



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio de la integridad de sustancia blanca mediante tractografia por tensor de difusion: Simulacion, Diagnostico y Pronostico

Sergio Garcia Garcia



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.



**ESTUDIO DE LA INTEGRIDAD DE SUSTANCIA
BLANCA MEDIANTE TRACTOGRAFÍA POR
TENSOR DE DIFUSIÓN:
SIMULACIÓN, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO**

Tesis presentada por

Sergio García García

Para obtener el título de doctor por la Universidad de Barcelona

Director

Joaquim Enseñat Nora

Codirector

José Juan González Sánchez

Programa de Doctorat de Medicina i recerca translacional

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona

2021

A mis padres y mi hermano,
hogar, sarmiento y pedernal.

Here is to the fools...

*Most of life is a mystery.
We know so little of the world.
But we've made a journey
other men cannot even imagine.
And it has given understanding to our hearts.
We do not need to know the future.*

Percival Harrison Fawcett
Lost city of Z (2016)
James Gray

Y no hay oración superior que la búsqueda del límite.

José María Antolín
Cuenco (1995)

ÍNDICE

	VII
AGRADECIMIENTOS	XI
PRESENTACIÓN	XIII
CONFLICTO DE INTERESES	XV
ABREVIATURAS	XVII
I. INTRODUCCIÓN	1
1. ASPECTOS PRELIMINARES	3
2. LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL	5
3. MÍNIMA INVASIVIDAD Y CIRUGÍA ENDOSCÓPICA	10
3.1. CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA	10
3.2. ENDOSCOPIA	11
3.2.1. Historia y Generalidades	11
3.2.2. Cirugía endoscópica ventricular	12
4. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	14
4.1. INTRODUCCIÓN	14
4.2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA	14
4.2.1. Física del <i>spin</i> nuclear	15
4.2.2. Comportamiento de los <i>spins</i> en un campo magnético estático	15
A. Equilibrio	15
B. Desequilibrio	16
C. Apantallamiento nuclear	16
4.2.3. La formación de la imagen.	17
4.3. EL PROCESO DE DIFUSIÓN	17
4.3.1. Movimiento Browniano	17
4.3.2. Difusión restringida. Anisotropía	18
4.3.3. Funciones de distribución del desplazamiento	18
4.3.4. La señal de difusión en la sustancia blanca cerebral	19
4.4. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN	21
4.4.1. Secuencias potenciadas en difusión. La secuencia Stejskal-Tanner	21
4.4.2. Imagen por tensor de difusión	21
A. Imágenes de difusión y mapas de ADC	21
B. Tensor de difusión	22
C. Visualización del tensor de difusión	23
D. Variables derivadas del tensor de difusión	24
4.4.3. Técnicas alternativas al modelo del tensor de difusión	25

4.4.4. Ejemplos de aplicaciones clínicas de las secuencias de RM potenciadas en difusión	27
4.4.5. Tractografía de fibra y sus potenciales aplicaciones	28
5. RECAPITULACIÓN	31
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	33
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	35
2. OBJETIVOS	36
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	36
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	36
2.2.1. SIMULACIÓN PREOPERATORIA	36
2.2.2. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCESOS NEUROQUIRÚRGICOS.....	36
2.2.3. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES	36
III. METODOLOGÍA	39
1. ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE IMÁGENES	41
2. SIMULACIÓN PREOPERATORIA.....	43
2.1. SIMULACIÓN DE LA TRANSGRESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS	43
2.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SIMULACIÓN EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS	43
2.2.1. Sujetos de estudio. Medida de la muestra.....	43
2.2.2. Diseño del estudio.....	43
2.2.3. Procedimiento.....	43
2.2.4. Variables	44
2.2.5. Estadística	45
3. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCESOS NEUROQUIRÚRGICOS	47
3.1. ESTUDIO MEDIANTE DTI DE LA INTEGRIDAD DE LA VÍA CORTICOSPINAL Y LA PRESENCIA DE DÉFICITS MOTORES EN LA CIRUGÍA DE GLIOMAS	47
3.2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LA TRACTOGRAFÍA EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS	47
3.2.1. Sujetos de estudio. Medida de la muestra.....	47
3.2.2. Diseño del estudio	47
3.2.3. Procedimiento.....	47
3.2.4. Variables	48
3.2.5. Estadística	49
4. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES	50
4.1. SUJETOS DE ESTUDIO. MEDIDA DE LA MUESTRA	50
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	50
4.3. PROCEDIMIENTO	50
4.4. VARIABLES	51

4.5. ESTADÍSTICA	52
IV. ASPECTOS ÉTICOS	55
V. TRABAJOS PUBLICADOS	61
1. ASSESMENT OF WHITE MATTER (...) 2016	63
2. PRESURGICAL SIMULATION FOR (...) 2019.....	72
3. ACUTE CHANGES IN DIFFUSSION (...) 2021	80
VI. RESULTADOS	93
1. SIMULACIÓN PREOPERATORIA.....	96
1.1. SIMULACIÓN DE LA TRANSGRESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS	96
1.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SIMULACIÓN EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS	97
1.2.1. CONCORDANCIA DE LA SIMULACIÓN EN TÉRMINOS DE FIBRAS.....	100
1.2.2. CONCORDANCIA DE LA SIMULACIÓN EN TÉRMINOS DE VOLUMEN	103
2. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCESOS NEUROQUIRÚRGICOS	106
2.1. ESTUDIO MEDIANTE DTI DE LA INTEGRIDAD DE LA VÍA CORTICOSPINAL Y LA PRESENCIA DE DÉFICITS MOTORES EN LA CIRUGÍA DE GLIOMAS	106
2.2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LA TRACTOGRAFÍA EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS	114
2.2.1. Crisis comiciales	116
2.2.2. Déficit neurológico postoperatorio.....	118
2.2.3. Mortalidad	121
3. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES.....	130
3.1. DISCRIMINACIÓN DE SUBTIPOS TUMORALES	134
3.2. CRISIS COMICIALES DURANTE EL PROCESO	136
3.3. ALTOS Y BAJOS GRADOS DE MALIGNIDAD	136
3.4. KI67 COMO VARIABLE DICOTÓMICA (MENOR O MAYOR DE 10)	137
3.5. KI67 POR GRUPOS	138
3.6. P53	138
3.7. MORTALIDAD	139
3.8. IDH1	141
3.9. IDH2	142
3.10. ATRX	143
3.11. TERT	144
3.12. MGMT	144
VII. DISCUSIÓN	149

1. SIMULACIÓN DE LA TRANSGRESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA.....	153
2. VALIDACIÓN DE LA SIMULACIÓN.....	158
3. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS.....	161
3.1. CRISIS.....	162
3.2. DÉFICIT NEUROLÓGICO.....	163
3.3. MORTALIDAD.....	166
4. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES.....	170
4.1. CORRELACIONES DE VARIABLES CUANTITATIVAS.....	170
4.1.1. Ki67.....	170
4.1.2. Supervivencia.....	171
4.2. VARIABLES CUALITATIVAS Y PARÁMETROS DERIVADOS DEL TENSOR.....	172
4.2.1. Subtipos tumorales.....	172
4.2.2. Grado Histológico.....	173
4.2.3. Ki67.....	174
4.2.4. Mortalidad.....	174
4.2.5. Biología Molecular de los gliomas.....	176
A. IDH.....	176
B. ATRX.....	179
C. TERT.....	180
D. MGMT.....	181
5. LIMITACIONES.....	183
6. PRESENTE Y FUTURO.....	185
VIII. CONCLUSIONES.....	187
IX. REFERENCIAS.....	191

AGRADECIMIENTOS

Toda obra crece en la sombra del esfuerzo y determinación individuales, alimentada por algo de ambición y anhelo de trascendencia. Sin embargo, ninguna de esas cualidades explica la razón por la que queremos traerlas a la luz y hacerlas brillar. El argumento de esta secuencia vital tiene, en mi caso, muchos protagonistas. Personas que confiaron en mí y me dedicaron su tiempo y afecto. A todas ellas, me prometí que les devolvería algún día su dedicación. Espero que se sientan orgullosos de haberme inspirado. Espero, también, que cuando los años pasen y lean esta Tesis, sepan que estas líneas de agradecimiento son el sentido último de este esfuerzo. Como todas, esta Tesis nace póstuma, pero son estas palabras y los sentimientos que evocan la forma en la que como hombres viajamos a través del tiempo.

Son demasiadas las personas que, de una forma u otra, me han impulsado y apoyado. No enumeraré a todas ni, tampoco, a quienes hicieron esto más difícil y me convencieron de cuánto deseaba hacerlo. No puedo evitar ligar la conclusión de esta Tesis al crecimiento personal y profesional que he vivido durante los años de residencia y al epílogo que les sucedió. Durante estos años me han acompañado personas que, a veces inconscientemente, han sido los gigantes a cuyos hombros me aupé para ver más lejos. Su enumeración sería insuficiente para expresar un agradecimiento que excede los límites de la corrección académica y los márgenes de estas hojas. Espero que, aunque no te encuentres entre estas líneas, sepas que este esfuerzo que amaste, también es tuyo.

Comenzaré dando las gracias a mis directores, el Dr. Enseñat y el Dr. González, por creer en mi potencial, enfocar mis esfuerzos y alentarme con su ejemplo a crecer y ser mejor. A Quim, por sus consejos, su confianza y todas las lecciones profesionales y vitales que me ha dado. A Pep, por su apoyo incondicional, su paciencia, por ser un mentor y un amigo.

Fui afortunado en escoger la ciudad de Barcelona; en formarme y trabajar en el Hospital Clinic; en poder compartir las infinitas horas de trabajo, cirugía, éxitos y fracasos con mis compañeros, quienes me enseñaron neurocirugía, medicina, compasión, empatía y humanidad. Durante todos estos años hemos crecido, disfrutado y avanzado juntos, ha sido un privilegio hacer este viaje con vosotros. Gracias a Carlos, Luis, Jordi, José, Thomaz, Pedro, Carla, Víctor, Jorge, Luis, Alberto, Diego, Clara, Jhon y Abel. A Ramón por su apoyo, su confianza, su amistad y por personificar la creencia en el trabajo en equipo. De todos ellos, de su amistad, de su lealtad e integridad, llevo un pedazo en mí. Quiero dedicarle un agradecimiento especial al Dr. Ferrer, quien me recibió en mis dos principios, con quien he compartido horas de quirófano, reflexiones

e innumerables enseñanzas: gracias por todos los buenos momentos juntos, por compartir la experiencia y el anecdotario de un maestro sin el cual no sería posible explicar la historia de la Neurocirugía en nuestro país.

Hace un año me despedí de Barcelona, con tristeza y contrariado. Regresé a casa, al hospital del que me fui siendo estudiante y al que he vuelto siendo neurocirujano, con la ilusión de continuar aprendiendo y creciendo. Siempre estaré agradecido a Charo e Iñaki por dar argumento a un relato circular, por jalonar mi carrera de buenos consejos y por permitirme aprender de ellos cada día. Gracias, también, a Santi, por ser un compañero excelente, por su conocimiento y determinación, sin él esta Tesis no luciría igual.

A quienes dotan al esfuerzo de sentido, a quienes pertenecen los ojos en los que nos miramos con cariño y admiración, quienes persisten junto a uno sosteniéndolo y apoyándolo. A Helena, por su lealtad y su amor, por creer en nosotros y crear un hogar que anhelar. A Alberto y Lara, por darme una lección de vida incomparable. A Miguel, maestro y amigo, por ser el camino arriba y abajo, uno y el mismo. A Jana, Quique y Belén, por todo su cariño, por haberme convencido, tantas veces, de que tengo un sitio en sus vidas. A Arnau, Ali, Roberto y Sofia por permitirme aprender a vuestro lado, por mostrarme el sol y la niebla de San Francisco: *Ubuntu*.

Por último, y precisamente por ser el punto final de cada estrofa y el comienzo de la siguiente, a mi familia. A mis padres, por serlo todo en cada momento, por creer siempre en mí y construir un hogar en el que crecer, del que marcharme y al que volver. A Marcos, por señalarme el horizonte y mostrarme el camino. Gracias por abrir el encuadre, ensanchar la habitación y enseñarme cómo el punto y la esfera son, en realidad, lo mismo.

Valladolid, febrero 2021

PRESENTACIÓN

El presente volumen está estructurado siguiendo las directrices de la normativa vigente de la Universitat de Barcelona para la presentación de Tesis Doctorales.

Dicha estructura corresponde a la modalidad *compendio de artículos*. Los estudios aquí incluidos pertenecen a una misma unidad temática y de investigación, justificada por su innovación, aplicabilidad, utilidad y carácter fundacional de tendencias y estudios futuros. Los artículos han sido publicados en revistas de difusión internacional y sometidos a revisión por pares. Por último, la adición de estudios y resultados a los artículos ya publicados responde al establecimiento de futuras líneas de desarrollo.

En la introducción se exponen los principales fundamentos anatómicos, quirúrgicos y radiológicos que permiten comprender el posterior desarrollo de esta Tesis. Se explican con detalle las bases físicas de la generación de la imagen de resonancia magnética con el objetivo de ilustrar la especificidad molecular del fenómeno de resonancia magnética nuclear. Esta característica de la resonancia magnética sustenta el estudio de caracterización molecular de los tumores cerebrales desarrollado en uno de los apartados de la presente Tesis.

Los métodos y resultados siguen la estructura habitual de las publicaciones científicas. Los métodos de adquisición de imagen y las distintas pruebas estadísticas son explicados exhaustivamente. Los resultados son ilustrados mediante gráficos adecuados a las pruebas estadísticas empleadas e imágenes de los estudios tractográficos realizados. En la discusión se repasan los resultados obtenidos y se contrastan con la evidencia científica disponible, se exponen las limitaciones y se esbozan las futuras líneas de desarrollo que sucederán a la presente Tesis.

La composición temática de este proyecto tiene un carácter versátil y aditivo de forma que los diferentes apartados pueden engarzarse como los eslabones de una cadena de trabajo sobre la que desarrollar el estudio integral de los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos. La simulación preoperatoria permite planificar un procedimiento para minimizar los eventos imprevistos, y con esta intención se proyectaron los dos primeros artículos y la primera unidad temática de esta Tesis. Tras desarrollar un método de simulación que consideraba la sustancia blanca, fue preciso validarlo. Como resultado de este estudio de validación se estableció una metodología que, unida al análisis de diferentes variables clínicas y quirúrgicas, permitió estudiar las relaciones existentes entre los cambios producidos en la sustancia blanca y las secuelas clínicas y neurológicas derivadas de su afectación. Esta fase de la investigación motivó la edición del tercer artículo y el segundo apartado de la Tesis que extiende

los resultados y potencial de dicha publicación. Por último, se decidió explotar la información contenida en las imágenes de DTI examinando la existencia de una correlación entre la biología molecular de los tumores cerebrales y su señal de difusión por resonancia magnética. Así, cada elemento temático se articula para ofrecer una metodología global que va desde la simulación de un procedimiento hasta el estudio de sus consecuencias y sus posibilidades diagnósticas.

CONFLICTO DE INTERESES

La tesis aquí presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia) y las disposiciones referidas al derecho de cita.

ABREVIATURAS

AD	Difusividad Axial
ADC	Coeficiente de Difusión Aparente
AUC	Área bajo la curva
CMI	Cirugía mínimamente invasiva
DEC	Dirección codificada por color
DTI	<i>Diffusion Tensor Image</i>
DW-RM	<i>Diffusion Weighted-RM</i>
FA	Fracción de Anisotropía
FDP	Función de distribución de probabilidad
INT	Interfase tumoral
MD	Difusividad Media
MNI	Montreal National Institute
RD	Difusividad Radial
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RM	Resonancia Magnética
ROI	Región de Interés
SB	Sustancia Blanca
SBENF	Sustancia Blanca ipsilateral a la lesión
SBSANA	Sustancia Blanca contralateral a la lesión
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
T	Núcleo Tumoral/ Necrosis tumoral
TT	Tumoración total
TTI	Índice de infiltración tumoral

I. INTRODUCCIÓN

CONTENIDOS

- 1. Aspectos preliminares**
- 2. La sustancia blanca cerebral**
- 3. Mínima invasividad y cirugía endoscópica**
 - 3.1. Cirugía mínimamente invasiva
 - 3.2. Endoscopia
- 4. Resonancia magnética nuclear.**
 - 4.1. Introducción
 - 4.2. Principios básicos de la imagen por resonancia magnética
 - 4.3. El proceso de difusión
 - 4.4. Imagen de resonancia magnética por difusión
- 5. Recapitulación**

1. ASPECTOS PRELIMINARES

El estudio de la sustancia blanca cerebral es uno de los temas capitales que la neurocirugía actual ha de abordar desde una perspectiva anatómica, funcional y quirúrgica. Anatómica pues la morfología y definición de los distintos fascículos no es completamente conocida; funcional por sus implicaciones neurofisiológicas, clínicas y terapéuticas; y, en último término, quirúrgica, por la búsqueda del equilibrio entre la integridad estructural y funcional y el tratamiento de las distintas patologías. La cirugía debe, por tanto, considerar la sustancia blanca como un elemento crítico para ser exitosa. Sin embargo, el estudio de la estructura de la sustancia blanca se ha dissociado, hasta ahora, del de su función. Así, se han realizado disecciones de sustancia blanca en especímenes frescos, congelados o fijados en formol con el objetivo de definir la morfología de los haces de fibras nerviosas¹. Por otro lado, la función de estas fibras se ha estudiado en modelos animales y humanos mediante las distintas técnicas que ofrece la neurofisiología moderna²⁻⁴. No obstante, a medida que ampliamos nuestro conocimiento del sistema nervioso, se hace cada vez más evidente que estructura y función son elementos indisolubles de un todo que gobierna el resto de sistemas de nuestro organismo.

A finales del siglo XX surgieron nuevos métodos que permitían estudiar los fascículos de sustancia blanca de forma no invasiva. Estos métodos se basaban en el procesamiento de la señal generada a partir de los fenómenos, entonces ya bien conocidos, de difusión y resonancia magnética nuclear^{5,6}. Las propiedades de las partículas de agua sometidas a campos magnéticos de distinta intensidad y en una secuencia temporal determinada, permitían obtener una señal que, tras ser procesada, proporcionaba información del desplazamiento de dichas partículas. Partiendo de esas señales de las secuencias de difusión de resonancia magnética y, tras someterlas a diferentes modelos matemáticos de reconstrucción probabilística, se crearon mapas de las trayectorias que el agua dibujaba en nuestro cerebro. Esas trayectorias reflejaban la microestructura cerebral y, en último término, la disposición de las fibras de sustancia blanca. Así, surgía la tractografía como aquella parte de la neurociencia dedicada a la creación, definición y validación no invasiva de mapas tridimensionales de fibras neurales. Entre otros modelos de reconstrucción, la tractografía basada en tensor de difusión (DTI) demostró ser una herramienta útil, intuitiva y de sencilla aplicación para el estudio clínico y quirúrgico de la sustancia blanca. A pesar de sus limitaciones (subjetividad, dependencia del técnico, corregistro con secuencias anatómicas, simplificación de vectores) la tractografía por DTI sigue siendo el método más empleado en la práctica clínica para el estudio de la sustancia blanca de forma no invasiva. Hoy

en día es empleada de forma cada vez más frecuente para la planificación preoperatoria y de forma excepcional para la evaluación postoperatoria de procedimientos oncológicos y funcionales. La presente Tesis recorrerá muchas de las posibilidades que ofrece hoy en día el análisis exhaustivo de los estudios radiológicos basados en DTI. Para comprender la versatilidad del análisis de esta técnica es preciso repasar tanto el objeto de estudio como el método mismo. Con este fin, a continuación, se describirán los aspectos fundamentales de la anatomía y estructura de la sustancia blanca cerebral; se realizará un breve repaso de una de las técnicas quirúrgicas estudiadas como la endoscopia; se detallarán los principios físicos del fenómeno de resonancia magnética y difusión; y se explicarán los fundamentos de la formación de la imagen y los distintos métodos de reconstrucción tractográfica.

2. LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL

El sistema nervioso humano está compuesto por billones de neuronas y otras células que desarrollan funciones estructurales, metabólicas e inmunológicas. Como observó Cajal, gracias al sistema de tinción de Golgi, el sistema nervioso no estaba formado por una red fibrilar, sino que estaba constituido por unidades celulares independientes que establecen conexiones en forma de sinapsis. Sus hallazgos revolucionaron la histología del siglo XIX con la descripción de la neurona y su estructura. Aunque hoy en día algunos de los supuestos de la teoría neuronal son discutidos, el modelo de Cajal supuso un salto cualitativo en el paradigma neurocientífico que ha posibilitado el nacimiento y desarrollo de campos como la tractografía.

Las neuronas y sus relaciones codifican las funciones específicas del sistema nervioso. Son células excitables eléctricamente capaces de codificar, procesar y transmitir señales que conforman un sistema de información que sustenta las funciones más complejas y sofisticadas del ser humano. Las neuronas tienen una morfología típica y bien conocida. En ellas podemos reconocer un cuerpo neuronal, de aspecto estrellado; numerosas extensiones de pequeño tamaño, las dendritas; y una única prolongación denominada axón. De forma simplificada, las dendritas reciben las señales de numerosas neuronas adyacentes, estas se codifican en los somas neuronales y son enviadas a otras estructuras neurológicas a través del axón.

Los axones están compuestos por microtúbulos y filamentos envueltos por vainas de mielina. Su grosor oscila entre 1 y 10 μm dependiendo del grado de mielinización. La mielina proviene, en el sistema nervioso central (SNC), de los oligodendrocitos y de las células de Schwann en el periférico (SNP). Su papel es el de favorecer una conducción eléctrica más rápida. Su degeneración es el sustrato patogénico de enfermedades como la esclerosis múltiple.

La estructura cerebral en forma de un córtex de sustancia gris en la convexidad; de una sustancia blanca subcortical; y de unos núcleos de sustancia gris en la profundidad del encéfalo es el correlato macroscópico de su organización celular. Así, las dendritas y cuerpos neuronales corresponden a las áreas de sustancia gris, mientras que los axones conforman la sustancia blanca y corresponden a las proyecciones neuronales. Esta coloración clara proviene de la naturaleza fosfolipídica que proporciona la mielina, naturaleza que a su vez le proporciona una elevada intensidad en las secuencias de resonancia potenciadas en T_1 .

Los axones no se disponen de forma desordenada, aleatoria o laxa, sino que se hallan agrupados en haces o fascículos que se proyectan predominantemente en una única dirección.

De forma genérica se describen 3 tipos de fibras:

- Fibras de asociación o intrahemisféricas: conectan distintas áreas dentro de un mismo hemisferio. Se distinguen fibras cortas o en "U", que conectan giros adyacentes, y fibras largas que conectan regiones más distantes. A este grupo pertenecen los fascículos longitudinales inferior, frontooccipital, uncinado, el cíngulo y el fórnix (Fig.1 A).
- Fibras comisurales o interhemisféricas: conectan regiones homólogas del hemisferio contralateral. Son el cuerpo caloso, la comisura anterior y posterior, y la comisura habenuar (Fig.2).
- Fibras de proyección: tractos que conectan la superficie hemisférica con sus órganos terminales. Son fibras aferentes y eferentes que integran el troncoencéfalo. Se agrupan en la cápsula interna, externa y extrema (Fig. 1 B).

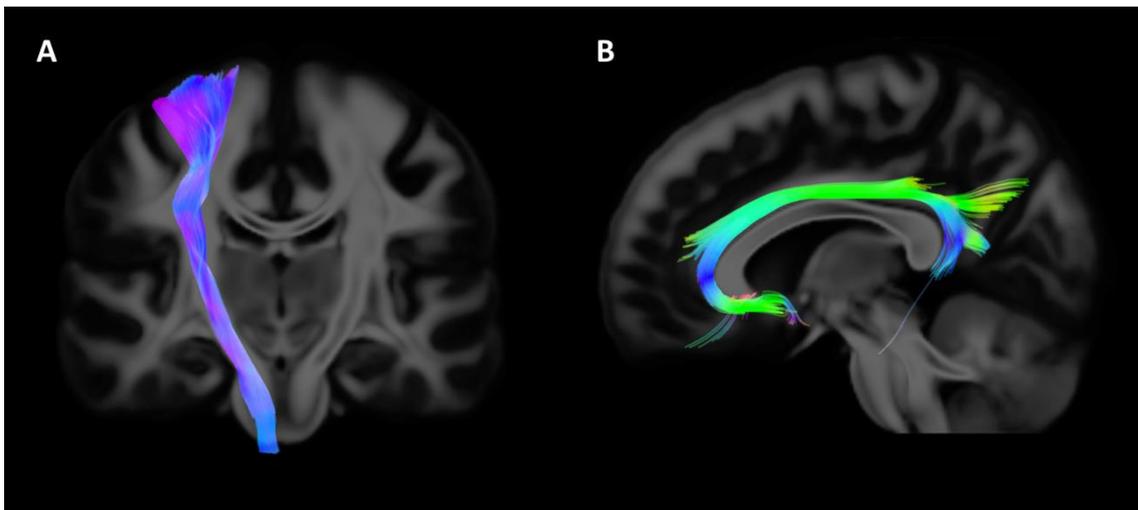


Figura 1. Tractografía del fascículo corticoespinal (A), visión coronal; y del cíngulo (B), visión sagital.

Marco Catani, en su atlas de tractografía, considera que existen 10 fascículos principales⁷. No obstante, a medida que se comprenden mejor las relaciones entre las distintas áreas cerebrales, el listado se actualiza con la descripción de nuevos haces y la división de los ya conocidos.

- i. **Fascículo arqueado:** constituido por un haz de fibras asociativas laterales que conectan la corteza perisilviana con los lóbulos frontal, parietal y temporal. Se compone de fibras cortas, más próximas al córtex y laterales, y fibras largas, más profundas. Ubicado en el hemisferio izquierdo, está vinculado al lenguaje, considerado clásicamente como el nexo de unión entre los nodos motor y sensorial del habla. En el hemisferio derecho se

relaciona con el reconocimiento visoespacial y con funciones del lenguaje como la prosodia y la semántica.

- ii. **Fascículo uncinado:** haz ventral de asociación que conecta la parte anterior del lóbulo temporal con el córtex orbitofrontal medial y lateral. Se considera parte del sistema límbico, pero sus funciones no se han definido con precisión. Se cree que está implicado en funciones relacionadas con la memoria, el procesamiento del lenguaje y las emociones.
- iii. **Comisura anterior:** conecta ambos lóbulos temporales en su región más ventral y anterior. No se le adscriben funciones específicas, pero podría ser una estructura de asociación entre las cintillas olfatorias.
- iv. **Cuerpo calloso:** constituye el mayor fascículo del cerebro humano y es el responsable de conectar ambos hemisferios (Fig.2). Se reconoce en él un arco anterior (*Fórceps minor*) y posterior (*Fórceps major*). Está implicado en la correlación interhemisférica de funciones motoras, cognitivas y perceptivas. Se divide en tres regiones:
 - Anterior o rodilla y rostrum: conecta las áreas prefrontal y orbitofrontal.
 - Medio o cuerpo: conecta las áreas precentrales y parietales de ambos lados.
 - Posterior: dividido a su vez en esplenio en su proyección occipital y *tapetum* en la temporal.

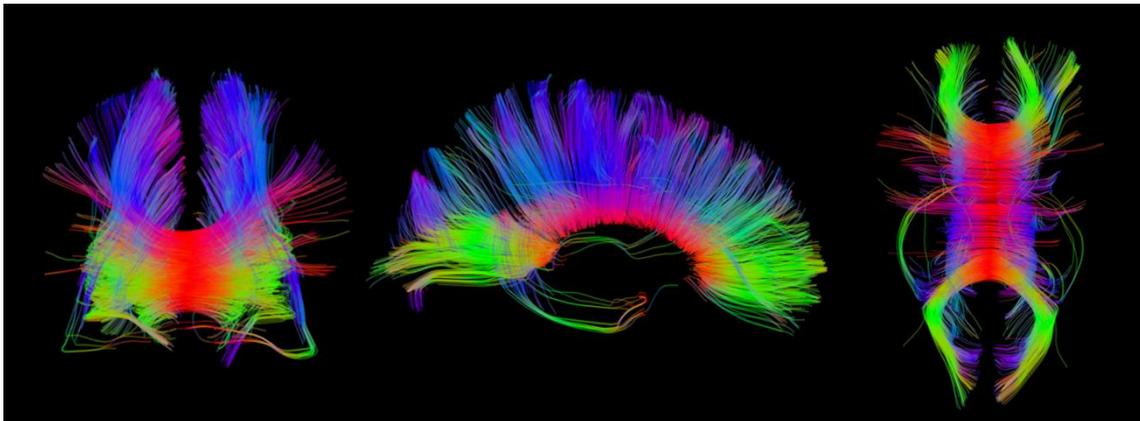


Figura 2. Tractografía del cuerpo calloso. Visiones coronal, sagital y axial.

- v. **Fascículo frontooccipital inferior:** haz asociativo ventral, exclusivo del ser humano, que conecta las regiones orbitofrontal y occipital ventral de cada hemisferio. En su segmento occipital discurre paralelo al fascículo longitudinal inferior. Se cree que está implicado en la capacidad de lectura, en la atención y el procesamiento visual.

- vi. **Fascículo longitudinal inferior:** haz asociativo ventral implicado en el reconocimiento facial, la lectura, la memoria visual y otras funciones relacionadas con el lenguaje. Se compone de fibras cortas, más corticales, y largas, más profundas. Estas últimas conectan el córtex visual con la amígdala e hipocampo ipsilaterales.
- vii. **Cíngulo:** haz asociativo medial que contiene fibras de distinta longitud incluido en el giro cingulado que rodea el cuerpo calloso (Fig. 1B). Conecta el polo temporal y el córtex orbitofrontal. Sus fibras en "U" conectan el córtex cingular con las porciones mediales de los lóbulos frontal parietal y occipital. Forma parte del sistema límbico y está implicado en las emociones, la atención y la memoria.
- viii. **Fórnix:** haz de asociación, parte del sistema límbico, que conecta el lóbulo temporal mesial con los tubérculos mamilares y el hipotálamo. Las fibras hipocampales yuxtapuestas al epéndimo ventricular (alveus) convergen formando la fimbria que se dirige posteriormente, para angularse sobre el tálamo y bajo el cuerpo calloso constituyendo las columnas del fórnix. Ambas columnas discurren anteriormente formando el cuerpo del fórnix.
- ix. **Cápsula interna-Corona radiata:** contiene fibras de proyección ascendentes, propioceptivas, del tálamo al córtex; y fibras descendentes, motoras, del córtex frontoparietal a los ganglios basales y núcleos del tronco. Es el sustento neuroanatómico de funciones sensitivas, motoras y cognitivas superiores. Se distinguen:
- Radiaciones talámicas: del núcleo dorsomediano al lóbulo frontal.
 - Fibras corticobulbares.
 - Fibras corticoespinales (Fig. 1A).
 - Fibras corticorubrales.
 - Fibras corticonigrales.
- x. **Fascículos cerebelosos:** implicados en la cognición, las emociones, el comportamiento y el aprendizaje motriz. El cerebelo recibe aferencias del hemisferio cerebral contralateral a través del haz corticopontocerebeloso y a través del pedúnculo cerebeloso medio. Recibe, también, aferencias del tracto espinocerebeloso a través del pedúnculo inferior. Las principales aferencias cerebelosas se proyectan a través del pedúnculo superior (Fig.3).

Otras estructuras relevantes no incluidas en este atlas, pero que figuran en otros como el de Susumu Mori⁸ son:

- Comisura posterior: cursa craneal a los colículos superiores y está implicada en el reflejo fotomotor consensuado.
- Comisura habenuar: craneal a la comisura posterior, conecta los núcleos habenuares que reciben aferencias amigdalinas e hipocampales.
- Cápsula externa: fibras de asociación corticales y del cuerpo calloso.
- Cápsula extrema: fibras de asociación cortas.

La disposición celular del SNC le confiere características físicas distintas a lo largo de su estructura. Así, mientras que la intrincada red de cuerpos neuronales y dendritas situada en la periferia del encéfalo se comporta como un medio isotrópico, sin restricciones evidentes a la movilidad de las moléculas, los haces de axones compactados y organizados direccionalmente favorecen la movilidad de las partículas de agua en una trayectoria determinada, no aleatoria, es decir, anisotrópica.

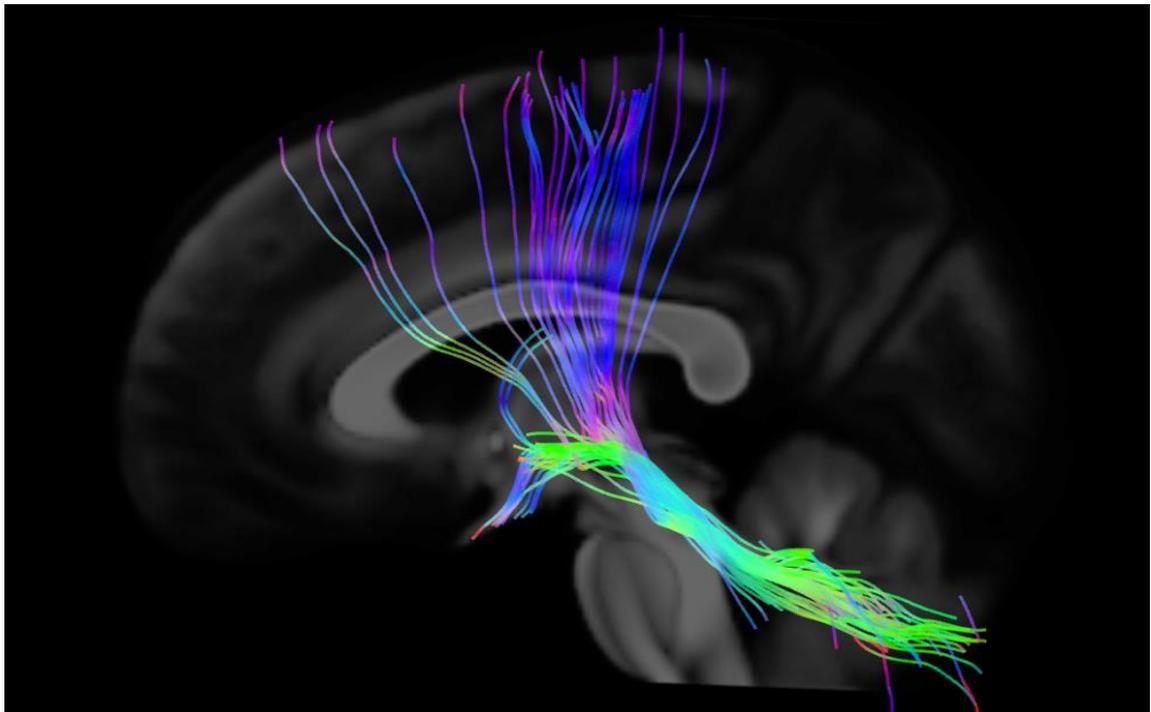


Figura 3. Haz dentorrubrotalámico.

3. MÍNIMA INVASIVIDAD Y CIRUGÍA ENDOSCÓPICA

3.1. CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

El uso del concepto "cirugía mínimamente invasiva" (CMI) está ampliamente extendido desde hace décadas. Este hecho puede responder a tres causas: a una alta eficacia, a una ambigüedad intencionada del término que permite englobar innumerables técnicas o a funcionar como un gran eslogan. De estas tres afirmaciones, sólo las dos últimas han sido ampliamente contrastadas. No obstante, el camino intelectual y técnico hacia la mínima invasividad es un viaje que merece la pena recorrer y del que hemos aprendido lecciones fundamentales. Sin el constante estímulo de hacer cirugías cada vez más complejas preservando la integridad física y psíquica del individuo no podría explicarse el espectacular avance de la medicina en estas últimas décadas. Por esta razón, más allá de las modas y de las innumerables publicaciones demostrando la superioridad de técnicas mínimamente invasivas sobre técnicas convencionales en variables de discutible relevancia clínica, el concepto de mínima invasividad debería presidir toda actividad quirúrgica de vanguardia.

En la presente Tesis, se plantearán, de distinta forma, conceptos hermanados con la CMI. Por un lado, porque algunas de las técnicas quirúrgicas estudiadas, como la endoscopia, se consideran mínimamente invasivas. Por otro, porque, como se desarrollará más adelante, la tractografía permite evaluar la transgresión de la sustancia blanca cerebral e, integrándola con sistemas de simulación, contribuir a definir abordajes que optimicen la preservación de la integridad estructural del sistema nervioso.

Introducido en 1986 por Wickham, el concepto de "Cirugía Mínimamente Invasiva" fue aceptado como el conjunto de técnicas que, sirviéndose de un instrumental muy específico, evitan casi totalmente las lesiones inherentes a la vía de acceso quirúrgico, reducen la morbilidad operatoria y el periodo de convalecencia, al tiempo que consiguen unos resultados superponibles o incluso mejores a los que se obtienen con la cirugía convencional⁹.

A pesar de esta definición, existe cierta controversia entre quienes entienden la CMI como la cirugía de mínima incisión y quienes propugnan un concepto más global y subrayan la importancia de la mínima retracción de tejidos y la mínima lesión estructural de los órganos independientemente del tamaño de la incisión. Aún así, la noción de cirugía mínimamente invasiva se ha consolidado como una disciplina basada en los avances técnicos, sobre todo en la óptica y la miniaturización.

En neurocirugía, el concepto de CMI participa de múltiples formas en la práctica cotidiana: biopsias estereotáxicas; cirugía endoscópica intraventricular, de base de cráneo y de raquis; abordajes tubulares en cirugía espinal y cerebral; y procedimientos percutáneos. Asimismo, es la fuente de la que beben técnicas como, entre otras, la neuronavegación, la planificación y simulación prequirúrgicas, la radiocirugía o la ablación por ultrasonidos.

A continuación, dado su protagonismo como técnica evaluada en los artículos que fundamentan la presente Tesis, se desarrollarán brevemente el concepto, la historia y las aplicaciones de la endoscopia en neurocirugía.

3.2. ENDOSCOPIA

3.2.1. Historia y Generalidades

La endoscopia fue ideada y desarrollada en el siglo XIX de la mano del doctor Phillip Bozzini. El médico alemán desarrolló un instrumental que, mediante un juego de espejos y espéculos, era capaz de explorar cavidades del organismo humano iluminándolas con la luz de una vela. Lo denominó “el conductor lumínico” (*Der lichtleiter*) y publicó su descripción y resultados en 1806 y 1807. A lo largo del siglo XIX se introdujeron distintas modificaciones en la iluminación e instrumental. Durante la primera mitad del siglo XX se realizaron exploraciones diagnósticas y pequeñas cirugías de patología gastrointestinal a través de orificios naturales.

El concepto de cirugía a cavidades internas como el abdomen o los ventrículos cerebrales se inició a principios del siglo XX, alcanzando su máxima expresión y eficiencia a finales de dicho siglo y principios del XXI. Así, durante estos años, los terminales de videoendoscopia han evolucionado hasta ser capaces de proporcionar imágenes estereoscópicas en 3D. Además, se han asociado otros avances técnicos como la robótica (Da Vinci), la estereotaxia, la neuronavegación y la nanotecnología (endoscopia mediante cápsula ingerible). En definitiva, la endoscopia se ha convertido en una herramienta más del arsenal terapéutico y diagnóstico habitual.

Las aplicaciones de la endoscopia en neurocirugía podríamos resumirlas, de forma muy sucinta, en las siguientes:

- Cirugía intraventricular: popularmente conocida como neuroendoscopia. Bajo este epígrafe se incluyen procedimientos como la ventriculostomía premamilar, la septostomía, la fenestración de quistes aracnoideos y la exéresis de quistes coloides, entre otros.

- Cirugía endoscópica de base de cráneo: patología neoplásica de la región selar aplicada a patologías como los tumores hipofisarios, los meningiomas de planum, los craneofaringiomas, etc.
- Cirugía endoscópica de raquis.
- Microcirugía asistida por endoscopia.

Nos centraremos en la cirugía endoscópica intraventricular ya que es la forma de endoscopia que mejor representa la interacción entre abordaje y transgresión de sustancia blanca. Es decir, el abordaje tubular dirigido a una diana que representa la endoscopia intraventricular permite estudiar de forma coherente y uniforme su efecto sobre la sustancia blanca circundante.

3.2.2. Cirugía endoscópica ventricular

A principios del siglo XX se realizó la primera endoscopia ventricular, siendo la primera vez que se implementaba esta técnica en neurocirugía. En 1910, con el afán de buscar un tratamiento para la hidrocefalia en la era previa a las derivaciones ventrículo-peritoneales, Victor Darwin Lespinasse utilizó un endoscopio en el Wesley Memorial Hospital de Chicago¹⁰. Más tarde, Walter Dandy, considerado el padre de la neuroendoscopia, describió en 1922 el uso de un pequeño cistoscopio para la coagulación del plexo coroideo y utilizó por primera vez el término *ventriculoscopia*. En 1923, William Jason Mixter realizó la primera ventriculostomía premamilar endoscópica en el Massachusetts General Hospital. Mixter fue pionero en aplicar la teoría del *Bypass* a través del suelo del tercer ventrículo en los casos de hidrocefalia no comunicante. A pesar del éxito de Mixter, las carencias técnicas y materiales de la época no contribuyeron a afianzar estos procedimientos.

El físico Harold Hopkins es uno de los máximos responsables del notable avance de la neuroendoscopia moderna. Desarrolló dos tipos de endoscopios, uno rígido y otro flexible. El primero de ellos, menos ergonómico y versátil, proporcionaba una imagen de excelente resolución. Por su parte, el endoscopio flexible, gracias a la fibra óptica, podía adaptar su forma a la morfología ventricular en detrimento de la calidad de la imagen¹¹.

A partir de estos avances, la neuroendoscopia ventricular se ha establecido como el tratamiento estándar de la hidrocefalia (ventriculostomía, septostomía, monoplastia, acueductoplastia, fenestración de quistes, etc.) y el tratamiento de patología tumoral intraventricular (biopsia y exéresis de lesiones intraventriculares como subependimomas, ependimomas, quistes coloides, hamartomas hipotalámicos, tumores germinales, cavernomas

talámicos, etc)¹². Esta amplia gama de intervenciones se ha limitado, sin embargo, al acceso de las astas frontales y cuerpo ventricular del I, II y III ventrículo. En los últimos años, diversas publicaciones han sugerido y demostrado la utilidad de la aplicación de la neuroendoscopia en procedimientos de desconexión funcional para el tratamiento de la epilepsia. Ya existe evidencia experimental de la viabilidad de realizar hemisferotomías funcionales y resecciones temporales mesiales asistidas por endoscopia^{13,14}. Otros estudios anatómicos han permitido diseñar trayectorias hasta entonces inexploradas. Fruto de esta diversificación de sus aplicaciones potenciales nace la necesidad de conocer, de antemano, los riesgos derivados de esas trayectorias sobre las que existe escasa o nula experiencia. Con el objetivo de simular y predecir las posibles secuelas de algunos de estos abordajes surgen las ideas motivacionales de la presente Tesis.

4. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

4.1. INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el fenómeno que se produce al exponer un objeto o sujeto a un campo magnético intenso. Entre las aplicaciones de este fenómeno destaca, en el campo médico, la obtención de imágenes de alta calidad mediante equipos de resonancia magnética (RM). Dentro de la RM, las secuencias potenciadas en difusión (DW-RM) gozan actualmente de una gran relevancia, aplicación y proyección. La DW-RM es un método no invasivo capaz de crear secuencias e imágenes basadas en los movimientos aleatorios de las partículas de agua.

Exponer las bases físicas que sustentan la formación de imágenes en la RM están más allá del objetivo del presente trabajo. No obstante, a continuación, se resumirán los fundamentos de la formación de imágenes mediante DW-RM, ya que permiten comprender su gran utilidad y limitaciones en el estudio de la sustancia blanca. Se trata de sintetizar las bases físicas que permitan responder cuestiones como qué elementos de la sustancia blanca podemos estudiar, qué información nos proporciona, cuál es la calidad de la misma y qué elementos permanecen insondables con las técnicas de imagen actualmente disponibles. Una vez explicados los principios de RMN y de la DW-RM se procederá a desarrollar el concepto del tensor de difusión y los métodos que se emplean para caracterizar y hacer visible la dirección de difusión dominante. Se procederá, después, a exponer algunas de sus potenciales aplicaciones clínicas.

4.2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

En 1973, Lauterbur y Mansfield emplearon los principios de resonancia magnética nuclear para generar imágenes del cuerpo humano de forma no invasiva y sin emplear radiaciones ionizantes^{15,16}. Sus trabajos en este campo les hicieron merecedores del premio Nobel de medicina y fisiología en 2003. Desde su origen, el desarrollo tecnológico ha incrementado sus posibles aplicaciones en multitud de campos científicos. Así, la resonancia magnética se ha convertido en un elemento diagnóstico capital en medicina y en una técnica sin la cual no podría explicarse el irrefutable avance de la neurociencia en estas últimas décadas.

4.2.1. Física del *spin* nuclear

El *spin* (del inglés "rotar") es una propiedad física de las partículas elementales (electrones, protones y neutrones) por la cual tienen un momento angular, o dirección de campo magnético, intrínseco de valor fijo. Este momento angular es específico de la partícula y se representa mediante el número cuántico del *Spin* que puede tomar valores de $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$.

El *Spin* de protones y neutrones tiene especial relevancia para entender el fenómeno de resonancia magnética. En el núcleo atómico las partículas de *spins* de signo opuesto se combinan en pares neutralizando su valor. Los núcleos con números impares de protones y neutrones generan un *spin* neto, en el que cada *desapareamiento* contribuye con $\frac{1}{2}$ a I (número cuántico de espín nuclear).

En la RMN, los isótopos se comportan de distinto modo según su I . Son inactivos si $I = 0$, de carga esférica si $I = 1/2$ y cuadrupolares si $I \geq 1$. Si I no es 0, el núcleo tiene un momento angular, vectorial, de *spin* y un momento magnético, μ , asociado dependiente de la dirección del *spin*.

4.2.2. Comportamiento de los *spins* en un campo magnético estático

A. Equilibrio

Los núcleos atómicos tienen dos posibles estados según su momento magnético, uno positivo y otro negativo. En ausencia de un campo magnético externo, el número de núcleos en ambos estados es el mismo y, por tanto, el momento magnético (μ), proporcionado por el *spin* es 0.

En presencia de un campo magnético externo, B_0 , el vector del *spin* precesiona en uno de sus planos en torno al eje de dicho campo, haciendo que el eje del momento angular de los núcleos sea el de la dirección del campo magnético. Así, μ no será nulo y estará alineado con B_0 . Habrá, por tanto, unos núcleos en uno de los estados, de menor energía y en la misma dirección que B_0 , y otros en dirección opuesta y con mayor energía.

La diferencia de energía entre los dos estados del espín es proporcional a la intensidad del campo magnético externo (efecto Zeeman). Debido a la diferencia de energía entre ambos estados, hay una mayor población nuclear en el estado de menor energía.

Este mayor número de *spins* en el nivel de menor energía da lugar a un vector de magnetización macroscópica neta, M , en el mismo eje y dirección que el campo magnético B_0 . La magnitud de este vector es proporcional a la diferencia de poblaciones en el estado paralelo y antiparalelo al campo.

La situación de resonancia magnética entre los dos estados se consigue aplicando una radiación electromagnética que tenga la misma energía que la diferencia entre las energías de cada uno de los estados. La energía electromagnética es proporcional a la frecuencia de onda del fotón. Aquella frecuencia que da lugar al espectro de RMN es la frecuencia de resonancia y se conoce como frecuencia de Larmor.

B. Desequilibrio

Un pulso de radiofrecuencia perpendicular a B_0 genera un campo magnético B_1 capaz de provocar cambios de población entre los estados del *spin*. Esto sucederá si la frecuencia del pulso coincide con la frecuencia de Larmor o, dicho de otro modo, si tiene la misma energía que la que separa las poblaciones de *spins* positivos y negativos.

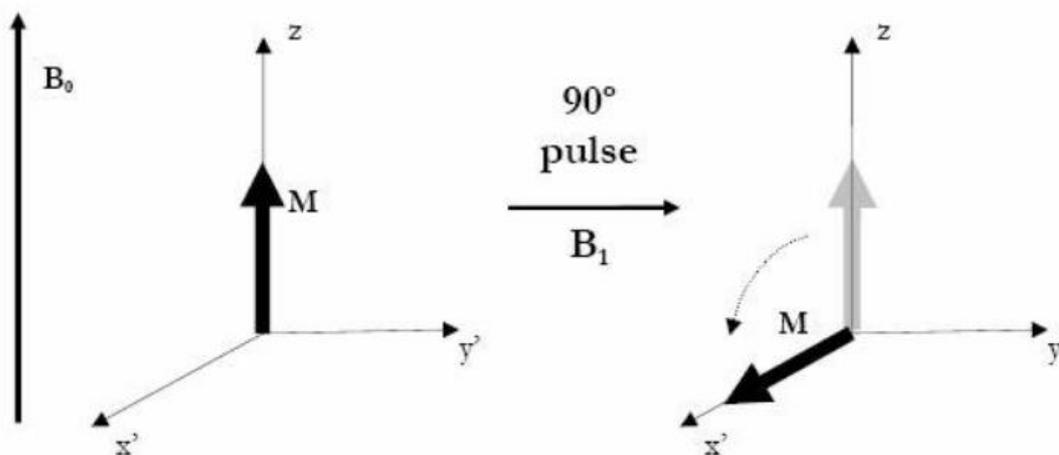


Figura 4. La aplicación de un campo magnético B_1 a lo largo de un eje situado en el plano x-y provoca la absorción de energía por el sistema de espines y la magnetización neta (M) rota hacia el plano x-y durante el pulso (Imagen tomada de: <https://www.usc.gal>).

Durante el pulso, los *spins* rotan. Cuando ese pulso se detiene, los *spins* dejan de rotar y quedan alineados en una dirección que no tiene porqué ser la de equilibrio (Fig.4). Los *spins*, entonces, recuperan su situación de equilibrio emitiendo el exceso de energía en forma de una onda de radio con la frecuencia de Larmor de los *spins*. Esta señal se amplifica y digitaliza para crear el espectro de señal de RM.

C. Apantallamiento nuclear

A pesar de lo descrito de forma simplificada y general, el campo magnético no alcanza del mismo modo todos los núcleos, sino que existe cierto apantallamiento u obstrucción del mismo generado por los otros núcleos y nubes de electrones circundantes. De este modo, el campo efectivo, B_e , que actúa sobre un núcleo es dependiente de su entorno químico y menor a B_0 . Como

consecuencia de esas diferencias en B_e , la diferencia de energía entre los estados positivo y negativo de los *spins*, también diferirá, y con ella la frecuencia de resonancia característica. Podemos decir, entonces, que la RM es una prueba de estructura química. Este hecho es el que permite, a través de la espectroscopia, determinar la composición molecular de un determinado volumen de la imagen. Este mismo concepto, el de la especificidad molecular de la señal de resonancia, es sobre el que se ha fundamentado el estudio de regiones tumorales y análisis de variables moleculares que se desarrollará más adelante en la presente Tesis.

4.2.3. La formación de la imagen.

Transformar el fenómeno de RMN en imágenes de RM supone, como se ha explicado antes, amplificar y codificar la señal de relajación de los espines para generar el espectro de RM. Además, se requiere una codificación espacial de esta señal para poder generar imágenes con una cierta correlación anatómica. Esta codificación espacial se consigue mediante la aplicación de gradientes de campos magnéticos. Un gradiente de campo magnético es un campo magnético dependiente del espacio, vectorial, superpuesto al campo magnético constante B_0 y de menor intensidad que este. Estos gradientes provocan modificaciones en la frecuencia de Larmor que, dada la naturaleza vectorial del campo magnético, permitirán determinar la localización de la señal¹⁷.

Las imágenes de difusión, además de por una información de localización, están codificadas por una información de desplazamiento o trayectoria. La señal requerida se consigue mediante la aplicación de un gradiente magnético dependiente del tiempo.

4.3. EL PROCESO DE DIFUSIÓN

4.3.1. Movimiento Browniano

Las moléculas de agua a temperaturas superiores al cero absoluto están en constante movimiento colisionando unas con otras. Con cada colisión las moléculas de agua experimentan un desplazamiento aleatorio. Así, todas tenderán a desplazarse y expandirse en el espacio que ocupan. Este movimiento azaroso puede observarse, también, en partículas microscópicas en suspensión, como describió Brown en 1828 al observar granos de polen suspendidos en agua. Casi 80 años después, en 1905, Albert Einstein desarrolló una teoría que explicaba estas observaciones y la orientó como una prueba indirecta de la existencia de moléculas.

La difusión puede definirse, a nivel molecular, como un movimiento aleatorio de compleja distribución direccional.

4.3.2. Difusión restringida. Anisotropía

La difusión de las moléculas de agua en un medio heterogéneo es, en general, no isotrópico o, dicho de otro modo, anisotrópico. En periodos cortos de difusión, la mayoría de las moléculas no experimentarán ninguna restricción de desplazamiento. Sin embargo, si consideramos periodos mayores, estas partículas encontrarán los límites de un medio con constricciones estructurales definidas. Así, cuando este fenómeno de difusión restringida se produce, podemos considerar que la difusión es dependiente del tiempo y de la dirección. En estas circunstancias, hablamos de medios anisotrópicos.

4.3.3. Funciones de distribución del desplazamiento

En condiciones normales de difusión, el desplazamiento de las moléculas tiene una distribución gaussiana. En estas condiciones, la ecuación de Einstein puede generalizarse para la dependencia direccional, de forma que el cuadrado de la media de desplazamiento de una partícula en difusión es directamente proporcional al tiempo¹⁷.

$$r_{rms}^2 = \langle (r - r_0)^2 \rangle = 2n_d D \Delta$$

Donde n_d es la dimensión espacial, D la constante de difusión del medio y Δ el tiempo transcurrido para que una molécula recorra el espacio que separa r de r_0

En condiciones normales de difusión, el desplazamiento cuadrado medio (r_{rms}^2) de una partícula es directamente proporcional al tiempo. Sin embargo, en medios desordenados y de comportamiento fractal, la difusión es anómala. En estos casos r_{rms}^2 es proporcional a una potencia fraccional del tiempo menor que uno¹⁷.

$$r_{rms}^2 \propto \Delta^{2/d_w}$$

Donde d_w es el coeficiente de difusión anómalo. En condiciones normales de difusión, d_w es igual a 2.

Sin embargo, en el cerebro humano predominan condiciones anómalas de difusión. Por esta razón es importante entender la diferencia entre una distribución de probabilidad de desplazamiento gaussiana y una que no lo es. Un factor que permite definir la forma de una función de densidad de probabilidad o FDP es la curtosis.

La tractografía por tensor de difusión (DTI) fundamenta la estimación de la difusión de las moléculas de agua en una FDP de distribución gaussiana. Esta aproximación ha permitido que el DTI se imponga como el método de reconstrucción de sustancia blanca más empleado, al ser un

modelo fiel que no requiere tiempos de adquisición prolongados. Sin embargo, en el cerebro humano predominan condiciones anómalas de difusión. Este hecho resta validez, al menos formal, a la estimación de la difusión del modelo del tensor y sus variables derivadas como la fracción de anisotropía (FA), la difusividad media (MD), la difusividad radial (RD) y la difusividad axial (AD)¹⁸. Aunque más adelante se expondrán estas limitaciones y algunas de las soluciones propuestas para paliarlas, es necesario indicar en este momento que existen modelos no gaussianos de estimación de la difusión, como la imagen por kurtosis de difusión (DKI, del inglés *Diffusion Kurtosis Imaging*). El DKI es un modelo de 21 parámetros construido a partir de un modelo de tensor de curtosis aparente de rango 4, en vez de 2 como es el del DTI. Así, se construye un propagador medio de la difusión con una señal de atenuación dependiente de los valores de la secuencia potenciada en difusión. El tensor D del modelo del DTI pasa a ser K en el DKI. Del mismo modo, las variables derivadas del DTI, en el DKI pasan a ser anisotropía cúrtica, curtosis media, curtosis radial y curtosis axial. En definitiva, existe un modelo de difusión menos sesgado que el DTI que representa las condiciones no gaussianas existentes en el cerebro humano (Fig. 5). A pesar de su mayor precisión y validez, la ausencia de protocolos rápidos de adquisición de imagen limita su generalización clínica. No obstante, ya existen publicaciones que comparan ambos modelos en campos como el de la epilepsia¹⁹, los gliomas²⁰, el parkinson²¹ y el daño cerebral traumático²², entre otros¹⁸.

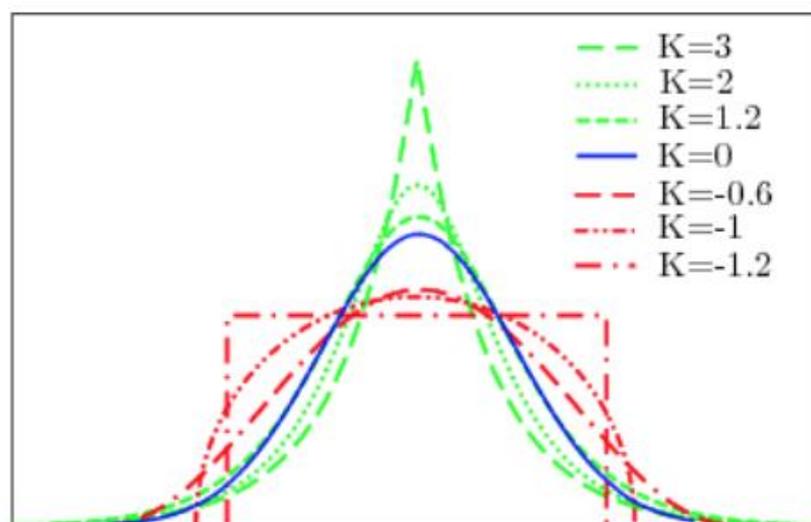


Figura 5. Gráficas de distribución gaussiana, platikúrtica y mesokúrtica.

4.3.4. La señal de difusión en la sustancia blanca cerebral

Todos los conceptos expuestos hasta ahora se articulan para satisfacer el propósito del presente trabajo. La conducción de las señales neurales se realiza a través de las distintas fibras

axonales que se hallan agrupadas en fascículos que presentan una trayectoria similar. Existe anisotropía en la señal de difusión porque la conducción es más rápida en la dirección de las fibras que perpendicular a ellas. Si asumimos que la dirección de la difusión más rápida viene dada por la orientación global de las fibras, la DW-MR permite definir la orientación de los fascículos de sustancia blanca. La medición de la señal de difusión y los distintos algoritmos de rastreo o muestreo de fibras permite generar mapas tridimensionales de la red neural que conforman los distintos fascículos de sustancia blanca.

El conocimiento de las redes neurales y el conocimiento de la microestructura celular son de gran utilidad para comprender cómo la secuencia de difusión y la tractografía pueden ser útiles para estudiar los procesos fisiopatológicos de enfermedades neurodegenerativas, tumorales o vasculares y de lesiones cerebrales adquiridas como consecuencia de traumatismos o agresiones quirúrgicas. La señal de difusión observada en la sustancia blanca es altamente anisotrópica²³. La capacidad de difusión o difusividad medida en el eje longitudinal de los axones es unas cinco veces mayor que en su eje transversal²⁴. Aunque debatidas, se han aceptado como fuentes de anisotropía elementos intra y extracelulares como las membranas axonales, las vainas de mielina y los microtúbulos axonales. Beaulieu *et al.* consideran que la anisotropía se debe fundamentalmente a la membrana, no al citoesqueleto axonal ni a la mielina, que actuaría, esta última, como modulador de la señal de anisotropía²⁴.

Los axones se encuentran densamente empaquetados, de forma que la fracción de anisotropía correspondiente al espacio extracelular es de 0,2 aproximadamente²⁵. Estudios realizados por Beaulieu²⁴ sugieren que la difusión anisotrópica de las moléculas de agua en las fibras nerviosas se debe, fundamentalmente, a la elevada densidad de los axones y a la coerción al desplazamiento que ejercen sus membranas en el sentido perpendicular del axón. Se piensa que la vaina mielínica puede incrementar la anisotropía hasta un 30%.

El coeficiente de difusión aparente (ADC) en la sustancia blanca cerebral, medido mediante RM, oscila entre $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ²⁶. Este rango es entre 3 y 10 veces superior al coeficiente de difusión del agua a 37° ($3.28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

La difusión en el espacio extracelular está condicionada por el obstáculo que suponen las fibras de sustancia blanca para las moléculas de agua que se desplazan alrededor de ellas. Se supone que, para largos tiempos de difusión, el perfil de desplazamiento se hace gaussiano. Sin embargo, el comportamiento dinámico en el espacio extracelular solo ha podido ser estudiado para iones a través de canales ionoforéticos y no para moléculas de agua²⁷.

Se considera que en el espacio intracelular existe una restricción a la difusión, es decir, que para tiempos largos de difusión el coeficiente tiende a cero. Esta restricción no se ha detectado experimentalmente en moléculas de agua, pero se ha observado para metabolitos intraaxonales como el N- Acetilaspartato²⁸. La baja difusión global del agua en las células se explica parcialmente por la estructura fibrilar de la sustancia blanca y por fenómenos de compartimentalización celular²⁹. Sin embargo, no se conoce por completo la exacta correspondencia entre los patrones de difusión del agua y la microestructura de la sustancia blanca.

4.4. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN

4.4.1. Secuencias potenciadas en difusión. La secuencia Stejskal-Tanner

El efecto de los fenómenos de difusión en la señal de RMN fue observado por Hahn en 1950, así como por Carr y Purcell en 1954 y Woessner en 1961³⁰. No fue hasta 1965 cuando Stejskal y Tanner propusieron un modelo experimental para la creación y registro de la señal de difusión³¹. Mientras que todas las secuencias pulsadas de RM son sensibles al movimiento y difusión molecular, el uso específico de gradientes bipolares balanceados para la medición de la difusión fue desarrollado por estos dos autores. Partiendo de una secuencia estándar *spin*-eco, un par simétrico de gradientes potenciados en difusión se aplica durante el pulso de reajuste a 180 grados. El primer gradiente compensa la fase del espín mediante un valor que depende de su localización. El segundo gradiente proporciona un reajuste igual y opuesto si los espines no se han movido durante el tiempo de difusión, que es el tiempo transcurrido entre la aplicación de ambos gradientes. Cuanto más lejos hayan difundido los espines durante el tiempo de difusión más imperfecto será el refase y menor la amplitud de la señal¹⁷. Así, una señal más atenuada refleja una mayor difusión³².

Aunque la secuencia de Stejskal-Tanner es la más popular por ser la primera, existen otras secuencias que emplean múltiples gradientes bipolares y pulsos de radiofrecuencia de reajuste. En términos generales estas secuencias se denominan secuencias de gradiente de campo pulsado de eco de espín. Estas secuencias permiten realizar una aproximación no gaussiana a los fenómenos de difusión.

4.4.2. Imagen por tensor de difusión

A. Imágenes de difusión y mapas de ADC

El coeficiente de difusión puede calcularse para una determinada dirección mediante dos medidas, una con y otra sin potenciación en difusión. No obstante, en tejidos biológicos, la

difusión depende de la dirección, el tiempo y la amplitud del gradiente. Por tanto, en este contexto, es más apropiado hablar del ADC para una dirección, tiempo y potenciación dados. El ADC, como parámetro global fue introducido en 1986 por Le Bihan³³.

Cuando se aplica un gradiente de difusión de forma coaxial a un fascículo de fibras, la difusión no está restringida y la señal se muestra atenuada en la imagen potenciada en difusión. Lo contrario ocurre cuando el gradiente se aplica en una dirección distinta y obtenemos señales más intensas¹⁷. Las imágenes potenciadas en difusión y los mapas de ADC son opuestos, así una señal intensa en ADC revela mayor difusión y menor restricción.

B. Tensor de difusión

Dado que la sustancia blanca es anisotrópica, no puede ser caracterizada simplemente por una medida. El ADC puede expresarse como un tensor, o vector, de difusión aparente. Basser describió, en 1994, los principios que permitieron generar imágenes a partir del tensor de difusión(DTI)⁶.

Las imágenes de DW-MR son creadas a partir de gradientes de difusión en distintas direcciones. Estos gradientes suelen tener la misma magnitud. Lo habitual es que, para reducir el ruido y los artefactos de movimiento en las imágenes de difusión, la DW-MR se construya a partir de gradientes en más de seis direcciones. Posteriormente, el tensor se ajusta estadísticamente mediante regresión logística múltiple^{34,35}.

El tensor de difusión puede desintegrarse, mediante una transformación lineal, en sus tres vectores característicos (*eigenvektor*, del alemán "vector propio", si bien usaremos el término castellanizado) y el valor característico de estos (*eigenvalue*, combinación del alemán y el inglés "valor propio"). Los eigenvectores son ortonormales y por tanto representan una dirección única distinta de la dirección de desplazamiento de la molécula. Para un tensor de difusión, los valores de ADC son sus *eigenvalues*¹⁷. Así, para cada tensor de difusión la combinación de eigenvectores y eigenvalues es única y representa las propiedades microscópicas de difusión de la muestra estudiada (Fig.6).

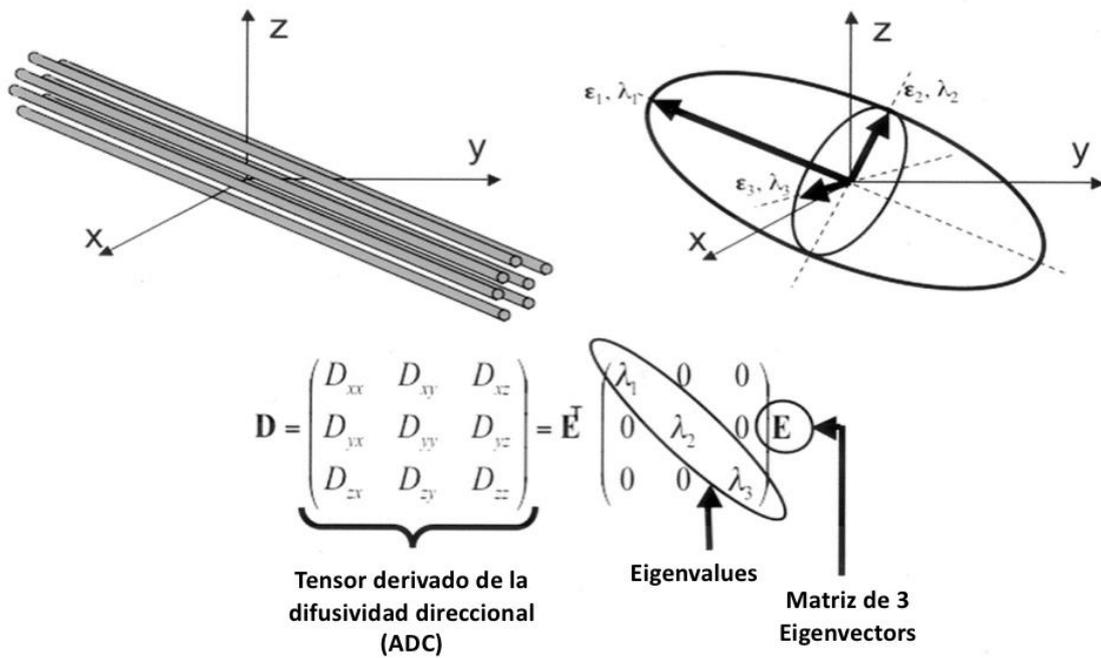


Figura 6. Modelo gráfico y matemático del tensor de difusión. (Modificado de la FSL. Código abierto)

C. Visualización del tensor de difusión

El tensor de difusión se representa gráficamente como un elipsoide. Los ejes del elipsoide son sus eigenvectores, mientras que sus radios son los *eigenvalues*. En caso de difusión isotrópica, es decir, mismos *eigenvalues* para los tres eigenvectores, la forma del tensor es esférica. Cuando los valores de ADC, o *eigenvalues*, son distintos entre sí la forma puede ser más o menos achatada o alargada (Fig.7).

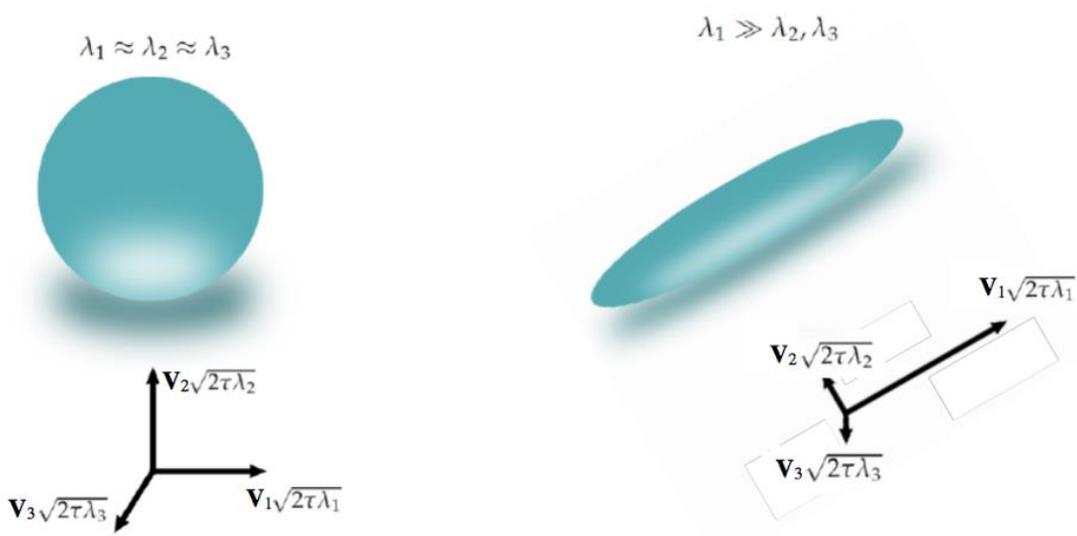


Figura 7. Representación gráfica del tensor de difusión, a la izquierda un vóxel isotrópico, a la derecha uno anisotrópico. (Imagen tomada de los cursos de la FSL de código abierto: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>).

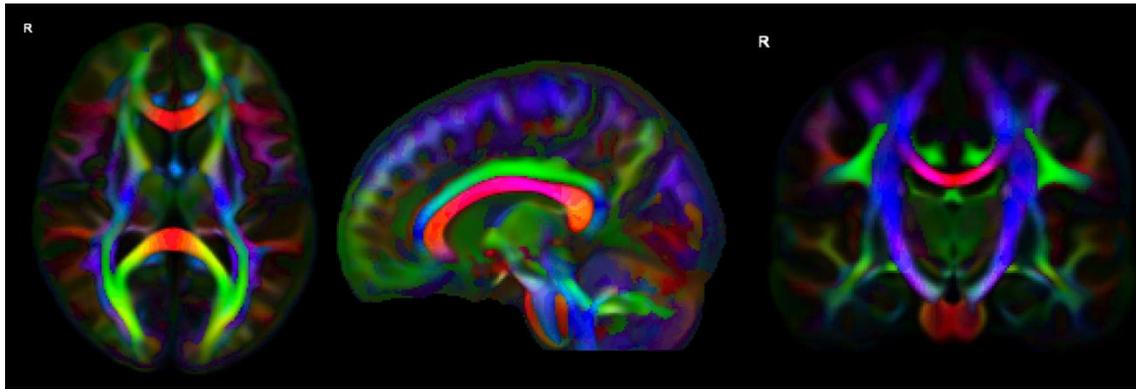


Figura 8. Mapas axial, sagital y coronal de DEC (Directionally encoded colour)

Mientras que la dirección e intensidad del tensor en un determinado vóxel (píxel volumétrico) puede representarse como un elipsoide, el modelo de reconstrucción de la imagen que permite definir la trayectoria de los fascículos codifica los tensores de difusión en colores de la gama RGB (Red, Green, Blue) como recoge la Fig.8.

- Gama roja: desplazamiento de izquierda a derecha.
- Gama verde: desplazamiento de anterior a posterior.
- Gama azul: desplazamiento de dorsal a ventral.

D. Variables derivadas del tensor de difusión.

A partir de la señal de difusión y su naturaleza vectorial se han definido algunas variables cuya relevancia clínica ya ha sido ampliamente probada^{36,37} (Fig.9): la difusividad media (MD), la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad axial (AD).

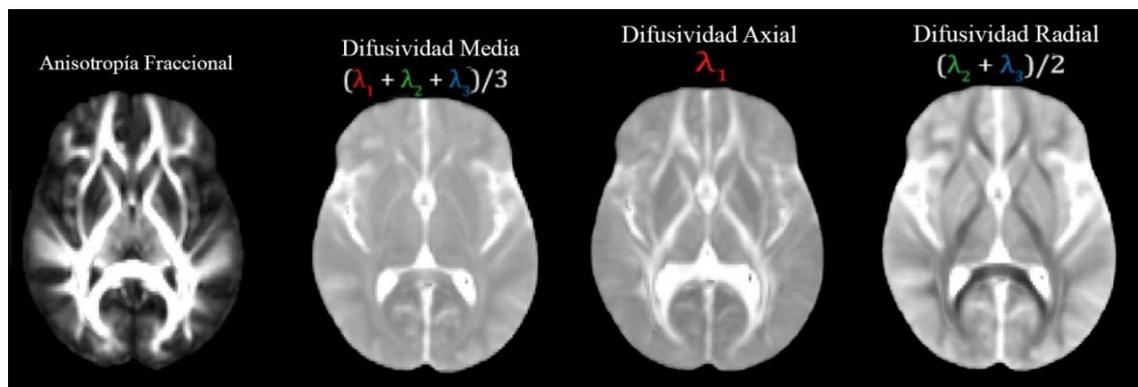


Figura 9. Mapas de difusión y de las señales derivadas del modelo del tensor.

La difusividad media (MD) es la magnitud promediada de la difusión a lo largo de los tres eigenvectores. Representa el desplazamiento global de las moléculas de agua. Los mapas de MD del cerebro humano no muestran un marcado contraste, hecho que sugiere que la difusión dentro

de cada vóxel es relativamente uniforme, independientemente de que se trate de sustancia blanca o gris. Es sensible a la celularidad, al edema y a la necrosis. Por este motivo, se requieren otras medidas que permitan definir la anisotropía de forma que permita diferenciar, por ejemplo, la sustancia blanca de la materia gris.

Por su parte, la **anisotropía fraccional (FA)** describe el grado de anisotropía de un proceso de difusión. Sus valores varían entre 0 –que sería una difusión isotrópica, no restringida—y 1, correspondiente a una difusión restringida en todas las direcciones excepto en una de ellas. Se cree que refleja la integridad microestructural. Es muy sensible a los cambios, pero no al tipo de cambio. Sus valores pueden informar acerca de la densidad de fibras, el diámetro de los axones y su grado de mielinización. Sus valores en la sustancia blanca rondan el 0.7, mientras que en la materia gris son marcadamente inferiores.

La **difusividad axial (AD)** representa la capacidad de difusión a lo largo del eje principal de desplazamiento. La difusividad en los otros dos ejes menores está a menudo promediada y se denomina **difusividad radial (RD)**. La AD informa acerca del daño axonal e incrementa con la maduración cerebral, mientras que la RD informa acerca de la integridad de la mielina (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

	MD	FA	AD	RD
Sustancia Gris	-	↓	↓	↑
Sustancia Blanca	-	↑	↑	↓
LCR	↑	↓	↑	↑
Alta mielinización	↓	↑	-	↓
Alta densidad de axones	↓	↑	-	↓
Maduración Sust.Blanca	↓	↑	↑	↓
Desmielinización	↑	↓	-	↑
Degeneración axonal	↑	↓	↓	↑

Tabla 1. Patrones de modificación de los parámetros del tensor de difusión.

4.4.3. Técnicas alternativas al modelo del tensor de difusión

Una de las principales desventajas intrínsecas del modelo del tensor de difusión es su limitada capacidad para reconocer el cruce de fibras que puede producirse en un determinado vóxel. El modelo del tensor asume que únicamente hay un elipsoide en cada vóxel, como si todas las fibras contenidas en él tuvieran la misma dirección. Sin embargo, se ha demostrado que el 70% de los vóxeles tienen más de una población direccional de fibras. En el modelo clásico del tensor,

el cruce de fibras es interpretado como un exceso de ruido o un injustificado descenso de la anisotropía. Mejoras recientes en el *hardware* de los equipos de RM y en el *software* de tractografía han permitido paliar los efectos de esta limitación y proponer modelos de reconstrucción espacial más próximos a la realidad biológica.

David Tuch demostró en 2002, mediante alta resolución angular, la heterogeneidad de las poblaciones axonales que coexisten en un vóxel. Propuso la reconstrucción espacial del vóxel en forma de un poliedro cuyo ápice coincidiría con la trayectoria de un gradiente. Los pares de vértices máximos determinarían la dirección predominante de las fibras en dicho vóxel. Así, este modelo no niega la existencia de múltiples pares de máximos, por lo que reconoce y cuantifica la posibilidad de que existan múltiples poblaciones de fibras en un vóxel³⁸.

El método de deconvolución esférica³⁹ puede emplearse para estimar, con mayor precisión, las direcciones de las fibras dentro de un vóxel. En este método, la señal obtenida durante una sesión de imagen potenciada en difusión de alta resolución angular (HARDI) puede expresarse como una convolución, de coordenadas esféricas, de la función de respuesta, que representa la señal de una población de fibras con una orientación coherente. La verdadera distribución de la orientación de fibras puede obtenerse, entonces, mediante el proceso inverso o deconvolución esférica de la función de respuesta. Este método, altamente sensible al ruido y al cruce de fibras, requiere tiempos de escáner muy largos. La duración del procedimiento se ha acortado gracias al método de tractografía Q-Ball⁴⁰. Varios estudios han demostrado la superioridad en la planificación neuroquirúrgica de este método sobre la tractografía basada en el tensor de difusión^{41,42} (Fig.10).

Por otra parte, como se expuso anteriormente, el modelo del tensor es capaz de explicar las condiciones gaussianas de difusión, excepcionales en el cerebro humano. Para condiciones anómalas de difusión, el modelo basado en la curtosis o DKI supone una aproximación más fiel a las condiciones que probablemente se producen en el sistema nervioso. Sin embargo, una vez más, los elevados tiempos de adquisición, hasta el doble de lo necesario para el DTI, limitan su aplicación clínica.

La aplicación de estos métodos de pre y postprocesamiento avanzados no está al alcance de la mayoría de neurocirujanos cuya principal preocupación es la de llevar a cabo una cirugía de la forma más segura y precisa posible. Por suerte para la aplicación clínica y quirúrgica, hoy en día, suele ser suficiente con la tractografía basada en el tensor de difusión. Como se expuso anteriormente el modelo del tensor puede explicarse con álgebra lineal, matrices y matemáticas vectoriales, conceptos más habituales e intuitivos que la deconvolución esférica, el HARDI y los modelos espectrales (Q-Ball).

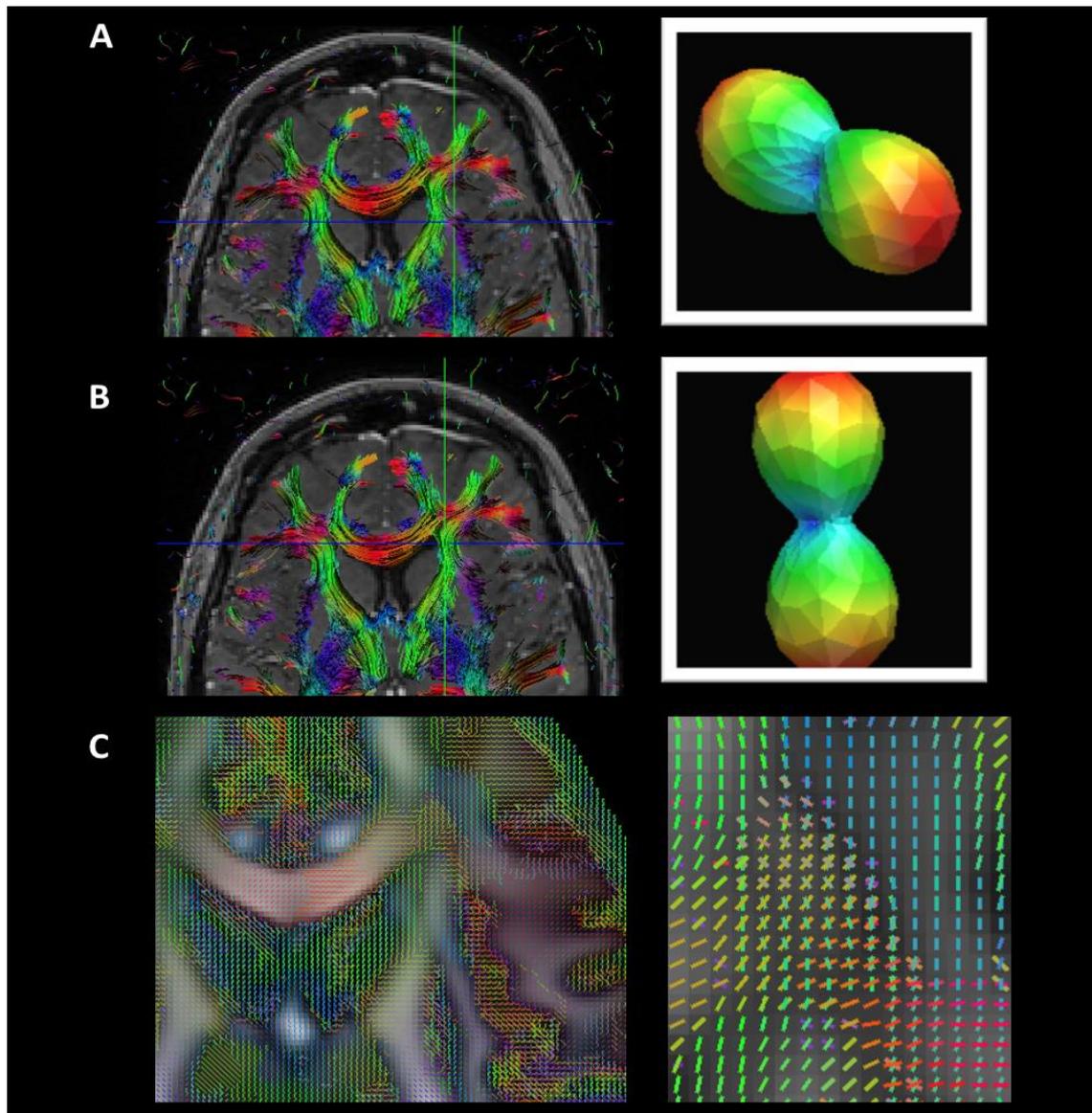


Figura 10. Representación de las funciones de distribución de la orientación (ODF) a partir de un modelo de reconstrucción Q-Ball. Las diferentes poblaciones axonales reciben un valor ponderado según su representatividad dentro del vóxel. La dirección oblicua de la ODF en la imagen A se hace ortogonal antero-posterior al desplazar el cursor hacia el fascículo longitudinal superior (B). En la imagen C se muestra el aspecto de la representación de todas las ODF existentes en cada vóxel a menor y mayor aumento.

4.4.4. Ejemplos de aplicaciones clínicas de las secuencias de RM potenciadas en difusión

La utilidad clínica de las secuencias de difusión de RM es innegable. Actualmente, la DW-RM es una herramienta diagnóstica de uso general e importancia capital en el diagnóstico diferencial de tumores, enfermedades inflamatorias e infecciones del sistema nervioso central. La primera aplicación clínica de la DW-RM puso de manifiesto la reducción del ADC en el tejido tumoral respecto del tejido cerebral sano³³. También se demostró la menor señal del ADC en el edema cerebral y en la SB respecto de la materia gris. El hecho de que la señal ADC del agua en

tejidos malignizados sea menor ha sugerido la posibilidad de que la DW-RM acabe desplazando a las técnicas nucleares⁴³.

La aplicación clínica más sólida de la DW-RM es la detección precoz del ictus isquémico⁴⁴, donde ha demostrado ser más sensible y específica que ninguna otra técnica, convirtiéndose en una herramienta diagnóstica estándar⁴⁵.

Como resultado de los cambios en la citoarquitectura y contenido de agua de los tejidos, la señal de ADC y la anisotropía se modifican durante la maduración cerebral, el envejecimiento y como consecuencia de procesos neurodegenerativos. Multitud de trabajos se han centrado en los cambios que enfermedades como el Alzheimer, el autismo, la esclerosis lateral amiotrófica, y la esquizofrenia, entre otras, inducen en la señal de difusión del cerebro de las personas que las padecen^{37,46-49}.

La distorsión que los tumores cerebrales inducen en la señal de difusión del área correspondiente a la lesión y regiones adyacentes ha motivado la inclusión de las secuencias de difusión en estudios radiómicos. Esta alteración de señal se cree que puede ser específica de algunos patrones histológicos e incluso moleculares. La evidencia actualmente disponible permite plantear la posibilidad de realizar estudios que predigan el diagnóstico e incluso el pronóstico de diferentes lesiones cerebrales⁵⁰⁻⁵³.

4.4.5. Tractografía de fibra y sus potenciales aplicaciones

La información proporcionada por las secuencias de difusión del desplazamiento de las moléculas de agua contenidas en la sustancia blanca puede emplearse para reconstruir la trayectoria de sus principales fascículos. Este proceso de reconstrucción se conoce como tractografía. Se han desarrollado un gran número de algoritmos de tractografía que difieren entre sí en la forma en la que palian los efectos del ruido y en cómo reconstruyen los fascículos atendiendo a diferentes modelos de procesamiento de los datos de difusión.

El alcance de la tractografía se ve condicionado por su precisión, la cual se estima en vóxeles de 2 mm³. Por tanto, no es posible definir la trayectoria individualizada de los axones, que poseen diámetros de unos 10 μm. Además, existen otras limitaciones técnicas como la capacidad de diferenciar fibras que se cruzan o tocan (*Kissing fibers*) en un mismo vóxel, la existencia de ruido o la baja resolución angular. Por estas razones, es incuestionable la necesidad de otros procedimientos que validen los resultados de estudios tractográficos. Se han diseñado distintos modelos de validación como estudios *post mortem* en especímenes humanos, trazadores neuroquímicos en modelos animales, o modelos sintéticos basados en un marco probabilístico

que implementan mejoras en los *software* de simulación y muestreo de fibras¹⁷. Todos estos sistemas de validación intentan atajar las limitaciones de la tractografía haciendo el camino inverso, es decir, creando un sistema de predicción probabilística que responda a todas las posibilidades del paradigma a partir de elementos cuya estructura y características son bien conocidas.

La información cruda de DW-MR de la que beben los sistemas de representación tractográfica se ha empleado para el estudio de múltiples enfermedades neurológicas, como ya se ha citado. La tractografía propiamente dicha, permite entender la distribución espacial y las interconexiones de las distintas fibras que integran los fascículos cerebrales. Esta información espacial, además de proporcionar mapas neurales de gran belleza, permite entender la relación de esos fascículos con el resto de la anatomía cerebral o con las patologías que como cirujanos pretendamos tratar. La información de la tractografía puede incorporarse a sistemas de simulación preoperatoria. El uso de sistemas de simulación quirúrgica con fines formativos y la aplicación de métodos de planificación preoperatoria es cada vez más frecuente⁵⁴⁻⁵⁸. El objetivo de estos sistemas es reproducir fielmente las condiciones intraoperatorias, para así prevenir eventos inesperados a los cuales responder de forma resolutiva⁵⁹. Las técnicas de realidad virtual nos permiten simular y proyectar abordajes, prótesis e instrumentos adaptados a la anatomía del paciente.

La tractografía por DTI se aplica cada vez más en los distintos sistemas de simulación. Con frecuencia, la tractografía se emplea integrada con estudios anatómicos con el fin de reconocer qué fascículo podría dañarse durante un determinado procedimiento⁶⁰. La tractografía por DTI ha experimentado un auge en los ámbitos clínico, docente y experimental. Fruto de ello, existen numerosos ejemplos de su aplicación en distintas circunstancias que han permitido otorgarle una razonable fiabilidad anatómica y funcional⁶¹. Se han llevado a cabo estudios que han evaluado la validez del DTI como método de estimación de la integridad de las vías de sustancia blanca. A pesar de la superioridad, globalmente aceptada, de los estudios neurofisiológicos⁶², se ha observado que la integridad del fascículo definido por DTI es un predictor de la conservación de la función motora² y de la conectividad cerebral⁶⁰. El conocimiento y la creciente evidencia de las utilidades y posibilidades de la tractografía por DTI permite suponer la generalización de su uso, el hallazgo de nuevas aplicaciones y su consolidación como técnica de vanguardia en la neurociencia de excelencia (Fig.11).

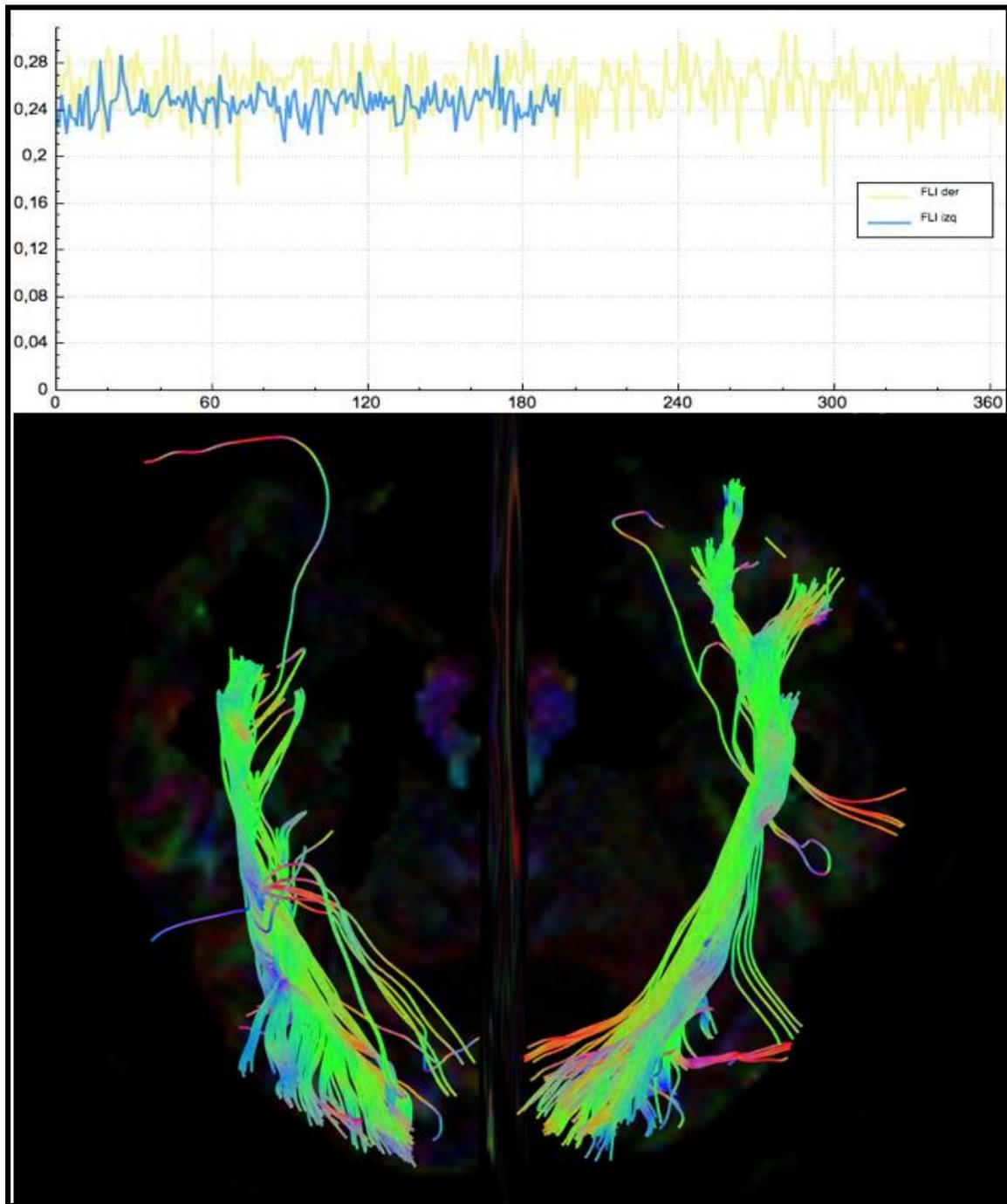


Figura 11. Estudio tractográfico de paciente con cavernoma temporal izquierdo. En el gráfico se observa la menor FA media y el menor número de fibras. La imagen muestra un fascículo longitudinal inferior izquierdo amputado en su porción rostral.

5. RECAPITULACIÓN

El conocimiento anatómico y funcional de la sustancia blanca cerebral es uno de los principales temas que la neurocirugía moderna debe abordar y resolver. Las actuales técnicas de neuroimagen han creado nuevos campos de estudio que han permitido responder, de forma no invasiva, cuestiones hasta ahora inabordables. La progresiva incorporación de estas herramientas al arsenal diagnóstico y terapéutico ha despertado la conciencia del desconocimiento con el que se han practicado procedimientos clásicos, así como la necesidad y la posibilidad de diseñar nuevas técnicas que contemplen todo el cuerpo de conocimiento actual. Una de estas modernas técnicas de neuroimagen es la difusión por resonancia magnética y su aplicación a las distintas formas de reconstrucción tractográfica.

Las técnicas neuroendoscópicas, alternativa menos invasiva a los procedimientos neuroquirúrgicos convencionales, se aplican, de forma principal o accesoria, en patologías prevalentes como la hidrocefalia obstructiva (Septostomía, ventriculostomía) y en otras menos frecuentes como la oncología intraventricular y la cirugía en torno a los órganos circunventriculares (plexos coroides, órgano vasculoso, órgano subforniceal, órgano subcomisural, eminencia media, glándula pineal, neurohipófisis y área postrema). En este sentido, existe una tendencia creciente hacia la búsqueda de aplicaciones en las que la neuroendoscopia pueda demostrar su utilidad, como la cirugía de la epilepsia (hemisferotomías, callosotomías, hipocampectomías, amigdalectomías y otros procedimientos de desconexión)⁶³⁻⁶⁶.

El desarrollo de nuevas aplicaciones llevará, probablemente, a un incremento del número de cirugías en las que se utilizarán técnicas neuroendoscópicas. Por este motivo, el perfil de seguridad de estas nuevas indicaciones debe ser garantizado. Desde su aparición, las trayectorias neuroendoscópicas se han diseñado prestando atención, casi exclusiva, a la baja elocuencia del punto de acceso cortical^{67,68}. Resulta paradójico que, a pesar de ser una técnica basada fundamentalmente en un trayecto subcortical, la pérdida de elocuencia que puede provocar la trasgresión de sustancia blanca, haya sido un concepto apenas considerado.

El desarrollo de las técnicas de planificación, simulación y neuronavegación quirúrgicas ha permitido llevar a cabo intervenciones más complejas de forma más segura. Hoy en día es posible reproducir virtualmente, con relativa fidelidad, muchos de los elementos estructurales, funcionales y anatómicos que condicionan una determinada cirugía⁵⁴⁻⁵⁸. Así, es posible recrear y anticipar en un despacho las constricciones que tendremos que vencer en quirófano, permitiéndonos diseñar una estrategia específica para un paciente y una patología concretos de forma no invasiva. Tanto es así que, considerando el desarrollo actual de las técnicas de

navegación y de reconstrucción de sustancia blanca, resulta inexcusable que los neurocirujanos no llevemos a cabo una planificación preoperatoria óptima que contemple, también, la conectividad cerebral.

Además de la integración de la tractografía en los procedimientos de simulación preoperatoria, han surgido otras aplicaciones de las secuencias de DTI. Desde la evaluación pre y postoperatoria de secuelas neurológicas producidas por procesos patológicos o procedimientos quirúrgicos, hasta la utilización del DTI en algoritmos diagnósticos y pronósticos en técnicas radiómicas.

La presente Tesis pretende proporcionar algunas herramientas clínicas, basadas en la difusión y la tractografía, de utilidad en la planificación, evaluación postquirúrgica, diagnóstico y pronóstico de procedimientos en los que la sustancia blanca, bien funcional, estructural o etiopatológicamente, juegue un papel principal.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

CONTENIDOS

1. Hipótesis de trabajo

2. Objetivos

3.1. Objetivo principal

3.2. Objetivos secundarios

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la presente Tesis hemos establecido tres hipótesis de trabajo que comprenden todo el arco argumental subyacente a las aplicaciones clínicas que el DTI puede ofrecer en la práctica clínica neuroquirúrgica.

- I. Las técnicas de neuroimagen disponibles y su procesamiento posterior permiten diseñar un método de simulación preoperatoria que prediga y cuantifique la transgresión de sustancia blanca producida por una agresión quirúrgica. Los datos obtenidos de esta simulación virtual, *in silico*, permitirá predecir las potenciales secuelas de un abordaje y técnica específicos de forma individualizada y no invasiva.
- II. El análisis detallado de las variables derivadas del tensor de difusión de reconstrucciones tractográficas aporta información sobre el grado de afectación de la sustancia blanca cerebral. Esta información puede ser empleada para realizar una aproximación diagnóstica y pronóstica, no invasiva, de los procesos patológicos estudiados.
- III. Es posible establecer una relación entre la información derivada del tensor de difusión y las características histológicas y biológicas de tumores cerebrales y del tejido cerebral circundante. Este hecho permite relacionar variables radiológicas con datos diagnósticos, clínicos y pronósticos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

La pretensión esencial de este estudio es diseñar, implementar y validar un nuevo método de análisis y planificación preoperatorio basado en la tractografía por DTI que permita evaluar, cuantitativa y cualitativamente, la disrupción de sustancia blanca provocada por procesos patológicos y procedimientos neuroquirúrgicos.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.2.1. SIMULACIÓN PREOPERATORIA

1. Cuantificar el volumen y número de fibras transgredidos por un endoscopio virtual en su trayectoria subcortical.
2. Validar la correlación morfológica entre la simulación prequirúrgica y la neuroimagen postoperatoria.
3. Estimar y cuantificar la diferencia en términos de volumen y número de fibras existente entre el procedimiento simulado y el resultado postquirúrgico.

2.2.2. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCESOS NEUROQUIRÚRGICOS

1. Caracterizar las distintas áreas que conforman un tumor cerebral y el parénquima circundante mediante las variables derivadas del DTI.
2. Estudiar las relaciones existentes entre los parámetros del tensor de difusión y variables anatomopatológicas y biológicas de especímenes pertenecientes a pacientes intervenidos de tumores cerebrales.
3. Analizar las implicaciones clínicas, diagnósticas y pronósticas de la información obtenida mediante el estudio de regiones tumorales en secuencias DTI.

2.2.3. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES

1. Estudiar los cambios en los parámetros del tensor de difusión en fascículos de sustancia blanca afectados por procesos patológicos neuroquirúrgicos.
2. Establecer correlaciones clínicas y pronósticas entre los patrones de alteración de la sustancia blanca y los procesos patológicos que la afectan.

3. Analizar los cambios postquirúrgicos que se producen en los fascículos de sustancia blanca que se encuentran próximos a, o afectados por, procesos susceptibles de intervenciones neuroquirúrgicas.

III. METODOLOGÍA

CONTENIDOS

1. Adquisición y procesamiento de imágenes

2. Simulación preoperatoria

2.1. Simulación de la transgresión de sustancia blanca en procedimientos endoscópicos

2.2. Validación de la técnica de simulación en procedimientos neuroquirúrgicos

3. Estudio tractográfico de procesos neuroquirúrgicos

3.1. Estudio mediante DTI de la integridad de la vía corticospinal y la presencia de déficits motores en la cirugía de gliomas.

3.2. Implicaciones clínicas y pronósticas de la tractografía en procedimientos neuroquirúrgicos.

4. Estudio de regiones tumorales

1. ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

Existe algún aspecto metodológico y material común a los tres apartados que componen el presente trabajo de Tesis. Alterando el orden convencional en la descripción de los métodos empleados, este elemento común será descrito primero para evitar redundancias. Posteriormente se detallarán los aspectos metodológicos específicos de cada uno de los tres trabajos de forma individualizada, de modo que solo habrá referencias a apartados anteriores si no se han descrito previamente. El elemento metodológico común a los tres trabajos es la **adquisición y procesamiento inicial de las imágenes**.

Las imágenes utilizadas en esas tres investigaciones fueron adquiridas en una unidad de resonancia magnética de 3-Teslas con bobinas de 8 canales (*Trio Tim*, de la empresa *Siemens*). Se obtuvieron las secuencias convencionales empleadas para estudios de neuroimagen (T1, T2, FLAIR) junto a otras específicas para este proyecto: una secuencia anatómica o volumétrica consistente en un eco de espín T1 con contraste paramagnético y un tensor de difusión o DTI. Los parámetros de adquisición del DTI fueron los siguientes: secuencia 2D EPI; TR 6900ms; TE 90ms; ángulo 90°; valores "b" 0 y 1000 s/mm² en 30 direcciones; resolución intraplano de 1.09 mm; y un grosor de corte de 3mm. Con el objetivo de disminuir las limitaciones de la posterior fusión y el correregistro de imágenes con el *software* empleado, todas las secuencias fueron adquiridas en la misma sesión.

Durante el desarrollo del presente trabajo se emplearon diferentes programas de **procesamiento de imagen**, conversores de formatos radiológicos, plataformas colaborativas y procesadores informáticos.

En cuanto al *software* de procesamiento de imagen empleado es importante destacar que, a pesar de la notable variedad, mayor o menor dificultad de uso y familiarización, preprocesamiento necesario, coste de implementación y versatilidad de funciones que ofrecen, la mayoría de ellos ofrecen una fiabilidad suficiente para ser empleados como asistencia clínica y orientación quirúrgica. El uso de diversos programas a lo largo de los años que transcurrieron desde las primeras pruebas de DTI realizadas hasta la consumación del presente proyecto responde, por un lado, a la disponibilidad y acceso a los mismos; y por otro, a la búsqueda de programas que ofrecieran las funciones y datos específicos necesarios para cumplir los objetivos establecidos.

Inicialmente se empleó el paquete de difusión incluido en el navegador *StealthViz 7* de la estadounidense *Medtronic*. Se trata de un *software* de sencillo manejo, que se encontraba

conectado al sistema de imágenes radiológicas del Hospital Clínic y que, por tanto, no precisaba de ningún preprocesamiento. Como característica destacable, ofrece un paquete denominado “estadístico” que proporciona información sobre el volumen de objetos 3D y fascículos, así como una estimación del número de fibras. Permite, además, medir los valores de los coeficientes de difusión en los mapas generados a partir del examen DTI, sin embargo, no proporciona dicha información para regiones, volúmenes o fascículos. Este *software* fue empleado para llevar a cabo la simulación de la transgresión de sustancia blanca en procedimientos endoscópicos.

Posteriormente se empleó otro software libre como el *MITK diffusion* (<https://www.mitk.org/wiki/MitkDiffusion>); el *3D Slicer* y su módulo de difusión (<https://www.slicer.org>) y, por último, el *DSI studio* (<http://dsi-studio.labsolver.org>). Todos estos programas ofrecen distintos métodos de reconstrucción de difusión: los que como el DTI se basan en modelos; y los métodos ajenos a dichos modelos como la DSI (Imagen basada en el espectro de difusión), la QBI (*Imagen q-ball*) o la GQI (Imagen de muestreo-q generalizada). Finalmente se optó por emplear el *DSI studio* para el resto del proyecto por su facilidad de manejo, la capacidad de trabajar con distintos modos de imagen, la exhaustividad de los datos proporcionados y unos resultados óptimos avalados por la experiencia de otros grupos con resultados publicados⁶⁹.

Si bien es posible trabajar en el *DSI studio* directamente con DICOM (*Digital Imaging and Communication On Medicine*), el procesamiento de la imagen es más rápido y estable cuando este se hace con imágenes en formato NIfTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*). Para realizar esta conversión se empleó el software libre *Mricron* (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>).

El flujo de trabajo fue diseñado, optimizado y ensayado con un set de imágenes estables y de alta calidad antes de ser aplicado a casos de pacientes específicos. Para ello, se descargó el conjunto de datos abierto del Proyecto del conectoma humano (<http://www.humanconnectomeproject.org>).

Toda la metodología correspondiente a los apartados de simulación preoperatoria 2.1 y 2.2 fue llevada a cabo en un ordenador MacBookPro (Intel Core i7, procesador 2.6 GHz, RAM 16 GB) con el sistema operativo *MacOS High Sierra* versión 10.13.2.

2. SIMULACIÓN PREOPERATORIA

2.1. SIMULACIÓN DE LA TRANSGRESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

La metodología específica de este apartado se describe en los dos artículos adjuntos^{70,71}.

2.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SIMULACIÓN EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS

2.2.1. Sujetos de estudio. Medida de la muestra

Los sujetos de estudio fueron pacientes objeto de intervenciones neuroquirúrgicas en los que se previera realizar una trayectoria, más o menos extensa, a través de la sustancia blanca. Fundamentalmente, la muestra se compone de pacientes sometidos a procedimientos resectivos oncológicos o endoscópicos entre 2018 y 2019. Se obtuvieron, procesaron y analizaron las RM pre y postoperatorias de estos pacientes intervenidos por el servicio de neurocirugía del Hospital Clínic de Barcelona. Los sujetos cuyas RM fueron estudiadas eran adultos en los que, a diferencia de los incluidos en la primera fase de la simulación, presentaban anomalías morfológicas cerebrales.

La medida de la muestra del estudio la componen las RM anonimizadas pre y postoperatorias de 29 pacientes.

2.2.2. Diseño del estudio

Estudio experimental y serie de casos.

2.2.3. Procedimiento

Las imágenes fueron procesadas empleando el *software* libre *DSI studio*. Los mapas de los coeficientes de difusión (FA, MD, AD, RD) fueron reconstruidos automáticamente empleando el modelo del tensor de difusión. Los mapas de dirección codificada por color (DEC) fueron estandarizados al espacio MNI (*Montreal Neurological Institute*)^{72,73}. Este paso persigue mantener las regiones de interés (ROIs) lo más constantes y semejantes posible entre un lado y otro, y entre distintos pacientes. Los mapas DEC fueron, además, corregistrados en el mapa volumétrico anatómico.

La tractografía se llevó a cabo mediante un algoritmo determinístico. Se emplearon parámetros de construcción tractográfica habituales⁷⁴. El umbral angular se fijó en 60 grados. El tamaño de paso fue seleccionado aleatoriamente entre 0.1 y 3 vóxeles. El umbral de finalización del algoritmo se basó en la FA y fue establecido en 0.2. Las trayectorias de fibras fueron suavizadas promediando la dirección de propagación con un cierto porcentaje de la dirección previa. Este porcentaje fue aleatoriamente seleccionado entre 0 y 95%. Los fascículos con un tamaño menor de 20mm fueron descartados. Un total de 10.000 *semillas* fueron colocadas para la creación de cada fascículo.

Los fascículos creados en cada caso fueron seleccionados atendiendo a cuáles eran los más susceptibles de ser lesionados en el abordaje de una determinada lesión quirúrgica. Se creó el fascículo susceptible de ser lesionado y su homólogo contralateral. Para la creación de los fascículos elegidos se siguieron las recomendaciones contenidas en los atlas de uso más extendido como son los de Marco Catani⁷ o Susumu Mori⁸. En todos los casos se emplearon un mínimo de 2 ROIs por fascículo adecuándolas a las referencias anatómicas. Mediante las herramientas manuales del *software* se eliminaron aquellas fibras aberrantes o que por coherencia anatómica no podían pertenecer al fascículo seleccionado. Se empleó la herramienta de identificación de tractos contenida en *DSI studio* como comprobación de la adecuada creación del fascículo. Una vez creado el fascículo susceptible de daño, se creó el contralateral en el lado sano siguiendo la misma metodología e intentando mantener la simetría anatómica en la colocación de las ROIs. En el caso de lesiones que afectaban al cuerpo caloso, por su dirección transversal, no se creó un fascículo contralateral, sino que se dividió el cuerpo caloso en dos mitades en el plano sagital y se crearon los fascículos fórceps mayor y menor para su comparación.

Los diferentes parámetros del DTI fueron calculados y analizados para cada fascículo estudiado y su contralateral, pre y postoperatoriamente. Preoperatoriamente la trasgresión fue simulada mediante la creación de objetos o trayectorias 3D tal y como se describe en la metodología de los artículos a los que se refiere en el 2.1. De forma resumida, el instrumento o trayectoria se crean en forma de volumen 3D. Empleando este volumen como una ROI adicional a las previas con las que se generó el fascículo sano, se crea un nuevo fascículo que representa las fibras dañadas por el abordaje. En cada caso se realizó la tractografía preoperatoria del fascículo seleccionado en el lado sano y en el lado que contiene la lesión. En el caso del lado que contiene la lesión se realizó la simulación del abordaje y de la trasgresión de sustancia blanca mediante la tractografía del estudio preoperatorio y postoperatorio.

2.2.4. Variables

El número de fibras es un constructo calculado de forma automática a partir de los volúmenes tridimensionales de la imagen, los parámetros de difusión establecidos al realizar la tractografía y otros elementos de *renderización* definidos por el usuario. Así, aunque el número de fibras no refleja un valor real acerca de los axones existentes en un fascículo, pues supera ampliamente el límite de resolución de la imagen, permite obtener variables útiles para la comparación pre y postoperatoria. En el caso de la simulación, no es posible calcular los valores de los parámetros de difusión de forma que sean comparables los del fascículo lesionado virtualmente y quirúrgicamente. Es decir, mediante la simulación podemos estimar el volumen común al fascículo intacto y al abordaje y calcular así el volumen y fibras no lesionadas, pero los parámetros de difusión obtenidos serán los del fascículo inicial. Por este motivo, en esta fase del análisis únicamente se consideraron las siguientes variables:

- Número de fibras.
- Volumen del fascículo.
- Longitud media del fascículo.
- Porcentaje de fibras lesionadas.
- Porcentaje de volumen lesionado.

2.2.5. Estadística

Los datos recogidos fueron sometidos a un procesamiento inicial en *Microsoft Excel* versión 16.16.4. Posteriormente, fueron transferidos a *SPSS* versión 24 de la compañía IBM donde se realizó el estudio estadístico.

Inicialmente, las variables fueron sometidas a un test de normalidad, empleándose estadística no paramétrica cuando las distribuciones resultaron no ser normales.

Existen varias formas de estudiar la fiabilidad de una determinada técnica. En ciertas condiciones, la fiabilidad es una medida de la consistencia de un método. Dicho de otro modo, la fiabilidad se relaciona con la reproducibilidad de los resultados y con la tendencia de estos a aproximarse al valor real cuando la muestra tiende a infinito.

Para estudiar la correlación entre los valores predichos mediante la simulación y los supuestos como reales de la RM postoperatoria se empleó el coeficiente de correlación intraclass (CCI) en condiciones de normalidad, y el coeficiente de concordancia de Lin (CCC)⁷⁵ en el caso de que éstas no se cumplieran. El CCC puede descomponerse en los dos elementos que lo integran: una Rho de Spearman y el estadístico Cb que estima la desviación de esa correlación del mejor

ajuste posible. El CCC oscila entre -1 y 1 y es, globalmente, más exigente que cualquier otro estadístico de correlación. El cálculo del CCC se llevó a cabo empleando el paquete estadístico R (Version 4.0.0- R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Para el cálculo del CCI, se empleó SPSS donde se optó por un modelo de acuerdo absoluto con dos factores de efectos mixtos donde los efectos de personas son aleatorios y los efectos de las medidas son fijos.

Esta concordancia fue representada mediante un gráfico de Bland Altman. El gráfico se construyó a partir de un *box plot* de las diferencias en el número de fibras obtenidas con cada método y la media de dicho par de fascículos. Se establecieron puntos de corte en torno a los intervalos de confianza al 95% obtenidos a partir de la media y desviación estándar de la variable de las diferencias. Para la creación de este gráfico se empleó el programa SPSS.

3. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCESOS NEUROQUIRÚRGICOS

3.1. ESTUDIO MEDIANTE DTI DE LA INTEGRIDAD DE LA VÍA CORTICOSPINAL Y LA PRESENCIA DE DÉFICITS MOTORES EN LA CIRUGÍA DE GLIOMAS

La metodología específica de este apartado se describe en el artículo adjunto⁷⁶.

3.2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LA TRACTOGRAFÍA EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS

3.2.1. Sujetos de estudio. Medida de la muestra

Los sujetos de estudio son pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos abiertos o endoscópicos transparenquimatosos en los que se disponía, al menos, de una RM preoperatoria y otra postoperatoria con secuencias de DTI. La muestra se compone de pacientes intervenidos de lesiones ocupantes de espacio como gliomas, linfomas, metástasis o cavernomas. En todos los casos se disponía de datos clínicos pre y postoperatorios, radiológicos, patológicos y, en los casos en los que fue indicado, de informes neurofisiológicos intraoperatorios. Se procesaron y analizaron las RM preoperatorias de estos pacientes relacionándolas con la información clínica y neurofisiológica disponible.

La medida de la muestra de este estudio la componen las RM anonimizadas preoperatorias y postoperatorias de 32 pacientes.

3.2.2. Diseño del estudio

Estudio experimental y serie de casos. Retrospectivo.

3.2.3. Procedimiento

El procesamiento de las imágenes pre y postoperatorias es idéntico al descrito en el apartado 2.2 de la presente metodología. No obstante, en estos casos no se creó ninguna herramienta virtual ni plano de corte, sino que simplemente se crearon y compararon los mismos fascículos pre y postoperatorios manteniendo tan constante como fue posible los parámetros y ROIs de la tractografía. Además, se creó un mapa tractográfico de todo el cerebro empleando una ROI única correspondiente a una segmentación de todo el encéfalo (Fig.12).

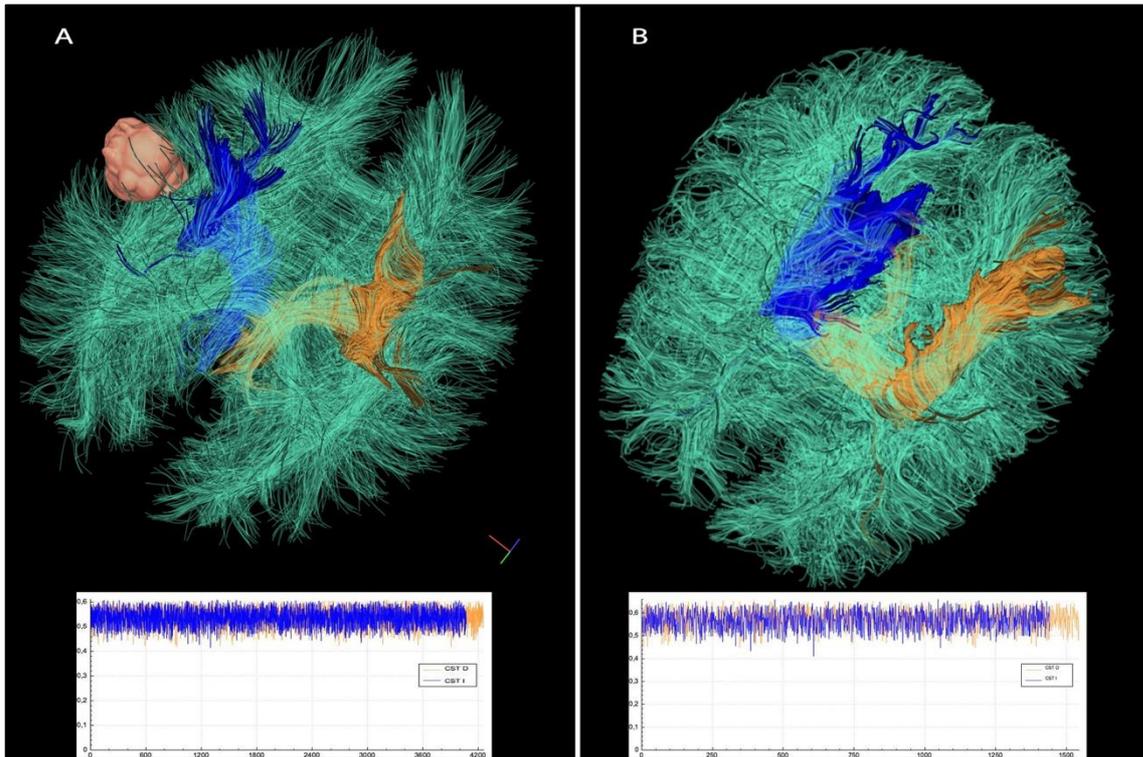


Figura 12. Tractografía preoperatoria (A) y postoperatoria (B) de paciente con una lesión cerebral próxima al fascículo corticoespinal izquierdo. En la región inferior del gráfico se muestra la FA media de cada fibra. Puede observarse que tanto la relación en la densidad de fibras como los valores de FA varían mínimamente entre el estudio pre y postoperatorio.

3.2.4. Variables

Variables Clínicas:

- Género y edad;
- Localización de la lesión objeto de estudio;
- Crisis comiciales;
- Sintomatología al diagnóstico;
- Procedimiento quirúrgico;
- Clínica postoperatoria;
- Información Neurofisiológica intraoperatoria;
- Mortalidad;
- Supervivencia.

Variables Patológicas:

- Diagnóstico anatomopatológico según guías de la WHO 2016⁷⁷.

Variables Radiológicas:

- Valoración cualitativa de las imágenes.
- Fascículo analizado:
 - Volumen;
 - Número de fibras;
 - Longitud media;
 - Parámetros DTI: FA, MD, RA, RD.
- Variables derivadas de los parámetros de difusión.

3.2.5. Estadística

Los datos recogidos fueron sometidos a un procesamiento inicial en Excel versión 16.16.4 (Microsoft.Redmond, Washington, E.E.U.U.). Posteriormente fueron transferidos a SPSS versión 24 (IBM Corporation Armonk, New York, E.E.U.U.) donde se realizó el estudio estadístico.

Del mismo modo que en el apartado 2.2 se llevó a cabo un test de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. El diagnóstico de colinealidad de las variables derivadas del tensor fue estudiado mediante la medida de la inflación de la varianza de los factores (VIF). Asimismo, también se procedió a descartar la heterocedasticidad de las variables implicadas mediante el test de Glejser. Tras confirmar la distribución no normal de las variables analizadas, se utilizaron pruebas no paramétricas. Las relaciones existentes entre variables dicotómicas y cuantitativas fueron estudiadas mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se empleó el test de Kruskal-Wallis para el estudio de la distribución de variables cualitativas categóricas y cuantitativas. En aquellos casos con diferencias significativas se empleó un análisis *post hoc* para estudiar las relaciones entre las categorías comparadas. Se estableció como límite una significación asintótica de $p < 0.05$.

4. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES

4.1. SUJETOS DE ESTUDIO. MEDIDA DE LA MUESTRA

Los sujetos de estudio son pacientes con diagnóstico histológico de tumor cerebral en los que se disponía de una RM preoperatoria con secuencias de DTI. Mayoritariamente, la muestra se compone de pacientes en los que se realizaron resecciones quirúrgicas o biopsias de tumores cerebrales en los que se obtuvo muestra suficiente para completar un diagnóstico histológico y molecular. Se obtuvieron, procesaron y analizaron las RM preoperatorias de estos pacientes junto con sus datos clínicos y patológicos.

La medida de la muestra del estudio la componen las RM anonimizadas preoperatorias de 34 pacientes.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio experimental y serie de casos. Retrospectivo.

4.3. PROCEDIMIENTO

El procesamiento inicial de las imágenes de DTI fue procesado de manera muy similar a como se explica en el apartado 2.2. La secuencia de difusión y, por tanto, los mapas de los coeficientes de difusión (FA, MD, RA, RD) fueron corregistrados a un estudio tridimensional anatómico con contraste. En este caso no se realiza ningún preajuste de los parámetros tractográficos, pues únicamente interesan los valores de los coeficientes de difusión en determinadas regiones cerebrales.

En el estudio anatómico corregistrado a los mapas de los coeficientes de difusión se realizó una segmentación del tumor en su totalidad (áreas necróticas y captantes de contraste) usando las herramientas de creación de ROIs incluidas en *DSI studio*. Además, se crearon volúmenes menores en regiones características del heterogéneo espectro de señales que componen y rodean a un tumor cerebral. Así, además de una región definida como "tumor total"(TT), producto de la segmentación de toda la lesión, se crearon ROIs en las siguientes regiones (Figura 13): en el área necrótica o núcleo tumoral ("tumor", T); en la interfase tumoral o área captante ("interfase", Int); en la sustancia blanca peritumoral ("SB enferma", SBenf); y en la sustancia blanca contralateral homóloga a la enferma ("SB sana", SBsana). Los valores de FA y MD de estas 5 regiones

volumétricas fueron recogidos y procesados inicialmente en *Microsoft Excel* versión 16.16.4. Para cada región se calculó el Índice de infiltración tumoral (TII)⁷⁸.

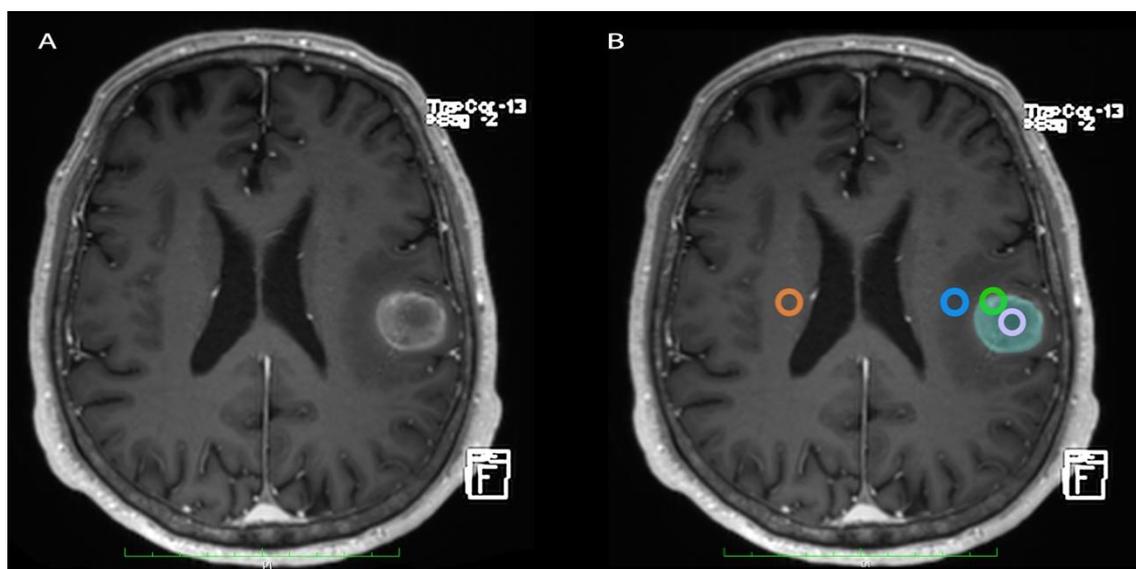


Figura 13. Segmentación tumoral y regiones tumorales planificadas. A: corte axial de RM con contraste en un paciente con diagnóstico anatomopatológico de Adenocarcinoma de Pulmón. B: distribución de las sondas de análisis en las diferentes regiones tumorales; el sombreado turquesa representa el tumor total; el círculo violeta, el tumor; el círculo verde, la interfase; el círculo azul, la SB enferma; y el círculo naranja, la SB sana.

4.4. VARIABLES

Variables Clínicas:

- Género y edad;
- Localización de la lesión objeto de estudio;
- Crisis comiciales;
- Sintomatología al diagnóstico;
- Procedimiento quirúrgico;
- Mortalidad;
- Supervivencia.

Variables Patológicas:

- Diagnóstico anatomopatológico según guías de la WHO 2016⁷⁷.
- Diagnóstico de marcadores de biología molecular: Ki67, IDH-1, IDH-2, ATRX, p53, TERT y MGMT.

Variables Radiológicas:

- Valoración cualitativa de las imágenes;
- Volumen de la ROI;
- FA;
- MD;
- TII;

Se descartó la inclusión de la AD y la RD en el análisis tras confirmar colinearidad con FA y/o la MD. Además, la mayor parte de la bibliografía consultada hacía referencia a dicha colinearidad por lo que muchos autores no la incluyen en su análisis ^{76,79}.

Introducido en 2004 por Lu *et al.*, el TII fue propuesto como una forma de diferenciar el edema vasogénico observado en la difusión de tumores extraaxiales de la infiltración provocada por tumores intraaxiales como los gliomas⁷⁸. El valor de TII se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$TII = (FA_{esp} - FA_{obs}) \cdot 1000$$

Donde la FA_{obs} es la FA observada en una determinada región y la FA_{esp} es la FA que se esperaría para un determinado valor de MD si no hubiera infiltración tumoral en dicha región. Para calcular FA_{esp} es preciso realizar una regresión lineal que prediga FA a partir del valor de MD, de la siguiente forma:

$$FA_{esp} = k + y \cdot MD$$

Donde k es la constante u ordenada en el origen, e y es la pendiente de la curva de regresión lineal. MD es el valor de MD obtenido en la región de interés. Valores mayores de TII implican que la FA esperada es mayor que la observada, lo cual se correspondería con una menor FA y, por consiguiente, una teórica mayor infiltración tumoral.

4.5. ESTADÍSTICA

Los datos recogidos fueron sometidos a un procesamiento inicial en *Microsoft Excel* versión 16.16.4. Posteriormente fueron transferidos a *SPSS* versión 24 donde se realizó el estudio estadístico.

Para el cálculo del TII se llevó a cabo una regresión lineal empleando *SPSS*, donde FA_{esp} es la variable dependiente y la MD la independiente. La fórmula obtenida fue empleada para estimar la FA esperada en una determinada región para un valor de MD dado. Así, usando la hoja de cálculo de *Excel* fue posible obtener la TII sustrayendo a la FA esperada el valor de FA medido en dicha región.

Se llevaron a cabo los test de normalidad pertinentes mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En caso de distribución no normal se empleó estadística no paramétrica. Se estudió la diferente distribución de las variables de DTI en las distintas regiones tumorales mediante el test de Friedman y el análisis *post hoc* de Nemenyi. La correlación entre las variables cuantitativas fue estudiada mediante la Rho de Spearman. Las variables dicotómicas y cuantitativas fueron analizadas mediante una prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Para la comparación de distribuciones entre variables categóricas y cuantitativas se empleó el test de Kruskal-Wallis. Se realizó un test *post hoc* para el cálculo de la significación entre las categorías comparadas. Se estableció como límite para la significación estadística, una significación asintótica de $p < 0.05$.

IV. ASPECTOS ÉTICOS

La realización de los procedimientos de simulación virtual y el posterior procesamiento de las imágenes anonimizadas de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas habituales no supone una intervención o modificación de la misma sobre la población de estudio. De acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013, para la regulación de aspectos éticos en investigación biomédica, ante la ausencia de intervención sobre individuos o la violación de información sensible, no sería necesaria la aprobación del estudio por parte de un comité ético. No obstante, en cumplimiento de la normativa de la Facultat de Medicina, el proyecto de Tesis fue sometido al escrutinio del comité ético de investigación clínica del Hospital Clínic de Barcelona, con número de registro HCB/2018/0120 y resolución favorable con fecha del 22 de mayo de 2018. Se adjunta el informe de dicho comité.

Se han respetado los derechos de privacidad, confidencialidad, acceso, rectificación, cancelación y oposición de los sujetos participantes en el estudio de acuerdo con la Ley 15/1999 de protección de datos y al RD 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal a través de la codificación de éstos.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NEUS RIBA GARCIA, Secretario del **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona**

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

CÓDIGO:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Hoja Información de Paciente		Versió 1 de 28.2.2018

TÍTULO: SIMULACIÓN PREQUIRÚRGICA DE PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS: ESTUDIO DE LA INTEGRIDAD DE SUSTANCIA

BLANCA MEDIANTE TRACTOGRAFÍA POR TENSOR DE DIFUSIÓN.

PROMOTOR:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: SERGIO GARCIA GARCIA

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio cumple con las obligaciones establecidas por la normativa de investigación y confidencialidad que le son aplicables.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

Mod_04 (V3 de 29/06/2016)

Reg. HCB/2018/0120

PR

Página 1/3

y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día 22/02/2018, acta 4/2018 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3º Listado de miembros:

Presidente:

- BEGOÑA GÓMEZ PÉREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

Vicepresidente:

- JOAQUIM FORÉS I VIÑETA (Médico Traumatólogo, HCB)

Secretario:

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vocales:

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico. Plataforma de Estadística Médica. IDIBAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- JOAQUÍN SÁEZ PEÑATARO (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)
- SERGIO AMARO DELGADO (Médico Neurólogo, HCB)
- JULIO DELGADO GONZÁLEZ (Médico Hematólogo, HCB)
- EDUARD GUASCH I CASANY (Médico Cardiólogo, HCB)
- VIRGINIA HERNANDEZ GEA (Médico Hepatólogo, HCB)
- NURIA SOLER BLANCO (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)
- MARINA ROVIRA ILLAMOLA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Eixample)
- JOSE LUIS BLANCO ARÉVALO (Médico Medicina Interna, HCB)
- MIRIAM MÉNDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MERCÈ VIDAL FLOR (Enfermera, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Mod_04 (V3 de 29/06/2016)

Reg. HCB/2018/0120

PR

Página 2/3

Barcelona, a 22 de mayo de 2018

RIBA GARCIA NEUS -
46540984R

Firmado digitalmente por
RIBA GARCIA NEUS
- 46540984R
Fecha: 2018.05.22
16:41:55 +02'00'

CIF - G-08431173

Mod_04 (V3 de 29/06/2016)

Reg. HCB/2018/0120

PR

Página 3/3

V. TRABAJOS PUBLICADOS

CONTENIDOS

1. Assessment of White Matter Transgression During Neuroendoscopic Procedures Using Diffusion Tensor Image Fiber Tracking.

Garcia S.; Rincon-Torroella J.; Benet A.; Oleaga L.; Gonzalez Sanchez J.J.

World Neurosurgery. 2017;Volume: 99; pages: 232-240.⁷⁰

DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.112

2. Presurgical simulation for neuroendoscopic procedures: Virtual study of the integrity of neurological pathways using diffusion tensor imaging tractography.

Garcia-Garcia S.; Kakaizada S.; Oleaga L.; Benet A.; Rincon-Torroella J.; Gonzalez-Sanchez J.J.

Neurology India. 2019;Volume: 67; Issue: 3; pages: 673-679.⁷¹

DOI: 10.4103/0028-3886.263199

3. Acute changes in diffusion tensor-derived metrics and its correlation with the motor outcome in gliomas adjacent to the corticospinal tract.

Cepeda S.; García-García S.; Arrese I.; Velasco-Casares M.; Sarabia R.

Surgical Neurology International. 2021. Volume: 12, page: 51.⁷⁶

DOI:10.25259/SNI_862_2020

1. ASSESSMENT OF WHITE MATTER (...) 2016

ORIGINAL ARTICLE



CrossMark

Assessment of White Matter Transgression During Neuroendoscopic Procedures Using Diffusion Tensor Image Fiber Tracking

Sergio García¹, Jordina Rincon-Torroella², Arnau Benet³, Laura Oleaga⁴, José Juan González Sánchez¹

■ **BACKGROUND:** Presurgical planning allows anticipating intraoperative difficulties, increasing efficiency, and reducing risks. Neuroendoscopy is a minimally invasive technique whose related complications have been focused on cortical function and surface vessels injury. However, white matter disruption has been insufficiently acknowledged.

■ **OBJECTIVE:** To present a new surgical planning method based on diffusion tensor image that allows quantifying subcortical transgression and optimizing neuroendoscopic trajectories.

■ **METHODS:** Ten cranial magnetic resonance studies (20 sides) without pathologic findings were anonymized and processed. A standard transcortical approach to the frontal horn was used to study the transgression of the corpus callosum (CC) and cingulum (Ci) caused by a virtual endoscope (VE) oriented from the Kocher point to the foramen of Monro. An 8-mm VE model was created, oriented, and coregistered. VE-CC and VE-Ci intersections were segmented. The number and volume of injured fibers were measured, intersections were quantified, and the percentage of tract transgression was calculated. The areas damaged by the VE were also recorded.

■ **RESULTS:** Among the CC fibers, 16.4% were injured (range: 3.3%–37%) and 26.7% of fibers on Ci (rank: 0%–73.4%). The

average intersected volumes were 19.1% (range: 4.2%–53.2%) for CC and 33.2% for Ci (range: 0%–73.7%). Qualitative analysis showed the lateral aspect of both tracts as the most frequently injured region. No hemispherical asymmetry was found ($P > 0.05$).

■ **CONCLUSION:** This method using tractography and oriented models of surgical instruments allows assessing white matter transgression, both qualitatively and quantitatively, for a deep brain trajectory. Thus our method permits surgeons to optimize safety and avoid transgression of eloquent tracts during surgical planning. Nevertheless, more studies are necessary.

INTRODUCTION

Diffusion tensor image (DTI) tractography is a useful image tool that allows generating 3-dimensional (3D) maps of white matter tracts of the brain. Despite its limitations (e.g., dubious reliability, experimenter-expectancy effect, confirmation bias), tractography is the most widely used method to assess white matter tracts in clinical practice.

Neuroendoscopy is a minimally invasive surgical technique gaining acceptance to treat many intra-axial lesions. The ability to access deep cerebral structures with minimal tissue disruption has generalized its application. Although it is a well-validated

Key words

- Diffusion tensor image
- Minimally invasive
- Neuroendoscopy
- Planning
- Surgical simulation
- Ventriculostomy
- White matter

Abbreviations and Acronyms

- 3D: Three-dimensional
- CC: Corpus callosum
- Ci: Cingulum
- DTI: Diffusion tensor image
- DEC: Directionally encoded color
- FA: Fractional anisotropy
- FACT: Fiber assignment by continuous tracking
- MRI: Magnetic resonance imaging

ROI: Region of interest

T: Tesla

VE: Virtual endoscope

From the ¹Department of Neurosurgery, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain; ²Department of Neurosurgery, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ³Neurosurgery and OHNS University of California, Skull Base and Cerebrovascular Laboratory, San Francisco, California, USA; and ⁴Department of Radiology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

To whom correspondence should be addressed: José Juan González Sánchez, Ph.D.
[E-mail: jjpgmb@gmail.com]

Citation: *World Neurosurg.* (2017) 99:232–240.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.112>

Journal homepage: www.WORLDNEUROSURGERY.org

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

technical option, neuroendoscopy encompasses a variable degree of cerebral transgression. In addition, neuroendoscopy relies on surface landmarks and uses trajectories that often do not account for subcortical connectivity. This may cause disruption of white matter fascicles carrying eloquent function.

Widespread adoption of image-guided navigation and the use of white matter fascicle reconstruction during preoperative planning have increased awareness of the potential sequelae of surgical trajectories, including subcortical connectivity. Neuroendoscopic trajectories rely on avoiding cortical function and surface vessels, but its effects and damage to white matter tracts have not been assessed.³

In the present study we propose a DTI-based method to assess white matter transgression related to neuroendoscopic trajectories to optimize surgical trajectories in the clinical setting. We describe a preoperative 3D planning and calculation process to quantify white matter transgression that could help optimize the selection of the surgical route in neuroendoscopic procedures.

METHODS

Ten cranial magnetic resonance (MRI) studies (20 sides/trajectories) were collected and anonymized from the database of the Department of Radiology at Hospital Clinic of Barcelona, Spain. Inclusion criterion was absence of central nervous system pathology. Right and left hemispheres were studied.

We applied the proposed method to assess the effect of the classic neuroendoscopic approach to the frontal horn of the lateral ventricle on the white matter tracts (inferior fronto-occipital fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, cingulum [Ci], corpus callosum [CC] and corona radiata). We used the method described by Catani et al² to generate white matter tracts. Finally, we decided to deepen the study of transgression of the CC and Ci produced by an 8-mm endoscope from the Kocher point to the ipsilateral foramen of Monro.³

Data Acquisition and Diffusion Tensor Imaging Processing

Image data were acquired on a 3-Tesla (T) magnetic resonance unit (Trio Tim, Siemens) with an 8-channel phase array coil.

Sagittal 3D T₁-weighted gradient echo sequence was acquired as an anatomic reference: TR 12 ms, TE 4.68 ms, and flip angle 15°. FOV 354 × 256 mm, matrix size 256 × 256 mm, voxel size 1 × 1 × 1 mm.

DTIs were obtained with an EPI 2D sequence in the axial plane: TR 6900 ms, TE 90 ms, flip angle 90°. Two b-values were obtained, 0 and 1000 s/mm² in 30 directions. FOV 240 mm, matrix size 100 × 100, voxel size 2.4 × 2.4 × 2.4 mm. DTI data were processed using StealthViz Planning Station (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) software. DTI and T₁-Echo are coregistered to produce fractional anisotropy (FA) and directionally encoded color (DEC) maps together with clear anatomic references.

A deterministic method known as “fiber assignment by continuous tracking” (FACT) was used. In this method, the tracts are generated by defining voxels of unavoidable passing along the trajectory of the tract. Despite its limitations, this is the most frequently used method in neurosurgical simulation procedures

due to its repeatability, high liability, and reasonable time consumption.⁴

The CC is the largest white matter tract in the human brain.² This bundle of fibers connects both hemispheres and is responsible for transferring inputs involved in cognitive, motor, and perceptual functions. As depicted by Catani et al,² a single region of interest (ROI) was defined to generate this tract. However, a modification was introduced to properly illustrate the presented method: an ROI was created in the segmentation window using the brush tool to draw the shape of the CC over the anatomic study merged with the DEC map in the middle sagittal plane. The generated fascicle was halved to ensure the representation of the method and to not underestimate the transgression provoked by the virtual endoscope (VE). The rule tool was used to measure the length of the whole CC. The ROI was then created following the shape of the CC extending the ROI anteriorly from the middle point in the sagittal plane (Figure 1A–D).

The Ci runs within the cingulate gyrus and, as part of the limbic system, participates in functions related to memory, emotions, and attention. A long ROI was created using an anterior and posterior rectangular shape, which was used to delineate the Ci² (Figure 1C–D).

White Matter Tract Reconstruction

Tractography parameters were defined by consensus according to available reports in the literature⁵ (Table 1).

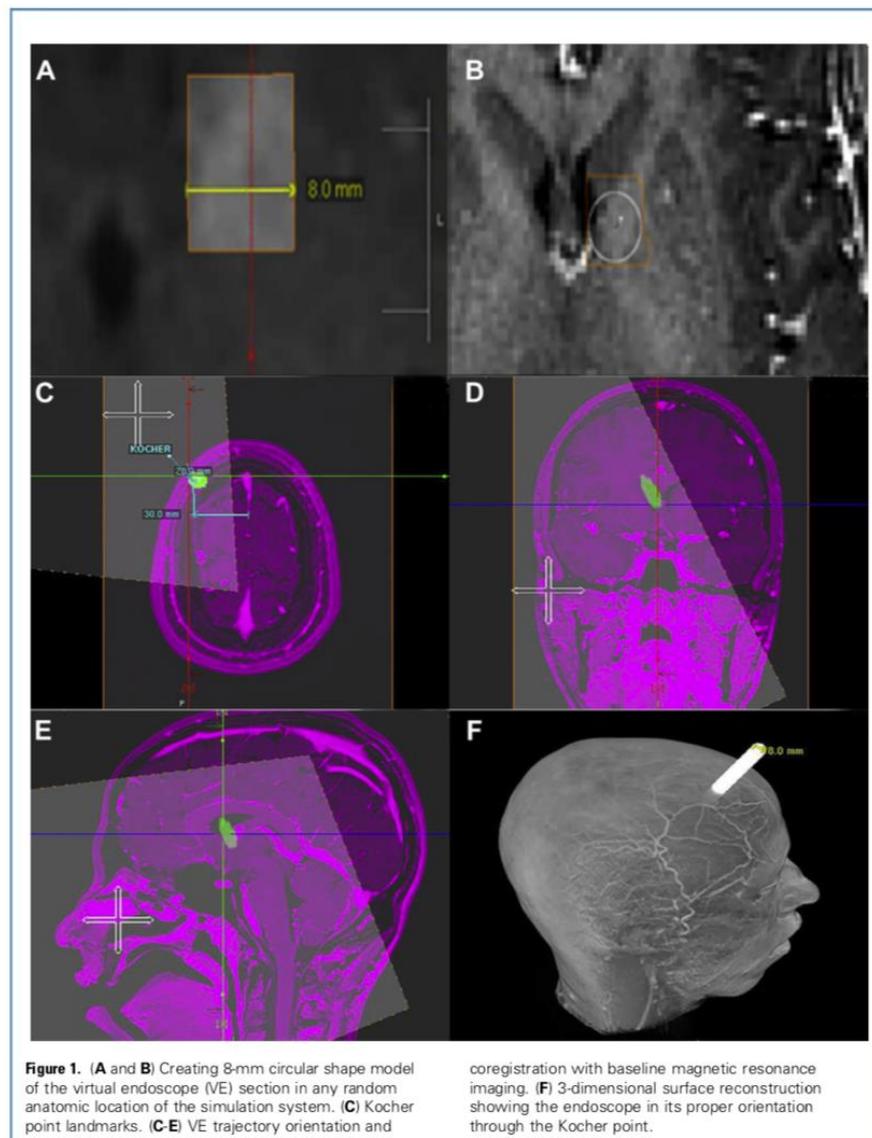
Creation of Endoscopic Volumetric Model

A 3D model of a VE was created to preview the transected tracts in accordance with the orientation of its trajectory. A segmentation and viewer tool screen from StealthViz (Medtronic) Planning Station were used to generate this object.

First, we defined the diameter of the virtual endoscope to 8 mm according to the wide endoscopes commonly used for neuroendoscopy. This measure was transferred to the viewer with the “rule” tool and then cropped to adjust round-shaped “pencil” tool size in the segmentation window (Figure 2A and B). Next, we extruded the circular shape through the axial plane to obtain a volumetric 8-mm diameter cylindrical object (Figure 1C). Then we were able to create our VE at the scale of the anatomic 3D model. Once created, this 3D object was saved in our database and used in all surgical simulations to assess white matter transgression.

Coregistering the Endoscope and Reference Examination

Two anatomic points, or 1 point and a trajectory, are necessary to orient the VE to a desired surgical trajectory. In this study, we aimed the VE from the Kocher point to the ipsilateral foramen of Monro³ (Figure 2D–F). This orientation was defined before merging the anatomic reference examination (sagittal 3D T₁-weighted gradient echo) to the examination containing the newly created endoscope. The trajectory was manually adjusted from the defined entry point to the selected target following the defined intraventricular route. Once correctly aligned, both examinations were coregistered and merged. The process was repeated on both sides.



Assessment of Tract Transection

Our main goals were to define the absolute number of fascicles that could be damaged by a simulated surgical trajectory and estimate the percentage and volume of fibers injured.

The merged examination containing the anatomic study and oriented endoscope was displayed in the fusion mode with the DEC study containing the defined fascicle. The 3D model of the fascicle and the endoscope were activated by clicking on *multiplanar reconstruction* and *surf* boxes. Next, the endoscope study was selected as a

gray image in the “segmentation” window. Sliding on the images of this study, we found the fascicle mask overlapping the endoscope mask. Using the *magic wand* tool after adjusting the threshold to enhance visibility of the fascicle, we were able to select the areas where the endoscope intersected the tract (Figure 3A). A new 3D volume, which we named *intersection*, was then created (Figure 3B). All slices, absolute values, fill interior (an area inside the selected shape), and same 3D object only (creates a volume from a defined area) boxes were selected. This process was repeated in both

Table 1. Parameters Used for Tractography and 3-Dimensional Model Criterion Used for Building Fascicles

Tractography Parameters ⁵	
Maximum deviation angle	45°
FA threshold	0,1
Seed density	1.00
Minimal fiber length	10
3D Model Bundle Building Criteria	
3D object distance	1.00
MPR line depth	3

FA, fractional anisotropy; 3D, 3-dimensional; MPR, multiplanar reconstruction.

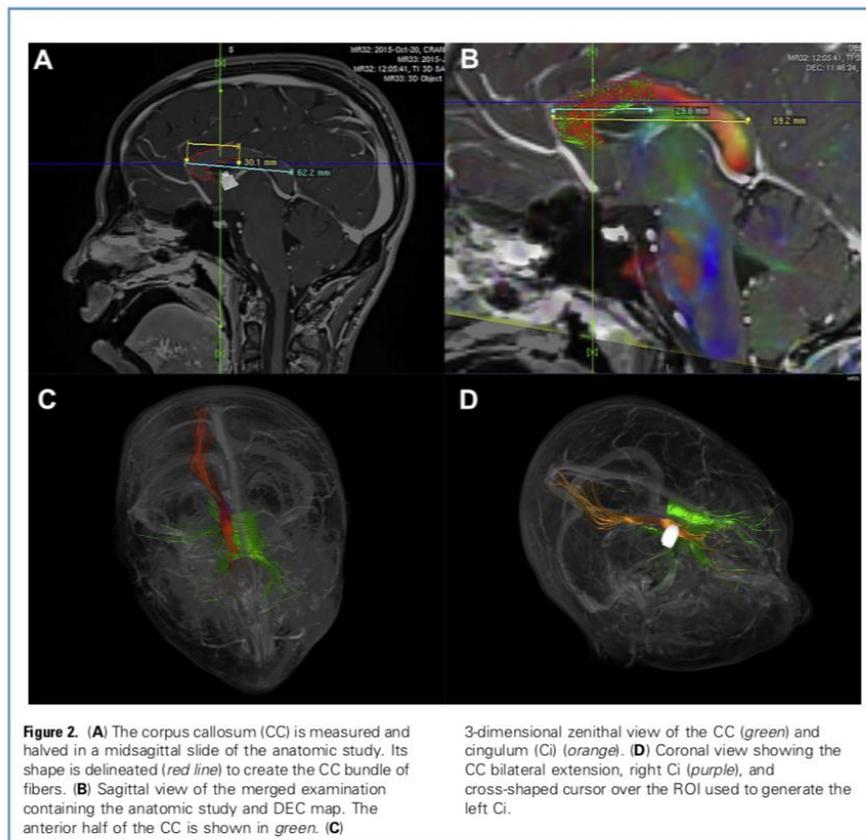
hemispheres for both studied fascicles. At this point all tools and objects necessary to estimate the fiber transgression were obtained.

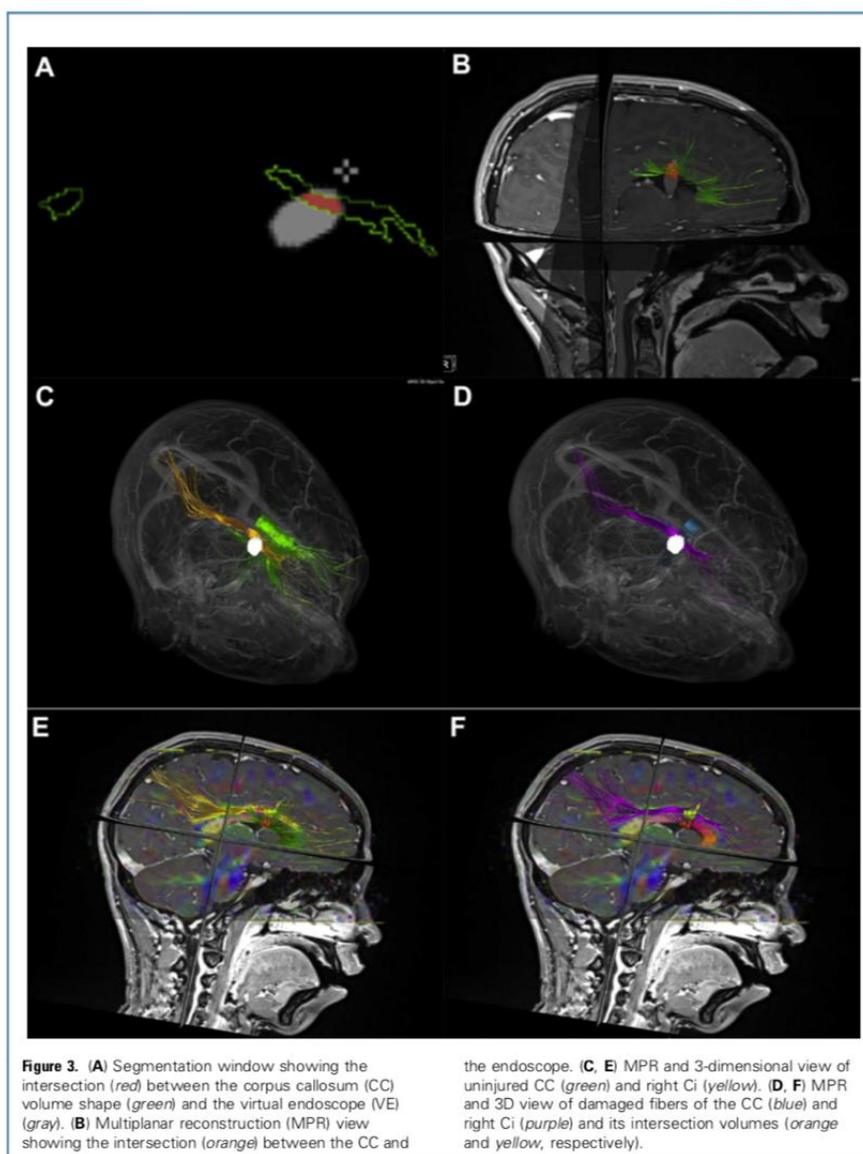
Reconstruction of both the CC and the Ci were created using the DTI fiber-tracking tool. Next, the CC and Ci were modified with a new ROI, defined by the intersection of the uninjured fascicle and

the VE. At this point, 2 new tracts representing the transected fibers of both the CC and Ci were obtained (Figure 3C–F).

The navigation software provided statistical information for the assessment of each tract. The data provided by the system included the number of fibers, area and volume of the fascicle, and volume of the 3D object (e.g., intersection, endoscope) expressed in both cm³ and pixels. The number of fibers, volume of 3D models, and percentages were obtained. We used percentages because the absolute number of fibers was highly influenced by the size, orientation, and location of the ROIs. To estimate the percentage of damaged fibers, we compared this information in terms of volume or damaged fibers. The number of fibers of the injured tract was split by the number of the uninjured one and multiplied by 100. The same process was used to calculate the percentage of fascicle volume that is transgressed by the endoscope. The result represented a relative data for a selected fascicle, thus avoiding the potential biases intrinsic to the fiber tracking process.

Finally, the images were qualitatively analyzed to correlate the relative location of the damaged tract. Uninjured Ci and CC fascicles were divided in quarters to consensually define which quarter was damaged. Central transgression of the tract was defined when both halves in the sagittal plane were disrupted by the endoscope.





A Wilcoxon matched pairs test was conducted to rule out statistically significant differences between results, regarding fibers or volume, in both hemispheres. The null hypothesis considered that distribution of probabilities was equal in both hemispheres.

RESULTS

We successfully performed the described technique in all the studies. The mean time to complete the whole presurgical

planning was 20.8 minutes per hemisphere. The average percentage of injured fibers was 16.4% for CC (rank: 3.3%–37.1%) and 26.7% for Ci (rank: 0–73.4%). Qualitative analysis of fascicle transgression revealed that the most frequent regions disrupted by the endoscope were the lateral quadrants of the Ci and CC, as expected by anatomic coherence. No significant hemispherical asymmetry ($P < 0.05$) was found in terms of fibers or volume after conducting a Wilcoxon matched pairs test (P value for CC fibers 0.61 and 0.68 for volume P value for Ci fibers 0.2 and 0.36 for volume). All data are presented in [Table 2](#).

DISCUSSION

We reported a thorough and stepwise method for anticipating white matter injuries and optimizing neuroendoscopic trajectories. Tractography of selected regional fascicles by standard ROI was processed. A virtual 3D endoscope was generated, and the fascicle-endoscope volume of intersection was isolated. This volume was used as a new intermediate ROI to define injured fibers within the original fascicle transected by the endoscope. Spatial distribution and proportion of injured fibers were assessed. This represents an innovation regarding previous simulation methods. To the best of our knowledge, this is the first procedure allowing the estimation of white matter transgression in neuroendoscopic procedures.

There have been reports about the complications and impact of neuroendoscopic procedures to deep structures, focusing on hemorrhage.^{6,7} However, the increasing use of simulation techniques together with a growing knowledge on brain connectivity define new evidence that could be used during surgical planning to improve surgical trajectories and ultimately patient outcomes. The availability of anatomic-based functional atlases provides ground to deepen the knowledge of white matter transgression caused by surgery, to foresee and minimize potential sequelae.

Nowadays we are experiencing the blossom of promising simulation methods in training and surgical planning.⁸⁻¹⁰ Several authors have described different surgical simulation technologies allowing simulating surgical approaches, patient-related anatomy, and the use of different instruments and prosthesis later implemented in the operating room.⁹⁻¹⁵ The main goal of these virtual techniques is to create the most real surgical environment, to allow the surgeon to reproduce future situations in the operating room.¹⁶ Our study represents a step further regarding these simulation techniques, allowing simulating and quantifying a white matter injury given a fascicle and an endoscopic trajectory. We consider that the selected endoscopic trajectory and studied tracts properly illustrate the strengths and weakness of the presented technique, as well as provide unavailable information about a very extended, standard, and useful procedure.

In recent years, DTI has been used as a virtual white matter dissection tool with reasonable anatomic reliability.¹⁷ The validity of DTI has been tested as a tool in the assessment fascicle injuries. Yao et al¹⁸ studied the integrity of the corticospinal tract in a retrospective analysis of 14 brainstem cavernoma patients. Comparing presurgical and postsurgical DTI, FA, and apparent diffusion coefficient data, they found that intact morphology of the studied tracts was a predictor of favorable postoperative outcome. However, they pointed out the importance to improve the predictive information provided by morphologic studies by including directional diffusion parameters. Mandelli et al⁹ suggested that DTI should just be used as an adjunctive tool, together with electrophysiologic data, in the delineation of motor pathways. Correlating simulated results with the outcomes of clinical practice could improve the reliability of planning methods as proposed in this work.

The main advantage of DTI fiber tracking is that it provides both qualitative analysis and statistical and quantitative analysis. The information provided by the system in terms of number of fibers

and volume varies greatly from patient to patient due to the following factors: variation on MRI data acquisition and processing; morphologic differences (e.g., size of the ventricles, foramen of Monro and its position, cranial size, atrophy, variation in anatomic landmarks used to define the ROIs). In this sense, efforts are being made worldwide to evaluate and address the limitations of DTI fiber tracking by FACT.^{4,19} To minimize bias and confusing factors in the absolute values of fascicle transgression, we processed these data in terms of relative analysis. In addition, the reported method implements valuable qualitative information. It is possible to build a spatial model of the lesion produced by the endoscope to quantify and locate the injury within the fascicle. Relying on this information, we could redefine our trajectory to avoid areas of maximal eloquence and access the same target.

Combining qualitative and quantitative analysis together with the information contained in functional atlas allows approximation of possible sequelae based on the integrity of the involved pathways. Although functional analysis is beyond the purpose of the present study, it is the ultimate goal of presurgical planning models. The implication of Ci has been studied in many neuropsychologic disorders such as schizophrenia, mild cognitive impairment, depression, traumatic brain injury, and Alzheimer disease.²⁰⁻²² Despite the absence of any specific syndrome, the implication of CC lesions in neuropsychological disorders has been widely assessed considering several etiopathogenic mechanisms.²³⁻²⁵ We suggest that combining this information with functional atlas is critical to plan minimally invasive trajectories and, to some extent, forecast the sequelae with a reasonably reliable, less invasive system.

An unexpected finding of the present project was the significant transgression of the Ci. Despite the wide range of transgression (0%–73.4%), the damage caused during such common approach to the ventricle is not negligible. The classical neuroendoscopic trajectory connecting the Kocher point to the foramen of Monro is believed to avoid the main functional cortical areas. As we mentioned earlier, disruption of white matter bundles in neuroendoscopic procedures has not been properly acknowledged. This study was conducted in healthy patients without morphologic anomalies. In real cases requiring a ventriculostomy, this transgression might not be so significant, as ventriculomegaly may bend and deform the normal structure of Ci. Furthermore, some of the potential sequelae caused by an acute surgical lesion of the Ci are developed gradually by pathologies requiring a ventriculostomy. This fact probably justifies the low rate of postsurgical sequelae attributable to a Ci lesion induced by an endoscope during a ventriculostomy.

The present technique does not consider the alleged ability of the endoscope to gently displace white matter fibers through its trajectory. The cylindrical shape of the endoscope could theoretically lay aside fibers belonging to tracts directed in the 3 axes of space. This potential skill, even if suspected, has never been proved. A comparative postsurgical DTI would allow differentiation of the damaged fibers from the ones that are left intact and near the trajectory of the endoscope throughout its intracerebral path to the target. Though barely available in the clinical medium, magnetic resonance elastography²⁶ could also offer appropriate information regarding this issue.

Patient	Fascicle	Side	Fibers U _t	V. U _t *	V. I _t *	Fibers D _t	V. D _t *	Injured Fibers	Injured Volume	Injured Region
61 years F	CC	L	295	4.44	0.29	79	2.36	26.8%	53.2%	Lt
		R	295	4.44	0.26	74	2.09	25.1%	47.1%	Lt
Ci		L	151	4.26	0.06	80	1.81	53.0%	42.5%	C Lt
		R	204	5.75	0.12	96	3.65	47.1%	63.5%	C Lt
51 years M	CC	L	360	18.91	0.33	62	2.24	17.2%	11.8%	Lt
		R	360	18.91	0.31	59	2.51	16.4%	13.3%	Lt
	Ci	L	108	5.69	0.04	14	1.76	13.0%	30.9%	Lt
		R	102	5.81	0.01	3	0.41	2.9%	7.1%	Lt
68 years M	CC	L	239	16.92	0.13	21	1.59	8.8%	9.4%	Lt
		R	239	16.92	0.19	26	1.69	10.9%	10.0%	Lt
	Ci	L	89	8.07	<0.01	0	0.00	0.0%	0.0%	/
		R	119	7.87	0.02	5	0.20	4.2%	2.5%	Lt
84 years M	CC	L	312	18.68	0.23	13	0.79	4.2%	4.2%	Lt
		R	312	18.68	0.23	14	0.83	4.5%	4.4%	Lt
	Ci	L	154	7.73	0.03	11	1.32	7.1%	17.1%	Lt
		R	151	6.54	0.00	0	0.00	0.0%	0.0%	/
38 years F	CC	L	326	14.97	0.18	30	2.17	9.2%	14.5%	Lt
		R	326	14.97	0.16	42	1.56	12.9%	10.4%	Lt
	Ci	L	178	8.61	0.08	53	2.92	29.8%	33.9%	C Lt
		R	243	10.54	0.05	31	2.64	12.8%	25.0%	Lt
33 years F	CC	L	308	3.53	0.15	98	1.31	31.8%	37.1%	Lt
		R	308	3.53	0.16	90	1.20	29.2%	34.0%	Lt
	Ci	L	217	5.36	0.38	105	3.17	48.4%	59.1%	C Lt
		R	195	4.99	0.13	92	2.96	47.2%	59.3%	C Lt
64 years F	CC	L	547	48.31	0.48	62	9.35	11.3%	19.4%	Lt
		R	547	48.31	0.60	80	12.32	14.6%	25.5%	Lt
	Ci	L	172	13.38	0.12	67	5.62	39.0%	42.0%	C Lt
		R	185	14.39	0.13	75	6.12	40.5%	42.5%	C Lt
18 years M	CC	L	248	11.59	0.23	83	2.67	33.5%	23.0%	C Lt
		R	248	11.59	0.49	92	2.81	37.1%	24.2%	C Lt
	Ci	L	191	9.99	0.22	98	6.34	51.3%	63.5%	C Lt
		R	177	7.08	0.11	130	5.22	73.4%	73.7%	C
61 years F	CC	L	210	11.26	0.09	7	0.61	3.3%	5.4%	Lt
		R	210	11.26	0.09	13	0.56	6.2%	5.0%	Lt
	Ci	L	104	6.26	0.03	8	0.86	7.7%	13.7%	Lt
		R	82	5.45	0.00	0	0.00	0.0%	0.0%	/

Continues

Table 2. Continued

Patient	Fascicle	Side	Fibers U _t	V. U _t *	V. I _t *	Fibers D _t	V. D _t *	Injured Fibers	Injured Volume	Injured Region
66 years M	CC	L	225	18.65	0.42	34	2.86	15.1%	15.3%	Lt
		R	225	18.65	0.10	21	2.63	9.3%	14.1%	Lt
	Ci	L	82	12.43	0.18	31	6.72	37.8%	54.1%	C Lt
		R	119	17.67	0.13	22	5.69	18.5%	32.2%	Lt
Average										
54.4 years	CC	L	307	16.73	0.25	49	2.60	16.1%	19.3%	
		R	307	16.73	0.26	51	2.82	16.6%	18.8%	
	Ci	L	145	8.18	0.13	47	3.05	28.7%	35.7%	
		R	158	8.61	0.07	45	2.69	24.7%	30.6%	

U_t, uninjured tract; V, volume; I_t, intersection; D_t, damaged tract; F, female; CC, corpus callosum; L, left; R, right; Lt, lateral; Ci, cingulum; C, central; M, male.
*Measured in cm³.

Among the main DTI limitations is the assumption that the direction of the principal axis of a diffusion ellipsoid aligns with the orientation of a single fiber.²⁷ Some solutions to this misleading concept have been suggested. Farquharson et al²⁸ suggested new fiber orientation estimation methods (i.e., constrained spherical deconvolution) conferring more biologically reliable information. Moreover, tractography results could be improved by techniques such as the tensorline²⁹ and streamsurface.^{30,31} High angular resolution diffusion images could also improve the information offered by DTI tractography.³² Probabilistic tracking algorithms were introduced to diminish the errors induced by noise and partial volume effects in MRI. However, the main limitation for clinical applications is long imaging times.⁹ Starting from the probabilistic method's concept, model-based resampling methods have proved a less biased MRI data with reasonable image acquisition timing. Model-based residual bootstrapping has been successfully used to compare the accuracy and reliability of DTI tractography with electrophysiologic intraoperative data.³³ However, the deterministic FACT process enhanced by anatomic knowledge and a multiple ROI approach, as used in our procedure, is the most widespread tractography method, as it provides the best reproducibility and reasonable reliability.¹¹

Though widely used for clinical application,^{34,35} there exist several limitations regarding the software implemented in the present study. We have assumed a reasonable liability of the merging and rendering tools offered by the software. We are aware and concerned about the intrinsic biased information provided by the implemented system. These assumptions induce a cumulative error, which could lead to unreliable results. There might be a bias in the creation of the VE, as the software is designed to create 3D objects from 2D images; hence its rendering is limited by the size of the voxels. Likewise, there is an error assuming a perfect correlation between the VE and the studied fascicles. This error is minimized assuming that both MRI studies and virtual object are coregistered into the same 3D space. Other under payment software allowing a more accurate 3D object creation is available,

though its use is not widespread in clinical practice. These facts made essential further studies to validate the suggested preoperative planning method.

The knowledge and experience in DTI has advanced significantly in recent years. The presented tracking method based on the model of Catani has been recently criticized concerning the generation of the Ci,²⁰ as it underestimates the definition of short U-shaped fibers and Ci's subdivisions: subgenual, retrosplenial, and parahippocampal. Despite this, it properly defines the fibers potentially injured in classical ventriculostomies, those connecting distant gyri, from temporal to frontal lobes.

The described DTI presurgical planning method should be understood as a virtual simulation system. The proposed technique allows reproduction of different trajectories, tailored to a specific patient, and allows the simulation of different size endoscopes. This is a step further in personalized medicine and neurosurgical simulation. As a novel technique that allows estimation of transgressed tracts, it must be validated. Postsurgical DTI should be implemented to confirm the grade of injury of the involved tracts. Furthermore, an anatomic white matter dissection using the Klingler method may be carried out to verify the reliability of the presented technique.⁸

CONCLUSION

White matter tractography is a useful tool to improve surgical planning in endoscopic procedures. 3D models of surgical instruments and their trajectories allow the estimation of white matter transgression, both qualitatively and quantitatively. Using these models as an ROI to create an "injured" tract and comparing it with the "uninjured" tract, we obtain objective information within the intrinsic biased information provided by DTI tractography. More studies are necessary to provide a closer approach to anatomic information through more reliable presurgical planning systems. Nevertheless, the application of such technical suggestions in preoperative planning will improve our knowledge in this expanding field.

REFERENCES

1. Yadav YR, Parihar V, Kher Y. Complication avoidance and its management in endoscopic neurosurgery. *Neurol India*. 2013;61:217-225.
2. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 2008;44:1105-1132.
3. Grandhi R. Perioperative management of severe traumatic brain injury in adults. In: Quiñones A, ed. *Schmidk & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*. 6th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012:1502.
4. Neher PF, Descoteaux M, Houde JC, Stieltjes B, Maier-Hein KH. Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines—a comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using Tractometer. *Med Image Anal*. 2015;26:287-305.
5. Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M. Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage*. 2014;98:266-278.
6. Chowdhry SA, Cohen AR. Intraventricular neuroendoscopy: complication avoidance and management. *World Neurosurg*. 2013;79(suppl 2):S15e1-S15e10.
7. Sughrue ME, Mills SA, Young RL 2nd. Complication avoidance in minimally invasive neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21:699-702.
8. Roitberg BZ, Kania P, Luciano C, Dharmavaram N, Banerjee P. Evaluation of sensory and motor skills in neurosurgery applicants using a virtual reality neurosurgical simulator: the sensory-motor quotient. *J Surg Educ*. 2015;72:1165-1171.
9. Alaraj A, Charbel FT, Birk D, Tobin M, Luciano C, Banerjee PP, et al. Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training. *Neurosurgery*. 2013;72(suppl 1):115-123.
10. Stredney D, Rezai AR, Prevedello DM, Elder JB, Kerwin T, Hittle B, et al. Translating the simulation of procedural drilling techniques for interactive neurosurgical training. *Neurosurgery*. 2013;73(suppl 1):74-80.
11. Gonzalez Sanchez JJ, Ensenat Nora J, Candela Canto S, Rumia Arboix J, Caral Pons AJ, Oliver D, et al. New stereoscopic virtual reality system application to cranial nerve microvascular decompression. *Acta Neurochir*. 2010;152:355-360.
12. Hooten KG, Lister JR, Lombard G, Lizdas DE, Lampotang S, Rajon DA, et al. Mixed reality ventriculostomy simulation: experience in neurosurgical residency. *Neurosurgery*. 2014;10(suppl 4):576-581 [discussion: 581].
13. Shakur SF, Luciano CJ, Kania P, Roitberg BZ, Banerjee PP, Slavin KV, et al. Usefulness of a virtual reality percutaneous trigeminal rhizotomy simulator in neurosurgical training. *Neurosurgery*. 2015;11(suppl 3):420-425 [discussion: 425].
14. Oyama K, Ditzel Filho LF, Muto J, de Souza DG, Gun R, Otto BA, et al. Endoscopic endonasal cranial base surgery simulation using an artificial cranial base model created by selective laser sintering. *Neurosurg Rev*. 2015;38:171-178 [discussion: 178].
15. Schirmer CM, Elder JB, Roitberg B, Lobel DA. Virtual reality-based simulation training for ventriculostomy: an evidence-based approach. *Neurosurgery*. 2013;73(suppl 1):66-73.
16. Haji FA, Dubrowski A, Drake J, de Ribaupierre S. Needs assessment for simulation training in neuroendoscopy: a Canadian national survey. *J Neurosurg*. 2013;118:250-257.
17. Catani M, Howard RJ, Paveic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*. 2002;17:77-94.
18. Yao Y, Ulrich NH, Guggenberger R, Alzarhani YA, Bertalanffy H, Kollias SS. Quantification of corticospinal tracts with diffusion tensor imaging in brainstem surgery: prognostic value in 14 consecutive cases at 3T magnetic resonance imaging. *World Neurosurg*. 2015;83:1006-1014.
19. Cote MA, Girard G, Bore A, Garyfallidis E, Houde JC, Descoteaux M. Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal*. 2013;17:844-857.
20. Jones DK, Christiansen KF, Chapman RJ, Aggleton JP. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia*. 2013;51:67-78.
21. Jones DK, Catani M, Pierpaoli C, Reeves SJ, Shergill SS, O'Sullivan M, et al. Age effects on diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography measures of frontal cortex connections in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2006;27:230-238.
22. Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Houry A, et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:173-183.e171.
23. Yang LL, Huang YN, Cui ZT. Clinical features of acute corpus callosum infarction patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:5160-5164.
24. Filippi CG, Cauley KA. Lesions of the corpus callosum and other commissural fibers: diffusion tensor studies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35:445-458.
25. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, Ucoz T. Transient splenic lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1983-1986.
26. Anderson AT, Van Houten EE, McGarry MD, Paulsen KD, Holtrop JL, Sutton BP, et al. Observation of direction-dependent mechanical properties in the human brain with multi-excitation MR elastography. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016;59:538-546.
27. Hajnal JV, Doran M, Hall AS, Collins AG, Oatridge A, Pennock JM, et al. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: technical, anatomic, and pathologic considerations. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:1-18.
28. Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, Fabbinyi G, Schneider-Kolsky M, Jackson GD, et al. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg*. 2013;118:1367-1377.
29. Weinstein D KG, Lundberg EC. Tensorlines: advection diffusion based propagation through diffusion tensor fields. Paper presented at: IEEE Visualization. October 29, 1999; San Francisco, CA.
30. Zhang SLD. Elucidating neural structure in diffusion tensor MRI volumes using streamtubes and streamsurfaces. Paper presented at: International Society of Magnetic Resonance in Imaging. April 21-27, 2001; Glasgow, UK.
31. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005;54:1377-1386.
32. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*. 2004;23:1176-1185.
33. Mandelli ML, Berger MS, Bucci M, Berman JL, Amirbekian B, Henry RG. Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *J Neurosurg*. 2014;121:349-358.
34. Zhu FP, Wu JS, Song YY, Yao CJ, Zhuang DX, Xu G, et al. Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery*. 2012;71:1170-1183 [discussion: 1183-1184].
35. Cho JM, Kim EH, Kim J, Lee SK, Kim SH, Lee KS, et al. Clinical use of diffusion tensor image-merged functional neuronavigation for brain tumor surgeries: review of preoperative, intraoperative, and postoperative data for 123 cases. *Yonsei Med J*. 2014;55:1303-1309.

Conflict of interest statement: We confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication. Author Jordina Rincon-Torroella is a grant holder for "Fundació La Caixa" Fellowship Grants. We have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work, and there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. We have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property.

Received 9 September 2016; accepted 21 November 2016

Citation: *World Neurosurg*. (2017) 99:232-240.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.112>

Journal homepage: www.WORLDNEUROSURGERY.org

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

2. PRESURGICAL SIMULATION FOR (...) 2019

Original Article

Access this article online

Quick Response Code:



Website:

www.neurologyindia.com

DOI:

10.4103/0028-3886.263199

Presurgical simulation for neuroendoscopic procedures: Virtual study of the integrity of neurological pathways using diffusion tensor imaging tractography

Sergio García-García, Sofia Kakaizada¹, Laura Oleaga², Arnau Benet³, Jordina Rincon-Toroella⁴, José Juan González-Sánchez

Abstract:

Background: White matter (WM) transgression is an unexplored concept in neuroendoscopy. Diffusion tensor image (DTI) tractography could be implemented as a planning and postoperative evaluation tool in functional disconnection procedures (FDPs), which are, currently, the subject of technological innovations. We intend to prove the usefulness of this planning method focused on the assessment of WM injury that is suitable for planning FDPs.

Methods: Ten cranial magnetic resonance studies (20 sides) without pathological findings were processed. Fascicles were defined by two regions of interest (ROIs) using the fiber assignment method by the continuous tracking approach. Using three-dimensional (3D) simulation and DTI tractography, we created an 8-mm virtual endoscope and an uninjured inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) from two ROIs. The injured tract was generated using a third ROI built from the 3D model of the intersection of the oriented trajectory of the endoscope with the fascicle. Data and images were quantitatively and qualitatively analyzed.

Results: The average percentage of the injured fibers was 32.0% (range: 12.4%–70%). The average intersected volume was 1.1 cm³ (range: 0.3–2.3 cm³). Qualitative analysis showed the inferior medial quadrant of the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) as the most frequently injured region. No hemispherical asymmetry was found ($P > 0.5$).

Conclusion: DTI tractography is a useful surgical planning tool that could be implemented in several endoscopic procedures. Together with a functional atlas, the presented technique provides a noninvasive method to assess the potential sequelae and thus to optimize the surgical route. The suggested method could be implemented to analyze pathological WM fascicles and to assess the surgical results of FDP such as hemispherotomy or amygdalohippocampectomy. More studies are needed to overcome the limitations of the tractography based information and to develop more anatomically and functionally reliable planning systems.

Key Words:

Diffusion tensor imaging, endoscopy, epilepsy, simulation, transgression, white matter

Key Messages:

Usual neuroendoscopic trajectories were initially designed on the basis of cortical eloquence and superficial vasculature. White matter connectivity has often been disregarded as a major element to consider when assessing neuroendoscopy's safety. The trajectory of surgical instruments and white matter fascicles can be simulated to evaluate their interaction. Modern neuronavigation and DTI softwares allow the evaluation of white matter transgression both quantitatively and qualitatively. The presented method and results require clinical and/or neurophysiological validation.

Departments of Neurosurgery and ²Radiology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ¹Department of Neurosurgery, University of California San Francisco, California, ³Department of Neurosurgery, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, ⁴Department of Neurosurgery, John Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Address for correspondence:

Dr. Sergio García-García, Department of Neurosurgery, Hospital Clinic, Carrer Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain. E-mail: iskender_brave@hotmail.com

Diffusion tensor magnetic resonance image (MRI) tractography is a useful imaging tool that allows the generation of three-dimensional (3D) maps of white matter (WM) fibers of the brain.^[1,2] Understanding the structure, function,

and pathways of WM is a key subject in the present and future of neurosurgery. Despite its limitations (e.g., low reliability, experimenter-expectancy effect, and confirmation bias), diffusion tensor image (DTI) tractography

This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

How to cite this article: García-García S, Kakaizada S, Oleaga L, Benet A, Rincon-Toroella J, González-Sánchez JJ. Presurgical simulation for neuroendoscopic procedures: Virtual study of the integrity of neurological pathways using diffusion tensor imaging tractography. *Neurol India* 2019;67:763-9.

is the most widely used method to assess WM tracts in clinical practice. Tractography is nowadays used for preoperative planning and postoperative evaluation of functional and oncologic procedures.^[3]

Neuroendoscopy has gained wide acceptance as a minimally invasive surgical technique in the treatment of many neurosurgical procedures. The ability to provide access to deep cerebral structures with minimal tissue disruption has expanded its applications. In this sense, there exists an increasing interest in discovering newer applications of neuroendoscopy, such as epilepsy surgery.^[4,5] Although the technique is safe and well-validated, neuroendoscopy does lead to a variable degree of cerebral transgression that is often disregarded.

In the current preoperative assessment paradigm that provides a great availability of preoperative planning technologies (neuronavigation, virtual reality, and WM reconstruction), neurosurgeons are urged to anticipate the potential sequelae of surgical trajectories, including the disruption of subcortical connectivity. However, there is still a lack of clinical experience related to most of the classically defined neuroendoscopic trajectories, which rely mainly on avoidance of cortical function and surface vessel injury.^[6]

In this study, we evaluate the utility of a DTI tractography method to assess the potential WM disruption provoked by an endoscope aimed at the temporal horn. We intend to optimize this recently described approach suggested for functional disconnection procedures (FDPs).^[7] We describe a preoperative 3D planning and calculation process to quantify WM transgression and improve the surgical route selection.

Methods

Ten cranial magnetic resonance studies (20 sides/trajectories) were collected and anonymized from the database of the Department of Radiology at our institution. The inclusion criterion was the absence of structural abnormalities in the central nervous system. Right and left hemispheres were processed and analyzed by one of the authors (S.G.).

The technique currently being described has been recently developed by our team and is suitable for the conventional endoscopic procedures.^[8] In this study, we sought to assess the transgression of WM tracts provoked by an endoscope that was utilized for the functional disconnection of mesial temporal (MT) structures. During the development of the reported technique, we tested different endoscopic trajectories (which were modifications of the trajectory implemented for endoscopic third ventriculostomy)^[9] and WM fascicles such as the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), the inferior longitudinal fasciculus, cingulum, corpus callosum, and corona radiata. Finally, we decided to focus upon in the study the disruption of the IFOF produced by an 8-mm endoscope with an occipitotemporal trajectory, aimed at the ipsilateral temporal horn.^[7] The DTI reconstruction of other fascicles involved in MT circuits, such as the fornix or the cingulum, have also been studied by other authors.^[8] However, as their tractographic rendering is still controversial,^[9] we decided not to include them in our study.

Data acquisition and diffusion tensor imaging processing

Image data were acquired on a 3-Tesla magnetic resonance unit (Trio Tim, Siemens, Erlangen, Germany) with an eight-channel phase array coil. Sagittal 3D T1-weighted gradient echo sequence was acquired as an anatomical reference; TR (repetition time) 12 ms, TE (echo time) 4.68 ms, flip angle 15°, field of view (FOV) 354 × 256 mm, matrix size 256 × 256 mm, and voxel size 1 × 1 × 1 mm.

DTI was obtained with an echo planar imaging (EPI) two-dimensional sequence in the axial plane; TR 6900 ms, TE 90 ms, and flip angle 90°. Two b-values were obtained (0 and 1000 s/mm²) in 30 directions. The FOV was 240 mm, matrix size 100 × 100, and voxel size 2.4 × 2.4 × 2.4 mm.

DTI data were processed using StealthViz (TM) Planning Station software (Medtronic®, Minneapolis, MN, USA). The DTI and T1 echo planar images were coregistered to create fractional anisotropy (FA) and directionally encoded color (DEC) maps merged with an MRI sequence showing clear anatomical references. To minimize the software limitations during the merging and coregistering process, every MRI sequence was acquired in the same session.

White matter tract reconstruction

The tractography parameters were defined by consensus^[10] [Table 1]. Fascicles were generated using the deterministic method “fiber assignment by continuous tracking” (FACT). Fascicles were built defining voxels, or regions of interest (ROIs), that represented known points of unavoidable passage in the trajectory of the tract. Based on the atlas by Catani and Thiebaut de Schotten,^[11] at least two ROIs were defined to create the fascicle.

The IFOF connects the inferior frontal cortex to the posterior–inferior part of the temporal lobe and to the part of occipital lobe above the calcarine sulcus. The frontal ROI was defined around the WM of the anterior floor of the extreme capsule, between the insula and the lenticular nucleus. The occipital ROI was defined around the WM tracts of the occipital lobe, near the joint of body of the corpus callosum with the splenium at the mid-sagittal line and posterior to the tip of the occipital horn.^[11]

Creation of the endoscopic volumetric model

A 3D virtual model of an 8-mm endoscope (considering the maximal diameter of the endoscope’s sheath) was created using segmentation tools from StealthViz (TM) Planning Station.^[8] A

Table 1: Parameters used for tractography and three-dimensional model criterion used for building the fascicles

Tractography parameters	
Item	Value
Maximum deviation angle	45°
FA threshold	0.1
Seed density	1.00
Minimal fiber length	10
3D model bundle building criterion	
3D object distance	1.00
MPR line depth	3

FA=Fractional anisotropy; 3D=Three-dimensional; MPR=Multiplanar reconstruction

diameter of 8 mm was set as the size of round-shaped brush tool in the segmentation window [Figure 1a and b]. This defined area was extended to all the slices in the axial plane to create a cylindrical object [Figure 1c] representing a virtual endoscope at 1:1 scale with the anatomical 3D model.

Coregistering the endoscope and the reference magnetic resonance image

After a preliminary study of the interaction of different tracts and trajectories, in this study, we decided to focus on a novel approach that could be useful in FDP: a transventricular endoscopic trajectory to the temporal horn of the lateral ventricle. As described by the authors, the rostral-caudal axis of the temporal horn defines the surgical trajectory from an entry point located 2.7 cm lateral and 5.6 cm superior to the inion^[7] [Figure 1d]. This orientation was set prior to merging the anatomical MRI (sagittal 3D T1 echo planar image) with the MRI study containing the endoscope volume. Once the trajectory was manually adjusted, both MRI volumes were coregistered and merged. The same process was repeated for both hemispheres.

Assessment of fascicle transgression

Our main goal was to calculate the absolute number, percentage, and volume of fibers that could be damaged in a specific endoscopic approach. The merged volume containing the anatomical study and the oriented endoscope were displayed in the fusion mode within the DEC study harboring the IFOF [Figure 1e]. The 3D model of the fascicle and the endoscope

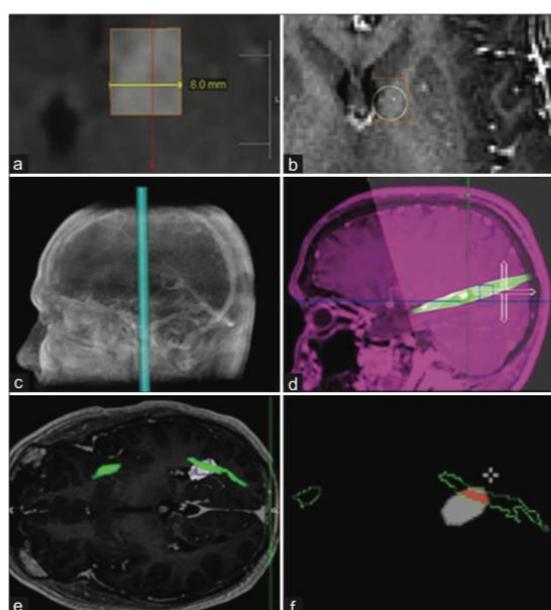


Figure 1: (a and b) An 8-mm circular shape model of the virtual endoscope section was created in any random anatomical location of the simulation system. (c) Projection of circular shape to generate a cylinder. (d) Coregistration with baseline magnetic resonance image, diffusion tensor imaging study, and oriented virtual endoscope. (e) Axial view of the inferior fronto-occipital fascicle and virtual endoscope. (f) Segmentation of the intersection object that will be used as intermediate region of interest to define the fibers injured by the virtual endoscope

were activated by clicking on the multiplanar reconstruction and surface boxes. Then, the endoscope volume was selected as a gray image in the *segmentation* window. Surfing through the images of this study, we found the fascicle mask overlapping the endoscope mask. Using the *magic wand* tool, after adjusting the threshold, we were able to select the areas where the endoscope passed across the fascicle [Figure 1f]. Thus, a new 3D volume *intersection* was created. The following rendering options, *all slices*, *absolute values*, *fill interior* (creates an area within the defined shape), and *same 3D object only* (creates a volume from a given area), were activated.

Back on the *view* window, IFOF was generated, as described in previous reports.^[8,11] Next, the IFOF was modified with a third ROI, the *intersection*, defined by the volume of the endoscope intersecting the uninjured fascicle. Thus, a new fascicle (injured fibers) representing the fibers crossing the frontal ROI, the *intersection*, and the occipital ROI was obtained [Figure 2a-f].

The software provides statistical information for every fascicle or object selected: the number of fibers, as well as their area, volume, voxels, and so on [Figure 3a]. Quantitative analysis was conducted and expressed in the number of fibers, volume of 3D objects (cm³), and percentages. Percentages or relative values were preferred to avoid the potential bias intrinsic to the fiber tracking process. The same process was used to calculate the volume transgressed by the endoscope. Images were analyzed to correlate the relative location of the damaged fibers within the uninjured fascicle. The original fascicles were divided into coronal-section quarters to consensually define which quarter was mainly damaged.

To determine statistically significant differences between both hemispheres in terms of the number of fibers or their volume, Wilcoxon matched pair test was implemented. An equal distribution of probabilities in both hemispheres was set as the null hypothesis.

Results

The simulation process was successfully conducted in every subject. The mean time to complete the whole presurgical

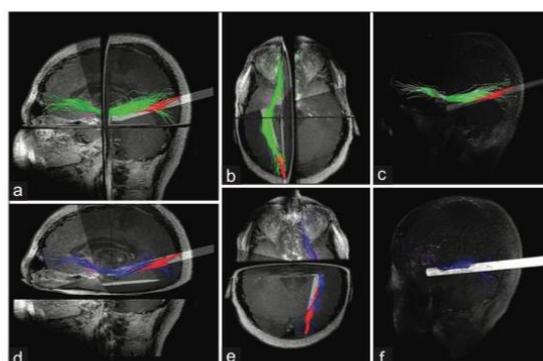


Figure 2: (a-c) Left-side triplanar view of the whole inferior fronto-occipital fascicle fibers (green) and intersected fibers (red). (d-f) Right side triplanar view of the whole inferior fronto-occipital fascicle fibers (blue) and intersected fibers (red). Qualitative analysis

Table 2: Results, in terms of fibers and volume, of transgression of the inferior fronto-occipital fascicle

Patient	Side	Fibers UT	V. UT	V. IT	Fibers DT	VD _i	Percentage fibers DT	Percentage V. DT	Injured area
60 y F	R	256	19.8	1.2	40	5.4	15.6	27.2	IM
	L	232	17.9	1.1	36	5.1	15.5	28.5	IM
66 y F	R	100	16.4	2.3	70	13.8	70	84	Medial
	L	104	17.1	1.9	58	12.5	55.8	73.1	IM
63 y F	R	104	14.6	1.2	50	9.6	48.1	65.7	IM
	L	115	15.4	1.1	48	9.1	41.7	59.1	IM
62 y M	R	112	14.9	0.3	14	4.8	12.5	32.2	IM
	L	105	12.3	0.4	13	4.7	12.4	38.2	Medial
52 y M	R	73	11.9	1.7	30	4.9	41.1	54.5	IM
	L	78	11.2	1.5	26	5.1	33.3	45.5	IM
32 y M	R	75	11.4	0.9	34	5.1	45.3	44.7	Inferior
	L	82	11.8	0.7	30	5.4	36.6	45.7	IM
37 y M	R	84	10.5	1.1	21	4.6	25	43.8	IM
	L	75	10.1	1.2	20	4.8	26.6	47.5	IM
54 y F	R	107	16.5	0.9	32	7.5	29.9	45.5	IM
	L	100	14.9	1.1	29	7.2	29	48.3	Medial
50 y M	R	56	10.9	0.3	14	4.3	25	39.4	IM
	L	58	10.7	0.5	16	4.6	27.6	43	Inferior
33 y F	R	111	19.2	0.5	29	8.4	26.1	43.8	IM
	L	115	19.6	0.7	31	8.6	27	43.9	IM
Average									
51 y		107.1	14.3	1.1	32.0	6.8	32.2	47.7	

DT=Damaged tract; F=Female; M=Male; IM=Inferior medial; It=Intersection; L=Left; R=Right; UT=Uninjured tract; V=Volume; y=Years

planning was 11.5 min. The average percentage of injured fibers and intersected volume was 32% (range: 12.4%–70%) and 1.1 cm³ (range: 0.3–2.3 cm³), respectively. The qualitative analysis of fascicle transgression revealed that the most frequent region disrupted by the endoscope was the inferior medial quadrant, as expected by anatomical coherence. No significant hemispheric asymmetry was found (*P* > 0.5). Complete statistical assessment is presented in Table 2.

Discussion

In this article, we provide a thorough and stepwise method for assessing WM transgression provoked by a surgical instrument advanced in a given trajectory. We sought to provide a planning and estimation method, focused on the maintenance of WM integrity and the preservation of eloquent areas of the brain, that is suitable for FDPs and for removal of deep seated lesions of the brain. The suggested procedure allowed us to quantify the dimension of the injury and its relative location within a defined fascicle [Figure 3b and c].

There exists a growing interest in the performance of minimally invasive procedures in neurosurgery. Among them, neuroendoscopy plays a paramount role. Regarding complications related to neuroendoscopy, a strong emphasis has been made on planning trajectories to evacuate intraventricular hemorrhages and to resect lesions in periventricular locations, often ignoring the WM transgression that accompanies the procedure.^[12,13] Nonetheless, the widespread adoption of more complex presurgical planning methods lead to a better understanding of the intraoperative difficulties and potential risks that are likely to be encountered.



Figure 3: (a) Statistical information provided by the workstation. (b) Anterolateral view, multiplanar reconstruction of the uninjured inferior fronto-occipital fascicle generated with two regions of interests, frontal and occipital. (c) Same view depicting the injured fibers. Fascicle built after adding a third region of interest, the intersection, represented in both pictures in blue

Nowadays, the use of surgical simulation methods in training and planning procedures is becoming widely accepted.^[14-18] The main goal of these techniques is to virtually recreate the surgical environment that closely resembles the real-life situation, allowing the surgeon to anticipate future situations in the operating room.^[19] The DTI information is currently being integrated in such simulation procedures, mainly to check the extent of resection of different lesions.^[20] Our method contributes to enhancing the possibilities of designing minimal-impact surgical trajectories that use ports or endoscopes, by adding objective quantitative information.^[8,21]

DTI-based tractography is experiencing a great resurgence in the clinical, teaching, and experimental fields.^[22-24] Different fiber tracking methods have been validated to assess the anatomical, surgical, and neuropsychiatric disorders that arise due to the WM structural changes.^[25-29] In addition, DTI fiber tracking is currently used as a virtual dissector of WM with globally accepted reliability.^[30] In this sense, the fascicle integrity, determined by DTI tractography, is considered as a predictor of the preservation of motor function^[25] and cerebral connectivity.^[31] However, many authors have warned of the superiority of neurophysiologic monitoring, as well as of the need for completing the visual information obtained by DTI with other diffusion parameters such as fractional anisotropy (FA), mean diffusivity, and apparent diffusion coefficient (ADC).^[25,32]

Recently, neuroendoscopy has been utilized for carrying out functional disconnection procedures for the treatment of epilepsy.^[33] The feasibility, potential efficacy, and safety of endoscopic hemispherotomy, callosotomy, hippocampectomy, amygdalotomy, and other functional disconnection procedures have been anatomically assessed.^[4,33-36] Nowadays, tractography is being implemented as a preoperative planning and postoperative evaluation tool in epilepsy surgery.^[28,37] Thus, the information provided by DTI maps is used to approach those cases in whom epilepsy recurs or persists after a hemispherotomy.^[31] However, no previous method has permitted the qualitative and quantitative assessment of the location of a defined target and the extent of disruption needed to treat a drug-resistant epileptic syndrome. The currently suggested method enables this dual evaluation and might be adapted for several surgical approaches. As shown in Figure 4, the lesion provoked by the endoscope in IFOF was spatially rendered to be analyzed and located within the virtual structures created. The IFOF is related to speech, reading, visual recognition, and picture naming.^[38-40] Combining qualitative and quantitative analyses together with the information contained in the functional atlases, it is possible to anticipate potential sequelae with a reasonably reliable noninvasive system. The suggested method allowed

the quantitative data to be statistically compared. Relying on the collected information, we could redefine our trajectory to avoid areas of maximal eloquence and minimize WM transgression, maintaining the same target.

The information provided by the software varied appreciably from patient to patient [Table 2]. This wide range of variation might be due to the sum of the following factors: Changes in MRI acquisition, data processing, brain atrophy, differences in anatomical landmarks, morphological differences (size of the ventricles, direction of the rostral-caudal axis of the temporal horn), and so on. In our study, we sought to alleviate the impact of these factors by presenting relative results. Nonetheless, many efforts are being made to address the limitations of DTI fiber tracking by fiber assignment by continuous tracking (FACT).^[41,42]

Among the main conceptual DTI limitations is the assumption that the direction of the principal axis of a diffusion ellipsoid aligns with the orientation of a single fiber. The high angular resolution diffusion and constrained spherical deconvolution might contribute to improving the precision of DTI information.^[43,44] In addition, techniques such as the streamsurface^[45] and the tensorline^[46] might offer more biologically reliable fiber patterns.

Probabilistic fiber tracking algorithms are aimed to reduce the effects of noise, partial volume effect, and subjectivity attributable to FACT.^[44] The main limitation of the probabilistic method is the long image acquisition time. This fact might preclude its clinical use in general neurosurgery departments.^[10] Based on residual resampling or bootstrapping, some authors have achieved less biased DTI data with more reasonable acquisition times. Thus, Mandelli *et al.*, assessed the reliability of DTI tractography compared with the intraoperative electrophysiological data.^[32] However, due to better availability, reproducibility, and reasonable reliability, the deterministic FACT process enhanced by anatomical knowledge, and a multiple ROI approach, as used in our procedure, remain the most mainstream tractography methods.^[19]

In this study, we have assumed a reasonable accuracy of the rendering and merging tools of the software. However, though widely used for clinical or investigational purposes,^[26,47] this software harbors some limitations: 3D rendering is constrained by the size of voxels, and precision errors of the merging process might accrue throughout the simulation process. 3D rendering could be improved upon by implementing more sophisticated softwares. Merging limitations were addressed by acquiring anatomical and DTI sequences in the same MRI device and session.

The described technique should be understood as a virtual simulation method suitable for many neurosurgical procedures and available for many departments worldwide. The suggested technique might allow the simulation of different instruments, trajectories, and 3D targets. However, the presented method still requires validation either through anatomical dissection using Klinger's WM preparation,^[48] postoperative DTI, or by means of more cumbersome techniques such as MRI elastography.^[49]

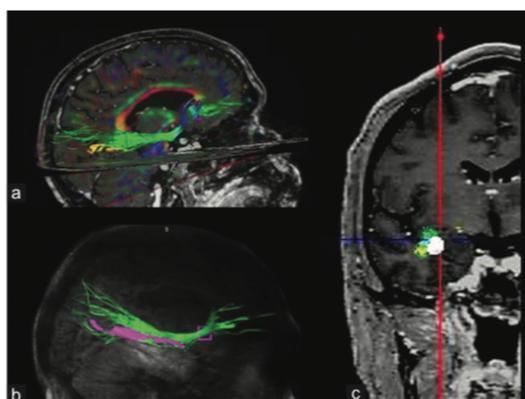


Figure 4: (a) Multiplanar reconstruction representing the inferior fronto-occipital fascicle and the volume corresponding to the intersection (yellow). (b) Three-dimensional reconstruction depicting the inferior fronto-occipital fascicle and its intersection with the endoscope in pink. (c) Coronal view showing how the endoscope injures the inferior fronto-occipital fascicle in its inferior medial aspect

Conclusion

WM tractography is a useful tool to improve the neuroendoscopic preoperative planning. The proposed technique allows the simulation of different trajectories tailored to a specific patient, and permits the utilization of different sized endoscopes or ports. This signifies a step further in personalized medicine and neurosurgical simulation. Indeed, this kind of assessment should become mandatory to evaluate the safety profile of a novel approach, such as the use of neuroendoscopy in functional neurosurgery. Further studies using postsurgical DTI should be implemented to confirm the predicted grade of injury of the involved tracts. Increasing the availability and applications of presurgical planning methods that help to preserve the WM tracts will improve the reliability and understanding of the procedure.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Basser PJ, LeBihan D. Fiber orientation mapping in an anisotropic medium with NMR diffusion spectroscopy. Proceedings of the Eleventh Annual Meeting of the ISMRM. Berlin: ISMRM; 1992. p. 1221.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259-67.
- Cao Z, Lv J, Wei X, Quan W. Appliance of preoperative diffusion tensor imaging and fiber tractography in patients with brainstem lesions. *Neurol India* 2010;58:886-90.
- Chen HI, Bohman LE, Loevner LA, Lucas TH. Transorbital endoscopic amygdalohippocampectomy: A feasibility investigation. *J Neurosurg* 2014;120:1428-36.
- Bahuleyan B, Fisher W, Robinson S, Cohen AR. Endoscopic transventricular selective amygdalohippocampectomy: Cadaveric demonstration of a new operative approach. *World Neurosurg* 2013;80:178-82.
- Yadav YR, Parihar V, Kher Y. Complication avoidance and its management in endoscopic neurosurgery. *Neurol India* 2013;61:217-25.
- Sánchez JJ, Rincon-Torroella J, Prats-Galino A, de Notaris M, Berenguer J, Rodriguez EF, *et al.* New endoscopic route to the temporal horn of the lateral ventricle: Surgical simulation and morphometric assessment. *J Neurosurg* 2014;121:751-9.
- García S, Rincon-Torroella J, Benet A, Oleaga L, González Sánchez JJ. Assessment of white matter transgression during neuroendoscopic procedures using diffusion tensor image fiber tracking. *World Neurosurg* 2017;99:232-40.
- Jones DK, Christiansen KF, Chapman RJ, Aggleton JP. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: Implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia* 2013;51:67-78.
- Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M. Towards quantitative connectivity analysis: Reducing tractography biases. *Neuroimage* 2014;98:266-78.
- Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual *in vivo* dissections. *Cortex* 2008;44:1105-32.
- Chowdhry SA, Cohen AR. Intraventricular neuroendoscopy: Complication avoidance and management. *World Neurosurg* 2013;79:S15.e1-10.
- Sughrue ME, Mills SA, Young RL 2nd. Complication avoidance in minimally invasive neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 2010;21:699-702, vii-viii.
- Alaraj A, Charbel FT, Birk D, Tobin M, Luciano C, Banerjee PP, *et al.* Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training. *Neurosurgery* 2013;72 Suppl 1:115-23.
- Hooten KG, Lister JR, Lombard G, Lizzas DE, Lamptang S, Rajon DA, *et al.* Mixed reality ventriculostomy simulation: Experience in neurosurgical residency. *Neurosurgery* 2014;10 Suppl 4:576-81.
- González Sánchez JJ, Enseñat Nora J, Candela Canto S, Rumià Arboix J, Caral Pons LA, Oliver D, *et al.* New stereoscopic virtual reality system application to cranial nerve microvascular decompression. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:355-60.
- Stredney D, Rezai AR, Prevedello DM, Elder JB, Kerwin T, Hittle B, *et al.* Translating the simulation of procedural drilling techniques for interactive neurosurgical training. *Neurosurgery* 2013;73 Suppl 1:74-80.
- Oyama K, Ditzel Filho LF, Muto J, de Souza DG, Gun R, Otto BA, *et al.* Endoscopic endonasal cranial base surgery simulation using an artificial cranial base model created by selective laser sintering. *Neurosurg Rev* 2015;38:171-8.
- Haji FA, Dubrowski A, Drake J, de Ribaupierre S. Needs assessment for simulation training in neuroendoscopy: A Canadian National Survey. *J Neurosurg* 2013;118:250-7.
- Qiu TM, Zhang Y, Wu JS, Tang WJ, Zhao Y, Pan ZG, *et al.* Virtual reality presurgical planning for cerebral gliomas adjacent to motor pathways in an integrated 3-D stereoscopic visualization of structural MRI and DTI tractography. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1847-57.
- Fernandez-Miranda JC, Engh JA, Pathak SK, Madhok R, Boada FE, Schneider W, *et al.* High-definition fiber tracking guidance for intraparenchymal endoscopic port surgery. *J Neurosurg* 2010;113:990-9.
- Zhang YZ, Chang C, Wei XE, Fu JL, Li WB. Comparison of diffusion tensor image study in association fiber tracts among normal, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's patients. *Neurol India* 2011;59:168-73.
- James JS, Kumari SR, Sreedharan RM, Thomas B, Radhkrishnan A, Kesavadas C, *et al.* Analyzing functional, structural, and anatomical correlation of hemispheric language lateralization in healthy subjects using functional MRI, diffusion tensor imaging, and voxel-based morphometry. *Neurol India* 2015;63:49-57.
- Thomas B. Diffusion tensor imaging: A colorful collage or a clinical tool? *Neurol India* 2010;58:877-8.
- Yao Y, Ulrich NH, Guggenberger R, Alzarhani YA, Bertalanffy H, Kollias SS, *et al.* Quantification of corticospinal tracts with diffusion tensor imaging in brainstem surgery: Prognostic value in 14 consecutive cases at 3T magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2015;83:1006-14.
- Cho JM, Kim EH, Kim J, Lee SK, Kim SH, Lee KS, *et al.* Clinical use of diffusion tensor image-merged functional neuronavigation for brain tumor surgeries: Review of preoperative, intraoperative, and postoperative data for 123 cases. *Yonsei Med J* 2014;55:1303-9.
- Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Hourai A, *et al.* Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: A preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:173-830.
- Sivakanthan S, Neal E, Murtagh R, Vale FL. The evolving utility of diffusion tensor tractography in the surgical management of temporal

- lobe epilepsy: A review. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2185-93.
29. Yuanzheng H, Lichao M, Xiaolei C, Bainan X. Functional outcome of surgery for glioma directly adjacent to pyramidal tract depicted by diffusion-tensor based fiber tracking. *Turk Neurosurg* 2015;25:438-45.
 30. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual *in vivo* interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002;17:77-94.
 31. Kiehna EN, Widjaja E, Holowka S, Carter Snead O 3rd, Drake J, Weiss SK, *et al.* Utility of diffusion tensor imaging studies linked to neuronavigation and other modalities in repeat hemispherotomy for intractable epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17:483-90.
 32. Mandelli ML, Berger MS, Bucci M, Berman JI, Amirbekian B, Henry RG, *et al.* Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *J Neurosurg* 2014;121:349-58.
 33. Chen HI, Bohman LE, Emery L, Martinez-Lage M, Richardson AG, Davis KA, *et al.* Lateral transorbital endoscopic access to the hippocampus, amygdala, and entorhinal cortex: Initial clinical experience. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77:321-32.
 34. Chandra SP, Kurwale NS, Chibber SS, Banerji J, Dwivedi R, Garg A, *et al.* Endoscopic-assisted (through a mini craniotomy) corpus callosotomy combined with anterior, hippocampal, and posterior commissurotomy in Lennox-Gastaut syndrome: A pilot study to establish its safety and efficacy. *Neurosurgery* 2016;78:743-51.
 35. Chandra SP, Tripathi M. Endoscopic epilepsy surgery: Emergence of a new procedure. *Neurol India* 2015;63:571-82.
 36. Sood S, Marupudi NI, Asano E, Haridas A, Ham SD. Endoscopic corpus callosotomy and hemispherotomy. *J Neurosurg Pediatr* 2015;16:681-6.
 37. Ghizoni E, Matias RN, Lieber S, de Campos BM, Yasuda CL, deSouzaJP, *et al.* Clinical and imaging evaluation of transuncus selective amygdalohippocampotomy. *World Neurosurg* 2017;100:665-74.
 38. Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex* 2008;44:953-61.
 39. Catani M, Mesulam M. What is a disconnection syndrome? *Cortex* 2008;44:911-3.
 40. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 2010;46:691-9.
 41. Côté MA, Girard G, Boré A, Garyfallidis E, Houde JC, Descoteaux M, *et al.* Tractometer: Towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal* 2013;17:844-57.
 42. Neher PF, Descoteaux M, Houde JC, Stieltjes B, Maier-Hein KH. Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines – A comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using tractometer. *Med Image Anal* 2015;26:287-305.
 43. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage* 2004;23:1176-85.
 44. Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, Fabinyi G, Schneider-Kolsky M, Jackson GD, *et al.* White matter fiber tractography: Why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg* 2013;118:1367-77.
 45. Zhang SL, Laidlaw D. Elucidating neural structure in diffusion tensor MRI volumes using streamtubes and streamsurfaces. In: *Imaging ISoMRI*, editor. International Society of Magnetic Resonance in Imaging. Glasgow, UK; 2001.
 46. Weinstein DK, Lundberg EC. Tensorlines: Advection diffusion based propagation through diffusion tensor fields. *IEEE Visualization*. San Francisco, CA; 1999. p. 249-53.
 47. Zhu FP, Wu JS, Song YY, Yao CJ, Zhuang DX, Xu G, *et al.* Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: A prospective cohort study. *Neurosurgery* 2012;71:1170-83.
 48. Klinger. Development of the macroscopic preparation of the brain through the process of freezing. *Swiss Arch Neurol Neurosurg Psychiatry* 1935;36:247-56.
 49. Anderson AT, Van Houten EE, McGarry MD, Paulsen KD, Holtrop JL, Sutton BP, *et al.* Observation of direction-dependent mechanical properties in the human brain with multi-excitation MR elastography. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;59:538-46.

3. ACUTE CHANGES IN DIFFUSSION (...) 2021



www.surgicalneurologyint.com



Surgical Neurology International

Editor-in-Chief: Nancy E. Epstein, MD, Clinical Professor of Neurological Surgery, School of Medicine, State U. of NY at Stony Brook.

SNI: Neuro-Oncology

Editor

Mitsutoshi Nakada, MD
Kanazawa University, Ishikawa, Japan

SNI
Open Access

Original Article

Acute changes in diffusion tensor-derived metrics and its correlation with the motor outcome in gliomas adjacent to the corticospinal tract

Santiago Cepeda¹, Sergio García-García¹, Ignacio Arrese¹, María Velasco-Casares², Rosario Sarabia¹

Departments of ¹Neurosurgery, ²Radiology, University Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain.

E-mail: *Santiago Cepeda - cepeda_santiago@hotmail.com; Sergio García-García - segarciagarc@saludcastillayleon.es;

Ignacio Arrese - iarreser@saludcastillayleon.es; María Velasco-Casares - mvelascoca@saludcastillayleon.es; Rosario Sarabia - rsarabia@saludcastillayleon.es



*Corresponding author:

Santiago Cepeda,
Department of Neurosurgery,
University Hospital Río
Hortega, Valladolid, Spain.

cepeda_santiago@hotmail.com

Received : 02 December 2020

Accepted : 14 January 2021

Published : 10 February 2021

DOI

10.25259/SNI_862_2020

Quick Response Code:



ABSTRACT

Background: This study involves analysis of the relationship between variables obtained using diffusion tensor imaging (DTI) and motor outcome in gliomas adjacent to the corticospinal tract (CST).

Methods: Histologically confirmed glioma patients who were to undergo surgery between January 2018 and December 2019 were prospectively enrolled. All patients had a preoperative magnetic resonance imaging (MRI) study that included DTI, a tumor 2 cm or less from the CST, and postsurgical control within 48 h. Patients with MRI that was performed at other center, tumors with primary and premotor cortex invasion, postsurgical complications directly affecting motor outcome and tumor progression <6 months were excluded in the study. In pre- and post-surgical MRI, we measured the following DTI-derived metrics: fractional anisotropy (FA), mean diffusivity, axial diffusivity, and radial diffusivity of the entire CST and peritumoral CST regions and in the contralateral hemisphere. The motor outcome was assessed at 1, 3, and 6 months using the Medical Research Council scale.

Results: Eleven patients were analyzed, and six corresponded to high-grade gliomas and five to low-grade gliomas. Four patients had previous motor impairment and seven patients had postsurgical motor deficits (four transient and three permanent). An FA ratio of 0.8 between peritumoral CST regions and the contralateral hemisphere was found to be the cutoff, and lower values were obtained in patients with permanent motor deficits.

Conclusion: Quantitative analysis of DTI that was performed in the immediate postsurgery period can provide valuable information about the motor prognosis after surgery for gliomas near the CST.

Keywords: Corticospinal tract, Diffusion tensor imaging, Fiber tracking, Glioma, Motor outcome

INTRODUCTION

Gliomas are neoplasms that are characterized by their ability to extend through white matter (WM) tracts compromising structures that are involved in movement, language, and cognition. Gliomas located near the corticospinal tract (CST) are a surgical challenge because of the proximity between the borders of the resection and important structures that may lead to neurosurgical deficits. Surgery on these tumors has reached a high level of technological complexity, using tools such as intraoperative fluorescence, neuronavigation, and neurophysiological monitoring.^[8,33,37]

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

©2020 Published by Scientific Scholar on behalf of Surgical Neurology International

The motor cortex is divided into the primary motor cortex, premotor cortex, cingulate motor area, and supplementary motor area. The CST is the main pathway that is involved in voluntary movement control. Pyramidal neurons of the primary motor cortex form the CST, which also receives fibers from the accessory motor areas, and from the parietal/somatosensory cortex.^[11]

Diffusion tensor imaging (DTI) is a non-invasive magnetic resonance imaging (MRI) technique that measures the anisotropic diffusion of water molecules. WM tractography, which is also known as fiber tracking, allows a three-dimensional visualization of WM tracts. In addition, the architecture and integrity of WM fascicles can be assessed using a mathematical model that is composed of eigenvalues (λ) and eigenvectors (ϵ) by which the displacement of the water molecule signal within a voxel is characterized.^[13-5,15,27,28,32] In addition, quantitative information on DTI can be used to assess the degree of invasion or infiltration of the WM^[16,21] and the CST.^[20,45] The quantitative analysis of DTI through its derived metrics may reflect the effects of the tumor on the surrounding WM, allowing, for example, analysis of how gliomas change the microstructural integrity of the main WM tracts. In the WM, water molecules diffuse more rapidly along the fibers and more slowly perpendicular to them, which is called anisotropic diffusion.^[31] The following four coefficients or scalars can be extracted from the DTI: axial diffusivity (AD), which represents the diffusivity along the direction of dominant diffusion, radial diffusivity (RD), which represents the average diffusivity perpendicular to the first eigenvector, mean diffusivity (MD), which describes the magnitude of the diffusion, and fractional anisotropy (FA), which describes the degree of anisotropy. These metrics provide information about the state of the WM tracts and may also suggest specific types of neuronal damage such as axonal injury, demyelination, inflammation, or necrosis.^[2,10,13,24,30,39]

Several publications have studied the acute diffusivity changes in WM and selected regions of the CST in patients early after a stroke. A relationship between decreased anisotropic diffusivity and worse motor outcome has been described.^[17,18,35,44]

For brain tumors, there are few studies that use DTI as a prognostic tool for motor function.^[23,49] To the best of our knowledge, this is the first study that aims to quantitatively analyze the DTI information that was obtained in the immediate postsurgical period (within 48 h). The objective is to find a correlation with the motor outcome in surgical excised gliomas. The secondary objective is to establish a cutoff point based on the tensor metrics that allow identification of patients who will develop a permanent postsurgical motor deficit.

MATERIALS AND METHODS

We prospectively enrolled histologically confirmed glioma patients who were to undergo surgery in our department between January 2018 and December 2019. All patients had a preoperative MRI study that included DTI. We included patients in whom the tumor was located 2 cm or less from the CST and who had postsurgical MRI control within 48 h. The surgeries were performed in a standardized manner using microsurgical techniques, neuronavigation, neurophysiological monitoring, and intraoperative ultrasound.

We excluded patients with MRI that was performed at other centers, tumors that invaded the primary motor cortex, supplementary motor area, and premotor cortex, and patients who had postsurgical complications with a direct impact on motor outcome (hematomas or ischemia). Stereotactic biopsies and patients with tumor progression for <6 months that were demonstrated in control MRI studies were also excluded from the study.

The clinical and radiological variables are summarized in [Table 1]. Motor function was assessed using the Medical Research Council (MRC) scale, with scores ranging from 0 to 5.^[6] Using this scale, the presence or absence of pre- and post-surgical motor deficits was determined. In the postsurgical period, patients were assessed in the 1st week, at 1–3 and 6 months. A permanent deficit was defined as a deficit that persisted for 3 months after surgery.

Image acquisition protocol

All subjects were scanned using a 1.5 T MRI scanner (Signa HDxt; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). DTI data were acquired using a single shot echo-planar imaging sequence (TE, 96 ms; TR, 13675 ms; field of view, 256 × 256 mm; matrix size, 128 × 128; voxel size, 1.015 × 1.015 × 3 mm). The diffusion-weighting gradient was applied in 25 isotropically distributed directions using a b value of 1000 s/mm². Fifty gapless slices were obtained to cover the whole brain, with a thickness of 3 mm. The total DTI acquisition time was approximately 4 min. The b-table was checked by an automatic quality control routine to ensure its accuracy.^[38] Conventional MR sequences T1, T2-weighted imaging, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), and specific neuronavigation images were also acquired.

Imaging analysis and fiber tracking

Fiber tracking was performed with a deterministic algorithm using DSI Studio (dsi-studio.labsolver.org).^[47] We used a FA threshold of 0.15, angulation threshold of 50°, and minimum fiber length of 50 mm. Diffusion coefficient (FA, MD, AD, and RD) maps were automatically obtained for each patient.

CST was reconstructed using the regions of interest (ROIs) that were located at the midbrain, posterior limb of internal capsule, and primary motor cortex [Figure 1].^[43] Using manual tools, fibers that were not anatomically related to the tract were removed (contralateral hemisphere, cerebellum,

or thalamus). Volumetric tools (Elements [Brainlab AG, Feldkirchen, Germany]) were used to calculate tumor volume based on preoperative MRI. The minimum distance between the CST and the tumor was measured. In all cases, the contralateral CST was reconstructed after ensuring that there were no alterations in the hemisphere contralateral to the lesion. Using the color map and coregistered T1 and T2-FLAIR images, ROIs (diameter = 8 mm) were drawn in the region of the CST that was closest to the tumor and its mirror image in the healthy hemisphere [Figure 2]. The different metrics derived from the tensor were obtained for the entire CST and the peritumoral regions of the ipsilateral and contralateral tract. We also calculated their ratio, as follows: ipsilateral (affected)/contralateral (healthy).

Table 1: Patient characteristics.

Variable	n
Age	49.82±14.34
Sex	
Female	5 (45.5%)
Male	6 (55.5%)
Preoperative KPS (IQR)	80 (20)
Histopathology	
High-grade gliomas	
Glioblastoma	5 (45.5%)
Anaplastic astrocytoma Grade III	1 (9.1%)
Low-grade gliomas	
Astrocytoma Grade II	1 (9.1%)
Oligodendroglioma Grade II	4 (36.4%)
Tumor location	
Frontal	7 (63.6%)
Parietal	1 (9.1%)
Temporal	1 (9.1%)
Insular	2 (18.2%)
Initial volume (cm ³)	43.32±33.01
Type of resection	
PR	2 (18.2%)
STR	2 (18.2%)
GTR	7 (63.6%)
CST compromise	
None	4 (36.4%)
Displaced	4 (36.4%)
Infiltrated/Disrupted	3 (27.3%)
Days between preoperative MRI and surgery (IQR)	1 (6)
Preoperative motor score (MCR)	
Upper limb	
3	1 (9.1%)
5	10 (90.9%)
Lower limb	
4	3 (27.3%)
5	8 (72.7%)
Postoperative motor score (MCR) at 6 th month	
Upper limb	
3	1 (9.1%)
4	2 (18.2%)
5	8 (72.7%)
Lower limb	
0	1 (9.1%)
3	1 (9.1%)
4	1 (9.1%)
5	8 (9.1%)

Values are expressed as the mean±standard deviation or as the frequency (%). KPS: Karnofsky Performance Score, MRC: Medical Research Council, IQR: Interquartile range, CST: Corticospinal tract, PR: Partial resection, STR: Subtotal resection, GTR: Gross total resection

Statistical analysis

A normality test was applied to the sample using the Shapiro–Wilk test. Variables that were derived from the tensor had a non-normal distribution. The DTI values were compared with the presence of a preoperative deficit using the Wilcoxon–Mann–Whitney test, calculating the *U* statistic and the effect size with the *r* coefficient. The postsurgical motor status that was represented by the categories “no deficit,” “transient deficit,” and “permanent deficit” was compared with the tensor metrics using the Kruskal–Wallis test, using the epsilon squared (ϵ^2) coefficient as a measure of the effect size. A *post hoc* study was also performed using the Holm correction and the Wilcoxon rank-sum test.

The medians of the tensor values were also analyzed according to the presence or absence of motor impairment, comparing the ipsilateral to the contralateral values in both pre- and post-operative MRI. Thus, we used the Wilcoxon signed-rank test. All statistical analyses were performed in R version 3.5.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

During the study period, 53 patients with histologically confirmed glioma underwent surgical resection. Fourteen patients met the criteria of proximity to the CST. Three patients were excluded because of motor/premotor cortex invasion, postsurgical primary motor cortex infarction, or DTI performed at another center. Thus, 11 patients met the selection criteria and were included in the analysis.

Six (55.5%) patients were men and five (45.5%) patients were women. The mean age was 49.82 ± 14.34 years, the median presurgical Karnofsky performance scale (KPS) was 80 (20). Six were high-grade and five were low-grade gliomas. The mean initial volume was 43.32 ± 33.1 cm³. Four patients presented a presurgical motor deficit and the motor balance is summarized in [Table 1]. Three patients who presented a

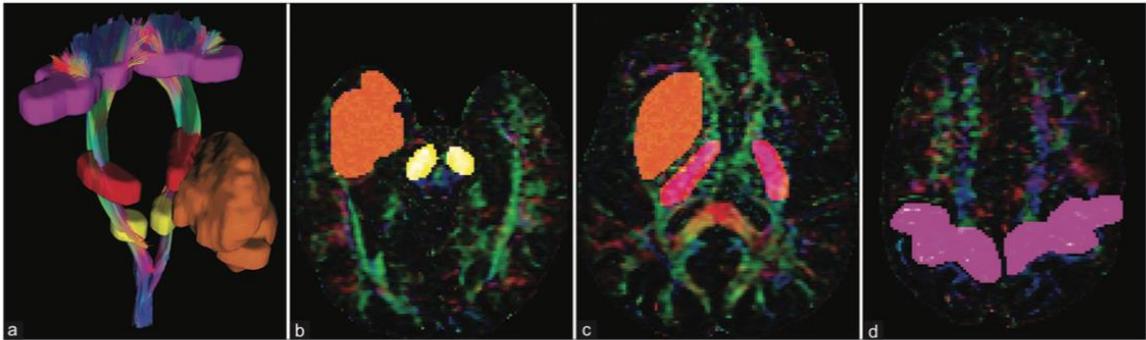


Fig 1: Example of the methodology used for fiber tracking. (a) Three-dimensional visualization of CST tracts (ipsitumoral and healthy) along with the tumor and regions of interest (ROIs) that were used. Axial slices of diffusion tensor imaging-based color map showing ROI for the midbrain (b), posterior limb of internal capsule (c), and primary motor cortex (d).

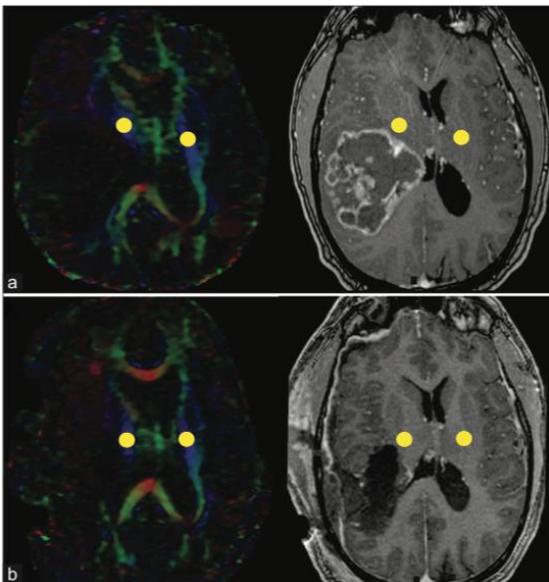


Fig 2: Illustrative case showing the methodology that was used to determine the peritumoral corticospinal tract (CST) region. (a) Preoperative diffusion tensor imaging (DTI) color map (left) and T1-weighted postcontrast (right) axial images showing a high grade glioma adjacent to CST. ROI is placed over the area corresponding to the CST, as determined by the color fiber direction. A second ROI is placed in the contralateral hemisphere. (b) Postoperative DTI color map (left) and T1-weighted postcontrast (right) axial images. The ipsilateral ROI is placed in the CST region that is adjacent to the postsurgical cavity; a second ROI is placed in the contralateral CST region in the healthy hemisphere.

previous deficit showed worsening of their motor balance postoperatively [Figure 3], and one of the patients with a previous deficit improved after the intervention. In four patients, new postsurgical deficits were observed, and all of

them were transient motor deficits. Significant alterations were observed during intraoperative neurophysiological monitoring in three patients (27.7%), with a reduction in MEP amplitude. Two of these patients had a permanent motor deficit. The third patient with a permanent motor deficit did not register alterations during neurophysiological monitoring, presumably due to a technical failure.

The presence of a permanent motor deficit was not correlated with the clinical or radiological variables including initial tumor volume, extent of resection, and distance to the CST. Although the three patients with a permanent deficit corresponded to high-grade gliomas, this relationship did not reach statistical significance. [Supplementary Table 1] shows descriptive statistics for the pre- and post-operative DTI values in the overall study sample.

Quantitative analysis of the tensor metrics is summarized in [Supplementary Tables 2 and 3]. In patients without motor impairment, there were no differences between the overall CST values on the affected and contralateral sides in the pre- and post-surgical studies. However, in the peritumoral regions, the values of FA, MD, and RD were significantly different in patients who had a motor deficit.

[Supplementary Table 4] shows the relationship between the tensor values and the presence of a preoperative deficit. The peritumoral regions and their ratio exhibited significantly lower FA values in cases of deficit, while the MD and RD values were higher.

The results of the postoperative DTI and motor outcome analyses are shown in [Table 2] and [Figure 4]. There were differences between the MD values of overall CST between the groups ($H= 6.96$, $df= 2$, $P = 0.031$, $\epsilon^2 = 0.70$), and the difference between the groups with non-deficit and permanent deficit was statistically significant ($Z = 2.42$, $P = 0.047$, $r = 0.66$). In the peritumoral regions, there were differences between the values of FA, MD, and RD. For

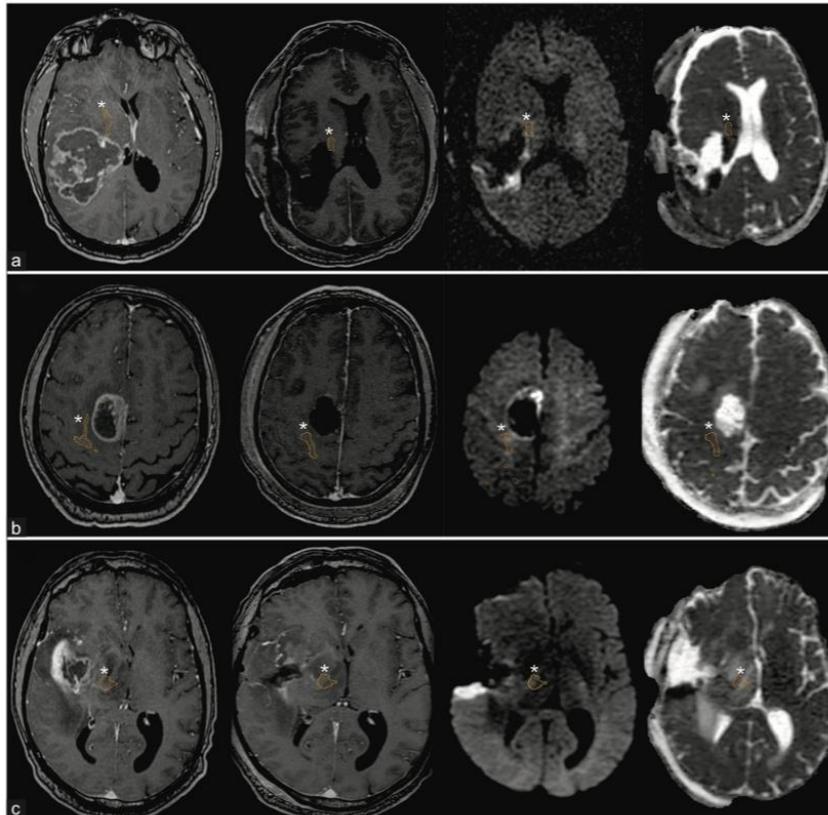


Figure 3: Illustrative cases of permanent motor deficits. From left to right: preoperative T1-weighted postcontrast and postoperative images: T1-weighted postcontrast, diffusion-weighted imaging (DWI), and apparent diffusion coefficient (ADC) map. The location of the pyramidal tract that was determined by fiber tracking is also shown (white asterisk). (a) A 53-year-old man with a parieto-temporal glioblastoma; (b) a 65-year-old man with a right frontal glioblastoma; and (c) a 54-year-old man with a right temporo-insular glioblastoma.

the ratios, only the rFA showed a significantly different distribution ($H = 7.48$, $df = 2$, $P = 0.24$, $\epsilon^2 = 0.75$), and this difference was statistically significant between the cohorts with and without permanent deficit ($Z = 2.65$, $P < 0.001$, $r = 0.80$). Although the median values for the FA ratio in patients with permanent motor deficits were lower (0.77) compared to patients with transient deficits (0.88), these differences did not reach statistical significance ($P = 0.331$).

A cutoff based on the receiver operating characteristic curves was calculated, establishing a threshold value of 0.8 for the rFA, and thus, lower values are related to the presence of a permanent motor deficit in our series [Supplementary Table 5 and Figure 5].

DISCUSSION

In the present study, we implemented DTI quantitatively to elucidate the relationship between the clinical outcome

and this radiological-derived information. Among the main findings of this investigation, patients who presented a postsurgical motor deficit had lower FA and higher MD and RD values compared to patients who did not show any deficit.

Among the strengths of our study, our results rely on DTI studies that were performed within the first 48 postoperative h. In addition, the analysis and image processing focus on the CST regions that are adjacent to the tumor and surgical cavity, and these areas are susceptible to postsurgical changes. Qualitative representation of the variable of interest (motor outcome) simplifies the analysis and its interpretation.

We established an objective definition of the tumor's proximity to the CST based on previous publications.^[26,34] We discarded cases that may bias the analysis of the results, such as tumors that had invaded the motor and premotor cortex, because the damage in these areas could lead to motor impairments that do not directly involve the CST.

Table 2: Univariate analysis between quantitative DTI-derived metrics and postoperative motor deficit.

Variable	DTI metric	Postoperative deficit		Kruskal-Wallis test			Post hoc Dunn test		Wilcoxon rank sum test				
		No (n=4)	Yes (n=4)	χ^2	P	df	ϵ^2	95% CI	Comparison (type of Motor deficit)	P (Holm)	Z	P	r
Overall CST	FA	0.60 (0.04)	0.57 (0.06)	3.55	0.169	-	0.36	0.08-0.85	NO-PERM	0.047	2.42	0.049	0.66
	MD	0.84 (0.02)	0.90 (0.03)	6.96	0.031	2	0.7	0.36-0.92	NO-TRANS PERM-TRANS	0.080 0.605			
Peritumoral CST region	AD	1.45 (0.05)	1.50 (0.05)	1.19	0.551	-	0.12	0.01-0.78					
	RD	0.54 (0.03)	0.62 (0.07)	5.86	0.053	2	0.59	0.25-0.91					
	FA	0.67 (0.07)	0.49 (0.01)	7	0.030	2	0.70	0.27-0.91	NO-PERM NO-TRANS PERM-TRANS	0.045 0.057 1	2.17	0.047	0.65
MD		0.75 (0.03)	0.99 (0.25)	6.54	0.038	2	0.65	0.26-0.89	NO-PERM NO-TRANS PERM-TRANS	0.033 0.075 0.961	2.12	0.047	0.64
	AD	1.38 (0.09)	1.62 (0.42)	2.1	0.351	-	0.21	0.02-0.86					
RD		0.43 (0.02)	0.68 (0.16)	7.1	0.029	2	0.71	0.30-0.92					
	rFA	0.98 (0.03)	0.92 (0.07)	5.21	0.070	-	0.53	0.15-0.92					
Ratio ipsilateral/contralateral	rMD	1.05 (0.04)	1.04 (0.07)	1.53	0.466	-	0.15	0.01-0.86					
	rAD	1.02 (0.03)	0.98 (0.04)	3.45	0.178	-	0.35	0.04-0.84					
Overall CST	rRD	1.08 (0.07)	1.10 (0.13)	2.27	0.322	-	0.23	0.02-0.9					
	rFA	1.02 (0.10)	0.88 (0.17)	7.48	0.024	2	0.75	0.41-0.92	NO-PERM NO-TRANS PERM-TRANS	0.024 0.139 0.331	2.65	<0.001	0.80
Ratio Ipsilateral/Contralateral Peritumoral CST region	rMD	0.99 (0.14)	1.28 (0.26)	3.3	0.192	-	0.33	0.02-0.86					
	rAD	0.99 (0.15)	1.21 (0.20)	3.61	0.165	-	0.36	0.05-0.86					
rRD	1 (0.15)	1.38 (0.34)	5.63	0.060	-	0.56	0.18-0.91						

Values are expressed as the median and IQR (interquartile range). CST: Corticospinal tract, PERM: Permanent, TRANS: Transient. DTI values are expressed in 10^{-3} mm²/s

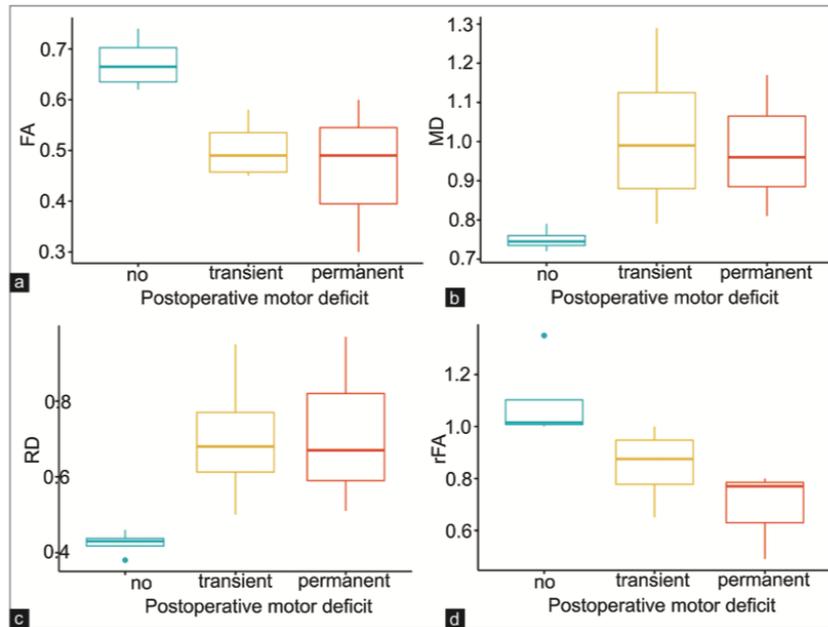


Figure 4: Box plots showing differences in the peritumoral diffusion tensor imaging-derived metrics according to the type of postoperative motor deficit. (a) Peritumoral fractional anisotropy (FA); (b) peritumoral mean diffusivity; (c) peritumoral radial diffusivity; and (d) FA ratio (rFA; affected/unaffected).

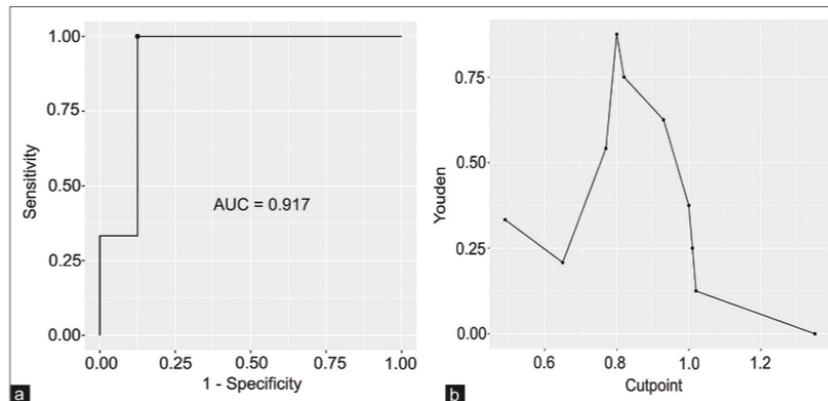


Figure 5: Graphic output of cutoff determination using the Youden index. (a) Metric values by the optimal criterion. (b) Cutoff point for peritumoral FA ratio (rFA; affected/unaffected). AUC: Area under the curve.

We emphasize the importance of standardizing MRI acquisition and postprocessing imaging, especially the time at which the postoperative control study is performed. Other studies that correlated MRI data with the motor outcome are based on preoperative studies^[9,14,19,40] that provide limited prognostic information. In our series, we also distinguished patients with transient postoperative motor deficits from those with permanent deficits.

The robustness of our methodology relies on the addition of a quantitative, comparative analysis based on data that were derived from pre and postoperative DTI. Most of previous studies had methodologies that often disregarded this important information. In a study by Laundre *et al.*,^[23] in which qualitative analysis of DTI was performed using late postsurgical images, the author found an association between normalization of the position and anisotropy of the CST with

a clinical improvement of postoperative motor function. In a study by Yuanzheng's *et al.*,^[49] intraoperative tractography was used, establishing the distance from the postsurgical cavity to the CST as a risk factor for the appearance of postoperative deficits, and the author did not use any quantitative parameters. Roberts *et al.*^[36] used the fiber density index as a measure of the number of fibers (NFs) that are measured in a transverse ROI of the tract, which provides a semi-quantitative study parameter, although it is not an absolute measure. Similarly, Ius *et al.*^[19] assessed the NF index, and they found significant differences between the ipsilesional and contralateral NF. In that series, a NF value <0.22 in the preoperative DTI study was correlated with a low probability of developing a transient postsurgical deficit. Yao *et al.*^[46] sought to determine the prognostic value of DTI in brainstem surgery using FA and ADC values and a laterality index. The consistency of those study methods can be improved because only seven of 14 patients had a postsurgical DTI, and none of them presented deficits postoperatively. Similarly, Abhinav *et al.*^[1] studied the relationship between the degree of muscular strength and the presurgical DTI metrics, and in his series of deep intracranial cavernous malformations, only nine of 18 patients underwent postoperative study.

In a study by Gao *et al.*,^[14] based on the preoperative DTI, the author performed his measurement on the posterior limb of the internal capsule, he used the absolute value of FA and the tumoral-to-healthy FA ratio, as well as the FDI and the FDI ratios. In this study, the authors found a positive correlation between muscular strength and rFA and between FDI and rFDI. However, it seems that the most important differences occur in the regions of the tract near the tumor. As shown by D'Souza *et al.*^[9] and Stadlbauer *et al.*,^[40-42] these changes mainly consist of a decrease in FA and an increase in MD with respect to the contralateral hemisphere. Other research in the field of stroke corroborates these trends.^[17,22,29,35]

In our series, the tensor metrics of the preoperative studies in which the entire CST is measured are similar for both the ipsilesional and contralateral healthy hemisphere. The values are similar to the series described by Cosottini *et al.*,^[7] Roberts *et al.*,^[36] and Stadlbauer *et al.*^[40] For the postoperative study, the only value of the entire CST that is significantly different between patients who do not have postoperative deficits and those with permanent deficits was the increase in MD (0.84 vs. 0.93×10^{-3} mm²/s, $P = 0.047$, $Z = 2.42$, $r = 0.66$).

The most important differences have been found when studying the CST regions that are adjacent to the tumor and the postsurgical cavity. We showed that in these areas, patients who presented with a postsurgical motor deficit had lower FA and higher values of MD and RD compared to patients who did not show any deficit. Doughty *et al.*^[12] showed that reduced FA is found in the first 3–4 days after a stroke only when the ROI was very close to the ischemic lesion, but not

when the ROI was further away, and because of Wallerian degeneration, it took time to become established.^[12]

For the ratio between peritumoral CST areas and the contralateral hemisphere, rFA was significantly lower in patients with permanent deficits. Through ROC curve analysis, the threshold we set in our series of 0.8 was related to a permanent postoperative motor deficit, and this threshold value was similar to that described in papers that assessed motor outcome in patients after a stroke,^[22,25,48] although the pathophysiological mechanisms could be different.

These regional variations of the CST can represent irreversible damage to the tract, which is also found in patients with transient deficits but with a different magnitude. Among the three patients with a permanent deficit in our series, all had a preoperative motor deficit, while the four patients with a new postoperative deficit presented peritumoral CST alterations. However, these values did not become significant for the group that did not present deficits. This suggests that alterations of the tensor metrics in this group may be related to surgical manipulation and displacement or decompression of the CST instead of structural damage, as would occur in patients with an irreversible deficit.

The study of early postsurgical DTI suggests that the presence of artifacts in the acquisition, the presence of blood, small areas of ischemia, or patient movements can make it difficult to reconstruct the pyramidal tract as well as the values that are derived from its analysis.

Our study has some limitations. These include a small study sample size; images acquired using a 1.5 T scanner, and the absence of long-term DTI controls that would allow us a longitudinal analysis of the tensor values and the motor outcomes.

Future studies should focus on validation of the present methodology and results with a larger prospective series. We believe that DTI can provide valuable prognostic information in glioma surgery near eloquent areas. Efforts should be directed toward the creation of predictive models based on DTI and clinical variables that allow identification of patients who have a high risk of permanent motor sequelae. However, if we can differentiate postsurgical alterations based on CST metrics, we can provide patients with transient deficits valuable information about its functional prognosis, potential recovery, and rehabilitation strategies. These image processing tools should evolve into user friendly software, and improvements in spatial resolution and tensor reconstruction techniques should help to overcome the current technical difficulties.

CONCLUSION

Quantitative DTI analysis that was performed in the immediate postsurgical period revealed changes in the CST area values near the tumor, which were consistently related

to the motor outcome in our series. Our results showed that the peritumor-to-healthy FA ratio in the CST allows discrimination between patients who will and will not develop a permanent postoperative deficit.

Acknowledgments

We thank all the members of the Radiology Department of our center for their support in carrying out this work.

Declaration of patient consent

Institutional Review Board permission obtained for the study.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Abhinav K, Nielsen TH, Singh R, Weng Y, Han SS, Iv M, et al. Utility of a quantitative approach using diffusion tensor imaging for prognostication regarding motor and functional outcomes in patients with surgically resected deep intracranial cavernous malformations. *Neurosurgery* 2019;86:665-75.
2. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007;4:316-29.
3. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. *In vivo* fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000;44:625-32.
4. Berman JL, Berger MS, Chung S, Nagarajan SS, Henry RG. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg* 2007;107:488-94.
5. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: A new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage* 2003;20:1601-8.
6. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. medical research council: Nerve injuries research committee. His majesty's stationery office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous. *Brain* 2010;133:2838-44.
7. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, Lazzarotti G, Michelassi MC, Del Corona A, et al. Diffusion-tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. *Radiology* 2005;237:258-64.
8. D'Andrea G, Angelini A, Romano A, di Lauro A, Sessa G, Bozzao A, et al. Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: Our protocol and series in BrainSUITE. *Neurosurg Rev* 2012;35:401-12; discussion 412.
9. D'Souza S, Ormond DR, Costabile J, Thompson JA. Fiber-tract localized diffusion coefficients highlight patterns of white matter disruption induced by proximity to glioma. *PLoS One* 2019;14:e0225323.
10. Davanian F, Faeghi F, Shahzadi S, Farshifar Z. Diffusion tensor imaging for glioma grading: Analysis of fiber density index. *Basic Clin Neurosci* 2017;8:13-8.
11. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology* 1990;40:332-9.
12. Doughty C, Wang J, Feng W, Hackney D, Pani E, Schlaug G. Detection and predictive value of fractional anisotropy changes of the corticospinal tract in the acute phase of a stroke. *Stroke* 2016;47:1520-6.
13. Field AS, Alexander AL, Wu YC, Hasan KM, Witwer B, Badie B. Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:555-62.
14. Gao B, Shen X, Shiroishi MS, Pang M, Li Z, Yu B, et al. A pilot study of pre-operative motor dysfunction from gliomas in the region of corticospinal tract: Evaluation with diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2017;12:e0182795.
15. Glenn OA, Henry RG, Berman JL, Chang PC, Miller SP, Vigneron DB, et al. DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:641-8.
16. Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, Ding XQ, Heese O, Fiehler J, et al. Low-grade and anaplastic gliomas: Differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2006;239:217-22.
17. Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, Hirai KK, Schaechter JD. Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:751-60.
18. Imura T, Nagasawa Y, Inagawa T, Imada N, Izumi H, Emoto K, et al. Prediction of motor outcomes and activities of daily living function using diffusion tensor tractography in acute hemiparetic stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1383-6.
19. Ius T, Turella L, Pauleto G, Isola M, Maieron M, Sciacca G, et al. Quantitative diffusion tensor imaging analysis of low-grade gliomas: From preclinical application to patient care. *World Neurosurg* 2017;97:333-43.
20. Jeong JW, Lee J, Kamson DO, Chugani HT, Juhász C. Detection of hand and leg motor tract injury using novel diffusion tensor MRI tractography in children with central motor dysfunction. *Magn Reson Imaging* 2015;33:895-902.
21. Kallenberg K, Goldmann T, Menke J, Strik H, Bock HC, Stockhammer F, et al. Glioma infiltration of the corpus callosum: Early signs detected by DTI. *J Neurooncol* 2013;112:217-22.
22. Kusano Y, Seguchi T, Horiuchi T, Kakizawa Y, Kobayashi T, Tanaka Y, et al. Prediction of functional outcome in acute cerebral hemorrhage using diffusion tensor imaging at 3T: A prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1561-5.
23. Laundre BJ, Jellison BJ, Badie B, Alexander AL, Field AS. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract before and after mass resection as correlated with clinical motor findings: Preliminary data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:791-6.

24. Ma L, Song ZJ. Differentiation between low-grade and high-grade glioma using combined diffusion tensor imaging metrics. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:2489-95.
25. Maeda T, Ishizaki K, Yura S. Can diffusion tensor imaging predict the functional outcome of supra-tentorial stroke? *No To Shinkei* 2005;57:27-32.
26. Maesawa S, Fujii M, Nakahara N, Watanabe T, Wakabayashi T, Yoshida J. Intraoperative tractography and motor evoked potential (MEP) monitoring in surgery for gliomas around the corticospinal tract. *World Neurosurg* 2010;74:153-61.
27. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265-9.
28. Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Fredericksen K, et al. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med* 2002;47:215-23.
29. Moulton E, Magno S, Valabregue R, Amor-Sahli M, Pires C, Lehericy S, et al. Acute diffusivity biomarkers for prediction of motor and language outcome in mild-to-severe stroke patients. *Stroke* 2019;50:2050-6.
30. Moura LM, Luccas R, de Paiva JP, Amaro E, Leemans A, Leite CC, et al. Diffusion tensor imaging biomarkers to predict motor outcomes in stroke: A narrative review. *Front Neurol* 2019;10:445.
31. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:632-41.
32. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *Neuroimage* 2006;30:1219-29.
33. Noell S, Feigl GC, Naros G, Barking S, Tatagiba M, Ritz R. Experiences in surgery of primary malignant brain tumours in the primary sensori-motor cortex practical recommendations and results of a single institution. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;136:41-50.
34. Plans G, Fernández-Conejero I, Rifà-Ros X, Fernández-Coello A, Rosselló A, Gabarrós A. Evaluation of the high-frequency monopolar stimulation technique for mapping and monitoring the corticospinal tract in patients with supratentorial gliomas. A proposal for intraoperative management based on neurophysiological data analysis in a series of 92 patients. *Neurosurgery* 2017;81:585-94.
35. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Prados F, Remollo S, et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:857-63.
36. Roberts TPL, Liu F, Kassner A, Mori S, Guha A. Fiber density index correlates with reduced fractional anisotropy in white matter of patients with glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2183-6.
37. Rossetto M, Ciccarino P, Lombardi G, Rolma G, Cecchin D, Puppa AD. Surgery on motor area metastasis. *Neurosurg Rev* 2016;39:71-7; discussion 77-8.
38. Schilling KG, Gao Y, Li M, Wu TL, Blaber J, Landman BA, et al. Functional tractography of white matter by high angular resolution functional-correlation imaging (HARFI). *Magn Reson Med* 2019;81:2011-24.
39. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:520-7.
40. Stadlbauer A, Nimsky C, Gruber S, Moser E, Hammen T, Engelhorn T, et al. Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: A quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:462-9.
41. Stadlbauer A, Hammen T, Grummich P, Buchfelder M, Kuwert T, Dorfler A, et al. Classification of peritumoral fiber tract alterations in gliomas using metabolic and structural neuroimaging. *J Nucl Med* 2011;52:1227-34.
42. Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, Salomonowitz E, Hammen T, Buchfelder M, et al. Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *Neuroimage* 2007;34:949-56.
43. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage* 2007;36:630-44.
44. Wang DM, Li J, Liu JR, Hu HY. Diffusion tensor imaging predicts long-term motor functional outcome in patients with acute supratentorial intracranial hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:199-205.
45. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, Deshmukh P, Houghton V, Field A, et al. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg* 2002;97:568-75.
46. Yao Y, Ulrich NH, Guggenberger R, Alzarhani YA, Bertalanffy H, Kollias SS. Quantification of corticospinal tracts with diffusion tensor imaging in brainstem surgery: Prognostic value in 14 consecutive cases at 3T magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2015;83:1006-14.
47. Yeh FC, Verstynen TD, Wang Y, Fernández-Miranda JC, Tseng WY. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS One* 2013;8:e80713.
48. Yoshioka H, Horikoshi T, Aoki S, Hori M, Ishigame K, Uchida M, et al. Diffusion tensor tractography predicts motor functional outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:97-103; discussion 103.
49. Yuanzheng H, Lichao M, Xiaolei C, Bainan X. Functional outcome of surgery for glioma directly adjacent to pyramidal tract depicted by diffusion-tensor based fiber tracking. *Turk Neurosurg* 2015;25:438-45.

How to cite this article: Cepeda S, García-García S, Arrese I, Velasco-Casares M, Sarabia R. Acute changes in diffusion tensor-derived metrics and its correlation with the motor outcome in gliomas adjacent to the corticospinal tract. *Surg Neurol Int* 2021;12:51.

SUPPLEMENTARY TABLES

Supplementary Table 1: Descriptive statistics of quantitative DTI-derived metrics.

Variable	DTI metric	Preoperative			Postoperative		
		Median	IQR	CI 95%	Median	IQR	CI 95%
Overall CST Ipsilateral	FA	0.56	0.04	0.53–0.58	0.57	0.04	0.54–0.6
	MD	0.88	0.12	0.82–0.96	0.9	0.06	0.84–0.93
	AD	1.47	0.14	1.39–1.58	1.49	0.07	1.44–1.52
	RD	0.6	0.11	0.54–0.65	0.59	0.09	0.54–0.64
Overall CST contralateral	FA	0.56	0.03	0.55–0.58	0.58	0.07	0.55–0.63
	MD	0.88	0.07	0.85–0.92	0.87	0.08	0.83–0.93
	AD	1.47	0.09	1.43–1.54	1.48	0.1	1.41–1.51
	RD	0.59	0.09	0.58–0.64	0.58	0.1	0.51–0.62
Peritumoral	FA	0.44	0.28	0.33–0.65	0.58	0.16	0.46–0.64
	MD	0.95	0.37	0.68–1.16	0.81	0.25	0.75–1.07
	AD	1.47	0.24	1.33–1.71	1.44	0.22	1.37–1.61
	RD	0.73	0.44	0.39–0.87	0.51	0.25	0.43–0.71
Healthy CST region	FA	0.64	0.20	0.51–0.74	0.61	0.12	0.56–0.69
	MD	0.72	0.06	0.70–0.76	0.77	0.05	0.74–0.80
	AD	1.31	0.29	1.11–1.46	1.39	0.13	1.31–1.46
	RD	0.44	0.17	0.34–0.53	0.44	0.08	0.41–0.51
Ratio ipsilateral/contralateral	rFA	0.97	0.06	0.95–1.04	0.98	0.07	0.94–1.02
Overall CST	rMD	1.01	0.05	0.95–1.02	1.03	0.05	1–1.05
	rAD	1	0.02	0.99–1.01	1.01	0.05	0.97–1.03
	rRD	1.02	0.09	0.9–1.03	1.08	0.12	0.97–1.09
Ratio	rFA	0.92	0.27	0.71–0.99	0.93	0.22	0.77–1.01
Ipsilateral/Contralateral	rMD	1.34	0.51	1–1.59	1.19	0.29	1.01–1.34
Peritumoral CST region	rAD	1.12	0.29	0.96–1.34	1.05	0.02	0.94–1.24
	rRD	1.45	0.64	1.08–1.78	1.37	0.58	0.98–1.59

IQR: Interquartile range, CST: Corticospinal tract. DTI values are expressed in 10^{-3} mm²/s

Supplementary Table 2: Quantitative analysis of preoperative DTI.

Variable	DTI metric	Whole sample (n=11)						Motor deficit					
		No (n=7)			Yes (n=4)			No (n=7)			Yes (n=4)		
		Ipsilateral	Contralateral	W	P	Ipsilateral	Contralateral	W	P	Ipsilateral	Contralateral	W	P
Overall CST	FA	0.56 (0.04)	0.56 (0.03)	43	0.259	0.56 (0.03)	0.57 (0.03)	21.5	0.747	0.53 (0.01)	0.56 (0.02)	3	0.180
	MD	0.88 (0.12)	0.88 (0.07)	64	0.843	0.92 (0.11)	0.92 (0.05)	22.5	0.847	0.88 (0.05)	0.86 (0.03)	12.5	0.240
	AD	1.47 (0.14)	1.47 (0.09)	58.5	0.921	1.48 (0.12)	1.49 (0.07)	20.5	.654	1.43 (0.07)	1.43 (0.02)	8	1
	RD	0.6 (0.11)	0.59 (0.09)	66	0.742	0.64 (0.11)	0.62 (0.06)	23	0.898	0.6 (0.04)	0.58 (0.03)	13	0.189
Peritumoral CST region	FA	0.44 (0.28)	0.64 (0.20)	32	0.066	0.64 (0.25)	0.64 (0.22)	20	0.609	0.34 (0.11)	0.63 (0.12)	0	0.029
	MD	0.95 (0.37)	0.72 (0.06)	89	0.065	0.81 (0.27)	0.72 (0.04)	29	0.607	1.18 (0.23)	0.73 (0.06)	16	0.027
	AD	1.47 (0.24)	1.31 (0.29)	93	0.034	1.43 (0.18)	1.31 (0.22)	34	0.249	1.62 (0.2)	1.34 (0.3)	14	0.114
	RD	0.73 (0.44)	0.44 (0.17)	92	0.042	0.46 (0.36)	0.44 (0.19)	26.5	0.443	0.96 (0.42)	0.43 (0.06)	16	0.023

Values are expressed as the median and IQR (interquartile range). CST: Corticospinal tract. DTI values are expressed in 10⁻³ mm²/s

Supplementary Table 3: Quantitative analysis of postoperative DTI.

Variable	DTI metric	Whole sample (n=11)						Motor deficit					
		No (n=4)			Yes (n=7)			No (n=4)			Yes (n=7)		
		Ipsilateral	Contralateral	W	P	Ipsilateral	Contralateral	W	P	Ipsilateral	Contralateral	W	P
Overall CST	FA	0.57 (0.05)	0.58 (0.07)	51.5	0.575	0.60 (0.04)	0.61 (0.07)	7	0.884	0.55 (0.05)	0.56 (0.07)	19	0.522
	MD	0.90 (0.06)	0.87 (0.08)	72	0.468	0.84 (0.02)	0.82 (0.05)	11	0.465	0.9 (0.04)	0.88 (0.07)	33.5	0.272
	AD	1.49 (0.07)	1.48 (0.10)	63	0.895	1.45 (0.05)	1.44 (0.08)	8.5	1	1.5 (0.04)	1.51 (0.09)	22	0.797
	RD	0.59 (0.09)	0.58 (0.10)	72.5	0.448	0.54 (0.03)	0.52 (0.07)	9	0.884	0.64 (0.03)	0.62 (0.08)	32	0.368
Peritumoral CST region	FA	0.58 (0.16)	0.61 (0.12)	41	0.211	0.67 (0.07)	0.66 (0.11)	9.5	0.772	0.49 (0.10)	0.61 (0.08)	5.5	0.018
	MD	0.81 (0.25)	0.77 (0.05)	87	0.087	0.75 (0.03)	0.76 (0.08)	7.5	1	0.96 (0.26)	0.78 (0.03)	46.5	0.008
	AD	1.44 (0.22)	1.39 (0.13)	78	0.264	1.38 (0.09)	1.36 (0.08)	8	1	1.54 (0.27)	1.4 (0.10)	36	0.159
	RD	0.51 (0.25)	0.44 (0.08)	88.5	0.070	0.43 (0.02)	0.43 (0.09)	8	1	0.67 (0.25)	0.47 (0.07)	45.5	0.006

Values are expressed as the median and IQR (interquartile range). CST: Corticospinal tract. DTI values are expressed in 10⁻³ mm²/s

Supplementary Table 4: Univariate analysis between quantitative DTI-derived metrics and preoperative motor deficit.

Variable	DTI metric	Preoperative deficit		Wilcoxon-Mann-Whitney Test			
		No (n=7)	Yes (n=4)	U	Z	P	r
Overall CST	FA	0.56 (0.03)	0.53 (0.01)	5	1.36	0.212	0.41
	MD	0.92 (0.11)	0.88 (0.05)	13	0.29	0.833	0.09
	AD	1.48 (0.12)	1.43 (0.07)	11	0.57	0.618	0.17
	RD	0.64 (0.11)	0.6 (0.04)	12	0.29	0.830	0.09
Peritumoral CST region	FA	0.64 (0.25)	0.34 (0.11)	3	2.08	0.042	0.63
	MD	0.81 (0.27)	1.18 (0.23)	26	2.28	0.018	0.69
	AD	1.43 (0.18)	1.62 (0.2)	23	1.7	0.109	0.51
	RD	0.46 (0.36)	0.96 (0.42)	26	2.27	0.02	0.68
Ratio Ipsilateral/Contralateral Overall CST	rFA	0.98 (0.04)	0.95 (0.06)	6	1.43	0.179	0.43
Overall CST	rMD	1 (0.04)	1.02 (0.09)	21	1.34	0.215	0.4
	rAD	1 (0.03)	1 (0.04)	16	0.48	0.673	0.15
	rRD	1 (0.09)	1.03 (0.15)	19	0.97	0.364	0.29
Ratio Ipsilateral/Contralateral Peritumoral CST region	rFA	0.97 (0.07)	0.56 (0.33)	1	2.46	0.012	0.74
Peritumoral CST region	rMD	1.08 (0.03)	1.6 (0.26)	26	2.27	0.024	0.68
	rAD	1.06 (0.3)	1.21 (0.12)	19	0.95	0.412	0.28
	rRD	1.16 (0.31)	2.44 (1.61)	28	2.65	0.006	0.8

Values are expressed as the median and IQR (interquartile range). CST: Corticospinal tract. DTI values are expressed in 10^{-3} mm²/s

Supplementary Table 5: Optimal cut-off based on DTI for permanent motor deficit.

Variable	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Optimal criterion	AUC
rFA Ipsilateral/Contralateral Peritumoral CST region	0.8	1	0.875	0.875	0.917

rFA: Fractional anisotropy ratio, AUC: Area under the curve

VI. RESULTADOS

CONTENIDOS

1. Simulación preoperatoria

- 1.1. Simulación de la transgresión de sustancia blanca en procedimientos endoscópicos
- 1.2. Validación de la técnica de simulación en procedimientos neuroquirúrgicos

2. Estudio tractográfico de procesos neuroquirúrgicos

- 2.1. Estudio mediante DTI de la integridad de la vía corticoespinal y la presencia de déficits motores en la cirugía de gliomas
- 2.2. Implicaciones clínicas y pronósticas de la tractografía en procedimientos neuroquirúrgicos

3. Estudio de regiones tumorales

Los resultados del primer apartado de la presente tesis se encuentran incluidos en los dos primeros artículos adjuntos. En primer lugar, se resumirán de forma somera los resultados de ambos trabajos publicados. A continuación, se expondrán de forma más exhaustiva los resultados del apartado que se refiere a la validación de la simulación. Posteriormente, se resumirán los resultados del tercer artículo, que cubre parte de la temática del segundo apartado. Finalmente, los resultados restantes del segundo apartado y de todo el tercer apartado, que no se encuentran comprendidos en ninguno de los anteriores artículos, se desarrollarán en detalle.

1. SIMULACIÓN PREOPERATORIA

1.1. SIMULACIÓN DE LA TRANSGRESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

El procedimiento se ejecutó con éxito en 20 hemisferios por trayectoria, para un total de 40 simulaciones.

En lo que respecta a la simulación que estudiaba la interacción de un endoscopio en una trayectoria Punto de Kocher-Foramen de Monro y los fascículos Cíngulo y Cuerpo Caloso se obtuvieron los siguientes resultados:

- Tiempo medio del procedimiento de simulación: 20.8 minutos por hemisferio.
- Porcentaje medio de fibras lesionadas:
 - Cuerpo Caloso: 16.4 % (rango 3.3- 37.1 %).
 - Cíngulo: 26.7 % (rango 0-73.4%).
- Porcentaje medio de volumen implicado
 - Cuerpo Caloso: 19.1 % (rango 4.2- 53.2 %).
 - Cíngulo: 33.1 % (rango 0-73.7%).
- El análisis cualitativo de las imágenes reveló que las regiones más frecuentemente lesionadas por el endoscopio en ambos fascículos eran, en una sección coronal, los dos cuadrantes externos.
- Ni en términos de volumen ni en número de fibras lesionadas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos hemisferios.

En cuanto a la simulación de una trayectoria endoscópica posteroanterior dirigida al asta temporal ipsilateral y su interacción con el fascículo frontooccipital inferior los resultados fueron:

- Tiempo medio del procedimiento de simulación: 11.5 minutos por hemisferio.
- Porcentaje medio de fibras lesionadas: 32 % (rango 12.4-70 %).
- Volumen medio de interacción: 1.1 cm³ (rango: 0.3–2.3 cm³)
- El análisis cualitativo de las imágenes demostraba que el cuadrante inferomedial de la sección coronal del fascículo era el lugar de interacción más frecuente.
- No se observaron diferencias significativas entre ambos hemisferios.

1.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SIMULACIÓN EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS

Se procesaron las RM pre y postoperatorias de un total de 29 pacientes que fueron sometidos a diversos procedimientos neuroquirúrgicos. Las patologías que motivaron las cirugías fueron las siguientes:

- Tumores cerebrales intrínsecos: 68.97% (20/29)
 - Gliomas de bajo grado: 35% (7/20)
 - Gliomas de alto grado: 65% (13/20)
- Metástasis cerebrales: 13.79% (4/29)
- Linfoma: 3.45% (1/29)
- Cavernomas cerebrales: 6.90% (2/29)
- Hidrocefalia. Ventriculostomía endoscópica: 6.90% (2/29)

La muestra estaba compuesta por un 52% de pacientes de sexo femenino con una edad media global de 51 años. Las formas de presentación más frecuentes fueron las alteraciones de la producción, comprensión o articulación del lenguaje (38%) y las crisis comiciales (27.5%). Los haces de fibras más frecuentemente afectados y, por tanto, los más estudiados, fueron el fascículo longitudinal inferior (31.1%) y el fascículo occipitofrontal inferior (24.1%). El resto de los fascículos estudiados fueron el cuerpo calloso (13.8%), el fascículo corticoespinal (13.8%), el cíngulo(10.3 %) y el fascículo arqueado (6.9%). La **tabla 2** resume los resultados del estudio tractográfico preoperatorio, simulado y postoperatorio.

ID	S	Edad	Loc	Clínica Inicial	Qx	Fascículo Sano. RM Preoperatoria			Fascículo Enfermo. RM preoperatoria			Enfermo Simulado. RM preoperatoria			Fascículo Enfermo. RM Postoperatoria						
						Tracto	Fibras	Long.	Vol.	Tracto	Fibras	Long.	Vol.	Tracto	Fibras	Long.	Vol.	Tracto	Fibras	Long.	Vol.
1	M	65	TI	Disfasia	RC	ILFD	1366	11.7	35888	ILFI	43	9.1	7627	ILFI	15	8.2	2630	ILFI	3	7.8	526
2	H	40	FD	Crisis	RST	IFOFI	420	15.1	12459	IFOFD	72	17.0	5067	IFOFD	70	16.3	4786	IFOFD	220	15.8	15042
3	H	38	TI	Crisis	RC	ILFD	369	11.3	13605	ILFI	195	11.2	10122	ILFI	190	12.2	9482	ILFI	210	13.5	10480
4	H	55	TD	Cefalea	RC	ILFI	1177	13.0	18388	ILFD	6	15.3	1389	ILFD	5	13.3	1147	ILFD	8	11.9	1836
5	M	49	PI	Crisis. Dislexia	BxA	ILFD	716	8.3	10462	ILFI	452	8.1	6480	ILFI	385	9.4	4749	ILFI	353	10.5	4355
6	M	24	TD	Hipoestesia facial	RC	ILFI	201	9.8	17405	ILFD	315	7.9	11581	ILFD	50	11.4	1738	ILFD	27	15.8	939
7	H	63	FI	Disartria	RC	CSTD	4259	12.0	34447	CSTI	4070	13.1	26045	CSTI	1332	11.5	5860	CSTI	1442	9.9	6344
8	M	36	IV	Psicosis	Bx End	CI	2671	9.1	24836	CD	2250	8.3	14125	CD	1143	9.5	4889	CD	1262	10.6	5398
9	H	52	PI	Dislexia	RC	FM	2701	9.7	32800	Fm	60	6.5	4283	Fm	55	5.5	3816	Fm	117	5.5	8117
10	H	67	TPsl	Disfasia	RC	IFOFD	1971	14.1	17595	IFOFI	823	15.0	15908	IFOFI	254	15.0	4402	IFOFI	119	14.9	2062
11	H	65	FPD	Crisis convulsiva	RC	CSTI	2009	9.4	26574	CSTD	1772	8.0	15631	CSTD	1455	9.8	9925	CSTD	1322	11.9	9017
12	M	66	TPD	Hemianopsia	RC	IFOFI	2539	10.1	20837	IFOFD	1384	8.8	13148	IFOFD	25	6.9	187	IFOFD	17	5.9	127
13	H	50	FI	Crisis	RST	ILFD	397	10.9	12007	ILFI	110	7.2	3457	ILFI	88	6.8	2590	ILFI	77	6.7	2266
14	H	52	FD	Crisis	RC	IFOFI	151	15.4	9128	IFOFD	3	14.1	627	IFOFD	3	13.9	621	IFOFD	5	13.9	1035
15	M	58	BIF	Crisis. Desorientacion	Bx	FM	419	6.6	18500	Fm	105	8.5	11813	Fm	105	6.1	11603	Fm	125	4.6	13813
16	H	31	Prt	Hidrocefalia	ETV	CI	500	12.2	7652	CD	94	10.1	11947	CD	93	9.7	11634	CD	94	9.7	11759
17	M	37	Pi	Cefalea	RP	CSTI	305	11.1	8101	CSTD	299	11.4	12077	CSTD	292	11.3	11210	CSTD	297	11.3	11402
18	M	22	FI	Cefalea	BxA	IFOFD	35	11.2	4794	IFOFI	21	13.0	3469	IFOFI	20	13.0	3264	IFOFI	22	13.2	3590
19	H	56	TI	Disfasia y hemiparesia	RST	FAD	403	14.5	8013	FAI	69	13.0	5327	FAI	68	12.8	5114	FAI	79	12.8	5941
20	M	66	FI	Disfasia y hemiparesia	RP	CSTD	3978	10.6	21269	CSTI	3329	11.7	15272	CSTI	1543	10.1	3992	CSTI	1313	9.5	3397
21	M	56	TI	Crisis. Afasia	RC	FAI	367	12.9	21812	FAI	104	14.3	7679	FAI	104	11.3	7471	FAI	128	9.0	9196
22	M	67	FD	Incidental	RST	IFOFI	1116	12.8	24769	IFOFD	2	11.5	1874	IFOFD	2	12.8	1870	IFOFD	6	15.1	5611
23	H	53	OD	Cefalea	BxA	IFOFI	1331	17.1	20783	IFOFD	393	16.1	14906	IFOFD	390	15.6	14012	IFOFD	415	15.3	14910
24	H	60	FI	Desorientación	RC	FM	2144	14.1	35568	Fm	3884	9.0	23798	Fm	1455	6.8	6005	Fm	1300	4.9	5365

25	H	31	H	Cefalea	ETV	C I	735	9.7	10378	C D	322	6.6	5397	C D	100	6.2	1476	C D	88	6.2	1299
26	M	61	BiF	Confusión	Bx	F m	456	9.9	12417	F M	487	7.0	15408	F M	460	6.8	13634	F M	485	6.6	14375
27	M	82	TI	Difasia	Bx A	ILF D	774	11.3	14773	ILF I	430	7.0	8748	ILF I	422	7.2	7741	ILF I	434	7.2	7961
28	M	34	Dif	Difasia y hemiparesia	Bx A	ILF D	869	11.1	13057	ILF I	741	7.7	13500	ILF I	634	7.1	10283	ILF I	657	6.5	10656
29	M	43	TI	Difasia	RC	ILF D	446	10.6	15109	ILF I	32	7.8	4484	ILF I	25	7.0	3453	ILF I	53	7.1	7320

Tabla 2. Resultados del estudio tractográfico empleado para contrastar la fiabilidad del método de simulación de la transgresión de sustancia blanca.

Abreviaturas: AF: Arcuate Fasciculus; Bx A: Biopsia abierta; Bx: Biopsia estereotáctica; C: Cíngulo; CST: Tracto corticoespinal; D: Derecho; Dif: Difuso; ETV: Ventriculostomía endoscópica; F: Frontal; F M: Fórceps mayor; F m: Fórceps menor; H: Hidrocefalia; I: Izquierdo; ID: Identificación; IFOF: Fascículo frontooccipital inferior; ILF: Fascículo longitudinal inferior; IV: Intraventricular; Long: Longitud media en cm; O: Occipital; P: Parietal; Ps: Posterior; Qx: Procedimiento quirúrgico; RC: Resección completa; RP: Resección parcial; RST: Resección subtotal; S: Sexo; T: Temporal; Vol: Volumen en mm3.

1.2.1. CONCORDANCIA DE LA SIMULACIÓN EN TÉRMINOS DE FIBRAS.

La **tabla 3** muestra las relaciones entre la tractografía postoperatoria y la estimación simulada realizada en la RM preoperatoria.

ID	Fascículo Afectado	Número de fibras			Simulación-Postoperatorio	
		Preoperatorio	Simulación	Postoperatorio	Diferencia	Media
1	ILF D	43	15	3	12	9
2	IFOF I	72	70	220	-150	145
3	ILF D	195	190	210	-20	200
4	ILF I	6	5	8	-3	65
5	ILF D	452	385	353	32	369
6	ILF I	315	50	27	23	385
7	CST D	4070	1332	1442	-110	1387
8	C I	2250	1143	1262	-119	1202.5
9	F M	60	55	117	-62	86
10	IFOF D	823	254	119	135	186.5
11	CST I	1772	1455	1322	133	1388.5
12	IFOF I	1384	25	17	8	21
13	ILF D	110	88	77	11	82.5
14	IFOF I	3	3	5	-2	4
15	F M	105	105	125	-20	115
16	C I	94	93	94	-1	93.5
17	CST I	299	292	297	-5	294.5
18	IFOF D	21	20	22	-2	21
19	FA D	69	68	79	-11	735
20	CST D	3329	1543	1313	230	1428
21	FA I	104	104	128	-24	116
22	IFOF I	2	2	6	-4	4
23	IFOF I	393	390	415	-25	402.5
24	F M	3884	1455	1300	155	1377.5
25	C I	322	100	88	12	94
26	F m	487	460	485	-25	472.5
27	ILF D	430	422	434	-12	428
28	ILF D	741	634	657	-23	645.5
29	ILF D	32	25	53	-28	39

Tabla 3. Relaciones entre la tractografía postoperatoria y la estimación simulada realizada en la RM preoperatoria.

Las variables que cuantifican el número de fibras obtenidas en el fascículo lesionado mediante la simulación de la RM preoperatoria y las obtenidas mediante la RM postoperatoria no tienen una distribución normal (**Tabla 4**). Por lo tanto, se empleó estadística no paramétrica.

Variables	Kolmogorov-Smirnov ^a		Shapiro-Wilk	
	Estadístico	Sig.	Estadístico	Sig.
Fibras Simulación	0.255	0.000	0.714	0.000
Fibras RM post	0.245	0.000	0.724	0.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 4. Test de normalidad para las variables número de fibras simulado y postoperatorio.

Para confirmar la adecuada consistencia de la simulación preoperatoria con respecto a la RM postoperatoria se realizaron pruebas de concordancia. El coeficiente de correlación de concordancia de Lin demuestra una excelente consistencia entre ambos métodos: Rho.C = 0.987 (IC 95% 0.974-0.9936741), con una mínima desviación del mejor ajuste (Cb= 0.998).

Para ilustrar la concordancia entre ambos métodos de tractografía se creó un gráfico de Bland-Altman. Los datos necesarios para construir el gráfico se encuentran en la **tabla 5**.

Al explorar la variable diferencia se obtiene una distribución no normal con la media en 3.62 y la desviación estándar en 78.23.

Hipótesis Nula	Test	p	Decisión
La distribución de <i>DIFERENCIA</i> es normal: Media: 3.62; Desviación estándar: 78.23	Kolmogorov-Smirnov para una muestra	0.000	Rechazar hipótesis nula

Tabla 5. Distribución de la variable *Diferencia*.

El gráfico demuestra una muy adecuada consistencia entre ambos métodos (Figs. 14 y 15), pues la mayoría de observaciones se encuentra en torno a la media y, salvo una observación, el resto están dentro del intervalo de confianza (Media \pm 1.96 DS).

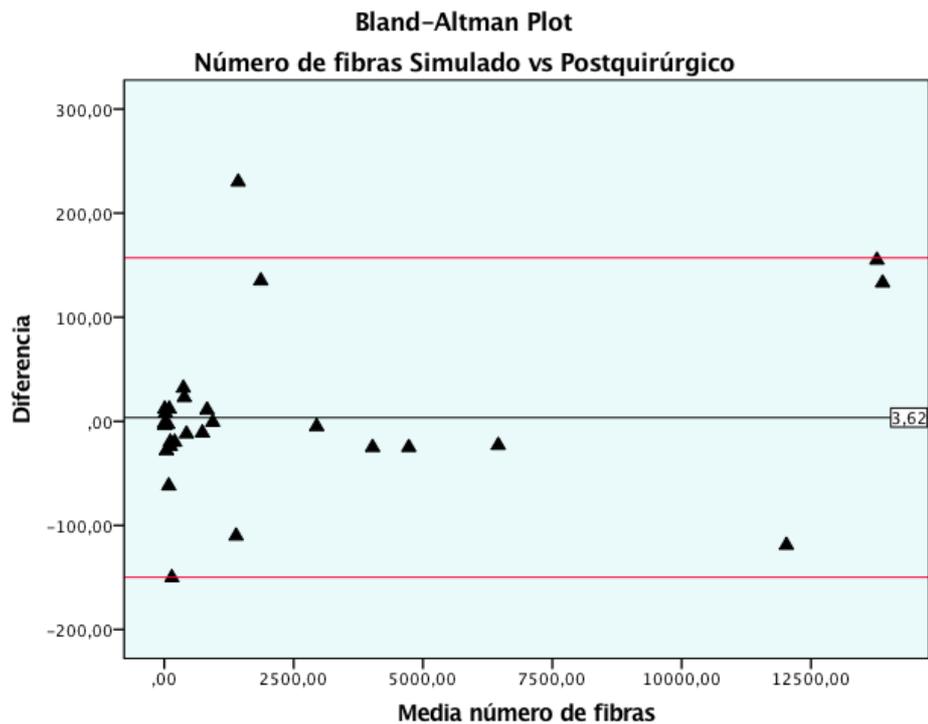


Figura 14. Gráfico de Bland-Altman.

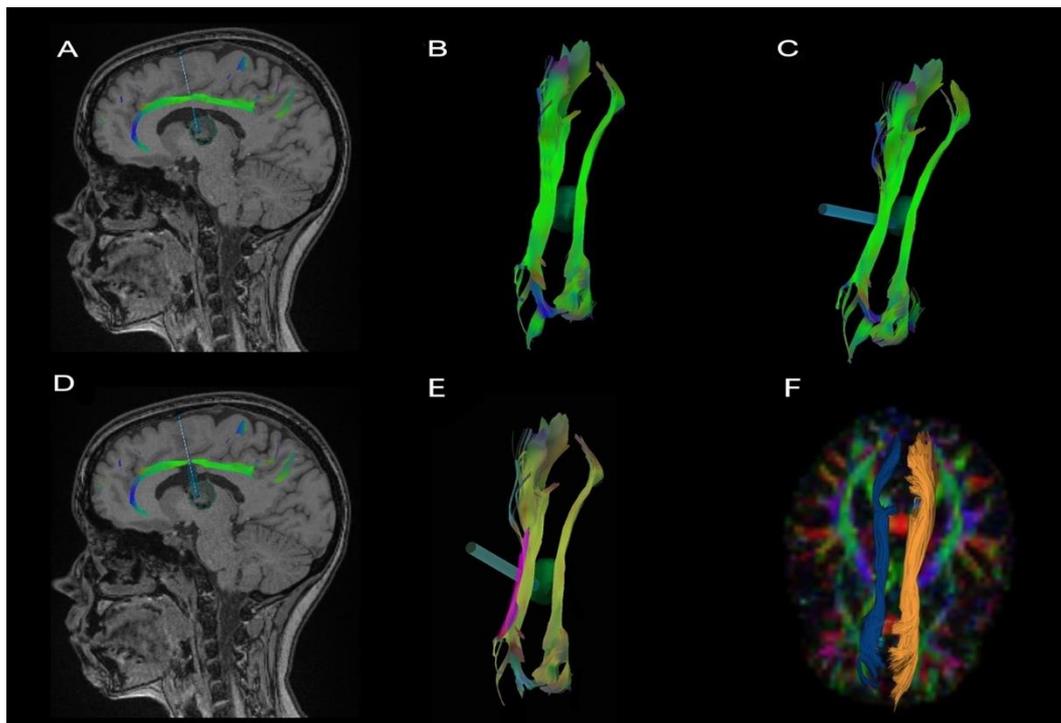


Figura 15. Ejemplo de simulación y validación del paciente 8. Abordaje endoscópico a lesión mesencefálica en una vía endoscópica clásica: **A**, corte sagital preoperatorio; **B**, modelo 3D preoperatorio de ambos cíngulos, vista cenital con rotación anterior del modelo; **C**, simulación de la trayectoria endoscópica con sustracción de las fibras susceptibles de lesión en el cíngulo izquierdo (vista cenital, rotación derecha del modelo); **D**, corte sagital postoperatorio; **E**, resultado de la tractografía postoperatoria, en color fucsia se muestra el volumen de fibras lesionadas; y **F**, resultado en *DSI studio* de la tractografía posoperatoria, en azul el fascículo lesionado y en naranja el no lesionado (visión cenital sobre mapa de direcciones codificadas por color).

1.2.2. CONCORDANCIA DE LA SIMULACIÓN EN TÉRMINOS DE VOLUMEN

Se procedió del mismo modo para establecer la correlación, fiabilidad y consistencia en términos de volumen entre el método de simulación de transgresión de sustancia blanca y la tractografía postoperatoria (**Tabla 6**).

ID	Fascículo Afectado	Volumen en mm3			Simulación-Postoperatorio	
		Preoperatorio	Simulación	Postoperatorio	Diferencia	Media
1	ILF D	7627	2630	526	2104	1578
2	IFOF I	5067	4786	15042	-10256	9914
3	ILF D	10122	9482	10480	-998	9981
4	ILF I	1389	1147	1836	-688	1491
5	ILF D	6480	4749	4355	395	4552
6	ILF I	11581	1738	939	800	1338
7	CST D	26045	5860	6344	-484	6102
8	C I	14125	4889	5398	-509	5144
9	F M	4283	3816	8117	-4301	5966
10	IFOF D	15908	4402	2062	2339	3232
11	CST I	15631	9925	9017	907	9471
12	IFOF I	13148	187	127	60	157
13	ILF D	3457	2590	2266	324	2428
14	IFOF I	627	621	1035	-414	828
15	F M	11813	11603	13813	-2210	12708
16	C I	11947	11634	11759	-125	11697
17	CST I	12077	11210	11402	-192	11306
18	IFOF D	3469	3264	3590	-326	3427
19	FA D	5327	5114	5941	-827	5528
20	CST D	15272	3992	3397	595	3695
21	FA I	7679	7471	9196	-1724	8333
22	IFOF I	1874	1870	5611	-3741	3741
23	IFOF I	14906	14012	14910	-898	14461
24	F M	23798	6005	5365	640	5685
25	C I	5397	1476	1299	177	1387
26	F m	15408	13634	14375	-741	14004
27	ILF D	8748	7741	7961	-220	7851
28	ILF D	13500	10283	10656	-373	10469
29	ILF D	4484	3453	7320	-3867	5386

Tabla 6. Relaciones entre la tractografía postoperatoria y la estimación simulada realizada en la RM preoperatoria en términos de volumen

Las variables que cuantifican el volumen del fascículo lesionado mediante la simulación de la RM preoperatoria y el obtenido en la RM postoperatoria tienen una distribución normal (Tabla 7). Por ello, se empleó el Coeficiente de correlación intraclase (CCI) y la estadística paramétrica para comparar estas variables. La variable *diferencia* de volúmenes necesaria para la creación del gráfico de Bland-Altman demostró una distribución no normal con una media de -846.7 y la desviación estándar en 2365.2.

	Kolmogorov-Smirnov ^a		Shapiro-Wilk	
	Estadístico	p	Estadístico	p
Volumen Simulación	0.158	0.062	0.929	0.051
Volumen RM post	0.104	0.200	0.940	0.098
Diferencia de Volúmenes	0.268	0.000	0.760	0.000

a. Corrección de significación de Lilliefors.

Tabla 7. Test de normalidad para las variables volumen simulado y postoperatorio y diferencia de volúmenes.

El coeficiente de correlación intraclase para los volúmenes se muestra en la **tabla 8** junto con los resultados del ANOVA en la **tabla 9**. El CCI de acuerdo absoluto con modelo de dos factores de efectos mixtos muestra una adecuada concordancia y el resultado del ANOVA intrasujetos entre elementos descarta la existencia de sesgos, pues no hay diferencias entre las medias de ambos métodos. En este caso, al haber dos métodos, esta prueba es equivalente a la prueba T para muestras apareadas.

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
Medidas únicas	0.842 ^a	0.685	0.923
Medidas promedio	0.914 ^c	0.813	0.960

a. El estimador es el mismo, esté presente o no el efecto de interacción.

b. Coeficientes de correlación intraclase de tipo A que utilizan una definición de acuerdo absoluto.

c. Esta estimación se calcula suponiendo que el efecto de interacción está ausente, porque de lo contrario no se puede estimar.

Tabla 8. Coeficiente de correlación intraclase.

Del mismo modo, el coeficiente de correlación de concordancia de Lin para volúmenes, aunque con resultados inferiores a los obtenidos para el número de fibras, demostró una

moderada concordancia entre ambos métodos ($Rho.C = 0.837$ [IC 95% 0.693-0.917]) con una mínima desviación del mejor ajuste ($Cb = 0.971$). Se observa, aquí, la mayor exigencia de este coeficiente sobre el CCI.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig
Inter sujetos		991.944.364	28	35.426.584		
Intrasujetos	Entre elementos	10.395.655	1	10.395.655	3.716	0.064
	Residuo	78.323.266	28	2.797.259		
	Total	88.718.922	29	3.059.273		
Total		1.080.663.287	57	18.959.005		

Media global = 6271,0862

Tabla 9. Resultado del ANOVA para la variable Volúmenes de fascículos.

El gráfico de Bland-Altman (Fig.16) ilustró una adecuada concordancia en términos absolutos entre los volúmenes obtenidos en la simulación frente a los obtenidos en la RM postoperatoria.

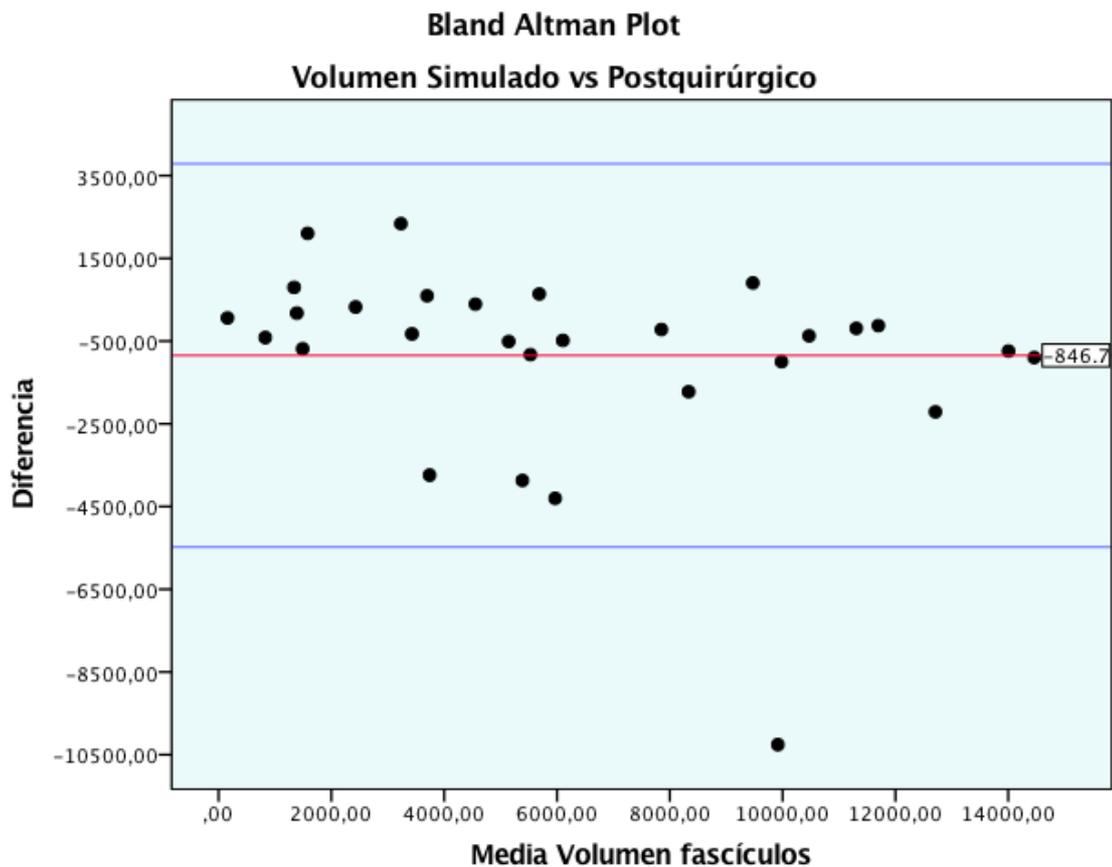


Figura 16. Gráfico de Bland-Altman

2. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCESOS NEUROQUIRÚRGICOS

2.1. ESTUDIO MEDIANTE DTI DE LA INTEGRIDAD DE LA VÍA CORTICOSPINAL Y LA PRESENCIA DE DÉFICITS MOTORES EN LA CIRUGÍA DE GLIOMAS

Los resultados de este apartado se encuentran en el artículo referido⁷⁶. Las tablas e ilustraciones no se han reproducido en este resumen para evitar la redundancia de contenido. A continuación, se destacan los principales resultados de este análisis.

Durante el periodo de estudio se intervinieron 53 pacientes con diagnóstico histológico de glioma. De ellos, el 21% (11) cumplían los criterios de proximidad al haz corticoespinal, integridad preoperatoria del córtex motor y ausencia de infartos postoperatorios. El 55.5% eran varones y la edad media era de 50 años. 6 casos eran gliomas de alto grado y 5 de bajo grado. El volumen medio inicial fue de 43.32 cm³.

Cuatro pacientes presentaron un déficit motor preoperatorio, uno en la extremidad superior y tres en la inferior. Tres de los casos con déficit preoperatorio empeoraron postoperatoriamente, mientras que uno de ellos mejoró tras la intervención. Cuatro pacientes presentaron nuevos déficits motores postoperatorios, todos ellos transitorios.

En los casos que cursaron sin déficits motores postoperatorios no se observaron diferencias significativas en los valores del tensor entre el haz corticoespinal del lado afectado respecto del sano, tanto en el estudio pre como en el postoperatorio. Sin embargo, los valores de FA, MD y RD en la región peritumoral fueron significativamente diferentes en los casos que presentaron déficits postoperatorios. En los casos con déficit motor preoperatorio los valores de FA y su ratio enfermo/sano correspondiente fueron significativamente menores. Por el contrario, la MD y la RD junto con sus respectivas ratios fueron significativamente mayores en los pacientes con focalidades motoras previas a la cirugía.

En cuanto a la aparición de déficits postoperatorios, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los valores de la MD global del haz corticoespinal ($H= 6.96$, $df = 2$, $p = .031$, $\varepsilon^2 = 0.70$). Además, las diferencias entre los pacientes sin déficits y aquellos con focalidad motora permanente también fue significativa ($Z = 2.42$, $p = .019$, $r = .66$). En la región peritumoral, los pacientes con déficit postoperatorios presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con función motora postoperatoria íntegra en los

valores de FA, MD y RD. En lo que respecta a las ratios, únicamente la rFA demostró una distribución significativamente diferente ($H = 7.48$, $df = 2$, $p = .24$, $\varepsilon^2 = 0.75$). Esta diferencia se mantuvo al comparar los pacientes sin déficits con aquellos que padecieron déficits permanentes ($Z = 2.65$, $p < .001$, $r = .80$), siendo la variable derivada del tensor con mayor tamaño del efecto. En ninguna de las variables estudiadas se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con déficits transitorios y aquellos con focalidades permanentes (Fig. 17).

Mediante las curvas ROC se estableció un umbral para la rFA de 0.8 por debajo del cual se observaron déficits motores permanentes en la muestra estudiada (Sensibilidad: 1; Especificidad: 0.875; Área bajo la curva: 0.917).

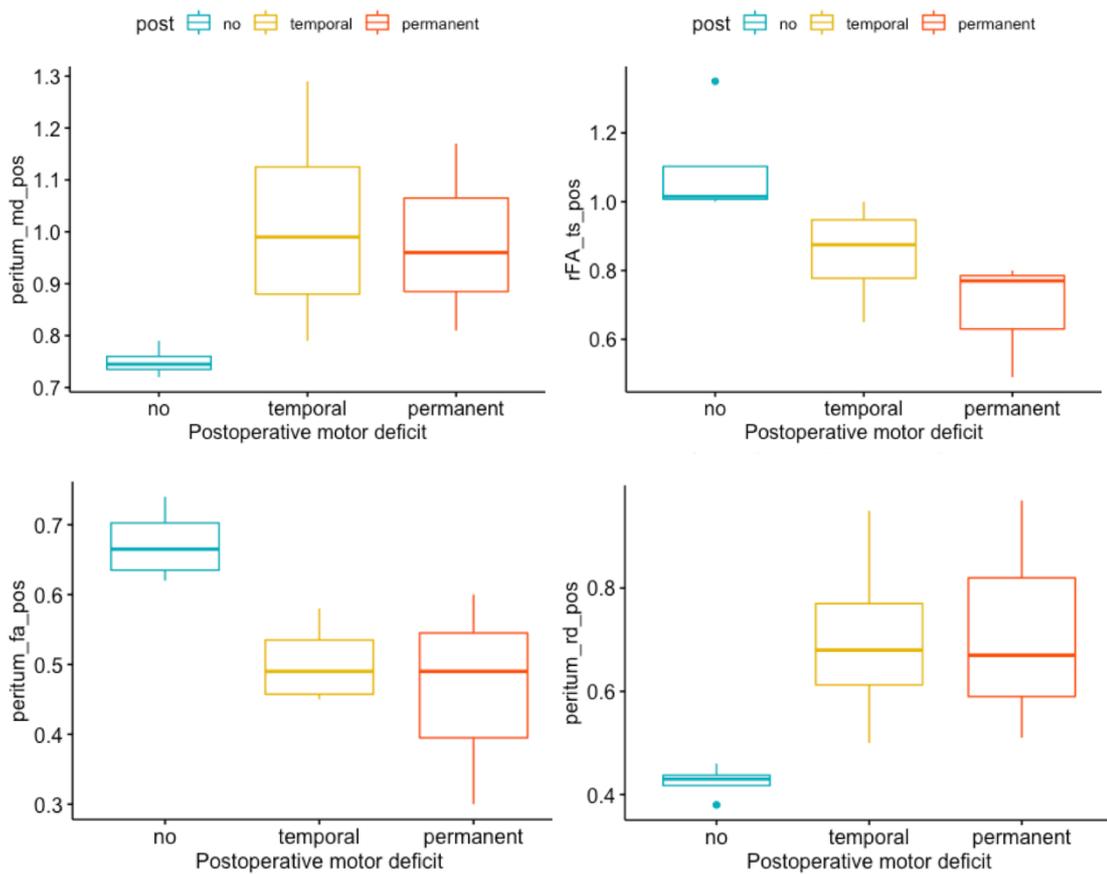


Figura 17. Distribución de las variables derivadas del tensor con distribuciones significativamente distintas entre los grupos sin déficit y déficit motor transitorio o permanente.

ID	Sexo	Edad	Clínica Debut	Crisis	Loc	Fascículo	IK pre	IK post	Qx	MNIO	AP	Tto Neo	Def. PostQ x	Mejoria 3m	Cambios PESS	SV	Éxitus
1	H	29	Cefalea	0	Tectum	C	90	100	Bx	No	Ast. Pilocéfico	NO	0	0	0	350	0
2	M	56	Crisis	1	BiF	FM	70	70	Bx	No	GBM	TMZ	0	0	0	34	1
3	H	69	Crisis	1	F I	CST	80	90	RP	Si	GBM	STUPP	1	1	1	49	1
4	M	64	Hemiparesia	0	F I	CST	70	40	RP	Si	GBM	NO	1	1	1	90	1
5	H	63	Disfasia	1	F I	CST	70	90	RC	Si	M1	QT y RT	0	0	0	690	1
6	M	66	Hemianopsia	0	T P D	IFOF	90	70	RC	Si	GBM	STUPP	1	0	0	150	1
7	H	65	Crisis	1	F P D	CST	90	90	RC	Si	GBM	STUPP	1	0	0	450	1
8	M	53	Disfasia	1	T I	AF	80	60	RC	Si	GBM	STUPP	1	1	0	680	0
9	M	68	Crisis	1	F D	FM	90	90	RC	No	GBM	STUPP	0	0	0	450	1
10	H	68	Parestesias	1	T I	CST	80	70	RP	Si	GBM	STUPP	1	0	0	100	1
11	M	50	Crisis	1	F D	IFOF	90	90	RC	No	GBM	STUPP	1	1	1	790	1
12	H	56	Disartria	0	T I	AF	80	60	RS	Si	GBM	STUPP	1	0	0	485	1
13	M	24	Cefalea	0	T D	ILF	90	90	RC	No	Ast. Difuso	QT y RT	0	0	0	600	0
14	H	62	Incidental	1	F I	FM	80	80	RC	No	GBM	STUPP	1	1	0	600	1
15	H	37	Crisis	1	F D	IFOF	90	90	RS	No	GBM	STUPP	0	0	0	820	0
16	M	58	Incidental	1	F D	IFOF	90	90	RC	No	GBM	STUPP	0	0	0	1200	0
17	M	63	Confusión	0	F I	IFOF	90	80	RP	No	GBM	STUPP	1	0	0	200	1
18	H	41	Cefalea	0	O D	IFOF	90	70	RS	No	GBM	STUPP	1	0	0	420	1
19	H	68	Disfasia	0	T I	ILF	80	60	RC	No	GBM	STUPP	1	0	0	478	1
20	H	63	Disfasia	0	P I	IFOF	80	90	RC	Si	GBM	STUPP	1	1	0	365	1
21	H	55	Cefalea	0	T D	ILF	100	80	RC	No	M1	QT y RT	1	0	0	280	1
22	H	22	Cefalea	0	F I	IFOF	100	100	Bx	No	Ast. Pilocéfico	NO	0	0	0	1000	0
23	M	67	Cefalea	0	F D	IFOF	90	90	RS	No	GBM	STUPP	0	0	0	500	0
24	H	53	Cefalea	1	O D	IFOF	100	90	Bx	No	GBM	STUPP	1	0	0	730	0

25	H	55	Crisis	1	F I	ILF	90	70	RS	No	GBM	STUPP	1	0	0	224	1
26	H	52	Disfasia	0	T I	F M	80	80	RC	No	GBM	STUPP	1	0	0	650	0
27	M	49	Dislexia	1	P I	FLI	90	90	Bx	No	GBM	QT	0	0	0	500	0
28	M	36	Confusión	0	I V	C	80	80	Bx	No	Ast. Pilocítico	No	0	0	0	1000	0
29	H	36	Crisis	1	T I	ILF	70	80	RC	No	M1	No	0	1	0	1100	0
30	H	22	Incidental	0	Pineal	C	90	100	Bx	No	Ast. Pilocítico	No	0	0	0	300	0
31	H	30	Cefalea	0	O D	SLF	90	80	RP	No	Ast. Pilocítico	No	1	1	0	300	0
32	M	40	Cefalea	0	I V	CST	90	80	RP	No	Subependimoma	No	1	1	0	300	0

Tabla 10. Características clínicas y patológicas de la muestra.

Abreviaturas: AP: Diagnóstico anatomopatológico; Ast: astrocitoma; BIF: Bifrontal; Bx A: Biopsia; D: Derecho; F: Frontal; GBM: Glioblastoma Multiforme; I: Izquierdo; ID: Identificación; IV: Intraventricular; M1: Metástasis; O: Occipital; P: Parietal; Qx: Procedimiento quirúrgico; RC: Resección completa; RP: Resección parcial; RS: Resección subtotal; SV: Supervivencia; T: Temporal.

ID	F.SANO PRE	FF	FA	MD	AD	RD	F.ENF. PRE	FF	FA	MD	AD	RD	F.SANO POST	FF	FA	MD	AD	RD	F.ENF. POST	FF	FA	MD	AD	RD
1	C I	735	0.650	0.808	152,508	0.450	C D	199	0.631	0.805	148,301	0.466	C I	936	0.658	0.766	1.43	0.434	CD	322	0.609	0.797	1.42	0.487
2	F M	419	0.419	0.879	131,940	0.659	F m	105	0.410	0.918	134,139	0.706	F M	402	0.569	0.755	120,616	0.530	F m	212	0.435	0.863	127519	0.657
3	CST D	2093	0.556	0.754	128,587	0.488	CST I	888	0.561	0.762	130,253	0.492	CST D	4135	0.548	0.776	130,788	0.510	CST I	3423	0.495	0.802	126991	0.569
4	CST D	3978	0.508	0.839	137,268	0.573	CST I	3329	0.527	0.816	135,932	0.545	CST D	2026	0.485	0.869	136,333	0.622	CST I	1313	0.467	0.840	131958	0.601
5	CST D	4259	0.544	0.821	138,223	0.541	CST I	4070	0.539	0.834	138,963	0.557	CST D	1546	0.580	0.749	130,817	0.469	CST I	1442	0.572	0.735	127252	0.466
6	IFOFI	2539	0.543	0.914	152,496	0.609	IFOFD	1384	0.487	0.953	147,324	0.693	IFOFI	1958	0.526	0.937	154,235	0.635	IFOFD	17	0.468	0.823	126705	0.601
7	CST I	2009	0.595	0.793	138,063	0.500	CST D	1772	0.609	0.781	137,892	0.482	CST I	1402	0.614	0.800	14,226	0.489	CST D	1322	0.608	0.802	141097	0.498
8	A F D	367	0.441	0.837	127,839	0.617	A F I	104	0.415	0.968	143,886	0.732	A F D	631	0.450	0.837	127,839	0.617	A F I	335	0.350	0.870	143886	0.732
9	F M	1904	0.561	0.853	147,429	0.543	F m	588	0.400	1.022	145,856	0.804	F M	2115	0.565	0.832	143,957	0.528	F m	1761	0.304	1.040	137103	0.874
10	CST D	1593	0.565	0.770	133,467	0.488	CST I	607	0.508	0.867	141,249	0.594	CST D	623	0.539	0.812	137,235	0.534	CST I	393	0.508	0.867	141249	0.594
11	IFOFI	151	0.494	0.841	134,119	0.591	IFOFD	3	0.449	0.896	137,065	0.659	IFOFI	144	0.498	0.836	135,816	0.574	IFOFD	14	0.436	0.876	133867	0.645
12	A F D	403	0.444	0.822	125,596	0.605	A F I	69	0.399	0.866	125,583	0.670	A F D	630	0.407	0.847	125,251	0.644	A F I	79	0.399	0.866	125583	0.670
13	ILFI	201	0.513	0.773	125,189	0.533	FLI D	315	0.463	0.818	124,419	0.604	FLI I	2205	0.500	0.800	126,522	0.598	FLI D	27	0.373	1.007	140019	0.810
14	F M	2144	0.603	0.814	147,392	0.484	F m	3884	0.480	0.914	143,561	0.653	F M	735	0.580	0.803	136,218	0.483	F m	1300	0.463	0.974	149209	0.715
15	IFOFI	420	0.509	0.805	131,812	0.548	IFOFD	72	0.469	0.833	129,559	0.601	IFOFI	584	0.506	0.834	134,604	0.577	IFOFD	469	0.527	0.816	134443	0.552
16	IFOFI	149	0.488	0.841	133,701	0.592	IFOFD	1	0.001	0.001	0.001	0.001	IFOFI	128	0.517	0.835	136,422	0.571	IFOFD	111	0.481	0.869	136124	0.622
17	IFOFD	229	0.475	0.873	137,933	0.620	IFOFI	1	0.001	0.001	0	0.001	IFOFD	231	0.490	0.840	140,00	0.590	IFOFI	111	0.380	0.910	120.12	0.460
18	IFOFI	1707	0.520	0.800	132,609	0.538	IFOFD	21	0.460	0.828	128,884	0.597	IFOFI	755	0.508	0.771	126,575	0.524	IFOFD	492	0.470	0.805	126078	0.577
19	ILF D	1366	0.479	0.871	137,986	0.616	ILF I	43	0.440	0.871	132,471	0.644	ILF D	2959	0.473	0.818	128,749	0.583	FLI I	3	0.285	1.184	155006	0.100
20	IFOFD	1971	0.511	0.821	134,332	0.560	IFOFI	823	0.510	0.833	136,798	0.566	IFOFD	305	0.459	0.860	133,709	0.622	IFOFI	119	0.440	0.854	130771	0.628
21	ILFI	1177	0.477	0.835	132,536	0.589	ILF D	6	0.479	0.871	137,147	0.621	ILF I	1694	0.471	0.817	128,197	0.585	FLI D	8	0.390	0.959	139173	0.742
22	IFOFD	35	0.425	0.942	141,521	0.706	IFOFI	21	0.453	0.948	145,429	0.695	IFOFD	34	0.407	0.847	15,469	0.827	IFOFI	22	0.447	0.983	148133	0.734
23	IFOFI	1116	0.489	0.833	133,839	0.580	IFOFD	2	0.352	0.984	1,376	0.788	IFOFI	617	0.490	0.834	133,688	0.583	IFOFD	12	0.411	0.873	13008	0.659
24	IFOFI	1331	0.507	0.850	138,633	0.582	IFOFD	393	0.450	0.903	139,781	0.656	IFOFI	1145	0.462	0.881	137,028	0.636	IFOFD	756	0.404	0.967	140415	0.659

25	ILF D	397	0.526	0.848	139,761	0.573	ILF I	110	0.433	1.009	151,158	0.758	ILF D	1238	0.498	0.817	129,127	0.580	FLD	77	0.358	0.999	139143	0.803
26	F M	2701	0.612	0.864	156,016	0.525	F m	60	0.413	1.022	169,192	0.808	F M	2936	0.606	0.870	156,016	0.525	F m	117	0.453	1.102	169192	0.808
27	FLI D	716	0.470	0.780	121,833	0.560	FLI I	452	0.515	0.766	125,657	0.520	FLI D	857	0.454	0.781	120,376	0.570	FLI I	353	0.443	0.799	120136	0.597
28	C I	2671	0.516	0.761	126,063	0.511	C D	2250	0.498	0.814	131,725	0.562	C I	1968	0.492	0.758	121,634	0.529	C D	1262	0.497	0.808	130513	0.560
29	ILF D	369	0.258	0.410	0.53	0.352	ILF I	195	0.246	0.414	0.527	0.358	ILF D	647	0.441	0.899	135,778	0.670	FLI I	210	0.437	0.842	127702	0.624
30	C I	735	0.650	0.808	152,508	0.450	C D	322	0.609	0.797	1.417	0.487	C I	451	0.512	1.130	1.804	0.793	C D	88	0.411	1.368	2.03	1.034
31	SLF I	500	0.554	0.887	1.50	0.580	SLF D	94	0.534	0.897	1.503	0.580	SLF I	451	0.554	0.887	1.503	0.580	SLF D	94	0.475	1.156	1.75	0.859
32	CST I	305	0.641	0.728	1.36	0.444	CST D	299	0.641	0.826	1.422	0.478	CST I	303	0.651	0.738	1.345	0.434	CST D	297	0.637	0.827	1.52	0.479

Tabla 11. Resultados del estudio tractográfico de la muestra.

Abreviaturas: AD: Difusividad Axial; AF: Arcuate Fasciculus; C: Cíngulo; CST: Tracto corticoespinal; D: Derecho; F: Fascículo; FA: Fracción de anisotropía; FF: Número de fibras; F M: Fórceps mayor; F m: Fórceps menor; I: Izquierdo; ID: Identificación; IFOF: Fascículo frontooccipital inferior; ILF: Fascículo longitudinal inferior; IV: Intraventricular; Long: Longitud media en cm; MD: Difusividad Media; RD: Difusividad Radial; SLF: Fascículo longitudinal superior.

ID	Cerebral Global Pre					Cerebral Global Post					FA Esperada	TII Pre	TII Post
	Fibras	FA	MD	AD	RD	Fibras	FA	MD	AD	RD			
1	3351	0.578	0.871	1.487	0.563	3813	0.552	0.854	1.420	0.570	0.449	-182.56	-160.12
2	4829	0.435	0.866	1,306	0.645	4343	0.530	0.777	126,116	0.535	0.498	87.91	63.27
3	6561	0.410	0.820	1.220	0.620	4695	0.438	0.874	131,688	0.653	0.430	-130.59	-64.72
4	5001	0.440	0.877	133,926	0.645	4689	0.416	0.934	137,214	0.715	0.454	-73.14	-13.56
5	5743	0.401	0.912	132,797	0.704	6041	0.464	0.851	131,516	0.619	0.461	-78.21	-111.24
6	3805	0.507	0.888	142,088	0.622	3266	0.508	0.883	141,059	0.619	0.514	26.81	45.38
7	4824	0.447	0.958	137,727	0.599	3729	0.437	0.902	14,872	0.609	0.438	-170.61	-169.79
8	6543	0.403	0.876	128,625	0.670	6543	0.403	0.876	128,625	0.670	0.520	104.58	169.90
9	5505	0.472	0.839	131,692	0.600	6233	0.416	0.835	124,205	0.632	0.544	144.16	240.15
10	5523	0.454	0.859	132,961	0.624	5376	0.418	0.924	137,602	0.699	0.476	-32.60	-32.60
11	5909	0.473	0.816	128,706	0.581	5418	0.478	0.822	130,197	0.582	0.489	40.16	52.41
12	5669	0.441	0.857	130,783	0.632	5157	0.436	0.855	129,956	0.632	0.475	76.00	76.00
13	6036	0.475	0.783	122,272	0.563	6886	0.361	0.921	128,459	0.739	0.454	-8.45	81.29
14	5911	0.455	0.807	124,468	0.588	6435	0.454	0.815	124,369	0.600	0.496	16.18	32.85
15	5607	0.473	0.814	127,629	0.583	5248	0.483	0.818	128,897	0.583	0.461	-8.44	-66.08
16	6052	0.403	0.945	135,331	0.741	5443	0.476	0.838	129,772	0.608	0.097	96.44	-383.12
17	5713	0.458	0.819	127,109	0.592	5443	0.406	0.878	129,772	0.608	0.097	96.44	-282.56
18	5418	0.470	0.817	128,398	0.584	5609	0.468	0.784	122,871	0.562	0.459	-1.78	-11.32
19	5493	0.477	0.835	130,735	0.599	5901	0.466	0.821	12,856	0.589	0.478	37.50	192.60
20	5777	0.470	0.829	130,095	0.593	5380	0.449	0.865	132,504	0.634	0.461	-49.12	21.51
21	6030	0.474	0.809	127,655	0.574	5355	0.488	0.813	128,862	0.576	0.478	-0.93	87.85
22	5010	0.437	0.894	136,003	0.662	4670	0.415	0.936	137,458	0.717	0.511	58.76	64.43
23	5466	0.464	0.841	129,535	0.614	5399	0.460	0.824	127,538	0.598	0.527	175.10	116.01
24	5297	0.456	0.830	128,479	0.603	5087	0.439	0.883	133,653	0.656	0.492	41.83	87.46

25	3909	0.516	0.850	137,214	0.589	4325	0.471	0.888	137,026	0.646	0.538	104.92	179.95
26	3841	0.513	0.839	144,966	0.594	3141	0.533	0.879	144,966	0.594	0.544	130.31	90.31
27	5297	0.475	0.782	1,224	0.561	5416	0.465	0.796	123,562	0.575	0.432	-83.17	-11.91
28	6136	0.470	0.809	125,748	0.585	5678	0.478	0.785	12,369	0.559	0.453	-45.54	-44.01
29	1552	0.272	0.385	0.496	0.329	5446	0.443	0.866	130,262	0.648	0.278	31.76	-158.46
30	3813	0.562	0.804	1.423	0.570	3881	0.465	1.001	1.620	0.765	0.445	-163.53	34.26
31	3813	0.522	0.784	1.313	0.510	3682	0.365	1.310	1.412	0.712	0.489	-44.45	14.14
32	3813	0.492	0.854	1.203	0.499	4884	0.460	1.020	1.012	0.695	0.458	-183.37	-179.37

Tabla 12. Resultados del estudio tractográfico de la muestra.

Abreviaturas: AD: Difusividad Axial; FA: Fracción de anisotropía; ID: Identificación; MD: Difusividad Media; RD: Difusividad Radial; TII: Índice de infiltración tumoral.

2.2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LA TRACTOGRAFÍA EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS

La muestra se compuso de un total de 32 pacientes. Las RM preoperatorias y postoperatorias de estos pacientes sometidos a cirugías resectivas o biopsias de tumores cerebrales fueron procesadas según la metodología descrita en el artículo correspondiente. La muestra estaba formada por una mayoría de varones (59.4%) con una edad media de 51.3 años. El síntoma inicial más frecuente fue la cefalea (31.3%), seguida de las crisis comiciales (25%) y las alteraciones del lenguaje (21.8%). Hasta un 46.9% de los pacientes sufrieron crisis comiciales a lo largo de la evolución de su enfermedad. El subtipo histológico más frecuente fue el glioblastoma multiforme (67.7%), seguido del astrocitoma pilocítico (15.6%). El índice de Karnofski preoperatorio promedio fue de 85 (rango 70-100) y el postoperatorio de 81 (rango 40-100). La tasa de resecciones completas y subtotaes fue, respectivamente, del 43.7% y 15.6%. Se realizaron 18.8% resecciones parciales y un 21.9% de biopsias. Un 59.3% de los pacientes sufrieron algún tipo de secuela postoperatoria. Es preciso indicar que aquí se incluye todo tipo de déficit postoperatorio: seis casos de hemiparesia leve (4/5); cinco hemianopsias; dos cuadrantanopsias; una oftalmoparesia internuclear; una disartria; dos disfasias leves y un cuadro de bradipsiquia en relación con una lesión del caudado. De todos estos déficits, un 47.3% se recuperaron por completo a los 3 meses, persistieron las alteraciones visuales, un cuadro de disartria y uno de hemiparesia. La supervivencia media fue de 496 días. Un 53.1% de los pacientes fallecieron durante el periodo de observación del presente estudio. La **tabla 10** resume las características clínicas y patológicas de la muestra (Fig. 18). Las **tablas 11-12** recogen los resultados del estudio tractográfico.

Se realizaron pruebas de normalidad para definir los test estadísticos pertinentes para contrastar las distintas hipótesis planteadas. La **tabla 13** resume los resultados de dichos test de normalidad. Las variables obtenidas a partir de los parámetros del tensor (diferencias entre los fascículos sanos y enfermos, pre y postoperatoriamente) mantuvieron una distribución no normal.

Se estudió la colinearidad de las variables derivadas del tensor mediante el VIF y la heterocedasticidad mediante el test de Glejser (**Tabla 14**). Existía colinearidad entre la FA, la MD y la RD en el fascículo enfermo preoperatorio como se desprende del valor de VIF <1 o >10 . Por este motivo, la MD y RD en el fascículo enfermo preoperatorio no fueron consideradas para el análisis. El resto de variables derivadas del tensor podían ser estudiadas como predictores independientes unos de otros. Además, la heterocedasticidad fue descartada al obtenerse una

$p > 0.05$ en todos los casos en el test de los residuos no estandarizados de Glejser. Descartar la heterocedasticidad implica que la varianza de los errores es constante en todas las observaciones y que, por tanto, se cumplen las condiciones para establecer modelos de regresión lineal. A continuación, se buscaron las principales asociaciones entre las variables derivadas de la tractografía y las variables clínicas más relevantes.

Variable	Kolmogorov-Smirnov ^a		Shapiro-Wilk	
	Estadístico	p	Estadístico	p
Edad	0.145	0.045	0.897	0.005
Karnofski	0.293	0.000	0.853	0.000
Fibras	0.185	0.007	0.877	0.002
FA	0.117	0.049	0.931	0.041
MD	0.184	0.008	0.691	0.000
AD	0.385	0.000	0.530	0.000
RD	0.099	0.200	0.970	0.506
TII pre	0.205	0.001	0.744	0.000
TII post	0.139	0.120	0.959	0.256

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 13. Test de normalidad para las variables del estudio. Las variables con una distribución normal aparecen sombreadas.

Variable	Sano Pre		Enfermo Pre		Sano Post		Enfermo Post	
	VIF	Glejser	VIF	Glejser	VIF	Glejser	VIF	Glejser
FA		$p=0.12$		$p=0.07$		$p=0.15$		$p=0.18$
MD	3.357	$p=0.95$	13.15	$p=0.15$	2.17	$p=0.65$	1.22	$p=0.91$
AD	1.474	$p=0.06$	1.535	$p=0.20$	1.02	$p=0.52$	1.08	$p=0.43$
RD	2.696	$p=0.30$	13.25	$p=0.09$	2.12	$p=0.06$	1.21	$p=0.11$

Tabla 14. Estudio de la colinearidad de las variables derivadas del tensor.

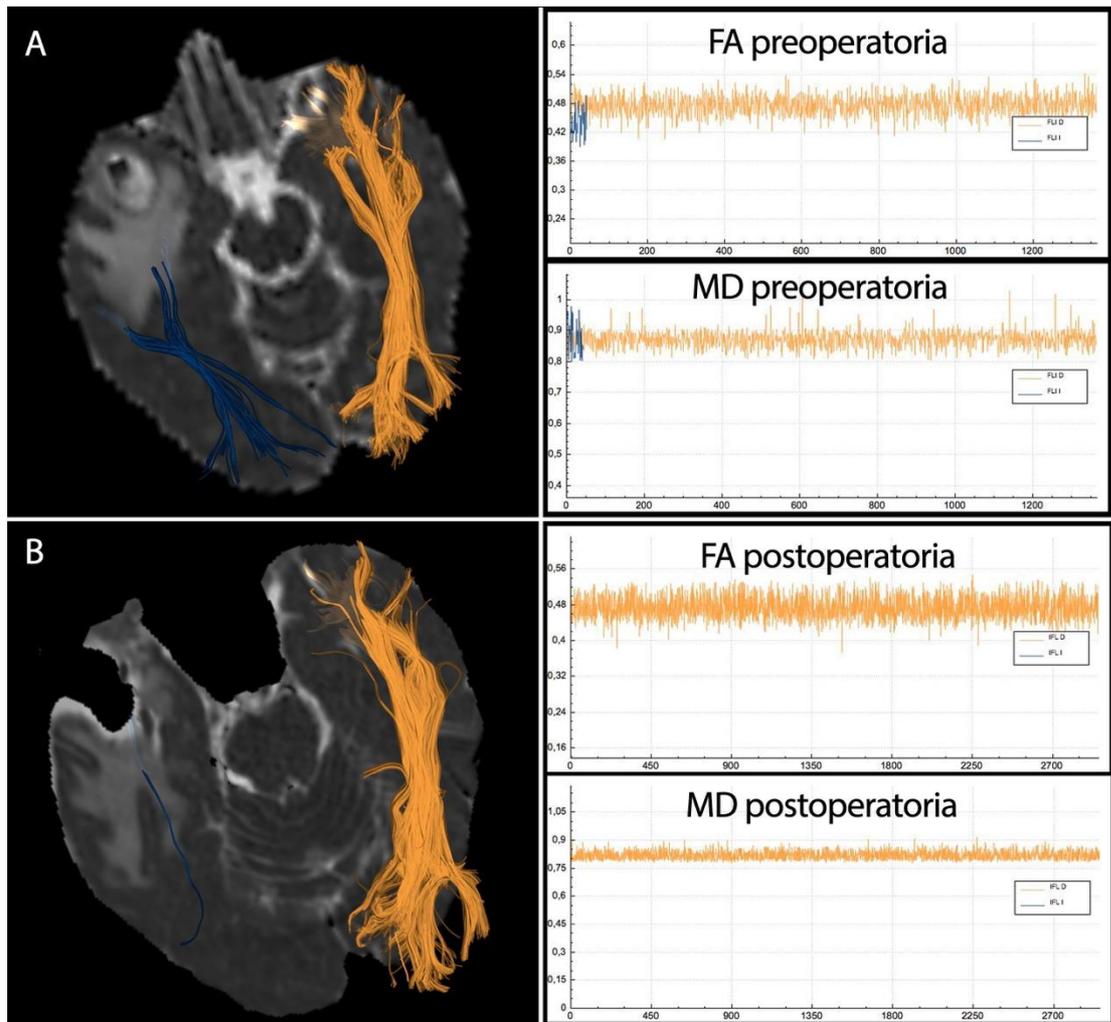


Figura 18. Estudio tractográfico correspondiente al paciente 19. **A:** imagen preoperatoria con reconstrucción del FLI izquierdo (azul) y derecho (ámbar). A la derecha de la imagen se muestran los diagramas de las FA y MD promedio para cada fibra. Puede observarse una mayor discrepancia en los valores de FA que en los de MD al comparar el lado sano con el enfermo. **B:** imagen postoperatoria tras una resección completa en la que se observa una importante reducción en el número de fibras del FLI izquierdo. El paciente presentó un empeoramiento de su cuadro de disfasia motora por el que consultó. Este empeoramiento se mantuvo más allá de los 3 meses postoperatorios.

2.2.1. Crisis comiciales

Algunas de las variables analizadas demostraron una distribución significativamente diferente en los pacientes que padecieron crisis comiciales en algún momento de la evolución de su proceso patológico. Nos referimos a: la FA en la tractografía global de la RM preoperatoria; la diferencia porcentual entre el número de fibras del fascículo sano y el enfermo en el estudio preoperatorio; y a la diferencia porcentual entre el número de fibras del fascículo sano preoperatorio y del fascículo enfermo postoperatorio (**Tabla 15**). El mayor tamaño del efecto corresponde a la variable que codifica la diferencia porcentual del número de fibras entre el fascículo sano en el estudio preoperatorio y el enfermo en el postoperatorio. Se calculó el punto de corte óptimo para dicha variable según el método de Youden a partir de la curva ROC (Fig. 19).

Así, se obtuvo un valor del 51.1% por encima del cual, con una sensibilidad de 0.73 y una especificidad de 0.88, podríamos afirmar que ese paciente no sufrirá crisis. A pesar de tener un menor tamaño del efecto y una menor área bajo la curva, la FA global preoperatoria permitiría predecir, con una sensibilidad de 0.6 y una especificidad de 0.82, que aquellos pacientes con un valor de FA global menor de 0.46 sufrirán crisis comiciales (Fig.20). Esta variable que puede obtenerse preoperatoriamente está, además, calculada de forma automática, por lo que también se minimiza el sesgo del operador que realiza la tractografía.

Variable	Crisis	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
% Fibras Sano Pre/Enf. Post					3.12	0.001	0.551	0.27 - 0.75
	No	17	81.2%	0.395				
	Sí	15	43.1%	0.413				
% Fibras Sano Pre /Enf. Pre					2.62	0.007	0.464	0.154 - 0.69
	No	17	79.2%	0.622				
	Sí	15	34%	0.380				
FA cerebral Pre					2.29	0.022	0.404	0.07 - 0.66
	No	17	0.474	0.05				
	Sí	15	0.455	0.07				

Tabla 15. Valores de la prueba U de Mann Whitney para las variables con una distribución significativamente diferente al clasificar a los pacientes según la existencia de crisis comiciales. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). "IC" equivale al Intervalo de confianza.

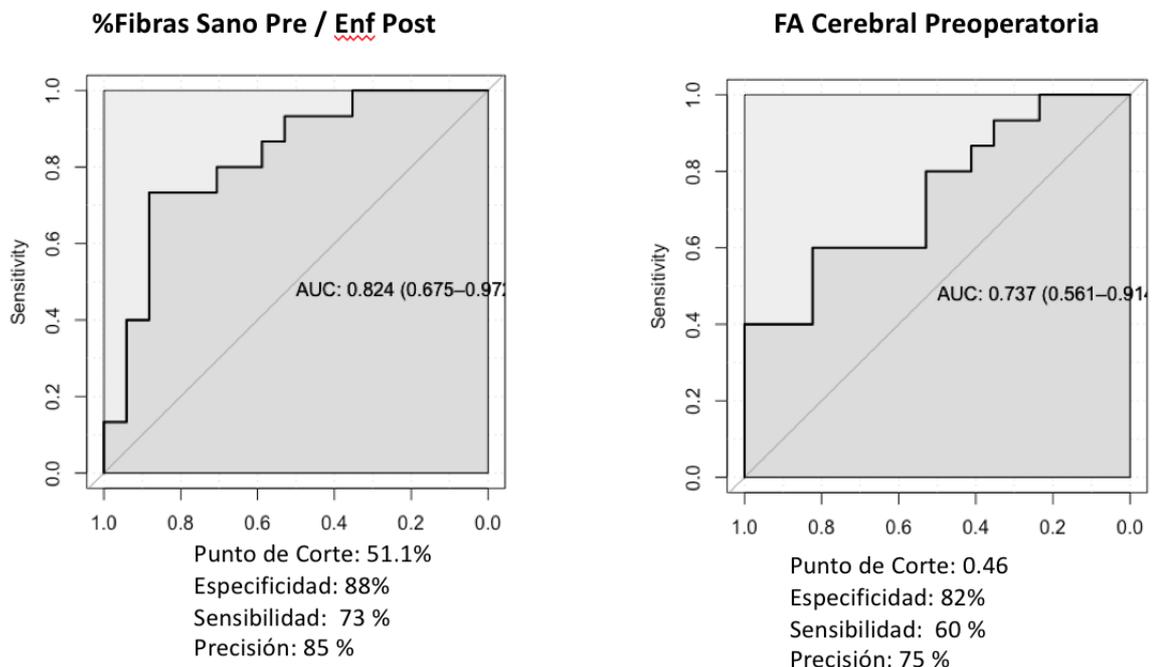


Figura 19. Curvas ROC para el rendimiento de las variables con resultados significativos en su distribución al agrupar a los pacientes según padecieran crisis comiciales o no. "AUC" (área bajo la curva).

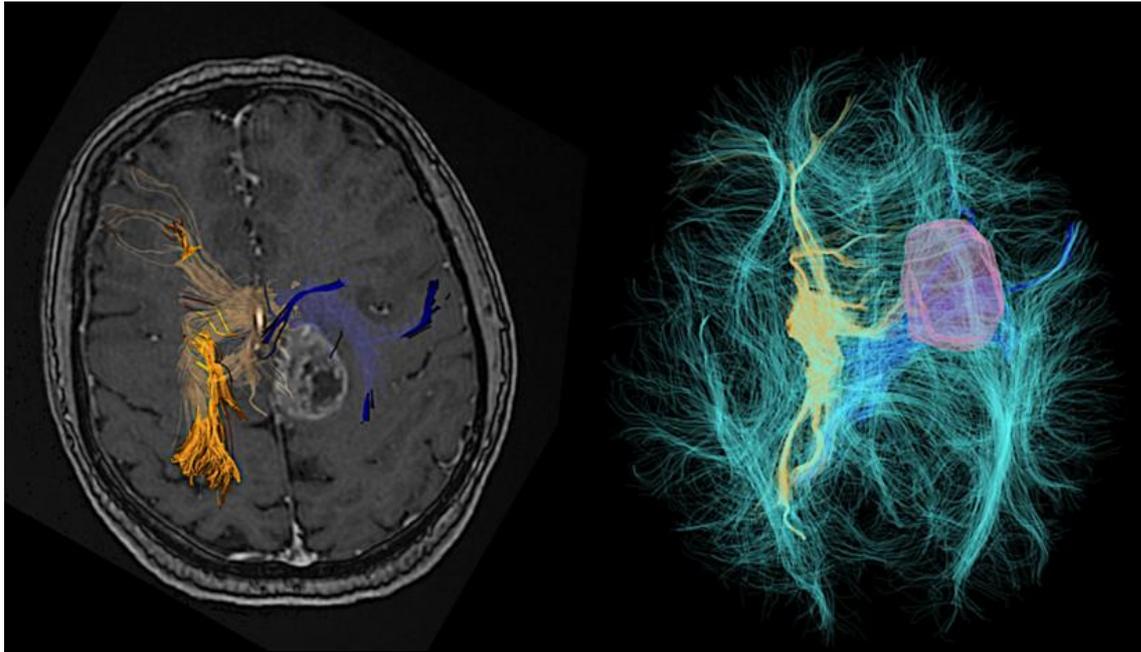


Figura 20. Estudio preoperatorio correspondiente al paciente 7. Reconstrucción tridimensional de los fascículos corticoespinales. En azul celeste pueden observarse las fibras correspondientes a la tractografía cerebral global. Los valores de la diferencia porcentual del número de fibras del tracto sano preoperatorio y enfermo postoperatorio fue del 34% y su FA cerebral global de 0.447. Ambas variables adoptan valores de riesgo para el desarrollo de crisis comiciales durante el proceso patológico.

2.2.2. Déficit neurológico postoperatorio

Se encontraron diferencias significativas en la distribución de numerosas variables derivadas del tensor cuando los pacientes fueron agrupados según la presencia o ausencia de un déficit postoperatorio de nueva aparición (**Tabla 16**). De las 9 variables con una distribución significativamente distinta, destacó por el tamaño del efecto la diferencia en la FA del fascículo sano preoperatorio y la del enfermo postoperatorio. De acuerdo al método de Youden se estableció un punto de corte en las curvas ROC para esta variable en 0.042 con el cual, en la muestra objeto de estudio, podría estimarse la aparición de un déficit postoperatorio con una sensibilidad y especificidad de 0.94 y 0.84 respectivamente. Sin embargo, la necesidad de un estudio postoperatorio reduciría la posibilidad de realizar una predicción preoperatoria e independiente de los eventos intraoperatorios que permitiera identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir una secuela neurológica postoperatoria. La diferencia en el número de fibras entre el fascículo sano y enfermo en la tractografía preoperatoria, presentó una distribución significativamente diferente con un tamaño del efecto moderado y un área bajo la curva menor, pero nada desdeñable (Fig. 21). Un valor de 592.5 fibras en esta variable permitiría clasificar preoperatoriamente a aquellos pacientes que sufrieron un déficit postoperatorio con una sensibilidad de 0.58 y una especificidad de 0.92. Reduciendo el umbral del punto de corte a 377 podríamos incrementar la sensibilidad hasta cerca del 70% a costa de reducir la especificidad al

77%. Así, podríamos identificar una mayor proporción de enfermos susceptibles de sufrir un déficit postoperatorio con una menor precisión (81%). Esta forma de establecer un punto de corte no basado en el método de Youden si no en un criterio más clínico, redundaría en un mayor beneficio para todos los pacientes, incluso aquellos mal clasificados, pues la única medida terapéutica plausible sería una mayor precaución intraoperatoria.

Variable	Déficit	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
% Δ Fibras Sano Pre/ Enfermo Post					-2.74	0.005	-0.49	-0.75 - -0.15
	No	13	43.1%	0.27				
	Sí	19	80.6%	0.33				
Δ Fibras Sano Pre/ Enfermo Pre					-2.34	0.018	-0.41	-0.67 - -0.10
	No	13	263	174				
	Sí	19	938	878				
Δ Fibras Sano Post/ Enfermo Post					-2.09	0.037	-0.37	-0.63 - -0.03
	No	13	190	424				
	Sí	19	389	1177				
Δ FA Sano Pre/ Sano Post					-3.05	0.001	-0.54	-0.75 - -0.21
	No	13	-0.008	0.03				
	Sí	19	0.014	0.02				
Δ FA Enfermo Pre/ Enfermo Post					-2.47	0.012	-0.44	-0.7 - -0.15
	No	13	0.001	0.06				
	Sí	19	0.058	0.07				
ΔFA Sano Pre /FA Enfermo Post					-4.01	<0.00	-0.71	-0.84 - -0.47
	No	13	0.004	0.04				
	Sí	19	0.087	0.09				
ΔFA Sano Post/ FA Enfermo Post					-2.94	0.002	-0.52	-0.75 - -0.19
	No	13	0.010	0.04				
	Sí	19	0.078	0.07				
ΔMD Sano Pre /MD Enfermo Post					2.28	0.022	0.40	0.07 - 0.69
	No	13	-0.03	0.03				
	Sí	19	-0.12	0.17				
ΔRD Sano Pre /RD Enfermo Post					2.05	0.04	0.36	0.02 - 0.66
	No	13	-0.03	0.04				
	Sí	19	-0.08	0.21				

Tabla 16. Valores de la prueba U de Mann Whitney para las variables con una distribución significativamente diferente al clasificar a los pacientes según el déficit postoperatorio de nueva aparición. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "Δ", diferencia; "IC", intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

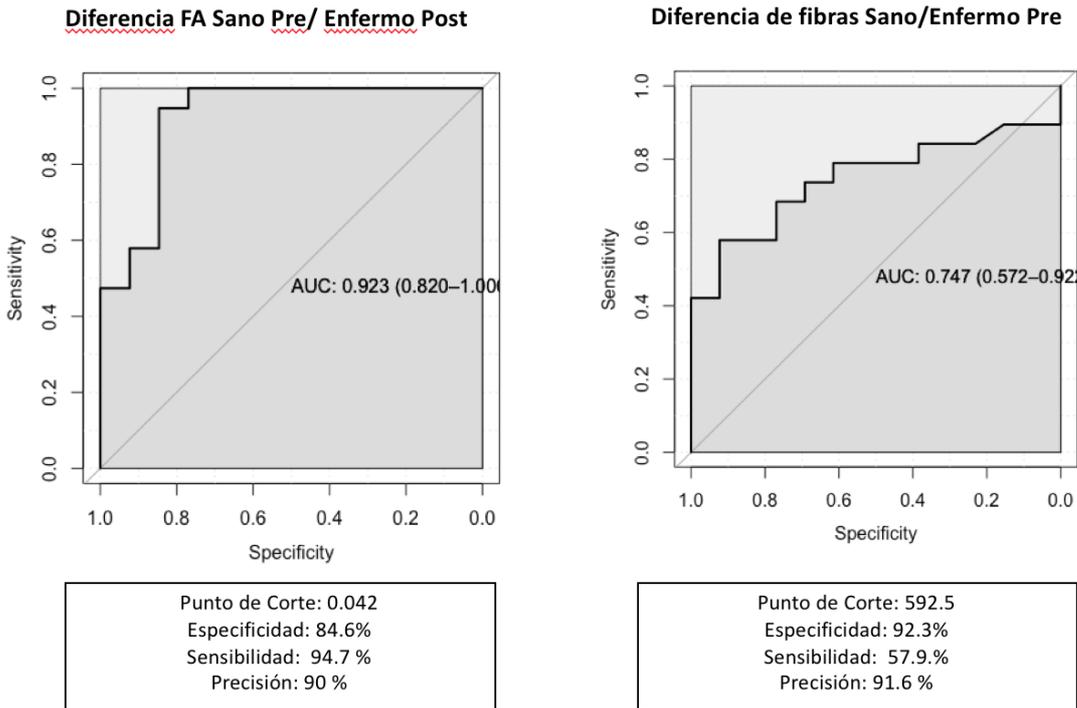


Figura 21. Curvas ROC para el rendimiento de las variables con resultados significativos en su distribución al agrupar a los pacientes según padecieran déficits neurológicos o no. "AUC" equivale a área bajo la curva.

Por otra parte, la monitorización intraoperatoria se empleó en 8 ocasiones en esta muestra. De estos casos, en los que un déficit neurológico hubiera podido ser objetivado mediante técnicas neurofisiológicas convencionales, 8 pacientes presentaron secuelas postquirúrgicas inmediatas. En sólo 3 ocasiones, la monitorización intraoperatoria pudo informar de estas alteraciones durante el procedimiento, hecho que le confiere una especificidad del 100% y una sensibilidad del 37.5%. Si consideramos aquellas secuelas que se mantuvieron más allá de los 3 meses, la monitorización detectó 2 de los 6 déficits definitivos (sensibilidad: 33%), mientras que 1 de los 26 pacientes que no sufrieron secuelas definitivas, experimentó cambios intraoperatorios con una especificidad del 96% (**Tabla 17**).

		Cambios PESS. MNIO		Total
		No	Si	
Déficit Postquirúrgico	No	24 _a	0 _b	24
	Si	5 _a	3 _b	8
Total		29	3	32

Tabla 17. Tabla cruzada que recoge los casos en los que se objetivaron cambios en los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) de la monitorización intraoperatoria (MNIO) frente a los casos en los que hubo defectos neurológicos postoperatorios. Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Cambios PESS categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel 0.05.

2.2.3. Mortalidad

El número de fibras preoperatorias del fascículo sano, la diferencia porcentual de la AD pre y postoperatoria en el fascículo enfermo, así como la edad, mostraron una distribución significativamente diferente en las personas que fallecieron durante el periodo de observación (Tabla 18).

Variable	Mortalidad	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
Nº Fibras Sano Pre.					-2.06	0.04	-0.36	-0.67 -- 0.04
	No	15	500	590				
	Sí	17	1707	1674				
% AD Enfermo Pre / Enfermo Pos					-2.29	0.02	-0.41	-0.67 - -0.07
	No	15	-3%	0.30				
	Sí	17	2%	0.06				
Edad					-3.84	0.00	-0.68	-0.83 - -0.45
	No	15	37	23				
	Sí	17	63	10				

Tabla 18. Valores de la prueba U de Mann Whitney para las variables con una distribución significativamente diferente al clasificar a los pacientes según la mortalidad. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

Las variables derivadas del tensor fueron dicotomizadas mediante la clasificación de los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo de acuerdo con un punto de corte para cada una de ellas. Los pacientes con un número de fibras en el fascículo sano superior a 1331 fueron considerados de bajo riesgo y de alto riesgo los que tenían un número de fibras menor. Del mismo modo, para el porcentaje de la diferencia de la difusividad axial entre el fascículo enfermo pre y postoperatorio, se calculó un punto de corte y se clasificó a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo según tuvieran valores superiores e inferiores a 0.9%, respectivamente. A partir de estas nuevas variables dicotómicas se construyeron las curvas de supervivencia de Kaplan Meier (Figuras 22 y 23) y se evaluó la diferencia en la supervivencia determinada por estos factores mediante la prueba de Mantel Cox para estadística no paramétrica y datos censurados (Log Rank test).

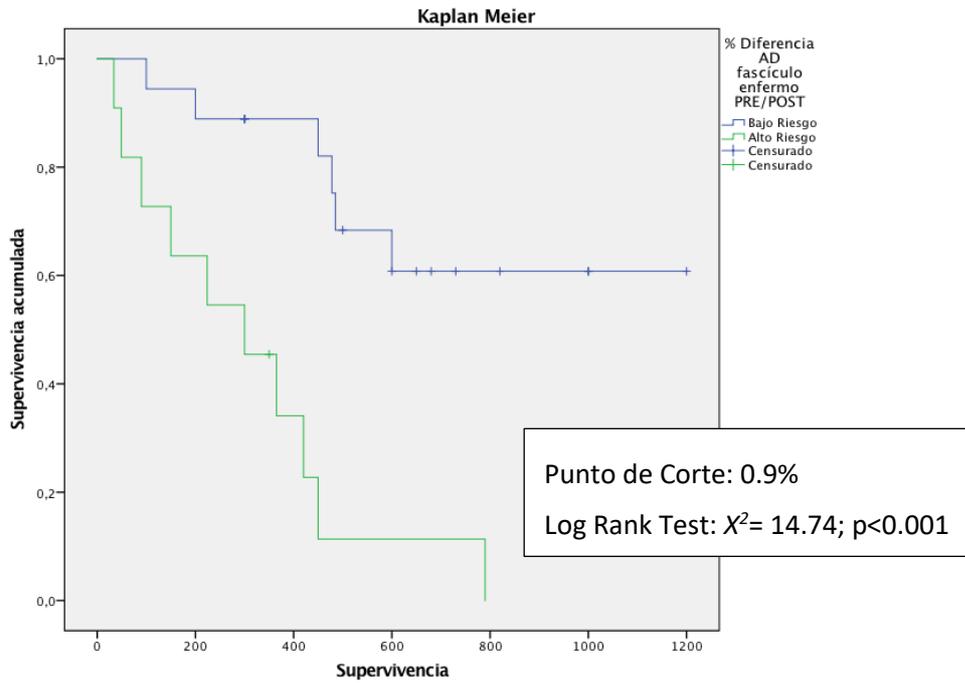


Figura 22. Curva de supervivencia para la dicotomización en grupos de alto y bajo riesgo para la diferencial porcentual de AD entre el fascículo enfermo pre y postoperatorio.

El análisis de supervivencia se extendió, también, a todas aquellas variables clínicas y patológicas. Se excluyeron las metástasis y se realizó un análisis del subgrupo de gliomas estratificándolos según fueran de alto o bajo grado. Así, las curvas de supervivencia y el test *Log Rank* demostraron las significativas diferencias entre estos grupos patológicos (Fig.24).

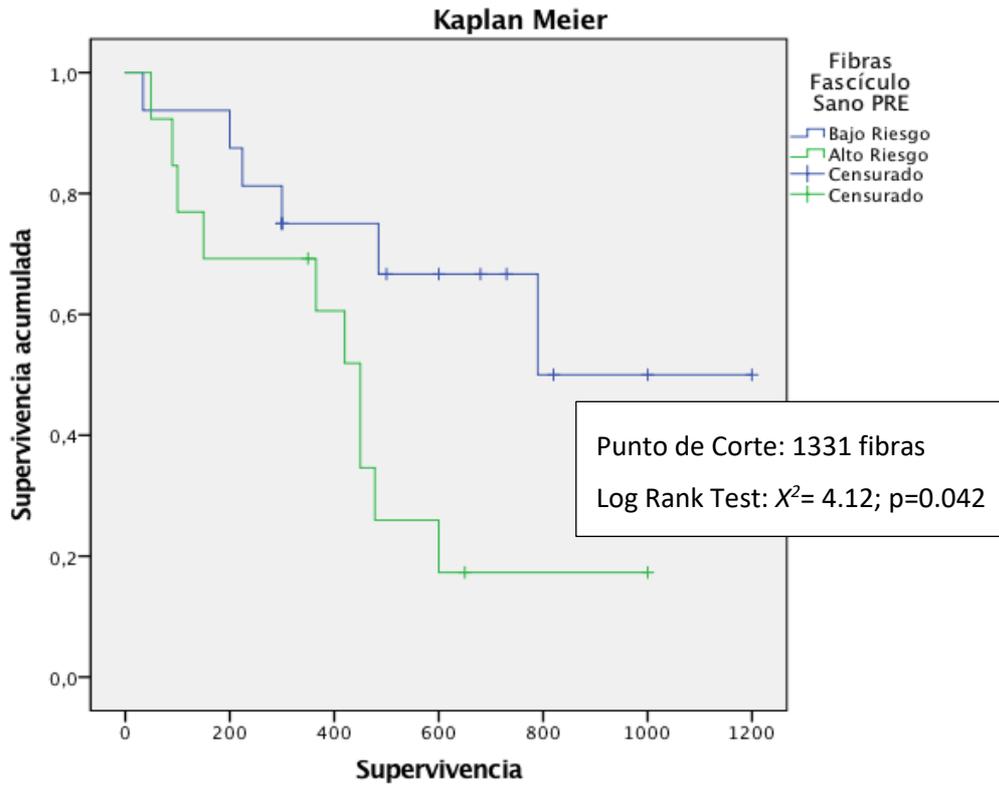


Figura 23. Curva de supervivencia para la dicotomización en grupos de alto y bajo riesgo para el número de fibras del fascículo sano preoperatorio.

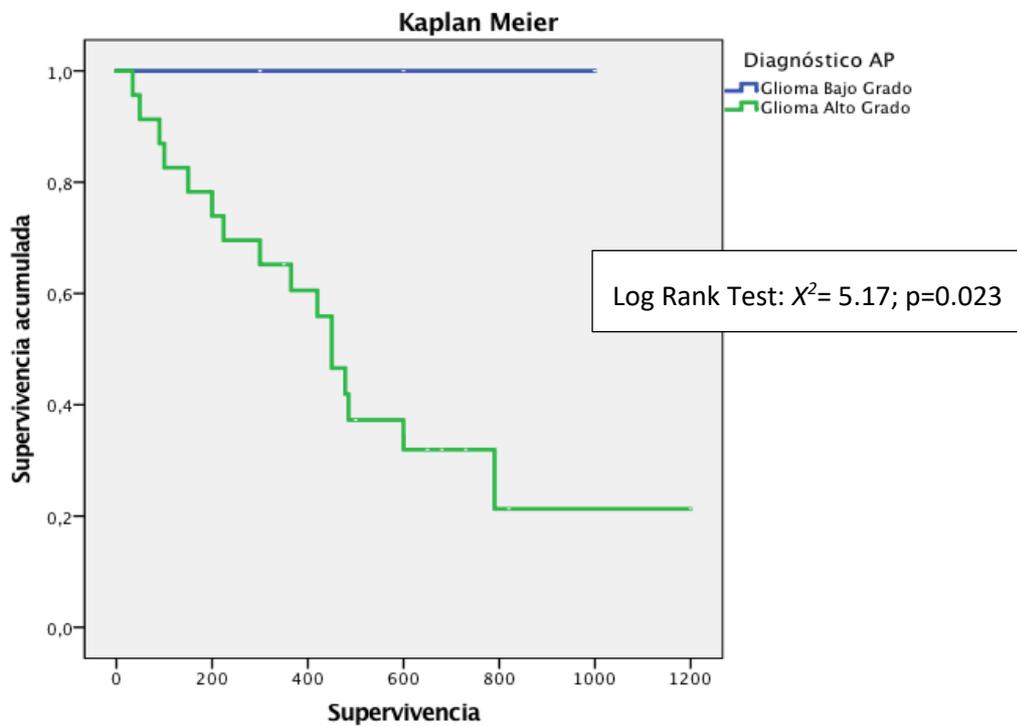


Figura 24. Curva de supervivencia para la dicotomización en grupos de alto y bajo grado para la muestra de gliomas.

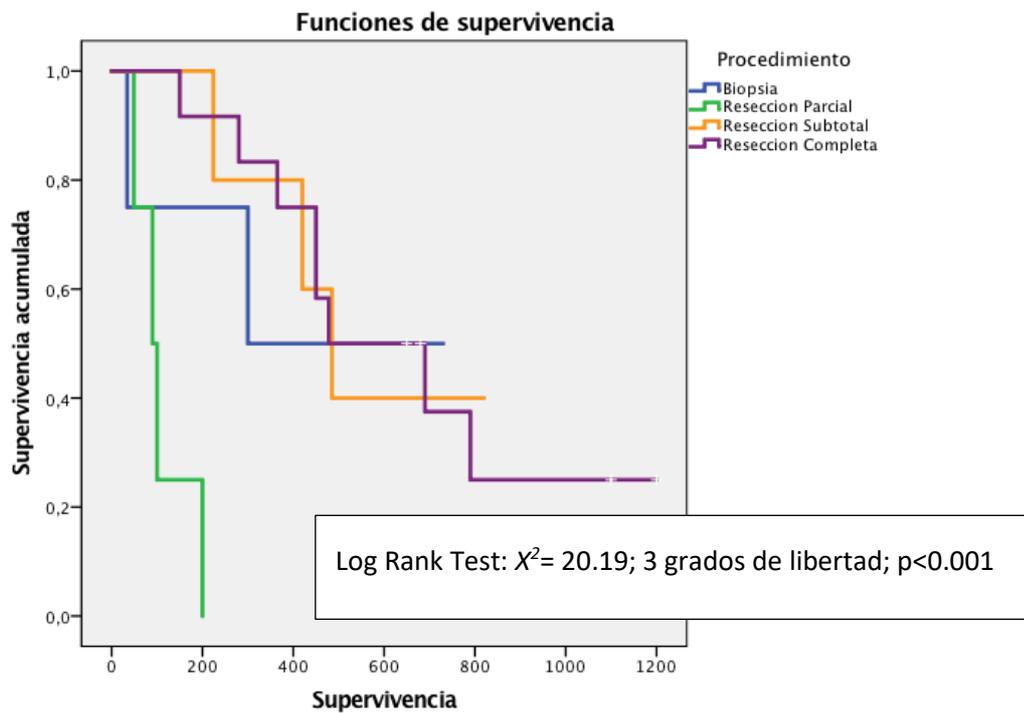


Figura 25. Curvas de supervivencia de la muestra de tumores de alto grado considerando el factor *tipo de procedimiento*.

Por otra parte, se seleccionaron de forma exclusiva los tumores de alto grado y se realizó un estudio de la supervivencia estableciendo como factor diferencial la variable categórica del grado de resección (Fig.25). Este factor demostró clasificar de forma significativa diferente a los pacientes con una mayor mortalidad.

En el gráfico anterior puede observarse como la resección parcial es un factor que limita de forma significativa la supervivencia. Sin embargo, la biopsia parece conferir una mayor supervivencia, hecho que es contradictorio con la evidencia actual. Este hecho se debe probablemente a un sesgo en la clasificación de los pacientes en estos grupos y unos límites difusos entre las resecciones parciales y las biopsias abiertas. Para despejar esta contradicción se agruparon los procedimientos según la resección fuera mayor o menor del 90%. Así se obtuvo un gráfico en el que se observa con mayor claridad la importancia del grado de resección en la supervivencia (Fig.26).

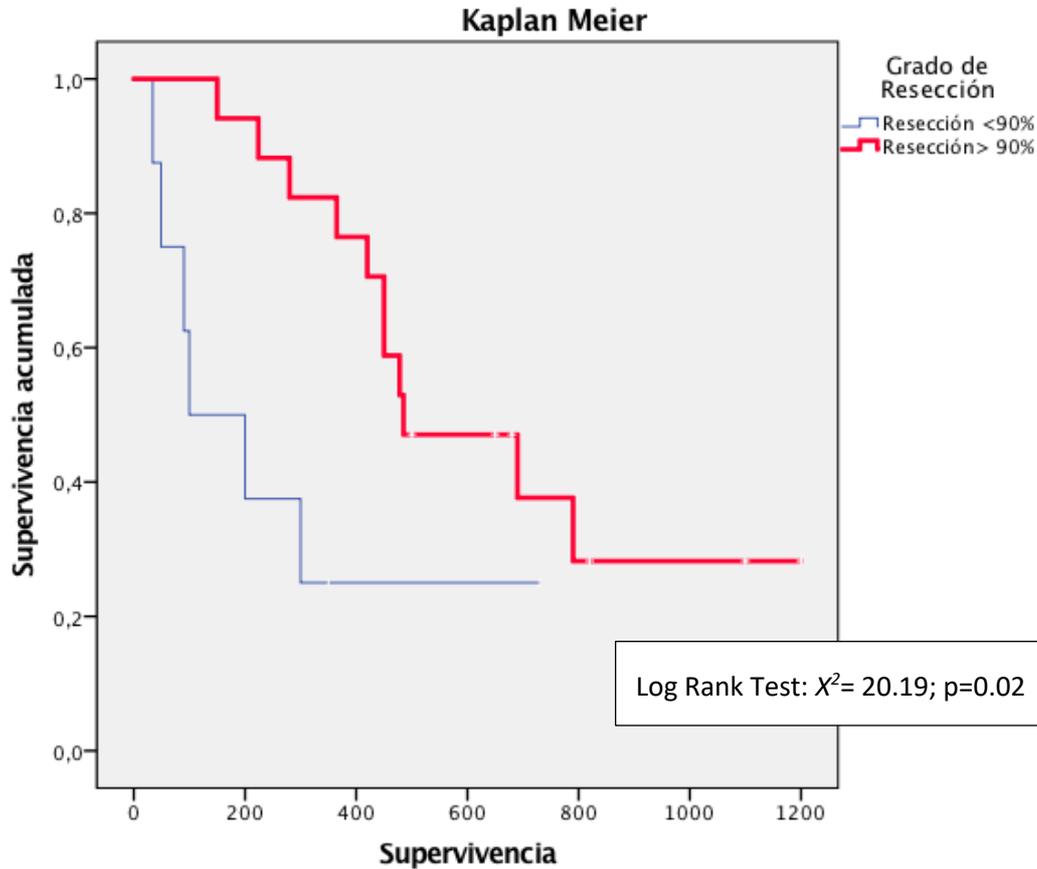


Figura 26. Curva de supervivencia para el grupo de neoplasias de alto grado considerando el factor *resección mayor o menor al 90%*.

Al realizar una regresión de Cox para estudiar la implicación de las distintas variables en la supervivencia de los pacientes con tumores de alto grado, únicamente la edad y el grado de resección conferían una razón de riesgo significativa. De hecho, en la regresión de avance condicional, el modelo constituido por ambas variables mejoraba la significación estadística de las variables de forma individualizada. Así, en dicho modelo de la regresión de Cox para la muestra estudiada (**Tabla 19**), la edad confiere un *Hazard Ratio* de 1.094 por cada año (IC95%: 1.02-1.17; $p=0.01$), mientras que una resección inferior al 90% multiplica por 5 el riesgo de *exitus* (*Hazard ratio*: 5.05 IC95%: 1.56-16.29; $p=0.007$).

		p	HR	IC al 95%. HR	
				Inferior	Superior
Paso 1	Edad	0.023	1.073	1.010	1.140
Paso 2	Reseccin90	0.007	5.052	1.567	16.290
	Edad	0.010	1.094	1.021	1.172

Tabla 19. *Hazard Ratio* (HR), significación estadística(p) e intervalo de confianza (IC) calculados mediante una regresión condicional de Cox.

ID	Sexo	Edad	Loc	Síntoma de Debut	Crisis	Qx	AP	Ki67	IDH1	IDH2	ATRX	p53	TERT	MGMT	Sv	EXITUS
1	H	63	FI	Crisis Comicial	1	RC	ACa M1	70	0	0	0	1	0	0	690	1
2	H	51	TI	Crisis Comicial	1	RC	ACa M1	80	0	0	0	1	0	0	455	1
3	M	43	FD	Crisis Comicial	1	RC	ACa M1	80	0	0	0	1	0	0	455	1
4	H	55	TD	Cefalea	0	RC	ACa M1	80	0	0	0	1	0	0	280	1
5	M	34	FI	Hemiparesia	1	RP	Ast ANA	25	0	0	0	0	0	0	950	1
6	M	24	TD	Cefalea	0	RC	Ast Dif	8	1	0	1	1	0	0	500	0
7	H	31	Pu	Cefalea	0	Bx	Ast P	2	0	1	0	0	0	0	300	0
8	M	36	FBi	Inestabilidad	0	RP	Ast P	3	0	0	0	0	0	0	1200	0
9	M	38	Pi	Cefalea	0	RP	Ast P	5	1	1	0	0	0	0	300	0
10	M	26	FI	Cefalea	0	Bx A	Ast Pc	2	1	0	0	0	0	0	1200	0
11	H	65	FPD	Crisis Comicial	1	RC	GBM MUT	20	1	1	0	1	0	0	450	1
12	H	52	TI	Disfasia	0	RC	GBM MUT	50	0	1	1	1	0	0	635	0
13	M	66	TPD	Hemiparesia y hemianopsia	1	RP	GBM MUT	80	0	1	1	1	0	0	150	1
14	H	67	PI	Disfasia	0	RC	GBM WT	20	0	0	0	0	1	0	365	1
15	H	68	TI	Parestesias	1	RP	GBM WT	20	0	0	0	0	0	1	100	1
16	H	60	FI	Cefalea	1	RC	GBM WT	25	0	0	0	1	0	1	600	1
17	M	65	TI	Disfasia	0	RC	GBM WT	30	0	0	0	1	0	0	478	1
18	H	56	TI	Hemiparesia	0	RST	GBM WT	30	0	0	0	0	1	0	485	1
19	M	58	FBi	Crisis Comicial	1	Bx A	GBM WT	30	0	0	0	1	1	1	34	1
20	M	66	FI	Hemiparesia y disfasia	0	RP	GBM WT	30	0	0	0	1	1	1	90	1
21	H	50	FI	Crisis Comicial	1	RST	GBM WT	35	0	0	1	0	0	0	224	1
22	M	43	OD	Recidiva	0	RC	GBM WT	35	0	0	0	0	1	1	420	1
23	M	67	FD	Cefalea	0	RST	GBM WT	40	0	0	0	1	1	1	480	0

24	M	82	FI		Disfasia	1	Bx A	GBM WT	40	0	0	0	0	1	0	0	180	1
25	M	58	FD		Cefalea	1	RC	GBM WT	40	0	0	0	0	0	1	1	1200	1
26	M	56	TI		Disfasia	1	RC	GBM WT	40	0	0	0	0	0	0	1	680	0
27	H	73	FD		Crisis Comicial	1	RC	GBM WT	40	0	0	0	0	1	1	450	1	
28	H	52	FD		Crisis Comicial	1	RC	GBM WT	40	0	0	0	1	1	0	790	1	
29	H	53	OD		Inestabilidad	1	Bx A	GBM WT	40	0	0	1	0	1	1	730	0	
30	M	64	FI		Cefalea	0	RP	GBM WT	40	0	0	0	0	1	1	200	1	
31	H	75	FI		Crisis Comicial	1	RP	GBM WT	50	0	0	0	1	1	1	49	1	
32	H	41	FD		Crisis Comicial	1	RST	GBM WT	55	0	0	0	0	1	1	820	0	
33	M	61	OBi		Cefalea	0	Bx A	GBM WT	60	0	0	0	1	1	0	100	1	
34	M	49	PI		Crisis Comicial	1	Bx A	Linfoma	5	0	0	0	0	0	0	550	0	
34	47%	54.4				56%			36.8	4	5	5	17	14	13	487.9	67.6%	

Tabla 20. Características clínicas y patológicas de la muestra.

Abreviaturas: ACa M1: Adenocarcinoma metastásico de pulmón; ANA: Anaplásico; AP: Diagnóstico anatomopatológico WHO 2016; Ast: astrocitoma; Bi: Bilateral; Bx A: Biopsia abierta; Bx: Biopsia estereotáctica; D: Derecho; Dif: Difuso; F: Frontal; GBM: Glioblastoma Multiforme; I: Izquierdo; ID: Identificación; O: Occipital; MUT: Mutado; P: Parietal; Pc: Pilocítico; Pi: Pineal; Pu: Putamen; Qx: Procedimiento quirúrgico; RC: Resección completa; RP: Resección parcial; RST: Resección subtotal; Sv: Supervivencia; T: Temporal; WT: Wild Type.

ID	AP	TUMOR TOTAL			TUMOR			INTERFASE			SB PERITUMORAL			SB SANA			TII				
		Vol	FA	MD	Vol	FA	MD	Vol	FA	MD	Vol	FA	MD	Vol	FA	MD	TT	T	I	SBP	SBS
1	ACa M1	8981	0.252	0.745	285465	0.185	0.963	601652	0.319	0.784	188176	0.276	131.282	195857	0.498	0.735	-80	-27	-50	22	36
2	ACa M1	33077	0.086	110.922	457031	0.049	137.086	328125	0.150	135.886	527344	0.153	154.512	410156	0.527	0.58	96	122	131	122	6
3	ACa M1	2469	0.113	119.715	130	0.070	0.818	835457	0.173	136.076	587914	0.248	0.860	556971	0.471	0.792	69	86	109	181	63
4	ACa M1	2045	0.098	121.167	167091	0.084	219.912	742628	0.142	115.516	65	0.332	103.751	556971	0.676	0.826	84	95	137	-6	-141
5	Ast ANA	3012	0.173	190.947	892562	0.170	22.679	892562	0.429	122.686	133884	0.530	0.740	133884	0.737	0.707	17	-10	-148	-101	-202
6	Ast Dif	2231	0.128	139.211	122184	0.097	124.732	170099	0.214	104.783	167703	0.272	124.435	184473	0.397	0.802	56	71	64	33	137
7	Ast P	15872	0.190	130.652	92168	0.181	105.544	588851	0.300	0.666	742464	0.200	118.846	524845	0.347	0.749	-5	-13	-32	111	187
8	Ast P	10400	0.152	1.903	5130	0.178	19.534	615772	0.458	113.098	572451	0.726	0.837	711696	0.670	0.830	19	-19	-178	-296	-135
9	Ast P	26982	0.424	0.675	261328	0.412	0.652	142969	0.547	0.649	644531	0.350	0.0	421875	0.438	0.733	-252	-254	-279	79	96
10	Ast Pc	10400	0.152	1.903	84	0.129	1.923	84	0.288	1.356	84	0.297	111.769	77	0.452	1.06	19	28	-19	131	81
11	GBM MUT	10990	0.187	101.665	205064	0.157	109.746	862544	0.385	0.930	274299	0.364	0.866	258828	0.427	0.800	-5	10	-117	65	107
12	GBM MUT	9165	0.199	144.534	108302	0.125	186.049	526036	0.209	125.167	556979	0.374	0.803	340376	0.864	0.709	-13	50	71	54	-328
13	GBM MUT	64012	0.185	186.976	242013	0.170	222.139	269831	0.189	219.598	212606	0.597	0.907	221349	0.459	116.30	4	9	101	-167	-156
14	GBM WT	39975	0.109	149.117	2346	0.086	178.668	615234	0.211	107.296	249609	0.322	118.644	282422	0.438	0.772	76	88	67	-10	96
15	GBM WT	14927	0.105	11.759	409635	0.104	0.952	204818	0.219	0.847	384033	0.423	0.853	512044	0.693	0.748	67	52	48	5	-158
16	GBM WT	1314	0.160	172.797	257812	0.110	181.154	773438	0.245	12.725	503906	0.121	147.256	46875	0.547	0.720	28	64	23	161	-12
17	GBM WT	6695	0.125	164.785	225975	0.260	13.732	197728	0.144	160.977	197728	0.143	170.723	381333	0.405	0.891	62	-101	140	116	129
18	GBM WT	15405	0.118	121.514	345	0.105	137.284	1579	0.167	0.887	2224	0.175	118.619	3492	0.179	113.11	65	66	101	136	131
19	GBM WT	12319	0.111	0.914	503906	0.153	0.994	328125	0.174	105.856	9375	0.208	0.730	152344	0.394	0.787	59	3	104	220	140
20	GBM WT	1509	0.144	117.193	985685	0.094	100.416	793669	0.267	0.787	111	0.388	0.853	133132	0.560	0.859	38	73	0	40	-25
21	GBM WT	64700	0.157	136.844	2387	0.167	145.913	1600	0.206	118.362	711742	0.171	138.452	659257	0.353	0.799	27	5	74	120	181
22	GBM WT	7702	0.156	117.786	160184	0.107	110.002	150173	0.277	111.912	467205	0.354	158.628	934409	0.601	0.839	26	61	2	-82	-66
23	GBM WT	55184	0.098	180.585	320028	0.183	3.347	118394	0.201	103.817	243221	0.243	135.896	153613	0.658	0.783	90	-25	76	51	-123
24	GBM WT	8313	0.141	155.962	111328	0.102	188.271	796875	0.168	100.969	609375	0.199	156.201	925781	0.467	0.737	46	73	109	75	67

25	GBM WT	28666	0.097	0.906	569531	0.129	0.720	651562	0.166	0.939	303516	0.195	141.439	759375	0.375	0.831	73	27	101	93	159
26	GBM WT	12375	0.117	0.910	171	0.149	0.726	173	0.280	100.473	92	0.351	136.784	85	0.552	0.954	54	8	-2	-57	-17
27	GBM WT	24456	0.137	2170.898	223141	0.148	297.214	267769	0.201	0.886	178512	0.277	114.834	156198	0.553	0.886	56	38	66	38	-18
28	GBM WT	7123	0.110	162.417	80647	0.038	273.311	537646	0.213	112.188	768066	0.154	148.129	114	0.444	0.858	77	146	66	128	89
29	GBM WT	14018	0.135	147.005	193536	0.069	157.464	359424	0.120	136.368	387072	0.132	159.907	359424	0.399	122.97	50	103	161	138	-108
30	GBM WT	6882	0.111	148.665	714844	0.046	1.061	131	0.165	0.900	363281	0.460	101.653	351562	0.536	0.955	74	111	103	-131	-1
31	GBM WT	1881	0.150	128.914	953906	0.168	115.901	1518	0.240	0.961	2641	0.341	0.930	1167	0.407	0.819	34	0	27	87	127
32	GBM WT	38069	0.061	167.267	236821	0.080	153.738	154893	0.153	14.654	371232	0.176	157.295	499243	0.511	0.750	126	92	116	96	23
33	GBM WT	23818	0.128	0.864	714844	0.058	0.771	527344	0.304	102.765	269531	0.377	0.758	292969	0.809	0.831	43	98	-25	52	-274
34	Linfoma	801461	0.227	106.086	649834	0.170	111.931	804556	0.277	0.983	402278	0.569	0.594	526056	0.790	0.614	-45	-2	-8	-140	-255

Tabla 21. Valores de los parámetros del tensor de difusión por regiones tumorales.

Abreviaturas: ACa M1: Adenocarcinoma metastásico de pulmón; ANA: Anaplásico; AP: Diagnóstico anatomopatológico WHO 2016; Ast: astrocitoma; Dif: Difuso; FA: Fracción de anisotropía; GBM: Glioblastoma Multiforme; I: Interfase; ID: Identificación; MD; Difusividad media; MUT: Mutado; Pc: Pilocítico; SB: Sustancia Blanca; SBP: SB peritumoral; SBS: SB sana; T: Tumor; TT: Tumor Total; TII: Índice de infiltración tumoral; Vol: Volumen en mm³; WT: Wild Type.

3. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES

Se procesaron las RM preoperatorias de un total de 34 pacientes que fueron sometidos a cirugías resectivas o biopsias de procesos neoplásicos cerebrales (Fig.27) La muestra estaba compuesta por un 47% de mujeres con una edad media de 54.4 años. Las formas de presentación clínica más frecuentes fueron las crisis comiciales (32.4%) y la cefalea (29.4%). Hasta un 56% de pacientes sufrió crisis comiciales en algún momento de su proceso patológico. El diagnóstico anatomopatológico más frecuente fue el glioblastoma multiforme con un 67.7% del total. De todos ellos sólo un 13% tenían mutaciones en alguna de las isoformas de la enzima IDH. En un 53% de los casos se alcanzaron resecciones superiores al 90% del total de la lesión. La supervivencia media fue de 488 días y un 67.7% falleció durante el periodo de observación. La **tabla 20 y 21** resume las características clínicas y patológicas de la muestra.

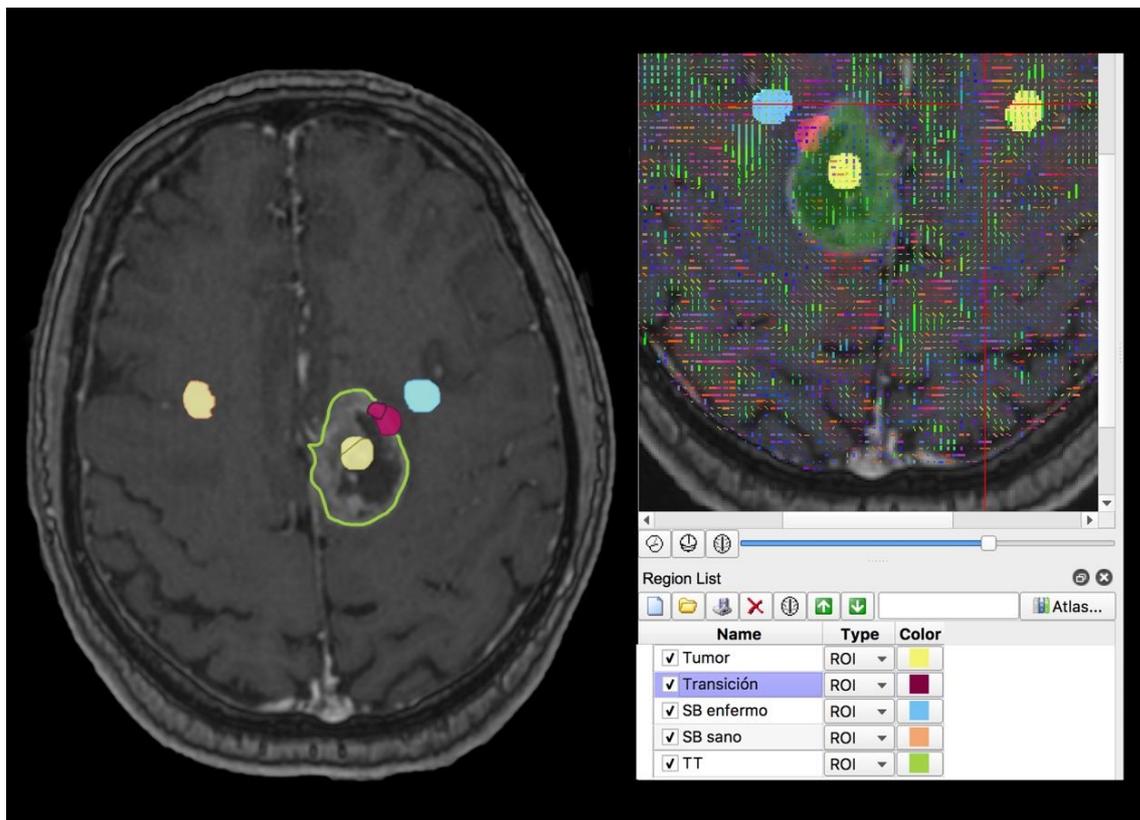


Figura 27. Estudio correspondiente al paciente 11 diagnosticado finalmente de un GBM con mutación del IDH. En la figura se muestra la segmentación de las regiones predefinidas sobre la RM con contraste. A la derecha de la imagen, puede verse el panel de trabajo de DSI studio sobre la misma imagen y la superposición de las funciones de distribución de orientación sobre dicha imagen.

Se realizaron test de normalidad para decidir las pruebas estadísticas que debían ejecutarse con el objeto de estimar las relaciones existentes entre las distintas variables analizadas. En la **tabla 22** se hallan marcadas las variables que tienen una distribución normal. Dado que todas las variables relativas al DTI, excepto la FA de SB sana, tienen una distribución no normal, se empleó estadística no paramétrica.

Variable	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
	Estadístico	Sig.	Estadístico	Sig.
Edad	0.102	0.200	0.960	0.239
Ki67	0.180	0.007	0.931	0.032
Supervivencia	0.132	0.140	0.930	0.031
FAtt	0.190	0.003	0.765	0.000
MDtt	0.202	0.001	0.846	0.000
FAt	0.173	0.011	0.843	0.000
MDt	0.211	0.001	0.881	0.002
FAint	0.177	0.009	0.867	0.001
MDint	0.246	0.000	0.815	0.000
FAsbperi	0.115	0.200	0.921	0.017
MDsbperi	0.270	0.000	0.772	0.000
FAsbsana	0.126	0.191	0.956	0.182
MDsbsana	0.529	0.000	0.329	0.000
Tlitt	0.195	0.002	0.754	0.000
Tlit	0.147	0.061	0.855	0.000
Tlint	0.181	0.007	0.877	0.001
Tllsbperi	0.151	0.048	0.921	0.017
Tllsbsana	0.128	0.176	0.936	0.047

Abreviaturas: FA: Fracción de anisotropía; it: Interfase; MD; Difusividad media; sb: Sustancia Blanca; sbperi: SB peritumoral; t: Tumor; tt: Tumor Total; TII: Índice de infiltración tumoral.

Tabla 22. Test de Normalidad para las variables estudiadas. Corrección de Lilliefors.

Se analizó la diferente distribución de las variables del tensor en las diferentes regiones tumorales mediante el test de Friedman. Dicha prueba se realizó para la FA en las distintas áreas tumorales, con 4 grados de libertad, y demostró diferencias significativas entre los grupos ($X^2=110.92$, $p=0.0002$). El test *post hoc* de Nemenyi demostró que estas diferencias entre grupos se mantenían a excepción de entre el tumor total y la necrosis, y entre la interfase tumoral y la sustancia blanca peritumoral. Los valores de p se muestran en la **tabla 23**.

<i>Test de Nemenyi (p)</i>	Tumor Total	Necrosis	Interfase	Peritumoral
Necrosis	0.779			
Interfase	0.003	<0.001		
Peritumoral	<0.001	<0.001	0.735	
SB Sana	<0.001	<0.001	<0.001	0.011

Tabla 23. Resultados del Test de Nemenyi para la FA en las distintas regiones tumorales.

El resultado del Test de Friedman para la MD reveló diferencias significativas en la distribución de los valores en las distintas regiones tumorales ($X^2=50.23$, $p=0.0003$). Sin embargo, el test *post hoc* de Nemenyi reveló que estas diferencias únicamente eran significativas entre el tumor total y la interfase tumoral, y entre la sustancia blanca del lado sano y las otras 4 regiones tumorales (Tabla 24).

<i>Test de Nemenyi (p)</i>	Tumor Total	Necrosis	Interfase	Peritumoral
Necrosis	0.998			
Interfase	0.003	0.084		
Peritumoral	0.395	0.594	0.820	
SB Sana	<0.001	<0.001	0.006	<0.002

Tabla 24. Resultados del Test de Nemenyi para la MD en las distintas regiones tumorales.

Para estudiar la relación existente entre las dos variables cuantitativas recogidas en este estudio –supervivencia y Ki67– y los parámetros del DTI, se empleó la correlación paramétrica Rho de Spearman. Se descartaron las asociaciones intrínsecas existentes entre los parámetros del tensor de difusión y las medidas derivadas de estos, es decir el TII en las distintas localizaciones. Únicamente se presentan las correlaciones con significación bilateral $p<0.01$, moderadas-fuertes (0.41-0.75) o fuertes (>0.75). Como se observa en la **tabla 25**, se demostró una existencia de correlación negativa moderada-fuerte entre Ki67 y la FA de la zona captante (-0.525). La correlación fue positiva, moderada-fuerte, entre Ki67 y el índice de infiltración tumoral en la necrosis tumoral (0.405) y en la interfase (0.549). Mientras que fue negativa, moderada-fuerte, entre la supervivencia y la MD medida en la sustancia blanca sana. Así, valores menores de FA en la zona captante se asociarían con tumores con mayor velocidad de replicación. Del mismo modo, como se ha expuesto en los métodos, valores mayores del TII implican FA menores de las esperadas en dichas regiones, por lo que la relación positiva entre Ki67 y TII en la necrosis y en la zona captante confirma que valores bajos de FA implican valores más altos de Ki67. Por su parte,

valores elevados de MD que se han asociado con pérdida de la integridad axonal se asociaron a supervivencias más bajas (tabla 25, Figuras 28 y 29).

En cuanto a la relación existente entre las variables categóricas y los parámetros del tensor de difusión se exponen a continuación las relaciones encontradas mediante la aplicación del test U de Mann-Whitney. Únicamente se presentan los datos con significación estadística.

			Ki67	SV	FAInt	MDSBsana	TIIlt	TIIint
Rho de Spearman	Ki67	Coeficiente de correlación	1	-0.127	-0.525	0.233	0.405	0.549
		Sig. (bilateral)	-	0.475	0.001	0.185	0.010	0.001
	SV	Coeficiente de correlación	-0.127	1	0.094	-0.452**	-0.171	-0.062
		Sig. (bilateral)	0.475	-	0.596	0.007	0.333	0.728

Tabla 25. Correlaciones significativas entre variables cuantitativas

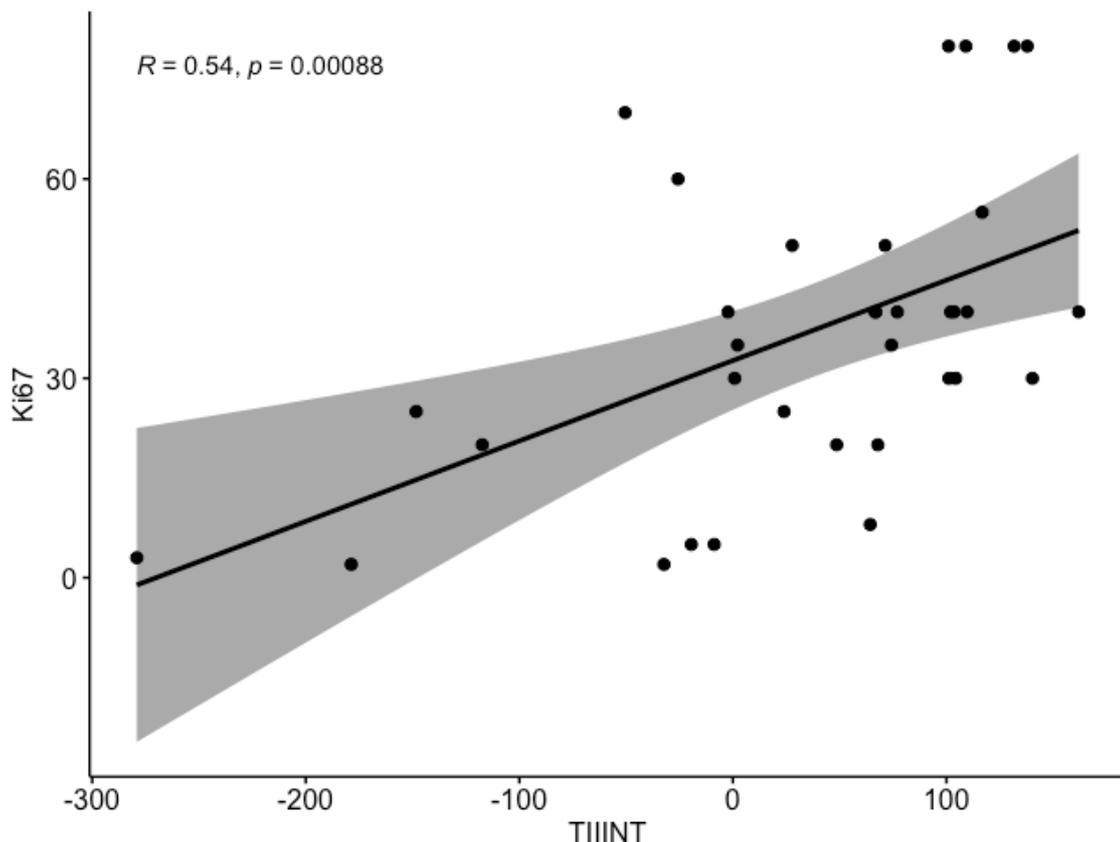


Figura 28. Regresión Lineal donde la variable dependiente es el valor del Ki67 y la independiente el valor del TII en la interfase tumoral. Rho de Spearman=0.54, $p < 0.001$. La transformación logarítmica de la variable Ki67 elevó la R^2 de 0.26 a 0.40, demostrando un mejor ajuste de la regresión.

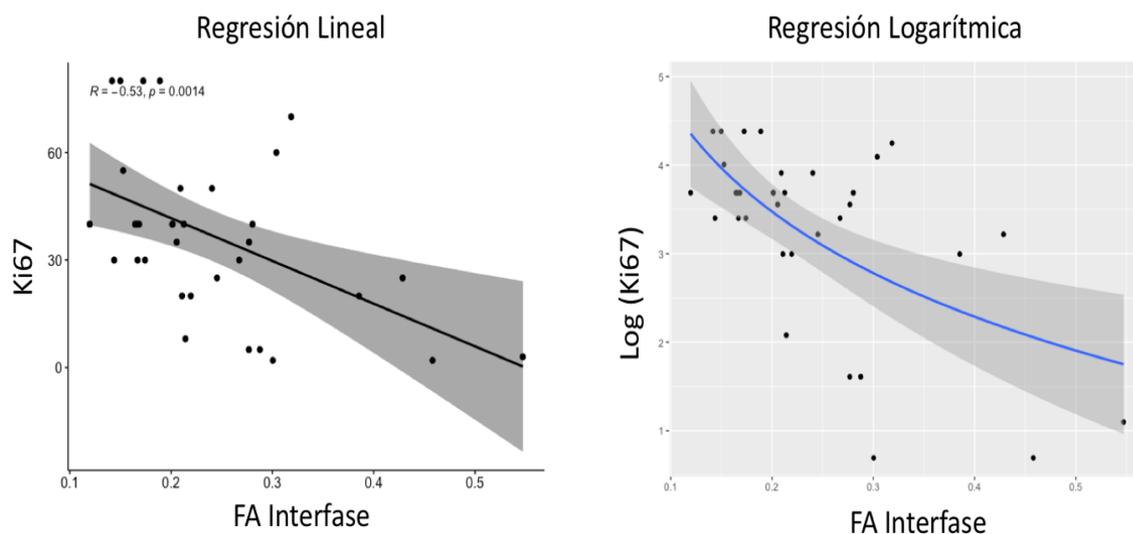


Figura 29. Regresión Lineal donde la variable dependiente es el valor del Ki67 y la independiente el valor de la FA en la interfase tumoral. Rho de Spearman=-0.53, p=0.001. La transformación logarítmica de la variable Ki67 elevó la R2 de 0.25 a 0.38, demostrando un mejor ajuste de la regresión lineal. La transformación logarítmica de la fórmula de regresión ilustra esta mayor capacidad de ajuste.

3.1. DISCRIMINACIÓN DE SUBTIPOS TUMORALES

Los resultados del test de Kruskal Wallis para estudiar la diferente distribución de las variables derivadas del tensor entre los distintos subtipos tumorales demostraron que la FA del tumor total, la FA en la zona captante, así como el TII en el tumor total y en la zona captante tenían una distribución significativamente distinta entre los distintos subtipos tumorales (**Tabla 26**).

Variable	Test Kruskal-Wallis					Test Post hoc Dunn *	
	χ^2	gl	p	ϵ^2	95% IC	Comparación	p [§]
FAtt	15.124	6	0.02	0.46	0.22 - 0.73		
FAint	12.618	6	0.05	0.38	0.18 - 0.70	AstP-GBMWT	0.033
						AstP-AdenoCA	0.049
TIItt	16.864	6	0.01	0.51	0.27 - 0.77	AstP-GBMWT	0.033
TIIint	13.397	6	0.03	0.41	0.22- 0.73	AstP-GBMWT	0.031
						AstP-AdenoCA	0.032

Tabla 26. Resultados del Test de Kruskal Wallis para estudiar la distribución diferencial de las variables del tensor según los distintos subgrupos tumorales. Se presenta, además, el tamaño del efecto(ϵ^2). IC: Intervalo de confianza; IQR: rango intercuartílico; n=número.

*Se muestran sólo las comparaciones significativas.

§ Los valores de significación se han ajustado según la corrección de Bonferroni.

Al realizar el análisis *post hoc* de Dunn para estudiar la significación de las diferencias entre grupos, la FA y el TII en la zona captante demostraron ser los mejores parámetros para la distinción de subtipos tumorales (Fig. 30 y 31). Estas diferencias fueron significativas entre los Astrocitomas pilocíticos y los *GBM Wild type*; y entre los Astrocitomas pilocíticos y los Adenocarcinomas.

Kruskal Wallis. Muestras Independientes

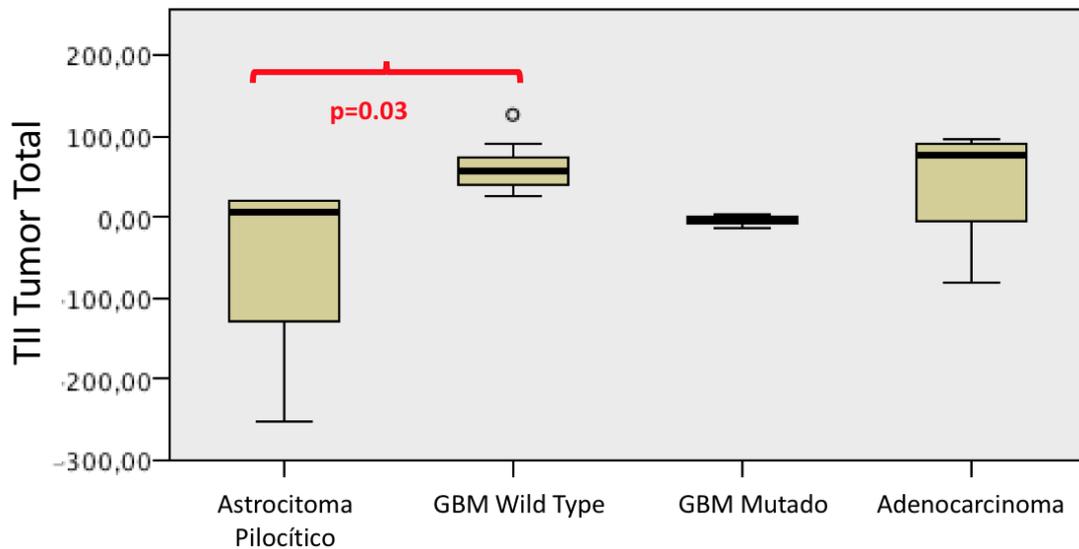


Figura 30. Resultados del test de Kruskal Wallis para estudiar la diferente distribución del TII medido en tumor total en los distintos subgrupos tumorales. Para este gráfico se han excluido aquellos subgrupos de menor representación. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre el Astrocitoma Pilocítico y el Glioblastoma Wild Type ($p=0.03$).

Kruskal Wallis. Muestras Independientes

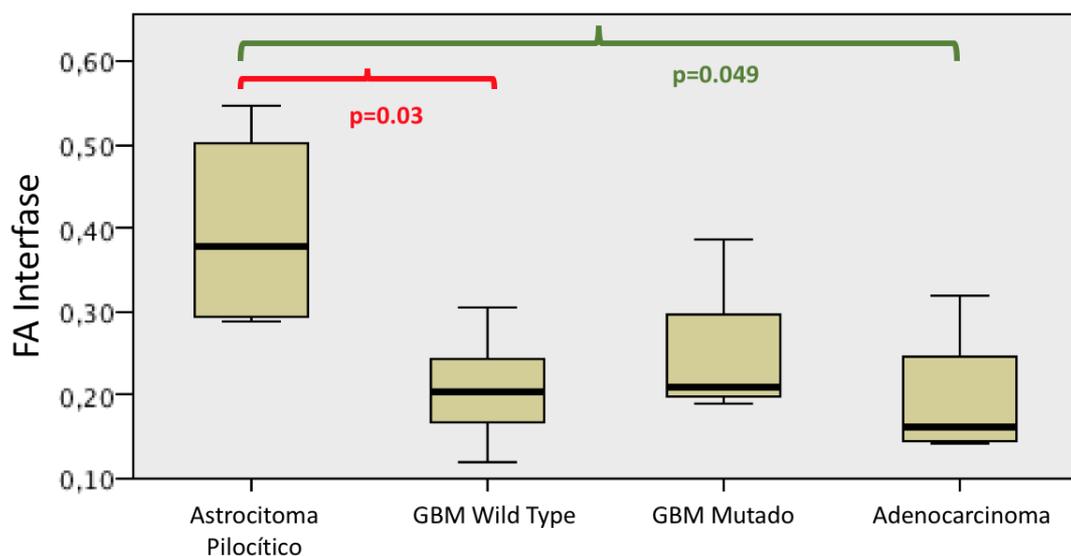


Figura 31. Resultados del test de Kruskal Wallis para estudiar la diferente distribución de la FA medida en la interfase tumoral en los distintos subgrupos tumorales. Para este gráfico se han excluido aquellos subgrupos

de menor representación. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre el Astrocitoma Pilocítico y el Glioblastoma *Wild Type* ($p=0.03$), así como entre el Astrocitoma Pilocítico y el Adenocarcinoma metastásico($p=0.049$).

3.2. CRISIS COMICIALES DURANTE EL PROCESO

Ninguna de las variables demostró diferencias en su distribución al agrupar a los pacientes según hubieran sufrido crisis comiciales o no.

3.3. ALTOS Y BAJOS GRADOS DE MALIGNIDAD

La **tabla 27** muestra las variables que mostraron diferencias en su distribución al agrupar a los pacientes según hubieran sido diagnosticados de tumores de alto o bajo grado. Asimismo, se muestra el tamaño del efecto (r), que no es más que una aproximación a la r de Pearson y que suele interpretarse como el porcentaje de la diferencia que se explica por la distribución diferencial en los grupos definidos. Suele considerarse como un efecto moderado entre 0.3 y 0.5, mientras que sería grande por encima de 0.5. Destaca el TII en la zona captante de tumor donde mayores valores se asocian a altos grados con un tamaño del efecto moderado.

Variable	AP	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
FAtt					2.3493	0.016	0.403	0.14 - 0.64
	Bajo Grado	6	0.171	0.0659				
	Alto Grado	28	0.126	0.0469				
FAt					2.0329	0.042	0.349	0.03 - 0.61
	Bajo Grado	6	0.174	0.0414				
	Alto Grado	28	0.109	0.0767				
FAint					2.7105	0.004	0.465	0.193 - 0.67
	Bajo Grado	6	0.294	0.139				
	Alto Grado	28	0.203	0.0841				
TIIIt					-2.53	0.009	-0.434	-0.661 - -0.146
	Bajo Grado	6	6.83	54.9				
	Alto Grado	28	55.1	46.1				
TIIIt					-2.0781	0.037	-0.356	-0.59 - -0.04
	Bajo Grado	6	-7.82	38.9				
	Alto Grado	28	57.0	82.2				
TIIint					-2.846	0.003	-0.488	-0.673 - -0.248
	Bajo Grado	6	-25.9	131				
	Alto Grado	28	72.8	87.0				

Tabla 27. Tabla X. Resumen del análisis univariable entre las variables cuantitativas y los grupos histopatológicos alto y bajo grado. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

A modo de ejemplo se ilustra la representación gráfica de la diferencia de medianas para el valor con mayor tamaño del efecto y significación, TII en la zona de captación tumoral (Fig. 32).

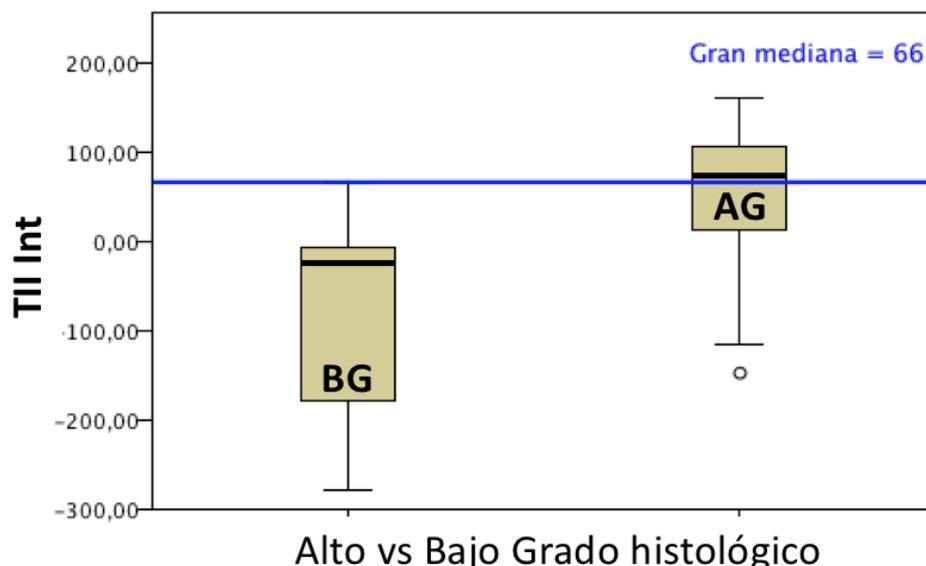


Figura 32. Prueba de la mediana para muestras independientes considerando los subgrupos histológicos alto (AG) y bajo grado (BG) y el índice de infiltración tumoral en la interfase (TII Int).

3.4. KI67 COMO VARIABLE DICOTÓMICA (MENOR O MAYOR DE 10)

Se realizaron análisis de prueba para dicotomizar la variable Ki67. Si bien los resultados estadísticos eran más robustos con el punto de corte en 25, se prefirió establecer 10 como límite para la dicotomización por permitir diferenciar mejor grados tumorales altos y bajos. Posteriormente se realizó un análisis en el que se consideró Ki67 como una variable categórica con tres grupos: menor de 25, entre 26 y 50, y mayor de 50.

La tabla 28 muestra los resultados de las variables derivadas del tensor de difusión. Los resultados son prácticamente equiparables a los del anterior apartado, lo cual refleja que estas dos variables, grupo tumoral y la dicotomización del Ki67 con el punto de corte en 10, clasifica a los individuos casi del mismo modo. Se realizó, además, una curva ROC para evaluar cómo es capaz de discriminar el valor de TII en la interfase los tumores con $Ki67 > 10$. Valores de TII en la interfase mayores de -5.51 clasifican a los tumores con $Ki67 > 10$ con una sensibilidad del 85.7% y una especificidad del 83.3%.

Variable	Ki67	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
FA _{tt}					2.3493	0.017	0.403	0.14 - 0.62
	<10	6	0.171	0.0659				
	>10	28	0.126	0.0469				
FA _t					2.0329	0.042	0.349	0.05 - 0.61
	<10	6	0.174	0.0414				
	>10	28	0.109	0.0767				
FA _{int}					2.7105	0.005	0.465	0.201 - 0.65
	<10	6	0.294	0.139				
	>10	28	0.203	0.0841				
TII _{tt}					-2.53	0.009	-0.434	-0.662 - -0.140
	<10	6	6.83	54.9				
	>10	28	55.1	46.1				
TII _t					-2.0781	0.037	-0.352	-0.59 - -0.05
	<10	6	-7.82	38.9				
	>10	28	57.0	82.2				
TII _{int}					-2.846	0.002	-0.488	-0.681 - -0.235
	<10	6	-25.9	131				
	>10	28	72.8	87.0				

Tabla 28. Resumen del análisis univariable entre las variables cuantitativas y los grupos con ki67 por encima y por debajo de 10. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

3.5. KI67 POR GRUPOS

Se definieron tres grupos: uno con aquellos casos con un Ki67<25; uno entre 26 y 50; y otro por encima de 50. El test de Kruskal Wallis demostró diferencias significativas en la distribución de la FA ($X^2=12.17$, $p=0.002$, $\varepsilon^2=0.36$, IC95%: 0.12-0.62) y el TII ($X^2=12.644$, $p=0.002$, $\varepsilon^2=0.38$, IC95%: 0.15-0.64) en la interfase tumoral. Las diferencias, en ambos casos, fueron significativas entre el grupo con Ki67<25-Ki67²⁶⁻⁵⁰ ($p=0.002$) y ki67<25-Ki67^{>50} ($p=0.01$).

3.6. P53

Denominado el guardián del genoma, el p53 es un promotor de la apoptosis celular en situaciones de daño genético. Su mutación inactiva el gen y permite que las células continúen replicándose con errores en su ADN, acumulando alteraciones genéticas múltiples y desencadenando, ulteriormente, la aparición de tumores. En este análisis no se encontraron

asociaciones significativas entre la existencia de una mutación del p53 y los parámetros derivados del tensor de difusión.

3.7. MORTALIDAD

En lo que respecta a la mortalidad global y la diferente distribución de las variables derivadas del tensor, únicamente el TII en la interfase tumoral mostró una distribución diferencial (U Mann Whitney: $Z=-2.043$; $p=0.04$; $r=-0.35$. IC95%: $-0.6—0.03$). Esta diferencia no se mantuvo cuando se analizaron los gliomas de forma exclusiva, ni cuando se analizó la mortalidad al año o a los dos años de forma específica. Así el TII en la zona captante se revela como un factor diferencial en la supervivencia anual en una muestra heterogénea de neoplasias cerebrales. Al dicotomizar TII en dicha zona —según valores positivos y negativos— y realizar la curva de Kaplan-Meier estratificando por esta variable (Fig.33), se obtiene un resultado significativo según el estadístico Log Rank ($\chi^2=4.751$, $p=0.029$).

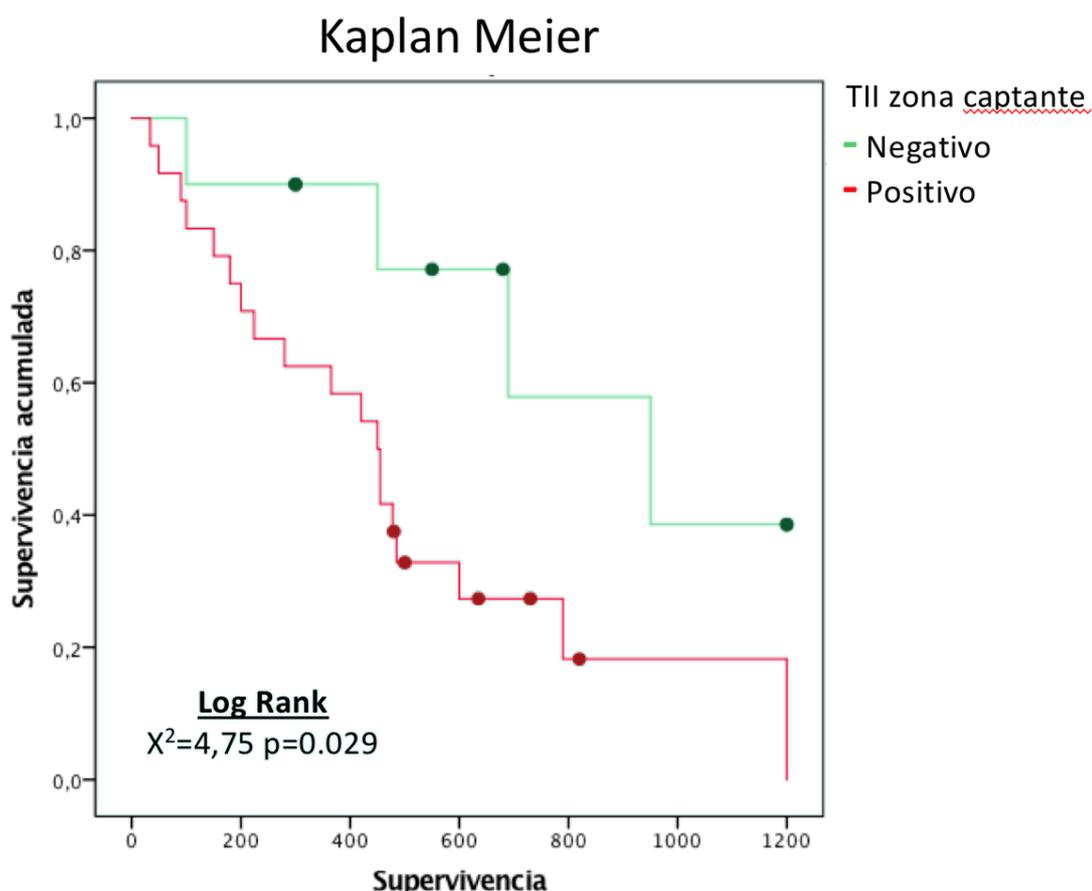


Figura 33. Curva de supervivencia en la que los pacientes son agrupados según el TII en la interfase tumoral sea positivo o negativo. Los resultados demuestran una supervivencia significativamente diferente en ambos grupos.

En la regresión de Cox para estudiar la relación de las variables continuas con la supervivencia, ninguna de las variables del tensor, por sí sola, pudo ser caracterizada como un factor de riesgo o protección. Al realizar un análisis del subgrupo de glioblastomas esta situación se mantuvo. Únicamente la edad (HR=1.075, $p<0.001$) y el Ki67 (HR=1.02, $p=0.03$), demostraron una razón de riesgo significativo. Se calculó un punto de corte óptimo para agrupar a los pacientes en perfiles de alto y bajo riesgo basado en la edad. El punto de corte se obtuvo en 40 años. La curva de supervivencia de los pacientes mayores de 40 (Fig.34, A) fue significativamente menor a

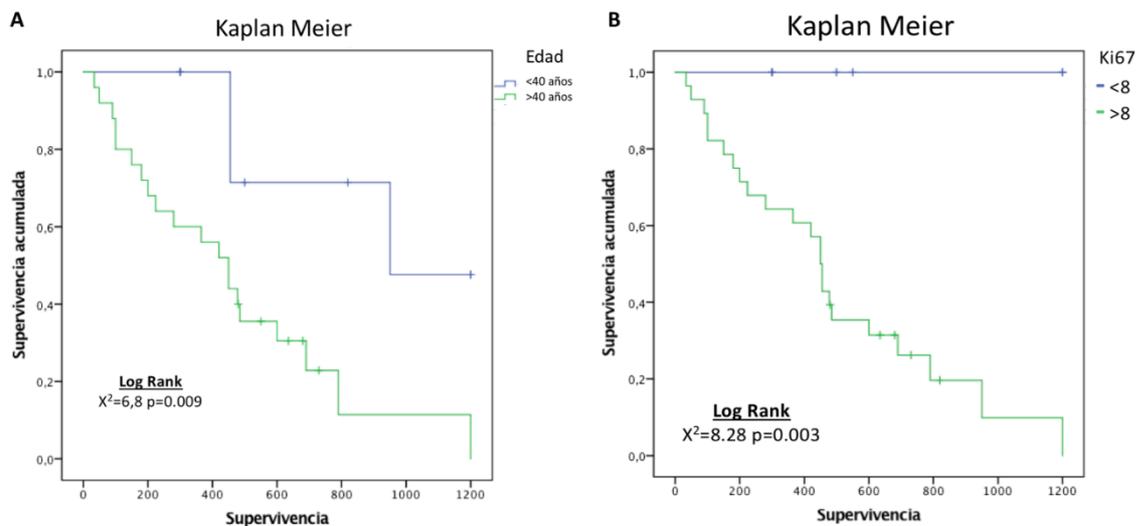


Figura 34. **A:** curva de supervivencia en la que los pacientes son agrupados según su edad sea mayor o menor a 40 años. Los resultados demuestran una supervivencia significativamente diferente en ambos grupos. **B:** la dicotomización de la variable Ki67 con el dintel entre ambos grupos en 8, demuestra supervivencias estadísticamente diferentes.

la de los menores de 40 (Log Rank: $X^2=6.8$ $p=0.009$). Del mismo modo, se calculó el punto de corte óptimo para el Ki67 y se estableció en 8. Las curvas de Kaplan Meier (Fig.34, B) demostraron supervivencias significativamente mayores en el grupo de pacientes cuyos tumores mostraban un $Ki67<8$ (Log Rank: $X^2=8.28$ $p=0.004$).

En el análisis de las variables categóricas de marcadores tumorales (IDH1, IDH2, TERT, MGMT, ATRX) para gliomas y su implicación en la supervivencia, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en el test *Log Rank*. De forma ilustrativa se presenta la gráfica de Kaplan-Meier (Fig.35) estratificada por tumores de alto y bajo grado (Log Rank test: $X^2=8.20$, $p=0.004$).

Por todo lo anterior no fue posible crear un modelo de regresión que permitiera predecir o estimar el riesgo de supervivencia fundamentándolo en las variables derivadas del tensor.

Para analizar los marcadores tumorales específicos y su relación con las variables derivadas del tensor de difusión se excluyeron todas aquellas patologías que no eran gliomas.

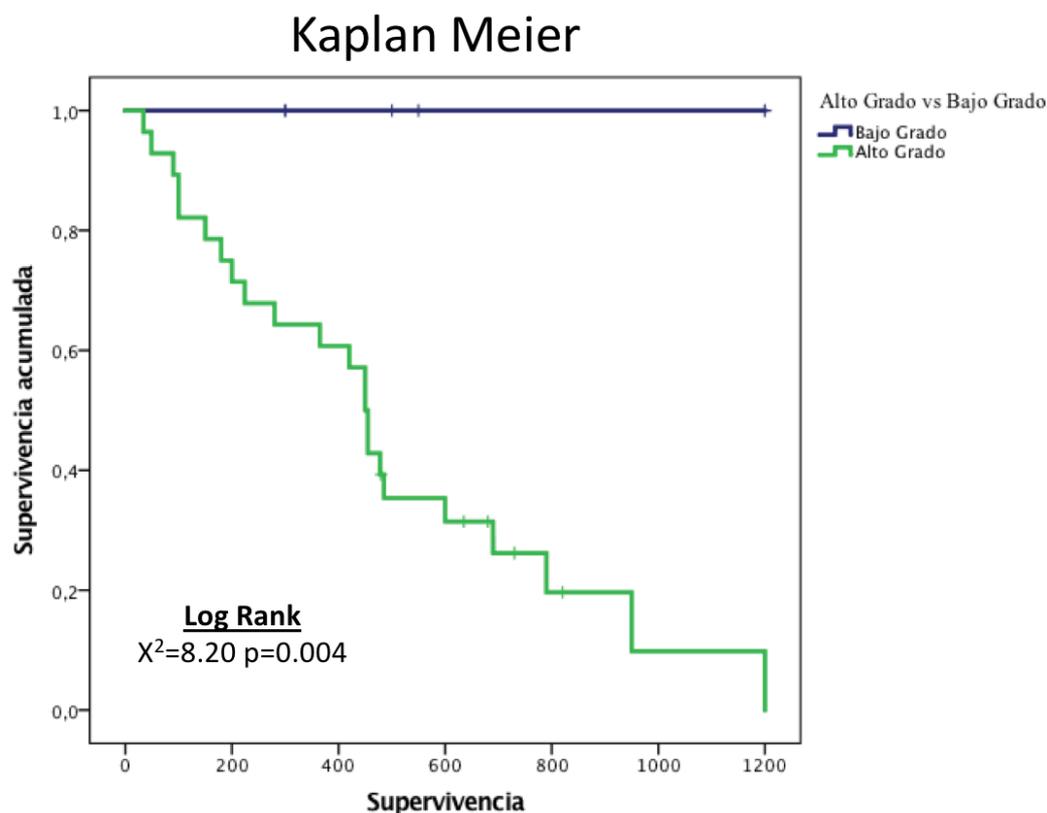


Figura 35. Curva de supervivencia en la que los pacientes son agrupados según el grado tumoral. Los resultados demuestran una supervivencia significativamente diferente en ambos grupos.

3.8. IDH1

Únicamente se encontró una asociación moderada-baja con el TII medido en la sustancia blanca sana (Tabla 29 y Fig. 36). Así, un bajo índice de infiltración tumoral en la sustancia blanca sana se relaciona moderada o discretamente con una positividad en el IDH1.

Variable	IDH1	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
TII _{sb sana}	Negativo	25	-12.3	219	-2.0239	0.043	-0.367	-0.58 - -0.07
	Positivo	4	122	48.9				

Tabla 29. Valores de la prueba U de Mann Whitney para la muestra de gliomas y la relación entre la positividad de IDH1 y el TII en la SB sana. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número).

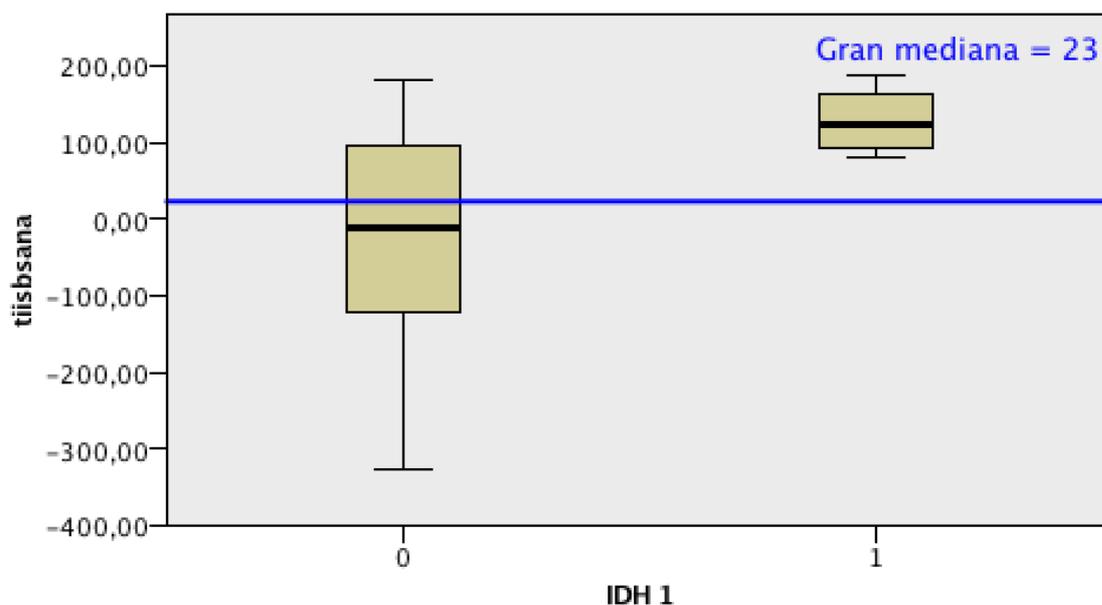


Figura 36. Prueba de la mediana para la distribución del índice de infiltración tumoral en la sustancia blanca contralateral (TI SB Sana) considerando la positividad de la mutación de la IDH1.

3.9. IDH2

Destaca el gran efecto de los valores del TI en el tumor considerado globalmente, donde valores menores del índice se asocian de forma significativa a una positividad en el IDH2. Del mismo modo, aunque en sentido inverso, pueden interpretarse los valores de FA obtenidos en el tumor y en la SB peritumoral, donde valores mayores de FA se asocian con un tamaño del efecto moderado a la presencia de la mutación de la IDH2 (Tabla 30).

Variable	IDH2	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
FAtt					-2.4829	0.010	-0.461	-0.659 – -0.2
	Negativo	24	0.128	0.0405				
	Positivo	5	0.185	0.0353				
FAsbperi					-2.3094	0.018	-0.429	-0.67 – -0.134
	Negativo	24	0.257	0.176				
	Positivo	5	0.374	0.233				
TIItt					2.83	0.002	0.525	0.273 – 0.727
	Negativo	24	55.1	36.2				
	Positivo	5	4.36	25.3				

Tabla 30. Valores de la prueba U de Mann Whitney para la muestra de gliomas y la relación entre la positividad de IDH2 con la FA, con el TI en el tumor globalmente considerado y con la FA en la SB peritumoral. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

3.10. ATRX

Se encontraron asociaciones significativas entre la positividad para ATRX y los valores de la MD en la necrosis tumoral ($Z=2.25$, $p=0.023$, $r= -0.418$) y en la interfase tumoral ($Z=2.37$, $p=0.016$, $r= -0.44$) recogidas en la **Tabla 31**. Valores mayores de MD se asociaron a positividad de la ATRX (Fig. 37). La capacidad predictiva de la positividad para ATRX a partir del valor de MD en la interfase es muy baja, como refleja la curva ROC (Fig. 39, B) y el área bajo la curva de 0.65. Estableciendo un umbral de 0.18 se obtuvo una sensibilidad del 100% a costa de una baja especificidad (41.6%).

Variable	ATRX	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
MDt					2.25	0.023	-0.418	-0.70- -0.18
	Negativo	24	61.5	147.0				
	Positivo	5	186	97.4				
MDint					2.37	0.016	-0.446	-0.68- -0.2
	Negativo	24	13.7	105				
	Positivo	5	112	13.3				

Tabla 31. Valores de la prueba U de Mann Whitney para la muestra de gliomas y la relación entre la mutación del ATRX y los parámetros de difusión con asociaciones significativas. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

Prueba de la mediana para muestras independientes

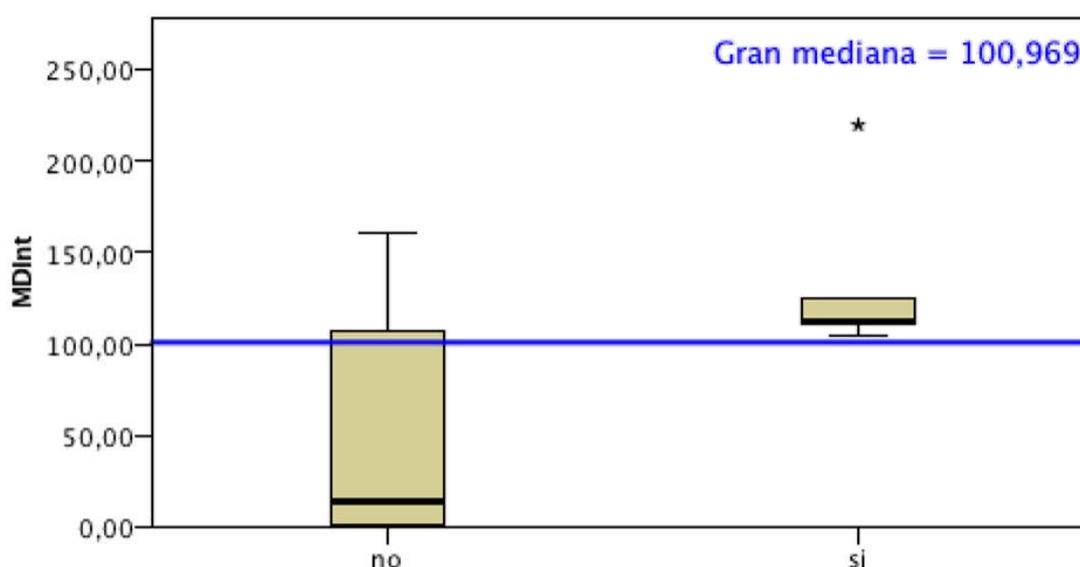


Figura 37. Distribución según la mutación para ATRX de las medianas de la MD medida en la interfase tumoral (MDInt).

3.11. TERT

Las mutaciones en la región promotora de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) se han asociado a diversos tipos de tumores, entre ellos a los gliomas. Las mutaciones conllevan una regulación al alza de este gen y se asocia a una mayor agresividad en glioblastomas⁸⁰. En este estudio encontramos asociaciones significativas entre la mutación del TERT y valores menores de FA en el tumor considerado en su conjunto, en la interfase tumoral y en la sustancia blanca peritumoral. Asimismo, los pacientes que presentaban mutaciones en TERT presentaron índices de infiltración tumoral significativamente mayores en el tumor total y en la zona captante de contraste (**Tabla 32**).

Variable	TERT	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
FAtt					2.7062	0.005	0.503	0.17 - 0.75
	Negativo	15	0.156	0.06				
	Positivo	14	0.123	0.03				
FAint					2.400	0.015	0.446	0.08 - 0.72
	Negativo	15	0.277	0.13				
	Positivo	14	0.201	0.04				
FAsbperi					2.2695	0.023	0.421	0.06 - 0.71
	Negativo	15	0.354	0.157				
	Positivo	14	0.203	0.136				
					-2.7935	0.004	-0.519	-0.74 - -0.20
TII _{tt}	Negativo	15	19.5	56.1				
	Positivo	14	58.0	32.2				
TII _{intt}					-2.444	0.013	-0.454	-0.72 - -0.14
	Negativo	15	2.21	143				
	Positivo	14	75.6	37.0				

Tabla 32. Valores de la prueba U de Mann Whitney para la muestra de gliomas y la relación entre la mutación del TERT y los parámetros de difusión con asociaciones significativas. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

3.12. MGMT

La metilación del promotor MGMT se asocia a una mayor respuesta a temozolomida, a la radioterapia y también a una mayor supervivencia independiente de la adyuvancia elegida⁸¹. Según los resultados obtenidos se observa que un patrón de menor invasividad (FA elevada en el tumor y en la SB peritumoral; y un menor TII en el tumor) se relacionan significativamente de forma moderada con la positividad para la metilación del MGMT (**Tabla 33**).

Variable	MGMT	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
FAtt					2.2368	0.024	0.415	0.06 - 0.67
	No Metilado	16	0.152	0.06				
	Metilado	13	0.118	0.04				
FASbperi					2.2365	0.025	0.415	0.06 - 0.69
	No Metilado	16	0.352	0.142				
	Metilado	13	0.195	0.170				
					-2.4122	0.014	-0.448	-0.70 - -0.10
Tlitt	No Metilado	16	23.1	55.7				
	Metilado	13	56.2	35.1				

Tabla 33. Valores de la prueba U de Mann Whitney para la muestra de gliomas y la relación entre la metilación de MGMT y los parámetros de difusión con asociaciones significativas. Se presenta, además, el tamaño del efecto(r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

	FA				MD		TII			
	TT	T	Int	SBperi	T	Int	TT	T	Int	SBsana
Histología	+		+				+		+	
Alto/Bajo Grado	+	+	+				+	+	+	
Crisis										
Ki67 (10)	+	+	+				+	+	+	
Ki67(25-50)			+						+	
Mortalidad									+	
IDH1										+
IDH2	+			+			+			
ATRX					+	+				
TERT	+		+	+			+			
MGMT	+			+			+			

Tabla 34. Tabla resumen de resultados del análisis de regiones tumorales.

La **tabla 34** resume los resultados del presente apartado. La naturaleza y significación de los resultados del test univariable impide realizar regresiones o modelos predictivos que permitan establecer, de forma preoperatoria y fiable, el pronóstico clínico o las características patológicas de una determinada lesión para un paciente específico a partir de la información obtenida mediante las secuencias de difusión. Sin embargo, sí es posible establecer puntos de corte para

las distintas variables estudiadas que permitan estimar, con una determinada especificidad y sensibilidad, la pertenencia a un subgrupo patológico o la positividad de un marcador molecular específico. Para ello, de acuerdo con los resultados y el resumen de la **tabla 34**, a continuación, se presentan las curvas ROC, puntos de corte, especificidad y sensibilidad de las variables con mayor tamaño del efecto para cada una de las relaciones estudiadas (Fig.38 y 39).

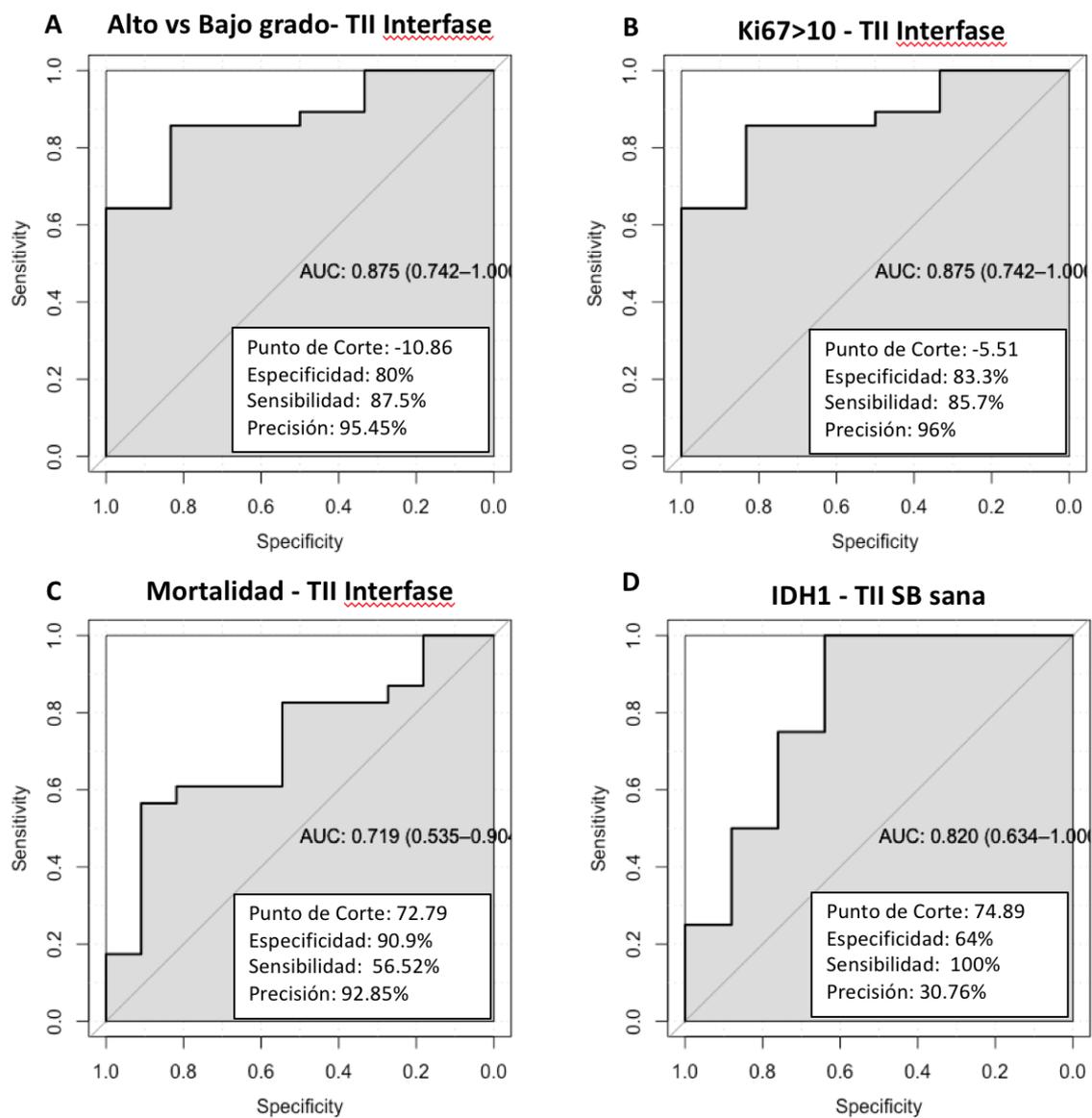


Figura 38. Rendimiento de las variables predictoras del análisis de regiones tumorales representado mediante las Curvas ROC. **A:** capacidad predictiva del TII en la interfase tumoral para el grado tumoral. **B:** capacidad predictiva del TII en la interfase tumoral para la variable dicotómica Ki67. **C:** capacidad predictiva del TII en la interfase tumoral para la mortalidad. **D:** capacidad predictiva del TII en la sustancia blanca sana para la mutación de la IDH-1.

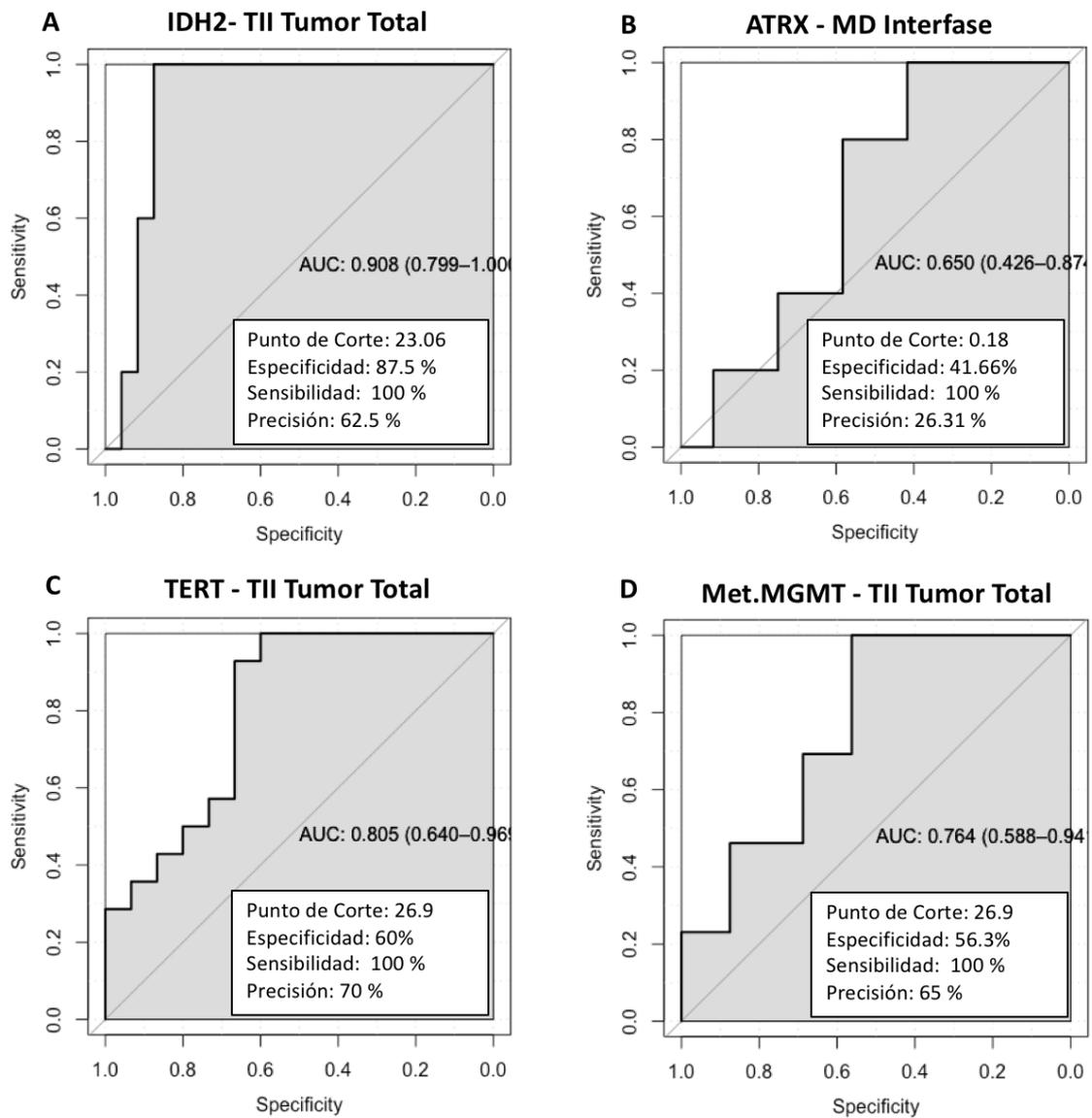


Figura 39. Rendimiento de las variables predictoras del análisis de regiones tumorales representado mediante las Curvas ROC. **A:** capacidad predictiva del TII en tumor total para la mutación de la IDH-2. **B:** capacidad predictiva de la MD en la interfase tumoral para la mutación de ATRX. **C:** capacidad predictiva del TII en el tumor total para la mutación de TERT. **D:** capacidad predictiva del TII en el tumor total para la metilación del promotor de MGMT.

VII. DISCUSIÓN

CONTENIDOS

- 1. Simulación de la transgresión de sustancia blanca**
- 2. Validación de la simulación**
- 3. Estudio tractográfico de procedimientos neuroquirúrgicos.**
 - 3.1. Crisis
 - 3.2. Déficit neurológico
 - 3.3 Mortalidad
- 4. Estudio de regiones tumorales**
 - 4.1. Correlaciones de variables cuantitativas
 - 4.2. Variables cualitativas y parámetros del tensor
- 5. Limitaciones**
- 6. Presente y futuro**

El trabajo de Tesis desarrollado representa un recorrido a lo largo de algunas de las muchas posibilidades que la sinergia de técnicas avanzadas de neuroimagen, procesamiento informático e integración clínica y quirúrgica puede ofrecer para el tratamiento de patologías de creciente complejidad en un escenario de menor tolerancia a la morbilidad. Las distintas aplicaciones aquí presentadas y desarrolladas tienen un carácter afianzador, aditivo e innovador. La metodología propuesta se asienta en cinco pilares: parte de un procedimiento de simulación convencional como es la tractografía preoperatoria y la definición de una trayectoria simulada adaptada al caso específico; continua con un nuevo método de cuantificación del daño en términos de fibras y volumen^{70,71}; prosigue con una validación del mismo mediante la comparación de estudios pre y postoperatorios; añade un método diagnóstico preoperatorio basado en DTI que permite mejorar la exactitud de la información que se proporciona a los pacientes, afinar la estrategia terapéutica y definir la diana quirúrgica; y concluye desarrollando una correlación clínico-radiológica con implicaciones funcionales y pronósticas.

La publicación de los artículos que esta Tesis toma como fundamento y punto de partida permitió demostrar algunas de las posibilidades del *software* disponible. En conjunto, ambos artículos suman 40 simulaciones de la interacción entre un fascículo y un instrumento quirúrgico, un endoscopio en este caso, orientado en distintas trayectorias. La principal limitación de este trabajo era su naturaleza *in silico* y la ausencia de una validación posterior que confirmara la veracidad de dicha simulación. Esta cuestión ha sido abordada en el segundo apartado del primer grupo de objetivos. En dicho subapartado se ha demostrado una excelente correlación entre la simulación y el estudio postoperatorio que podríamos considerar como *real*. Quedaría por confirmar, entonces, si dicha simulación o estudios postoperatorios guardan alguna relación con el resultado funcional, la supervivencia o la clínica. Para responder a tales cuestiones se desarrolló el segundo estudio incluido en esta Tesis. En él, a partir de una muestra de 32 pacientes, pudo concluirse que las variables derivadas del DTI permiten diferenciar qué pacientes están expuestos a un riesgo mayor de sufrir crisis comiciales, secuelas neurológicas o de ver significativamente reducida su supervivencia. Por último, como se expuso en la introducción y se infirió de los resultados del estudio previo, se analizó la capacidad de las secuencias de difusión para proporcionar información histológica y molecular del parénquima sobre una nueva muestra de 29 pacientes. Se encontraron asociaciones entre las variables derivadas del tensor de difusión y el

subtipo patológico, del grado histológico, del índice de replicación y de otros elementos relevantes en la biología molecular de los gliomas.

Este recorrido, desde la cuestión inicial hasta su respuesta y desarrollo, ha estado jalonado por el conocimiento de nuevo *software*, técnicas de imagen y metodologías que explican la expansión conceptual de la hipótesis inicial. Así, de la asunción inicial que entiende que la disección anatómica de fascículos de sustancia blanca es una técnica sin aplicación clínica que debería ser superada por una técnica no invasiva, específica, que permitiera una evaluación cualitativa y cuantitativa, se ha alcanzado una definición de valores radiológicos relacionados con la biología molecular tumoral, la supervivencia o la aparición de secuelas neurológicas.

Este apartado dedicado a la discusión de los resultados se estructurará en dos grandes apartados: uno que hará referencia a todo el estudio tractográfico, desde la simulación hasta la validación clínica; y otro que se centrará en las cuestiones relativas al análisis de regiones tumorales. Posteriormente, se abordará una revisión crítica de las limitaciones de los métodos empleados y resultados obtenidos en este proyecto, para concluir con las perspectivas y líneas de investigación a desarrollar a partir de la presente Tesis.

1. SIMULACIÓN DE LA TRANSGRESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA

Inicialmente se desarrolló una técnica de simulación que permitía estimar la trasgresión de sustancia blanca producida por un instrumento quirúrgico. Se intentó cuantificar esa transgresión pues, si bien la mayoría de pacientes que se someten a procedimientos convencionales a través de estructuras habitualmente consideradas no elocuentes, no sufren secuelas, la tecnología actual permite obtener información con la que optimizar dichos procedimientos. En un contexto global de avances quirúrgicos y proposición de nuevas técnicas y abordajes, procedimientos como el descrito permiten establecer un paso intermedio entre el laboratorio de anatomía y la cirugía. Así, los estudios anatómicos podrían ser simulados a la medida de cada paciente, disminuyendo los sesgos de los estudios cadavéricos e incrementando la seguridad de las innovaciones mediante técnicas no invasivas. Las publicaciones iniciales permitieron cuantificar las transgresiones producidas por un endoscopio dirigido al Monro desde el punto de Kocher y simular una trayectoria de reciente descripción orientada a procedimientos de desconexión funcional⁸². El procedimiento diseñado permitió cuantificar el daño producido sobre la sustancia blanca y evaluar su localización espacial, comparando el fascículo íntegro y el haz de fibras lesionadas

En la literatura, el análisis de las complicaciones asociadas a procedimientos neuroendoscópicos se ha centrado en la hemorragia intraventricular y en el daño de estructuras periventriculares^{68,83}. Sin embargo, el nivel de conocimiento actual de anatomía funcional invitaba a ahondar en la evaluación de las lesiones provocadas en la sustancia blanca y sus potenciales consecuencias.

El uso de sistemas de simulación de procedimientos quirúrgicos con fines formativos y la aplicación de métodos de planificación preoperatoria es cada vez más frecuente⁵⁴⁻⁵⁸. El objetivo de estos sistemas es reproducir fielmente las condiciones intraoperatorias, para así prevenir eventos inesperados a los cuales responder de forma resolutiva⁵⁹. Las técnicas de realidad virtual y realidad aumentada nos permiten simular y proyectar abordajes, prótesis e instrumentos adaptados a la anatomía del paciente^{84,85}.

La tractografía por DTI se emplea cada vez más en los distintos sistemas de simulación. Con frecuencia, la tractografía se utiliza integrada con estudios de imagen anatómicos con el fin de reconocer qué fascículo podría dañarse durante un determinado procedimiento⁶⁰. La técnica publicada representó un avance en estos procedimientos de simulación al permitir, no solo reproducir, sino cuantificar el daño ejercido sobre la sustancia blanca por un instrumento quirúrgico. Incrementar la disponibilidad y aplicaciones de sistemas de planificación preoperatoria centrados en la SB permitirá mejorar la fiabilidad de los mismos, contrastándose la simulación con

los resultados de la práctica clínica y la neurofisiología. Tanto es así que ya existen proyectos que acumulan datos de cientos de pacientes con distintas patologías, cuyos datos radiológicos y clínicos se vuelcan en sistemas de código abierto disponibles para su procesamiento por parte de cualquier usuario⁸⁶. Estos datos pueden alcanzar dimensiones que requieran procedimientos analíticos de *big data* o que, incluso, acaben integrándose en sistemas de actualización automática mediante *machine learning*^{87,88}.

El DTI se basa en la difusión de partículas de agua impulsadas por fuerzas brownianas a través de un medio isotrópico, la sustancia blanca^{89,90}. La estructura isotrópica de la sustancia blanca y su diferencia con la anisotropía de otros medios donde las partículas de agua se mueven libremente, permite definir tensores o conjuntos de vectores, que son empleados para la tractografía. Este modelo de reconstrucción de fascículos constituye una de las principales fuentes de discrepancia y error entre la estructura de la sustancia blanca y la información que obtenemos con el DTI. Asumir que la dirección del eje principal de un elipsoide de difusión representa íntegramente la trayectoria de una fibra es una de las principales limitaciones conceptuales de esta técnica de tractografía. Se han propuesto distintas soluciones a dichas limitaciones. Farquharson *et al.* plantearon la necesidad de aplicar métodos que representasen de forma más fiel la estructura de la sustancia blanca, mejorando la estimación de la orientación de fibras mediante la deconvolución esférica restringida⁴². Además, la representación virtual podría mejorarse mediante técnicas como el *tensorline*⁹¹ y la *streamsurface*^{92,93}. Por otro lado, la precisión del DTI podría incrementarse mediante la adquisición de imágenes de difusión de alta resolución angular³⁹. Desde el ámbito experimental se han introducido algoritmos probabilísticos que pretenden minimizar los errores fruto del ruido electromagnético y los artefactos de volumen parcial. Sin embargo, debido a los elevados tiempos de adquisición que requieren los métodos probabilísticos, su uso no se ha generalizado⁴². Existen formas mixtas de procesamiento de la tractografía que intentan aunar las virtudes de los procesamientos determinísticos y probabilísticos. Así, partiendo del concepto probabilístico, los métodos de muestreo basados en modelos (*model-based resampling methods*) han proporcionado reconstrucciones menos sesgadas con un tiempo de adquisición de imágenes razonable. Mandelli *et al.* aplicaron con éxito este concepto mediante el reinicio de modelos residuales (*residual bootstrapping*) y confirmaron una buena correlación entre la electrofisiología intraoperatoria y la tractografía por DTI⁶². A pesar de todo, el proceso determinístico empleado en esta Tesis sigue siendo, por su reproductibilidad y razonable fiabilidad, el método de tractografía más extendido en la práctica clínica⁹⁴.

La tractografía por DTI ha experimentado un auge en los ámbitos clínico, docente y experimental. Fruto de ello, existen numerosos ejemplos de su aplicación en distintas

circunstancias que han permitido otorgarle una razonable fiabilidad anatómica y funcional ⁶¹. Se han llevado a cabo estudios que han evaluado la validez del DTI como sistema de estimación de la integridad de las vías de SB (Fig.36). A pesar de la superioridad, globalmente aceptada, del estudio electrofisiológico intraoperatorio⁶², se ha observado que la integridad del fascículo definido por DTI es un predictor de la conservación de la función motora² y de la conectividad cerebral⁶⁰. Asimismo, cabe destacar la importancia de evaluar todos los datos que ofrece la adquisición del DTI como el FA, el coeficiente de difusión y los parámetros de difusión direccional, con el fin de mejorar la información funcional y anatómica de los estudios morfológicos².

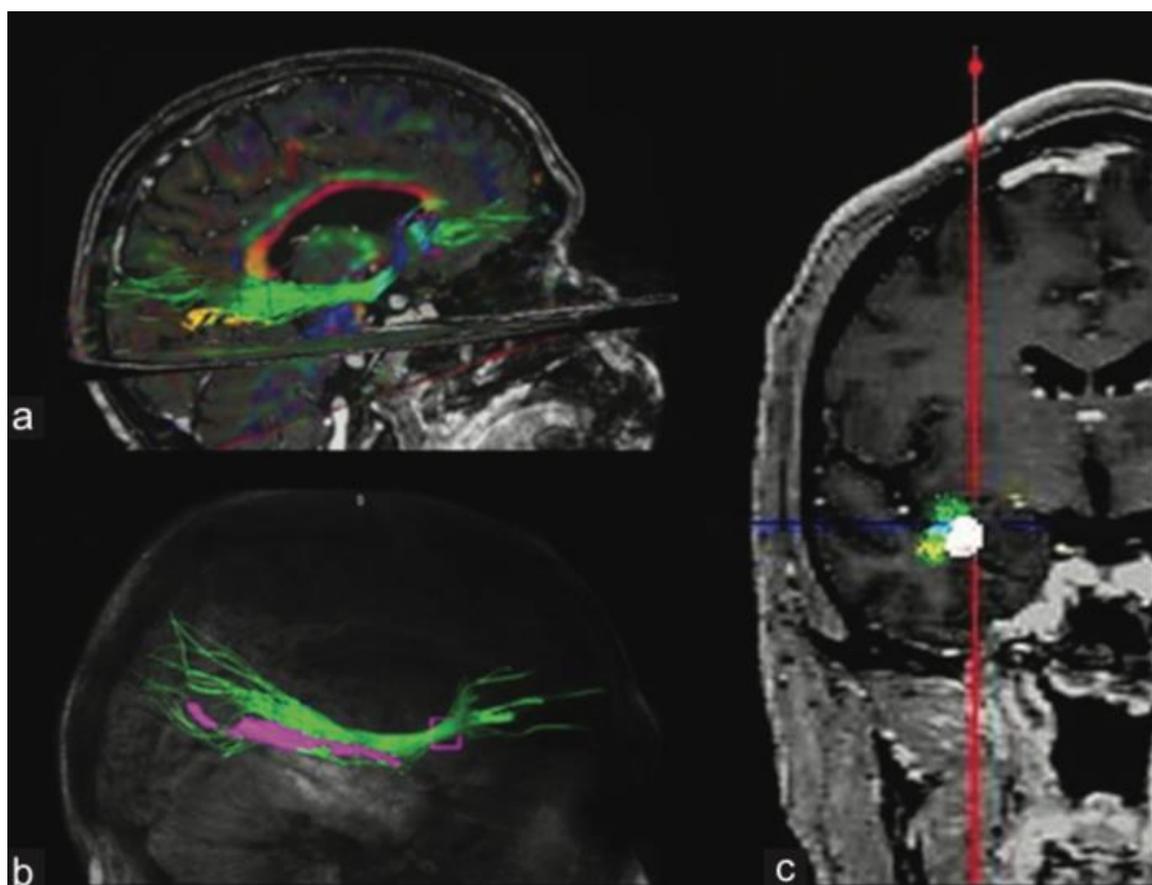


Figura 40. **a:** reconstrucción multiplanar que ilustra el IFOF y el volumen correspondiente a la intersección (amarillo). **b:** reconstrucción tridimensional del IFOF y su intersección, en rosa, con el endoscopio dirigido al asta temporal. **c:** vista coronal en el que se observa cómo el endoscopio transgrede la integridad del fascículo en su aspecto inferomedial.

La principal ventaja de la técnica descrita en los artículos publicados es que permite realizar tanto un análisis cualitativo como cuantitativo y estadístico. Como se muestra en la figura 40, la técnica descrita permite crear un modelo espacial de la lesión producida por el endoscopio. Así, pudo no solo cuantificarse la extensión de la lesión, sino también localizarla y analizarla tridimensionalmente. Desde el punto de vista cuantitativo los datos obtenidos mostraron una gran variabilidad de unos individuos a otros, a pesar de analizar estructuras y abordajes similares.

Estas fluctuaciones son probablemente debidas a la suma de múltiples factores: diferencias en la adquisición de la RM y el procesamiento de la misma; variaciones morfológicas como el grado de atrofia, el tamaño ventricular o la dirección de los ejes de las trayectorias; tamaño, orientación y posición de las ROIs, etc. Estas variaciones fueron corregidas ofreciendo datos relativos a cada estudio, es decir, porcentajes de volumen o fibras del fascículo afectado respecto del íntegro.

La combinación del análisis cualitativo y cuantitativo, junto con la información contenida en los atlas funcionales, permite inferir posibles secuelas basándose en la integridad o lesión de las vías implicadas. El IFOF, por ejemplo, conecta la región inferior del córtex frontal con la parte posteroinferior del lóbulo temporal y el lóbulo occipital superior a la cisura calcarina⁹⁵. Dicho fascículo se ha relacionado con el lenguaje, la lectura y determinados aspectos de la función visual^{7,74,96}. De acuerdo con Sarubbo *et al.*^{96,97}, el haz ventral del IFOF está implicado en el reconocimiento del lenguaje y en la nominación de imágenes. Como se muestra en la figura 40 C, el endoscopio, en su trayectoria al asta temporal, secciona el fascículo en su cuadrante inferomedial, área relacionada con el reconocimiento de imágenes y lenguaje. Por otra parte, se ha estudiado la implicación del cíngulo en muchos trastornos neuropsicológicos como la esquizofrenia, el deterioro cognitivo, la depresión y la enfermedad de Alzheimer^{46,98}. Asimismo, el cuerpo caloso se ha relacionado con numerosos trastornos asociativos y del comportamiento atendiendo a distintos mecanismos etiopatogénicos⁹⁹. Un hallazgo inesperado de la simulación inicial fue observar que el cíngulo podía afectarse de forma significativa en una trayectoria Kocher-Monro. Para explicar cómo una estructura tan elocuente como el cíngulo podría verse implicada en un abordaje considerado seguro y en el que frecuentemente no se observan secuelas que lo impliquen hay que considerar que la ventriculostomía se realiza habitualmente en sujetos con hidrocefalia. La sustancia blanca de estos enfermos sufre una degeneración y adelgazamiento progresivos de forma que las potenciales secuelas causadas por una lesión quirúrgica aguda sobre el cíngulo o el cuerpo caloso puede ser provocadas de forma crónica por las patologías que requieren una ventriculostomía. Estos ejemplos permiten ilustrar cómo un método no invasivo combinado con la información cualitativa, cuantitativa y funcional suficiente permite diseñar abordajes mínimamente invasivos personalizados y predecir potenciales secuelas.

Las limitaciones de las que adolecían los trabajos iniciales motivaron el abordaje de los objetivos posteriormente propuestos. El método de planificación propuesto debía ser entendido como una simulación virtual aplicable a distintas trayectorias, abordajes e instrumentos. Mediante dicha simulación no era posible considerar la supuesta capacidad del endoscopio o de otros dispositivos tubulares de separar las fibras de sustancia blanca sin seccionarlas. Teóricamente la forma cilindro-cónica del endoscopio podría desplazar sin dañar las fibras de

fascículos con vectores coaxiales a cualquiera de los tres ejes del espacio. Sin embargo, esta supuesta capacidad, nunca ha sido demostrada. En resumen, la fiabilidad de la simulación debía ser validada, considerando incluso esa supuesta capacidad de disección no agresiva de algunos instrumentos quirúrgicos. Para dicha validación podrían emplearse DTI postoperatorios comparativos, técnicas de elastografía por resonancia magnética¹⁰⁰ e incluso disecciones anatómicas mediante el método de Klinger¹.

2. VALIDACIÓN DE LA SIMULACIÓN

La mayoría de técnicas de validación de los estudios tractográficos que pueden encontrarse en la bibliografía médica se basan en el reconocimiento de los fascículos obtenidos mediante DTI con la disección de sustancia blanca en especímenes congelados. Este método de validación permite reconocer la anatomía de los grandes fascículos y confirmar su existencia y características direccionales groseras. Sin embargo, no permiten cuantificar el volumen o describir las características de fascículos de menor orden.

Sería controvertido suponer que el conocimiento proporcionado por la tractografía es de orden superior al que proporciona la anatomía. Si bien la principal limitación de los estudios cadavéricos es la preservación de la integridad de los axones del espécimen durante un tiempo suficiente, la anatomía macroscópica es sólida en cuanto a lo que permite ver. En su defensa, además, es preciso indicar que diferentes métodos tractográficos pueden ofrecer resultados muy dispares en cuanto a su correlación anatómica¹⁰¹. Nowacki *et al.* demostraron una discrepancia tal entre los distintos métodos de reconstrucción del tracto dentorubrotalámico en pacientes con temblor esencial, que era posible que la correlación anatomoclínica se perdiera por completo¹⁰¹. Por tanto, parece sensato utilizar las virtudes de ambos métodos o, simplemente, conocer los límites de cada método y decidir cuál se adecúa más al objetivo buscado.

En nuestro caso, deseamos valorar la consistencia entre la simulación y el resultado postoperatorio de pacientes intervenidos, entendiendo dicha consistencia como la capacidad de un método de permanecer estable a lo largo de procedimientos repetidos, ofreciendo mediciones o resultados iguales. Únicamente la tractografía nos permite alcanzar este objetivo de forma no invasiva, cuantitativa y cualitativa. Existe algún ejemplo en el que se ha evaluado la integridad, direccionalidad y estructura de la sustancia blanca en pacientes intervenidos de gliomas cerebrales extirpados en bloque¹⁰². No obstante, su metodología es discutible pues es difícil considerar que dichas muestras patológicas permitan una valoración fiable de estructuras tan sensibles a las agresiones mecánicas. Existe, también, un ejemplo en el que la simulación de la transgresión quirúrgica fue positivamente correlacionada con la afectación de la vía visual en reconstrucciones tractográficas de las radiaciones ópticas y el Meyer's loop¹⁰³.

Otros autores han realizado esfuerzos sobresalientes al validar los resultados de la tractografía mediante estudios electrofisiológicos. Gracias a la electrofisiología puede confirmarse la correspondencia en términos de localización de los fascículos monitorizables o elocuentes como el tracto corticoespinal o el fascículo arqueado¹⁰⁴. Otros fascículos con funciones más sutiles o integrativas serían más difíciles de evaluar mediante estudios electrofisiológicos. Además, la

neurofisiología nos permite establecer umbrales tractográficos a partir de los cuales la conducción eléctrica se afecta², sin embargo puede resultar extremadamente complejo establecer una relación cuantitativa entre un modelo tractográfico y otro electrofisiológico.

Según se desprende de la bibliografía disponible, esta Tesis incluye el que sería el primer estudio de validación de una simulación tractográfica mediante DTI postoperatorio. Por lo tanto, no es posible contrastar nuestros resultados con otras metodologías distintas.

Existen múltiples pruebas estadísticas para estudiar la concordancia, fiabilidad o consistencia entre distintos métodos de medición, estimación o clasificación. Cuando se trabaja con variables cualitativas dicotómicas se pueden emplear estimadores como la Alfa de Cronbach, que cuantifica la correlación interna entre distintos ítems que miden una determinada característica. Sin embargo, en nuestro caso, se buscaba una forma de fiabilidad que podría definirse como equivalencia o concordancia, es decir, la capacidad de dos técnicas o métodos considerados equivalentes de obtener los mismos resultados en los mismos sujetos. Para ello, en el caso de variables cuantitativas continuas podría emplearse el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación intraclass. El coeficiente de correlación intraclass, al estar basado en un ANOVA requiere que se cumplan las condiciones de la distribución normal. Lo mismo ocurre con el coeficiente de correlación de Pearson. Por otro lado, la correlación y regresión lineal pueden ser suficientes para estimar el grado de acuerdo entre dos métodos, pero existe la necesidad de un índice de resumen que a su vez informe de la reproducibilidad de las mediciones. Por este motivo, se empleó el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC)⁷⁵ para estudiar la correlación entre los valores predichos mediante la simulación y los supuestos como reales de la RM postoperatoria. Si bien el CCC es muy similar al CCI, se prefirió el primero al ser una prueba más robusta que no se modifica cuando no se cumplen los supuestos de normalidad o con tamaños muestrales pequeños. El CCC es considerado más exigente que cualquier otro estadístico de correlación. Por consiguiente, a valores similares de los coeficientes de correlación mencionados, el CCC traduce una concordancia mayor.

En nuestros resultados se obtuvieron valores de CCC muy elevados para las fibras, y menores para los volúmenes, aunque con CCI y CCC considerablemente altos. En el caso de los volúmenes al cumplirse las condiciones de normalidad pudo realizarse un ANOVA que demostraba la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los elementos comparados.

Los resultados obtenidos fueron ilustrados mediante los gráficos de Bland Altman que contribuyen a entender el significado de los distintos coeficientes. Así pudo observarse como la

práctica totalidad de las estimaciones se encontraba a ambos lados de la media dentro de las dos desviaciones estándar.

Con todo lo anterior, no se puede concluir que la simulación sea un método de concordancia total con los resultados que se obtendrán postoperatoriamente. Muchos factores pueden influir en que las trayectorias y transgresiones planificadas difieran de las ejecutadas: accidentes intraoperatorios, limitaciones técnicas o materiales, errores humanos o cualquier otro elemento de la idiosincrasia del paciente o procedimiento. Sin embargo, podemos concluir que la simulación es capaz de representar fielmente el escenario que inicialmente deberemos abordar y que permite, por tanto, informar con detalle de los resultados postoperatorios esperables en condiciones ideales tanto al equipo quirúrgico como al propio entorno del paciente.

3. ESTUDIO TRACTOGRÁFICO DE PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS

Son numerosos los estudios que elogian la utilidad de los estudios tractográficos en la planificación de distintos tipos de cirugía: oncológica, vascular o funcional. Aibar-Durán *et al.* han publicado recientemente que el DTI preoperatorio en cirugía oncológica de pacientes despiertos contribuye a incrementar la tasa de resecciones completas y reducir el tiempo quirúrgico¹⁰⁵. El trabajo de Castellano *et al.* sugería que el análisis de los histogramas del DTI de gliomas de bajo grado ofrecía la posibilidad de detectar mínimos cambios en el tejido peritumoral con relevancia clínica¹⁰⁶. Estos dos trabajos son sólo algunos de los muchos ejemplos que representan las posibilidades que, en la fase preoperatoria, el DTI y la tractografía pueden ofrecer para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de distintos procesos neurooncológicos. Además, las utilidades del DTI se extienden a los ámbitos intra y postoperatorios^{107,108}.

Otros autores han demostrado la utilidad del DTI para guiar la resección de pacientes que padecen epilepsias mesiales¹⁰⁹ y extratemporales¹¹⁰ y para planificar la cirugía en reintervenciones de pacientes con epilepsias más complejas⁶⁰. Aunque discutida, al tratarse de cirugías regladas, existe evidencia de que la tractografía contribuye a la planificación y evaluación de desconexiones funcionales⁶³ o que incluso puede servir para reducir la afectación de la vía motora o cuantificarla, en caso de producirse, en hemisferotomías funcionales¹¹¹. En la estimulación cerebral profunda o la colocación de electrodos de estereoelectroencefalografía las reconstrucciones tractográficas del DTI han contribuido a optimizar las dianas terapéuticas y diagnósticas^{73,104} e, incluso, a contribuir al hallazgo de nuevas opciones de tratamiento en enfermedades psiquiátricas^{112,113}.

En cuanto a la neurocirugía vascular, la mayor parte de los estudios se han centrado en la planificación preoperatoria o evaluación de secuelas postquirúrgicas en la resección de cavernomas de tronco. Desde la definición de zonas de entrada segura al troncoencéfalo¹¹⁴ hasta la correlación de los parámetros del tensor con la función motora postoperatoria^{115,116}. Los ejemplos en cirugías de malformaciones arteriovenosas son menores pues, salvo en caso de ruptura, su desarrollo no distorsiona la integridad de la sustancia blanca¹¹⁷. No obstante, hay autores que han empleado el DTI para demostrar la reorganización del lenguaje que se produce como consecuencia del desarrollo de una malformación arteriovenosa¹¹⁸. También se ha indicado la utilidad de la tractografía preoperatoria para planificar la resección de malformaciones arteriovenosas cerebrales próximas a áreas elocuentes¹¹⁷.

3.1. CRISIS

Existen múltiples trabajos en los que se han analizado las relaciones de los parámetros del DTI con distintos síndromes epilépticos o tipos de crisis comiciales. La mayor parte de ellos emplean diferentes metodologías, analizan diversas regiones o estudian distintas formas de epilepsia para concluir que el DTI es una herramienta muy útil en el diagnóstico, planificación quirúrgica o evaluación del éxito terapéutico de pacientes epilépticos^{60,109,111}. Por el contrario, existen pocos trabajos en los que el estudio del DTI se haya orientado hacia sus características en el contexto de crisis comiciales secundarias a procesos cerebrales quirúrgicos.

Nuestros resultados sugieren que hay una mayor incidencia de crisis cuanto menor es la diferencia porcentual del número de fibras entre el fascículo sano en el estudio preoperatorio y el enfermo en el postoperatorio. Diferencias mayores entrañarían que aquellos fascículos próximos a la lesión intervenida se encuentran menos conservados en términos de volumen o cifras. Si bien estos resultados no se pueden comparar al no existir estudios de metodología u objetivos similares, parece lógico pensar que, como reza el aforismo, *no brain no seizure*. Así, los fascículos adyacentes a lesiones cerebrales o cavidades de resección, tendrían mayor potencial epileptógeno al encontrarse más preservados. Esta idea podría entroncar con los hallazgos de Ke *et al.* que demostraron que los hipocampos de pacientes con epilepsias temporales tenían una densidad de fibras y conectividad aumentadas si se comparaba con los controles cadavéricos sin historial epiléptico¹¹⁹.

Como se comentó en los resultados, la FA cerebral global preoperatoria también mostraba un comportamiento diferencial en los pacientes que sufrieron crisis comiciales en algún momento de su evolución, aunque con un menor tamaño del efecto y un área bajo la curva menor. La FA cerebral global, calculada a partir de la segmentación automática del cerebro, elimina muchos de los sesgos imputables a la tractografía determinística. Además, al tratarse de un estudio preoperatorio, permitiría identificar a aquellos pacientes susceptibles de sufrir crisis a lo largo de su evolución. La reducción de los valores de FA en el DTI de pacientes epilépticos ya había sido señalada anteriormente por numerosos autores¹¹⁹⁻¹²¹. La reducción de la FA puede deberse a la combinación de los siguientes factores: degradación de la mielina y membranas axonales¹²²; reducción de la densidad de axones mielinizados¹²³ y anomalías de la mielina sin afectación axonal¹²⁴. Obviamente, los resultados de estudios de pacientes epilépticos no son superponibles a la metodología empleada en la presente Tesis. Las diferencias etiológicas, patológicas y citoestructurales entre la epilepsia y las crisis secundarias son numerosas y sobrepasan los objetivos del presente trabajo.

Establecer un punto de corte en la FA cerebral global preoperatoria con una especificidad elevada permitiría evitar los efectos deletéreos de la profilaxis anticomial indiscriminada frecuentemente implementada en neurocirugía. El umbral de la FA menor de 0.46 obtenido para nuestra muestra requiere ser validado, pero supone un buen punto de partida hacia la correcta identificación y profilaxis anticomial de aquellos pacientes con riesgo de padecer crisis.

3.2. DÉFICIT NEUROLÓGICO

La mayor parte de los estudios que han abordado las relaciones entre las variables derivadas del DTI y los déficits postoperatorios lo han hecho centrándose en el haz corticoespinal y en los déficits motores. Sin embargo, de nuestra muestra de 32 pacientes, únicamente 6 presentaban afectación del haz corticoespinal. Por este motivo, es difícil establecer relaciones entre nuestros resultados y los existentes en la bibliografía. Además, la metodología empleada es muy heterogénea, ya que existen estudios que analizan únicamente DTI postoperatorios tardíos¹²⁵, tractografía intraoperatoria¹²⁶ o DTI preoperatorio^{115,127}. Son pocos los estudios que, como los aquí presentados, comparan los DTI pre y postoperatorios^{2,76} (Fig. 41). En estos últimos, se tiende a relacionar las variables clínicas con valores comparados pre y postoperatorios, bien como razones o como diferencias de los valores de cada estudio. Es preciso considerar que el análisis de DTI postoperatorios precoces, como los empleados en este trabajo, está sujeto a la distorsión provocada por los artefactos que un lecho postquirúrgico puede contener.

La mayoría de trabajos consultados centran su análisis cuantitativo en las fluctuaciones sano-enfermo o pre-postoperatorio de la FA y la MD. En general, se considera que una reducción de la FA y un incremento de la difusividad media y radial, es decir, una mayor difusión a través de un medio más anisotrópico, traducen alteraciones de la estructura del fascículo que plausiblemente implicarán un deterioro de la función mediada por dicho haz de fibras. Estos cambios parecen alcanzar una mayor entidad y significado en las regiones más próximas a la lesión tumoral¹²⁸⁻¹³⁰ o isquémica. En el caso de las lesiones isquémicas, la reducción en la FA se observa en las primeras 72 horas en las regiones perictales, mientras que requiere más tiempo que la degeneración walleriana provoque esos mismos cambios más distalmente¹³¹.

En la muestra del estudio general, esta afirmación de autores previos se ejemplifica con la significación y magnitud del efecto ($Z = -4.01$, $p < 0.00$, $r = 0.71$) de la variable que representa la diferencia absoluta de la FA entre el fascículo sano pre y el enfermo postoperatorio. Diferencias mayores implican una mayor reducción de la FA postoperatoria. Otros estudios han confirmado que una baja FA en un fascículo determinado se correlaciona con una mayor incidencia de secuelas

neurológicas. Así Vedantam *et al.* demostraron la asociación entre el descenso en la FA del pedúnculo cerebeloso superior con la aparición de ataxia en pacientes pediátricos intervenidos de tumores de fosa posterior¹³². Algunos autores han demostrado una correlación directa entre los valores de FA y la fuerza muscular preoperatoria¹³³. En el artículo incluido en este apartado del estudio se objetivó cómo el descenso en los valores de FA y de la ratio FA sano/enfermo se asociaba a la aparición de déficits neurológicos motores postoperatorios⁷⁶.

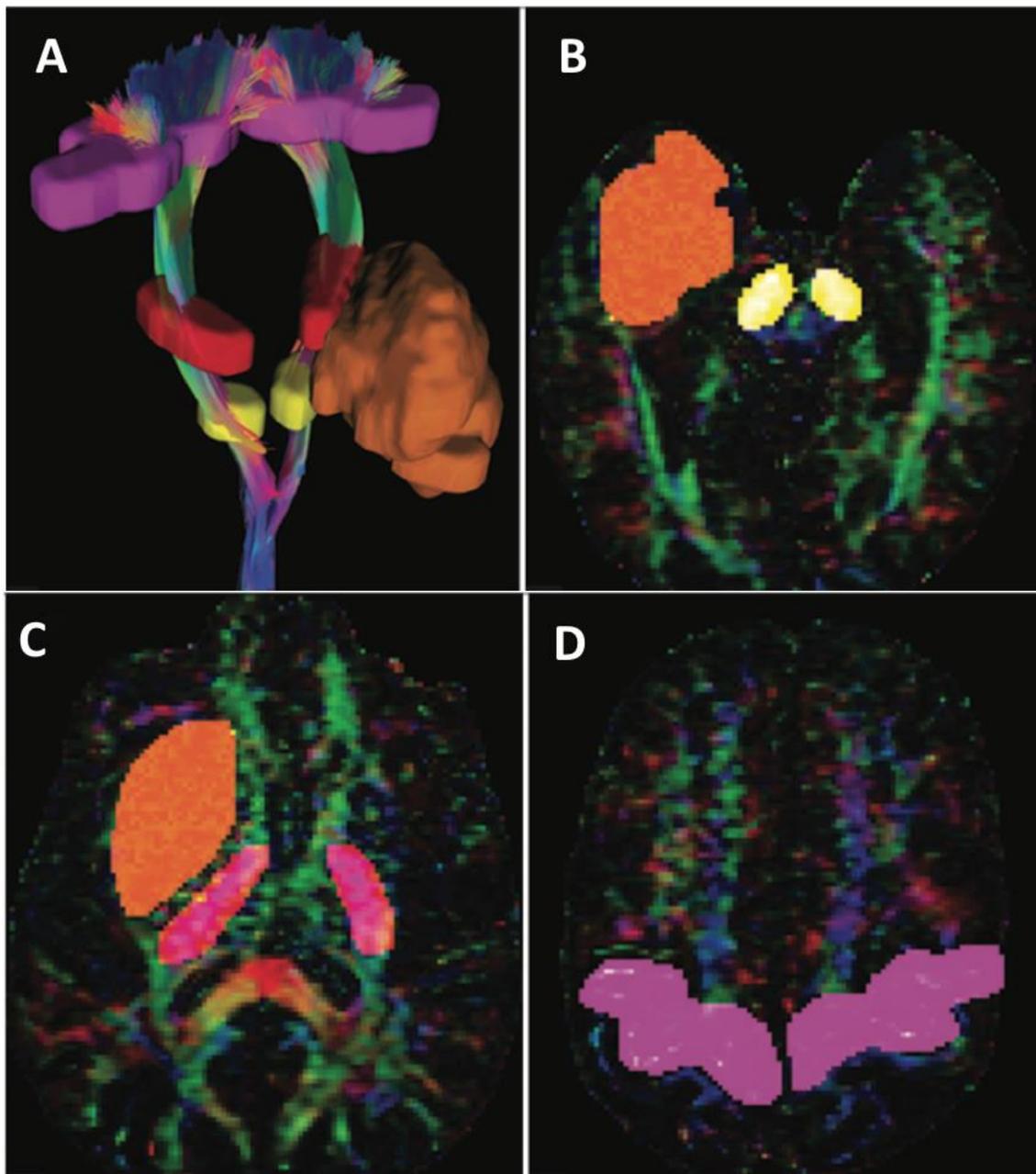


Figura 41. Ejemplo de la metodología empleada en el artículo adjunto. **A**, renderización de los fascículos corticoespinales, las ROIs y la segmentación tumoral. **B-D**, visiones axiales bidimensionales de las ROIs empleadas para crear los distintos elementos del estudio 3D: ROI mesencefálica (**B**), brazo posterior de la cápsula interna (**C**) y córtex motor primario (**D**).

Aunque con menor tamaño del efecto, pero también significativos, el aumento de la MD ($Z=2.28$, $p=0.02$) y la RD ($Z=2.05$, $p=0.04$) en los fascículos postoperatorios enfermos con respecto a los preoperatorios sanos se asoció con un mayor número de secuelas postquirúrgicas en nuestra muestra, tal y como ha sido descrito por otros autores^{134,135}, y como se observó, de forma específica, en el caso del haz corticoespinal y el déficit motor⁷⁶.

Nuestra variable diferencia porcentual entre el número de fibras en el fascículo sano preoperatorio y el enfermo postoperatorio se asemeja en su diseño al índice del número de fibras propuesto por *lus et alii*. Estos autores únicamente emplearon estudios preoperatorios y, pese a que una variable como la suya fue analizada, esta no alcanzó significación estadística en nuestra muestra. Por el contrario, la diferencia absoluta de dicho índice consiguió significación estadística. Además, mientras que los autores anteriores establecieron un umbral de 0.22 por debajo del cual la aparición de secuelas postquirúrgicas era significativamente menor, en nuestra variable absoluta, una diferencia mayor de 377 fibras clasificaría preoperatoriamente a aquellos pacientes que sufrirán un déficit postoperatorio con una sensibilidad de 0.7 y una especificidad de 0.77.

Laundre *et al.* analizaron cualitativamente la posición y anisotropía del fascículo corticoespinal encontrando que la normalización de ambas se correlacionaba con una mejoría significativa de la función motora postoperatoria¹²⁵. De forma similar, el grupo de neurooncología de la UCSF demostró en 2016 que la preservación anatómica de los fascículos arqueado y longitudinal superior se asociaba a la ausencia de trastornos del lenguaje a largo plazo¹³⁶. Además, observaron que la alteración postoperatoria de la integridad de dichos fascículos se relacionaba con la aparición de déficits del lenguaje en el postoperatorio inmediato que podían, ulteriormente, convertirse en permanentes¹³⁶.

En cuanto a lo que se refiere a la monitorización intraoperatoria de nuestra muestra, la baja sensibilidad para diagnosticar déficits postoperatorios transitorios (37.5%) y definitivos (33%) puede explicarse por la levedad de las afectaciones y la baja proporción de pacientes en los que se empleó (25%). Sólo en 8 casos la localización de la lesión hacía sospechar la implicación de un fascículo “monitorizable” mediante técnicas neurofisiológicas convencionales. De estos 8 casos, 6 pacientes presentaron un empeoramiento motor resultante en una hemiparesia leve (4-/5) y 2 una disfasia leve. En sólo 3 de estos 8 casos, la monitorización intraoperatoria informó de alteraciones en el registro de estas alteraciones durante el procedimiento. El hecho de que la evaluación clínica y de los informes neurofisiológicos se haya realizado de forma retrospectiva puede haber sesgado el hecho de que déficits leves preoperatorios hayan sido infraestimados resultando en una monitorización con cambios muy sutiles y secuelas postquirúrgicas leves. Incluso en este escenario de secuelas postoperatorias leves, el análisis cuantitativo del DTI

permitió obtener resultados significativos, hecho que le confiere un valor añadido a esta técnica. Tanto es así que, para la mejor variable de este análisis —la diferencia de la FA preoperatoria sana y postoperatoria enferma— la sensibilidad alcanza el 97 %, si bien es cierto que ese estudio postoperatorio anularía su capacidad predictiva. De cualquier modo, con la variable diferencia de fibras sano/enfermo antes indicada y el umbral de 377, la sensibilidad prácticamente duplica a la obtenida con la monitorización intraoperatoria en nuestra muestra. A este hecho hay que unir la posibilidad de emplear el DTI en cualquier procedimiento quirúrgico, incluso en abordajes tubulares con craneotomías pequeñas en las que la monitorización neurofisiológica no sería posible. No obstante, el empleo del DTI no es en detrimento de la monitorización intraoperatoria, sino que, en realidad, son herramientas complementarias que actúan sinérgicamente en beneficio de la seguridad del paciente.

3.3. MORTALIDAD

Los trabajos actualmente disponibles que estudian la capacidad predictiva de las secuencias de difusión de la RM en términos de supervivencia atienden a diversos modelos: DTI, DWI, Kurtosis, Movimiento incoherente intravóxel e Imagen por el espectro de restricción. Del mismo modo, utilizan diferentes métodos analíticos —variables absolutas, histogramas, radiómica— y distintos modos de segmentación, como la manual, la automática o la semiautomática¹³⁷. Muchos de los estudios que han analizado la relación entre diferentes variables derivadas de la tractografía y la mortalidad lo han hecho de forma indirecta. De hecho, no se han encontrado artículos que hagan referencia a la posible relación entre las variables tractográficas de fascículos concretos y la mortalidad. Todos los estudios consultados basan su metodología en el análisis por regiones, en distintos tiempos, fases de tratamiento y diferentes subtipos tumorales. Sirva de ejemplo el trabajo de Yan *et al.*, quienes observaron que la resección agresiva de las áreas alteradas del DTI resultaba en un incremento de los grados de resección que, en última instancia, se asociaba a una supervivencia global y libre de enfermedad mayores¹³⁸. En pacientes con glioblastomas, este incremento de la supervivencia global era mayor si se consideraba el área alterada en el DTI que si la referencia era la captante de contraste¹³⁸. El análisis basado en regiones tumorales se ha abordado en el tercer subapartado de la presente tesis, por lo que la bibliografía referente a dicha metodología de análisis será discutida en la siguiente sección de la presente discusión.

En cuanto a los resultados obtenidos en la muestra objeto de este estudio, sólo dos variables derivadas del tensor alcanzaron significación estadística: el número de fibras del fascículo homólogo al afectado por el tumor en el lado sano y la diferencia porcentual entre el estudio pre y el postoperatorio en la difusividad axial del fascículo afectado. Los resultados en el

número de fibras van en contra de lo que cabría esperar, un mayor número de fibras en el fascículo sano se asoció con una mayor mortalidad. La dicotomización de la variable en el umbral de 1331 fibras y la clasificación de los pacientes en perfiles de alto y bajo riesgo de mortalidad fue representada en la curva de Kaplan-Meier (Fig.23). La significación del test del logaritmo de los rangos ($X^2=4.12$, $p=0.04$) debe entenderse dentro del contexto de que esta dicotomización es *ad hoc* a los resultados y adolece de los mismos sesgos que los datos de la variable de la que deriva. Probablemente, los resultados pueden deberse a que tres de los cuatro pacientes con lesiones que afectaban al cuerpo calloso fallecieron durante el periodo de observación. Por tanto, al tratarse de un fascículo con un gran número de fibras, su homólogo el fórceps *maior* o *minor* también tiene un gran número de fibras. En el estudio de la diferente distribución de las variables del DTI, la mortalidad se trata como una variable dicotómica, no como una variable continua de días de supervivencia, a diferencia de con las curvas de Kaplan Meier y sus estadísticos asociados. Estos hechos pueden haber contribuido a un resultado que, si bien es estadísticamente significativo, contradice la lógica fisiológica.

La difusividad axial corresponde a la magnitud de la difusión paralela a las fibras de un fascículo. Es el *eigenvalue* del vector de mayor magnitud y se acepta que traduce la integridad axonal sin que se vea afectado por el estado de la mielina que lo envuelve¹³⁹. Sus valores se modifican como consecuencia de un fenómeno madurativo o de envejecimiento, se reducen tras lesiones isquémicas, degenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica o tumorales, si bien también se han observado elevaciones, por ejemplo, en la ataxia de Friedrich^{135,139-142}. Nuestros resultados sugieren que una disminución de la AD en el fascículo enfermo postoperatorio con respecto al preoperatorio se traduce en una mortalidad mayor. El tamaño de la asociación ($r= -0.41$) es moderado. La dicotomización de la variable, la clasificación de los pacientes en perfiles de bajo y alto riesgo y la creación de las curvas de Kaplan Meier demostró diferentes perfiles de supervivencia. Estos resultados entroncan con los de Chen *et al.* quienes en un estudio de regiones y fascículos encontraron que el perfil de difusión de los gliomas de alto grado mostraba unos valores de DA menores que los de los bajos grados¹³⁹. El resto de parámetros de difusión no mostraron distribuciones diferentes entre los pacientes que fallecieron y los que no. Una muestra mayor y más homogénea en subgrupos patológicos podría haber resultado en una significación mayor de estos parámetros. Sin embargo, con este estudio se pretendía evaluar la información que por sí misma es capaz de ofrecer la secuencia de difusión en forma de DTI.

La edad mostró una distribución significativamente diferente entre los pacientes que fallecieron y los que no. El tamaño del efecto de la edad en la distribución fue muy elevado, cercano a un 68%. Este resultado constata el valor pronóstico de la edad en los tumores

cerebrales¹⁴³, hecho sobradamente conocido. La curva ROC para la edad mostró un área bajo la curva de 0.89. Según el método de Youden aplicado a dicha curva ROC (Fig. 42), el punto de corte óptimo sería 54 años (especificidad=86.6% y sensibilidad= 88.2%). Al aplicar la función de *R surv_cutpoint*, que clasifica a los pacientes en grupos de riesgo según una variable determinada, el punto de corte sería 53. Mediante ambos métodos se llega a una cifra muy próxima al umbral de 50 años obtenido en los distintos ensayos clínicos realizados en pacientes con gliomas anaplásicos, glioblastomas y metástasis cerebrales^{143,144}.

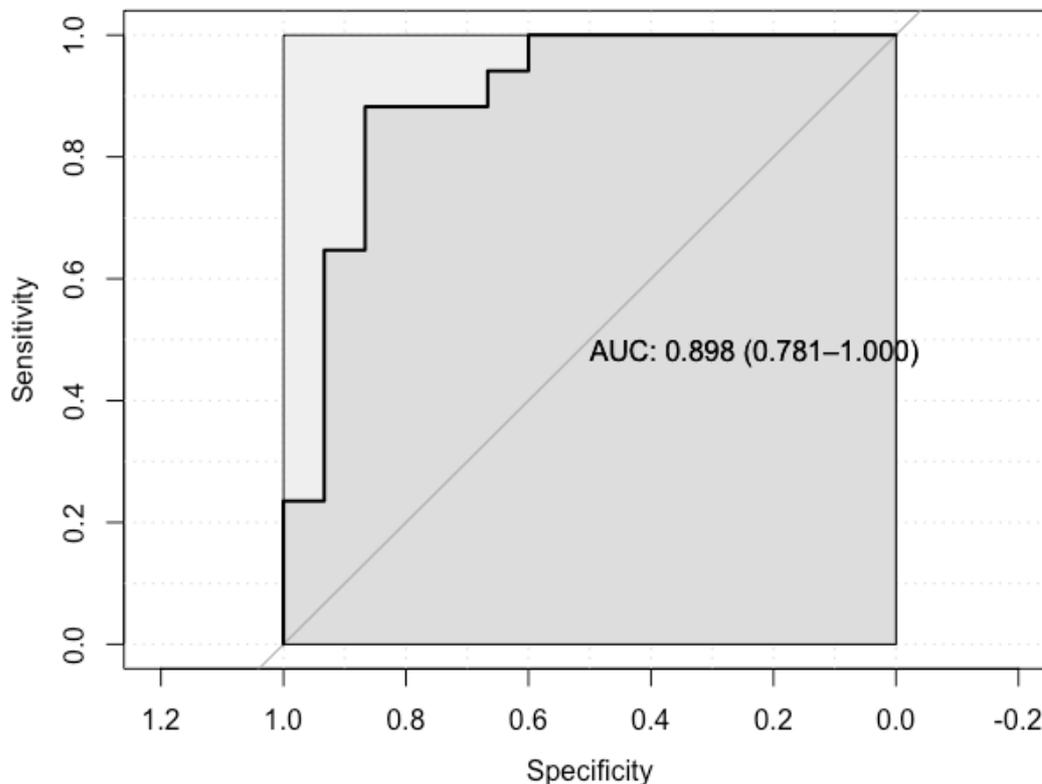


Figura 42. Curva ROC Edad y Mortalidad para la muestra del estudio tractográfico.

Otras variables con implicación pronóstica conocida en la supervivencia de pacientes con lesiones gliales cerebrales como el diagnóstico anatomopatológico y la tasa de resección también demostraron una implicación significativa en la supervivencia de los pacientes de esta muestra. La clasificación de los pacientes en grupos de gliomas de alto y bajo grado mostró una significación estadística en la función de supervivencia (Log Rank Test: $X^2=5.17$, $p=0.023$). Del mismo modo, en los gliomas de alto grado el tipo de operación (Fig.25), es decir, el grado de resección, también permitía clasificar a los pacientes en grupos de supervivencia significativamente distintos (Log Rank Test: $X^2=20.19$, $p=0.001$, 3 grados de libertad). Sin embargo, debido a un sesgo de selección y a una ambigua definición de los límites entre biopsia y resección parcial, parecía que los primeros sobrevivían más que los últimos. Al establecer el umbral en resecciones mayores o menores al

90% del área captante (Fig. 26), esta discrepancia se diluía en los respectivos grupos conservando la significación estadística en su distinta supervivencia (Log Rank Test: $X^2=20.19$, $p=0.02$).

Por último, se analizaron todas las variables con implicación pronóstica en la supervivencia obtenidas del análisis univariable de los pacientes de la muestra de gliomas de alto grado. La regresión de Cox permitió crear un modelo basado en la edad y la variable dicotómica resección mayor o menor del 90%. La conjunción de ambas variables mejoraba la capacidad predictiva del modelo e indicaba que cada año de edad multiplicaba por 1.09 el riesgo de mortalidad, mientras que una resección menor del 90% lo multiplicaba por 5. Como se señaló antes, la edad y el grado de resección son factores pronósticos conocidos. Nuestros resultados se acercan a los propuestos por Tan *et al.* en términos de edad, en su estudio que combinaba radiómica y variables clínicas como predictores de la supervivencia⁵³. Igualmente, son próximos a los de Woo *et al.* en términos del grado de resección, si bien marcaron un umbral del 85% y obtuvieron razones de riesgo menores¹⁴⁵. Otros autores han demostrado que umbrales tan bajos como un 78% proporcionaban razones de riesgo protectoras y significativas para la supervivencia de pacientes con Glioblastomas¹⁴⁶. Por su parte, Patel *et al.* sugirieron que el grado de resección tiene implicaciones pronósticas distintas según el estado de la mutación del IDH, siendo que cuando esta era mayor en los *Wild Type* actuaba como factor protector, pero no así cuando existían mutaciones de la IDH¹⁴⁷. Las implicaciones de las secuencias de difusión y DTI en la biología molecular de neoplasias cerebrales y de ambas en la supervivencia serán discutidas a continuación.

4. ESTUDIO DE REGIONES TUMORALES

Los valores del test de Friedman y de los análisis *post hoc* de Nemenyi revelan que la FA caracteriza mejor que la MD las distintas regiones de las que se componen las neoplasias cerebrales en los estudios de RM. Las diferencias en la distribución de la FA entre cada una de las regiones alcanzan una mayor significación en la prueba *post hoc* (Fig. 43 y 44). A continuación, se discuten los resultados principales del análisis de regiones tumorales.

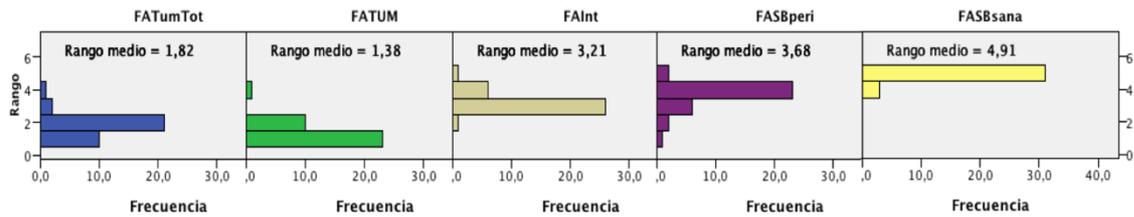


Figura 43. Test de Friedman para la FA.

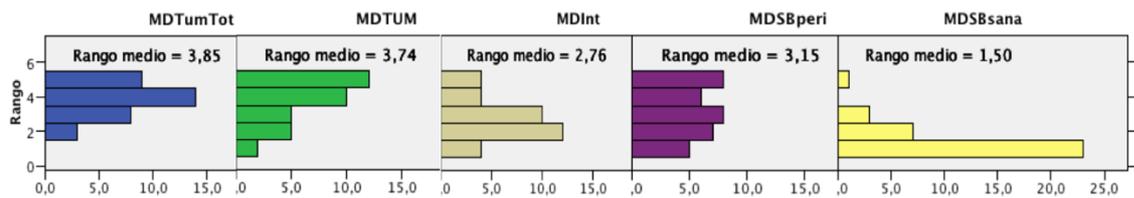


Figura 44. Test de Friedman para la MD.

4.1. CORRELACIONES DE VARIABLES CUANTITATIVAS

La correlación paramétrica entre las distintas variables cuantitativas clínico-patológicas y las variables del tensor fue estudiada mediante la Rho de Spearman.

4.1.1. Ki67

Se encontraron asociaciones diversas con esta variable: moderada-débil directa con el TII en la necrosis tumoral ($Rho=0.405$, $p=0.01$); moderada inversa con la FA de la zona captante ($Rho=-0.525$, $p=0.001$); y moderada directa con la TII en la zona captante ($Rho=0.549$, $p=0.001$). Es decir, valores menores de FA y mayores de TII en la necrosis y zona captante tumorales se asocian a valores más altos de Ki67. La asociación inversa entre FA y Ki67 fue inicialmente sugerida por Wang *et al.* en un modelo murino de gliomas¹⁴⁸. En modelos humanos, las medidas combinadas de DTI y perfusión se han relacionado con la densidad nuclear de células gliales y con el grado de invasividad de dichos tumores¹⁴⁹. Esta relación entre la FA y el Ki67 puede inferirse

uniendo conceptos globalmente validados como es el hecho de que el Ki67 es un factor predictivo del grado tumoral y de la proliferación celular¹⁵⁰, así como que los gliomas de mayor grado desestructuran la sustancia blanca adyacente en mayor medida que los bajos grados¹⁵¹. Del mismo modo, puede entenderse que un TII elevado, es decir una FA menor de la esperada en dicha zona, especialmente en el área captante de contraste, se asocie con lesiones más infiltrantes, con mayor disrupción de la sustancia blanca y en definitiva con mayor proliferación celular⁷⁸.

4.1.2. Supervivencia

En la muestra estudiada se observó una asociación moderada-débil inversa ($Rho=-0.452$, $p=0.007$) entre la MD medida en la sustancia blanca contralateral a la lesión y la supervivencia medida en días. Distintos autores han destacado la superioridad de la FA sobre la MD para definir el grado, agresividad o capacidad infiltrativa tumoral¹⁵², sin embargo, también se han descrito asociaciones significativas entre la MD y diferentes características de las neoplasias cerebrales^{153,154}. No obstante, esta asociación entre la MD y la supervivencia es novedosa. La MD se ve afectada por procesos fisiopatológicos diferentes a la FA y es un predictor inferior a esta porque su comportamiento en la sustancia blanca es más variable y no proporciona patrones tan constantes. De forma general se acepta que los valores de MD se relacionan de forma directa con el grado o la celularidad tumoral¹⁵⁵. Además, se ha determinado que la MD es un marcador de los cambios más precoces que ocurren en el seno del crecimiento de un tumor cerebral. Su elevación corresponde a un aumento de la difusividad, es decir de un incremento de la anisotropía por efecto de un aumento del líquido intersticial o de la desestructuración de la sustancia blanca cerebral¹⁵¹. Lu *et al.* señalaron, además, que la MD se elevaba de forma más significativa en las regiones peritumorales de las metástasis que en las de los gliomas, probablemente debido a los cambios que el edema vasogénico provoca en la señal de difusión¹⁵¹. Así, en nuestra muestra heterogénea de tumores cerebrales, puede entenderse que una elevación de la MD se asocie a M1 cerebrales y gliomas de alto grado, tumores que en última instancia comportan una menor supervivencia que aquellas neoplasias cerebrales que alteran menos la señal de MD¹⁵¹.

Resulta destacable que no se encontrara una asociación significativa entre la Ki67 y la supervivencia ($Rho=-0.127$, $p=0.475$). Esta asociación ha sido previamente señalada por otros autores¹⁵⁶ y discutida por Arshad *et al.* entre otros¹⁵⁷. No obstante, el Ki67 solo está considerado como un factor pronóstico de la supervivencia en tumores cerebrales en la medida que contribuye a catalogar las distintas lesiones en altos o bajos grados tumorales.

4.2. VARIABLES CUALITATIVAS Y PARÁMETROS DERIVADOS DEL TENSOR

4.2.1. Subtipos tumorales

Los resultados del Test de Kruskal Wallis para estudiar la distribución diferencial de las variables del tensor de difusión según los distintos subgrupos tumorales demostraron resultados estadísticamente significativos para la FA y el TII en el tumor total y para la FA y el TII en la zona captante de contraste. Resulta lógico pensar que la FA y el TII vayan de la mano en este análisis pues en última instancia el TII es una medida derivada de la FA. Sin embargo, la validación del TII ha demostrado su superioridad con respecto a la FA a la hora de diferenciar patrones de infiltración tumoral⁷⁸. Lu *et al.* observaron que mientras que los valores de MD y FA alrededor de meningiomas y metástasis variaban linealmente, los gliomas demostraban una FA inferior a la que correspondería⁷⁸. Hipotetizaron que en todas las neoplasias cerebrales la elevación del MD se debía inicialmente a un incremento del agua libre y el tamaño del espacio extracelular con un aumento asociado de la FA. Observaron que en los gliomas la destrucción o desplazamiento de la sustancia blanca comportaba una mayor reducción de los valores de FA. Así, en situaciones de edema vasogénico la FA se aproximaría al valor que linealmente le correspondería para una MD dada y se obtendría un TII menor. Por el contrario, en situaciones de infiltración tumoral encontraríamos FA más bajas que las esperadas y TII mayores. Los resultados obtenidos demuestran esta mayor capacidad del TII para diferenciar los distintos patrones de infiltración tumoral y, en última instancia, reconocer los subtipos tumorales de la muestra a partir de dicho patrón. Los valores del tamaño del efecto de TII en cada una de las zonas donde la FA fue significativa fueron mayores: 0.51 y 0.41 frente a 0.46 y 0.38. Por su parte, algunos autores han destacado la relevancia de incluir la RD y la AD en el análisis de regiones tumorales, obteniendo una capacidad de discriminación entre meningiomas, gliomas y metástasis incluso mayor que con el TII¹⁵⁸.

Como se observa en la figura 45 y como se demostró en las figuras 30 y 31 del apartado de resultados, los valores del TII son menores en tumores menos infiltrativos y les corresponden valores mayores de FA. Sin embargo, el valor elevado del TII en adenocarcinomas metastásicos contradice la asunción general de que el edema vasogénico debería proporcionar valores de TII menores⁷⁸. No obstante, hay que destacar que estas ROIs fueron colocadas incluyendo toda la lesión (TII_{tt}) y en la interfase tumoral (TII_{int}), es decir, en el límite entre la necrosis o el núcleo de la tumoración y la sustancia blanca circundante. Por lo tanto, esta medición no corresponde a aquellas sobre las que tratan la mayoría de publicaciones, que en este trabajo correspondería a la TII en la sustancia blanca del lado enfermo, variable que no alcanzó significación estadística en

este contraste de hipótesis. Así, podríamos concluir que en los tumores considerados de forma global y en el área captante de las metástasis se obtienen valores de FA tan alterados como en los glioblastomas y significativamente distintos a los de tumores gliales de bajo grado.

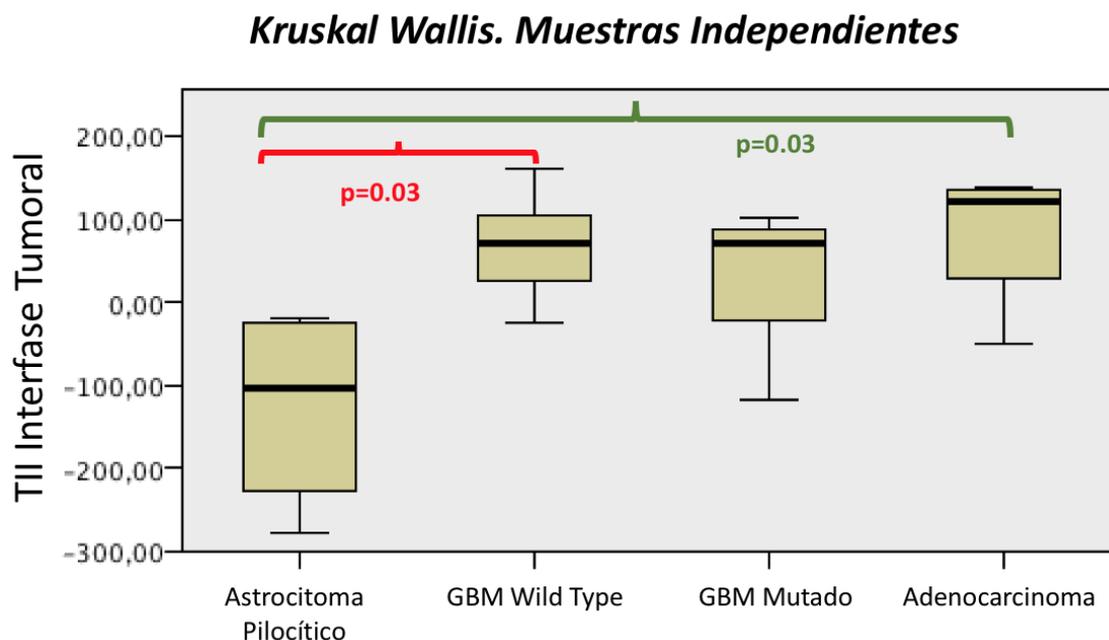


Figura 45. Resultados del test de Kruskal Wallis para estudiar la diferente distribución del TII medido en la interfase tumoral en los distintos subgrupos tumorales. Para este gráfico se han excluido aquellos subgrupos de menor representación. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre el Astrocitoma Pilocítico y el Glioblastoma *Wild Type* ($p=0.03$) y entre el Astrocitoma Pilocítico y el Adenocarcinoma metastásico ($p=0.03$).

4.2.2. Grado Histológico

La distribución de la FA y el TII en el tumor total, en el núcleo tumoral y en la interfase fueron estadísticamente distintas en los altos y en los bajos grados tumorales. Como previamente se comentó los valores de FA fueron significativamente menores en el grupo de altos grados. De forma inversa, como corresponde a una FA menor de la esperada para un valor dado de MD, el TII en las regiones anteriormente mencionadas fue significativamente mayor. De nuevo, el TII mostró un mayor tamaño del efecto en todas estas regiones, probablemente debido a que en sí mismo contiene una medida de la FA y la MD. Las publicaciones existentes que abordan esta cuestión destacan que el grado histológico de los tumores cerebrales afecta los valores de los parámetros de difusión y sugiere la posibilidad de predecir el grado tumoral a partir de dichos parámetros^{78,102,128,129,148}. Distintos trabajos demuestran que la FA disminuye en los altos grados como resultado de la mayor disrupción de la sustancia blanca cerebral^{151,157}. Además, estos trabajos indican que la MD se eleva en mayor medida en tumores infiltrativos, como los gliomas, en comparación con tumores menos infiltrativos como las lesiones extraaxiales o las

metástasis^{152,159}. Svolos *et al.* demostraron, además, que el comportamiento de la MD variaba según la posición de la ROI. Así, comparados con los gliomas de alto grado, los de bajo grado mostraban una MD más elevada en su porción sólida y más baja en el área peritumoral¹⁵⁹.

4.2.3. Ki67

La dicotomización de Ki67 a partir del establecimiento del umbral en el valor 10 permitió agrupar a los pacientes de forma muy similar a como se agrupaban por su grado histológico. Los resultados obtenidos en este análisis fueron prácticamente idénticos a los obtenidos para el grado histológico. El tratamiento de la variable como categórica y no como continua permitió observar que además de las variables con correlación significativa —la FA en el tumor total y en el núcleo tumoral y el TII en esta última región— presentaban distribuciones significativamente diferentes en los pacientes con neoplasias con Ki67<10 con respecto a aquellos intervenidos de tumores con Ki67>10. De nuevo, el TII en la interfase tumoral demostró mayor tamaño del efecto que la FA en dicha zona al estudiar su distribución en los tres subgrupos resultantes de la categorización del Ki67 (Ki67<²⁵, Ki67²⁶⁻⁵⁰ o Ki67>⁵⁰). Los resultados del test *post hoc* demostraron que ambas variables diferenciaban con la misma significación el grupo ki67<²⁵ del el Ki67²⁵⁻⁶⁰ (p=0.002) , así como el Ki67<²⁵ del Ki67 >⁵⁰ (p=0.01). Sin embargo, la diferencia entre el segundo y último grupo no alcanzó significación estadística. Este hecho, unido al solapamiento de resultados entre el grado histológico y la Ki67 dicotomizada, sugiere que existe una clara diferencia en los parámetros DTI de los tumores con Ki67 menores a 10 o 25, y aquellos con valores de Ki67 superiores a este umbral. En la literatura existen distintos ejemplos en gliomas, meningiomas e, incluso, en otras neoplasias no cerebrales, donde el umbral para la categorización del Ki67 se ha establecido de forma arbitraria^{148,156,160,161}. Nuestros resultados pueden reducir dicha arbitrariedad y apoyar el establecimiento de un umbral menor a 10 o 25 en los futuros estudios radiómicos de neoplasias con distintos grados histológicos, celularidad o patrones de proliferación. El establecimiento de un punto de corte para la clasificación binomial de las neoplasias cerebrales a partir de un valor de TII en la interfase de -5.51 con una adecuada sensibilidad y especificidad, requiere ser validado en una muestra diferente y prospectiva, pero supone un primer acercamiento a la clasificación histológica de lesiones cerebrales a partir del DTI.

4.2.4. Mortalidad

Un tema capital para la radiología actual es superar la mera acción de informar de la sospecha diagnóstica, buscando descifrar toda la información que se encuentra codificada en la escala de grises de las distintas secuencias y predecir datos histopatológicos y pronósticos. Tal y como demuestra la revisión sistemática de Brancato *et al.*, está creciendo la bibliografía que

intenta responder a estas cuestiones¹³⁷. La supervivencia o mortalidad puede ser la más ambiciosa de todas y, por ello, la que mayor número de publicaciones genera.

En cuanto a la mortalidad, la información aportada por los parámetros derivados del DTI fue de escasa relevancia. Únicamente el TII en la interfase tumoral demostró una distribución diferente entre los grupos compuestos por pacientes que fallecieron durante el periodo de observación y los que sobrevivieron ($Z=-2.043$; $p=0.04$; $r=-0.35$). El tamaño del efecto de este resultado fue moderado-débil y, de hecho, lejos de aumentar, al analizar los gliomas de forma aislada o al considerar supervivencias acotadas al año o a los dos años, esta significación estadística desaparecía. Esta variable permitió establecer dos grupos de alto y bajo riesgo de *exitus* al dividir a los pacientes según su TII en la interfase tumoral fuera, respectivamente, positivo o negativo (*Log Rank*: $X^2=4.751$, $p=0.029$).

En este estudio, otras variables como el Ki67 y la edad demostraron sus implicaciones pronósticas, ya sugeridas por otros autores^{144,157,162}. Según lo expuesto en el apartado anterior, el punto de corte óptimo de Ki67 obtenido en esta muestra para dividir a los pacientes en dos grupos de alto y bajo riesgo de mortalidad, puede ser una excelente referencia para estratificar la supervivencia en pacientes con neoplasias cerebrales. El umbral para estratificar el riesgo por la edad, por encima de 40 en esta muestra, es ligeramente inferior al proporcionado por otros autores¹⁶³. Este hecho responde a la heterogeneidad de los pacientes y diagnósticos incluidos en este estudio.

Por sí solos los parámetros del DTI tienen una capacidad limitada para predecir la supervivencia global de pacientes con neoplasias cerebrales¹³⁷. En la bibliografía existen numerosas metodologías : análisis de regiones de interés, segmentación automática, análisis de histogramas, estudio de mapas completos, etc¹³⁷. Aplicando una metodología similar a la empleada en este trabajo, Mohan *et al.* estudiaron la infiltración inadvertida del cuerpo calloso por glioblastomas mediante DTI¹⁶⁴. Observaron que la supervivencia era menor en aquellos pacientes en los que la FA en el cuerpo calloso era menor a 0.70¹⁶⁴. De forma similar, Flores-Álvarez *et al.* demostraron las implicaciones pronósticas de la FA medida en el edema peritumoral en un estudio retrospectivo de pacientes con glioblastomas¹⁶⁵. Otros autores han intentado optimizar la información proporcionada por el DTI mediante estudios de RM multimodal, análisis de texturas, *big data* y *machine learning*^{50,51,53,166-170}. Nie *et al.* exploraron la posibilidad de predecir la supervivencia de pacientes con tumores cerebrales de alto grado¹⁶⁹. Mediante la combinación de parámetros clínicos y radiológicos y métodos de *deep learning* alcanzaron una precisión del 89% clasificando a los pacientes en supervivencias superiores o inferiores a 22 meses¹⁶⁹. El análisis de histogramas también ha proporcionado buenos ejemplos de su utilidad. Jamjoom *et al.*

estudiaron el valor pronóstico del estudio de los histogramas obtenidos a partir de los mapas de MD en las RM de pacientes con glioblastomas¹⁷⁰. Observaron que un mayor gradiente entre la franja correspondiente al percentil 10 y al 75 en los mapas de MD se correspondía con una supervivencia global menor¹⁷⁰. Estos resultados sugerían que histogramas de difusión indicativos de alta celularidad focal y un brusco descenso de la celularidad en las áreas peritumorales permitía identificar subtipos de glioblastomas más agresivos y con peor pronóstico¹⁷⁰. Las posibilidades metodológicas son casi infinitas. Sin duda, la combinación de las técnicas aquí mencionadas y la creación de nuevas herramientas de procesamiento de imagen y datos contribuirá a la mayor explotación de las imágenes y a la mejor comprensión de las mismas. Hablar del futuro de la radiología en este campo y mencionar la radiómica, el *machine learning* y el *big data* sería como mirar el retrovisor queriendo proyectar en él el futuro por recorrer.

4.2.5. Biología Molecular de los gliomas

El estudio genómico de los gliomas ha expandido enormemente nuestra comprensión de las complejas y relevantes estructuras y vías genéticas subyacentes a su desarrollo. De todas ellas, aquellas que han demostrado un mayor significado en la génesis de los gliomas son las mutaciones puntuales de la Isocitrato deshidrogenasa.

A. IDH

La mutación de las isoformas de la isocitrato deshidrogenasa es frecuente en los grados III y IV de los gliomas (70%) y muy rara en los glioblastomas primarios (<10%)¹⁷¹. La mutación de la IDH cataliza la síntesis del 2-hidroxisuccinato que, se cree, media en los efectos oncogénicos de las mutaciones de la IDH. Así, se considera que los gliomas con la IDH mutada probablemente tienen un origen celular distinto a los no mutados. Este hecho no sólo comporta implicaciones diagnósticas, sino también pronósticas: los gliomas Wild Type tienen una supervivencia significativamente menor; de hecho, la mutación del IDH es un factor pronóstico más potente que la clasificación histológica entre un grado III y un IV. Además, se ha observado que los gliomas IDH mutados tienen una mayor proporción de mutaciones en el TP53 y menor de EGFR. Por esta razón, se han realizado numerosos esfuerzos para diseñar un modelo no invasivo de predicción y diagnóstico de los subtipos histológicos y de la epigenética tumoral de los gliomas^{50,51,166,167,171,172}. Los esfuerzos iniciales de realizar predicciones a partir de las secuencias de RM convencionales se vieron superados por las secuencias especiales de RM primero y por técnicas de procesamiento de datos posteriormente^{50,53,87,159,169,171,173}. En este sentido, Park *et al.* señalaron la mayor capacidad diagnóstica y pronóstica de la adición de las secuencias de DTI a un modelo basado en secuencias convencionales para la predicción de subtipos histológicos y epigenéticos^{50,51}. Los

ejemplos más recientes en el diagnóstico de las isoformas de IDH basado en neuroimagen incluyen análisis de texturas y *machine learning*¹⁷¹. En un estudio con una metodología cercana a la desarrollada en esta Tesis, Xiong *et al.* concluyeron que el valor máximo de la FA en oligodendrogliomas era significativamente menor en los tumores con IDH mutada frente a los *Wild Type*¹⁷². Como Xiong *et al.*, los resultados del presente trabajo sugieren que una FA menor en la sustancia blanca contralateral al tumor se asocia a la positividad de la mutación de IDH-1. Figini *et al.*, en un estudio centrado en gliomas II y III de la WHO, llegaron a conclusiones similares¹⁷⁴. Como Xiong *et al.* y a diferencia de la metodología aquí empleada, utilizaron valores máximos de FA y no valores medios. Con la combinación de ratios máximos de FA y MD Xiong *et al.* construyeron un modelo con una sensibilidad del 91%, una especificidad del 76.5% y un AUC en la curva ROC de 0.86¹⁷². En una determinación más simple y fundamentado en una sola variable, el resultado obtenido en esta Tesis para el TII en la sustancia blanca contralateral es próximo al de Xiong *et al.* (Sensibilidad: 100%, Especificidad: 64%, AUC: 0.82). Cabría pensar que un mayor TII en zonas alejadas del núcleo tumoral podría reflejar la historia natural de aquellos glioblastomas mutados que derivan de tumores gliales infiltrativos de menor grado. No obstante, la capacidad diagnóstica de una ROI colocada en el lado contralateral a la lesión y el bajo nivel de significación, invitan a considerar este resultado con cautela. De hecho, la interpretación de los resultados obtenidos para la IDH 1 y la IDH 2 puede ser contradictoria y, sin embargo, no existen evidencias para considerar que su comportamiento en las secuencias de difusión debiera ser distinto. Es más, si en la muestra del presente trabajo consideráramos únicamente los glioblastomas, agrupáramos ambas isoformas de IDH y repitiéramos el análisis, obtendríamos resultados muy similares a los obtenidos para el IDH 2 (**Tabla 35**). La mayor parte de estudios realizados hasta la fecha reflejan que los gliomas con mutaciones de IDH presentan valores de FA menores a los *Wild Type*. Este hecho ha sido interpretado como una confirmación de que los gliomas IDH-*Wild Type* muestran una estructura tisular más compleja, con mayor celularidad, poblaciones celulares más heterogéneas y mayor proliferación vascular.

Variable	IDH1/2	Estadísticos descriptivos			U Mann Whitney			
		n	Mediana	IQR	Z	p	r	95% IC
FAtt					-2.7386	0.001	-0.571	-0.619 – -0.21
	Negativo	20	0.121	0.031				
	Positivo	3	0.187	0.006				
FAsbperi					-2.0083	0.046	-0.419	-0.67 – -0.134
	Negativo	20	0.226	0.178				
	Positivo	3	0.374	0.117				

TIIItt					2.7386	0.001	0.571	0.2 – 0.627
	Negativo	20	58.0	31.9				
	Positivo	3	-5.83	8.72				

Tabla 35. Valores de la prueba U de Mann Whitney para la muestra de glioblastomas y la relación entre la positividad de IDH1/2 y la FA y el TII en el tumor globalmente considerado, así como para la FA en la SB peritumoral. Se presenta, además, el tamaño del efecto (r). Abreviaturas: "IC", Intervalo de confianza; "IQR", rango intercuartílico; "n", número.

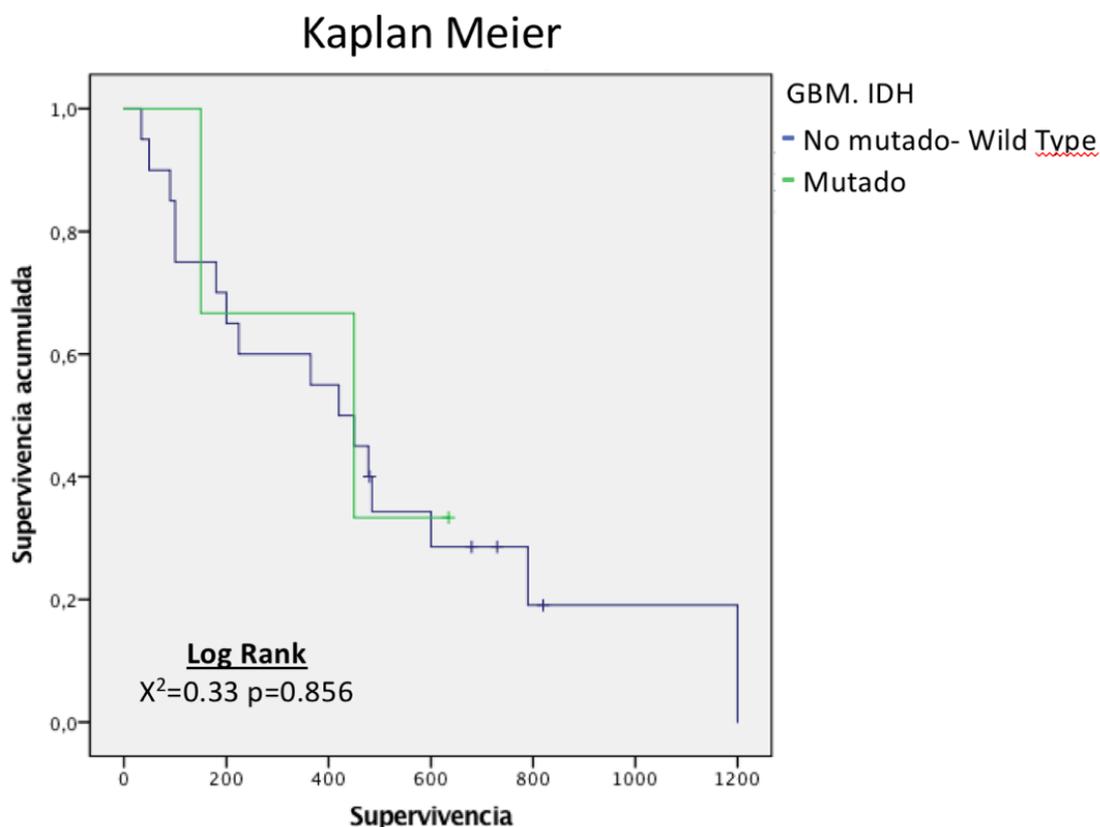


Figura 46. Curvas de supervivencia para los glioblastomas según el estado de la isoforma de la IDH. Las diferencias entre ambos subgrupos no son estadísticamente significativas.

La discrepancia con nuestros resultados probablemente estriba en el tamaño de la muestra, la baja proporción de IDH mutados y la diferente metodología. Esta discrepancia se ha extendido a otras cuestiones asociadas a la mutación del IDH como es la supervivencia. En la muestra objeto de este estudio no se observaron diferencias significativas en la supervivencia al comparar el subgrupo IDH mutado con el *Wild Type* (Fig. 46). En línea con lo señalado por otros autores, los pacientes con gliomas IDH mutados eran más jóvenes, pero esta variable no alcanzó diferencias significativas (58 frente a 28 años, T de Student: $T=2.07$, $p=0.11$)¹⁷¹. El mayor volumen asociado a los gliomas IDH mutados señalado por Eichinger *et al.*¹⁷¹ y también encontrado en la muestra del BRATS⁸⁶, fue observado en nuestra muestra pero no alcanzó significación estadística (19.267mm³ frente a 28.056 mm³; U de Mann Whitney: $Z=0.59$, $p=0.29$). Existen, por tanto, razones para sospechar que respecto a la mutación del IDH la muestra estudiada adolece de limitaciones significativas que impiden comparar los resultados con los obtenidos por otros autores. No

obstante, puede deducirse de lo aquí expuesto y de la bibliografía consultada, que las implicaciones diagnósticas y pronósticas del DTI son una realidad cuya máxima capacidad está siendo obtenida mediante el recurso a técnicas de procesamiento de imagen y datos más sofisticadas.

B. ATRX

El ATRX es una proteína remodeladora de cromatina de la familia SWI/SNF. Las mutaciones en los genes que codifican el ATRX causan diversos cambios en el patrón de metilación del ADN. Está implicado en numerosas vías celulares y no actúa únicamente como una chaperona, sino que regula la replicación y reparación del ADN y la transcripción genómica¹⁷⁵. Algunos estudios han demostrado que la mutación del ATRX se ve implicada en otras mutaciones como la de la IDH y el TP53. Algunos autores han señalado las implicaciones pronósticas de la mutación del ATRX en los pacientes con gliomas¹⁷⁶. Sin embargo, tales consecuencias han sido rebatidas argumentando que podrían deberse a un factor de confusión fruto de las clasificaciones de la WHO previas a 2016. Dado que la mayoría de astrocitomas y glioblastomas IDH mutados muestran pérdida del ATRX, al tiempo que los glioblastomas *Wild Type* y oligodendrogliomas codeleccionados expresan ATRX, las comparaciones pronósticas en gliomas de alto o bajo grado, serían, en realidad, comparaciones entre astrocitomas y oligodendrogliomas, o entre glioblastomas IDH mutados y *Wild Type*¹⁷⁵. También se ha señalado que la mutación de ATRX supondría supervivencias mayores en los glioblastomas, mientras que no tendría el mismo efecto en los gliomas de bajo grado¹⁷⁶.

En el presente estudio encontramos asociaciones entre la mutación de ATRX y los valores de MD en la necrosis ($Z=2.25$, $p=0.023$) y en la interfase tumoral ($Z=2.37$, $p=0.016$). En su estudio radiómico, Calabrese *et al.* encontraron que las variables de RM que por sí solas tenían mayor capacidad predictiva para la mutación de ATRX eran la intensidad media del T1 con contraste y la MD en las áreas no captantes del tumor¹⁷⁷. En la muestra de este apartado de la presente Tesis se observó que valores mayores de MD se asociaron a positividad de ATRX. El grado de correlación existente entre la mutación de IDH y de ATRX haría pensar que las características radiológicas que predijeran su existencia deberían solaparse. Tanto en esta muestra como en los resultados de otros autores, no se ha producido tal coincidencia y únicamente se ha podido concluir que, además de la intensidad del T1 con contraste, las mutaciones de IDH y ATRX se asocian a una mayor difusividad¹⁷⁷. Así, resulta difícil interpretar los resultados obtenidos en términos de desestructuración del parénquima cerebral y aumento del agua libre inducido por tumor, tal y como traducirían valores elevados de la MD, y relacionarlos con la positividad para ATRX, pues no es claro el significado pronóstico o patológico de la mutación de ATRX en una muestra

heterogénea de gliomas. Mutaciones de ATRX se han relacionado con gliomas en pacientes más jóvenes, glioblastomas secundarios y con mejores progresiones libres de enfermedad y supervivencia global en oligodendrogliomas con mutaciones en IDH. Sin embargo, en esta muestra no se observaron diferencias significativas en la edad ($t = 0.81774$, $df = 27$, $p\text{-value} = 0.4207$), ni en la supervivencia ($t = 0.28164$, $df = 27$, $p\text{-value} = 0.7804$) de los pacientes al ser divididos por su positividad en ATRX.

C. TERT

Las mutaciones en la región promotora de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) se han asociado a diversos tipos de tumores, entre ellos a los gliomas⁸⁰. Las mutaciones conllevan una regulación al alza de este gen y se asocian a una mayor agresividad en glioblastomas⁸⁰. En este estudio encontramos asociaciones significativas entre la mutación del TERT y valores menores de FA en el tumor total, en la interfase tumoral y en la sustancia blanca peritumoral. Asimismo, los pacientes que presentaban mutaciones en TERT presentaron índices de infiltración tumoral significativamente mayores en el tumor total y en la interfase. En definitiva y como se ha visto en varios de los ejemplos anteriores, el TII es un correlato de la FA ponderada por los valores de MD. Los hallazgos de este estudio sugieren que aquellos tumores que presentan un patrón de mayor disrupción de la estructura cerebral presentan mutaciones en TERT con mayor frecuencia. Con una metodología completamente distinta, fundamentada en parámetros espectrométricos y radiómicos y obviando secuencias de difusión, Tian *et al.* estudiaron la posibilidad de predecir la mutación de TERT en una muestra de glioblastomas. Sus hallazgos sugerían que la edad, un patrón espectrométrico de necrosis, un volumen elevado de necrosis intratumoral y una puntuación en una escala radiómica denominada *Radscore*, permitían crear un modelo predictivo que en la curva ROC mostraba un AUC de 0.95. Con un modelo univariable como el empleado en esta Tesis, el AUC del TII de toda la lesión para predecir la mutación de TERT fue de 0.81.

A diferencia de los resultados publicados por algunos autores⁸⁰, en la muestra estudiada la mutación del TERT no afectó de modo significativo la supervivencia de los pacientes con gliomas (*Log Rank*: $X^2 = 1.79$, $p = 0.181$) ni con glioblastomas (*Log Rank*: $X^2 = 0.56$, $p = 0.81$). Chan *et al.* observaron una supervivencia global y libre de progresión mayor en el subgrupo de astrocitomas IDH mutados que además presentaban mutación de TERT⁸⁰. Por el contrario, en la subpoblación *Wild Type* la mutación de TERT suponía un peor pronóstico vital y libre de progresión⁸⁰. En la muestra estudiada en la presente Tesis, la ausencia de mutaciones simultáneas de IDH y TERT impidió realizar este análisis de supervivencia estratificado. Resulta destacable la relación inversa de las mutaciones de TERT e IDH sugerida por Koelsche *et al.*, según la cual, ambas mutaciones

raramente se presentan simultáneamente¹⁷⁸. En nuestra muestra sucede así, y este fenómeno ha sido explicado por las implicaciones oncogénicas del TERT en la vía de los oligodendrogliomas y los glioblastomas de novo¹⁷⁸.

D. MGMT

La metilguanin metiltransferasa (MGMT) es una enzima fundamental en la eliminación de grupos alquílicos. El silenciamiento epigenético del gen de la MGMT por la metilación de su promotor se asocia con bajos niveles de MGMT y, por consiguiente, reduce la capacidad de reparación del ADN por agentes alquilantes¹⁷⁹. Se cree que esta metilación del promotor en tumores gliales confiere una mejor respuesta al tratamiento con agentes alquilantes como la temozolamida. Además, esta metilación se asocia a una mejor respuesta a la radioterapia y a una mayor supervivencia independiente de la adyuvancia elegida⁸¹.

Los resultados del análisis realizado sugerían que existía una asociación positiva moderada y significativa entre la FA tumoral y la FA peritumoral y la metilación de la MGMT. Además, el TII en el tumor se relacionaba, también de forma significativa pero inversa, con la metilación del MGMT. De forma global, podría interpretarse como que un patrón de baja invasividad, FA elevada y TII bajos, se asociaba con dicho cambio epigenético. A pesar de ello, la supervivencia no fue significativamente mayor ni en los gliomas (*Log Rank*: $X^2= 0.40$, $p= 0.52$) ni en los glioblastomas (*Log Rank*: $X^2= 0.73$, $p= 0.39$) que presentaban metilación de la MGMT frente a los que no. La capacidad predictiva para la metilación de la MGMT del TII en el tumor representado en la curva ROC (Fig. 39, D) se cuantificaba con un AUC de 0.76. Al establecer un punto de corte para TII en el tumor en 26.9, se confería a dicha variable una sensibilidad del 100% y una especificidad del 56.3% para predecir la metilación de la MGMT.

En una muestra de 43 glioblastomas, Ahn *et al.* observaron que la constante de transferencia de volumen de la secuencia de contraste dinámico era la única variable distribuida de forma significativamente diferente según el estado de la metilación de la MGMT¹⁷⁹. Ni la MD ni la FA medidas en las áreas captantes de contraste alcanzaron significación estadística¹⁷⁹. Esta variable alcanzaba una capacidad diagnóstica para la metilación en la curva ROC equivalente a un AUC de 0.75.

A pesar de la mayor capacidad diagnóstica y pronóstica que se le supone a la radiómica, en un estudio de más de 200 glioblastomas Sasaki *et al.* obtuvieron unos resultados muy pobres para la predicción de la metilación de MGMT con una sensibilidad y especificidad inferiores al 67%⁵². En cambio, estos autores obtuvieron resultados sólidos al crear un modelo pronóstico basado en radiómica. La pertenencia al grupo radiómico de bajo riesgo, la edad y la metilación de la MGMT

fueron predictores independientes de buen pronóstico. También apoyados en la radiómica, pero basado en PET, Kong *et al.* obtuvieron excelentes resultados en la predicción del estado de metilación del promotor de la MGMT, con un AUC de 0.94 y 0.86 en la muestra y en la cohorte de validación, respectivamente¹⁸⁰.

Más allá del ejemplo de Ahn *et al.* y quizás por los pobres resultados extraídos de su análisis, existen muy pocos ejemplos en los que se emplee el DTI, ni siquiera como parte del cómputo de las múltiples secuencias incluidas en el análisis de texturas. Los resultados obtenidos en esta Tesis confieren al DTI una razonable capacidad diagnóstica que podría explotarse mejor mediante el análisis de las texturas de dicha secuencia.

5. LIMITACIONES

Los campos de la tractografía, radiología, radiómica y tecnología aplicada a la neurocirugía han experimentado un desarrollo espectacular a lo largo de las dos últimas décadas. Este hecho hace que las herramientas diagnósticas y terapéuticas que conforman el arsenal clínico de manejo e investigación se encuentre inmerso en un continuo tránsito de la innovación a la obsolescencia. Así, en los pocos años transcurridos desde el inicio y diseño del presente trabajo han surgido numerosos métodos y técnicas que superan los aquí expuestos. No obstante, como se ha discutido previamente, algunos de los métodos y resultados aquí presentados superan los proporcionados por técnicas más sofisticadas y de más difícil aplicación en la práctica habitual.

En este estudio se ha asumido una fiabilidad razonable de las herramientas de representación, segmentación y fusión de los distintos *software* empleados. Sin embargo, aunque aplicados en numerosas ocasiones en la práctica clínica^{107,181}, dichos programas adolecen de limitaciones notables. La creación de objetos 3D como el endoscopio virtual o las segmentaciones tumorales, se realiza a partir de imágenes 2D, por lo que su capacidad está limitada al tamaño de los vóxeles. Existen otros *software* con un mejor rendimiento, capaces de realizar segmentaciones automáticas o semiautomáticas, y que permiten crear modelos 3D más fiables¹⁸²⁻¹⁸⁴. No obstante, su uso en la práctica clínica habitual se ve limitado por la exigencia de procesadores más potentes. Además, existe un error al asumir una perfecta correlación tras la fusión de los modelos anatómicos, el endoscopio virtual y los fascículos creados por tractografía. Esta fuente de error intentó ser minimizada adquiriendo todas las secuencias de RM en la misma estación y en la misma sesión. Es más, los resultados de la validación de la simulación con los estudios DTI postoperatorios confirmó una fiabilidad más que notable de todo el proceso de simulación.

En el apartado correspondiente de la discusión se han expuesto las mejoras existentes en los modelos de tractografía no basados en DTI. Además, como se ha indicado, existen actualmente numerosos métodos tractográficos basados en modelos probabilísticos, segmentaciones automáticas y semiautomáticas, así como datos de reconocimiento de fibras y fascículos que resuelven el problema fundamental del cruce de fibras^{38,41,42,62,74,97,185}.

La selección de los fascículos analizados para estudiar su relación con variables clínicas se realizó de forma subjetiva atendiendo a qué fascículo se consideraba que podía afectar más la lesión intervenida. No se empleó un umbral de distancia ni se sistematizaron los criterios para su selección. Además, la heterogeneidad de las lesiones y de los fascículos estudiados seguramente limita la potencia estadística del análisis. Tampoco fueron sistematizados los distintos procedimientos realizados, limitaciones técnicas, habilidad quirúrgica y eventos imprevistos

intraoperatorios que pudieron afectar a la integridad de los fascículos. A pesar de que en la selección de los casos se intentó incluir aquellos con una evolución y procedimiento habituales, la ausencia de unos criterios estrictos puede haber introducido un sesgo de selección que limite la validez externa de los resultados presentados. No obstante, los casos analizados representan una sucesión de procedimientos consecutivos, habituales y heterogéneos tal y como es la práctica habitual en nuestro contexto profesional. La limitación que supone la inclusión de distintos fascículos y su estudio conjunto, sin realizar un análisis por categorías, intentó ser subsanada mediante la introducción de medidas relativas como son las diferencias y cocientes proporcionales de las mismas.

En lo que concierne a las razones de riesgo de Cox empleadas para estudiar las relaciones existentes entre la mortalidad y las distintas variables tractográficas, existen limitaciones que reducen su precisión de predicción¹⁴⁵. El modelo de riesgos proporcionales de Cox asume que el impacto de un factor es independiente del estado de otro factor para la predicción de la supervivencia¹⁴⁵.

El estudio de regiones tumorales se realizó a partir de la colocación y segmentación manuales de diferentes ROIs representativas de la heterogeneidad de las neoplasias cerebrales. Si bien la segmentación manual y la *siembra* de ROIs realizada de forma cualitativa y subjetiva es una metodología globalmente aceptada, existen métodos automatizados de segmentación y reconocimiento de regiones características¹³⁷. Además, hay autores que prefieren la colocación de múltiples ROIs por área y computar el promedio de las medidas tomadas^{137,174}. Existe, también, la posibilidad de analizar los histogramas obtenidos de cada ROI, los cuales ofrecen más información que un valor medio de intensidades^{50,106}. Dicho esto, es preciso destacar que no se ha demostrado la superioridad de un método sobre otro, pues no se han realizado comparaciones metodológicas con estos objetivos. Por el contrario, se ha demostrado el mayor rendimiento del análisis de texturas y procesamiento con herramientas de inteligencia artificial frente a la estadística convencional^{79,87,88}.

Los resultados obtenidos en las muestras analizadas precisan ser valorados en una cohorte de validación. Una muestra estudiada de forma prospectiva permitiría evaluar la validez externa de los resultados aquí presentados.

6. PRESENTE Y FUTURO

La simulación constituye una herramienta docente y de planificación quirúrgica fundamental. Actualmente, en el campo de la medicina los procedimientos de simulación consisten en la representación virtual de modelos anatómicos, abordajes quirúrgicos y dispositivos, así como en la impresión 3D de estudios radiológicos¹⁸³. Este arsenal de herramientas de planificación permite adaptar los procedimientos estándares a las especificaciones individuales de cada paciente. En neurocirugía, algunas de las aplicaciones más habituales son: impresión de guías de corte para remodelación ósea en craneosinostosis¹⁸⁶; creación de prótesis adaptadas a los defectos específicos en craniectomías y traumatismos¹⁸⁷; plantillas para cirugía guiada por referencias de superficie^{187,188}; programas de simulación para configuración de la *clipología* en aneurismas complejos^{189,190}; medición y cálculos de prótesis endovasculares¹⁸³; planificación de trayectorias a dianas cerebrales profundas^{70,71}, etc. Además, fruto de todo este desarrollo, el aprendizaje de la compleja neuroanatomía humana y la comprensión de los procedimientos neuroquirúrgicos habituales se ha estandarizado y facilitado enormemente.

Los siguientes pasos en este campo vendrán de la mano de la realidad virtual y la realidad aumentada. La posibilidad de proyectar modelos volumétricos obtenidos mediante fotogrametría (Fig.47) es hoy una realidad^{84,85}. En un futuro es plausible que se incorpore la posibilidad de interactuar con dichos modelos en salas de proyección virtual o integrar estas reconstrucciones en neuronavegadores, microscopios o exoscopios inteligentes que proyecten las imágenes adaptadas a la anatomía del paciente directamente sobre él. Así, podrían diseñarse procedimientos neuroquirúrgicos en los que estas herramientas fueran mostrando la información preplanificada: punto de entrada, referencias anatómicas, fascículos de sustancia blanca, lesión a extirpar o tratar, clipaje planificado, plan de trabajo, actualización continua de la información clínica o histológica durante el procedimiento, etc.

En la actualidad existen numerosos grupos que intentan configurar el eslabón definitivo entre la radiología, la histología y la biología molecular. A lo largo de la presente discusión se han mencionado algunos de los ejemplos existentes en el campo de la neurooncología. Extender la metodología y lecciones aprendidas de dichas investigaciones a otros campos como la cirugía de la epilepsia¹⁹¹, el traumatismo craneoencefálico¹⁹² y la neurocirugía vascular¹⁹³ es el siguiente paso lógico que se está comenzando a dar desde la vanguardia de la neurociencia. Las posibilidades del estudio multimodal y sistemático de las características radiológicas de distintas patologías mediante análisis de texturas, macrodatos e inteligencia artificial tiene enormes posibilidades diagnósticas y pronósticas. La tecnología actualmente disponible, junto con los esfuerzos

dedicados a su aplicación clínica permiten vislumbrar un horizonte, no lejano, en el que todas las herramientas anteriormente enumeradas permitirán realizar diagnósticos de forma automática, apoyar decisiones terapéuticas individualizadas y mejorar la calidad de la información pronóstica apoyándola en algo más que la estadística generalista.

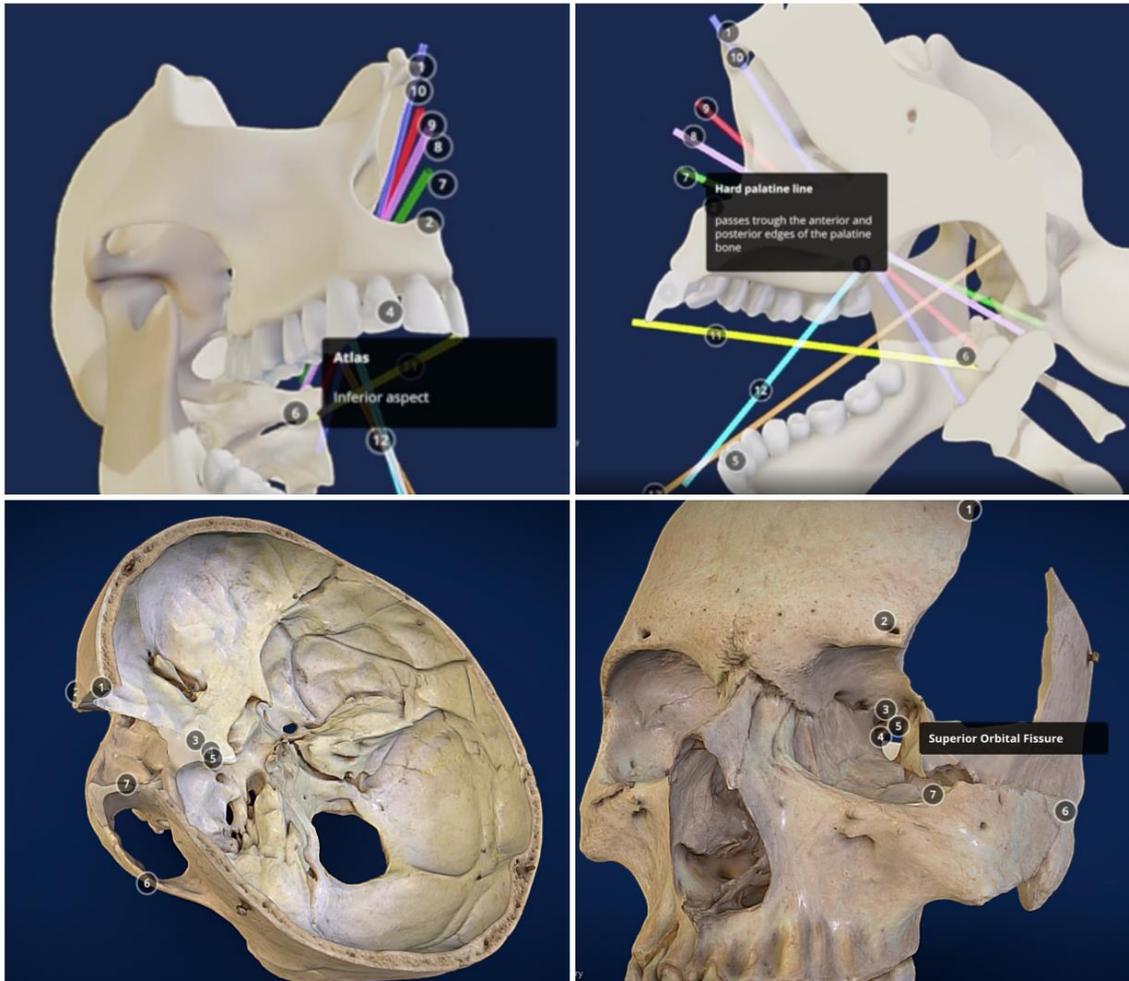


Figura 47. Modelos anatómicos interactivos creados mediante fotogrametría⁸⁵ (Cedido por Roberto Rodríguez Rubio. UCSF, San Francisco, California).

VIII. CONCLUSIONES

- I. La transgresión de la sustancia blanca producida durante procedimientos neuroquirúrgicos puede ser simulada y cuantificada mediante DTI con una fiabilidad y concordancias muy elevadas.
- II. El análisis cuantitativo del tensor de difusión permite establecer umbrales de riesgo para predecir la aparición de crisis comiciales y déficits postoperatorios en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.
- III. El estudio del DTI postoperatorio inmediato del fascículo corticoespinal se correlaciona con el resultado funcional motor. El cociente FA peritumoral/sano del haz corticoespinal permite identificar a los pacientes que desarrollarán déficits motores permanentes.
- IV. En la resección de lesiones cerebrales próximas a áreas que codifican funciones de difícil monitorización neurofisiológica, la tractografía por DTI permite evaluar los riesgos de forma preoperatoria y proporcionar información pronóstica.
- V. La disminución de la difusividad axial en el fascículo enfermo postoperatorio con respecto al preoperatorio confiere un riesgo de mortalidad mayor.
- VI. En el análisis de regiones tumorales por resonancia magnética la FA caracteriza mejor que la MD las distintas áreas que componen las neoplasias cerebrales.
- VII. La fracción de anisotropía y el índice de infiltración tumoral medidos en una neoplasia cerebral y en su interfase con la sustancia blanca circundante permiten diferenciar metástasis cerebrales y glioblastomas de tumores gliales de bajo grado.
- VIII. El análisis de regiones tumorales basado en DTI permite: establecer umbrales predictivos para estimar el grado histológico de una neoplasia cerebral; aproximar el valor de Ki67; y conocer el estado de las mutaciones de IDH, ATRX, el promotor de TERT y el estado de metilación de la MGMT en gliomas.
- IX. Un valor elevado de Ki67, la edad avanzada y un resultado positivo del TII en la interfase tumoral son factores de mal pronóstico vital en pacientes con neoplasias cerebrales.
- X. La secuencia DTI codifica información clínica, biológica y pronóstica relevante para los pacientes que sufren neoplasias cerebrales. Dicha información la convierte en un elemento útil que debe ser integrado en los futuros modelos diagnósticos y pronósticos de radiómica, *big data* e inteligencia artificial.

IX. REFERENCIAS

1. Klinger. Development of the macroscopic preparation of the brain through the process of freezing . *Swiss archives of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1935;36:247-256.
2. Yao Y, Ulrich NH, Guggenberger R, Alzarhani YA, Bertalanffy H, Kollias SS. Quantification of Corticospinal Tracts with Diffusion Tensor Imaging in Brainstem Surgery: Prognostic Value in 14 Consecutive Cases at 3T Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg*. Jun 2015;83(6):1006-1014.
3. Moore CE, Schady W. Investigation of the functional correlates of reorganization within the human somatosensory cortex. *Brain*. Sep 2000;123 (Pt 9):1883-1895.
4. Nonnekes J, Arroggi A, Munneke MA, et al. Subcortical structures in humans can be facilitated by transcranial direct current stimulation. *PLoS One*. 2014;9(9):e107731.
5. Basser PJ, LeBihan D. Fiber orientation mapping in an anisotropic medium with NMR diffusion spectroscopy. Proceedings of the eleventh annual meeting of the SMRM; 1992; Berlin.
6. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. Jan 1994;66(1):259-267.
7. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. Sep 2008;44(8):1105-1132.
8. Mori. KOAFPCvZS. *MRI Atlas of Human White Matter*. Second ed 2011.
9. Valdivia J. CMI; concepto, contenido, límites y posibilidades. Cirugía mínimamente invasiva. Tema monografico del LIX Congreso Nacional de Urología.; 1994.
10. Grant JA. Victor Darwin Lespinnasse: a biographical sketch. *Neurosurgery*. Dec 1996;39(6):1232-1233.
11. Enchev Y, Oi S. Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Rev*. Jul 2008;31(3):249-262.
12. Cappabianca P, Cinalli G, Gangemi M, et al. Application of neuroendoscopy to intraventricular lesions. *Neurosurgery*. Feb 2008;62 Suppl 2:575-597; discussion 597-578.
13. Chen HI, Bohman LE, Loevner LA, Lucas TH. Transorbital endoscopic amygdalohippocampectomy: a feasibility investigation. *J Neurosurg*. Jun 2014;120(6):1428-1436.
14. Bahuleyan B, Fisher W, Robinson S, Cohen AR. Endoscopic transventricular selective amygdalohippocampectomy: cadaveric demonstration of a new operative approach. *World Neurosurg*. Jul-Aug 2013;80(1-2):178-182.
15. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*. Jul 1989(244):3-6.
16. Mansfield P, Maudsley AA. Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR. *Phys Med Biol*. Sep 1976;21(5):847-852.

17. Fieremans E. *Validation Methods for Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in Brain White Matter*. Ghent, Belgium: Faculty of Engineering, Ghent University; 2008.
18. Lanzafame S, Giannelli M, Garaci F, et al. Differences in Gaussian diffusion tensor imaging and non-Gaussian diffusion kurtosis imaging model-based estimates of diffusion tensor invariants in the human brain. *Med Phys*. May 2016;43(5):2464.
19. Gao J, Feng ST, Wu B, et al. Microstructural brain abnormalities of children of idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizure: a voxel-based diffusional kurtosis imaging study. *J Magn Reson Imaging*. Apr 2015;41(4):1088-1095.
20. Raab P, Hattingen E, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology*. Mar 2010;254(3):876-881.
21. Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, et al. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging*. Nov 2013;31(9):1501-1506.
22. Zhuo J, Xu S, Proctor JL, et al. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury. *Neuroimage*. Jan 2 2012;59(1):467-477.
23. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. Nov 1990;177(2):401-405.
24. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. Nov-Dec 2002;15(7-8):435-455.
25. Nicholson C, Sykova E. Extracellular space structure revealed by diffusion analysis. *Trends Neurosci*. May 1998;21(5):207-215.
26. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*. Aug 1990;176(2):439-445.
27. Nicholson C, Phillips JM. Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol*. Dec 1981;321:225-257.
28. Assaf Y, Cohen Y. Detection of different water populations in brain tissue using 2H single- and double-quantum-filtered diffusion NMR spectroscopy. *J Magn Reson B*. Aug 1996;112(2):151-159.
29. Le Bihan D. The 'wet mind': water and functional neuroimaging. *Phys Med Biol*. Apr 7 2007;52(7):R57-90.
30. Chang DC, Hazlewood CF, Woessner DE. The spin-lattice relaxation times of water associated with early post mortem changes in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. Jun 23 1976;437(1):253-258.
31. Stejskal EO TJ. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;42:4.

32. Knauss R, Fleischer G, Grunder W, Karger J, Werner A. Pulsed field gradient NMR and nuclear magnetic relaxation studies of water mobility in hydrated collagen II. *Magn Reson Med*. Aug 1996;36(2):241-248.
33. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. Nov 1986;161(2):401-407.
34. Chang LC, Jones DK, Pierpaoli C. RESTORE: robust estimation of tensors by outlier rejection. *Magn Reson Med*. May 2005;53(5):1088-1095.
35. Mangin JF, Poupon C, Clark C, Le Bihan D, Bloch I. Distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging. *Med Image Anal*. Sep 2002;6(3):191-198.
36. Filippi CG, Cauley KA. Lesions of the corpus callosum and other commissural fibers: diffusion tensor studies. *Semin Ultrasound CT MR*. Oct 2014;35(5):445-458.
37. Zhang YZ, Chang C, Wei XE, Fu JL, Li WB. Comparison of diffusion tensor image study in association fiber tracts among normal, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's patients. *Neurol India*. Mar-Apr 2011;59(2):168-173.
38. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med*. Oct 2002;48(4):577-582.
39. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage*. Nov 2004;23(3):1176-1185.
40. Basser PJ. Relationships between diffusion tensor and q-space MRI. *Magn Reson Med*. Feb 2002;47(2):392-397.
41. Mormina E, Longo M, Arrigo A, et al. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in High-Grade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Oct 2015;36(10):1853-1858.
42. Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, et al. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg*. Jun 2013;118(6):1367-1377.
43. Murtz P, Krautmacher C, Traber F, Gieseke J, Schild HH, Willinek WA. Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3.0 Tesla. *Eur Radiol*. Dec 2007;17(12):3031-3037.
44. Sotak CH. Nuclear magnetic resonance (NMR) measurement of the apparent diffusion coefficient (ADC) of tissue water and its relationship to cell volume changes in pathological states. *Neurochem Int*. Sep 2004;45(4):569-582.
45. Hacke W, Warach S. Diffusion-weighted MRI as an evolving standard of care in acute stroke. *Neurology*. Apr 25 2000;54(8):1548-1549.
46. Jones DK, Catani M, Pierpaoli C, et al. Age effects on diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography measures of frontal cortex connections in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. Mar 2006;27(3):230-238.

47. Wilkinson M, Wang R, van der Kouwe A, Takahashi E. White and gray matter fiber pathways in autism spectrum disorder revealed by ex vivo diffusion MR tractography. *Brain Behav.* Jul 2016;6(7):e00483.
48. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clark CR, Gordon E. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* Feb 2007;28(2):226-235.
49. Carper RA, Treiber JM, DeJesus SY, Muller RA. Reduced Hemispheric Asymmetry of White Matter Microstructure in Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Dec 2016;55(12):1073-1080.
50. Park CJ, Choi YS, Park YW, et al. Diffusion tensor imaging radiomics in lower-grade glioma: improving subtyping of isocitrate dehydrogenase mutation status. *Neuroradiology.* Mar 2020;62(3):319-326.
51. Park YW, An C, Lee J, et al. Diffusion tensor and postcontrast T1-weighted imaging radiomics to differentiate the epidermal growth factor receptor mutation status of brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neuroradiology.* Aug 21 2020.
52. Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, et al. Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. *Sci Rep.* Oct 8 2019;9(1):14435.
53. Tan Y, Mu W, Wang XC, Yang GQ, Gillies RJ, Zhang H. Improving survival prediction of high-grade glioma via machine learning techniques based on MRI radiomic, genetic and clinical risk factors. *Eur J Radiol.* Nov 2019;120:108609.
54. Gonzalez Sanchez JJ, Ensenat Nora J, Candela Canto S, et al. New stereoscopic virtual reality system application to cranial nerve microvascular decompression. *Acta Neurochir (Wien).* Feb 2010;152(2):355-360.
55. Alaraj A, Charbel FT, Birk D, et al. Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training. *Neurosurgery.* Jan 2013;72 Suppl 1:115-123.
56. Hooten KG, Lister JR, Lombard G, et al. Mixed reality ventriculostomy simulation: experience in neurosurgical residency. *Neurosurgery.* Dec 2014;10 Suppl 4:576-581; discussion 581.
57. Stredney D, Rezai AR, Prevedello DM, et al. Translating the simulation of procedural drilling techniques for interactive neurosurgical training. *Neurosurgery.* Oct 2013;73 Suppl 1:74-80.
58. Oyama K, Ditzel Filho LF, Muto J, et al. Endoscopic endonasal cranial base surgery simulation using an artificial cranial base model created by selective laser sintering. *Neurosurg Rev.* Jan 2015;38(1):171-178; discussion 178.
59. Haji FA, Dubrowski A, Drake J, de Ribaupierre S. Needs assessment for simulation training in neuroendoscopy: a Canadian national survey. *J Neurosurg.* Feb 2013;118(2):250-257.
60. Kiehna EN, Widjaja E, Holowka S, et al. Utility of diffusion tensor imaging studies linked to neuronavigation and other modalities in repeat hemispherotomy for intractable epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* Apr 2016;17(4):483-490.

61. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. Sep 2002;17(1):77-94.
62. Mandelli ML, Berger MS, Bucci M, Berman JI, Amirbekian B, Henry RG. Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *Journal of neurosurgery*. Aug 2014;121(2):349-358.
63. Sood S, Marupudi NI, Asano E, Haridas A, Ham SD. Endoscopic corpus callosotomy and hemispherotomy. *J Neurosurg Pediatr*. Dec 2015;16(6):681-686.
64. Chandra SP, Tripathi M. Endoscopic epilepsy surgery: Emergence of a new procedure. *Neurol India*. Jul-Aug 2015;63(4):571-582.
65. Chen HI, Bohman LE, Emery L, et al. Lateral Transorbital Endoscopic Access to the Hippocampus, Amygdala, and Entorhinal Cortex: Initial Clinical Experience. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(6):321-332.
66. Chandra SP, Kurwale NS, Chibber SS, et al. Endoscopic-Assisted (Through a Mini Craniotomy) Corpus Callosotomy Combined With Anterior, Hippocampal, and Posterior Commissurotomy in Lennox-Gastaut Syndrome: A Pilot Study to Establish Its Safety and Efficacy. *Neurosurgery*. May 2016;78(5):743-751.
67. Yadav YR, Parihar V, Kher Y. Complication avoidance and its management in endoscopic neurosurgery. *Neurol India*. May-Jun 2013;61(3):217-225.
68. Sughrue ME, Mills SA, Young RL, 2nd. Complication avoidance in minimally invasive neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. Oct 2010;21(4):699-702, vii-viii.
69. Maier-Hein KH, Neher PF, Houde JC, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun*. Nov 7 2017;8(1):1349.
70. Garcia S, Rincon-Torroella J, Benet A, Oleaga L, Gonzalez Sanchez JJ. Assessment of White Matter Transgression During Neuroendoscopic Procedures Using Diffusion Tensor Image Fiber Tracking. *World Neurosurg*. Mar 2017;99:232-240.
71. Garcia-Garcia S, Kakaizada S, Oleaga L, Benet A, Rincon-Toroella J, Gonzalez-Sanchez JJ. Presurgical simulation for neuroendoscopic procedures: Virtual study of the integrity of neurological pathways using diffusion tensor imaging tractography. *Neurol India*. May-Jun 2019;67(3):763-769.
72. Muller HP, Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Preservation of diffusion tensor properties during spatial normalization by use of tensor imaging and fibre tracking on a normal brain database. *Phys Med Biol*. Mar 21 2007;52(6):N99-109.
73. Ellmore TM, Murphy SM, Cruz K, Castriotta RJ, Schiess MC. Averaging of diffusion tensor imaging direction-encoded color maps for localizing substantia nigra. *Comput Biol Med*. Aug 2014;51:104-110.
74. Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M. Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage*. Sep 2014;98:266-278.
75. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. Mar 1989;45(1):255-268.

76. Cepeda S, García-García S, Arrese I, Velasco-Casares M, Sarabia R. Acute changes in diffusion tensor-derived metrics and its correlation with the motor outcome in gliomas adjacent to the corticospinal tract. *Surgical Neurology International*. 2021;12:51.
77. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. Jun 2016;131(6):803-820.
78. Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology*. Jul 2004;232(1):221-228.
79. Cepeda S, Arrese I, Garcia-Garcia S, et al. Meningioma Consistency Can Be Defined by Combining the Radiomic Features of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Elastography. A Pilot Study Using Machine Learning Classifiers. *World Neurosurg*. Nov 28 2020.
80. Chan AK, Yao Y, Zhang Z, et al. TERT promoter mutations contribute to subset prognostication of lower-grade gliomas. *Mod Pathol*. Feb 2015;28(2):177-186.
81. Olson RA, Brastianos PK, Palma DA. Prognostic and predictive value of epigenetic silencing of MGMT in patients with high grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. Nov 2011;105(2):325-335.
82. Sanchez JJ, Rincon-Torroella J, Prats-Galino A, et al. New endoscopic route to the temporal horn of the lateral ventricle: surgical simulation and morphometric assessment. *J Neurosurg*. Sep 2014;121(3):751-759.
83. Chowdhry SA, Cohen AR. Intraventricular neuroendoscopy: complication avoidance and management. *World neurosurgery*. Feb 2013;79(2 Suppl):S15 e11-10.
84. Kournoutas I, Vigo V, Chae R, et al. Acquisition of Volumetric Models of Skull Base Anatomy Using Endoscopic Endonasal Approaches: 3D Scanning of Deep Corridors Via Photogrammetry. *World Neurosurg*. Sep 2019;129:372-377.
85. Rubio RR, Shehata J, Kournoutas I, et al. Construction of Neuroanatomical Volumetric Models Using 3-Dimensional Scanning Techniques: Technical Note and Applications. *World Neurosurg*. Jun 2019;126:359-368.
86. Menze BH, Jakab A, Bauer S, et al. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Trans Med Imaging*. Oct 2015;34(10):1993-2024.
87. Staartjes VE, Stumpo V, Kernbach JM, et al. Machine learning in neurosurgery: a global survey. *Acta Neurochir (Wien)*. Dec 2020;162(12):3081-3091.
88. Buchlak QD, Esmaili N, Leveque JC, et al. Machine learning applications to clinical decision support in neurosurgery: an artificial intelligence augmented systematic review. *Neurosurg Rev*. Oct 2020;43(5):1235-1253.
89. Hajnal JV, Doran M, Hall AS, et al. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: technical, anatomic, and pathologic considerations. *J Comput Assist Tomogr*. Jan-Feb 1991;15(1):1-18.

90. Thomas B SS. Diffusion tensor imaging: Technique, clinical and research applications. *Rivista Di Neuroradiologia*. 2005;18:16.
91. Weinstein D KG, Lundberg EC. Tensorlines: advection diffusion based propagation through diffusion tensor fields. Paper presented at: IEEE Visualization1999; San Francisco, CA.
92. Zhang S LD. Elucidating neural structure in diffusion tensor MRI volumes using streamtubes and streamsurfaces. . Paper presented at: International Society of Magnetic Resonance in Imaging2001; Glasgow, UK.
93. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*. Dec 2005;54(6):1377-1386.
94. Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, et al. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med*. Feb 2002;47(2):215-223.
95. Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*. Sep 2008;44(8):953-961.
96. De Benedictis A, Sarubbo S, Duffau H. Subcortical surgical anatomy of the lateral frontal region: human white matter dissection and correlations with functional insights provided by intraoperative direct brain stimulation: laboratory investigation. *J Neurosurg*. Dec 2012;117(6):1053-1069.
97. Sarubbo S, De Benedictis A, Merler S, et al. Towards a functional atlas of human white matter. *Hum Brain Mapp*. May 9 2015.
98. Jones DK, Christiansen KF, Chapman RJ, Aggleton JP. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia*. Jan 2013;51(1):67-78.
99. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, Ucoz T. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. Oct 2006;27(9):1983-1986.
100. Anderson AT, Van Houten EE, McGarry MD, et al. Observation of direction-dependent mechanical properties in the human brain with multi-excitation MR elastography. *J Mech Behav Biomed Mater*. Jun 2016;59:538-546.
101. Nowacki A, Schlaier J, Debove I, Pollo C. Validation of diffusion tensor imaging tractography to visualize the dentatorubrothalamic tract for surgical planning. *J Neurosurg*. Mar 23 2018;130(1):99-108.
102. Leroy HA, Lacoste M, Maurage CA, et al. Anatomico-radiological correlation between diffusion tensor imaging and histologic analyses of glial tumors: a preliminary study. *Acta Neurochir (Wien)*. Jul 2020;162(7):1663-1672.
103. Borius PY, Roux FE, Valton L, Sol JC, Lotterie JA, Berry I. Can DTI fiber tracking of the optic radiations predict visual deficit after surgery? *Clin Neurol Neurosurg*. Jul 2014;122:87-91.

104. Coenen VA, Jenkner C, Honey CR, Madler B. Electrophysiologic Validation of Diffusion Tensor Imaging Tractography during Deep Brain Stimulation Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. Aug 2016;37(8):1470-1478.
105. Aibar-Duran JA, de Quintana-Schmidt C, Alvarez Holzapfel MJ, et al. Intraoperative Use and Benefits of Tractography in Awake Surgery Patients. *World Neurosurg*. May 2020;137:e347-e353.
106. Castellano A, Donativi M, Ruda R, et al. Evaluation of low-grade glioma structural changes after chemotherapy using DTI-based histogram analysis and functional diffusion maps. *Eur Radiol*. May 2016;26(5):1263-1273.
107. Cho JM, Kim EH, Kim J, et al. Clinical use of diffusion tensor image-merged functional neuronavigation for brain tumor surgeries: review of preoperative, intraoperative, and postoperative data for 123 cases. *Yonsei Med J*. Sep 2014;55(5):1303-1309.
108. Costabile JD, Alaswad E, D'Souza S, Thompson JA, Ormond DR. Current Applications of Diffusion Tensor Imaging and Tractography in Intracranial Tumor Resection. *Front Oncol*. 2019;9:426.
109. Sivakanthan S, Neal E, Murtagh R, Vale FL. The evolving utility of diffusion tensor tractography in the surgical management of temporal lobe epilepsy: a review. *Acta Neurochir (Wien)*. Nov 2016;158(11):2185-2193.
110. Ghizoni E, Matias R, Lieber S, et al. Clinical and imaging evaluation of the transuncus selective amygdalo-hippocampectomy. *World Neurosurg*. Nov 22 2016.
111. Nelles M, Urbach H, Sassen R, et al. Functional hemispherectomy: postoperative motor state and correlation to preoperative DTI. *Neuroradiology*. Nov 2015;57(11):1093-1102.
112. Miles AE, Kaplan AS, Nikolova YS, Voineskos AN. Neuroanatomical signatures of anorexia nervosa psychopathology: An exploratory MRI/DTI study in a mixed sample enriched for disease vulnerability. *Psychiatry Res Neuroimaging*. Jan 30 2021;307:111228.
113. Davidson B, Lipsman N, Meng Y, Rabin JS, Giacobbe P, Hamani C. The Use of Tractography-Based Targeting in Deep Brain Stimulation for Psychiatric Indications. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:588423.
114. Cao Z, Lv J, Wei X, Quan W. Appliance of preoperative diffusion tensor imaging and fiber tractography in patients with brainstem lesions. *Neurol India*. Nov-Dec 2010;58(6):886-890.
115. Abhinav K, Nielsen TH, Singh R, et al. Utility of a Quantitative Approach Using Diffusion Tensor Imaging for Prognostication Regarding Motor and Functional Outcomes in Patients With Surgically Resected Deep Intracranial Cavernous Malformations. *Neurosurgery*. May 1 2020;86(5):665-675.
116. Li D, Jiao YM, Wang L, et al. Surgical outcome of motor deficits and neurological status in brainstem cavernous malformations based on preoperative diffusion

- tensor imaging: a prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg.* Mar 16 2018;130(1):286-301.
117. Waqas M, Siddiqui A, Mubarak F, Enam SA. Diffusion Tensor Imaging for Ruptured Cerebral Arteriovenous Malformation. *Cureus.* Sep 28 2017;9(9):e1721.
 118. Jiao Y, Lin F, Wu J, et al. Plasticity in language cortex and white matter tracts after resection of dominant inferior parietal lobule arteriovenous malformations: a combined fMRI and DTI study. *J Neurosurg.* Mar 20 2020:1-8.
 119. Ke J, Foley LM, Hitchens TK, Richardson RM, Modo M. Ex vivo mesoscopic diffusion MRI correlates with seizure frequency in patients with uncontrolled mesial temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp.* Nov 2020;41(16):4529-4548.
 120. Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain.* Feb 2006;129(Pt 2):290-292.
 121. Fonseca Vde C, Yasuda CL, Tedeschi GG, Betting LE, Cendes F. White matter abnormalities in patients with focal cortical dysplasia revealed by diffusion tensor imaging analysis in a voxelwise approach. *Front Neurol.* 2012;3:121.
 122. Beaulieu C, Does MD, Snyder RE, Allen PS. Changes in water diffusion due to Wallerian degeneration in peripheral nerve. *Magn Reson Med.* Oct 1996;36(4):627-631.
 123. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage.* Jun 2001;13(6 Pt 1):1174-1185.
 124. Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med.* Feb 2001;45(2):191-195.
 125. Laundre BJ, Jellison BJ, Badie B, Alexander AL, Field AS. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract before and after mass resection as correlated with clinical motor findings: preliminary data. *AJNR Am J Neuroradiol.* Apr 2005;26(4):791-796.
 126. Yuanzheng H, Lichao M, Xiaolei C, Bainan X. Functional outcome of surgery for glioma directly adjacent to pyramidal tract depicted by diffusion-tensor based fiber tracking. *Turk Neurosurg.* 2015;25(3):438-445.
 127. Ius T, Turella L, Pauletto G, et al. Quantitative Diffusion Tensor Imaging Analysis of Low-Grade Gliomas: From Preclinical Application to Patient Care. *World Neurosurg.* Jan 2017;97:333-343.
 128. Stadlbauer A, Buchfelder M, Salomonowitz E, Ganslandt O. Fiber density mapping of gliomas: histopathologic evaluation of a diffusion-tensor imaging data processing method. *Radiology.* Dec 2010;257(3):846-853.
 129. Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, et al. Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *Neuroimage.* Feb 1 2007;34(3):949-956.

130. D'Souza S, Ormond DR, Costabile J, Thompson JA. Fiber-tract localized diffusion coefficients highlight patterns of white matter disruption induced by proximity to glioma. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225323.
131. Doughty C, Wang J, Feng W, Hackney D, Pani E, Schlaug G. Detection and Predictive Value of Fractional Anisotropy Changes of the Corticospinal Tract in the Acute Phase of a Stroke. *Stroke*. Jun 2016;47(6):1520-1526.
132. Vedantam A, Stormes KM, Gadgil N, Kralik SF, Aldave G, Lam SK. Association between postoperative DTI metrics and neurological deficits after posterior fossa tumor resection in children. *J Neurosurg Pediatr*. Jul 19 2019:1-7.
133. Gao B, Shen X, Shiroishi MS, et al. A pilot study of pre-operative motor dysfunction from gliomas in the region of corticospinal tract: Evaluation with diffusion tensor imaging. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182795.
134. Kusano Y, Seguchi T, Horiuchi T, et al. Prediction of functional outcome in acute cerebral hemorrhage using diffusion tensor imaging at 3T: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. Sep 2009;30(8):1561-1565.
135. Moulton E, Magno S, Valabregue R, et al. Acute Diffusivity Biomarkers for Prediction of Motor and Language Outcome in Mild-to-Severe Stroke Patients. *Stroke*. Aug 2019;50(8):2050-2056.
136. Caverzasi E, Hervey-Jumper SL, Jordan KM, et al. Identifying preoperative language tracts and predicting postoperative functional recovery using HARDI q-ball fiber tractography in patients with gliomas. *J Neurosurg*. Jul 2016;125(1):33-45.
137. Brancato V, Nuzzo S, Tramontano L, Condorelli G, Salvatore M, Cavaliere C. Predicting Survival in Glioblastoma Patients Using Diffusion MR Imaging Metrics-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. Oct 4 2020;12(10).
138. Yan JL, van der Hoorn A, Larkin TJ, Boonzaier NR, Matys T, Price SJ. Extent of resection of peritumoral diffusion tensor imaging-detected abnormality as a predictor of survival in adult glioblastoma patients. *J Neurosurg*. Jan 2017;126(1):234-241.
139. Chen F, Zhang X, Li M, et al. Axial diffusivity and tensor shape as early markers to assess cerebral white matter damage caused by brain tumors using quantitative diffusion tensor tractography. *CNS Neurosci Ther*. Aug 2012;18(8):667-673.
140. Geraldo AF, Pereira J, Nunes P, et al. Beyond fractional anisotropy in amyotrophic lateral sclerosis: the value of mean, axial, and radial diffusivity and its correlation with electrophysiological conductivity changes. *Neuroradiology*. May 2018;60(5):505-515.
141. Kumar R, Nguyen HD, Macey PM, Woo MA, Harper RM. Regional brain axial and radial diffusivity changes during development. *J Neurosci Res*. Feb 2012;90(2):346-355.
142. Oey NE, Samuel GS, Lim JKW, VanDongen AM, Ng YS, Zhou J. Whole Brain White Matter Microstructure and Upper Limb Function: Longitudinal Changes in Fractional Anisotropy and Axial Diffusivity in Post-Stroke Patients. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1179573519863428.

143. Reni M, Mazza E, Zanon S, Gatta G, Vecht CJ. Central nervous system gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. May 2017;113:213-234.
144. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol*. Jan 2008;9(1):29-38.
145. Woo P, Ho J, Lam S, et al. A Comparative Analysis of the Usefulness of Survival Prediction Models for Patients with Glioblastoma in the Temozolomide Era: The Importance of Methylguanine Methyltransferase Promoter Methylation, Extent of Resection, and Subventricular Zone Location. *World Neurosurg*. Jul 2018;115:e375-e385.
146. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. Jul 2011;115(1):3-8.
147. Patel T, Bander ED, Venn RA, et al. The Role of Extent of Resection in IDH1 Wild-Type or Mutant Low-Grade Gliomas. *Neurosurgery*. Jun 1 2018;82(6):808-814.
148. Wang K, Ha T, Chen X, et al. A combined diffusion tensor imaging and Ki-67 labeling index study for evaluating the extent of tumor infiltration using the F98 rat glioma model. *J Neurooncol*. Apr 2018;137(2):259-268.
149. Durst CR, Raghavan P, Shaffrey ME, et al. Multimodal MR imaging model to predict tumor infiltration in patients with gliomas. *Neuroradiology*. Feb 2014;56(2):107-115.
150. Fudaba H, Shimomura T, Abe T, et al. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging, and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 2014;35(11):2091-2098.
151. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. May 2003;24(5):937-941.
152. Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, et al. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. Sep 2006;240(3):803-810.
153. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. Apr 2002;23(4):520-527.
154. Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, et al. Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. Apr 2006;239(1):217-222.
155. Yuan W, Holland SK, Jones BV, Crone K, Mangano FT. Characterization of abnormal diffusion properties of supratentorial brain tumors: a preliminary diffusion tensor imaging study. *J Neurosurg Pediatr*. Apr 2008;1(4):263-269.
156. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res*. 2006;12(3):143-147.

157. Arshad H, Ahmad Z, Hasan SH. Gliomas: correlation of histologic grade, Ki67 and p53 expression with patient survival. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(6):1637-1640.
158. Min ZG, Niu C, Rana N, Ji HM, Zhang M. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. Aug 2013;115(8):1366-1370.
159. Svolos P, Tsolaki E, Kapsalaki E, et al. Investigating brain tumor differentiation with diffusion and perfusion metrics at 3T MRI using pattern recognition techniques. *Magn Reson Imaging*. Nov 2013;31(9):1567-1577.
160. Tang Y, Dundamadappa SK, Thangasamy S, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in grading meningioma. *AJR Am J Roentgenol*. Jun 2014;202(6):1303-1308.
161. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. Dec 2016;13(4):496-504.
162. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. Mar 1 2009;27(7):1082-1086.
163. Wang T, Niu X, Gao T, et al. Prognostic Factors for Survival Outcome of High-Grade Multicentric Glioma. *World Neurosurg*. Apr 2018;112:e269-e277.
164. Mohan S, Wang S, Coban G, et al. Detection of occult neoplastic infiltration in the corpus callosum and prediction of overall survival in patients with glioblastoma using diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol*. Mar 2019;112:106-111.
165. Flores-Alvarez E, Durand-Munoz C, Cortes-Hernandez F, Munoz-Hernandez O, Moreno-Jimenez S, Roldan-Valadez E. Clinical Significance of Fractional Anisotropy Measured in Peritumoral Edema as a Biomarker of Overall Survival in Glioblastoma: Evidence Using Correspondence Analysis. *Neurol India*. Jul-Aug 2019;67(4):1074-1081.
166. Park CJ, Han K, Kim H, et al. Radiomics risk score may be a potential imaging biomarker for predicting survival in isocitrate dehydrogenase wild-type lower-grade gliomas. *Eur Radiol*. Dec 2020;30(12):6464-6474.
167. Park JE, Kim HS, Jo Y, et al. Radiomics prognostication model in glioblastoma using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Sci Rep*. Mar 6 2020;10(1):4250.
168. Li Y, Lupo JM, Polley MY, et al. Serial analysis of imaging parameters in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. May 2011;13(5):546-557.
169. Nie D, Zhang H, Adeli E, Liu L, Shen D. 3D Deep Learning for Multi-modal Imaging-Guided Survival Time Prediction of Brain Tumor Patients. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. Oct 2016;9901:212-220.
170. Jamjoom AA, Rodriguez D, Rajeb AT, Manita MA, Shah KA, Auer DP. Magnetic resonance diffusion metrics indexing high focal cellularity and sharp transition at

- the tumour boundary predict poor outcome in glioblastoma multiforme. *Clin Radiol*. Dec 2015;70(12):1400-1407.
171. Eichinger P, Alberts E, Delbridge C, et al. Diffusion tensor image features predict IDH genotype in newly diagnosed WHO grade II/III gliomas. *Sci Rep*. Oct 17 2017;7(1):13396.
 172. Xiong J, Tan WL, Pan JW, et al. Detecting isocitrate dehydrogenase gene mutations in oligodendroglial tumors using diffusion tensor imaging metrics and their correlations with proliferation and microvascular density. *J Magn Reson Imaging*. Jan 2016;43(1):45-54.
 173. Suchorska B, Schuller U, Biczok A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *Eur J Cancer*. Jan 2019;107:15-27.
 174. Figini M, Riva M, Graham M, et al. Prediction of Isocitrate Dehydrogenase Genotype in Brain Gliomas with MRI: Single-Shell versus Multishell Diffusion Models. *Radiology*. Dec 2018;289(3):788-796.
 175. Ohba S, Kuwahara K, Yamada S, Abe M, Hirose Y. Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma. *Brain Tumor Pathol*. Apr 2020;37(2):33-40.
 176. Xie Y, Tan Y, Yang C, et al. Omics-based integrated analysis identified ATRX as a biomarker associated with glioma diagnosis and prognosis. *Cancer Biol Med*. Nov 2019;16(4):784-796.
 177. Calabrese E, Villanueva-Meyer JE, Cha S. A fully automated artificial intelligence method for non-invasive, imaging-based identification of genetic alterations in glioblastomas. *Sci Rep*. Jul 16 2020;10(1):11852.
 178. Koelsche C, Sahm F, Capper D, et al. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol*. Dec 2013;126(6):907-915.
 179. Ahn SS, Shin NY, Chang JH, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neurosurg*. Aug 2014;121(2):367-373.
 180. Kong Z, Lin Y, Jiang C, et al. (18)F-FDG-PET-based Radiomics signature predicts MGMT promoter methylation status in primary diffuse glioma. *Cancer Imaging*. Aug 19 2019;19(1):58.
 181. Zhu FP, Wu JS, Song YY, et al. Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery*. Dec 2012;71(6):1170-1183; discussion 1183-1174.
 182. Hellak AF, Kirsten B, Schauseil M, Davids R, Kater WM, Korbmacher-Steiner HM. Influence of maxillary advancement surgery on skeletal and soft-tissue changes in the nose - a retrospective cone-beam computed tomography study. *Head Face Med*. Jul 09 2015;11:23.

183. Byrne N, Velasco Forte M, Tandon A, Valverde I, Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. *JRSM Cardiovasc Dis.* Jan-Dec 2016;5:2048004016645467.
184. Verma T, Sharma A, Sharma A, Maini L. Customized iliac prosthesis for reconstruction in giant cell tumour: A unique treatment approach. *J Clin Orthop Trauma.* Oct-Dec 2016;7(Suppl 1):35-40.
185. Cote MA, Girard G, Bore A, Garyfallidis E, Houde JC, Descoteaux M. Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal.* Oct 2013;17(7):844-857.
186. Elbanoby TM, Elbatawy AM, Aly GM, Sharafuddin MA, Abdelfattah UA. 3D printing guided surgery in the treatment of unicoronal craniosynostosis orbital dysmorphism. *Oral Maxillofac Surg.* Dec 2020;24(4):423-429.
187. Thayaparan GK, Owbridge MG, Thompson RG, D'Urso PS. Patient-specific processes for occipitocervical fixation using biomodelling and additive manufacturing. *J Clin Neurosci.* Jan 2020;71:251-256.
188. Thayaparan GK, Owbridge MG, Linden M, Thompson RG, Lewis PM, D'Urso PS. Measuring the performance of patient-specific solutions for minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion surgery. *J Clin Neurosci.* Jan 2020;71:43-50.
189. Koyama T, Hongo K, Tanaka Y, Kobayashi S. Simulation of the surgical manipulation involved in clipping a basilar artery aneurysm: concepts of virtual clipping. Technical note. *J Neurosurg.* Aug 2000;93(2):355-360.
190. Alaraj A, Luciano CJ, Bailey DP, et al. Virtual reality cerebral aneurysm clipping simulation with real-time haptic feedback. *Neurosurgery.* Mar 2015;11 Suppl 2:52-58.
191. Park YW, Choi YS, Kim SE, et al. Radiomics features of hippocampal regions in magnetic resonance imaging can differentiate medial temporal lobe epilepsy patients from healthy controls. *Sci Rep.* Nov 11 2020;10(1):19567.
192. Jain S, Vyvere TV, Terzopoulos V, et al. Automatic Quantification of Computed Tomography Features in Acute Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* Jun 2019;36(11):1794-1803.
193. Zhang Y, Yan P, Liang F, Ma C, Liang S, Jiang C. Predictors of Epilepsy Presentation in Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: A Quantitative Evaluation of Location and Radiomics Features on T2-Weighted Imaging. *World Neurosurg.* May 2019;125:e1008-e1015.