



Diagnóstico y Terapéutica (DyT) por Imágenes

Neuroimágenes en los tumores encefálicos malignos

Raúl Simonetto

Profesor Titular de la Cátedra de Diagnóstico y Terapéutica por Imágenes
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata

INTRODUCCION

La neurorradiología actual dispone de diversos métodos para la evaluación de los tumores encefálicos, siendo la Resonancia Magnética (RM) la que aporta mayor información en lo referente a la detección, caracterización, estadificación y control evolutivo de estas lesiones.

Debido a la mayor resolución de contraste que presenta la RM, la posibilidad de evaluación multiplanar y la ausencia de artefactos generados en los huesos del cráneo, la Tomografía Computada (TC) se reserva para la detección de calcificaciones asociadas a los tumores, ya que la RM tiene dificultades en este sentido.

Completan el grupo de exámenes de imágenes la Angiografía Digital (AD), y la Tomografía de emisión de Positrones o PET (Medicina Nuclear).

Rol de los métodos de imágenes

Las indicaciones actuales de TC encefálica podrían resumirse a la detección de calcificaciones, la obtención de fino detalle del hueso cortical y las situaciones agudas como el accidente cerebro-vascular (ACV), el traumatismo cráneo-encefálico, y las severas cefaleas de comienzo abrupto (1).

Muchas de las lesiones neoplásicas del endocráneo podrán detectarse con este método, pero otras pasarán por alto. Por otra parte, la caracterización tisular de las mismas (presencia de sangrado en distintos momentos evolutivos, necrosis, material proteico, etc), la clasificación en grados de malignidad, la extensión y el control posterior al tratamiento, serán menos precisos que con la RM. Por estas razones, el hecho de obtener una TC encefálica normal ante la sospecha de una lesión neoplásica del endocráneo no habilita a descartar su existencia. Tumores infiltrantes de bajo grado, lesiones del tronco encefálico, del cerebelo o de las circunvoluciones relacionadas con la tabla interna ósea del sector mas alto del endocráneo, pueden no ser detectadas o simular otra etiología con un examen de TC, aún con la administración de contraste iodado por vía intravenosa.

La TC tiene gran dificultad para detectar pequeñas lesiones, como las metástasis de menos de 10 mm de diámetro, especialmente si no se refuerzan tras la administración del contraste intravenoso. En muchos casos, el edema vasogénico perilesional de la sustancia blanca puede ser la única manifestación con TC en un paciente en el que se sospecha la presencia de metástasis encefálicas. Las lesiones secundarias leptomeníngeas serán más difíciles o imposibles de diagnosticar con TC y en algunos casos, aún con RM realizada sin la administración de Gd.

La RM tiene ventajas con respecto a la TC:

- mayor resolución de contraste, que permite diferenciar distintas estructuras entre sí, ya sean estas normales o patológicas
- posibilidad de evaluación multiplanar
- ausencia de artefactos óseos sobre los elementos endocraneos, debido a la falta de señal del hueso cortical
- precisión en la caracterización tisular, por las diversas técnicas y secuencias que se utilizan, la aplicación de la técnica de supresión de la grasa y la administración de gadolinio intravenoso
- determinación más exacta de la extensión, especialmente con respecto a las cubiertas encefálicas, difíciles de evaluar con TC por los artefactos óseos del cráneo
- control post-terapéutico más preciso, debido a la alta sensibilidad para detectar la captación del Gd administrado por vía intravenosa

Las calcificaciones rara vez son detectadas con RM, excepto con técnicas especiales como el gradiente de eco (GRE T2*), que pueden incrementar ligeramente su visualización. Esto ocurre porque, como el hueso cortical, el tejido colágeno denso y el aire, las calcificaciones no tienen señal en las diversas secuencias de RM.

La utilidad de la Angiorresonancia Magnética (ARM) en la evaluación de los tumores intracraneos se limita a determinar su relación (compresión, contacto, y en los casos de los senos venosos probable trombosis) (2) con los vasos de mediano y gran calibre, los que presentan alta velocidad de flujo en su interior, pero tiene dificultades con las de pequeñas estructuras vasculares. Las vasculitis encefálicas, como puede encontrarse en pacientes con lupus eritematoso sistémico, son mejor detectadas y estadificadas con RM convencional del encéfalo. La AD persiste como el método de elección para el mapeo vascular prequirúrgico, con fino detalle, de los tumores del endocráneo.

Cuando el objetivo es cuantificar el grado de vascularización de los tumores, es de gran utilidad la evaluación de la modificación que ocurre en la intensidad de señal de la lesión con la administración del Gd intravenoso en secuencias T1 de RM convencional. Los tumores hipervasculares presentarán un marcado refuerzo (incremento de la intensidad de señal con respecto a la serie sin contraste, que se traduce con un color más blanco de la lesión, previamente gris), que puede ser homogéneo o dejar zonas hipointensas (grises) en su región central, que sugieren necrosis o a veces hemorragias. La ARM no aporta información en este sentido, ya que sólo evalúa el flujo del interior de los vasos.

Las imágenes obtenidas con MN son de escasa resolución morfológica, aportando información referida a la fisiología cerebral regional (vitalidad o metabolismo de los tejidos).

El PET, método de imágenes poco disponible, tiene su aplicación en la diferenciación entre necrosis actínica y recidiva, en los casos de pacientes tratados por tumores malignos encefálicos en los que se utilizó la radioterapia (RTP) como parte del plan terapéutico, que se presentan con lesiones focales endocraneas. Ambas alteraciones presentarán un aspecto similar por RM, con bordes irregulares que se refuerzan con el Gd intravenoso e hipointensidad de señal central que sugiere necrosis.

El PET determina el nivel de actividad con respecto al metabolismo de la glucosa en la lesión en cuestión, el cual se encontrará incrementado en los tumores pobremente diferenciados como el glioblastoma multiforme (hipermetabolismo o hipercaptación), mientras que en las áreas de necrosis o en los tumores bien diferenciados con baja malignidad se encontrarán imágenes de hipocaptación o hipometabolismo. A pesar de la alta sensibilidad y especificidad reportada en algunos trabajos (80% y 94% respectivamente) (3), para diferenciar recidiva de glioblastoma multiforme de necrosis actínica, la escasa disponibilidad del método limita su utilización en el manejo habitual de estas situaciones. Por otra parte, la biopsia estereotáxica puede tener dificultad al obtener material de una

zona de necrosis en un glioblastoma multiforme, con el consecuente manejo terapéutico equivocado. Debido a estas cuestiones, cuando es posible, la cirugía será el medio para diferenciar entre necrosis actínica y recidiva o evolución de un glioma de bajo grado a un estadio IV.

Consideraciones técnicas

Con respecto a los principios físicos de los métodos que permiten obtener imágenes morfológicas de las estructuras del endocráneo, la TC y la RM, deben considerarse diferencias fundamentales, que incidirán especialmente en las indicaciones y contraindicaciones.

Tomografía Computada

La TC utiliza radiaciones ionizantes, como cualquier estudio de radiología convencional, las cuales tienen particular efecto sobre las células con una alta tasa de reproducción, como las de un embrión. Por lo tanto, no deberían utilizarse en pacientes embarazadas. Interrogar a las pacientes en edad fértil, antes de indicar cualquier examen que utilice rayos X, acerca de su fecha de última menstruación.

Los rayos X atraviesan las distintas estructuras generando imágenes con diversos tonos de grises entre el blanco y el negro, en relación a la mayor o menor dificultad para lograrlo. Los elementos que no generan resistencia a los rayos X, como el aire, se verán negros, mientras que los difíciles de atravesar, como el hueso cortical o los metales, se verán blancos. En consecuencia las imágenes tisulares estarán formadas por distintas densidades. La TC tiene una alta sensibilidad para detectar aún mínimas cantidades de calcio (imágenes blancas o hiperdensas).

Resonancia Magnética

La RM no utiliza radiaciones ionizantes sino ondas de radiofrecuencia y magnetismo. Debido a que los campos magnéticos utilizados para obtener imágenes de RM son muy poderosos (20.000 a 30.000 veces el campo magnético de la tierra), esta gran atracción hacia los elementos ferromagnéticos como el hierro y el acero, genera las contraindicaciones de este método. Los clips vasculares antiguos o las válvulas cardíacas con elementos metálicos ferromagnéticos (no las biológicas), pueden ser atraídos por el magnetismo y moverse de su punto de asiento en los tejidos con el consecuente desgarro, que en el caso de una arteria puede provocar una hemorragia. Los marcapasos pueden alterar su funcionamiento o provocar arritmias por estimulación no controlada del miocardio. Por lo tanto, no debería acercarse al magneto de un equipo de RM ningún paciente con estos elementos, porque podríamos dañarlo o, en ocasiones, poner en riesgo su vida. Los elementos metálicos firmemente unidos al hueso (prótesis articular, plaqueta atornillada a la columna, etc) no van a presentar movimientos ni generan contraindicaciones para realizar una RM, aunque sean de acero. Solo deberá tenerse en cuenta que el metal va a provocar artefactos que dificultarán estudiar los tejidos adyacentes (por ejemplo el hueso vecino a una prótesis de la articulación coxofemoral homolateral). El titanio no es ferromagnético ni genera importantes artefactos sobre los tejidos adyacentes.

La RM no se basa en valores de atenuación como la radiología, sino en el comportamiento de los protones del hidrógeno sometidos a un gran campo magnético y a sucesivos pulsos de radiofrecuencia. Estos van a ser “cargados” con energía (radiofrecuencia) que liberarán luego con una mayor o menor velocidad, lo que dependerá del tejido del que forman parte, dando como resultado distintos tonos de gris.

Con respecto a las limitaciones de la RM puede mencionarse la excitación psicomotriz, ya que el movimiento no permite adquirir la información para formar imágenes diagnósticas. La claustrofobia

o el sobrepeso, que pueden dificultar la evaluación en equipos superconductivos (campo medio y alto), no generan inconvenientes en los equipos de campo bajo o también denominados “abiertos”. Deberá tenerse en cuenta que el campo magnético del resonador es directamente proporcional a la resolución e inversamente proporcional al tiempo de estudio.

Por otra parte, los equipos de alto campo (1.0 a 2.0 Tesla), tienen la posibilidad de utilizar técnicas especiales como perfusión, difusión, espectroscopía, etc, si están adecuadamente preparados para ello.

Caracterización tisular por RM

En todo estudio de RM deberá realizarse una secuencia T1 y una T2. “Secuencia” es una técnica determinada para observar el comportamiento de los protones de hidrógeno.

Las distintas estructuras tienen un comportamiento determinado en cada secuencia. El conocer como se verán, nos permite realizar la caracterización tisular, es decir si una estructura es sólida, quística, si tiene contenido de grasa, metahemoglobina o hemosiderina (sangre con mayor o menor tiempo de evolución) (4), aire, fibrosis, etc (tabla 1).

elemento	secuencia T1	secuencia T2
Agua	gris muy oscuro	Blanco
Grasa	blanco	gris oscuro
Aire	negro	Negro
tejido colágeno denso	negro	Negro
hueso cortical	negro	Negro
sangre en período subagudo (metahemoglobina)	blanco	Blanco
sangre en período remoto (hemosiderina)	negro	Negro
sustancia gris	gris oscuro	gris claro
sustancia blanca	gris claro	gris oscuro
Interior de los vasos con alto flujo	negro	Negro
groseras calcificaciones	negro	Negro

Tabla 1. Caracterización tisular por RM. Secuencias spin echo T1 y T2.

La base para la caracterización tisular es el conocimiento de cómo se ven el agua y la grasa, ya que la mayoría de los tejidos están constituidos por distintas proporciones de estas sustancias. Por ello, la sustancia gris de mayor contenido acuoso (por su vascularización) será mas oscura en T1 y más clara en T2, comportamiento parecido al del agua, mientras que la sustancia blanca (con mayor contenido de mielina) será mas clara en T1 y más oscura en T2, similar a lo que ocurre con la grasa.

Un quiste por neurocisticercosis será oscuro en T1 y claro en T2, con un pequeño nódulo gris en su interior, la larva. Un glioma infiltrante de bajo grado podrá no detectarse en algunos casos en T1 o con ligera hipointensidad de señal con respecto a la sustancia gris cortical, y se verá como un área hiperintensa (más blanca) en T2. Puede incrementarse el contraste con una técnica especial denominada FLAIR, muy sensible para detectar cantidades mínimas de líquido y ante probables alteraciones de la sustancia blanca, especialmente las periventriculares, ya que suprime la señal del líquido céfalo-raquídeo (se verá negro), que nos dificultaría detectar las lesiones hiperintensas adyacentes.

El interior de los vasos con alta velocidad de flujo se verá negro en las distintas secuencias realizadas con la técnica spin echo, mientras que con otras técnicas como el gradiente de echo estos serán blancos. Entonces, el interior de los vasos de alto flujo no debería ser gris, sin importar la técnica seleccionada. Por estas razones, no es necesario administrar contraste para estudiar los elementos vasculares con RM.

Cuando el contraste de las distintas estructuras no es suficiente, especialmente ante la necesidad de

detección, graduación, estadificación y control de lesiones neoplásicas e inflamatorias, infecciosas o no, se utiliza contraste (gadolinio) (5).

El gadolinio (Gd) se administra por vía intravenosa (0,2 ml/kg de peso de gadopentetato de dimeglumina o gadoterato de meglumina). Son muy infrecuentes las manifestaciones adversas, pero cuando se presentan suelen ser similares a las del yodo. Su eliminación es por vía renal. Las limitaciones son el embarazo y la lactancia, mientras que la única contraindicación absoluta sería la alergia comprobada a este medio de contraste.

Se utiliza el Gd en secuencias T1, donde se verá un aumento de la intensidad de señal en las estructuras que se refuercen. En general, el marcado refuerzo de una lesión sólida indica hipervascularización y especialmente ausencia de barrera hematoencefálica a este nivel.

Cuando los tumores sangran pueden ser difíciles de detectar, porque la alta intensidad de señal de la sangre en las distintas secuencias suele ocultarlos, aunque sea parcialmente.

El hecho de ser un sangrado excéntrico en el contexto de un nódulo o una masa sólidos, de presentar refuerzo parcial tras administrar el Gd intravenoso, de asociarse a marcado edema vasogénico, sugieren la presencia de un tumor asociado, especialmente si se descartan fístulas arterio-venosas o cavernomas relacionados al hematoma parenquimatoso. Si se sospechara un tumor totalmente oculto por el sangrado, lo cual es infrecuente, deberá tenerse en cuenta que la alta intensidad de señal de la metahemoglobina persistirá varios meses, por lo cual podrá ser de mayor utilidad estudiar al paciente con TC con contraste, cuando la sangre sea iso o hipodensa con el encéfalo (aproximadamente a los 30 días de ocurrido el sangrado), ya que de existir un tumor vascularizado podría manifestarse al reforzarse con el yodo.

Rol de la Resonancia Magnética en los tumores de cerebro

El papel de la RM en estas situaciones es múltiple. Detectarlas o descartarlas, contribuir en el diagnóstico diferencial, determinar su localización y extensión, caracterizarlas (vascularización, necrosis, sangrado, homogenidad), intentar graduarlas (malignidad, agresividad, infiltración), estadificarlas y controlar el tratamiento realizado (cirugía, radioterapia, quimioterapia).

La RM tiene alta sensibilidad para detectar lesiones, debido a su capacidad para visualizar aún mínimas cantidades de líquido (T2, Densidad Protónica, FLAIR), a la posibilidad de estudio multiplanar, ausencia de artefactos óseos, y al gran contraste que provoca el Gd en las lesiones que lo captan. Pequeñas lesiones metastásicas o infecciosas pueden ser pasadas por alto con una RM sin contraste intravenoso.

Al diagnosticar lesiones deberán correlacionarse con el cuadro clínico del paciente, ya que pueden ser indiferenciables desde el punto de vista de las imágenes. Una metástasis, un absceso necrotizante por toxoplasma, un linfoma secundario, una lesión neurocisticercótica en período de curación y una lesión de esclerosis múltiple con marcada actividad, pueden presentar imágenes similares.

Un cavernoma puede semejarse a una metástasis con sangrado por hipernefroma (lesión hipervascular), melanoma o adenocarcinoma mucoide del colon (6), ya que ambas pueden tener depósitos periféricos muy hipointensos (hemosiderina, melanina, etc). Múltiples lesiones focales encefálicas hipointensas podrían corresponder a calcificaciones por antecedentes de neurocisticercosis o tuberculosis curadas, o a metástasis de melanoma, hipernefroma. Estas últimas se modificarán en algo tras la inyección del Gd, mientras que los antiguos granulomas calcificados no presentarán cambios con el contraste.

En ocasiones, una metástasis pequeña no manifiesta clínicamente, puede hacerlo al complicarse con un sangrado que incrementa abruptamente su volumen, o con necrosis que se asocia a incremento del edema perilesional.

El edema vasogénico de la sustancia blanca que rodea muchas veces a las metástasis (se aprecia

mejor en secuencias T2 y FLAIR), puede ser idéntico al que acompaña a un absceso por toxoplasma o a un glioblastoma multiforme. La administración de corticoides puede minimizar la visualización del edema y en algunos casos el grado de refuerzo con el contraste, especialmente en el linfoma.

El edema junto con el volumen de la lesión en sí, son los responsables del efecto de masa sobre las estructuras adyacentes, provocando colapso de surcos y cisternas del espacio subaracnoideo, de elementos del sistema ventricular, y en ocasiones, dependiendo de la localización y del tamaño de la lesión, desplazamiento de la línea media e hidrocefalia obstructiva.

Otra localización de las metástasis en el endocráneo, aunque menos frecuente que la parenquimatosa, es la de las leptomeninges. Generalmente relacionadas con adenocarcinomas como el mamario, pueden en otros casos originarse en un meduloblastoma, con compromiso espinal asociado (intradural). Estas lesiones son muy difíciles de detectar sin la administración de contraste. Dentro del diagnóstico diferencial debería considerarse a la tuberculosis, que provoca un marcado refuerzo de las meninges de las cisternas basales. El linfoma puede afectar a las cubiertas del encéfalo (6).

Con respecto a la determinación precisa del límite o profundidad de la infiltración sobre el tejido normal, es dificultosa en algunos casos, como ocurre en un tipo de glioma de bajo grado, ya que no presentan refuerzo con el Gd y sus márgenes se confunden con el edema. En general, las lesiones de alto grado van más allá la imagen del refuerzo con gadolinio.

La localización de las lesiones se encuentra favorecida por el estudio del endocráneo en los planos sagital y coronal, además del axial, ya que permiten evaluar las estructuras adyacentes al cráneo y a las meninges, sin artefactos y con alto contraste.

El grado de malignidad de los gliomas puede estimarse con alta correlación anatomopatológica, basándose en el grado de refuerzo con el Gd y la presencia de necrosis (7).

Los gliomas de bajo grado, infiltrantes o no, aunque siempre sin bordes precisos (astrocitomas de tipo I y II, como el fibrilar), no se refuerzan con el Gd ni tienen áreas de necrosis (hiperintensas en T2 e hipointensas en T1). En general no presentan edema perilesional. Un área de encefalitis puede tener una imagen similar a la de un tumor infiltrante de bajo grado, pero los cuadros clínicos tendrán características diferentes. Otro tipo de imágenes correspondientes a los gliomas de bajo grado, son las lesiones bien delimitadas, muchas veces con grandes áreas quísticas, que pueden tener un nódulo que se modifique ligeramente con el contraste, como es el caso de los astrocitomas pilocíticos.

A medida que avanzan en agresividad se incrementa su refuerzo con el contraste, aunque sin necrosis (grado intermedio o astrocitoma tipo III o anaplásico), y finalmente muestran gran refuerzo irregular de sus márgenes con zonas necróticas (glioblastoma multiforme) y marcado edema vasogénico.

En ocasiones los gliomas pueden asentar en sectores menos habituales como el tronco encefálico, el hipotálamo o el quiasma óptico.

Dentro del grupo de los gliomas puede mencionarse al oligodendroglioma, lesión de lento crecimiento, que no suele reforzar con el gadolinio ni presentar edema significativo. Puede tener calcificaciones que se detectarán con TC sin contraste.

Con respecto al control del tratamiento hay que conocer algunos conceptos.

Ante tumores que se refuerzan con el gadolinio, puede realizarse un control postoperatorio dentro de las 72 hs, período en el que se van a considerar como restos no extirpados de la lesión a todo tejido que se torne hiperintenso (blanco) tras la inyección del contraste (8). Si este se realiza después de este período pueden comenzar a visualizarse refuerzos tisulares normales que corresponden a la ruptura de la barrera hemato-encefálica, hipervascularización, neovascularización, extravasación de contraste a través de la herida quirúrgica y perfusión de lujo (9). Estas modificaciones son predominantemente lineales, en los márgenes quirúrgicos, pudiendo llegar a adoptar una configuración nodular. El pico de refuerzo de los cambios benignos ocurre entre los 7 y los 30 días

posteriores a la cirugía, aunque puede desaparecer muy lentamente cerca del 4º mes. El encontrar refuerzo, especialmente nodular, pasados los 5 meses de la cirugía, sugiere recidiva local de la lesión extirpada. Por lo tanto, el control deberá realizarse antes de las 72 hs ó después de los 5 meses de la cirugía.

Dentro de las 72 hs se encontrarán algunas modificaciones, cuando la extirpación tumoral fue total. Podrán verse imágenes hiperintensas en la secuencia T1 sin contraste en el lecho quirúrgico, que corresponden en general, a material hemostático. El líquido extraaxial no debería persistir más de un mes. En estos casos hará sospechar un hematoma o una infección. Con respecto al neumoencéfalo, el hecho de no reabsorberse dentro de los 5 días, sugiere la posibilidad de infección.

El refuerzo dural puede persistir hasta 1 ó 2 años después de la intervención.

La radioterapia puede generar modificaciones tisulares, aún con dosis normales, que detecta la RM. En general la injuria suele ser tardía.

Los cambios postradioterapia más tempranos (1 semana a 3 meses) son infrecuentes, y van a simular a la esclerosis múltiple (10), con pequeñas placas periventriculares de la sustancia blanca, a veces subcorticales, otras afectando a los núcleos basales y al tálamo, presentando refuerzo con el Gd en algunas situaciones.

Las lesiones tardías (1 año ó más desde la radioterapia) son las más comunes de encontrar, presentando edema o a veces necrosis, que en algunos casos puede simular un glioblastoma multiforme. Otras manifestaciones de este período son las lesiones difusas y extensas de la sustancia blanca, periventriculares y subcorticales, indiferenciables de las imágenes de la demencia avanzada de origen vascular (11). Las alteraciones serán poco evidentes en T1 y muy hiperintensas en T2 y en FLAIR. Corresponden a edema, gliosis y áreas de demielinización.

Conclusiones

Las neuroimágenes actuales son de gran utilidad en el diagnóstico, estadificación y control del tratamiento de los tumores encefálicos malignos, siendo la Resonancia Magnética el método que mayor sensibilidad y especificidad presenta, debido a su alta resolución de contraste, multiplanaridad de estudio, ausencia de artefactos óseos, y a la posibilidad de obtener datos estructurales y funcionales (difusión, perfusión, espectroscopía) en forma incruenta, aportando significativa información que ayudará al neuropatólogo, al neurocirujano y al oncólogo a conducir de una manera más precisa las diversas opciones terapéuticas de estas afecciones.

Bibliografía

1. Hyman R., Gorey M.: Imaging strategies for MR of the brain. *Radiol Clin North Am* 1988; 26:471-503.
2. Knopp E.: Venous disease and tumors. *MRI Clin North Am* 1995; 3:509-528.
3. Kim E., Wong F., Wong W., Tilbury R., et al: Positron-emission tomography in clinical neuro-oncology. *Neuroim Clin North Am* 1993; 3:771-778.
4. Chaney R., Taber K., Orrison W., Hayman A.: Magnetic Resonance Imaging of intracerebral hemorrhage at different field strengths. A review of reported intraparenchymal signal intensities. *Neuroim Clin North Am* 1992; 2:25-52.
5. Castillo M.: Contrast enhancement in primary tumors of the brain and spinal cord. *Neuroim Clin North Am* 1994; 4:63-80.
6. Yock, D, Jr.: Magnetic Resonance imaging of CNS disease. Ateaching file. 1ª edición, St. Louis: Mosby, 1995.

7. Smirniotopoulos J.: The new WHO classification of brain tumors. *Neuroim Clin North Am* 1999; 9:595-613.
8. Sato N., Bronen R., Sze G., Kawamura Y., et al: Postoperative changes in the brain: MR imaging findings in patients without neoplasms. *Radiology* 1997; 204:839-846.
9. Albert F., Forsting M., Sartor K., Adams H., et al: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34:45-60.
10. Rowley H., Dillon W.: Iatrogenic white matter diseases. *Neuroim Clin North Am* 1993; 3:379-404.
11. Boyko O.: Neuroimaging of radiation injury to the central nervous system. *Neuroim Clin North Am* 1993; 3:803-816.