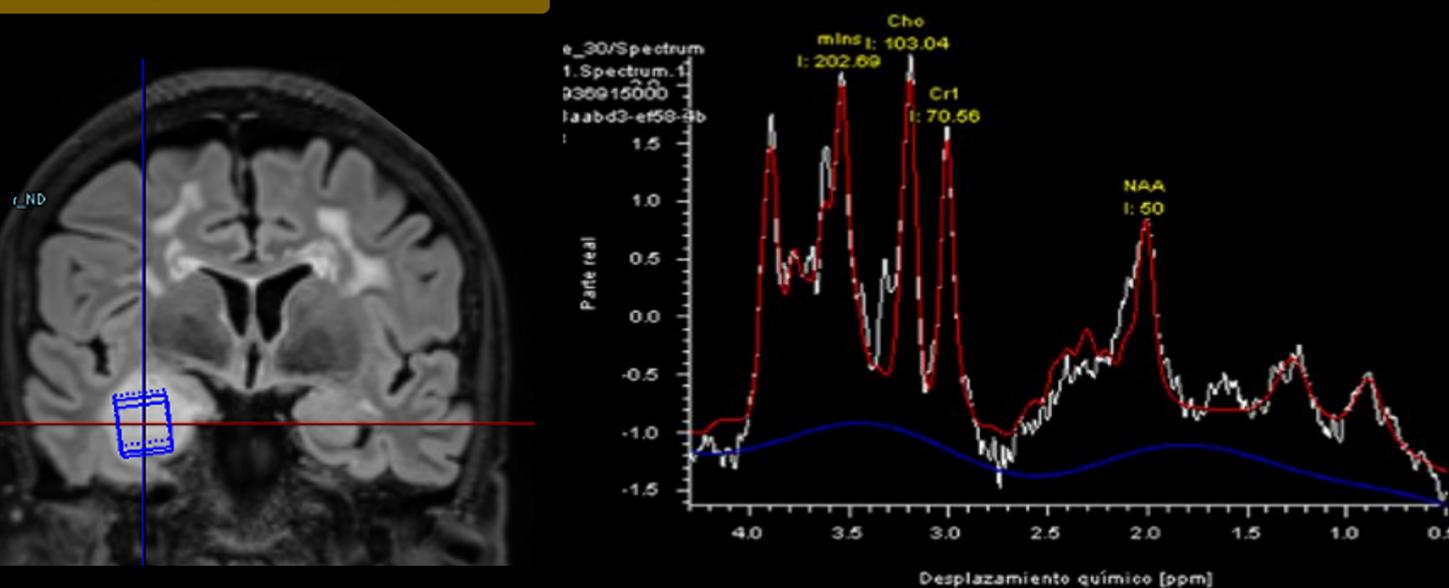
En general, la espectroscopia no suele aportar información esencial a los estudios de RM cerebral pero es de apoyo en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio.

### Tumor glial de bajo grado



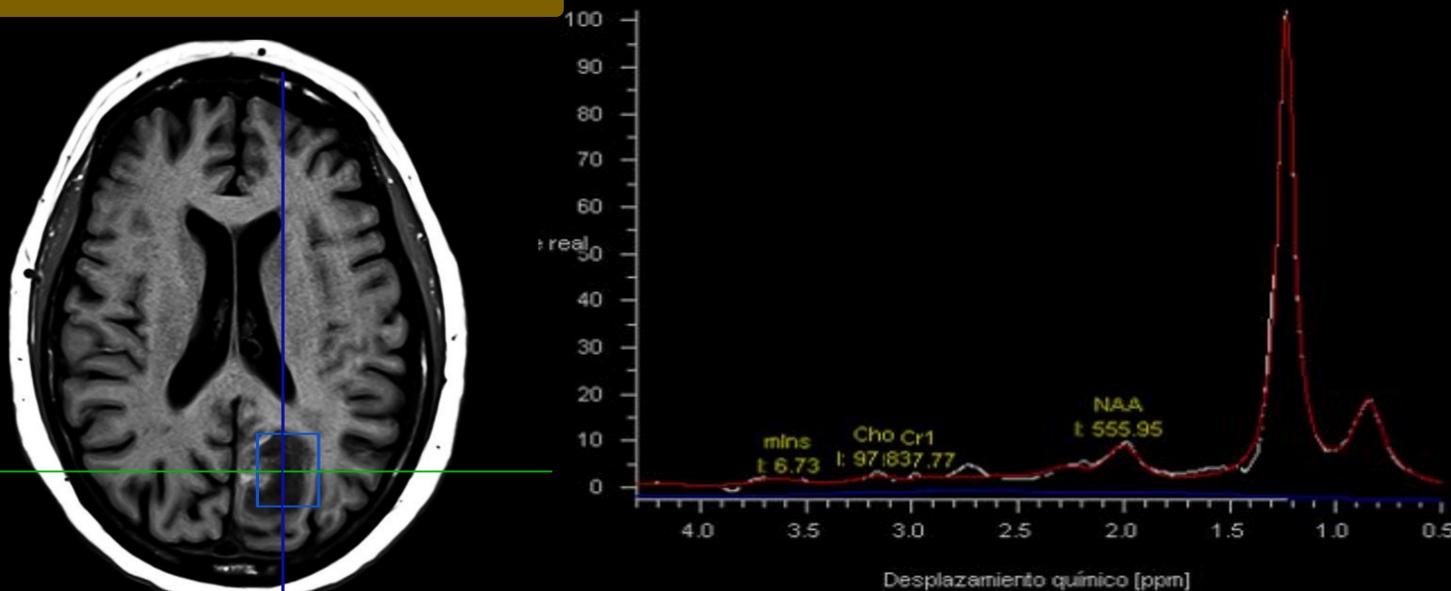
**Figura 29.** Tumor glial de bajo grado. Disminución del pico de NAA por la pérdida de viabilidad neuronal (cociente colina/NAA aumentado).

### Tumor glial de alto grado



**Figura 30.** Tumor glial de alto grado. Aumento de los marcadores de daño neuronal (colina, inositol) y disminución del NAA (marcador de viabilidad neuronal).

### Absceso cerebral



**Figura 31.** Absceso cerebral presentado en la figura 16. Ausencia del pico de NAA (destrucción del tejido cerebral normal) y pico de lactato, típico de los abscesos bacterianos.

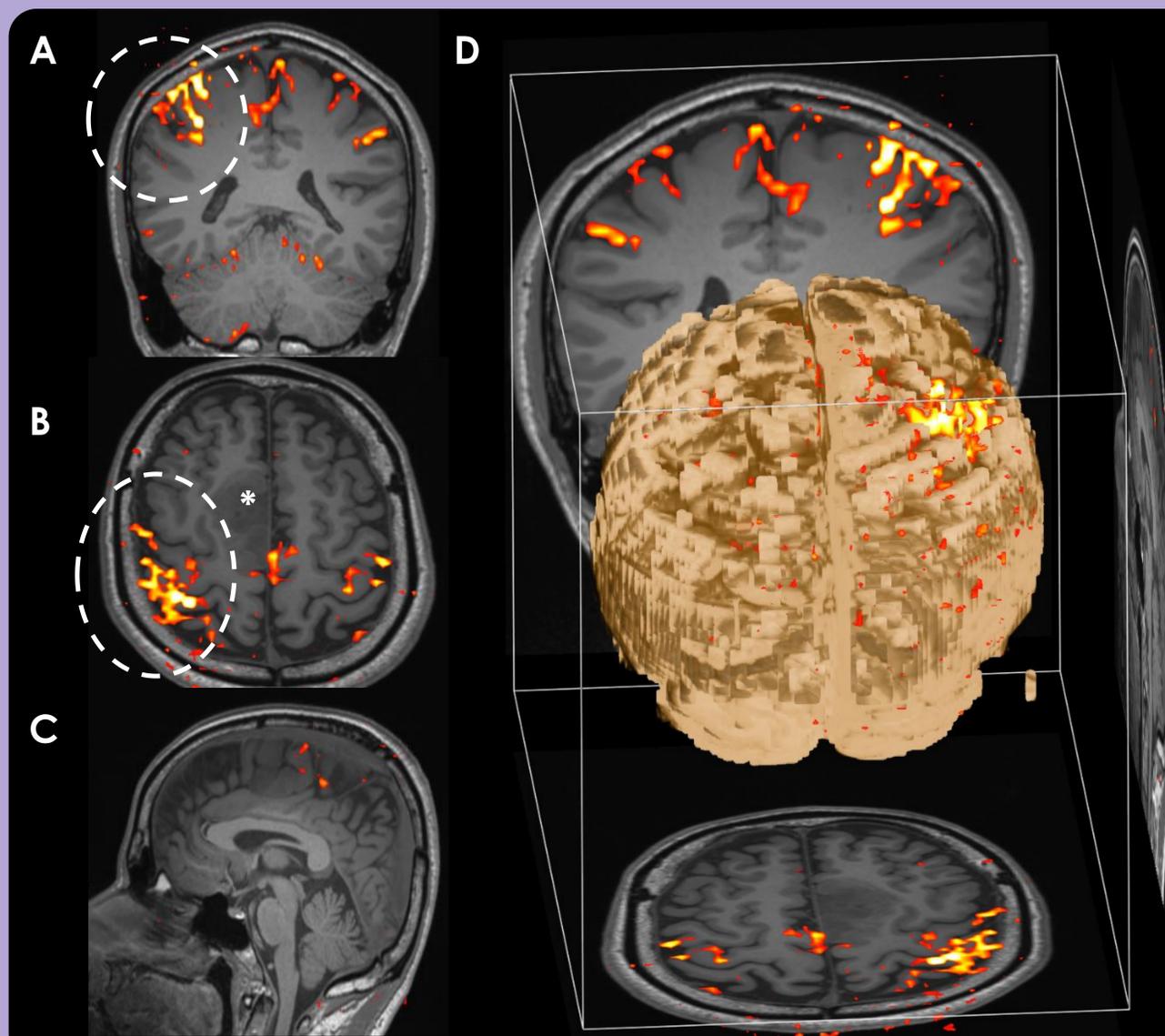
## Secuencias funcionales y de tractografía

Las secuencias de RM funcional (fMRI) y de tractografía (DTI) son estudios dirigidos al paciente candidato de intervención neuroquirúrgica, sobre todo de resección tumoral o en la cirugía de la epilepsia. La integración de la información aportada por la fMRI y DTI permiten identificar la localización de las áreas funcionales del cerebro y su conectividad, de cara a la planificación de los límites de resección para minimizar el daño a las estructuras cerebrales adyacentes.

### RM funcional (fMRI)

La fMRI BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) es una técnica que mide indirectamente la actividad neuronal mediante cambios hemodinámicos relacionados a funciones cerebrales específicas.

Requiere que el paciente realice tareas específicas (motoras, del habla, de memoria, etc.) durante la adquisición de imágenes. Utiliza secuencias de eco de gradiente sensibles a cambios de señal por susceptibilidad magnética. Ante una alta demanda neuronal, aumenta el flujo sanguíneo y la oxihemoglobina intravascular en el área cerebral activada, lo que resulta en una hiperseñal en estas secuencias. De esta manera, es posible definir mapas de activación cerebral y definir así las regiones cerebrales elocuentes.

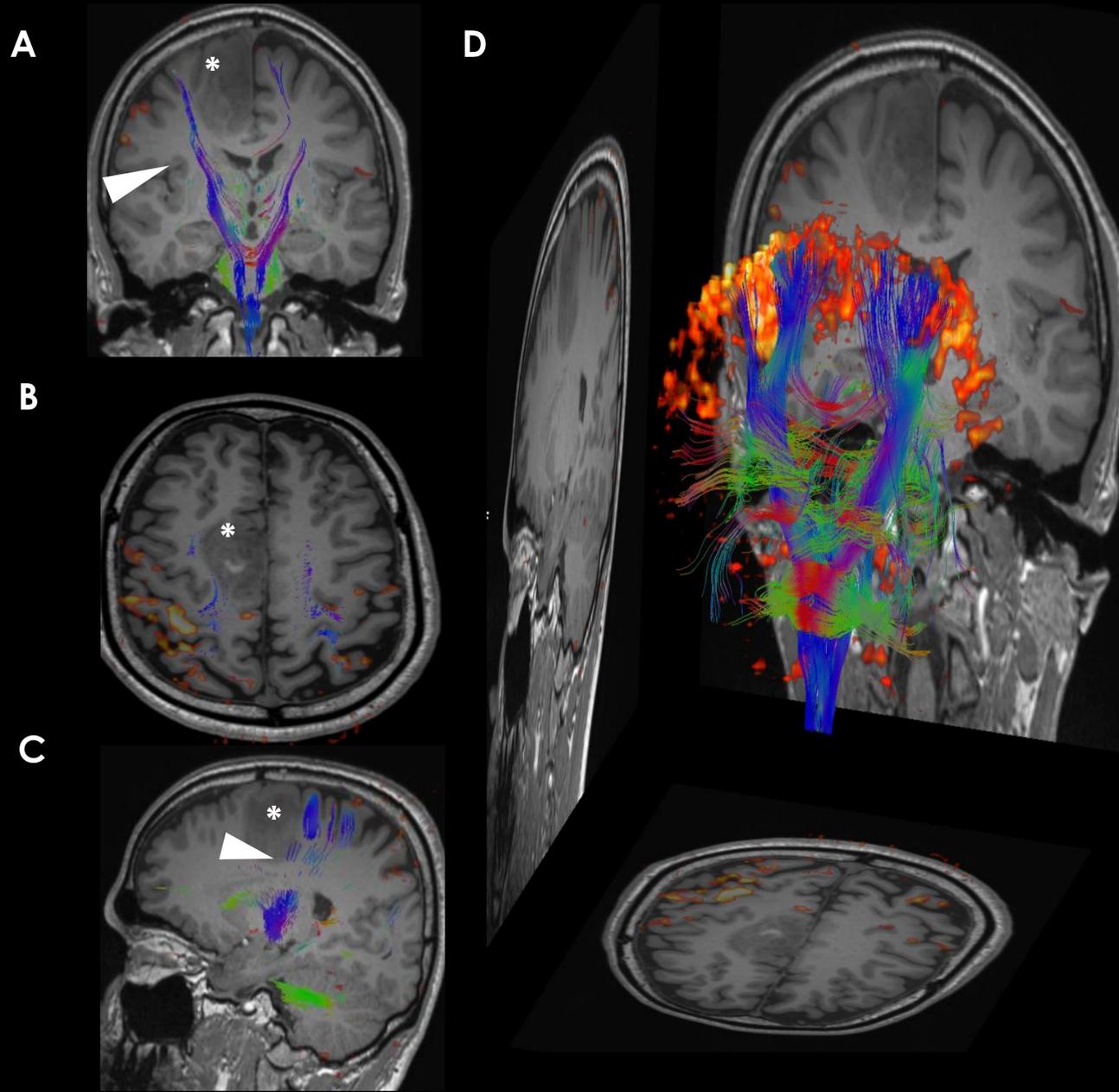


**Figura 32.** Ejemplo de estudio funcional prequirúrgico en paciente con tumor glial de bajo grado frontal derecho. Se ha realizado estudio BOLD con tarea motora “tapping” de la mano izquierda” y los mapas de activación (área motora, círculo discontinuo) se han superpuesto a imágenes T1W en los tres planos (A, B, C) para visualizar su proximidad con el tumor (asterisco). Es posible reconstruir un volumen renderizado con máscara de cerebro para visualizar los mapas en 3D (D).

## Tractografía (DTI)

La técnica DTI (Diffusion Tensor Imaging) se basa en imágenes potenciadas en difusión (DWI) y aprovecha la tendencia de las moléculas de agua a difundir libremente a lo largo de los fascículos axonales (anisotropía) para reconstruir la anatomía de la sustancia blanca.

Los mapas anisotrópicos que se generan son integrados con los datos de la fMRI y permiten trazar los principales haces de sustancia blanca que participan en la funcionalidad de las áreas elocuentes, lo que permite evaluar la proximidad del tumor a ellas, posibles desplazamientos de los haces debido al efecto de masa o la probable infiltración por estos tumores.



**Figura 33.** Ejemplo de estudio tractográfico prequirúrgico en el paciente de la fig. 29. El estudio DTI permite trazar los haces de los axones descendentes que vienen de las áreas elocuentes evidenciadas en el estudio funcional (A, B, C). Se evidencia la vía córtico-espinal derecha (flecha) y su relación con el tumor (asterisco). Tractografía 3D (D) reconstruida con las imágenes de la DTI.

# Resonancia magnética cerebral para residentes: fundamentos físicos y secuencias para empezar con buen pie la rotación en Neurorradiología

## Conclusiones

Una base sólida, pero simplificada, de los principios físicos de la RM, así como de las secuencias empleadas, puede ayudar a los residentes en su rotación y facilitarles la interpretación de los estudios de los principales grupos de patologías del SNC.

# Bibliografía

- Edelman RR, Koktzoglou I. Noncontrast MR angiography: An update. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018 Dec 19;49(2):355–73.
- Frederik Barkhof, Jäger R, Majda Thurnher, Rovira A. *Clinical Neuroradiology*. Springer; 2019.
- Haller S, Haacke EM, Thurnher MM, Barkhof F. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. *Radiology*. 2021 Apr;299(1):3–26.
- Horowitz AL. *MRI Physics for Radiologists*. Springer Science & Business Media; 2012.
- Howarth C, Hutton C, Deichmann R. Improvement of the image quality of T1-weighted anatomical brain scans. *NeuroImage*. 2006 Feb;29(3):930–7.
- Ibrahim MA, Hazhirkarzar B, Dublin AB. Gadolinium Magnetic Resonance Imaging. 2023 Jul 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29494094.
- Iutaka T, de Freitas MB, Omar SS, Scortegagna FA, Nael K, Nunes RH, et al. Arterial Spin Labeling: Techniques, Clinical Applications, and Interpretation. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* [Internet]. 2023 Jan 1;43(1):e220088
- Sqsiadek MJ. Intracranial Lesions with Low Signal Intensity on T2-weighted MR Images – Review of Pathologies. *Polish Journal of Radiology*. 2015;80:40–50.
- Vitorino C, Balana C, Cabral C. *New Insights into Glioblastoma*. Elsevier; 2023