

# **ANÁLISIS DE LAS TUMORACIONES INTRACRANEALES MEDIANTE IMÁGENES TENSOR DIFUSIÓN**

-Física, diagnóstico y aplicaciones prácticas-

TESIS EN MEDICINA INTERNA

Autor: Juan José Sánchez Fernández

Director de Tesis: Ángel Olazabal Zudaire

Tutor de Tesis: Manuel Monreal Bosch

Universidad Autónoma de Barcelona

Departamento de Medicina

Enero 2013



**A Paloma.**

**A Clara y Rocío.**

**A mi familia.**



**ÁNGEL OLAZABAL ZUDAIRE**

Profesor de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

**MANUEL MONREAL BOSCH**

Profesor de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICAN que la memoria titulada

**“ANÁLISIS DE LAS TUMORACIONES INTRACRANEALES MEDIANTE IMÁGENES TENSOR-DIFUSIÓN”**

Presentada por Juan José Sánchez Fernández, ha sido realizada bajo mi dirección/tutoría y consideran que reúne las condiciones necesarias para ser defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina Interna.

Dr. Ángel Olazabal Zudaire.  
Barcelona, Enero 2013

Dr. Manuel Monreal Bosch.  
Barcelona, Enero 2013

## Agradecimientos

Mi agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han contribuido a su realización.

Mi agradecimiento a mi mujer Paloma, a mis hijas Clara y Rocío, por su paciencia y por todo el tiempo que les he robado, pero sobretodo por compartir su vida conmigo, y ser el motivo que todo esto tenga sentido.

A mi familia, mis padres, mi hermano, mi cuñada y mis sobrinos, por estar siempre en los momentos que más los necesitas.

Gracias a los maestros que durante estos años han conseguido que el conocer y el descubrir sea la más maravillosa de las recompensas.

Al Dr. Olazabal porque probablemente sin él, esta tesis y mi especialidad hubiesen sido muy diferentes.

Al Dr. Monreal por adoptarme como autorizado.

Al Dr. Aguilera y el Dr. Majós, por confiar en mí, cuando esto no eran más que líneas de colores, sin ningún significado.

A mis compañeros del IDI del Hospital de Bellvitge, porque esto también es parte de su trabajo.

Al servicio de Neurocirugía y en especial al Dr. Acebes y Dr. Plans por su complicidad y su saber estar en todo momento.

También a todos aquellos que en la vida no me lo han puesto fácil, porque gracias a ellos he podido saltar más alto y sentirme más orgulloso de lo realizado.

Por último, *last but not least*, al Dr. Marcello Pagano, por las maravillosas clases de estadística aplicada; sin ellas no hubiera encontrado el camino.

Gracias a todos.

## **ABREVIATURAS**

## ABREVIATURAS

ADC.....	Coeficiente de difusión aparente.
$\Delta$ .....	Intervalo de tiempo de difusión.
B-b.....	Gradiente de difusión.
D.....	Coeficiente de difusión.
DTI.....	Imágenes de difusión tensor.
DWI.....	Imágenes potenciadas en difusión.
$\sigma^2$ .....	Varianza
FA.....	Fracción de anisotropía.
GBM .....	Glioblastoma multiforme
L.....	Magnitud total de la difusión.
LAD.....	Lesión axonal difusa.
$\Lambda$ - $\lambda$ .....	Valor propio resultado de la difusión.
MD.....	Difusión media.
p .....	Posición.
P.....	Significación estadística.
PEM.....	Potenciales evocados motores.
q*.....	Difusión anisotrópica.
r.....	Distancia.
RF.....	Radiofrecuencia
RM .....	Resonancia magnética.
SE.....	Espin-eco.
TC.....	Tomografía computarizada
T/t.....	Tiempo.
VP.....	Vía piramidal.
3D.....	3 dimensiones.
6D.....	6 dimensiones.

## ÍNDICE

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación e interés del tema.....	14
1.2. Aplicaciones clínicas generales de las imágenes tensor-difusión.....	15
1.3. Aplicación en tumores cerebrales de las imágenes tensor-difusión.....	17

### 2. FUNDAMENTOS FÍSICOS

2.1. Introducción a los fundamentos físicos de la imagen tensor-difusión.....	20
2.2. La física y la representación de la difusión.....	21
2.3. Desplazamiento molecular, difusión y flujo.....	25
2.4. Difusión en un medio complejo.....	26
2.5. La difusión representada en una imagen en seis dimensiones.....	30
2.6. Representación de los datos en seis dimensiones.....	32
2.7. Descripción general de la difusión con contraste.....	34
2.8. Espacio Q explicado en analogía al espacio K.....	36
2.9. Espectro en imágenes de difusión.....	40
2.10. De la técnica más simple a la más sofisticada.....	42
2.10.1. RM potenciada en difusión.....	42
2.10.2. ADC.....	43
2.10.3. Imagen de tensor difusión y escalas derivadas....	44
2.10.4. Imagen espectro-difusión.....	48
2.10.5. Mayor resolución angular con la Q-Ball.....	49
2.10.6. Tractografía.....	51
2.11. Conclusiones de los fundamentos físicos.....	53

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

<b>3.1 Hipótesis.....</b>	<b>55</b>
<b>3.2. Objetivos.....</b>	<b>56</b>
<b>3.2.1.Objetivos generales principales.....</b>	<b>56</b>
<b>3.2.2.Objetivos secundarios.....</b>	<b>57</b>

### **4. DIFERENCIACIÓN ENTRE GLIOMASTOMAS MULTIFORMES Y METASTASIS MEDIANTE IMÁGENES TENSOR-DIFUSIÓN**

<b>4.1. Introducción a la observación.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Material y métodos.....</b>	<b>63</b>
<b>4.3. Resultados.....</b>	<b>69</b>
4.3.1. Comparación con lado contralateral.....	74
4.3.2. Resultados de MD.....	78
4.3.3. Resultados de $q^*$ .....	81
4.3.4. Resultados de L.....	84
4.3.5. Resultados de FA.....	87
4.3.6. Resumen de resultados.....	89
<b>4.4. Curvas ROC.....</b>	<b>92</b>
4.4.1 Curvas ROC de MD.....	93
4.4.2. Curvas ROC de $q^*$ .....	94
4.4.3. Curvas ROC de L.....	96
4.4.4. Curvas ROC de FA.....	97
<b>4.5. Casos ilustrativos.....</b>	<b>99</b>
<b>4.6. Discusión.....</b>	<b>109</b>
<b>4.7. Conclusiones.....</b>	<b>115</b>

## **5. CORRELACIÓN ENTRE ESTIMULACIÓN SUBCORTICAL Y LA TRACTOGRAFÍA**

<b>5.1. Introducción .....</b>	<b>117</b>
<b>5.2. Material y métodos.....</b>	<b>119</b>
5.2.1. Población de pacientes.....	119
5.2.2. El protocolo de imagen RM estándar.....	121
5.2.3. Procedimientos operativos.....	123
<b>5.3. Resultados.....</b>	<b>127</b>
5.3.1. Procedimiento operativo intraoperatorio de los potenciales evocados.....	130
5.3.2. Análisis de de la tractografía postoperatoria y los potenciales evocados motores.....	132
<b>5.4. Casos ilustrativos.....</b>	<b>136</b>
<b>5.5. Discusión.....</b>	<b>146</b>
5.5.1. Tractografía basada en imágenes DTI.....	146
5.5.2. Potenciales evocados motores subcorticales.....	149
5.5.3. Validación de las imágenes de tractografía basadas en el DTI.....	150
5.5.4. El uso de la tractografía basada en imágenes de DTI integrada en sistemas de navegación.....	154
<b>5.6. Conclusiones.....</b>	<b>156</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>157</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Justificación e interés del tema.

Las imágenes con tensor de difusión (DTI) constituyen un método nuevo e innovador de resonancia magnética (RM) que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones del agua en los tejidos.

La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca. Aquellos tractos que contienen mayor densidad de fibras muestran un mayor grado de anisotropía, por lo que la sustancia blanca presenta un mayor grado de anisotropía respecto a la sustancia gris<sup>1,2</sup>. La anisotropía fraccional (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía: observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde las moléculas de agua, en ausencia de barreras anatómicas, se desplazan libremente) y 1 (máxima anisotropía, producida por restricción del movimiento del agua como por ejemplo dentro de los tejidos)<sup>1,2</sup>.

La tractografía es la representación en 3D de la DTI ; se muestra gráficamente mediante un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca en los tres ejes del espacio : “eje x” de derecha-izquierda, “eje y” antero-posterior y “eje z” en dirección craneo-caudal. En general, se habla de una correlación entre difusión convencional (DWI) (3 direcciones), DTI (6 direcciones o más) y tractografía (representación de una DTI en 3D). Por convención, los tractos del eje “x” o comisurales, como por ejemplo las fibras callosas, aparecen en color rojo. Los tractos del eje “y” que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde; y finalmente, los tractos del eje “z” ,como el haz piramidal, se representan en color azul.

## 1.2. Aplicaciones clínicas generales de las imágenes tensor- difusión

Los primeros resultados de las DTI han despertado interés y expectativas sobre la utilidad diagnóstica y pronóstica de esta secuencia en el accidente cerebrovascular, la neuroinmunología, la neurotraumatología así como en neuropsiquiatría y, particularmente, neurooncología.

Existen evidencias experimentales y clínicas que afirman que en fases hiperaguda (primeras 6 horas tras el inicio de la sintomatología) y aguda (primeras 24 horas) del accidente cerebrovascular isquémico hay correlación positiva entre el coeficiente aparente de difusión (ADC) y la FA. En la fase hiperaguda, la lesión aparece brillante en difusión, el ADC se encuentra descendido y la FA aumentada; en la fase aguda ocurre lo contrario: la FA desciende y el ADC asciende. Se ha concluido que el pronóstico es peor cuanto mayor sea el descenso de la FA <sup>3,4,5</sup>.

En las fases subaguda (desde las 24 horas a 30 días tras el inicio de la clínica) y crónica (a partir de los 30 días) del infarto cerebral, la DTI permite detectar la degeneración walleriana a nivel de fibras callosas, y principalmenye a nivel del haz de la vía piramidal <sup>6,7,8,9</sup>.

Experiencias preliminares demuestran que como consecuencia de la “plasticidad cerebral”, la recuperación de la función neurológica perdida cursa con aumento progresivo de la FA. El mayor impacto clínico del DTI en el estudio de la esclerosis múltiple consiste en la capacidad de demostrar alteración en sustancia blanca que aparece aparentemente normal en las distintas secuencias morfológicas y en documentar el mayor daño en la corteza cerebral (de repercusión clínica más significativa) que la lesión visible en secuencias T2 <sup>10,11</sup>.

En pacientes afectos de esclerosis múltiple (forma brotes-remisiones) las diferentes series publicadas muestran una correlación positiva entre el ADC y la FA en vía piramidal, cuerpo caloso y sustancia blanca, de apariencia morfológica normal en secuencias convencionales <sup>12,13,14</sup>.

Así como la DWI ha demostrado alta sensibilidad diagnóstica para detectar alteraciones en la lesión axonal difusa (LAD), el tensor permite diferenciar edema citotóxico de ruptura de fibras, elemento que a priori condicionaría el pronóstico <sup>15,16,17</sup>. Además, la medida de la FA a nivel del haz piramidal valora la magnitud de la degeneración walleriana secundaria a LAD como factor condicionante del grado de discapacidad <sup>18</sup>.

### 1.3. Aplicación en tumores cerebrales de las imágenes tensor- difusión

Las metástasis y los tumores gliales de alto grado son los tumores intraaxiales más frecuentes en el cerebro<sup>19</sup>; la presencia de múltiples lesiones que presentan realce, en un contexto clínico adecuado, puede orientar el diagnóstico hacia lesiones metastásicas. El problema radica en aquellos pacientes que presentan una única lesión expansiva que realza y presenta edema circudante, teniendo en cuenta que el 30% de los pacientes que presentan una neoplasia sistémica la primera manifestación es una masa intracraneal solitaria<sup>20</sup>.

Mediante las secuencias convencionales de RM cerebral resulta casi imposible determinar si el área hiperintensa peritumoral visible en T2 y FLAIR representa solamente edema vasogénico o implica infiltración de células neoplásicas propia de tumores gliales. Tampoco existe certeza si existe infiltración tumoral (de señal como normal en las secuencias morfológicas) a nivel del parénquima distal al área de edema.

Diferenciarlos con exactitud tendría una gran repercusión en la disminución del número de las biopsias cerebrales, en la disminución de la extensión de las resecciones quirúrgicas amplias (asociadas a secuelas clínicas importantes), así como una reducción indirecta de la estancia hospitalaria, del tiempo diagnóstico y del tiempo de inicio y tipo de tratamiento<sup>21,22</sup>.

La aparición de nuevas técnicas como las DTI capaces de visualizar la anisotropía del movimiento de los protones, podrían aportar nueva información. La difusión del protón del agua puede ser cuantificada por diversas formas: FA, ADC, valores propios o eigenvalues, así como una representación en 3D de la trayectoria de la vía neuronal, mediante el estudio tractográfico<sup>23,24,25</sup>.

Los cambios en los diferentes valores anisotrópicos e isotrópicos comparados con la reconstrucción en los tractogramas podrían ser decisivos para la diferenciación entre metástasis, que desplazan el parénquima adyacente y tumores de alto grado, que progresan infiltrando las fibras<sup>26-27-28</sup>.

## **2. FUNDAMENTOS FÍSICOS**

## 2. FUNDAMENTOS FÍSICOS

### 2.1. Introducción a los fundamentos físicos de las imágenes tensor-difusión

Las imágenes de difusión de la RM han impulsado gran parte de los éxitos establecidos en clínica en el neurodiagnóstico de los últimos años, además de nuevas y potentes aplicaciones para el estudio de la anatomía del cerebro en vivo, que han representado un área importante de la investigación en la última década.

Las aplicaciones clínicas actuales se basan en diversos tipos de secuencias: el uso de contraste, tiempos de relajación de los T1 o T2, secuencias angiográficas, flujos y niveles de oxígeno en sangre en RM funcionales y secuencias de difusión aparente, además de la espectroscopia.

Mientras que los fundamentos teóricos de las imágenes RM difusión han llegado a comprenderse mejor gracias a una simplificación de conceptos, se han desarrollado métodos de adquisición de datos cada vez más complejos. Para el radiólogo, que quiere utilizar estas técnicas en la práctica clínica y la investigación, es importante comprender algunos principios claves de la difusión de imágenes con el fin de seleccionar la técnica más adecuada para responder a una pregunta concreta.

## 2.2. La física y la representación de difusión

Albert Einstein describió, en 1905, la difusión molecular o movimiento browniano<sup>20</sup>. El término difusión molecular hace referencia a la definición de que cualquier tipo de molécula emite energía térmica al desplazarse dentro de un fluido (Fig. 1). En un vaso de agua, el movimiento de las moléculas de agua es completamente al azar y está limitado sólo por los límites del continente (vaso). Este movimiento errático está descrito en términos estadísticos por la distribución de desplazamiento.

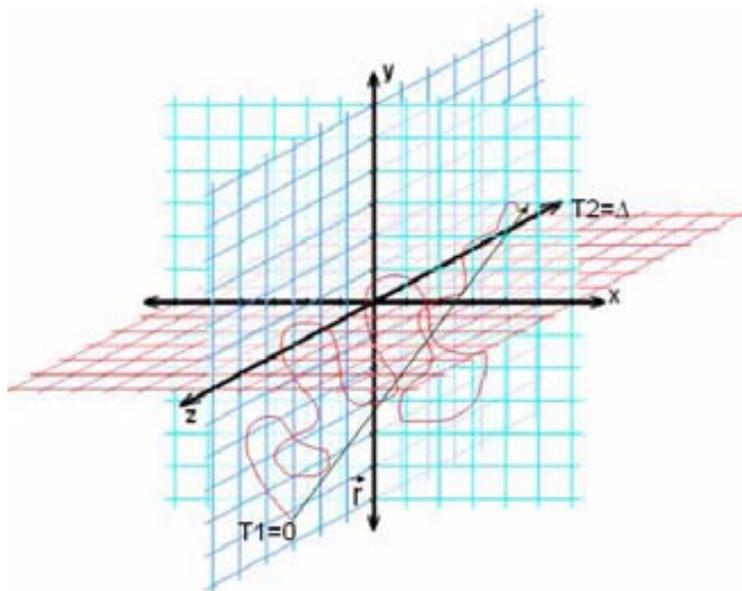


Fig.1. Representación tridimensional del desplazamiento de una molécula en un fluido en un determinado tiempo, determinado por una distancia  $r$ .

La distribución del desplazamiento describe la proporción de moléculas que sufren el desplazamiento en una dirección específica y en una distancia determinada. Para ilustrar esta idea, podemos realizar un experimento imaginario: imaginemos que lanzamos, en tiempo  $t_0$ , un determinado número  $N$  de moléculas de agua en el interior de agua y medimos su desplazamiento individual después de un intervalo de tiempo  $\Delta$  (intervalo de tiempo de difusión).

Para cada desplazamiento de distancia  $r$ , contamos el número  $n$  de moléculas de agua que son desplazados a esa distancia (moléculas etiquetadas).

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Se utilizan los datos resultantes para trazar un histograma del número relativo de moléculas etiquetadas ( $n/N$ ) versus la distancia de desplazamiento ( $r$ ) en una sola dirección. La mayoría de las moléculas viaja distancias cortas, y sólo unas pocas viajan más lejos (Fig. 2).

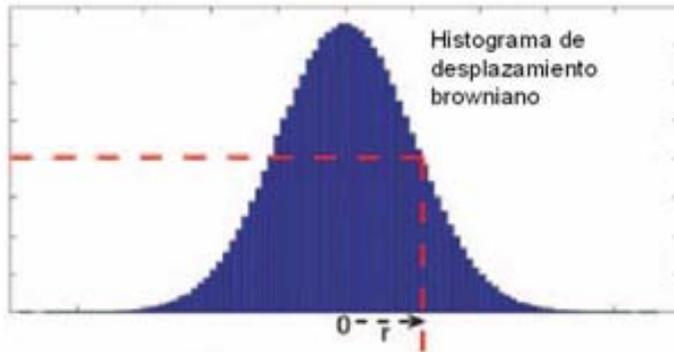


Fig.2. La distribución de desplazamiento de las moléculas muestra una forma gaussiana.

Normalmente, la distribución de desplazamiento de las moléculas de agua libre presenta una función gaussiana (en forma de campana). A 37°C, con un tiempo de intervalo de difusión  $\Delta=50$  segundos, la distancia característica (desviación estándar de la distribución gaussiana) es típicamente  $17\mu\text{m}$ , lo que significa que aproximadamente el 32% de las moléculas han movido al menos esta distancia, mientras que sólo el 5% de ellos han viajado más allá de  $34\mu\text{m}^2$ .

Un histograma es una forma adecuada para la visualización de datos unidimensionales, pero no es práctico para la visualización de desplazamiento en múltiples dimensiones. Una forma sencilla de representar dichos desplazamientos es mediante códigos de color que muestren las probabilidades de la difusión: los códigos azules representan alta probabilidad y los rojo baja. Así se puede representar una difusión tridimensional como una imagen en 3D en que se muestra la probabilidad de desplazamiento en los tres planos codificada por el código de colores (Fig. 3).

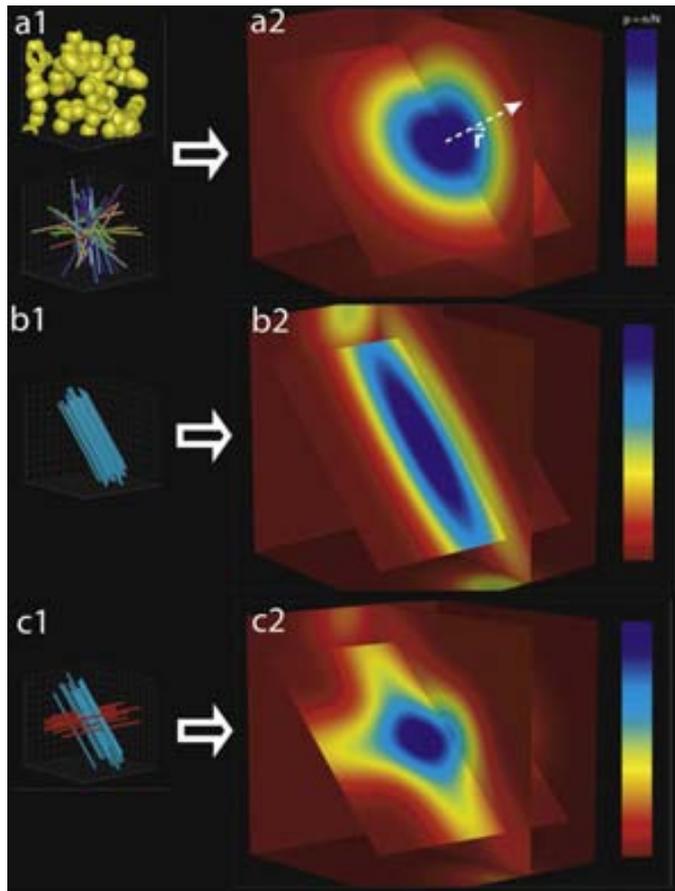


Fig.3. Difusión dentro de un vóxel único. (a1) El diagrama muestra la probabilidad de la fusión de difusión en un vóxel que contiene células esféricas orientadas al azar o tubulares. Esta distribución desplazamiento 3D es en forma de campana, la resultante es una imagen simétrica y esférica. (a2) La distribución es similar a la de difusión sin restricciones, pero más estrecha porque existen barreras que dificultan el desplazamiento molecular. (b1) El diagrama muestra la probabilidad de difusión dentro de un vóxel en la que todos los axones están alineados en la misma dirección. (b2) La distribución es el desplazamiento en forma de cigarro y alineados la dirección de los axones. (c1) El diagrama muestra la probabilidad de difusión dentro de un vóxel que contiene dos poblaciones de fibras que se cruzan en un ángulo de 90 °. (c2) La distribución desplazamiento molecular produce una forma de cruz.

Adaptado de Radiographics (Hagmann et al., 2006)<sup>21</sup>.

El vóxel central de la imagen es el origen y sus códigos corresponden al valor de la probabilidad o la proporción de moléculas ( $n/N$ ) que sufren desplazamiento entre  $t=0$  y  $t=\Delta$ .

Este diagrama 3D representa la distribución del desplazamiento. Una simple analogía práctica es una gota de tinta en un vaso de agua. En una fotografía tomada en  $t \Delta$ , el tinte habrán sido diluidos (difundido) y la densidad relativa de color indica la proporción de moléculas de tinta desplazadas una distancia dada (Fig. 4)



La fig.4 muestra el desplazamiento de una gota de tinta a los 10 segundos, 1 minuto y 2 horas respectivamente.

La difusión en un medio homogéneo tiene una distribución gaussiana. Dependiendo del tipo de molécula, la temperatura del medio y el tiempo permitido para la difusión, la distribución será más amplia o más estrecha.

La propagación de la distribución gaussiana es controlada, entre otros factores, por la varianza ( $\sigma^2$ ). La varianza ( $\sigma^2 = 2 \Delta \times \mathbf{D}$ ) depende de dos variables: **D** (es el coeficiente de difusión que caracteriza la viscosidad del medio o la facilidad con que las moléculas se desplazan. El coeficiente de difusión de agua a 37 °C es aproximadamente  $\mathbf{D} = 3 \times 10^{-9} \text{ mm}^2/\text{seg}$ ; y un segundo factor  $\Delta$  (tiempo de difusión). Cuanto más largo sea el tiempo de difusión mayor será la varianza, porque hay más tiempo en el que las moléculas pueden ser desplazadas.

### 2.3 Desplazamiento molecular, difusión y flujo

Para describir el comportamiento global de un grupo de moléculas de agua, utilizamos el término distribución de desplazamiento. Son términos equivalentes la función de densidad de probabilidad de desplazamiento y la imagen de desplazamiento molecular.

Cuando las moléculas se agitan-mueven por energía térmica (el desplazamiento molecular se realiza a través del proceso de difusión) en un medio sin restricciones, la distribución de desplazamiento está centrado de forma que el desplazamiento promedio o neto de la población molecular es cero.

Factores distintos del calor también pueden contribuir al desplazamiento molecular. Por ejemplo, una presión en las paredes del continente puede afectar el desplazamiento molecular. En un entorno ideal con ninguna turbulencia y sin fricción, todas las moléculas deberían experimentar el mismo desplazamiento (cero).

Esta configuración produce una distribución de desplazamiento muy diferente donde el histograma es cero y que tiene el valor de  $N/N = 1$  porque todas las moléculas han sido desplazados a la misma distancia. Este tipo de desplazamiento se denomina flujo.

En cambio, las moléculas son desplazadas sobre una distancia de media cero. Por lo tanto, la palabra desplazamiento a menudo se sustituye por el término difusión como término más correcto.

## 2.4 Difusión en un medio complejo

Una molécula de agua en un vaso de agua con el tiempo suficiente se mueve de forma aleatoria; puede navegar por el contenido interno del vidrio, pero no puede ir más allá de los límites del vaso (Fig.5).

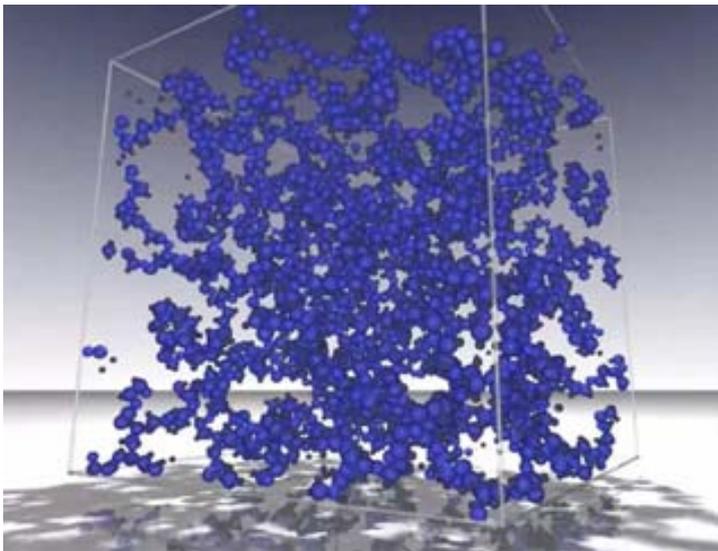


Fig.5. Distribución de moléculas de agua que se reparten de forma aleatoria dentro de un vaso.

Ocurriría lo mismo si colocamos a un conjunto de moléculas de agua dentro de una esfera impermeable y esta se introduce en el interior del vaso de agua anteriormente descrito (Fig.6).

Las moléculas de agua dentro de cada esfera tienen un espacio restringido de difusión al de esa esfera, y las moléculas de agua fuera de las esferas se mueven aleatoriamente alrededor de la esfera. En consecuencia, la distribución de desplazamientos asociados con un volumen (vóxel) que contiene la esfera impermeable y las moléculas de agua por fuera a esa esfera, será diferente, incluso diferente la difusión antes de que se introdujera la esfera. La diferencia refleja la presencia de restricción de agua.

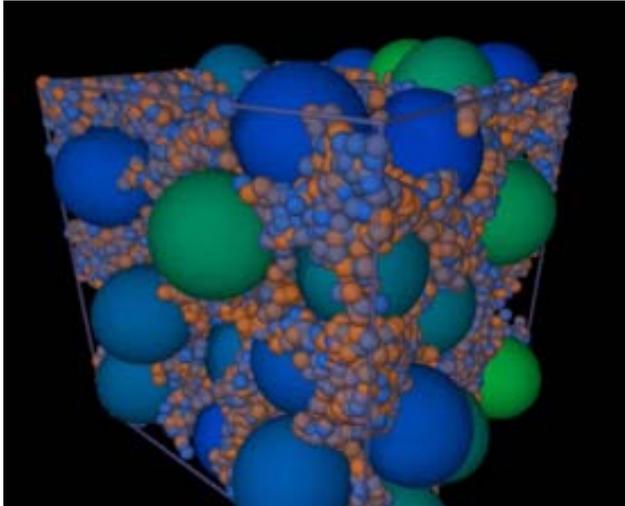


Fig.6. Representación de del movimiento de las moléculas de agua restringidas por la presencia de esferas.

Debido a que las moléculas dentro de la esfera no pueden ir más allá de sus límites, y porque las moléculas fuera no pueden penetrar en la esfera, se reduce la distancia de desplazamiento esperado. Es difícil predecir la forma de la distribución de desplazamiento resultante, pero se prevé que será una función gaussiana, aunque marcadamente menor que para la difusión sin restricciones, si el tiempo de difusión es suficientemente largo (Fig.7). Pero al igual que la libre difusión, todavía en ambos lugares el desplazamiento es isotrópico, sin dirección preferencial.

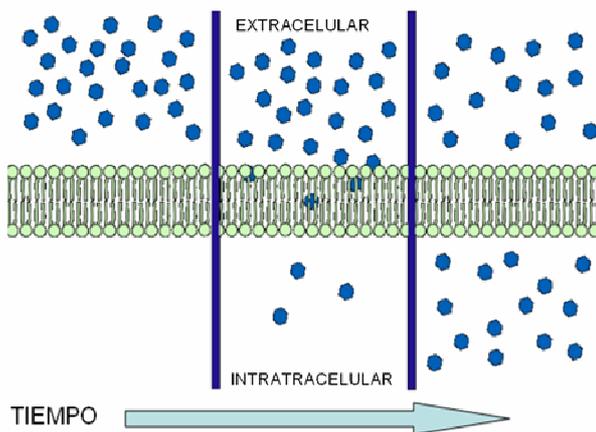


Fig.7. Difusión a través de una membrana; pasado un tiempo necesario las concentraciones de moléculas son similares a ambos lados.

Para aproximarse a la realidad biológica, se podría introducir en el vaso de agua una cantidad de esferas que fueran, esta vez, semipermeables de forma

que las moléculas de agua pudieran atravesar las esferas con cierta resistencia. Esas condiciones intermedias producirán una distribución de desplazamiento que no es tan limitada como la de un volumen que contenga esferas impermeables pero será menor que para un volumen con la difusión libre.

Los tejidos biológicos son medios altamente heterogéneos, que contienen diversos compartimientos y barreras de diferentes difusiones. En cuanto a su arquitectura citohistológica se asemeja a un pañuelo de papel, que puede considerarse de disposición estrellada.

El movimiento de la difusión de moléculas de agua se ve impedida por límites compartimentales y otros obstáculos moleculares, de tal manera que se reduce la distancia de difusión real, en comparación con la difusión que se debería esperar si fuera agua sin restricciones.

Una característica que define el tejido neuronal es su estructura fibrilar. El tejido neuronal se compone de axones bien envueltos por mielina y coherentemente alineados que están rodeados de células gliales y que a menudo se organizan en tractos fibrosos (paquetes). Como resultado, los movimientos de la moléculas de agua se ven obstaculizados en mayor medida en dirección perpendicular a la orientación axonal que transcurren paralelos a la zona de difusión del agua (Fig. 3b).

En consecuencia, el desplazamiento molecular será paralelo a las fibras, alterándose la difusión cuanto más perpendicular sea a dicha dirección de las fibras. Cuando las propiedades de difusión cambian con la dirección, la condición prevaleciente es la anisotropía y la distribución de desplazamiento asociado ya no es isótropo y gaussiano, como en difusión sin restricciones, sino que pasa a ser ovoidea o cilíndrica. La distribución puede ser aún más complicada si el tejido subyacente contiene fibras con diferentes orientaciones<sup>23</sup> (Fig. 3C) (fibras que se cruzan).

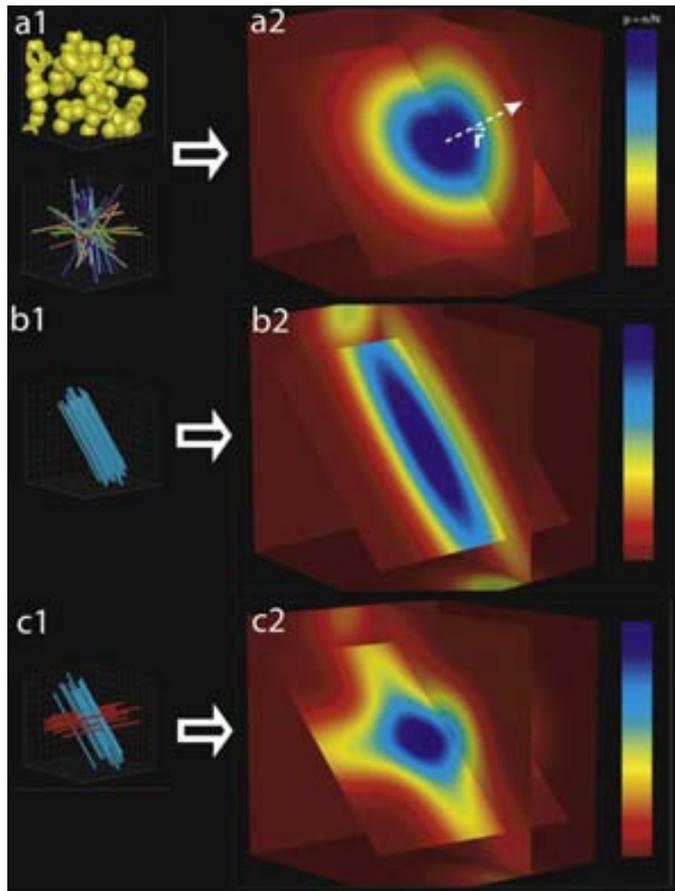


Fig.3. Difusión dentro de un vóxel único. (a1) El diagrama muestra la probabilidad de la fusión de difusión en un vóxel que contiene células esféricas orientadas al azar o tubulares. Esta distribución desplazamiento 3D es en forma de campana, la resultante es una imagen simétrica y esférica. (a2) La distribución es similar a la de difusión sin restricciones, pero más estrecha porque existen barreras que dificultan el desplazamiento molecular. (b1) El diagrama muestra la probabilidad de difusión dentro de un vóxel en la que todos los axones están alineados en la misma dirección. (b2) La distribución es el desplazamiento en forma de cigarro y alineados la dirección de los axones. (c1) El diagrama muestra la probabilidad de difusión dentro de un vóxel que contiene dos poblaciones de fibras que se cruzan en un ángulo de 90 °. (c2) La distribución desplazamiento molecular produce una forma de cruz.

Adaptado de Radiographics (Hagmann et al., 2006)<sup>21</sup>.

La evidencia experimental sugiere que el componente de tejido principalmente responsable de la anisotropía de difusión molecular no es la mielina, como era esperable, sino la membrana celular<sup>24</sup> (Fig. 8). El grado de mielinización de los axones individuales y la densidad del número de fibras parecen ser los moduladores de la anisotropía. Los neurofilamentos, microtúbulos y el transporte axonal parecen jugar sólo un papel menor en la anisotropía medidos, de forma experimental, en las imágenes de RM<sup>24</sup>.

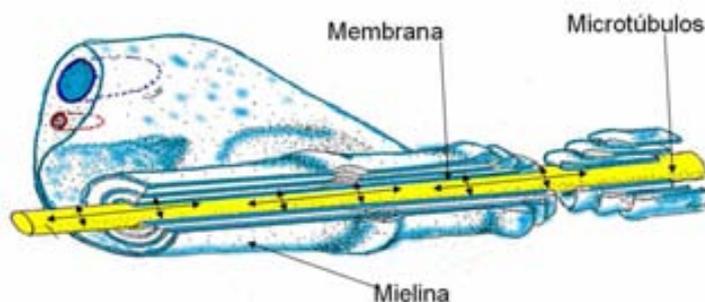


Fig.8. Flujo de las moléculas de agua a través de los axones neuronales así como los diferentes elementos que podrían limitar dicha difusión.

## 2.5 La difusión representada por una imagen en seis dimensiones

Los datos de la RM son datos habitualmente en 3D. Cada posición en el espacio 3D se asocia con un tono de color gris (en una escala de blanco-negro) que codifica la intensidad relativa de la señal en imágenes de RM. En términos matemáticos, la imagen 3D es una función de la posición de una variable llamada  $\mathbf{p}$  (un vector 3D) y es designada como  $f(\mathbf{p})$ . El cerebro es un medio muy compartimentado y heterogéneo, con una cito-arquitectura diferente variable según el área a estudio. En consecuencia, si la distribución de desplazamientos locales fuera medida en diversos lugares del cerebro (vóxeles), habría tantas distribuciones de desplazamiento 3D diferentes como vóxeles (puntos del cerebro). Para describir la difusión adecuadamente en un medio tan amplio, en cada posición de vóxel debe asignarse una función de densidad de probabilidad de difusión (equivalente a la distribución de desplazamiento).

La representación visual de una función de probabilidad de difusión es una imagen en 3D, y es el resultado natural de la combinación de las dos variables  $\mathbf{p}$  (posición) y  $\mathbf{r}$  (distancia recorrida) (Fig.9) pudiendo representarse en una imagen de seis dimensiones (6D).

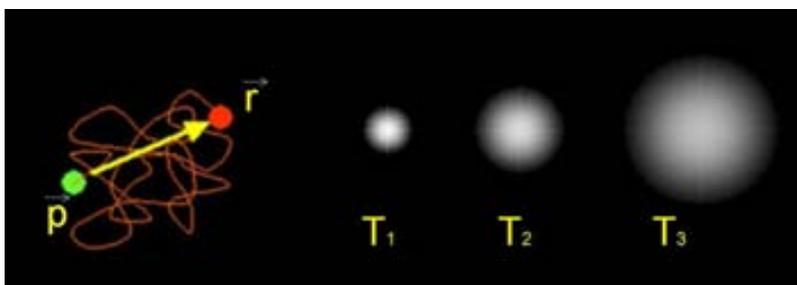


Fig.9. Probabilidad de movimiento-difusión de la molécula en a partir de un tiempo determinado.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

El lugar de cada posición individual al que se asigna un valor está asociado con una nueva imagen 3D en el que se codifica el desplazamiento molecular del agua. La imagen resultante en 6D representa una función de tres variables de posición (posición 3D vector  $\mathbf{p}$ ) y tres variables de desplazamiento (desplazamiento 3D vector  $\mathbf{r}$ ). Este concepto de multidimensionalidad puede no ser intuitivo en las matemáticas actuales, pero sin embargo es esencial para la comprensión de imágenes de difusión.

## 2.6. Representación de los datos en seis dimensiones

En las imágenes 3D, hay muy poca diferencia entre los datos de la función de la posición  $\mathbf{p}$  y su representación en la pantalla codificada en escala de grises. Sin embargo, la diferencia entre ambas es más importante cuando los datos son de seis dimensiones, puesto que seis dimensiones no se pueden representar directamente en una sola sección. Normalmente, en imágenes de difusión, hay menos interés en obtener un perfil de difusión detallada que en la determinación de la dirección de la difusión, ya que el último parámetro probablemente corresponde a la orientación de axones u otras estructuras fibrilares.

Un enfoque posible sería reemplazar la función de densidad de probabilidad de difusión con una iso-superficie, que es una superficie que atraviesa todos los puntos de igual valor, o donde el valor de  $f(\mathbf{r})$  sea una constante (Fig. 10).

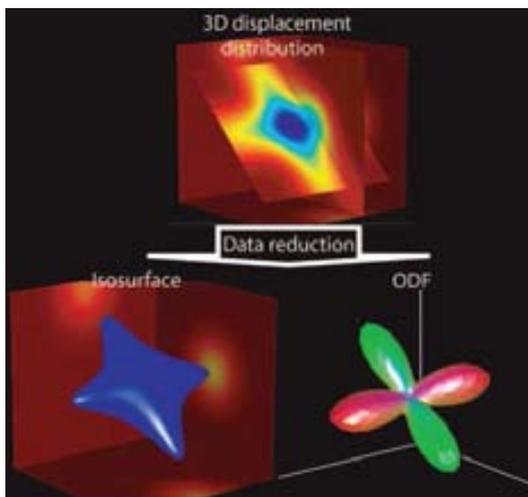


Fig.10. Representación en 6D del desplazamiento molecular y la orientación de la función de distribución. Imagen tomada de Radiographics (Hagmannet al., 2006)<sup>21</sup>.

Más comúnmente se utiliza una técnica que es menos sensible al ruido: consiste en el cálculo de la función de distribución de orientación de la distribución de desplazamiento (Figs. 10 y 11). Una función de distribución de orientación puede representarse como una esfera deformada cuyo radio en una dirección determinada es proporcional a la suma de los valores de la función de densidad de probabilidad de difusión en esa dirección.

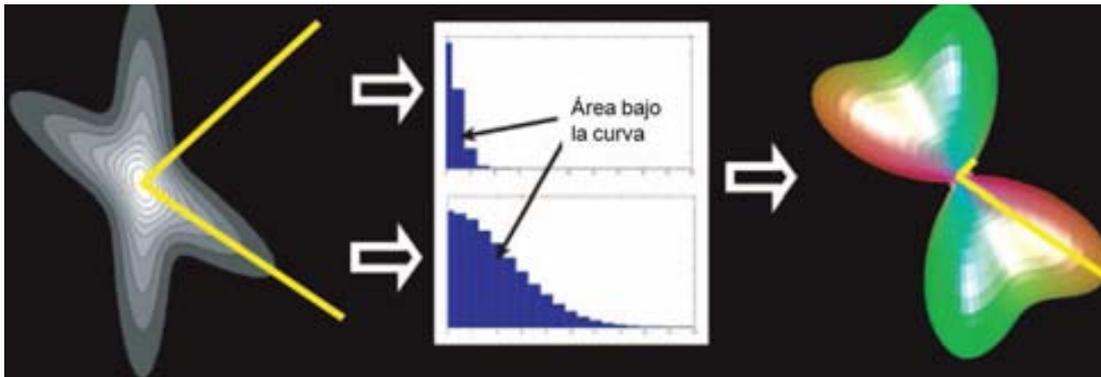


Fig.11. Representación de la orientación de la función de en 6D del desplazamiento molecular y la orientación de la función de distribución. Imagen tomada de Radiographics (Hagmann et al., 2006)<sup>21</sup>.

Para facilitar la visualización, se creó un código de color sobre superficie según la dirección de difusión ( $[x, y, z] = [r, b, g]$  donde r = rojo (red), b= azul (blue) y g=verde (green). Una función de distribución de orientación o iso-superficie puede representar un valor para cada vóxel en una sección determinada (Fig. 12).

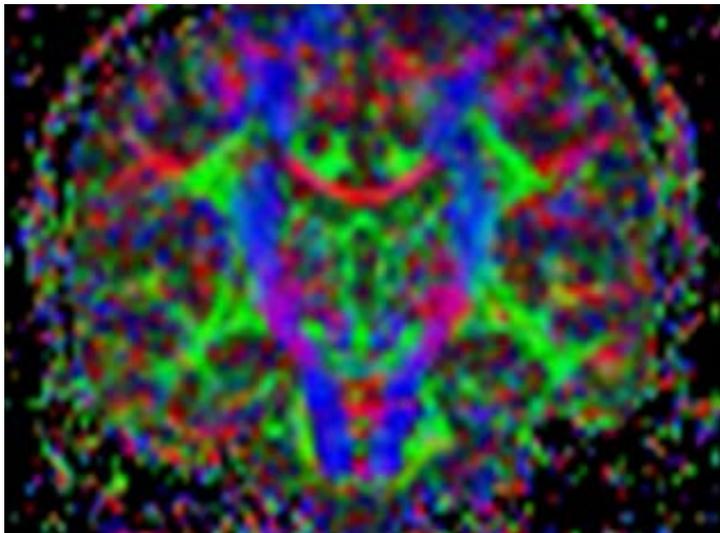


Fig. 12. Representación gráfica representada en colores, representando la dirección principal de difusión. El color rojo representará una dirección latero-lateral, azul cráneo-caudal y verde antero-posterior.

## 2.7. Descripción general de la difusión con contraste

La codificación para representar la distribución de desplazamiento de la difusión debe estar ligada a la intensidad de la señal. Las moléculas de agua se mueven aleatoriamente en presencia de energía térmica. En 1950, Hahn señaló que en presencia de un campo magnético heterogéneo, el movimiento de los protones de hidrógeno de la molécula de agua, disminuye la intensidad de la señal<sup>25</sup>. En 1956, Torrey estableció las ecuaciones fundamentales que se utilizan para describir la magnetización de giros en un experimento de espectroscopia-RM<sup>26</sup>. Desde entonces, estas ecuaciones han llegado a considerarse como las ecuaciones fundamentales en imágenes de difusión.

Los resultados del primer experimento de espectroscopia, específicamente diseñado para medir la difusión, fueron descritas en 1965 por Stejskal y Tanner<sup>27</sup>. En su experimento, los investigadores utilizaron una secuencia de pulsos spin-eco de gradiente (SE) para valorar el movimiento de las moléculas de agua.

Como es bien sabido, en imágenes de RM, el campo magnético influye en la fase del giro del protón de hidrógeno. Comparado con una secuencia clásica la secuencia SE incluye dos pulsos de gradiente de difusión adicional (Fig. 13). El primero de los dos impulsos de gradiente de esta secuencia, presenta un cambio de fase que depende de la fuerza del gradiente en la posición de giro en  $t=0$ .

Antes de la aplicación del segundo pulso, lo que se induce es un desplazamiento de fase que depende de la posición de giro en  $t = \Delta$ , se aplica entonces un pulso de radiofrecuencia (RF) de  $180^\circ$  (radiofrecuencia) para revertir el cambio de fase inducido por el primer impulso de gradiente. Dado que el gradiente de codificación de difusión hace que la intensidad de campo (el desplazamiento de fase) varíe con la posición, todos los puntos que permanecen en el mismo lugar (no se han movido) a lo largo de la sección estudiada volverán a su estado inicial.

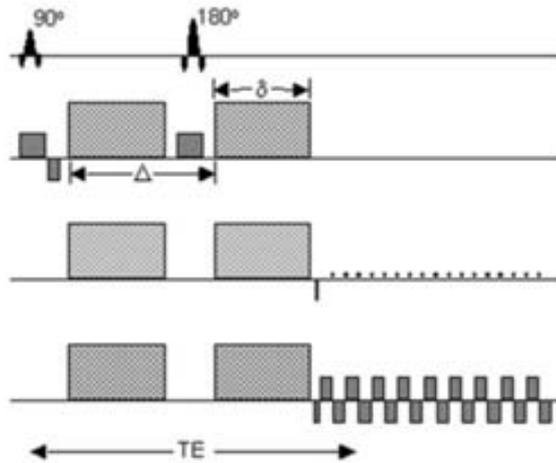


Fig.13. Diagrama que ilustra la secuencia de difusión, con un pulso de gradiente eco donde  $\delta$  representa la duración del impulso gradiente eco y  $\Delta$  representa el intervalo de tiempo de difusión

Sin embargo, aquellos puntos que se han movido serán sometidos a una fuerza de campo diferente durante el segundo pulso y por lo tanto, no volverán a su estado inicial sino que experimentarán un cambio total de fase. La distancia de desplazamiento, será mayor con el desplazamiento de fase y mayor con la disminución de la señal. Por lo tanto, la imagen resultante mostrará una intensidad de la señal baja en regiones donde la difusión resultante será alta.

Un gradiente de difusión puede representarse como un vector  $\mathbf{q}$  3D cuya orientación es la dirección de difusión y cuya longitud es proporcional a la intensidad del gradiente. La fuerza del gradiente o, más a menudo, la potenciación de la difusión a veces se expresa en términos del valor de  $\mathbf{b}$ , que es proporcional al producto del cuadrado de la longitud de gradiente  $\mathbf{q}$  y el tiempo de intervalo de difusión ( $\mathbf{b} \sim \mathbf{q}^2 \cdot \Delta$ ).

## 2.8. Espacio Q explicado en analogía al espacio K

Según los principios de la resonancia, la señal medida en imágenes de RM convencional depende de la fase y frecuencia codificada<sup>28,29</sup>. La secuencia de adquisición final es el resultado de la aplicación de gradientes en diferentes direcciones y diferentes intensidades en momentos específicos. Los valores de la señal medida están organizados en un sistema de coordenadas denominado espacio K. Realizar la adquisición permite el llenado del espacio K. Para transformar los datos recogidos en el espacio K en una imagen de RM se realiza una operación matemática conocida como transformación de Fourier<sup>29,30</sup> (Fig. 14).



Fig.14.Obtención de una imagen: modelo de recogida de la señal y de cómo se reconstruye tras la transformación de Fourier.

El proceso de realización de imágenes de difusión RM es análogo. Debemos definir un nuevo espacio 3D, llamado espacio Q, las coordenadas de las cuales están definidas por un vector  $\mathbf{q}$ <sup>31</sup>. La aplicación de una única secuencia pulsada de gradiente produce una imagen potenciada en difusión que corresponde a una posición en el espacio Q, o más exactamente, representa la intensidad de la señal potenciada en difusión para cada posición específica del cerebro.

Aplicaciones repetidas de la secuencia que varían en intensidad y en dirección (con las variaciones de  $\mathbf{q}$ ) permiten el muestreo de los datos a través del espacio Q. Como los datos de imágenes de RM convencional, donde se aplica una transformación de Fourier en el espacio k, la datos del espacio Q se someten a una transformación de Fourier en cada posición.

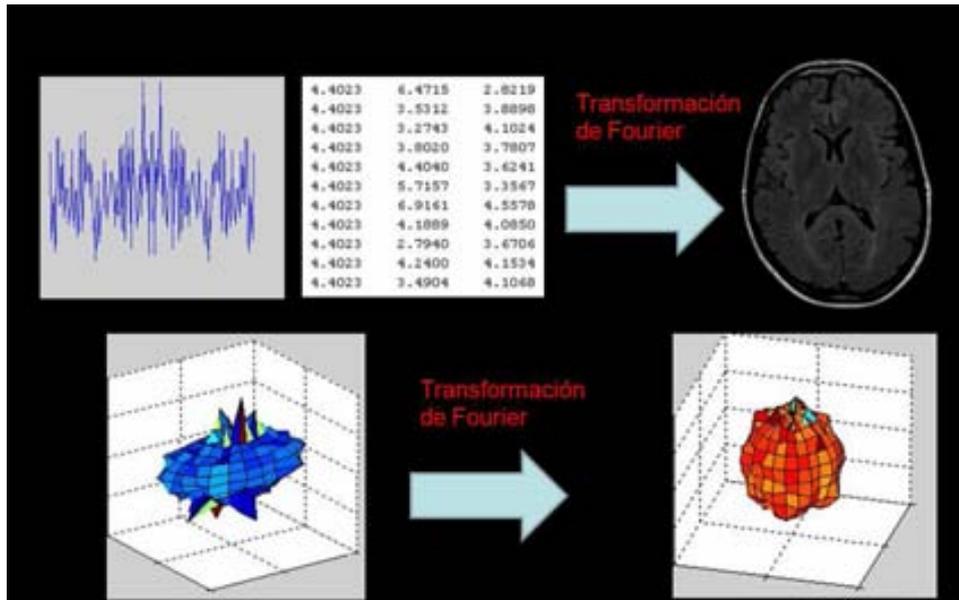


Fig.15. Proceso de recepción de señal, transformación numérica y reconstrucción en la imagen después de la transformación de Fourier. La parte inferior de la imagen muestra el relleno de señal en zonas con baja señal.

El resultado es una distribución de desplazamiento en cada posición del cerebro (unos valores determinados para cada vóxel) (Fig. 15). Una sola aplicación de la secuencia gradiente pulsado produce una imagen del cerebro con una potenciación de difusión determinada. Para rellenar el espacio Q en su totalidad necesitamos varias repeticiones de la secuencia, cada una con una potenciación de difusión diferente; el resultado es cientos de imágenes del cerebro que refleja la difusión particular del área a estudio.

En cada posición del cerebro hay una señal recogida en el espacio Q, que consta de cientos de valores y que en cada posición en el cerebro tiene una transformación de Fourier que se relaciona con los datos adquiridos en función a la de probabilidad de difusión (Fig. 16).

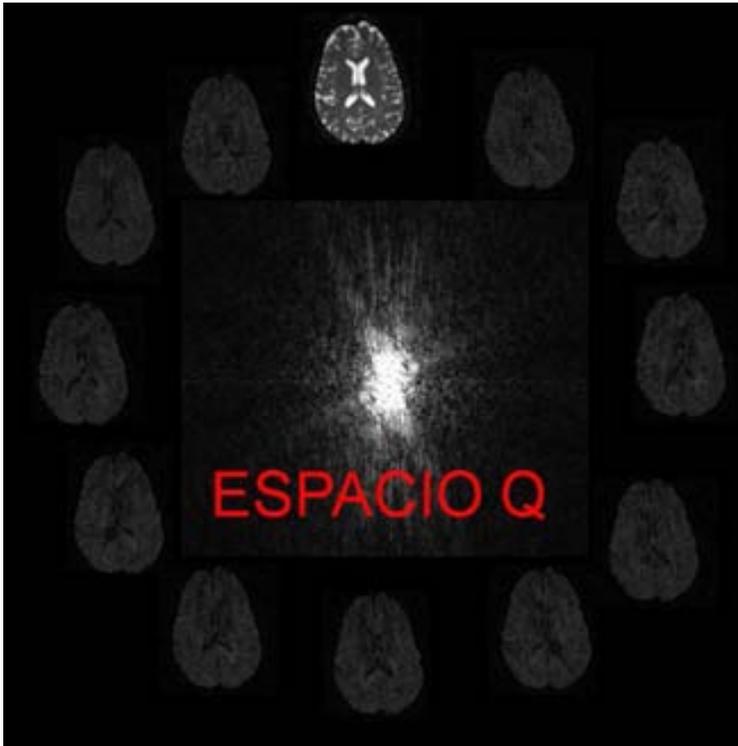


Fig.16. Conjunto de imágenes después de la adquisición y transformación de ese espacio Q, cada una representado una difusión específica en una determinada dirección en el espacio.

En el espacio Q se recoge una difusión específica para un intervalo tiempo; este tiempo viene determinado por la duración del intervalo entre los dos pulsos de gradiente  $\Delta$ . El intervalo de tiempo de difusión puede variar para mejorar diferentes propiedades; de forma que, por ejemplo, un intervalo más largo produce mejor resolución direccional.

Si la difusión dentro de un axón presenta un intervalo de tiempo de difusión muy corto, habrá una cantidad similar de difusión en cada dirección. Cuando el intervalo sea más largo, la difusión perpendicular a la dirección de los axones se detiene cuando las moléculas alcanzan la pared axón, mientras continúa la difusión del eje largo de los axones. Así, un intervalo más largo aumenta la distinción entre las señales en diferentes direcciones; sin embargo, también conduce a una menor relación señal-ruido.

A menudo se utiliza el término "valor de b" para describir los parámetros que se aplican en muestreo del espacio Q. El valor de b es proporcional al producto del intervalo de tiempo de difusión y el cuadrado de la fuerza de la gradiente de difusión ( $b \sim q^2 \cdot \Delta$ ).

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Todas las imágenes de difusión deben compararse con una imagen de referencia que no sea potenciada en difusión (imagen estándar SE) en la que la fuerza del gradiente de difusión sea cero ( $q = 0$  y  $b = 0$ ).

## 2.9. Imágenes espectro-difusión

Las imágenes de espectro-difusión en RM pueden ser descritas como el estándar de referencia de la difusión; suponen la aplicación práctica de los principios teóricos físicos de las imágenes de difusión<sup>32</sup>. Esta técnica es muy útil para el uso *in vivo* ya que proporciona una muestra de señal suficientemente densa en el espacio Q del que se deriva una distribución de desplazamiento de difusión con el uso de la transformación de Fourier, para la posterior formación de imágenes.

La técnica fue descrita por Wedeen y colaboradores<sup>33</sup>: se adquirieron sucesivamente 515 imágenes potenciadas en difusión, cada una correspondiente a un vector Q diferente, que fueron colocadas en una red cúbica dentro de una esfera con un radio de cinco unidades. Las unidades de la ecuación correspondían a diferentes valores de **b**, desde **b**= 0 (punto central de la esfera) hasta **b** =12.000 seg/mm<sup>2</sup> (valor elevado de **b**). La transformación de Fourier se calcula sobre los datos del espacio Q. Se adecuó el tamaño de la matriz de imágenes a 128x128x30, que resulta ser el mismo número de operaciones que en transformación de Fourier son necesarias para calcular la probabilidad de difusión en cada ubicación del cerebro.

Tradicionalmente, se decía que para obtener datos de buena calidad eran necesarias 515 imágenes, aunque la adquisición de ese número tan alto de imágenes era muy lenta. Gracias a las mejoras en el hardware de procesamiento de imágenes de RM y al avance técnico en los últimos años son necesarios menos puntos de muestreo: la función de densidad de probabilidad se puede reconstruir con aproximadamente 257 o incluso 129 imágenes con sólo un muestreo en espacio Q hemisferio por hemisferio. Si se emplean un menor número de adquisiciones de imágenes disminuye la relación señal/ruido así como la resolución angular. El tiempo para la obtención de imágenes de ambos hemisferios del cerebro pueden reducirse de aproximadamente 45–60 minutos a un mínimo de 10-20 minutos, un tiempo de adquisición que hace la técnica factible en un ámbito asistencial<sup>34</sup>.

Con la aplicación de la transformación de Fourier sobre espacio Q en cada posición del cerebro se obtiene una imagen en 6D de posición y desplazamiento. La difusión en cada posición es descrita por la distribución de desplazamiento o la función de densidad de probabilidad, que proporciona una descripción detallada de la difusión y una excelente resolución de la organización de fibra, incluyendo cruces complejos de fibras. Para la creación de fibras en la tractografía son necesarios estos espectros de difusiones, que no sólo necesitan información direccional, sino también probabilidad de difusión en cada dirección.

## 2.10. De la técnica más simple a la más sofisticada

### 2.10.1. RM potenciada en difusión

Las imágenes de RM potenciadas en DWI son la forma más sencilla de obtener imágenes de difusión. Las imágenes potenciadas de difusión son uno de los componentes necesarios para reconstruir la función de densidad de probabilidad completa. Una imagen potenciada en difusión es el resultado del procesado de una única secuencia gradiente SE en una dirección del espacio, que corresponde a un punto en el espacio Q. A pesar de que esta imagen es bastante simple, contiene gran cantidad información sobre difusión.

En la figura 17, una zona de la región fronto-temporal derecha aparece brillante, mientras en el lado contra lateral es similar al resto de cerebro. En los ventrículos, la difusión es al azar y por lo tanto, la totalidad de los ventrículos aparecen oscuros. A pesar de su simplicidad, las imágenes potencias en difusión se utilizan habitualmente en las investigaciones del ictus cerebral<sup>15</sup>. En el accidente cerebrovascular agudo, el edema citotóxico por pérdida de funcionamiento de las bombas sodio-potasio de la célula produce mayor restricción de la movilidad de agua y consecuentemente una intensidad de señal elevada en secuencias de difusión. El beneficio de la imagen potenciada en difusión es que el tiempo de adquisición es corto, de apenas 20 segundos, ya que se necesita sólo una adquisición de imágenes.

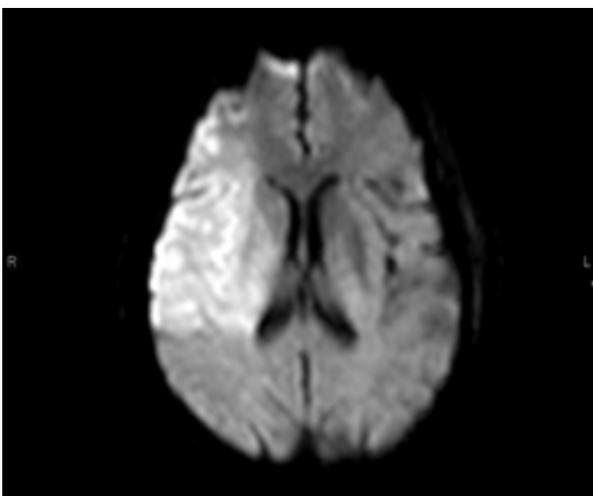


Fig.17.Imagen de difusión que muestra un aumento de la señal en área córtico-subcortical fronto-temporal derecha en secuencia de difusión debido al edema citotóxico secundario a una lesión isquémica aguda del territorio de la arteria cerebral media derecha.

### 2.10.2. ADC

El problema de la imagen potenciada en difusión es que la interpretación de las imágenes resultantes no es intuitiva. Para resolver este problema, vamos a suponer que la difusión no tiene restricciones y que su distribución de desplazamiento puede ser descrita con un modelo físico de difusión totalmente al azar, manteniendo una distribución de Gauss isotrópica 3D.

En este modelo, el coeficiente de difusión física  $D$  se sustituirá por el  $ADC$ , que se deriva de la ecuación  $ADC = -b \ln(DWI/b_0)$ , donde  $DWI$  es la intensidad de la imagen potenciada en difusión para un valor específico, siendo  $b$  el valor específico del gradiente de dirección y  $b_0$  el valor de referencia sin potenciación de difusión (Fig.18), de forma que para obtener una imagen de los valores de la  $ADC$ , son necesarios dos adquisiciones.

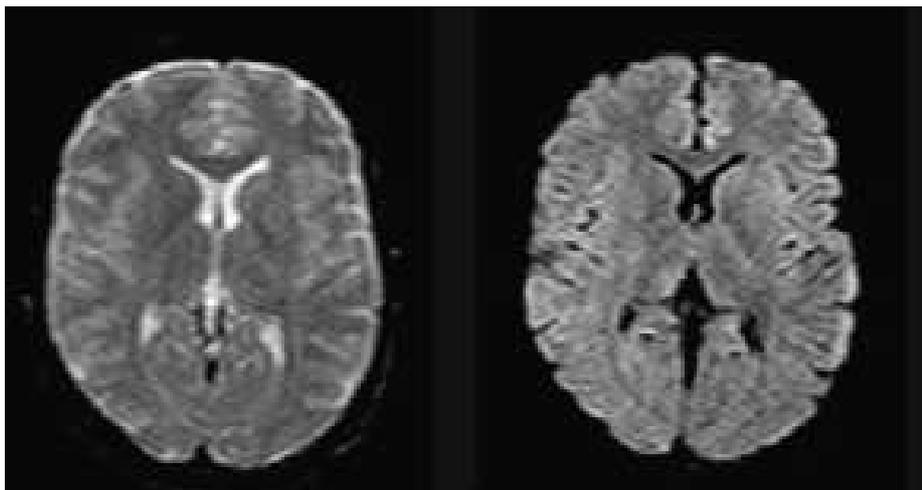


Fig.18. La figura de la izquierda muestra el  $ADC$ ; la de la derecha una imagen de difusión normal.

El  $ADC$  es muy dependiente de la dirección de difusión. Para superar esta limitación se pueden realizar tres mediciones ortogonales; con la media se obtienen una mejor aproximación del coeficiente de difusión. Este método es equivalente a la formación de las imágenes tensor de difusión, que se describe con más detalle en el siguiente apartado.

### 2.10.3. Imagen de tensor de difusión y escalas derivadas

Para la formación de imágenes ADC se asume que la difusión sigue un modelo físico de difusión aleatorio, descrito por una distribución gaussiana isotrópica. Este modelo es a menudo demasiado simplista, especialmente si estamos interesados en la orientación de paquetes axonales donde la difusión se espera que sea anisotrópica (diferente en las distintas direcciones).

Las distribuciones gaussiana anisotrópicas tienen mínimo seis grados de libertad en lugar de uno; para ajustar nuestro modelo, se debe muestrear por lo menos seis puntos en el espacio  $q$  con  $q \neq 0$  (imágenes potenciadas en difusión) y un punto con  $q = 0$  (imagen de referencia) (Fig. 19). En general, se utiliza un valor  $b$  de aproximadamente  $1000 \text{ seg/mm}^2$ .

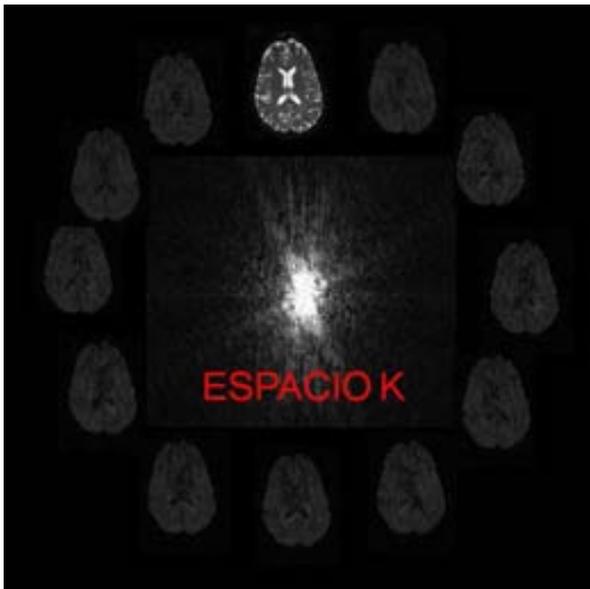


Fig.19.Diferentes orientaciones de adquisición para un determinado valor de  $b$  en este caso  $b=1000 \text{ seg/mm}^2$ , en un plano determinado de estudio.

Para ajustar los datos resultantes, se deben resolver un conjunto de mínimo seis ecuaciones. El resultado será un tensor-difusión (en lugar de un coeficiente de difusión) que es proporcional a la matriz de la covarianza gaussiana (en lugar de la varianza gaussiana) <sup>36</sup>.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Estos valores de tensor -difusión son una matriz de 3 x 3 caracterizada por ser una difusión 3D, suponiendo que la distribución de desplazamiento sigue siendo gaussiana. El tensor-difusión generalmente está representado por un elipsoide o una función de distribución de orientación (Fig. 20).

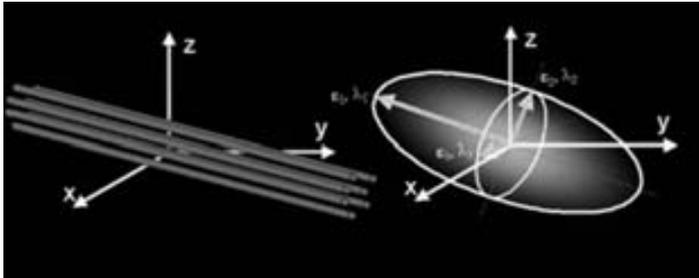


Fig.20.Representación elipsoide a partir de una función de distribución.

Las propiedades matemáticas de este tensor-difusión hacen posible extraer varias medidas útiles de las imágenes de tensor-difusión. La difusión media, también conocido como el rastro, se calcula haciendo el promedio de los elementos de la diagonal de la matriz <sup>36</sup>.

El resultado es una imagen como en la figura 21 y es el mismo que el resultado obtenido en el ADC en tres direcciones ortogonales.

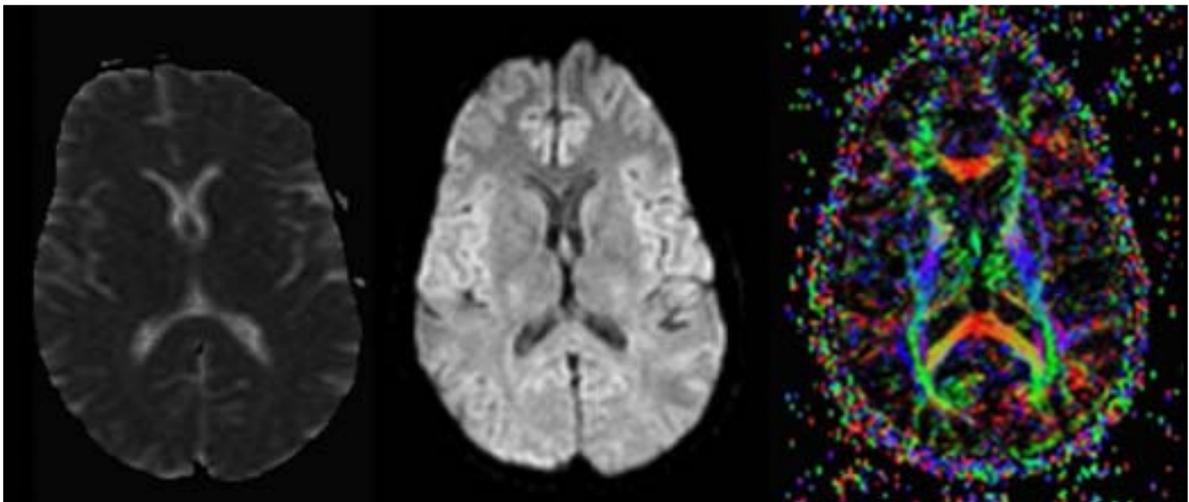


Fig.21. Se muestra (de izquierda a derecha) el ADC, la difusión y la representación de la fracción de anisotropía de un determinado plano.

La dirección de la máxima difusión se denomina la principal dirección de difusión y puede obtenerse directamente por vectores propios y valores propios del tensor. Los vectores ortogonales entre sí y con valores propios, describen las propiedades del tensor.

Los valores propios están ordenados de  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  y cada uno corresponde a un vector propio. El vector propio principal que se corresponde con el valor mayor ( $\lambda_1$ ) constituye la dirección principal de la difusión. Si los valores propios son significativamente diferentes entre sí, representará una mayor anisotropía (Fig. 15). Si  $\lambda_1$  es mucho mayor que el segundo valor propio,  $\lambda_2$ , la difusión será en forma de tubo (Fig. 15). Si  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son similares pero mucho más grande que  $\lambda_3$ , la difusión será plana o en forma de disco. Cuando todos los valores propios son aproximadamente equivalentes, la difusión será isotrópica y puede ser representada como una esfera <sup>37</sup>.

La relación entre los valores propios refleja las características de la difusión. Para describir la forma de difusión con un valor se utiliza la anisotropía <sup>36</sup>. Sin embargo, existen otras medidas tales como las descritas por Westin y colaboradores <sup>37</sup>. Describen el FA, que se calcula comparando cada auto-valor con la media de los valores propios ( $\lambda$ ), como se representa en la siguiente ecuación:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Donde FA es la anisotropía fraccional. La anisotropía fraccional de una sección de tensor-difusión puede verse en la figura 16b.

El elipsoide o la función de distribución de orientación es el método más preciso para la visualización de los datos de tensor de difusión, pero en ocasiones es difícil representar sobre una sección de imágenes en una pantalla<sup>38</sup>. La forma más sencilla de visualizar los datos puede ser a través de códigos de color <sup>36</sup>. En el sistema que utilizamos de codificación de color, el rojo corresponde a la difusión del eje cráneo-caudal (eje x); el azul, a la difusión del eje transversal (eje y); y el verde a la difusión del eje antero-posterior (eje z). (Fig. 22).

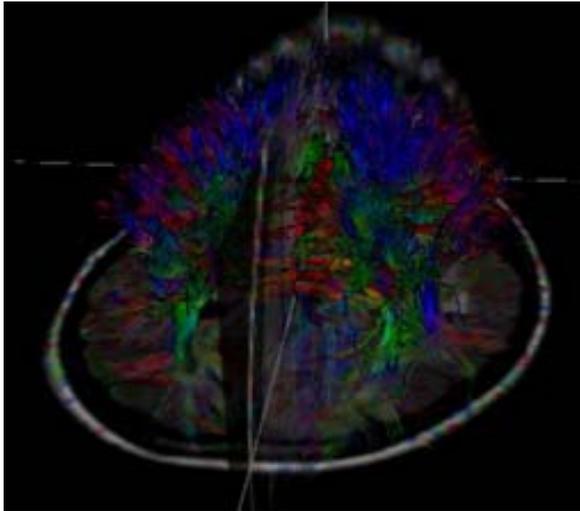


Fig.22. Representación tridimensional tractográfica sobre tractos fibrosos cerebrales, codificados por colores, el rojo corresponde a la difusión del eje cráneo-caudal (eje x); el azul, a la difusión del eje transversal (eje y); y el verde a la difusión del eje antero-posterior.

La intensidad del color es proporcional a la anisotropía fraccional. El modelo de tensor-difusión se reconstruye mejor en aquellas regiones donde hay un gran número de fibras alineadas a lo largo de un solo eje, de manera que puede obtenerse una buena representación de la orientación de la fibra.

Sin embargo, en zonas con fibras en diferentes direcciones, no se pueden obtener datos reales, ya que se cruzan valores y resultados. En tales áreas, son necesarias técnicas de imagen que ofrezcan una mayor resolución angular. (Espectro RM y q ball).

#### 2.10.4. Imagen espectro-difusión.

Debido al número limitado de gradientes de difusión aplicada y grados de libertad, el modelo de tensor de difusión es incapaz de resolver muchos cruces de fibras. Sin embargo las imágenes espectro-difusión no se basan en ninguna hipótesis particular relativa a la difusión. En consecuencia, la función de densidad de probabilidad de difusión depende de la resolución en el espacio Q, y su capacidad para resolver los cruces de fibras. En la figura 23 se comparan las imágenes obtenidas con los dos métodos.

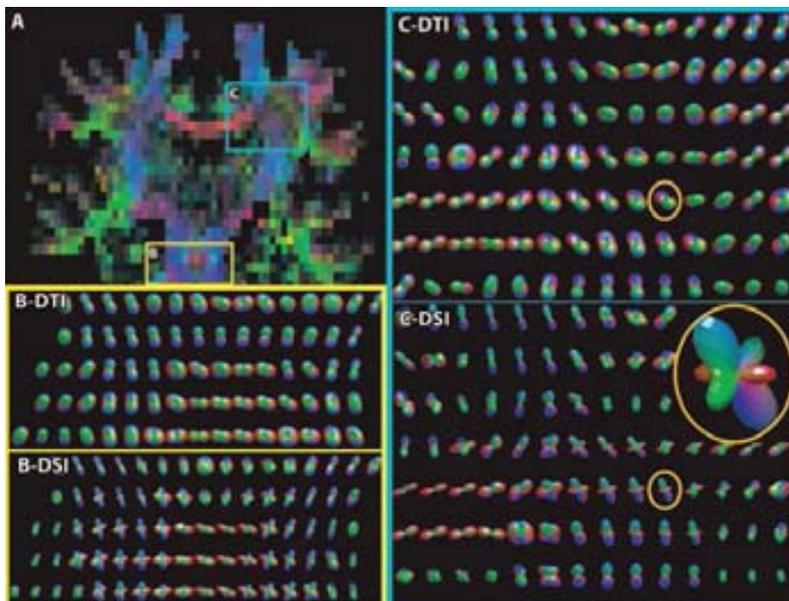


Fig.23. Comparación entre los resultados de tensor difusión y los resultados de espectro-difusión. Codificado en colores en la imagen A, se muestra la región pontina (B) y centro semioval (C), observándose una mejor representación de las zonas de cruce de fibras en secuencias espectro-difusión tanto en de centro semioval (C-DSI) como en región pontina (B-DSI), con respecto a la representación a partir de imágenes DTI en ambas zonas (C-DTI y B-DTI). Adaptado de Radiographics (Hagmann et al., 2006)<sup>21</sup>.

Con respecto a los tiempos de adquisición, la imagen de tensor de difusión tiene una clara ventaja sobre imágenes tensor difusión: solamente se requieren un mínimo de siete imágenes (seis direcciones y  $\mathbf{b}=0$ ) mientras que las imágenes de espectro-difusión necesitan varios cientos de imágenes. A lo largo de los últimos años se ha conseguido disminuir de forma significativa el tiempo de adquisición de las imágenes espectro-difusión, reduciendo los largos tiempos de adquisición (incluso horas) hasta unos 20 minutos<sup>34</sup>.

#### 2.10.5. Mayor resolución angular con la q-Ball

De acuerdo a lo anteriormente descrito, la imagen de tensor difusión es insuficiente para mapear con precisión la orientación de las fibras en grandes extensiones de parénquima cerebral y además enlentece el tiempo de estudio global de la RM por lo que hace poco viable su aplicación en la práctica asistencial diaria.

Las imágenes de q-Ball son un intento de combinar las mejores cualidades de estas dos técnicas <sup>39</sup>. Aunque se han discutido las imágenes q-ball sólo con fines ilustrativos hay muchos otros métodos experimentales como los basados en la estructura angular persistente <sup>40</sup> y en la reconstrucción esférica <sup>41</sup>. Todas estas técnicas se basan en un esquema idéntico o casi idéntico que consta de un muestreo de espacio Q bastante amplio con un valor de la constante **b** alta.

La función de distribución de orientación se estima de los datos resultantes mediante varios algoritmos. Al igual que las imágenes tensor de difusión, las imágenes de q-ball se basan en la hipótesis sobre la forma de la función de densidad de probabilidad de difusión. Esta hipótesis es compleja y exige una consideración más profunda del contenido espacial de la frecuencia de la señal en el espacio Q.

Se establece que los compartimentos dentro un vóxel están formados por un conjunto de tubos rectos y muy delgados con paredes impermeables. Las moléculas de agua dentro de los tubos difunden uniformemente a lo largo de la longitud de los tubos pero sin la posibilidad de realizar movimientos en el eje transversal.

Con este modelo, la difusión puede ser reconstruida mediante el muestreo de puntos en el espacio Q, en una esfera con un radio constante, por un valor de b alto (normalmente,  $>4000 \text{ seg/mm}^2$ ). Los datos se reconstruyen mediante el uso de la transformación de Funk-Radon, un algoritmo se describe de la siguiente forma: supongamos que queremos saber la intensidad de la difusión (el valor de la orientación) en una dirección que corresponde al Polo Norte,

dicho muestreo (recogida de seña) ha sido obtenida a lo largo de varios puntos del mundo. Si juntos sumamos los valores de la intensidad de la señal medida a lo largo de la línea del Ecuador, la suma será proporcional a la intensidad de la difusión en el Polo Norte.

A diferencia de la imagen de tensor de difusión, las imágenes de q-ball pueden contar con varias fibras que se cruzan dentro de un vóxel único y por lo tanto puede proporcionar una representación realista de las áreas de arquitectura compleja con muchas fibras que se cruzan, como los centros semiovais y la región pontina.

Las imágenes adquiridas a través de q-ball se asemejan a las adquiridas con imágenes de espectro-difusión. Sin embargo, todavía deberían hacerse más estudios para determinar si imágenes de q-ball proporcionan representación de alta calidad en de todas las regiones del cerebro y si se corresponden con exactitud a las zonas estudiadas.

#### 2.10.6. Tractografía

La tractografía es un método de procesamiento para mejorar la representación de los datos de imágenes de difusión del cerebro, y visualizar las fibras cerebrales de forma continua en relación a las diferentes estructuras anatómicas. La tractografía es una de las más poderosas herramientas desarrolladas para facilitar la interpretación de la imagen. El propósito principal de la tractografía es aclarar la arquitectura orientativa de los tejidos mediante la integración de vías de máxima difusión. Las fibras se forman en todo el cerebro siguiendo de vóxel a vóxel la dirección de esta difusión máxima.

Las fibras representadas mediante tractografía simbolizan los axones o fibras nerviosas, pero se ven más bien, en términos físicos, como líneas de rápida difusión que siguen la máxima difusión local, y que probablemente reflejan la arquitectura axonal. Esta distinción es útil porque, para una determinada relación señal-ruido y resolución imágenes, las líneas de coherencia de máxima difusión (las fibras generadas por ordenador) pueden diferir de la arquitectura axonal en algunos parénquimas cerebrales. La tractografía agrega información a la representación de imágenes de RM de la anatomía humana neuronal.

Los mapas de conectividad obtenidos mediante tractografía varían según la modalidad utilizada para obtener los datos en las imágenes de difusión. Por ejemplo, imágenes de tensor-difusión proporcionan una aproximación gaussiana de la distribución real. La representación de la distribución está restringida por las variaciones de un elipsoide de manera que este método crea varios sesgos en los resultados de tractografía. Por el contrario, las imágenes de espectro-difusión con tractografía superan a muchos de esos errores y permiten una asignación más realista de la conectividad. El resultado de tractografía depende también del algoritmo de seguimiento utilizado.

Un seguimiento de la fibra utilizando la dirección principal ignora el hecho de que la orientación de la fibra a menudo es indeterminada<sup>42</sup>, sin datos válidos en las imágenes de difusión. Para superar esta limitación de los datos, Hagmann y colaboradores, así como otros investigadores, utilizaron métodos basados en la consideración de imágenes tractográficas como una distribución de probabilidades de orientaciones de las fibras<sup>43, 44, 45</sup>.

Cabe considerar la diferencia de la calidad de las reconstrucciones obtenidas mediante DTI y con espectro-difusión o imágenes q-ball, obteniéndose un gran conjunto de fibras con una geometría más compleja según se la calidad de los datos base<sup>46</sup>. La mayor complejidad obtenida gracias a espectro-difusión o q-ball, en comparación con la de tractografía a partir de datos tensor difusión, es debido a la consideración de numerosas intersecciones entre las fibras que pueden ser resueltas o diferenciadas.

La diferencia de calidad y resolución entre tractografía reconstruida realizado con datos a partir de imágenes de tensor de difusión y tractografía realizado con espectro de difusión puede verse en la figura 24.

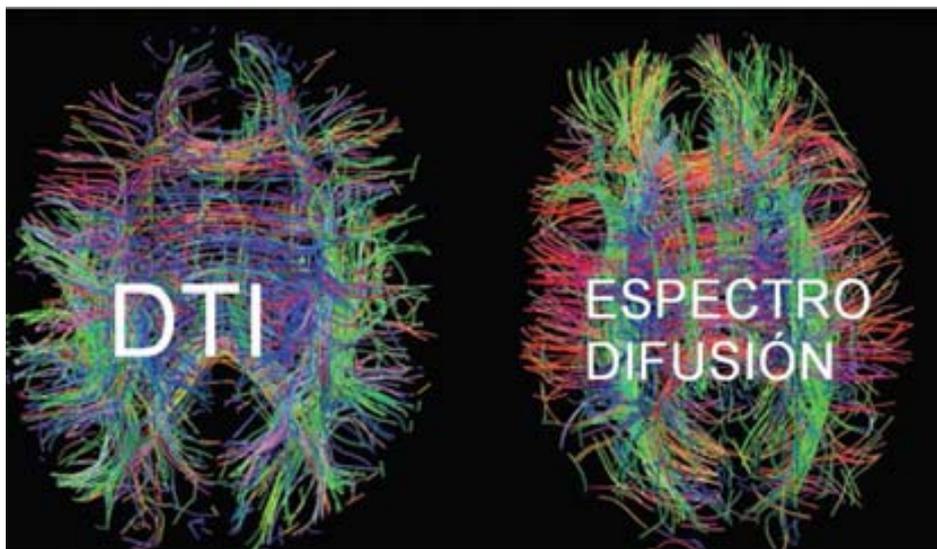


Fig.24. Comparación de tractografías a partir de secuencias DTI y espectro difusión, con una mayor resolución angular en la secuencia espectro-difusión, mayor número de fibras y mayor homogeneidad de fibras reconstruidas.

## 2.11. Conclusiones

La difusión de agua es producida por el movimiento aleatorio de las moléculas de agua debido a la energía térmica. El desplazamiento molecular representado en imágenes de RM de difusión se describe mejor al nivel de una población molecular seleccionada — por lo general, las moléculas de agua contenidas en un vóxel — mediante el cálculo de la distribución de la función o desplazamiento de densidad de probabilidad. La función de densidad de probabilidad de difusión está limitada por la estructura del tejido local, lo que dificulta el desplazamiento molecular.

La arquitectura de diferentes tejidos biológicos es heterogénea, por lo que puede haber áreas del parénquima cerebral en que los datos obtenidos en DTI pueden no ser aplicables o no proporcionar valores reales debido al cruce de fibras. Además, debe tenerse en cuenta que la imagen del espectro-difusión también está limitada por factores tales como la relación de señal-ruido y resolución espacio K y Q.

La tractografía es una técnica de visualización que puede utilizarse para extraer las líneas de máxima difusión. Estas líneas reflejan la anatomía de las trayectorias axonales. Se prevén muchas utilidades para tractografía de fibras nerviosas, desde valorar tractos al análisis de la conectividad de todo el cerebro <sup>47,48</sup>. El radiólogo debe sopesar los pros y contras de cada técnica y, dependiendo de la pregunta y el equipo disponible, elegir la más adecuada.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1 Hipótesis**

Las imágenes DTI y la tractografía cerebral permiten diferenciar las lesiones metastásicas de los glioblastomas multiformes (GBM).

### **3.2. Objetivos**

#### 3.2.1. Objetivo principal

Determinar cuales son los parámetros de la RM difusión tensor que permiten establecer el diagnóstico etiológico (diferenciador entre metástasis y GBM) de forma eficaz y estadísticamente significativa.

### 3.2.2. Objetivos secundarios

Establecer qué parámetros de la RM difusión tensor delimitan con mayor especificidad los límites de las lesiones más allá del área determinada por el realce tras la administración de contraste e.v.

Valorar si existe correlación entre la localización de la vía piramidal obtenida mediante secuencias tractográficas y la anatomía macroscópica del paciente obtenida mediante potenciales evocados, de forma que se pueda valorar la distancia entre la vía piramidal y la lesión tumoral a estudio (permitiendo así optimizar los límites de la resección quirúrgica).

.

#### **4. DIFERENCIACIÓN ENTRE GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES Y METÁSTASIS CON IMÁGENES TENSOR DIFUSIÓN**

## 4. DIFERENCIACIÓN ENTRE GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES Y METÁSTASIS CON IMÁGENES TENSOR DIFUSIÓN

### 4.1. Introducción a la observación

Los tumores malignos primarios del sistema nervioso central, como el GBM, tienden a crecer de forma infiltrativa, invadiendo los tejidos circundantes, y extendiéndose fundamentalmente a través de tractos de sustancia blanca <sup>49, 50</sup> evidenciado microscópicamente <sup>51</sup>.

Estas áreas de afectación microscópica no son visibles por secuencias convencionales de RM, ni por tomografía computarizada (TC) <sup>52,53</sup>, lo que no permite determinar la extensión real de la lesión en orden de realizar una óptima planificación del tratamiento.

Los tumores metastáticos tienden a crecer de una manera expansiva y suelen desplazar los tejidos del cerebro en lugar de invadirlos <sup>54</sup>. Tanto el GBM como las metástasis están rodeados de zonas de edema visible en imágenes potenciadas en T2. La diferencia es que en los tumores metastáticos este edema peritumoral se asume que es agua extracelular, mientras que para el GBM, este edema corresponde a fibras axonales fragmentadas junto a las células tumorales que han infiltrado el tejido cerebral <sup>55</sup>.

Se ha promulgado que las DTI podrían delinear el margen de un tumor con mayor precisión que las secuencias convencionales de RM. La DTI es capaz de detectar cambios en la sustancia blanca que rodea a los GBM que podrían pasar inadvertidos en secuencias convencionales.

La difusión anisotrópica no puede describirse en una sola medida, caracterizar la difusión en 3D o 6D es complicado <sup>56-57</sup>; la difusión y sus valores propios representan las direcciones de difusión principal y secundarias. Valorar el vector principal supone conocer el eje principal de difusión y secundarios, por tanto, el eje-trayecto de sustancia blanca.

Por eso es importante usar los vectores  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y el vector  $\lambda_3$ , además de diversas medidas de difusión, tales como anisotropía fraccional (FA), **D** (difusión media),  $q^*$  y **L**, que son generadas automáticamente:

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

$$q^* = \sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}$$

$$L = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

**D** es el valor principal sumatorio del tensor de difusión, y es también conocido como difusión media (**MD**) o **ADC**. La **FA** representa la difusión anisotrópica total (tracto real recorrido), mientras que la **MD** representa la magnitud de difusión independiente de la orientación del tejido. Otras variables, menos utilizadas en la caracterización de los tumores cerebrales son la  $q^*$  que representa la difusión anisotrópica pura y **L** la magnitud total de la difusión tensor <sup>55-57</sup>.

Numerosos estudios de investigación <sup>53-70</sup> han utilizado los parámetros de difusión, principalmente el MD-ADC y FA, que mostraron conflictos entre los valores de MD-ADC y FA para caracterizar el tipo de tumor. Se ha demostrado que la DTI puede detectar infiltración de sustancia blanca <sup>53</sup>. Lu y colaboradores <sup>69</sup> publicaron que los valores de MD y FA fueron útiles en la diferenciación de tejido sano y enfermo, en gliomas de alto grado y los tumores cerebrales metastáticos.

Observaron que la MD aumentaba y que la FA se reducía significativamente en la zona peritumoral con respecto a la sustancia blanca aparentemente normal;

además, informaron que la difusión media de las metástasis fue significativamente superior de los gliomas de alto grado, mientras que no había diferencias entre ambos tipos de tumor en cuanto a la FA. Concluyeron que la MD puede ser útil en la discriminación preoperatoria de gliomas de alto grado y tumores metastáticos, pero no su FA<sup>60</sup>.

Asimismo, Tsuchiya y colaboradores<sup>61</sup> tampoco encontraron diferencias significativas en la FA de las regiones de peritumorales no captantes en metástasis cerebrales y gliomas de alto grado<sup>62,63</sup>. En cambio, Van Westen y colaboradores<sup>64</sup> publicaron que no había diferencias significativas entre los valores de MD y FA en áreas peritumorales con cambio de la señal de T2 entre metástasis, meningiomas y gliomas de alto grado, si bien es cierto que el número de casos era bajo y que a pesar de encontrar una diferencia-tendencia en los valores de la MD, estos se superponían de forma notable entre los tres grupos tumorales.

Westen y colaboradores<sup>71</sup> sugieren que las poblaciones pequeñas y la alta varianza de los valores de FA entre regiones cerebrales contribuyeron a la falta de acuerdo entre los investigadores<sup>65, 66, 67</sup>. En general, el valor preciso de MD y FA en un ámbito clínico es un tema controvertido, y es un tema poco probable a resolverse en un futuro próximo. Sin embargo, el enfoque en estos parámetros concretos puede ser la aplicación más importante de la DTI en los de tumores cerebrales.

Pena y colaboradores<sup>68</sup> señalaron que la FA es un promedio de la difusión anisotrópica. Su valor puede cambiar en virtud de su definición como una relación entre  $q^*$  y  $L$ . Se cree que la inclusión del parámetro  $q^*$  puede ser capaz de proporcionar una imagen más completa del perfil de difusión de un tumor cerebral. Sin embargo, hay poco en la literatura sobre esta medida.

Price y colaboradores<sup>65</sup> han realizado varios estudios sobre tumores cerebrales, en la que investigaron la posible relación de los valores de **ADC-MD** y  $q^*$ . En comparación con la sustancia blanca normal, los investigadores

encontraron que no existían cambios en la **ADC** y la **q\*** en sustancia blanca desplazada (relación entre lesión/cerebro normal con una ratio de 1.03 para la **MD** y de 1.03 para **q\***) aumentándose la **ADC**(media 50%) con una reducción de la **q\*** (media del 14%), mientras en infiltración tumoral de sustancia blanca observaron un marcado incremento en **ADC-MD**(media 68%) con reducción marcada en **q\*** (media 42%).

Tras estos estudios, los investigadores <sup>65-67</sup> realizaron estudios sobre la capacidad de DTI para predecir patrones de recurrencia del tumor y fueron capaces de categorizar a sus pacientes en tres grupos de acuerdo a esos patrones <sup>66</sup>.

A pesar que han habido muchos estudios investigando el papel de DTI en imágenes de tumores cerebrales, pocos han investigado el valor de difusión anisotrópica pura (**q\***). Dado que no se sabe a priori qué parámetro es el más significativo <sup>68</sup> puede ser útil centrarse en una amplia gama de parámetros, que es la tendencia actual. Price y colaboradores <sup>65-68</sup> han investigado **MD** y **q\***, pero sus estudios se limitaron a pequeñas poblaciones. Los estudios previos han utilizado principalmente pequeñas regiones de interés, pero no valoran la totalidad del tumor o las anomalías peritumorales.

Aquellos que han utilizado grandes regiones, que cubren todo el tumor, no siempre han estudiado la región más cercana al tumor, que debe contener los pequeños tractos de sustancia blanca infiltrados. Se propuso la hipótesis de que habría difusividad inferior en la zona peritumoral alterada en secuencias T2 de GBM comparado con metástasis, que sería más evidente en las zonas más cercanas al tumor captante.

## 4.2. Material y métodos.

Este estudio se realiza de forma observacional prospectiva para pacientes sometidos a una RM del cerebro en el Hospital de Bellvitge y el Hospital Duran i Reynals entre 10 de mayo del 2009 y el 20 Junio del 2012.

Criterios de inclusión: se incluyeron sólo aquellos pacientes con estudio histológico que confirmó la presencia de GBM o metástasis.

Se incluyeron solamente pacientes que tenían secuencias de tensor de difusión realizadas en 16 direcciones. En total, 51 pacientes fueron incluidos en el estudio. De los cuales 24 correspondían a metástasis y 27 a GBM (Fig.25).

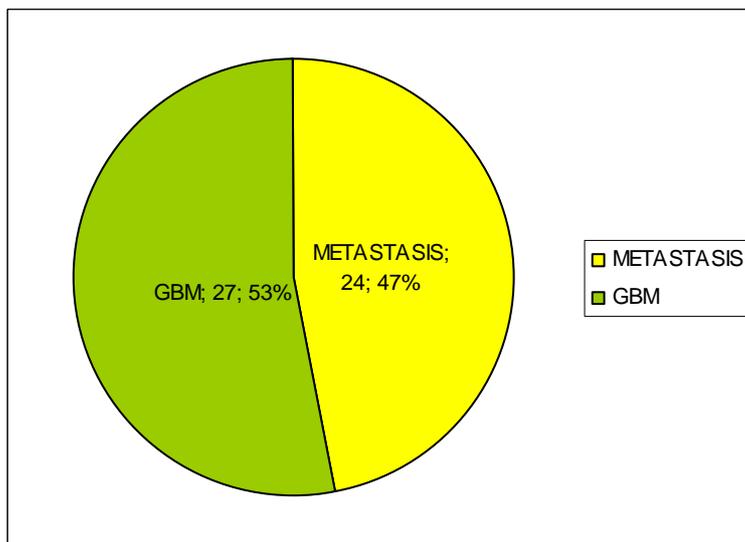


Fig. 25. Gráfico circular de distribución de los pacientes en las categorías de GBM y metástasis.

Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes sin un informe histológico concluyente o confuso-cambiante. También se excluyeron los pacientes que tenían otra cirugía de cerebro 2 años antes de la realización de la exploración.

Se excluyeron aquellas pacientes embarazadas; en las pacientes de sexo femenino en edad fértil se confirmó la ausencia de riesgo de embarazo mediante preguntas dirigidas. Se confirmó que los pacientes no llevasen prótesis metálicas móviles, implantes cocleares, marcapasos y grandes tatuajes.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Los estudios RM se realizaron en una resonancia magnética de 1.5-T de todo el cuerpo MR escáner (Gyrosan Achieva, Philips Medical Systems, Países Bajos) con una antena de 8 canales phased-array (Fig. 26)



Fig. 26. Colocación de las antenas y del paciente antes de la introducción en el tubo de resonancia magnética.

Para la realización de los estudios RM se requiere un periodo de ayunas mínimo de 4 horas. En aproximadamente 35 a 45 minutos se obtienen los cortes en los 3 ejes del espacio de ambas modalidades: imagen anatómica y funcional (espectroscopia, perfusión y DTI). En la hoja de recogida de datos se introducen las variables más importantes generadas.

Los estudios de RM fueron realizados en el intervalo de 7 días antes de la intervención para la valoración RM prequirúrgica; la valoración postquirúrgica se realizó en un máximo de 3 días (antes 72 horas) después de la intervención para evitar interpretaciones erróneas en el análisis del realce tras la administración de contraste e.v.

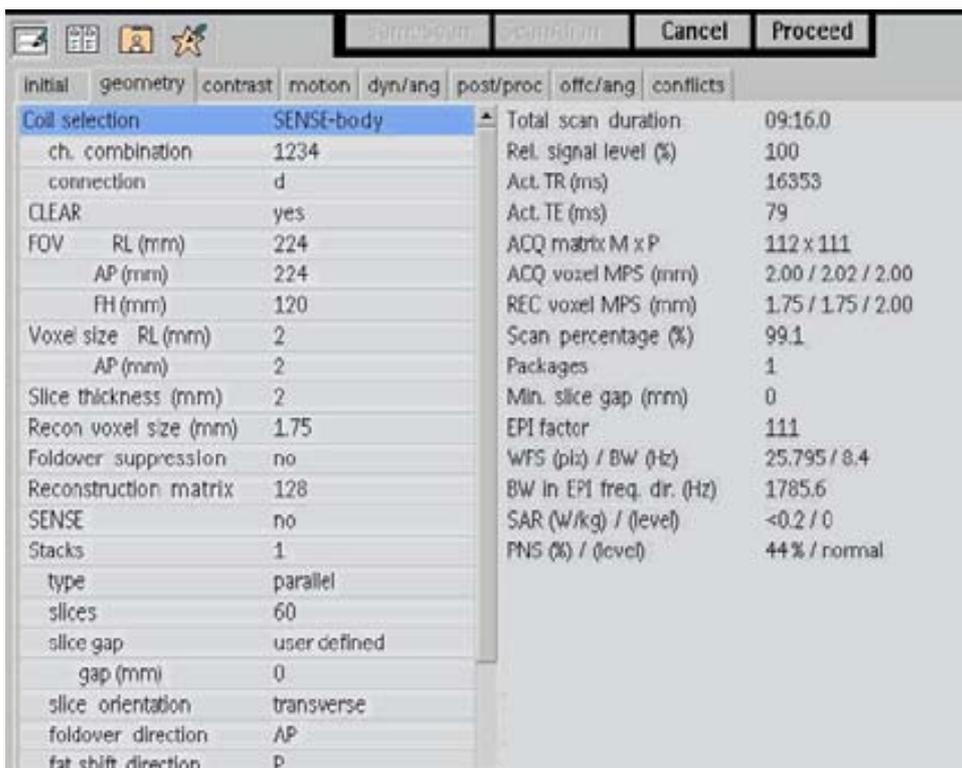
El protocolo de imagen estándar incluye:

Secuencias potenciadas en T1 sin y con la administración de gadolinio y secuencias potenciadas en T2 y FLAIR en los tres planos del espacio. Los parámetros de la secuencia T1 son de 537/15 TR /TE, para el T2 2175/20-85

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

(los dos ecos) TR /TE y para el FLAIR 7536/2000 TR /TE, field of view de 250 mm, una matriz de 256 (frecuencia de dirección) y 194 (fase de dirección), secciones de grosor de cada 5 mm y una intersección de gap de 2.5 mm.

La secuencia anisotrópica de difusión se llevó a cabo mediante una secuencia spin-echo single-shot echo-planar con unos valores de TR de 10.200 ms y TE de 103 ms, 2 adquisiciones, 16 direcciones de codificación con los vectores propios en escala de colores según codificación (cráneo-caudal = azul; antero-posterior = verde; latero-medial = rojo), los factores  $b = 0, 800 \text{ s/mm}^2$ , una matrix 256 x 256mm, 70 secciones continuas en mosaico con un grosor de corte de 2 mm, un field of view de 250 mm, tamaño de vóxel de 2x2x2 mm., con un total de tiempo de adquisición de 9:05 minutos (Fig. 27).



Parameter	Value	Parameter	Value
Coil selection	SENSE-body	Total scan duration	09:16.0
ch. combination	1234	Rel. signal level (%)	100
connection	d	Act. TR (ms)	16353
CLEAR	yes	Act. TE (ms)	79
FOV RL (mm)	224	ACQ matrix M x P	112 x 111
AP (mm)	224	ACQ voxel MPS (mm)	2.00 / 2.02 / 2.00
FH (mm)	120	REC voxel MPS (mm)	1.75 / 1.75 / 2.00
Voxel size RL (mm)	2	Scan percentage (%)	99.1
AP (mm)	2	Packages	1
Slice thickness (mm)	2	Min. slice gap (mm)	0
Recon voxel size (mm)	1.75	EPI factor	111
Foldover suppression	no	WFS (pix) / BW (Hz)	25.795 / 8.4
Reconstruction matrix	128	BW in EPI freq. dir. (Hz)	1785.6
SENSE	no	SAR (W/kg) / (level)	<0.2 / 0
Stacks	1	PNS (%) / (level)	44% / normal
type	parallel		
slices	60		
slice gap	user defined		
gap (mm)	0		
slice orientation	transverse		
foldover direction	AP		
fat shift direction	P		

Fig. 27. Diferentes valores para los valores utilizados en la adquisición de DTI.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

En todos los casos, el agente de contraste utilizado fue Gadovist® 1 mmol/ml (Gadobutrol) a razón de 0.1 ml por kilogramo del paciente, con un máximo de 8.5 ml. A partir de las secuencias DTI se generaron mapas de secuencia, FA, MD y valores propios.

Se utilizaron los mapas y valores a través del software proporcionado por Phillips en su estación de trabajo, además puntualmente se utilizaron los programas Nordicneurobal y SPM (Statistical Parametric Mapping) para generar MD,  $q^*$  y L.

Las regiones a estudio incluyeron tanto en la zona peritumoral como el área de edema peritumoral, excluyendo las zonas de necrosis y hemorragia. Todas las regiones de interés fueron seleccionadas y analizadas por un neurorradiólogo calificado y experimentado. Las regiones de edema se determinaron utilizando secuencias axiales T2 y el tumor fue determinado mediante secuencias T1 axial y coronal con contraste (Fig. 28).

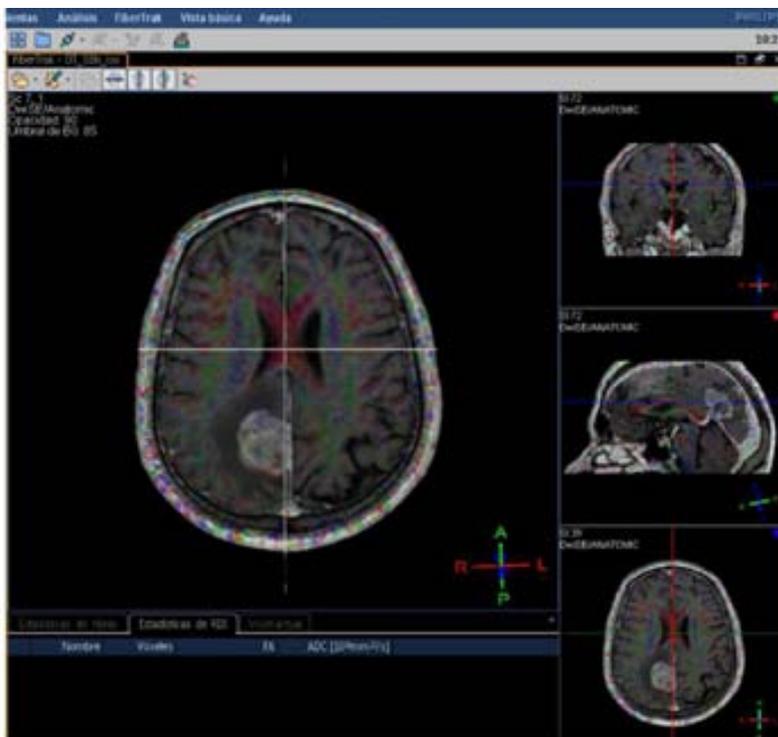


Fig. 28. Fusión en la estación de trabajo entre las imágenes T1 con contraste e imágenes representativa de fracción de anisotropía (color rojo, azul y verde), en este caso se observa una lesión expansiva intra-parenquimatosa parieto-occipital derecha hipercaptante, rodeada de una zona más hipointensa valorada como edema circundante.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Todas las imágenes y las regiones de interés fueron correlacionadas con una secuencia potenciada en difusión ( $b = 0$  y  $800 \text{ s/mm}^2$ ), y los resultados fueron inspeccionados visualmente. Las regiones de interés, fueron superpuestas con secuencias de difusión, T2 o T1 con contraste, delimitando el margen edematoso inmediatamente adyacente al tumor (Fig. 29)

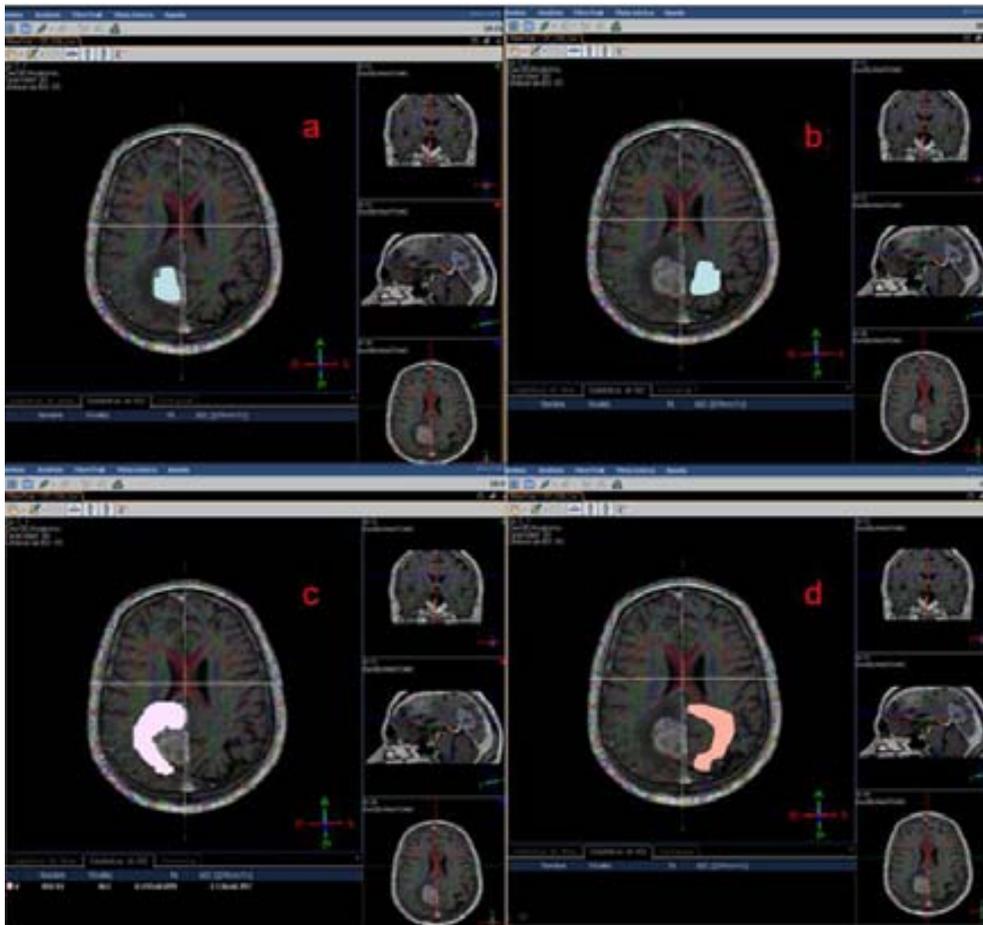


Fig.29. La región de interés, fue fusionado con secuencias T1 con contraste y representación en colores de fracción de anisotropía. Recogiendo los valores de la zona hipercaptante tumoral (a), imagen especular de porción hipercaptante en hemisferio contra lateral (b) delimitando el margen edematoso inmediatamente adyacente al tumor (c) y la imagen especular de este último (d).

Se colocaron las mediciones en la sustancia blanca peritumoral adyacente al tejido con edema, eliminándose las regiones de tejido edematoso inmediatamente adyacente a región tumoral, además de otras zonas no parenquimatosas como el líquido cefalorraquídeo, meninges, hueso y sistema ventricular.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Se reprodujeron en el lado contra lateral imágenes en espejo. También se intentó evitar las regiones de sustancia gris (córtex). Todos los datos se analizaron con pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas, mediante la versión 15.0 de SPSS y la versión 12.1 del STATA. Los ratios se generaron dividiendo el valor del hemisferio ipsilateral con el contra lateral.

Se realizó un T- test de valores apareados para comparar las medias de los valores entre el lado afecto y los valores recogidos en sustancia blanca contralateral sana, y un T-test de valores no apareados para comparar los valores entre metástasis y GBM.

El nivel de significación considerado fue de  $p < 0.05$ . Cuando este valor fue positivo, se consideró importante realizar curvas ROC. El área bajo la curva ROC fue considerado como aceptable si era  $> 0.75$  y óptima si  $> 0.90$ .

### 4.3. Resultados:

51 pacientes fueron incluidos en el estudio: 24 presentaban metástasis y 27 GBM.

En Tabla 1 se resumen los detalles de los pacientes incluidos

<i>SEXO</i>	<i>EDAD</i>	<i>LOCALIZACION</i>	<i>MXT VS GBM</i>	<i>METAS.TIPO</i>
MUJER	32	OCCIPITAL IZQUIERDA	GBM	
MUJER	35	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	38	FRONTAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	39	FRONTAL IZQUIERDA	GBM	
MUJER	39	PARIETAL IZQUIERDA	METASTASIS	MAMA
MUJER	42	FRONTAL IZQUIERDA	METASTASIS	TIROIDES
MUJER	42	PARIETAL IZQUIERDA	METASTASIS	MAMA
VARON	43	FRONTAL DERECHA	GBM	
VARON	45	PARIETAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	48	OCCIPITAL DERECHA	GBM	
VARON	48	PARIETAL DERECHA	GBM	
MUJER	49	FRONTAL DERECHA	METASTASIS	MAMA
MUJER	49	OCCIPITAL DERECHA	METASTASIS	MELANOMA
MUJER	51	PARIETAL DERECHA	GBM	
VARON	53	FRONTAL IQUIERDA	GBM	
VARON	53	TEMPORAL DERECHA	GBM	
MUJER	53	OCCIPITAL IZQUIERDA	METASTASIS	MELANOMA
MUJER	54	PARIETAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	55	FRONTAL DERECHA	METASTASIS	PULMON

Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

VARON	55	OCCIPITAL DERECHA	METASTASIS	COLON
MUJER	55	FRONTAL IZQUIERDA	METASTASIS	MAMA
MUJER	55	PARIETAL DERECHA	METASTASIS	MAMA
VARON	56	FRONTAL DERECHA	GBM	
MUJER	56	FRONTAL IZQUIERDA	METASTASIS	MAMA
MUJER	56	FRONTAL IZQUIERDA	METASTASIS	COLON
MUJER	57	PARIETAL DERECHO	GBM	
VARON	59	FRONTAL DERECHA	METASTASIS	PULMON
VARON	59	FRONTAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	59	OCCIPITAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	59	PARIETAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	59	TEMPORAL DERECHA	GBM	
MUJER	59	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	60	OCCIPITAL IZQUIERDA	METASTASIS	PULMON
MUJER	61	FRONTAL DERECHA	METASTASIS	FARINGEO
MUJER	61	FRONTAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	62	FRONTAL IZQUIERDA	METASTASIS	ESOFAGO
MUJER	62	FRONTAL IZQUIERDA	GBM	
MUJER	64	PARIETAL IZQUIERDA	METASTASIS	PULMON
VARON	66	FRONTAL DERECHA	METASTASIS	PULMON
VARON	66	PARIETAL DERECHA	METASTASIS	COLON
VARON	66	OCCIPITAL IZQUIERDA	GBM	
MUJER	67	FRONTAL DERECHA	GBM	
MUJER	67	FRONTAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	68	PARIETAL DERECHA	METASTASIS	PULMON
VARON	69	FRONTAL DERECHA	METASTASIS	COLON

VARON	69	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	72	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	73	PARIETAL IZQUIERDA	GBM	
VARON	74	PARIETAL IZQUIERDA	METASTASIS	MELANOMA
VARON	76	PARIETAL DERECHA	METASTASIS	PULMON
VARON	80	FRONTAL IZQUIERDA	METASTASIS	PULMON

Tabla 1. En la columna de la izquierda se muestra sexo de paciente, segunda columna se muestra la edad del paciente en el momento de realizar el estudio, la columna central la localización principal, la siguiente columna muestra el diagnóstico anatomopatológico y la columna de la derecha muestra en caso de ser metástasis el origen de la misma.

La distribución topográfica de las lesiones fue: 22 lesiones frontales, 15 lesiones parietales, 8 lesiones occipitales y 6 temporales (Fig. 30). 29 pacientes eran varones (56.8%) y 22 mujeres (43.2%), de los cuales 17 varones de los 29 resultaron GBM (33.3% del total de pacientes), y 12 de los 29 varones fueron metástasis (23.5% del total de pacientes), 10 mujeres de las 22 fueron GBM (19.6%) y 12 mujeres fueron metástasis (23.5% del total de pacientes) (Fig.31).

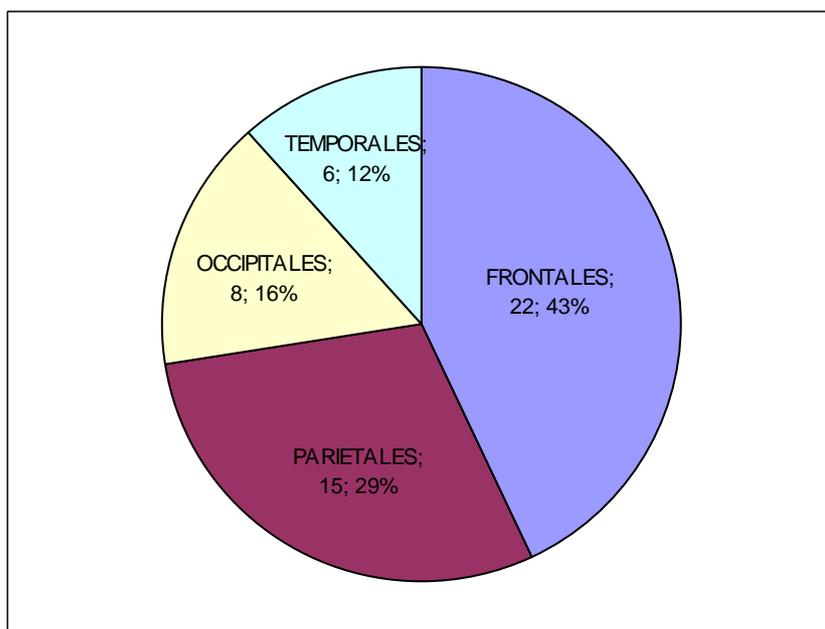


Fig. 30. Distribución de los pacientes según la localización topográfica de las lesiones.

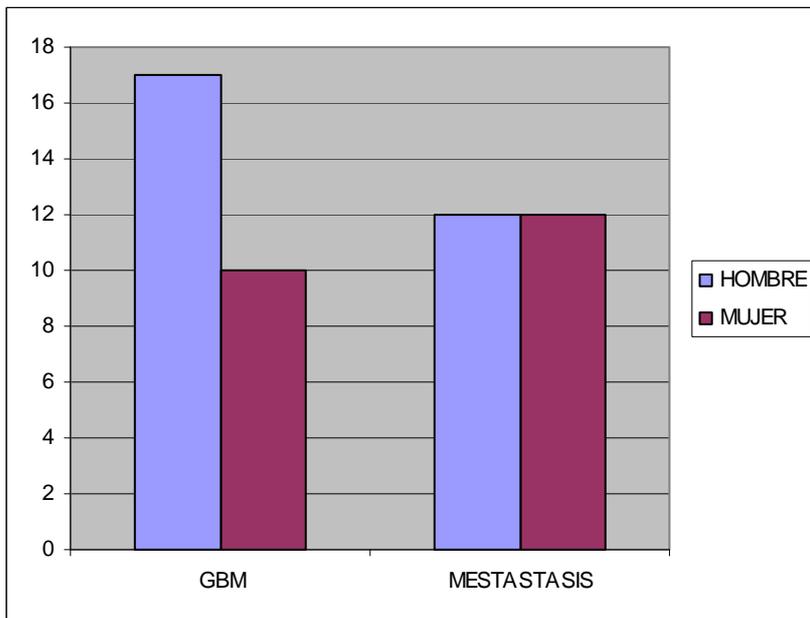


Fig. 31. El gráfico de barras muestra el número de pacientes agrupado por sexo y por patología.

Los resultados de los valores DTI medios se muestran en la Tabla 2.

			APECTO	DV ST	CONTRAL.	DV ST	S. CONTR.	COMP. GRUP
<b>CAPTANTE</b>	<i>MD</i>	GBM	0,81	0,16	0,53	0,06	< 0,001	P= 0,049
		MESTATASIS	0,94	0,17	0,54	0,05		
	<i>q*</i>	GBM	0,36	0,06	0,42	0,04	P=0,381	< 0,001
		METASTASIS	0,48	0,08	0,43	0,05		
	<i>L</i>	GBM	1,43	0,15	1,08	0,09	< 0,001	P= 0,294
		METASTASIS	1,46	0,21	1,13	0,19		
	<i>FA</i>	GBM	0,3	0,04	0,52	0,05	< 0,001	< 0,001
		METASTASIS	0,43	0,07	0,54	0,05		
<b>PERICAPTA.</b>	<i>MD</i>	GBM	0,84	0,16	0,53	0,05	< 0,001	P=0,345
		MESTATASIS	0,86	0,16	0,54	0,06		
	<i>q*</i>	GBM	0,39	0,03	0,42	0,04	P=0,013	P=0,033
		METASTASIS	0,42	0,08	0,43	0,05		
	<i>L</i>	GBM	1,53	0,17	1,12	0,08	< 0,001	P=0,021
		METASTASIS	1,62	0,14	1,08	0,11		
	<i>FA</i>	GBM	0,33	0,03	0,51	0,05	< 0,001	P=0,693
		METASTASIS	0,32	0,05	0,51	0,04		

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Tabla 2. Resumen de los diferentes valores de MD,  $q^*$  L y FA tanto en zona hipercaptante tumoral como zona de edema adyacente, además de su imagen especular en lado contra lateral, las unidades utilizadas son  $\text{mm}^2/\text{s}$ ., con las respectivas desviaciones estándar. A la derecha de la tabla se muestran las significaciones en la comparación entre lado afecto y el lado no afecto y las significaciones estadísticas para cada resultado entre metástasis y GBM.

Los valores recogidos de MD,  $q^*$ , L y FA codificados por tipo de tumor (metástasis y GBM) se muestran en el siguiente boxplot (Fig. 32)

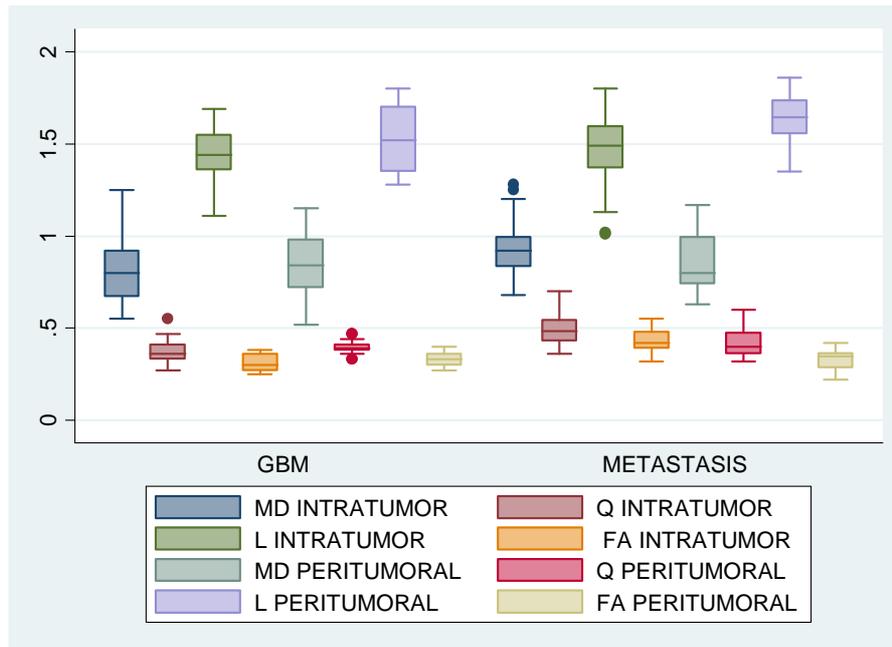


Fig. 32. Representación en boxplot de valores recogidos, correspondientes a MD,  $q^*$ , L y FA codificados entre metástasis y GBM.

4.3.1. Comparación con lado contra lateral.

A continuación se comparan a través de un T-test de datos apareados los valores de **MD**, **q\***, **L** y **FA en** el lado afecto respecto al lado contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P < 0.001$  entre valores medios **MD** entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 33).

```
. ttest MDINTRATUMOR == CONTRAMDIRTRA
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
MDINTRA	51	.8721569	.0259374	.1809454	.8212651	.9230486
C-DINTRA	51	.5455294	.0084937	.0606572	.5264693	.5605895
diff	51	.3266275	.0263997	.1885314	.2756021	.3816528

mean(diff) = mean(MDIRATUMOR - CONTRAMDIRTRA)      t = 12.4482  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50  
 Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000      Pr(|T| > |t|) = 0.0000      Pr(T > t) = 0.0000

Fig. 33. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de MD entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P < 0.001$  entre valores medios **MD** de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en el hemisferio contra lateral (Fig. 34).

```
. ttest MDPERITUMORAL == CONTRAMDPERI
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
MDPERI-L	51	.8541174	.0225357	.140937	.8088534	.8993819
CO-DPERI	51	.5398039	.0084644	.060448	.5228026	.5568052
diff	51	.3143137	.0240694	.171747	.2660091	.3626183

mean(diff) = mean(MDPERITUMORAL - CONTRAMDPERI)      t = 13.0695  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50  
 Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000      Pr(|T| > |t|) = 0.0000      Pr(T > t) = 0.0000

Fig. 34. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de MD de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados no muestran diferencia significativa  $P=0.382$  entre valores medios  $q^*$  entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 35).

```
. ttest QINTRATUMOR == CONTRQINTRAT
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
QINTRA-R	51	.4280392	.0137465	.0981839	.4004245	.4556539
CONTRAQ-T	51	.4323529	.0065833	.0470144	.4191299	.445576
diff	51	-.0043137	.0143274	.1023102	-.0530912	.0244637

mean(diff) = mean(QINTRATUMOR - CONTRQINTRAT)      t = -0.3011  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50

Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 0.3823      Pr(|T| > |t|) = 0.7646      Pr(T > t) = 0.6177

Fig. 35. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de  $q^*$  entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P=0.0137$  entre valores medios  $q^*$  de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 36).

```
. ttest QPERITUMORAL == CONTRAQPERI
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
QPEDIT-L	51	.4096039	.0084273	.0601827	.3928773	.4267306
CO-QPEDI	51	.4337266	.0072218	.0515737	.4192202	.4482308
diff	51	-.0239216	.0105276	.0751819	-.0450668	-.0027763

mean(diff) = mean(QPERITUMORAL - CONTRAQPERI)      t = -2.2723  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50

Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 0.0137      Pr(|T| > |t|) = 0.0274      Pr(T > t) = 0.9863

Fig. 36. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de  $q^*$  de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P < 0.001$  entre valores medios **L** entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 37).

```
. ttest LINTRATUMOR == CONTRALINTRA
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
LINTRA-R	51	1.450500	.0257033	.1835583	1.398962	1.502215
C-LINTRA	51	1.108627	.0207128	.1475192	1.067025	1.15023
diff	51	.341873	.0326695	.2333068	.2763422	.4075794

mean(diff) = mean(LINTRATUMOR - CONTRALINTRA)      t = 10.4673  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50  
 Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000      Pr(|T| > |t|) = 0.0000      Pr(T > t) = 0.0000

Fig. 37. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de **L** entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P < 0.001$  entre valores medios **L** de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 38).

```
. ttest LPERITUMORAL == CONTRALPERITUM
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
LPERIT-L	51	1.57451	.0233546	.1667851	1.527601	1.621419
CONTRA-M	51	1.093333	.0124889	.0891889	1.068249	1.118418
diff	51	.4811765	.0261738	.1869187	.4286047	.5337482

mean(diff) = mean(LPERITUMORAL - CONTRALPERITUM)      t = 18.3659  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50  
 Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000      Pr(|T| > |t|) = 0.0000      Pr(T > t) = 0.0000

Fig. 38. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de **L** de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P < 0.001$  entre valores medios **FA** entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 39).

```
. ttest FAINTRATUMOR == CONTRAFAINTRA
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
FAINTR-R	51	.3656863	.0114078	.0814679	.3427731	.3885995
C-AINTRA	51	.5170588	.0069072	.0493272	.5031853	.5309323
diff	51	-.1513726	.0138139	.0986513	-.1791187	-.1236264

mean(diff) = mean(FAINTRATUMOR - CONTRAFAINTRA)      t = -10.9500  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50

Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 0.0000      Pr(|T| > |t|) = 0.0000      Pr(T > t) = 1.0000

Fig. 39. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de FA entre lado afecto en la porción hipercaptante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

El T-test para valores apareados muestran diferencia significativa  $P < 0.001$  entre valores medios **FA** de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral (Fig. 40).

```
. ttest FAPERITUMORAL == CONTRAPERIFA
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
FAPERI-L	51	.3286275	.0064839	.0463042	.3156042	.3416507
CONTR~FA	51	.517451	.007073	.0505111	.5032445	.5316575
diff	51	-.1888235	.0091293	.0651965	-.2071604	-.1704867

mean(diff) = mean(FAPERITUMORAL - CONTRAPERIFA)      t = -20.6831  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 50

Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 0.0000      Pr(|T| > |t|) = 0.0000      Pr(T > t) = 1.0000

Fig. 40. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos apareados para valores medios de FA de sustancia blanca alterada adyacente a zona captante y la imagen en espejo en hemisferio contra lateral.

#### 4.3.2. Resultados de MD

Los rangos de valores de **MD** en la porción **hipercaptante** muestran un valor medio de 0.94 con una desviación estándar de 0.16 para las metástasis y un valor medio de 0.81 con una desviación estándar de 0.17 para los GBM (Fig. 41 y Fig. 42); la diferencia entre ambos grupos es significativa al utilizar un T-test para variancias no apareadas con un valor **de P <0.01(0.0049)**. Siendo la diferencia media de -0.1281 (valor GBM- metástasis) con unos intervalos de diferencia entre -0.2238 y -0.3246 (Fig. 42).

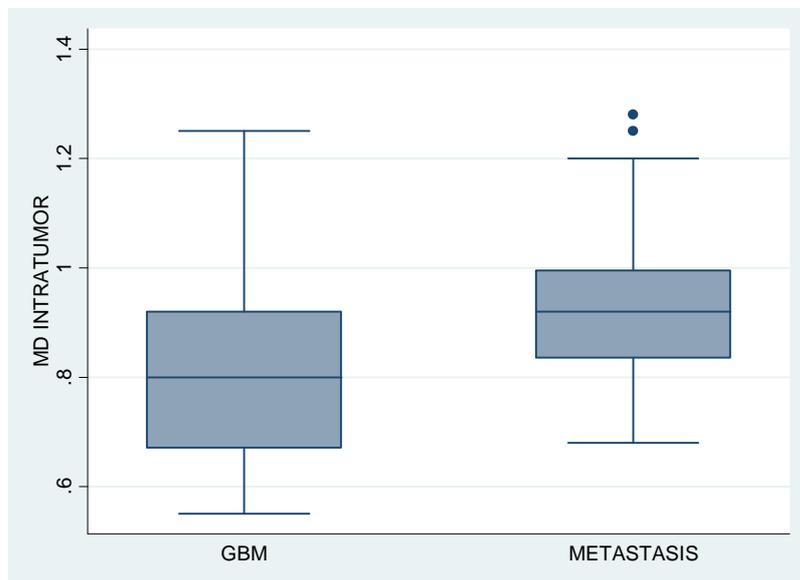


Fig. 41. Representación en boxplot de valores correspondientes a MD en porción hipercaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.



## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

```

Two-sample t test with unequal variances

```

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
GBM	27	.8455556	.031525	.1638088	.7807549	.9103562
METASTAS	24	.86375	.0327806	.1605916	.7959381	.9315619
combined	51	.8541176	.0225357	.160937	.8088534	.8993819
diff		-.0181944	.0454796		-.1096125	.0732236

```

diff = mean(GBM) - mean(METASTAS)          t = -0.4001
Ho: diff = 0                               Satterthwaite's degrees of freedom = 48.5105

Ha: diff < 0                               Ha: diff != 0                               Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.3454                         Pr(|T| > |t|) = 0.6909                         Pr(T > t) = 0.6546

```

Fig. 44. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos no apareados para valores medios de MD de zona pericaptante codificados en metástasis y GBM.

#### 4.3.3. Resultados de $q^*$

Los rangos de valores de  $q^*$  en la porción **hipercaptante** (Fig. 45) muestran un valor medio de 0.49 con una desviación estándar de 0.017 para las metástasis y un valor de 0.36 con una desviación estándar de 0.011 para los GBM. La diferencia entre ambos grupos es significativa al utilizar un T-test para variancias no apareadas con un valor **de P <0.001**. Siendo la diferencia media de -0.1296 (valor GBM- metástasis) con unos intervalos de diferencia entre -0.1723 y -0.0869 (Fig. 46).

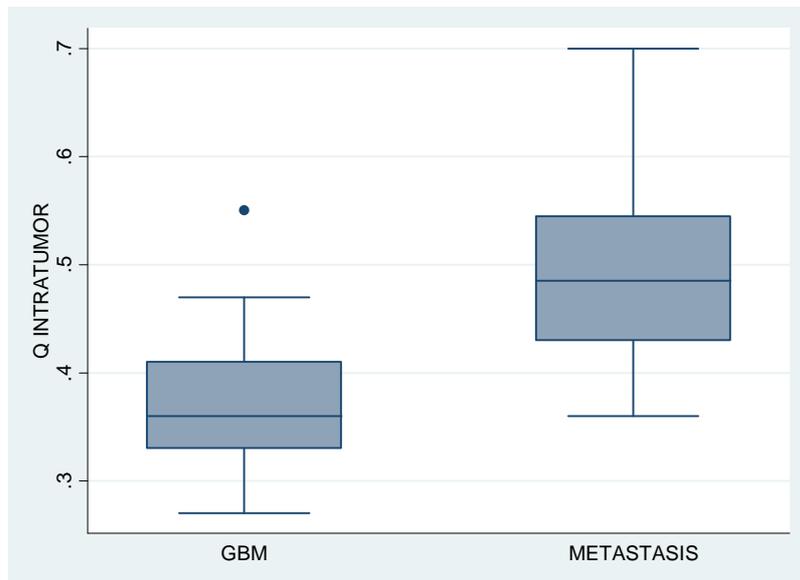


Fig.45. Representación en boxplot de valores correspondientes a  $q^*$  en porción pericaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.

```

. ttest QINTRATUMOR, by(TIPOPUMOR) unequal

Two-sample t test with unequal variances

```

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
GBM	27	.367037	.011945	.0620679	.3424038	.3915903
METASTAS	24	.4966667	.0174629	.0855502	.460542	.5327914
combined	51	.4280392	.0137485	.0981839	.4004245	.4556539
diff		-.1296296	.0211574		-.1723416	-.0869176

```

diff = mean(GBM) - mean(METASTAS)          t = -6.1269
Ho: diff = 0                               Satterthwaite's degrees of freedom = 41.5176

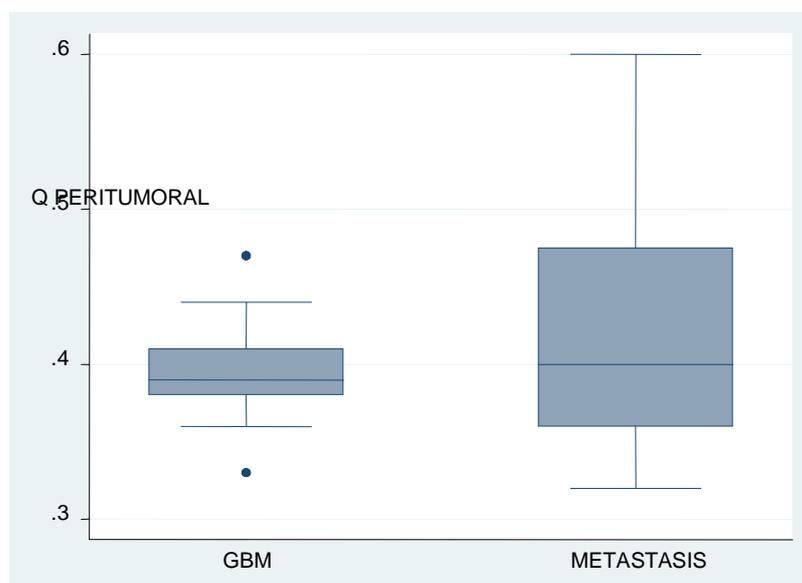
Ha: diff < 0                               Ha: diff != 0                               Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.0000                          Pr(|T| > |t|) = 0.0000                          Pr(T > t) = 1.0000

```

Fig.46. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos no apareados para valores medios de  $q^*$  de zona captante codificados en metástasis y GBM.

Los rangos de valores de  $q^*$  en la porción **peritumoral** (Fig. 47) muestra un valor medio de 0.42 con una desviación estándar de 0.15 para las metástasis y un valor de 0.39 con una desviación estándar de 0.06 en los GBM; la diferencia entre ambos grupos no fue significativa al utilizar un T-test para variancias apareadas con un valor de **P =0.033**.

Si bien esta diferencia no fue significativa, sí observamos una clara tendencia a la diferencia. Siendo la diferencia media de -0.326 (valor GBM- metástasis) con unos intervalos de diferencia entre -0.6761 y 0.002 (Fig. 48).





#### 4.3.4. Resultados de L.

Los rangos de valores de  $L^*$  en la porción **hipercaptante** (Fig. 49) muestran un valor medio de 1.46 con una desviación estándar de 0.04 para las metástasis y un valor de 1.43 con una desviación estándar de 0.29 para los GBM; la diferencia entre ambos grupos no significativa al utilizar un T-test para variancias no apareadas con un valor **de P =0.29**. Siendo la diferencia media de -0.028 (valor GBM- metástasis) con unos intervalos de diferencia entre -0.1354 y 0.07784 (Fig. 50).

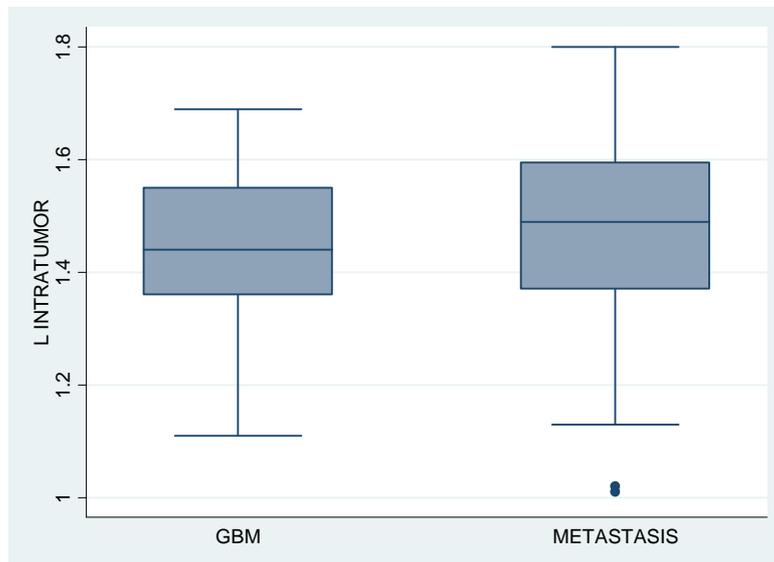


Fig.49. Representación en boxplot de valores correspondientes a L en porción pericaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.







Los rangos de valores de **FA** en la porción **peritumoral** (Fig. 55) muestran un valor medio de 0.325 con una desviación estándar de 0.011 para las metástasis y un valor de 0.33 con una desviación estándar de 0.006 en los GBM; la diferencia entre ambos grupos no fue significativa al utilizar un T-test para variancias no apareadas con un valor de **P =0.693**. Siendo la diferencia media de -0.0685 (valor GBM- metástasis) con unos intervalos de diferencia entre -0.0204 y 0.034 (Fig. 56).

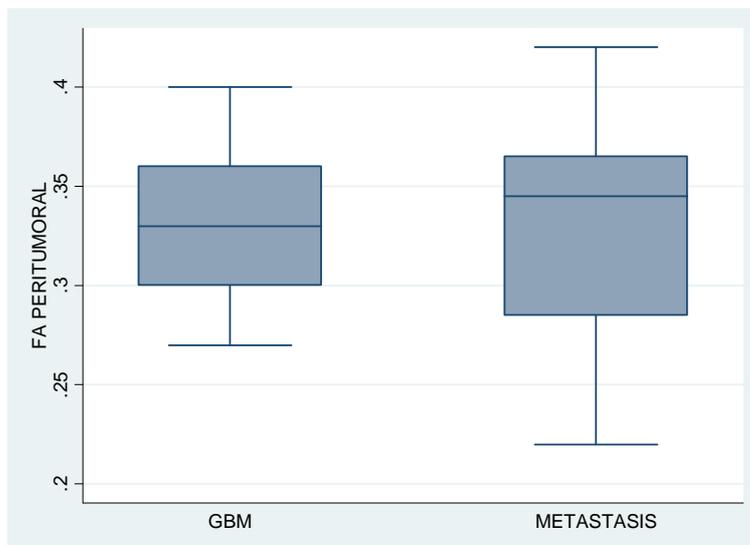


Fig.55. Representación en boxplot de valores correspondientes a FA en porción pericaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.

```

Ha: diff < 0          Ha: diff != 0          Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.0216    Pr(|T| > |t|) = 0.0431    Pr(T > t) = 0.9784

. ttest FAPERITUMORAL, by(TIPOTUMOR) unequal

Two-sample t test with unequal variances

```

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
GBM	27	.3318519	.0066031	.0343105	.3182791	.3454246
METASTAS	24	.325	.0117338	.0574835	.3007269	.3492731
combined	51	.3286275	.0064839	.0463042	.3156042	.3416507
diff		.0068519	.0134641		-.0204384	.0341421

```

diff = mean(GBM) - mean(METASTAS)          t = 0.5089
Ho: diff = 0          Satterthwaite's degrees of freedom = 36.6246

Ha: diff < 0          Ha: diff != 0          Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.6931    Pr(|T| > |t|) = 0.6139    Pr(T > t) = 0.3069

```

Fig.56. Resultado en el programa estadístico STATA a partir del T-test de datos no apareados para valores medios de FA de zona pericaptante codificados en metástasis y GBM.

#### 4.3.6. Resumen de resultados.

Los rangos de los valores de **FA** y **q\*** muestran una diferencia significativa  $P < 0.0001$  en las valoraciones intratumorales de zonas hipercaptantes entre metástasis y GBM. Los valores se muestran en el siguiente boxplot (Fig. 57).

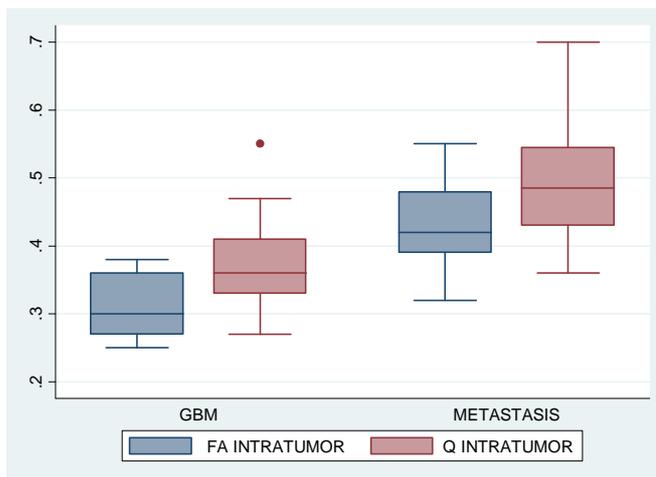


Fig.57. Representación en boxplot de valores correspondientes a FA y q\* en porción hipercaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.

Aunque en menor grado, existen diferencias significativas en los valores de **MD** en la zona hipercaptante tumoral con un valor de  $P < 0.001$  ( $P=0.0049$ ). Los valores se muestran en el siguiente boxplot (Fig. 58).

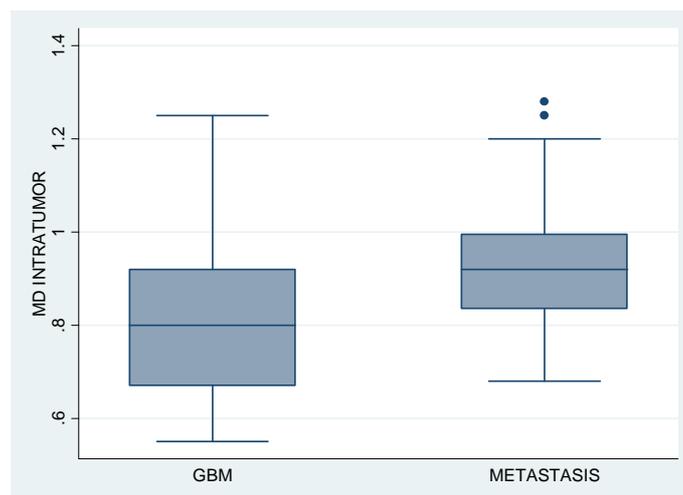


Fig.58. Representación en boxplot de valores correspondientes a MD en porción hipercaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.

Los valores de  $q^*$  seleccionados fuera de la zona hipercaptante muestran un valor de significación de  $P=0.0331$ . Si bien el valor podría ser controvertido sí es estadísticamente significativo ya que muestra una clara diferencia de valores entre las metástasis y los GBM. Lo mismo sucede entre los valores de  $L$  fuera de la zona hipercaptante con valores de significación de  $P=0.021$  que muestran una tendencia, los valores se muestran en el siguiente boxplot (Fig. 59).

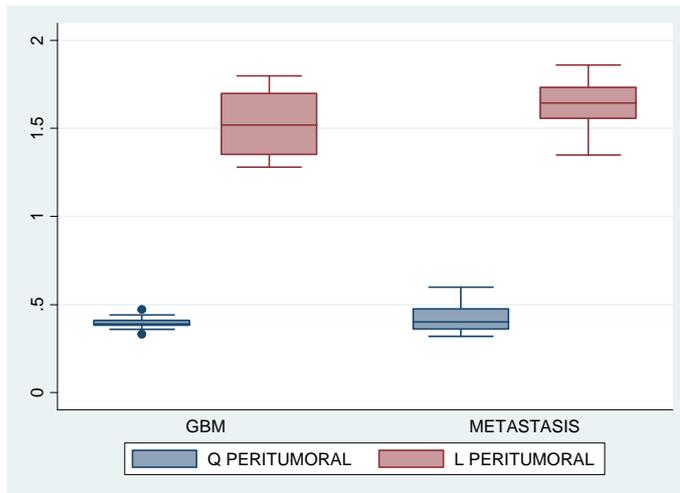


Fig.59. Representación en boxplot de valores correspondientes a  $q^*$  y  $L$  en porción pericaptante tumoral, codificados en metástasis y GBM.

No se observan diferencias significativas entre los valores de  $MD$  (valor de  $P=0.34$ ), y  $FA$  (valor  $P=0.963$ ) de la zona fuera de la porción hipercaptante tumoral, tampoco se observan diferencia significativas en el valor de  $L$  intratumoralmente (valor de  $P=0.294$ ). Los valores se muestran en siguiente boxplot (Fig. 60).

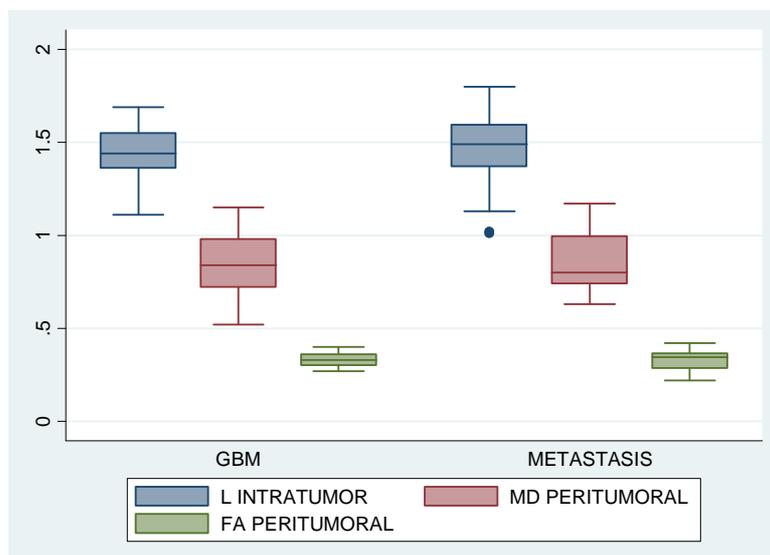


Fig.60. Representación en boxplot de valores correspondientes a  $MD$  y  $FA$  en porción pericaptante tumoral, valor de  $L$  en porción hipercaptante, codificados en metástasis y GBM.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Destaca la alteración significativa en los valores de **MD**, **L** y **FA** en el hemisferio ipsilateral en comparación con la misma región del cerebro en el hemisferio contra lateral con  $P < .001$  (tumor bruto captante y edema peritumoral).

La diferencia en valor medio de la  $q^*$  determinada en zonas de captación con respecto a hemisferio cerebral no afecto, no fue significativa; los valores de  $q^*$  que se obtuvieron fueron de  $P = 0.381$ . Sí existe diferencia en el valor medio de  $q^*$  del lado afecto con respecto al contra lateral con un valor  $P = 0.013$ , aunque no tanta potencia estadística como en los obtenidos en los valores medios de **MD**, **L** y **FA**.

#### 4.4. Curvas ROC.

Se realizaron análisis de curva ROC para valores medios de **MD**, **L**, **q\*** y de **FA** en las zonas hipercaptantes y en la zona de alteración de señal que rodea a dichas lesiones. Se presentan además los valores de sensibilidad y especificidad para los diferentes valores de corte, en los grupos que los que el área bajo la curva fue significativa. El área bajo la curva ROC fue considerado como bueno si  $>0.75$  y muy bueno si  $>0.90$ .

#### 4.4.1. Curvas ROC de MD.

Se muestra la curva ROC de los valores de **MD** tanto para metástasis y para GBM en la zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.7168. Si bien no muestra significación sí muestra tendencia (Fig. 61).

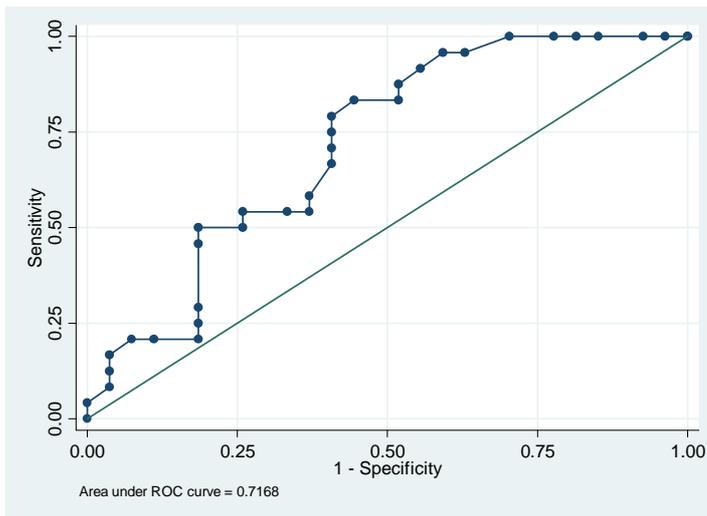


Fig.61. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a MD en porción hipercaptante.

Se muestra la curva ROC de los valores de **MD** tanto para metástasis y para GBM en la zona de edema adyacente a zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.5278 (Fig. 62). Los valores no son adecuados para correlación de correcta sensibilidad y especificidad.

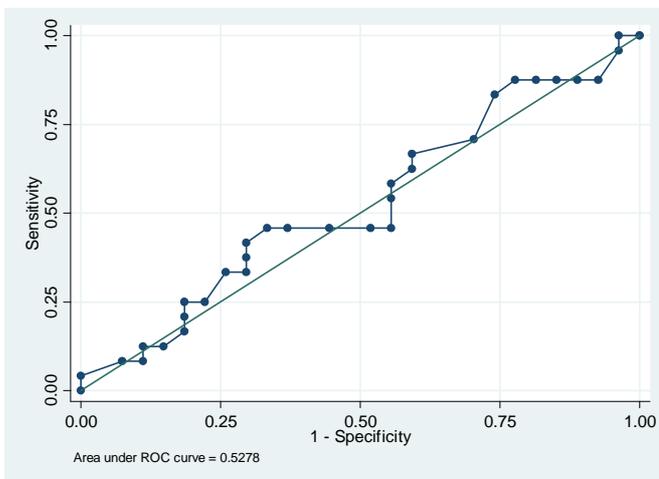


Fig.62. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a MD en porción pericaptante.

4.4.2. Curvas ROC de  $q^*$

Se muestra la curva ROC de los valores de  $q^*$  tanto para metástasis y para GBM en la zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.9074 (Fig. 63).

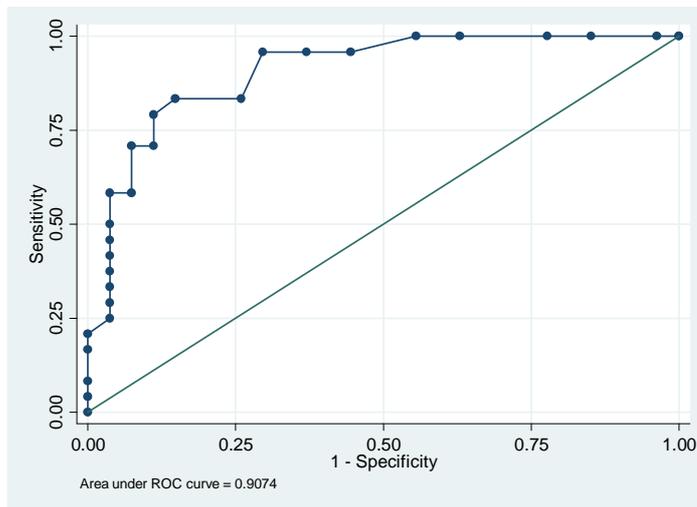


Fig.63. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a  $q^*$  en porción hipercaptante.

Se muestra en la tabla a continuación la sensibilidad y especificidad para los diferentes valores (Tabla 3). Destaca el corte de entre los valores 0.43 y 0.44, con una correcta clasificación de los valores en el 84%, con una sensibilidad de del 83.3 % y una especificidad del 85.1%.

Detailed report of sensitivity and specificity

Outpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
{ >= .27 }	100.00%	0.00%	47.06%	1.0000	0.0000
{ >= .29 }	100.00%	3.70%	49.02%	1.0385	0.0000
{ >= .31 }	100.00%	14.81%	54.90%	1.1733	0.0000
{ >= .33 }	100.00%	22.22%	58.82%	1.2857	0.0000
{ >= .35 }	100.00%	37.04%	66.47%	1.5882	0.0000
{ >= .36 }	100.00%	44.44%	70.59%	1.8000	0.0000
{ >= .38 }	95.83%	55.56%	74.51%	2.1562	0.0780
{ >= .39 }	95.83%	52.96%	70.43%	2.5875	0.0662
{ >= .4 }	95.83%	70.37%	82.30%	3.2344	0.0592
{ >= .41 }	83.33%	74.07%	78.43%	3.2143	0.2250
{ >= .42 }	83.33%	85.19%	84.31%	5.6250	0.1957
{ >= .43 }	79.17%	88.89%	84.31%	7.1250	0.2344
{ >= .44 }	70.83%	88.89%	80.59%	6.3750	0.3281
{ >= .45 }	70.83%	92.59%	82.35%	9.5625	0.3150
{ >= .47 }	58.33%	92.59%	76.47%	7.8750	0.4500
{ >= .48 }	58.33%	96.30%	78.43%	18.7500	0.4327
{ >= .49 }	50.00%	96.30%	74.51%	13.5000	0.5192
{ >= .5 }	45.83%	96.30%	72.55%	12.3750	0.5625
{ >= .51 }	41.67%	96.30%	70.59%	11.2500	0.6058
{ >= .52 }	37.50%	96.30%	68.63%	10.1250	0.6490
{ >= .53 }	33.33%	96.30%	66.67%	9.0000	0.6923
{ >= .54 }	29.17%	96.30%	64.71%	7.8750	0.7356
{ >= .55 }	25.00%	96.30%	62.75%	6.7500	0.7788
{ >= .58 }	20.83%	100.00%	62.75%		0.7917
{ >= .6 }	16.67%	100.00%	60.78%		0.8333
{ >= .65 }	8.33%	100.00%	56.86%		0.9167
{ >= .7 }	4.17%	100.00%	54.90%		0.9583

Tabla 3. La columna de la derecha muestra los valores de corte del valor de  $q^*$  en porción hipercaptante para correcta clasificación, con las sensibilidades y especificidades descritas en la siguientes columnas y la correcta clasificación en los valores propuestos.

Se muestra la curva ROC de los valores de  $q^*$  tanto para metástasis y para GBM en la zona de edema adyacente a zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.5741 (Fig. 64). Los valores no son adecuados para correlación de correcta sensibilidad y especificidad.

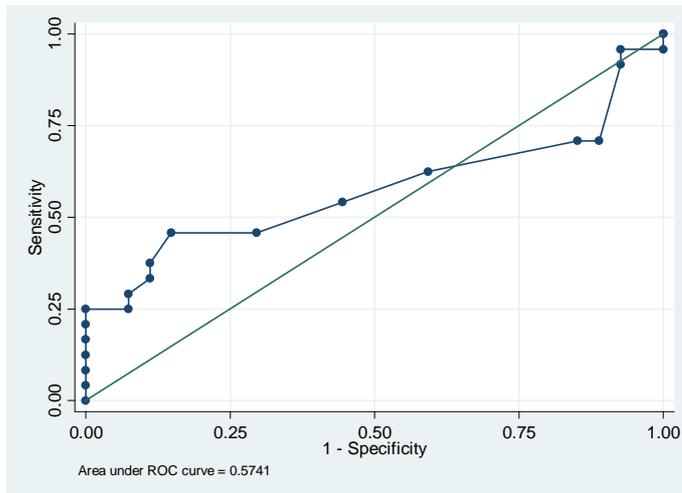


Fig.64. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a  $q^*$  en porción pericaptante.

#### 4.4.3. Curvas ROC de L

Se muestra la curva ROC de los valores de **L** tanto para metástasis y para GBM en la zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.5818 (Fig. 65). Los valores no son adecuados para correlación de correcta sensibilidad y especificidad.

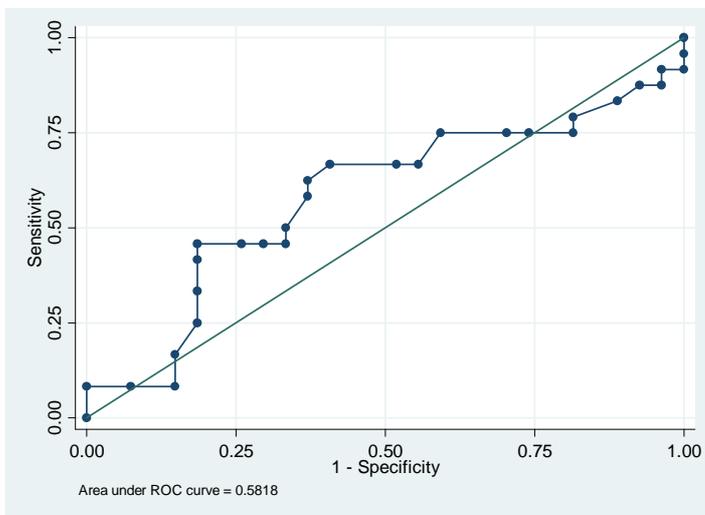


Fig.65. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a L en porción hipercaptante.

Se muestra la curva ROC de los valores de **L** tanto para metástasis y para GBM en la zona de edema adyacente a zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.6404 (Fig. 66). Los valores no son adecuados para correlación de correcta sensibilidad y especificidad.

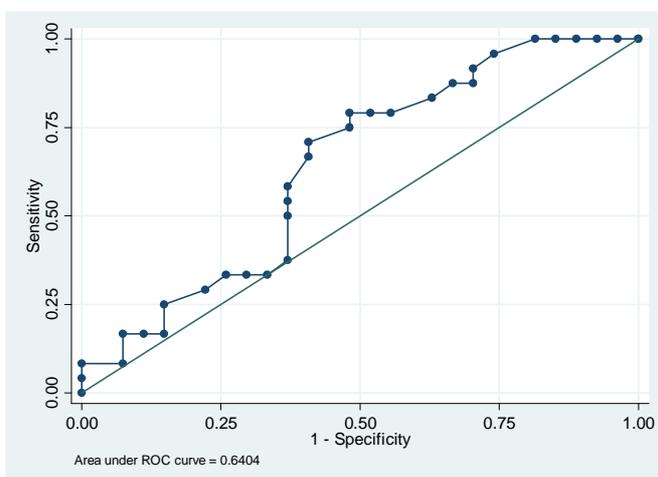


Fig.66. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a L en porción pericaptante.

#### 4.4.4. Curvas ROC de FA

Se muestra la curva ROC de los valores de **FA** tanto para metástasis y para GBM en la zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.9606 (Fig. 67), valorada como de muy buena calidad.

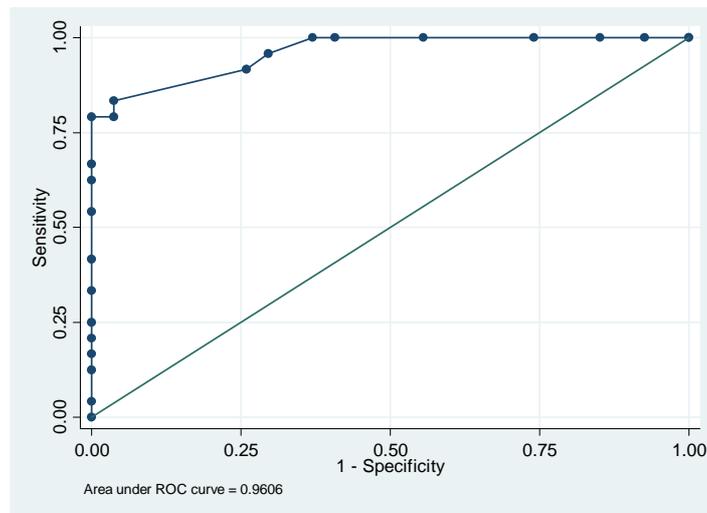


Fig.67. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a FA en porción hipercaptante.

Se muestra en la tabla a continuación la sensibilidad y especificidad para los diferentes valores de FA en porción hipercaptante. Destaca el punto de corte para el valor de 0.37 con una correcta clasificación de los valores en el 90.2 %, con una sensibilidad de 83.33% y una especificidad del 96.30%.

Detailed report of sensitivity and specificity

Outpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
( >= .25 )	100.00%	0.00%	47.06%	1.0000	
( >= .26 )	100.00%	7.41%	50.98%	1.0800	0.0000
( >= .27 )	100.00%	14.81%	54.90%	1.1739	0.0000
( >= .28 )	100.00%	22.22%	58.82%	1.3800	0.0000
( >= .29 )	100.00%	29.63%	62.74%	1.6000	0.0000
( >= .3 )	100.00%	37.04%	66.66%	1.8445	0.0000
( >= .31 )	100.00%	44.44%	70.58%	2.1000	0.0000
( >= .32 )	100.00%	51.85%	74.50%	2.3750	0.0000
( >= .33 )	95.83%	59.26%	78.42%	2.6700	0.0590
( >= .34 )	91.67%	66.67%	82.34%	2.9800	0.1125
( >= .35 )	87.50%	74.07%	86.26%	3.3057	0.1731
( >= .36 )	83.33%	81.48%	90.18%	3.6500	0.2163
( >= .37 )	79.17%	88.89%	94.10%	4.0000	0.2083
( >= .38 )	75.00%	96.30%	98.02%	4.3636	0.3333
( >= .39 )	70.83%	100.00%	100.00%	4.7500	0.3750
( >= .4 )	66.67%	100.00%	100.00%	5.1667	0.4583
( >= .41 )	62.50%	100.00%	100.00%	5.6000	0.5833
( >= .42 )	58.33%	100.00%	100.00%	6.0500	0.6667
( >= .43 )	54.17%	100.00%	100.00%	6.5000	0.7500
( >= .44 )	50.00%	100.00%	100.00%	7.0000	0.7917
( >= .45 )	45.83%	100.00%	100.00%	7.5000	0.8333
( >= .46 )	41.67%	100.00%	100.00%	8.0000	0.8750
( >= .47 )	37.50%	100.00%	100.00%	8.5000	0.9583
( >= .48 )	33.33%	100.00%	100.00%	9.0000	1.0000
( >= .49 )	29.17%	100.00%	100.00%	9.5000	
( >= .5 )	25.00%	100.00%	100.00%	10.0000	
( >= .51 )	20.83%	100.00%	100.00%	10.5000	
( >= .52 )	16.67%	100.00%	100.00%	11.0000	
( >= .53 )	12.50%	100.00%	100.00%	11.5000	
( >= .54 )	8.33%	100.00%	100.00%	12.0000	
( >= .55 )	4.17%	100.00%	100.00%	12.5000	
( >= .56 )	0.00%	100.00%	100.00%	13.0000	

Tabla 4. La columna de la derecha muestra los valores de corte del valor de FA en porción hipercaptante para correcta clasificación, con las sensibilidades y especificidades descritas en la siguientes columnas y la correcta clasificación en los valores propuestos.

Se muestra la curva ROC de los valores de **FA** tanto para metástasis y para GBM en la zona de edema adyacente a zona hipercaptante, con resultado un área bajo la curva de 0.5093 (Fig. 68). Los valores no son adecuados para correlación de correcta sensibilidad y especificidad.

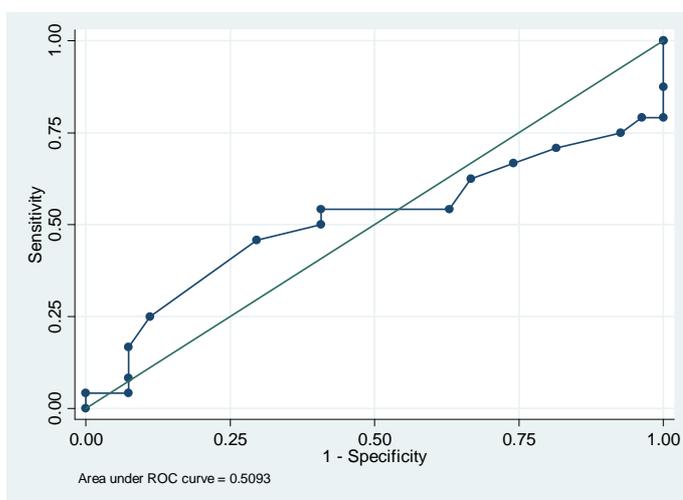


Fig.68. Representación en formato curvas ROC de los valores correspondientes a FA en porción pericaptante.

#### 4.5 Casos ilustrativos.

##### Caso 1.

Paciente varón de 60 años con antecedentes de alteraciones visuales de 2 semanas de evolución, acude al Departamento de Urgencias con alteraciones motoras 3/5 en extremidad inferior derecha de 3 días de evolución.

Se realiza una TC observándose una lesión expansiva occipital izquierda con centro necrótico quístico. Se solicita estudio de RM que confirma la lesión expansiva; además la vía motora se encuentra desplazada anteriormente y fuera de la zona de edema (Fig. 69).

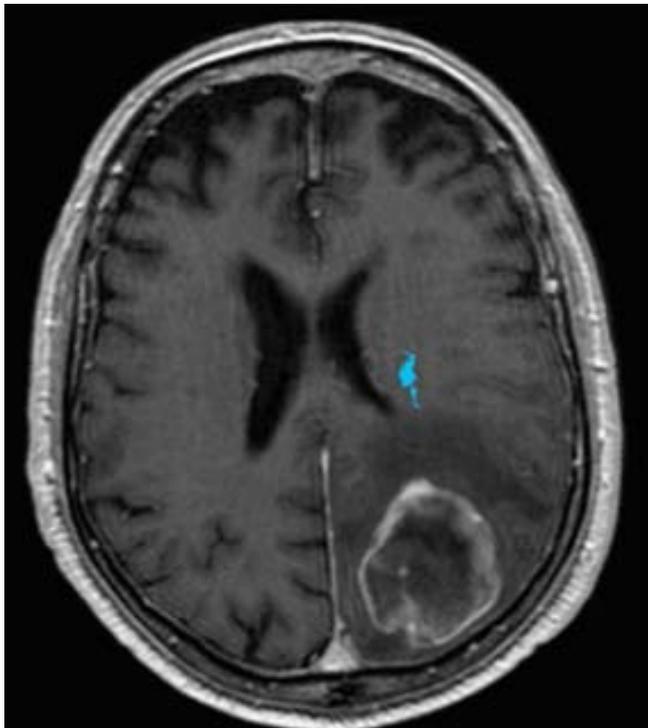


Fig. 69. Imagen T1 axial con contraste fusionada con tractografía de la vía motora (azul) que muestra una lesión expansiva hipercaptante occipital izquierda, con edema circundante, y un centro necrótico quístico.

Las mediciones en porción hipercaptante (Fig. 70.a) muestran un valor de  $q^*$  de 0.54 (sospechoso de GBM < 0.43), y un valor de FA de 0.43 (sospechoso de GBM < 0.37), llama la atención un valor MD de 0.95 (valores medios de MD para GBM 0.81 y para metástasis de 0.94) más cercanas a metástasis que a GBM.

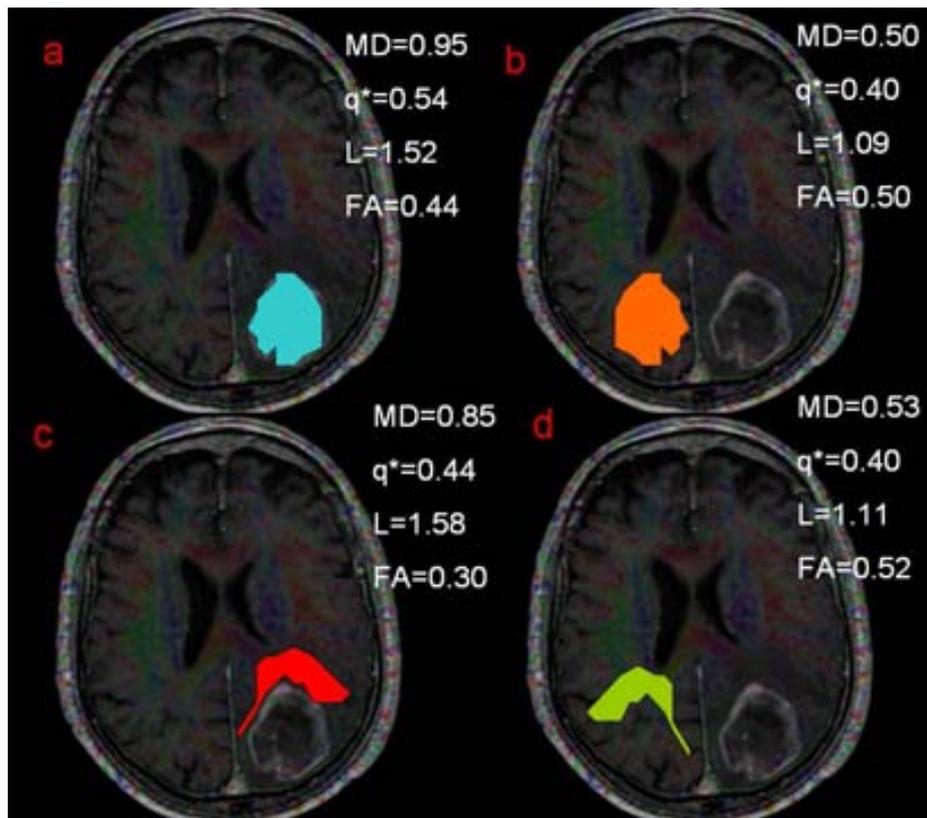


Fig.70. La región de interés, fue fusionado con secuencias T1 con contraste y representación en colores de fracción de anisotropía. Recogiendo los valores de la zona hipercaptante tumoral (a), imagen especular de porción hipercaptante en hemisferio contra lateral (b) delimitando el margen edematoso inmediatamente adyacente al tumor (c) y la imagen especular de este último (d).

En la zona de pericaptación (Fig. 70c) encontramos unos valores  $q^*$  de 0.44 (valores medios de  $q^*$  peritumoral para GBM 0.39 y para metástasis de 0.42); en nuestro caso, estos valores están más cercanos a metástasis que a GBM; un valor de L de 1.58 (valores medios de L peritumoral para GBM de 1.53 y para metástasis de 1.62). En nuestro caso problema no podemos decantarnos, debido a estar en un intervalo medio entre ambos valores.

Nuestro estudio es observacional (sin resultados a la hora de realizar la obtención de valores) por lo que no interferimos en los protocolos de nuestro centro. Se le realizó un estudio de extensión por Tomografía por emisión de positrones (PET), confirmando la lesión hipermetabólica craneal occipital izquierda (Fig.71), además de una lesión hipermetabólica parenquimatosa pulmonar derecha (Fig. 72) confirmada posteriormente con biopsia como neoplasia de pulmón.

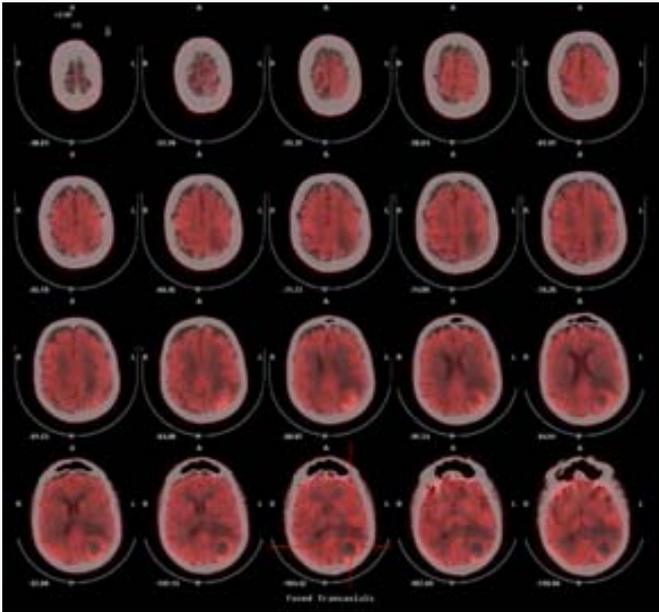


Fig.71. Imagen de PET craneal que muestra una lesión hipermetabólica occipital izquierda.

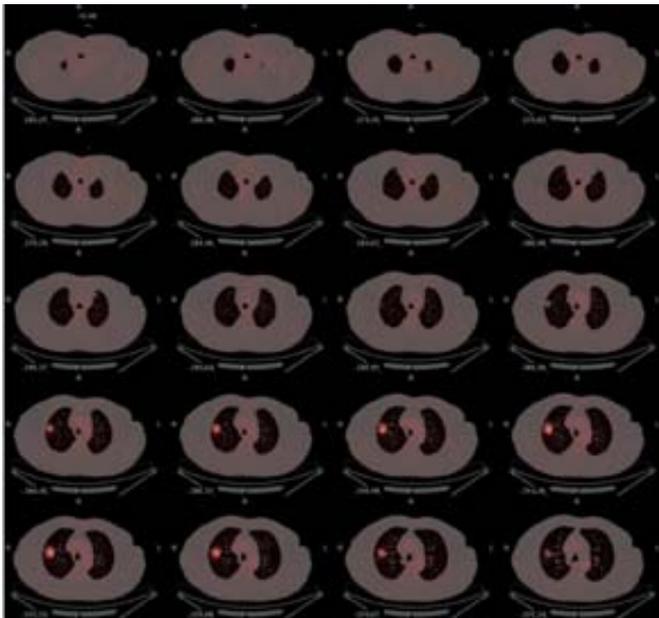


Fig.72. Imagen de PET pulmonar e muestra una lesión hipermetabólica parenquimatosa pulmonar derecha.

## Caso 2.

Mujer de 61 años que acude al Departamento de Urgencias por crisis comiciales. La familia comenta que en los últimos meses se ha comportado de forma extraña, con comportamientos no propios de su persona.

Se realiza una TC observándose una lesión expansiva frontal izquierda con desplazamiento de la línea media hacia el lado derecho. Se solicita estudio RM prequirúrgico (Fig. 73), confirmando la lesión expansiva, de aproximadamente 52x 51 mm (APxLL), hiperintensa en T2 con zonas hipointensas lineales, destaca además la alteración de señal a distancia de sustancia blanca parieto-occipital izquierda en secuencias T2.

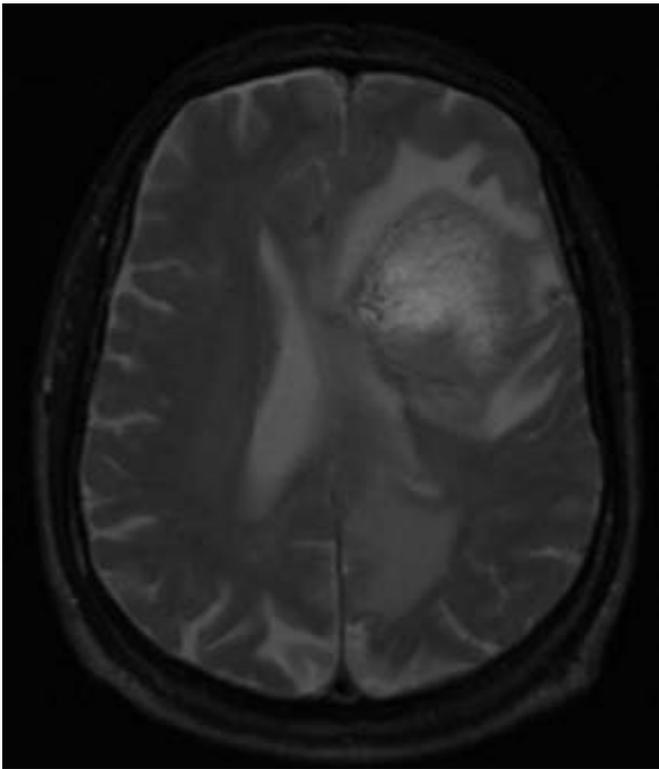


Fig. 73. Imagen T2 axial que muestra una lesión expansiva de partes blandas frontal izquierda, con edema circundante en la práctica totalidad del hemisferio cerebral izquierdo.

Las mediciones en porción hipercaptante (Fig. 74a) muestra un valor de  $q^*$  de 0.33 (sospechoso de GBM si es menor 0.43), y un valor de FA de 0.28 (sospechoso de GBM si es menor de 0.37), también el valor MD de 0.85 (media de MD para GBM 0.81 y para metástasis de 0.94) próximos a la media de los GBM.

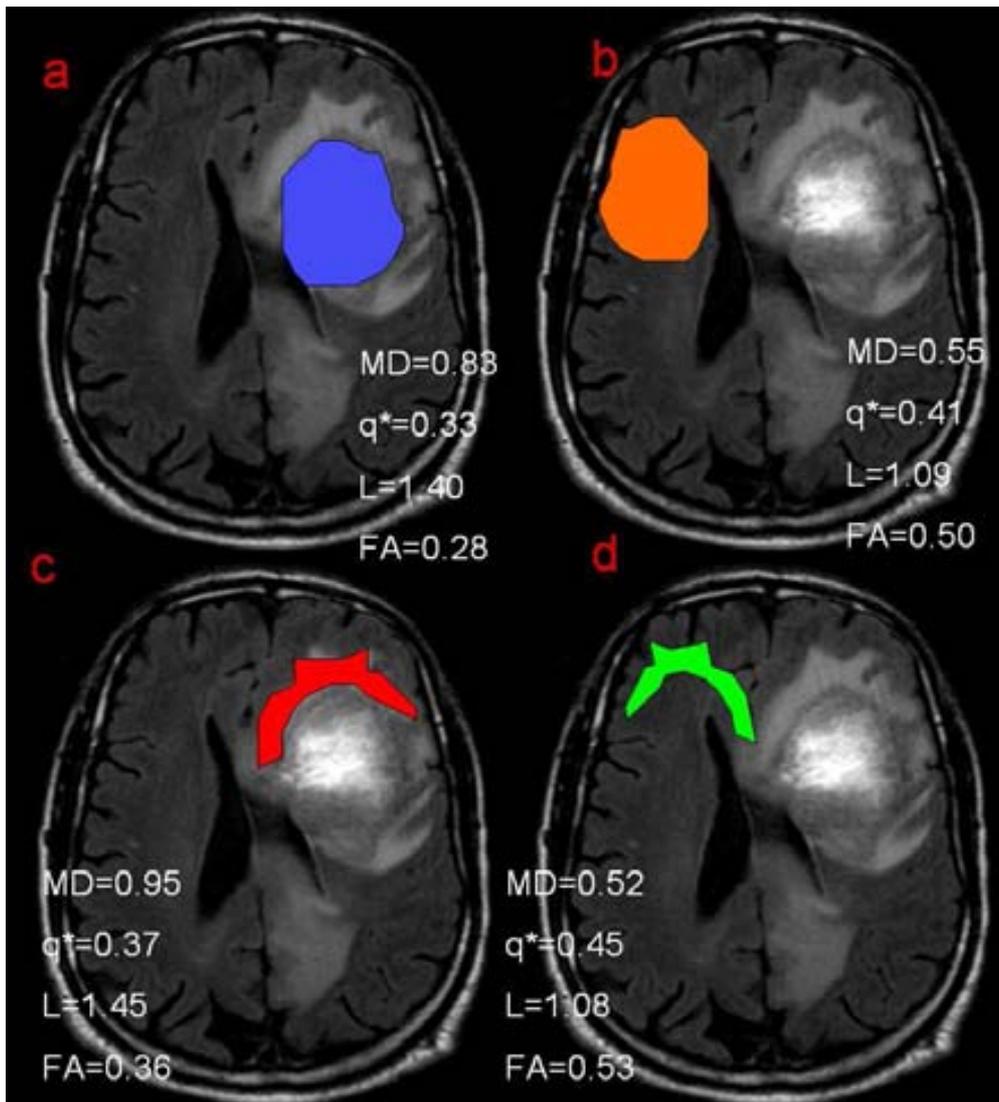


Fig.74. La región de interés fue estudiada con secuencias tractográfica con base anatómica de secuencias FLAIR. Recogiendo los valores de la zona hipercaptante tumoral (a), imagen espejular de porción hipercaptante en hemisferio contra lateral (b), delimitando el margen edematoso inmediatamente adyacente al tumor (c) y la imagen espejular de este último (d).

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

En la zona de pericaptación (Fig. 74c) encontramos unos valores  $q^*$  de 0.37 (valores medios de  $q^*$  peritumoral para GBM 0.39 y para metástasis de 0.42) dichos valores de nuestro caso son más cercanos a GBM; un valor de L de 1.45 (valores medios de L peritumoral para GBM de 1.53 y para metástasis de 1.62) más cercanos a también a GBM.

Nuestro estudio es observacional (sin resultados a la hora de realizar la obtención de valores) por lo que no interferimos en los protocolos de nuestro centro: se llevó a cabo un estudio de extensión siendo negativo y se realizó una resección completa de la porción hipercaptante (Fig. 75), siendo el resultado del estudio histológico de GBM.

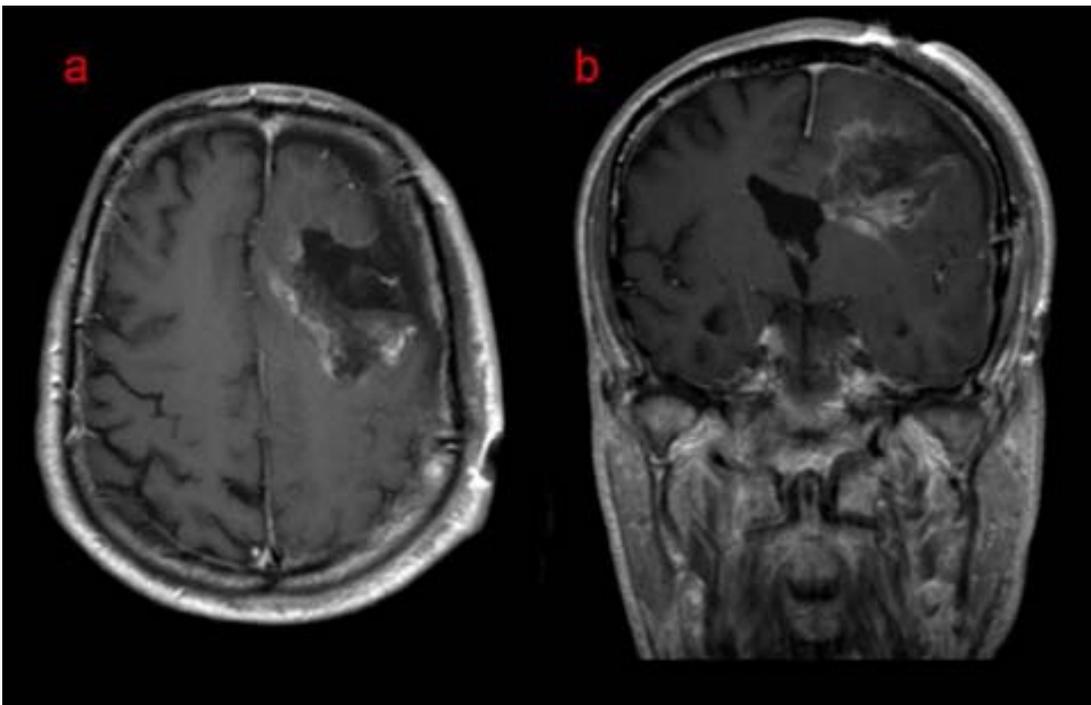


Fig. 75 Imágenes T1 postcontraste de estudio postquirúrgico en plano axial (a) y plano coronal con una resección completa de la porción hipercaptante inicial; las imágenes hiperintensas en T1 en lecho quirúrgico corresponden a cambios propios de la cirugía (restos hemáticos y zonas fibrocicatriciales).

### Caso 3.

Mujer de 57 años con hemianopsia de 4 meses de evolución, en el momento de la exploración presenta déficit motor en mano izquierda. En la TC de estudio ambulatorio se observa una lesión expansiva de difícil valoración entre territorio frontal y parietal derecho de aproximadamente 45x40 mm (LLxAP), se remite a nuestro centro para valoración por neurocirugía.

Se realiza un estudio de RM, donde se localiza una lesión hipercaptante de parietal derecha, con una porción necrótico quística en su porción más lateral y una lesión de partes blandas más medial, la espectroscopia evidenciaba la presencia de una lesión agresiva (Fig. 76).

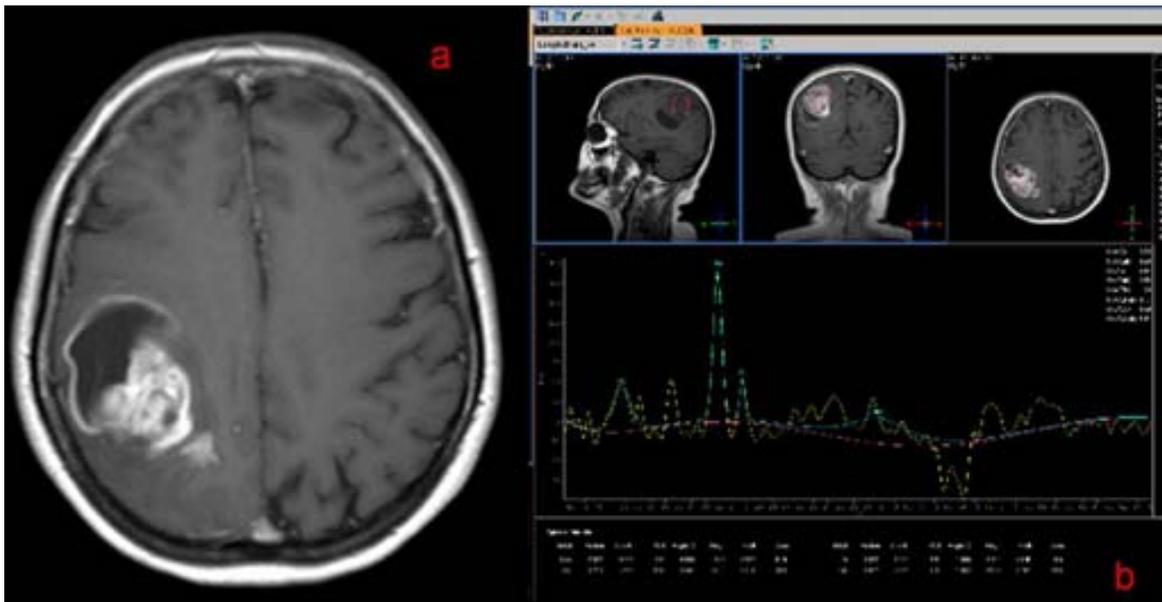


Fig. 76 La imagen **a** corresponde a una secuencia axial T1 postcontraste, mostrando una lesión expansiva parietal derecha que parece obliterar surcos adyacentes y leve desplazamiento de la línea media. La imagen **b** corresponde a una espectroscopia.

La secuencia tractográfica confirma que se trata de una lesión expansiva parietal derecha (Fig. 77a) que desplaza la vía motora anterior y medialmente; esta transcurre por zonas de alteración de señal en T2 fuera de la captación de contraste. Destaca el edema vasogénico que oblitera surcos adyacentes (Fig. 77b).

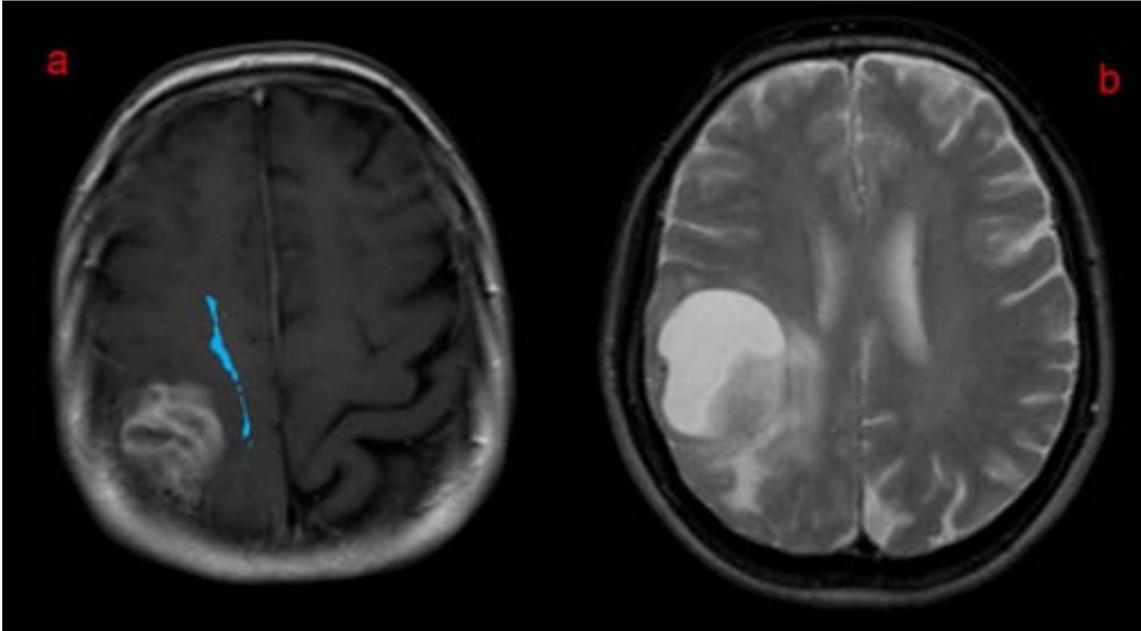


Fig. 77 La imagen **a** corresponde a una secuencia axial T1 postcontraste fusionada con secuencia tractográfica de la vía piramidal que aparece desplazada anterior y medialmente. La imagen **b** corresponde a una secuencia axial T2 donde se observa la zona de edema circundante.

Las mediciones en porción hipercaptante (Fig. 78a) muestra un valor de  $q^*$  de 0.35 (sospechoso de GBM si es menor 0.43), y un valor de FA de 0.33 (sospechoso de GBM si es menor de 0.37), también el valor MD de 0.81 (media de MD para GBM 0.81 y para metástasis de 0.94) está alejado de valores de metástasis.

En la zona de pericaptación (Fig. 78c) encontramos unos valores  $q^*$  de 0.38 (valores medios de  $q^*$  peritumoral para GBM 0.39 y para metástasis de 0.42) dichos valores del caso problema están bastante alejados del valor medio de las metástasis; un valor peritumoral de L de 1.55 (valores medios de L peritumoral para GBM de 1.53 y para metástasis de 1.62) aquí el valor está entre el valor medio de ambas opciones.

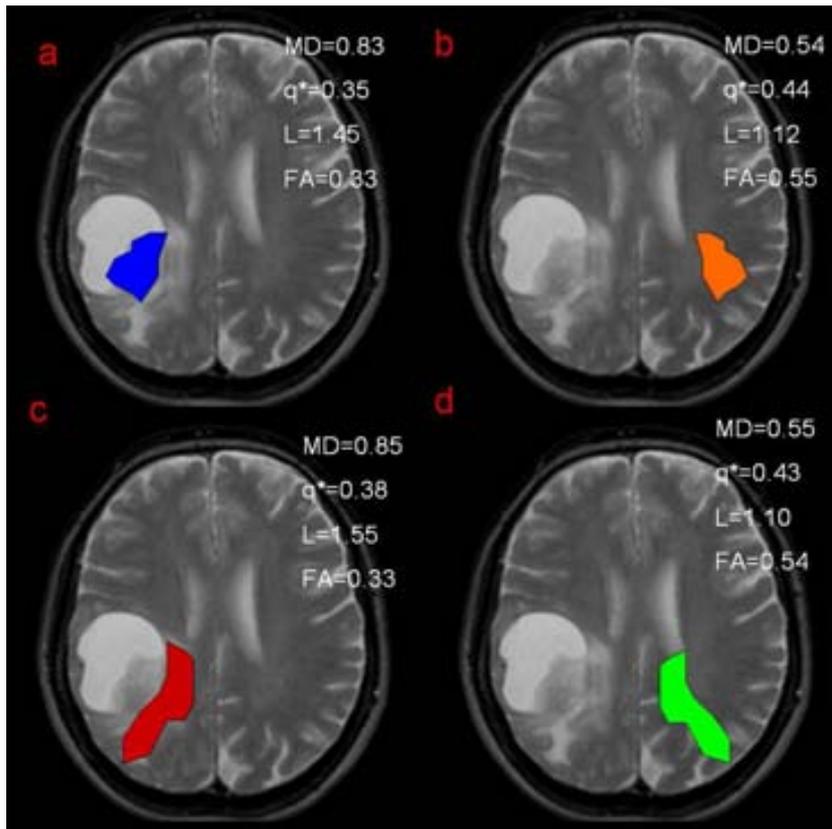


Fig.78. La región de interés, fue estudiada con secuencias tractográfica con base anatómica de secuencias T2 Recogiendo los valores de la zona hipercaptante tumoral (a), imagen espejular de porción hipercaptante en hemisferio contra lateral (b) delimitando el margen edematoso inmediatamente adyacente al tumor (c) y la imagen espejular de este último (d).

Se realizó una resección completa de la lesión hipercaptante, con un diagnóstico histológico de GBM. A los 9 meses de la cirugía apareció una recidiva a distancia frontal derecha (Fig. 79).

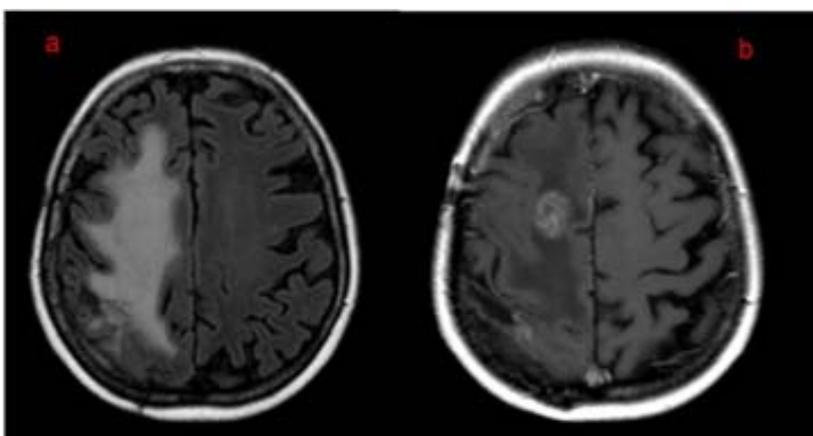


Fig. 79. La imagen a muestra una secuencia FLAIR con abundante edema. La imagen b muestra una lesión hipercaptante frontal derecha.

#### Caso 4.

Varón de 59 años con antecedentes de neoplasia de pulmón estable desde hacía 1 año; presenta cefaleas que le despiertan por la noche y no ceden con tratamiento, sin clínica motora, ni crisis comiciales. Se le realiza una RM craneal para descartar metástasis observándose una única lesión de aproximadamente 60x62 mm (APxLL), con discreta captación de contraste (Fig. 80) y desplazamiento posterior y medial de la vía motora (Fig. 81).

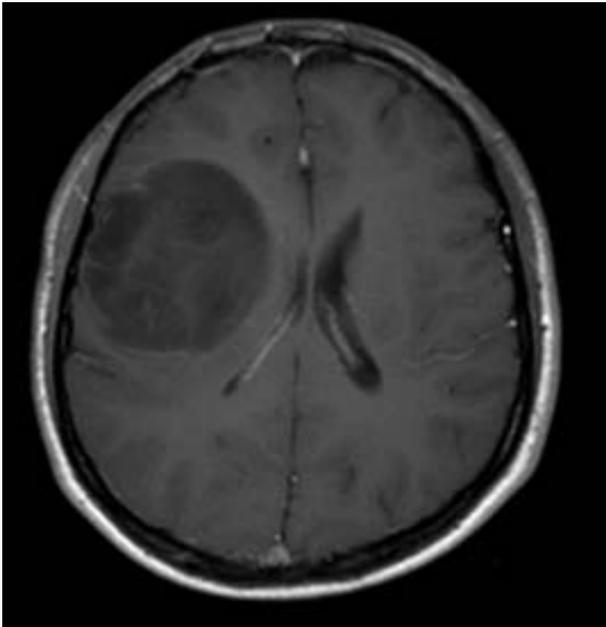


Fig. 80. La imagen corresponde a una secuencia T1 axial con contraste, que muestra una lesión expansiva frontal derecha con débil captación de contraste ev.

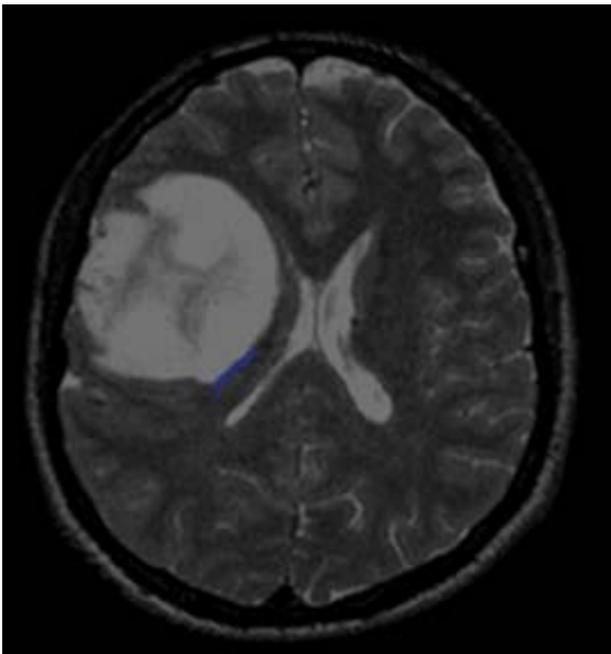


Fig. 81. La imagen corresponde a una secuencia T2 fusionada con tractografía (azul), que muestra una lesión expansiva frontal derecha con centro necrótico-quístico. La vía motora aparece desplazada posteriormente.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Las mediciones en porción hipercaptante (Fig. 82.a) muestran un valor de  $q^*$  de 0.45 (sospechoso de GBM si es menor 0.43), y un valor de FA de 0.25 (sospechoso de GBM si es menor de 0.37), llama la atención un valor MD de 0.90 (valores medios de MD para GBM 0.81 y para metástasis de 0.94) más cercanas a metástasis que a GBM.

En la zona de pericaptación (Fig. 82c) encontramos unos valores  $q^*$  de 0.40 (valores medios de  $q^*$  peritumoral para GBM 0.39 y para metástasis de 0.42) un valor de L de 1.50 (valores medios de L peritumoral para GBM de 1.53 y para metástasis de 1.62).

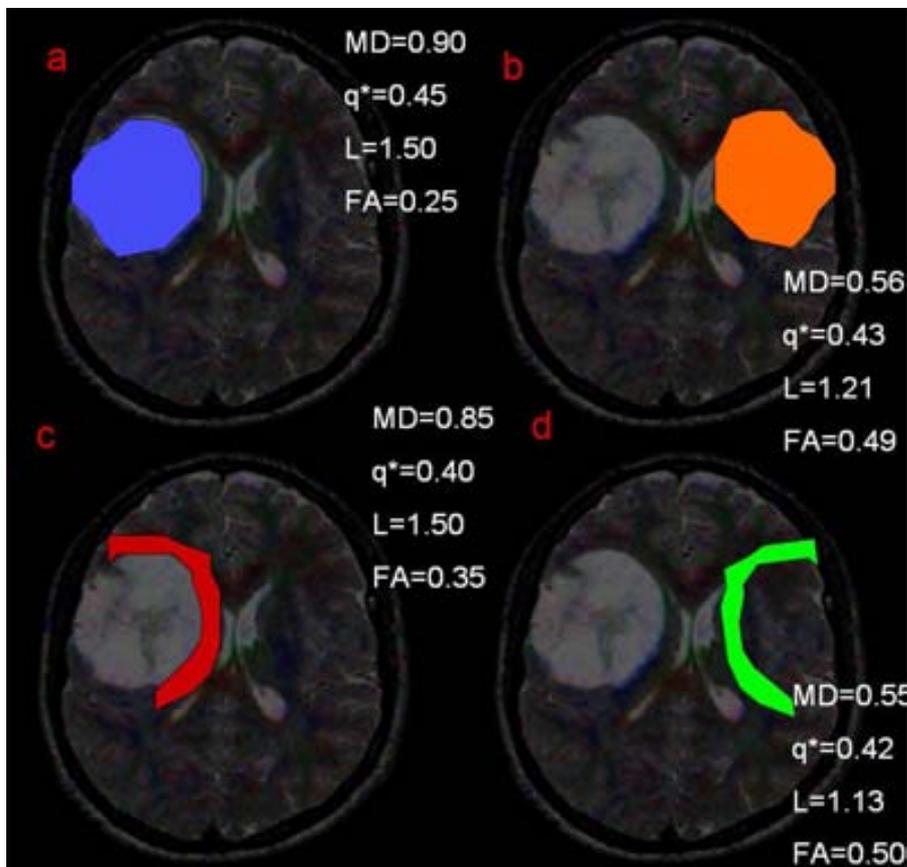


Fig.82. La región de interés, fue fusionado con secuencias T2 axiales y representación en colores de fracción de anisotropía. Recogiendo los valores de la zona hipercaptante tumoral (a), imagen espejular de porción hipercaptante en hemisferio contra lateral (b) delimitando el margen edematoso inmediatamente adyacente al tumor (c) y la imagen espejular de este último (d).

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

La discordancia de valores hacia una u otra opción ( $q^*$  y MD en porción hipercaptante sugieren más metástasis, FA en porción hipercaptante y el valor de L peritumoral más a favor de GBM) hacen difícil decantarse en una u otra opción.

En este y otros casos se intenta encontrar fibras tractográficas que atraviesen la lesión o que salgan de ella (Fig.83) (en este caso no pudimos reconstruir ninguna que saliera o atravesara la lesión, lo que iría más a favor de una lesión no infiltrativa (más probable que sea una M1), dicha teoría no está descrita y podría ser objeto de futuras investigaciones.

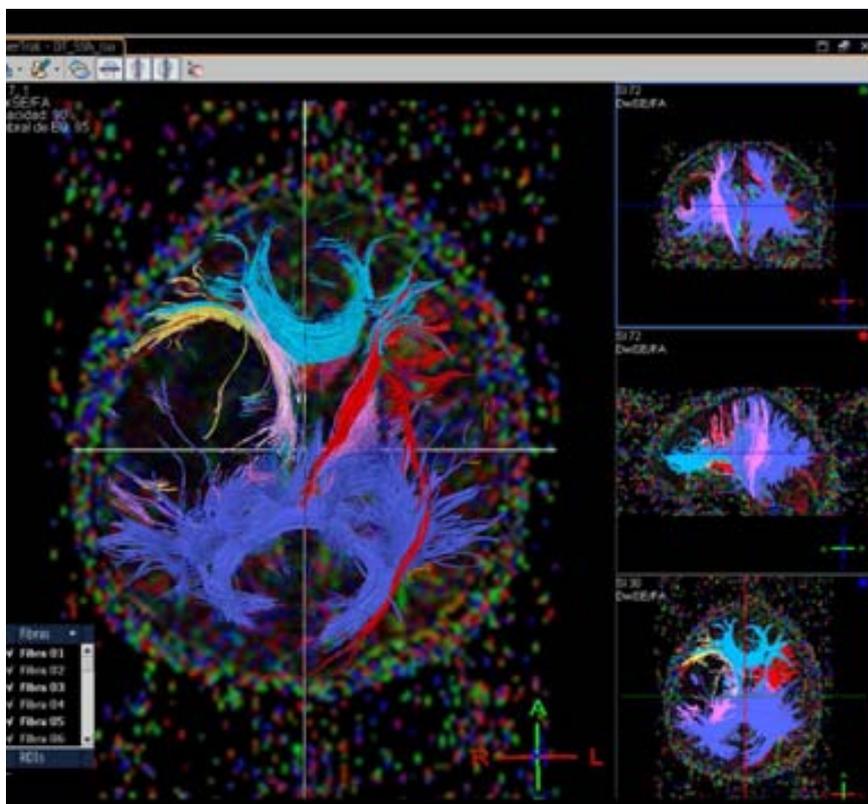


Fig. 83. Reconstrucción en estación de trabajo de fibras adyacentes la lesión, no se pudo encontrar ningún tracto que saliera o entrara de la lesión expansiva.

La biopsia de la lesión confirmó que se trataba de una M1 en relación a su antecedente tumoral pulmonar.

#### 4.6. Discusión

En pacientes con lesión tumoral, el **MD**, **L** y **FA** difieren significativamente entre el hemisferio normal y la región tumoral, además de la zona de edema peritumoral ( $p < 0.001$ ), hallazgos esperables de acuerdo a la literatura existente. Sin embargo, el valor  $q^*$  intratumoral no mostró una diferencia significativa entre valores de zona hipercaptante y zona de hemisferio contralateral ( $P = 0.381$ ); sí que hubo significación de  $p^*$  ( $P = 0.0137$ ) aunque en menor grado que **MD**, **L** y **FA**.

Teniendo en cuenta que el valor de  $q^*$  no varió significativamente, se sugiere que la variación en el **FA** puede deberse a cambios en la magnitud de la difusión total (**L**) en lugar de la anisotropía ( $q^*$ ). Peña y colaboradores<sup>58</sup> mostraron algo similar en un paciente con accidente cerebrovascular que paradójicamente había aumentado su **FA** en la exploración control, lo que podría atribuirse a una alteración métrica artefactual<sup>59</sup>.

Esta diferencia no significativa entre los valores de  $q^*$  intratumoral mostraban que probablemente las metástasis estudiadas tenían similares propiedades de difusión anisotrópica a tejido cerebral. También, debido a las metástasis que crecen de manera expansiva, podrían desplazar a la sustancia blanca fuera de los márgenes del tumor. La sustancia blanca desplazada podría también ser compactada, resultando en un aumento de anisotropía. Ambos efectos también podrían explicar por qué hay una amplia gama de valores de  $q^*$  para las metástasis, porque diferentes tejidos tienen propiedades de difusión diferente y porque el nivel de desplazamiento de la sustancia blanca puede variar considerablemente entre los tumores.

El desplazamiento de los tractos de sustancia blanca debido a tumor está bien documentada por investigadores utilizando mapas de **FA** y fibras tractográficas<sup>60-63</sup>.

Se espera que en estudios futuros se pueda valorar con mayor precisión el grado de infiltración del tumor.

El análisis de las curvas ROC para la  $q^*$  media y la **FA** en la porción hipercaptante del tumor presentaron valores similares con un AUC= 0.907. Destaca el punto de corte para FA en porción hipercaptante para el valor de 0.37 con una correcta clasificación de los valores en el 90.2 %, con una sensibilidad de 83.33% y una especificidad del 96.30%. El corte de los valores de  $q^*$  en región hipercaptante de entre 0.43 y 0.44, nuestra correcta clasificación de los valores en el 84%, con una sensibilidad de del 83.3 % y una especificidad del 85.1.

En menor grado las curvas ROC para los valores medios de **MD** muestran una tendencia con un AUC= 0.716. Si extrapolamos las hipótesis, se puede concluir que para las regiones examinadas en este estudio, los valores de  $q^*$ , **FA** y en menor medida la **MD** en la porción hipercaptante tendrían valor diagnóstico a la hora de diferenciar metástasis y GBM.

No hubo ningún valor de umbral en el que podría hacerse una clara distinción entre infiltración tumoral y puramente edema vasogénico, aunque valores de  $q^*$  ( $P=0.033$ ) y valores de L ( $P=0.021$ ) mostraron una tendencia significativa. Una futura combinación de ambos parámetros podría lograr una mejor diferenciación.

Estudios previos<sup>59-62, 64, 68, 72-77</sup> han encontrado valores promedios de la FA en zonas anómalas T1 y T2 en sustancia blanca peritumoral normal, tanto en metástasis como en GBM eran inferiores respecto a zonas contralaterales normales. Nuestros datos apoyan estos resultados anteriores.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Lu y colaboradores<sup>73</sup> que encontraron valores significativamente diferentes de la FA entre GBM y metástasis en la porción hipercaptante, aunque existen diferencias claves entre su estudio y nuestra observación. En nuestro estudio hemos incluido sólo un

tipo de tumor en cada grupo de comparación (GBM vs metástasis) mientras que Lu y colaboradores clasificaron a sus pacientes en 2 grupos: Tumores intraparenquimatosas (gliomas de alto y bajo grado) y tumores extraparenquimatosos (meningiomas y metástasis). En segundo lugar, nuestro estudio incluye mayor número de pacientes en cada grupo: 24 GBM y 27 metástasis en comparación con los de Lu y colaboradores de cada tipo de tumor. Por último, nosotros excluimos zonas necróticas y hemorrágicas, que tienen valores de FA marcadamente diferentes de las regiones de interés del tumor bruto<sup>72</sup>, mientras que el estudio de Lu y colaboradores incluyeron estas zonas.

Coincidimos también al igual que en estudios anteriores<sup>59,61,64,73</sup>, que los valores de FA en el edema peritumoral -sustancia blanca peritumoral normal, encontrados en este estudio no difirieron significativamente entre GBM y metástasis.

El aumento del valor de **MD-ADC** en región tumoral T1 con contraste y la zona peritumoral alterada en T2 en comparación con el cerebro normal encontrado en este estudio son ampliamente similares a estudios anteriores sobre la MD y la difusión anisotrópica<sup>59,60,64,65,67,68,72-74,76,78</sup>. Se muestran de diferencias significativas en el valor medio de **MD-ADC** entre GBM y metástasis, aunque sin un claro punto de corte.

El estudio realizado por Van Westen y colaboradores<sup>64</sup> encontró una diferencia significativa en la ratio de la difusión media con punto de corte entre gliomas de alto grado, meningiomas y metástasis. Sin embargo, no ha sido apoyado por nuestra observación ni por la de Provenzale y colaboradores,<sup>60</sup> en el que se comparaban los gliomas de alto grado con meningiomas.

El estudio es congruente con los resultados de Price y colaboradores<sup>65,68</sup> que observaron una disminución de la  $q^*$  en comparación del tumor con el parénquima cerebral contra lateral normal, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio ( $p=0.013$ ). Sin embargo, existen varias limitaciones en el

estudio de Price: en primer lugar existe la subjetividad inherente en la colocación manual del ROI en la región de interés. En segundo lugar, el uso de los valores promedios representa amplias regiones bastante heterogéneas y no reflejan siempre la mejor indicación de la anisotropía de los diferentes puntos de una zona.

En tercer lugar, la falta de confirmación histológica en la región peritumoral es evidente en nuestro estudio, aunque Price y colaboradores<sup>68</sup> fueron capaces de obtener biopsias de tejido que confirmaron sus hallazgos de difusión.

Además, la posibilidad de contaminación del LCR en las regiones de interés debido a los efectos del volumen parcial no pudo ser descontada. Finalmente, no intentamos aquí estratificar el grupo de metástasis en los tumores primarios individuales procedentes de diferentes neoplasias primarias, lo que pueden haber causado que nuestra muestra sea demasiado heterogénea. En cualquier caso, parece que la DTI puede aportar información útil para el diagnóstico y su implicación en el tratamiento; creemos que la experimentación en modelos animales in vivo podría ayudar para detectar el grado de infiltración del tumor.

#### 4.7. Conclusiones

Las imágenes DTI y la tractografía cerebral permiten diferenciar las lesiones metastásicas de los glioblastomas multiformes (GBM), de forma eficaz y estadísticamente significativa.

Las secuencias DTI, incluido el componente anisotrópico de difusión,  $\mathbf{q}^*$ , la fracción de anisotropía, **FA**, y en menor grado la difusión media, **MD**, análoga del ADC, pueden ser útiles para diferenciar las metástasis y GBM en la porción hipercaptante. Una tendencia significativa en  $\mathbf{q}^*$  y **L** (magnitud total de la difusión) entre los tipos de tumores (metástasis y GBM) puede verse en la zona de tumor captante y la zona adyacente dada como edema peritumoral, que se cree que es altamente infiltrado por las células tumorales.

El DTI debería ser incluido en el protocolo de imagen estándar para el estudio de tumores cerebrales tanto para el diagnóstico como para la planificación del tratamiento, pero se requiere seguir trabajando en la correlación con los hallazgos histológicos para evaluar la profundidad y el alcance de su aplicación.

## **5. CORRELACIÓN ENTRE LA ESTIMULACIÓN SUBCORTICAL Y TRACTOGRAFÍA**

## 5. CORRELACIÓN ENTRE LA ESTIMULACIÓN SUBCORTICAL Y TRACTOGRAFÍA

### 5.1. Introducción

En la cirugía de los gliomas primarios del sistema nervioso existe una dicotomía entre preservar las funciones cerebrales y aumentar al máximo la extensión de la resección tumoral. La preservación de las funciones cerebrales requiere la identificación de las zonas elocuentes de la corteza y de las vías subcorticales funcionales, tanto antes como durante la cirugía. En pacientes con tumores próximos a las vías motoras, el conocimiento preciso de la ubicación de la corteza motora y de las vías en relación con el tumor es indispensable para decidir si la cirugía es factible, así como su extensión de manera que se mantenga un margen de seguridad entre la resección cavidad y la zona funcional en corteza-vías <sup>79</sup>.

El mapeo cerebral mediante técnicas funcionales de RM, la TC y estimulaciones directas electrocorticales son capaces de identificar áreas motoras y somatosensoriales corticales <sup>80-83</sup>. Sin embargo, estos procedimientos no pueden revelar la ubicación espacial de la vía piramidal (VP) <sup>84-86</sup>.

Los potenciales evocados motores (PEM) intraoperatorios se han utilizado para controlar la función motora en el momento de la intervención <sup>86-88</sup>. Con la ayuda de la RM, y más concretamente del DTI se han delimitado imágenes basadas en el seguimiento de las fibras nerviosas, mostrando los cursos en 3D de las fibras de sustancia blanca en pacientes con tumores cerebrales <sup>89-91</sup>. Algunos grupos han utilizado las imágenes de DTI para identificar las relaciones entre el tumor y el tracto piramidal en pacientes con gliomas <sup>89,92,93</sup>.

Otros grupos estudiaron la integración de las imágenes DTI utilizando la tractografía con sistemas de neuronavegación para identificar las fibras y las zonas elocuentes de interés para la cirugía<sup>94-97</sup>. Sin embargo, pocos estudios han determinado la correlación de los hallazgos intraoperatorios y la exactitud de las imágenes tractográficas<sup>98</sup>.

Para ello hemos realizado tractografías de la vía piramidal basadas en imágenes DTI, antes y después de la cirugía en 30 pacientes con gliomas adyacentes a la vía piramidal, con una cirugía monitorizada cortical y subcortical, junto a un sistema de navegación tractográfico.

Para validar los resultados hemos comparado la correlación entre el estímulo recogido en los PEM que provocaban respuesta motora en la zona de resección, y la distancia obtenida entre la vía piramidal (reconstrucción tractográfica a partir de secuencias DTI) y el lecho quirúrgico tras una RM postoperatoria.

Este estudio demostró la correlación del estudio electrofisiológico y la DTI en el estudio de la vía piramidal, la proyección de imagen basada en el uso de estimulación subcortical directa y confirmó la utilidad de tractografía en la cirugía del glioma para preservación de la función motora antes y después de la operación.

## 5.2. Material y métodos

### 5.2.1. Población de pacientes

Entre mayo del 2009 y diciembre del 2011, un total de 43 pacientes (16 mujeres, 27 varons) con gliomas cerca de la vía piramidal fueron intervenidos en el Hospital de Bellvitge (Tabla 5). La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía fue 50,8 años (rango, 28-78 años) (Fig 84).

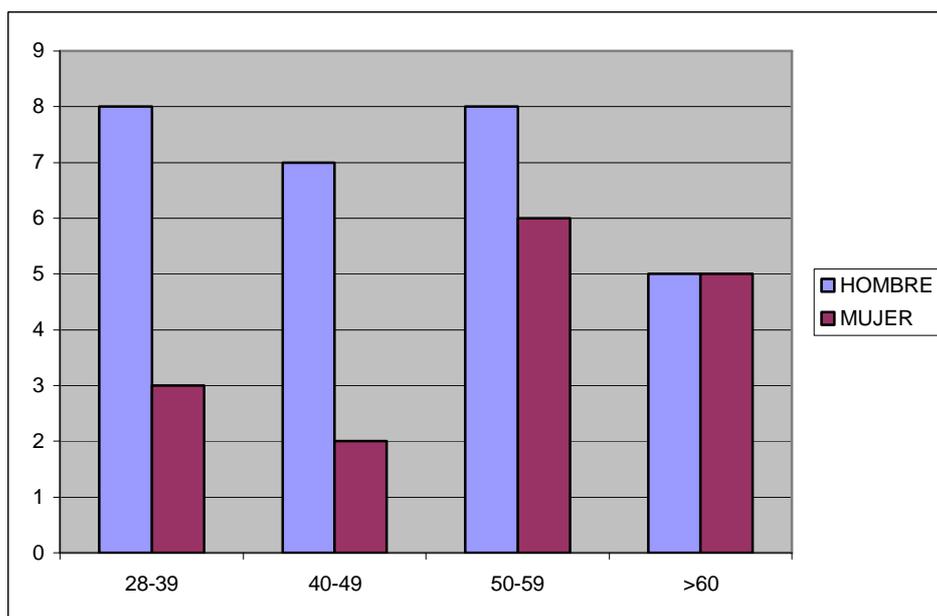


Fig. 84. Distribución de la población por edades y sexo, en edades más jóvenes la población masculina supera la femenina que se iguala a edades más avanzadas.

Los estudios RM se realizaron en una resonancia magnética de 1.5-T de todo el cuerpo MR escáner (Gyrosan Achieva, Philips Medical Systems, Países Bajos) con una antena de 8 canales phased-array.

Los estudios de RM fueron realizados en el intervalo de 7 días antes de la intervención para la valoración de RM prequirúrgica; en la valoración postquirúrgica, se realizó la RM con un máximo de 3 días (antes 72 horas) después de la intervención quirúrgica para evitar interpretaciones erróneas de la captación de contraste.

En las pacientes de sexo femenino en edad fértil se confirmó la ausencia de riesgo de embarazo mediante preguntas dirigidas sobre esa posibilidad, preguntará sobre la portabilidad de prótesis metálicas, implantes cocleares, marcapasos y tatuajes...

Para la realización de los estudios RM se requiere un periodo de ayunas mínimo de 4 horas. En aproximadamente 45 minutos se obtienen los cortes en los 3 ejes del espacio de ambas modalidades, imagen anatómica y funcional (espectroscopia, perfusión y DTI). En la hoja de recogida de datos se introducen las variables más importantes generadas (ajuntamos cuestionario).

### 5.2.2. El protocolo de imagen estándar RM

Secuencias potenciadas en T1 sin y con la administración de gadolinio, secuencias potenciadas en T2 y FLAIR en los tres planos del espacio. Los parámetros de la secuencia T1 son de 537/15 TR /TE, para el T2 2175/20-85 (los dos ecos) TR /TE y para el FLAIR 7536/2000 TR /TE, field of view de 250 mm, una matriz de 256 (frecuencia de dirección) y 194 (fase de dirección), secciones de grosor de cada 5 mm y una intersección de gap de 2.5 mm.

La secuencia anisotrópica de difusión se realizó mediante una secuencia spin-echo single-shot echo-planar con unos valores de TR de 10.200 ms y TE de 103 ms, 2 adquisiciones, 16 direcciones de codificación con los vectores propios en escala de colores según codificación propuesta por Pierpaoli (cráneo-caudal = azul; antero-posterior = verde; latero-medial = rojo), los factores  $b = 0, 800 \text{ s/mm}^2$ , una matrix 256 x 256mm, 60 secciones continuas en mosaico con un grosor de corte de 2 mm, un field of view de 224 mm, tamaño de vóxel de 2x2x2 mm., con un total de tiempo de adquisición de 9:16 minutos (Fig. 85).

Parameter	Value
Coil selection	SENSE-body
ch. combination	1234
connection	d
CLEAR	yes
FOV RL (mm)	224
AP (mm)	224
FH (mm)	120
Voxel size RL (mm)	2
AP (mm)	2
Slice thickness (mm)	2
Recon voxel size (mm)	1.75
Foldover suppression	no
Reconstruction matrix	128
SENSE	no
Stacks	1
type	parallel
slices	60
slice gap	user defined
gap (mm)	0
slice orientation	transverse
foldover direction	AP
fat shift direction	P
Total scan duration	09:16.0
Rel. signal level (%)	100
Act. TR (ms)	16353
Act. TE (ms)	79
ACQ matrix M x P	112 x 111
ACQ voxel MPS (mm)	2.00 / 2.02 / 2.00
REC voxel MPS (mm)	1.75 / 1.75 / 2.00
Scan percentage (%)	99.1
Packages	1
Min. slice gap (mm)	0
EPI factor	111
WFS (pix) / BW (Hz)	25.795 / 8.4
BW in EPI freq. dir. (Hz)	1785.6
SAR (W/kg) / (level)	<0.2 / 0
PNS (%) / (level)	44% / normal

Fig. 85. Diferentes valores para los valores utilizados en la adquisición de DTI.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

En todos los casos, el agente de contraste utilizado fue Gadovist 1 mmol/ml (Gadobutrol) a razón de 0.1 ml por kilogramo del paciente, con un máximo de 8.5 ml. A partir de las secuencias DTI se generaron mapas de secuencia, FA, ADC y valores propios. Se utilizaron los mapas y valores a través del software proporcionado por Phillips en su estación de trabajo (Fig. 86).

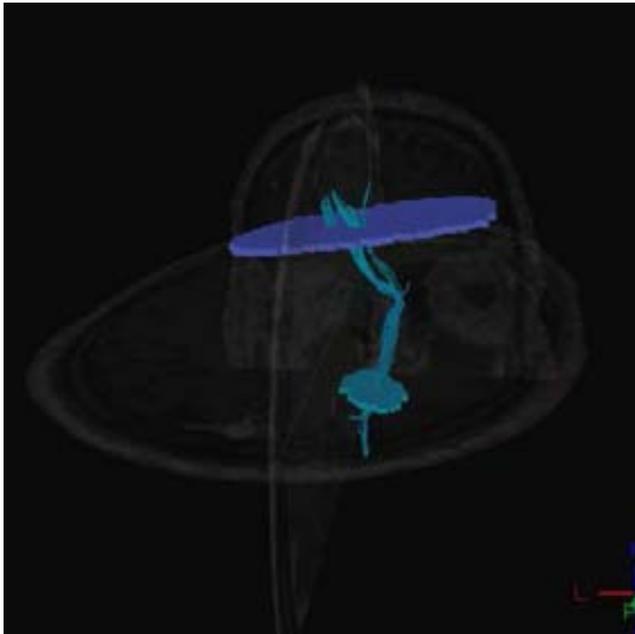


Fig. 86. Reconstrucción tractográfica de vía piramidal en estación de trabajo.

Todas las imágenes fueron reajustadas por medio de un programa de registro de imágenes automatizado en la RM. Las imágenes DTI fueron transformadas para datos de sistemas de navegación, a través de una estación de trabajo comercial de Phillips se utilizó para la transformación del conjunto de datos-imágenes DTI al sistema de navegación Brain-lab.



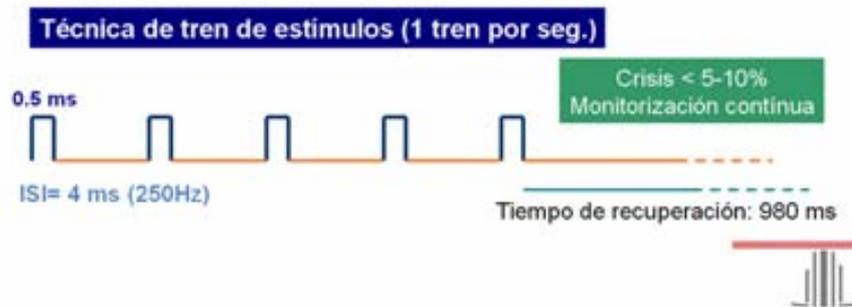


Fig. 88. Representación del modo de monitorización continua de los potenciales evocados.

Cuando la resección se acercaba a la región de la vía piramidal, se utilizaron los estimuladores subcorticales y se observó la respuesta electromiográfica después de la estimulación subcortical (Fig. 89).

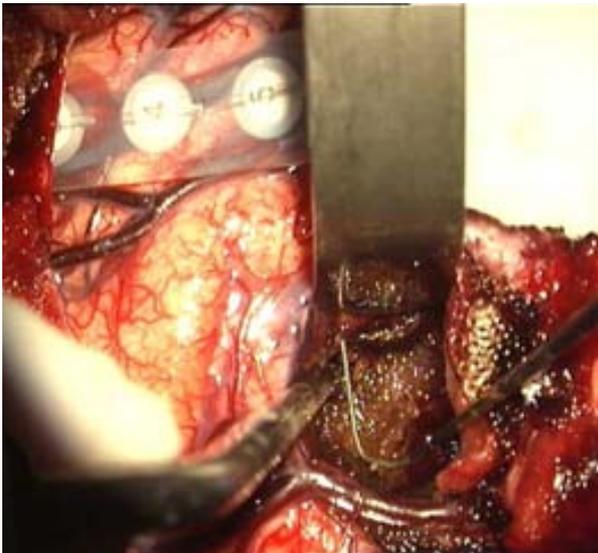


Fig. 89. Imagen donde se muestra el electrodo de 8 contactos que se utiliza para estimulación cortical directa y el estimulador monopolar para hacer estimulación subcortical.

Los estímulos corticales utilizados varían de 1 a 20 mA. Se anotaron los resultados del mínimo que provocaba una respuesta tras la estimulación subcortical en toda la pared de la cavidad de resección intentado que la estimulación bipolar fuera perpendicular a la vía piramidal (Fig. 90).



Fig. 90. La imagen superior muestra una secuencia axial T1 postcontraste fusionada con las fibras tractográficas motoras derecha (color azul), en las imágenes inferiores se observa la visión macroscópica cerebral antes y después de la resección quirúrgica junto al electrodo cortical de monitorización.

Para la navegación integrada se utilizaron imágenes convencionales de RM con secuencias tractográficas que junto a los estímulos eléctricos de potenciales evocados confirmaban un correcto procedimiento en la extracción tumoral (Fig. 91 y 92).

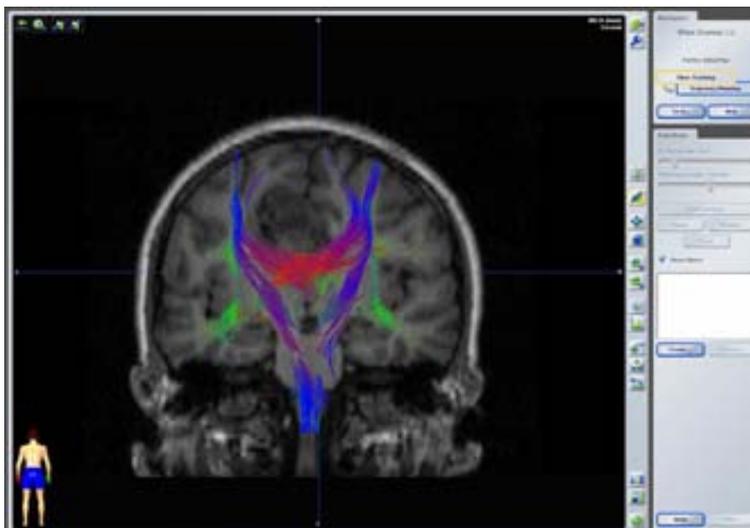


Fig. 91 Reconstrucción tractográfica en plano coronal fusionada con imágenes T1 sin contraste en el neuronavegador que se utiliza en la sala de intervención quirúrgica.



### 5.3. Resultados.

El estado preoperatorio de los pacientes se resumen en la Tabla 5. De entre los 43 pacientes, 20 pacientes tenían hemiparesia de algún tipo antes de la cirugía, si bien el resto no tenían alteraciones motoras significativas.

SEXO	EDAD	CLINICA	CRISIS	LOCALIZACION	TUMOR
MUJER	40	NO	SI	TEMPORAL IZQUIERDA	0A II
VARON	31	SIN CLINICA	SI	TEMPORAL IZQUIERDA	AA
VARON	50	SIN CLINICA	SI	TEMPORAL IZQUIERDA	AA
VARON	38	SIN CLINICA	SI	FRONTAL DERECHA	AA
VARON	66	PAREZIA MSD	SI CRISIS PARCIALES	FRONTAL IZQUIERDA	AA
VARON	35	MANO TORPE DERECHA	NO	FRONTAL IZQUIERDA	AA
VARON	62	SIN CLINICA	NO	FRONTAL DERECHA	AA
VARON	55	SIN CLINICA	NO	PARIETAL DERECHA	AA
VARON	42	DISFASIA	SI DISARTRIA	FRONTAL IZQUIERDA	AA
MUJER	34	SIN CLINICA	NO	TEMPORAL DERECHA	AA
MUJER	50	NO	NO	PARIETAL IZQUIERDA	AA
MUJER	32	NO	CRISIS PARCIALES	FRONTAL IZQUIERDA	AA
MUJER	49	NO	SI	TEMPORAL DERECHA	AA
MUJER	51	HEMIPAREZIA IZQUIERDA	SI PARCIALES	FRONTAL DERECHA	AA
VARON	53	PAREZIA IZQUIERDA	NO	TEMPORAL DERECHA	GBM
VARON	43	SIN CLINICA	SI PARCIALES	FRONTAL DERECHA	GBM
VARON	59	SIN CLINICA	SI PARCIALES	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
VARON	73	PAREZIA MSD	NO	PARIETAL IZQUIERDA	GBM
VARON	53	HEMIPAREZIA MSD	NO	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
VARON	38	HEMIPAREZIA	SI	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
VARON	45	SIN CLINICA	SI	PARIETAL IZQUIERDA	GBM
VARON	59	DISARTRIA	NO	TEMPORAL DERECHA	GBM
VARON	72	CEFALEA y DISARTRIA	NO	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM
VARON	38	CEFALEA	NO	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
VARON	59	DISFASIA	NO	PARIETAL IZQUIERDA	GBM
VARON	69	DISFASIA	NO	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM
VARON	56	MANO TORPE IZQUIERDA	NO	FRONTAL DERECHA	GBM
VARON	48	HEMIPAREZIA IZQUIERDA	NO	PARIETAL DERECHA	GBM
VARON	40	HEMIPARSIA IZQUIERDA.	SI	FRONTAL IZQUIERDA	GBM

VARON	47	SIN CLINICA	SI	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	57	HEMIANOPSIA	NO	PARIETAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	54	PARESIAS MSD	NO	PARIETAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	59	CEFALEA	NO	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	61	HEMIPARESIA	NO	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	62	HEMIPARESIA DERECHA	SI PARCIALES	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	51	HEMIPARESIA MII	NO	PARIETAL DERECHA	GBM
MUJER	67	HEMIPARESIA DERECHA	NO	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	78	HEMIPARESIA MSI	SI PARCIALES	FRONTAL IZQUIERDA	GBM
MUJER	67	PARALISIS FACIAL	NO	FRONTAL DERECHA	GBM
MUJER	35	HEMIANOPSIA	NO	TEMPORAL IZQUIERDA	GBM
VARON	28	OLFATIVAS Y DELIROS	CRISIS	FRONTAL IZQUIEDA	OA II
VARON	39	SIN CLINICA	SI CRISIS PARCIALES	TEMPORAL IZQUIERDA	OA II
VARON	42	SIN CLINICA	SI	FRONTAL IZQUIERDA	OA II

Tabla 5. Tabla resumen donde las diferentes columnas muestran los datos sobre los pacientes de sexo, edad, presencia de clínica motora, presencia de crisis, localización principal del tumor y diagnóstico anatomopatológico.

Las localizaciones anatómicas principales eran: 24 pacientes con lesiones frontales (55.81%); 7 pacientes con lesiones parietales (16.27%) y 12 pacientes lesiones temporales (27.9%), hay que tener en cuenta que muchas de ellas debido a su tamaño y localización afectaban a más de un territorio (Fig. 93).

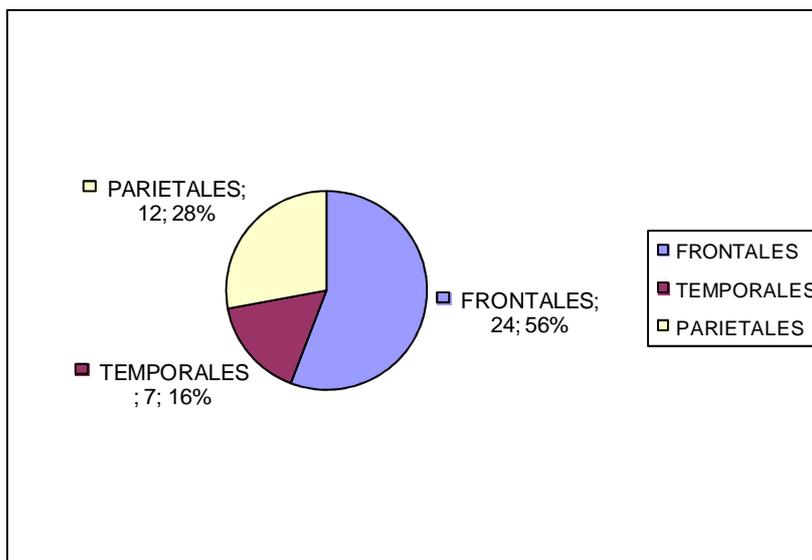


Fig. 93. Gráfico representativo de la distribución de localizaciones, no hay ningún caso de lesiones centradas en región occipital debido a que no se consideran próximas a la vía piramidal.

La distribución por sexos: 16 pacientes eran mujeres (37.20%) y 27 pacientes eran varons (62.79%) (Fig.94)

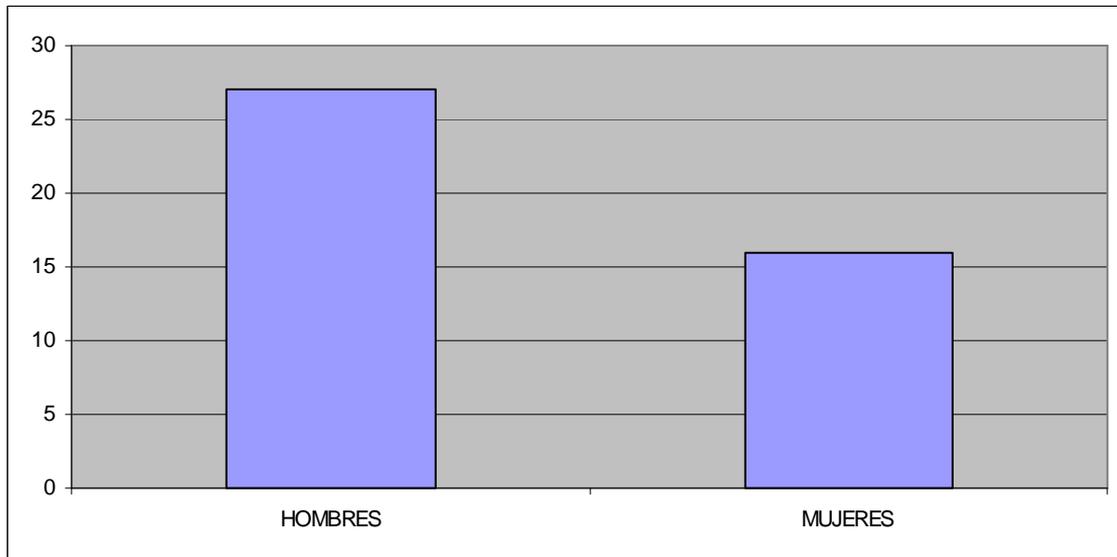


Fig. 94. El gráfico de barras muestra una mayor presencia de pacientes masculinos intervenidos.

El estudio de RM y la tractografía fue realizada en la totalidad de los 43 pacientes con una clara identificación de la vía motora sin incidencias a destacar

La forma de definir los tractos de la vía piramidal fue a través de la intersección de las fibras que pasaban por tres zonas marcadas en el giro precentral en cápsula interna y el pedúnculo cerebral homolateral.

La RM prequirúrgica fue realizada con una anterioridad máxima a una semana antes de la intervención quirúrgica y la resonancia postquirúrgica fue realizada antes de las 72 horas siguientes a la intervención quirúrgica.

El tracto piramidal recorre periféricamente las áreas de aumento de señal en secuencias FLAIR en 28 pacientes (65%) y dentro de las áreas de aumento de señal en 15 pacientes (34.88%).

5.3.1. Procedimiento operativo intraoperatorio de los potenciales evocados

Durante la cirugía, los neurocirujanos pueden visualizar claramente las vías motoras mediante el sistema de navegación integrado con tractografía basado en imágenes DTI. Mediante técnicas de marcaje se colocaron puntos próximos a esta vía, además de e colocaron catéteres cerca de la vía piramidal.

Los potenciales evocados corticales fueron controlados durante la cirugía en todos los sujetos. Las amplitudes de los potenciales después de la resección cortical tumoral eran 30% y el 110% de los obtenidos antes de la resección. Los resultados se exponen en la siguiente tabla6.

SEXO	EDAD	mA.	DISTANCIA
MUJER	40	10	11,2
VARON	31	6	2,5
VARON	50	15	11,4
VARON	38	15	15
VARON	66	10	12,8
VARON	35	10	9,2
VARON	62	6	7,3
VARON	55	15	15,2
VARON	42	15	14,5
MUJER	34	7	6,6
MUJER	50	12	15,25
MUJER	32	15	13,9
MUJER	49	3	5,6
MUJER	51	5	8,6
VARON	53	9	7,3
VARON	43	14	12,7
VARON	59	10	14,3
VARON	73	18	17,8
VARON	53	15	17,2
VARON	38	13	11
VARON	45	10	9,8
VARON	59	15	15,9
VARON	72	4	5,4
VARON	38	7	8,5
VARON	59	10	13,1
VARON	69	5	5,3
VARON	56	15	14,8
VARON	48	10	11,6

VARON	40	25	23,7
VARON	47	15	13,6
MUJER	57	9	11
MUJER	54	15	18,6
MUJER	59	10	9
MUJER	61	15	12,8
MUJER	62	10	9,2
MUJER	51	12	11,2
MUJER	67	5	6,6
MUJER	78	6	6,8
MUJER	67	12	17,1
MUJER	35	12	14,2
VARON	28	10	12.2
VARON	39	20	22
VARON	42	10	12,4

Tabla 6. Tabla resumen donde las diferentes columnas muestran los datos sobre los pacientes de sexo, edad, mA. Mínimos en la respuesta motora tras estimulación a los potenciales evocados, y la distancia mínima en milímetros medida en la resonancia postquirúrgica entre la vía motora y lecho quirúrgico.

La estimulación a máxima intensidad (20 mA.) se observó en 2 de los 43 pacientes; en los otros 41 pacientes se delimitaron diferentes respuestas a los potenciales evocados en los músculos de extremidades o cara con el uso de estimulaciones . La intensidad mínima de estimulación de subcortical  $\leq 5$  mA. fue en 4 pacientes, de 6 a 10 mA. en 18 pacientes, entre 11 a 15 mA. en 17 pacientes, y mayor de 15 mA. en 3 pacientes (Fig. 95).

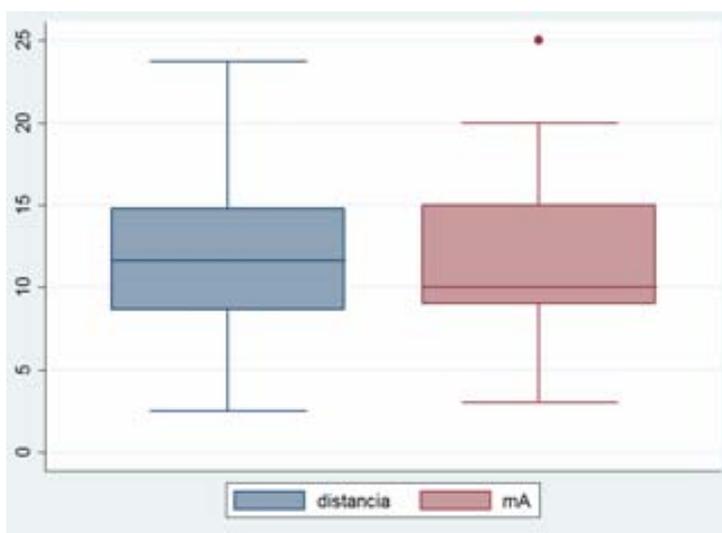


Fig. 95 Representación en boxplot de valores correspondientes al mA. mínimo a respuestas a los potenciales evocados en los músculos de extremidades o cara con el uso de estimulaciones, y la distancia mínima en milímetros medida en la resonancia postquirúrgica entre la vía motora y lecho quirúrgico.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

En 20 de los 22 pacientes con tumores frontales (90,9%), las estimulaciones obtuvieron respuesta en los músculos de las extremidades superiores.

Mientras en 6 de los 9 pacientes (66.6%) con tumores de localización parietal las estimulaciones se obtuvieron en los músculos de las extremidades inferiores.

Los resultados quirúrgicos se muestran en la Fig. 96 . Los Diagnósticos patológicos de los gliomas compuesto astrocitoma anaplásico-difuso (n = 13) (30%), oligoastrocitoma anaplásico (n = 4) (9%), y glioblastoma (n = 26)(61%).

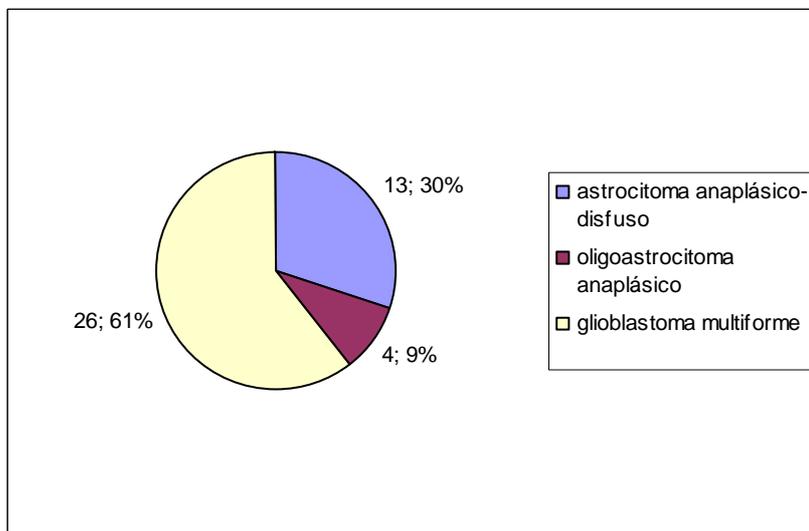


Fig. 96. Gráfico circular de los diferentes tipos de tumores.

En 22 de 43 pacientes (51.1%), la función motora empeoró inmediatamente después de la operación. Sin embargo, todos los pacientes mostraron una preservación de la función motora un mes después de la cirugía en comparación con el estado funcional preoperatorio.

5.3.2. Análisis de de la tractografía postoperatoria y los potenciales evocados motores.

Dentro de los tres días siguientes al postoperatorio inmediato, se realizaron con éxito la reconstrucción la tractografía de la vía piramidal (Fig. 97)

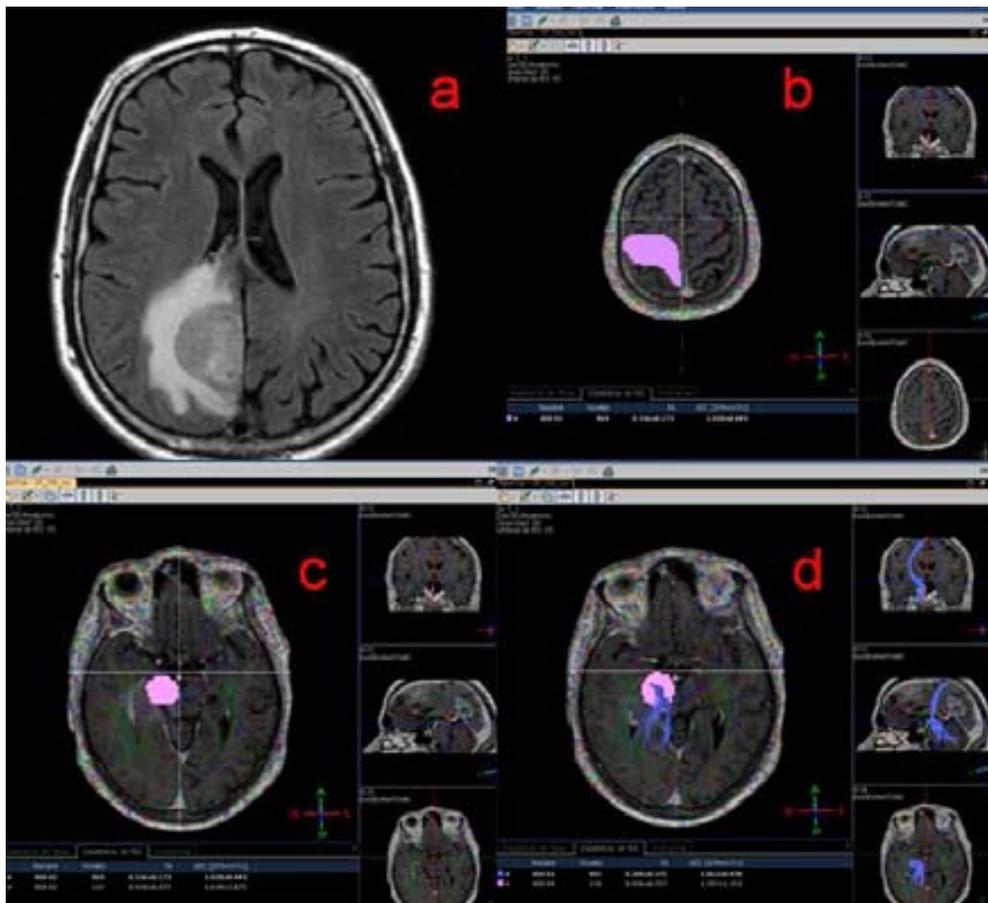
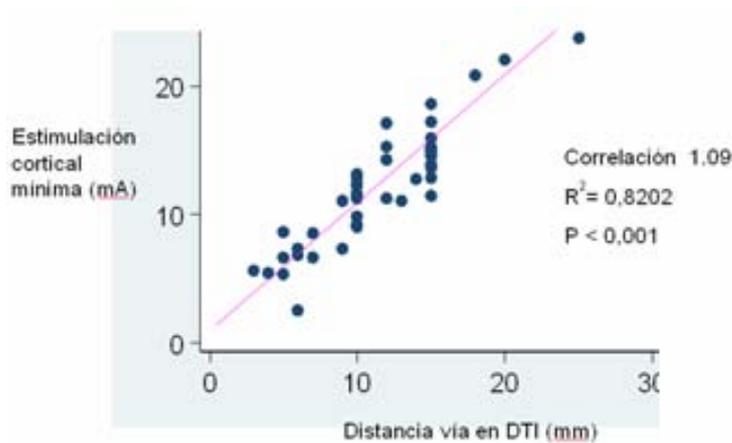


Fig. 97. Representación en la forma de obtención de la vía piramidal, en la imagen **a** (secuencia FLAIR) se muestra una lesión expansiva parietal derecha, en la imagen **b** se dibuja de forma manual el territorio correspondiente a la región precentral (región motora cortical), en la imagen **c** se selecciona manual la porción anterior de pedúnculo cerebral derecho; la imagen **d** muestra las fibras que pasan entre las zonas seleccionadas en imagen **b** y **c** correspondiente a vía piramidal representada en color azul.

En comparación con DTI preoperatorio el cambio de la vía piramidal se produjo en 32 (74%) de 43 pacientes. La dirección de los cambios fue anterior en 12 pacientes, medial en el 6, posteriormente en 8 posterior, lateralmente en 6.

Las distancia mínima medida entre la cavidad de resección y PT el DT postoperatorio, van desde 2,5 mm a 23,7 mm. En 2 de los 43 pacientes, para los que potenciales evocados motores subcorticales se obtuvo una débil respuesta, la distancia entre la resección cavidad y la vía piramidal fue de 22 y 23.7 mm (mínima respuesta a estimulaciones de 20 y 25 mA.). En el conjunto de pacientes se obtuvo una media de 11.9 mm de media con una desviación estándar de 4.6.

La Fig. 98 muestra un gráfico de dispersión de la distancia entre la cavidad de resección y vía piramidal comparada entre la DTI y la relación con el estímulo de intensidad de simulación subcortical, con una distribución casi lineal.



La Fig. 98 muestra un gráfico de dispersión de la distancia entre la cavidad de resección y vía piramidal comparada entre la DTI y la relación con el estímulo de intensidad de simulación subcortical.

Se observó una correlación lineal significativa entre la distancia y la intensidad del estímulo ( $R^2 = 0,8202$ ,  $P < 0,001$ ) (Fig. 99).

regress distancia mA

Source	SS	df	MS			
Model	730.750133	1	730.750133	Number of obs =	43	
Residual	160.222774	41	3.90787253	F( 1, 41) =	186.99	
Total	890.972907	42	21.2136406	Prob > F =	0.0000	
				R-squared =	0.8202	
				Adj R-squared =	0.8158	
				Root MSE =	1.9768	

distancia	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
mA	.9203793	.0673058	13.67	0.000	.7844525	1.056306
_cons	1.575954	.8168139	1.93	0.061	-.0736347	3.225543

Fig.99. Resultado en el programa estadístico STATA a partir de un test de regresión.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

En el diagrama de dispersión sugiere que el estímulo mínimo intensidad con 5, 10, 15, y 20 mA. indica que el estímulo puntos fueron 6.8, 11.07, 14,81 y 22 mm de la vía piramidal (tabla 7).

		Distancia mm.
		Media
Est.	3,00	5,60
mA	4,00	5,40
	5,00	6,83
	6,00	5,53
	7,00	7,55
	9,00	9,15
	10,00	11,07
	12,00	14,44
	13,00	11,00
	14,00	12,70
	15,00	14,81
	18,00	20,80
	20,00	22,00
	25,00	23,70

Tabla 7. Resultado en el programa estadístico SPSS donde se estratifican los resultados medios de distancias en relación a estimulación de potenciales evocados.

#### 5.4. Casos ilustrativos.

##### Caso 1.

Mujer de 51 años que acude a su médico por síntomas motores izquierdos, se remite a nuestro hospital tras observarse una lesión expansiva parieto-occipital derecha de 50x35 mm hipercaptante.

El estudio de RM prequirúrgica confirmó la lesión expansiva hipercaptante descrita en TC, además mostró una alteración de señal circundante en secuencias T2 y FLAIR (Fig. 100a). Se realizaron secuencias de difusión tensor y se reconstruyó la tractografía en 3D (Fig. 100b), mostrando una vía motora anterior a la lesión hipercaptante, que discurría en el interior de la zona con alteración de secuencias T2 y FLAIR.

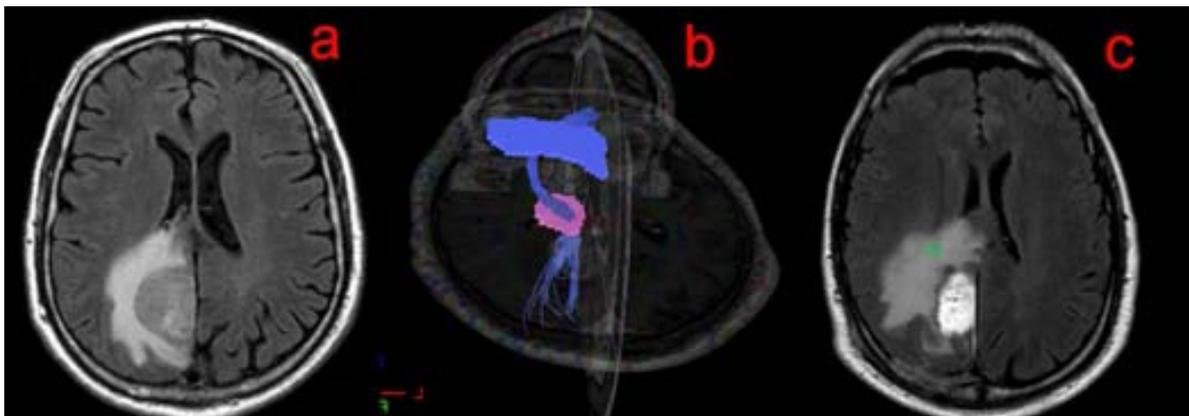


Fig. 100. La imagen **a** (secuencia axial FLAIR) muestra una lesión expansiva intraparenquimatosa parietal derecha. La imagen **b** muestra una reconstrucción tractográfica 3D de la vía piramidal (color azul) en relación a la lesión expansiva. La imagen **c** muestra una secuencia axial FLAIR postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (verde).

Después de la craneotomía, se realizó un mapping cortical intraoperatorio de la paciente, se resecó la lesión tumoral hipercaptante evitando la vía motora bajo la guía del sistema de navegación RM (Fig. 100b). La amplitud de estimulación cortical intraoperatoria mínima de respuesta fue de 12 mA. en extremidad inferior.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

La RM demostró que la porción tumoral hipercaptante se resecada totalmente, y la distancia entre la cavidad de resección y la vía piramidal fue de 11.2 mm (Fig. 100c). La paciente presentaba hemiparesia izquierda transitoria inmediatamente después de la cirugía, pero fue mejorando gradualmente y se fue resolviendo en los 2 días después de la intervención.

## Caso 2.

Paciente varón de 56 años que acude a urgencias de nuestro centro por clínica de síndrome mano torpe izquierda de 1 semana de evolución, se le realizó un estudio de TC de urgencias que demostró la presencia de una lesión expansiva única polilobulada con centro necrótico-quístico (Fig. 101).

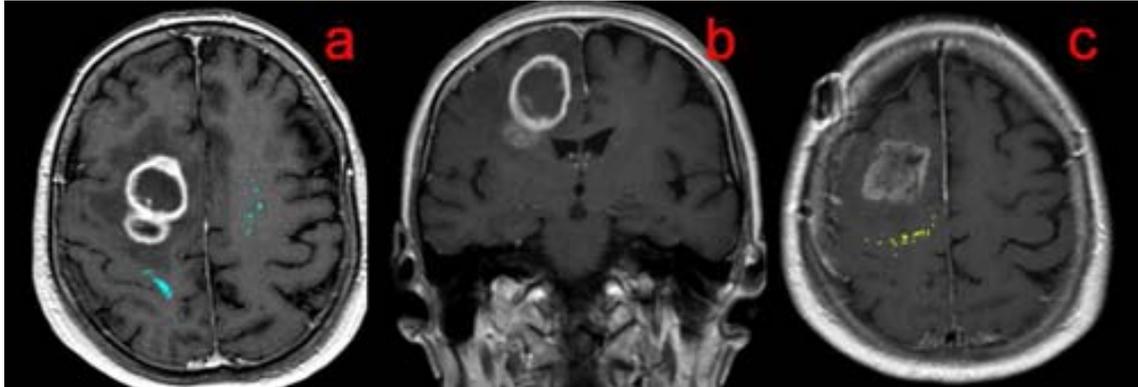


Fig. 101. La imagen **a** (secuencia axial T1 post-contraste) muestra una lesión expansiva intraparenquimatosa necrotico-quística polilobulada frontal derecha junto a la fusión de la vía motora de forma bilateral (color azul) destaca el desplazamiento posteriormente de la misma respecto al lado no afecto. La imagen **b** muestra la lesión en plano coronal en secuencia T1 post-contraste. La imagen **c** muestra una secuencia axial T1 postcontraste postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (amarillo).

El estudio de RM prequirúrgica confirmó la lesión expansiva polilobulada necrotico-quística descrita en TC (Figura 101b), además mostró una alteración de señal circundante en secuencias T2 y FLAIR. Se realizaron secuencias de difusión tensor y se reconstruyó una tractografía en 3D prequirúrgica (Figura 101a), mostrando una vía motora posterior a la lesión hipercaptante, que discurría por fuera de la zona edema; destacaba además la posición desplazada posteriormente respecto a hemisferio contra lateral.

Después de la craneotomía, se realizó un mapping cortical intraoperatorio del paciente, se resecó la lesión tumoral hipercaptante evitando la vía motora bajo la guía del sistema de navegación RM. La amplitud de estimulación cortical intraoperatoria mínima de respuesta fue de 15 mA. en mano izquierda.

La RM demostró que la porción tumoral hipercaptante se resecada totalmente, y la distancia entre la cavidad de resección y la vía piramidal fue de 14.8 mm (Fig. 101c). El paciente presentó crisis sensitivas que desaparecieron en los dos meses posteriores a la intervención.

### Caso 3.

Mujer de 49 años con crisis comiciales resistente a tratamiento farmacológico, el estudio de RM mostro una extensa lesión expansiva temporal derecha de 74x 49x52 mm (APxLLxCC) de bordes bien definidos que engrosaba corticales, sin realce significativo de contraste (Figuras 102a y 102b).

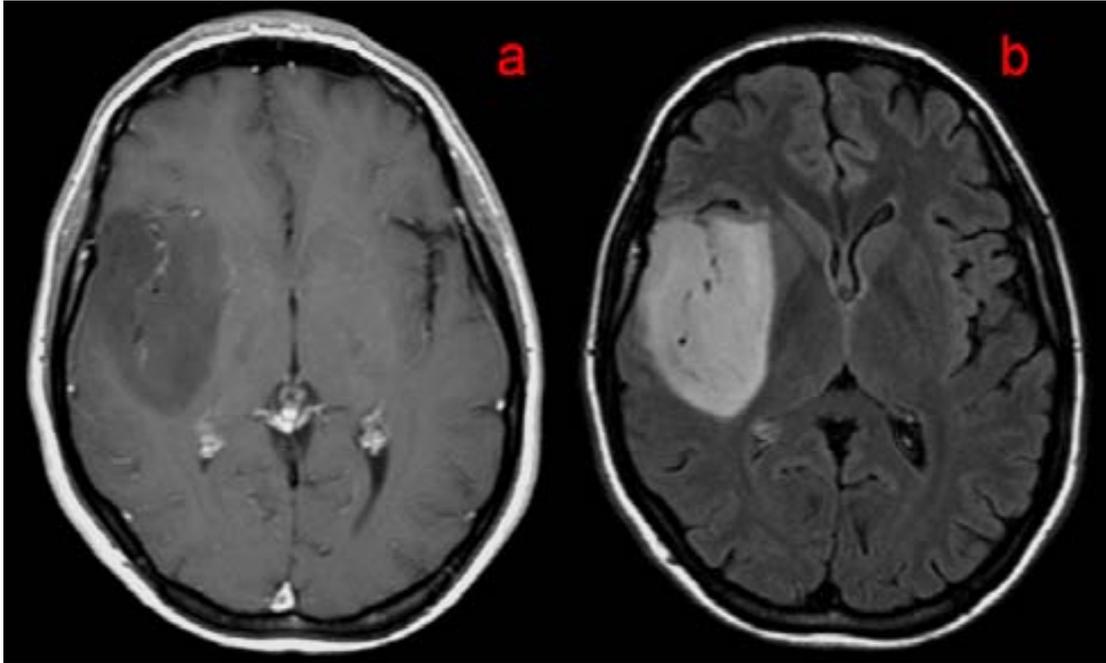


Fig. 102. La imagen **a** (secuencia axial T1 post-contraste) muestra una lesión expansiva intraparenquimatosa temporal sin realce significativo de contraste. La imagen **b** muestra la lesión en plano axial FLAIR, una lesión de bordes parcialmente bien definidos con engrosamiento cortical.

La reconstrucción de secuencias tractográficas prequirúrgicas mostró una vía motora desplazada craneal y medialmente (Fig. 103a y 103b), localizada por fuera de la alteración de señal en secuencias T2 y FLAIR.

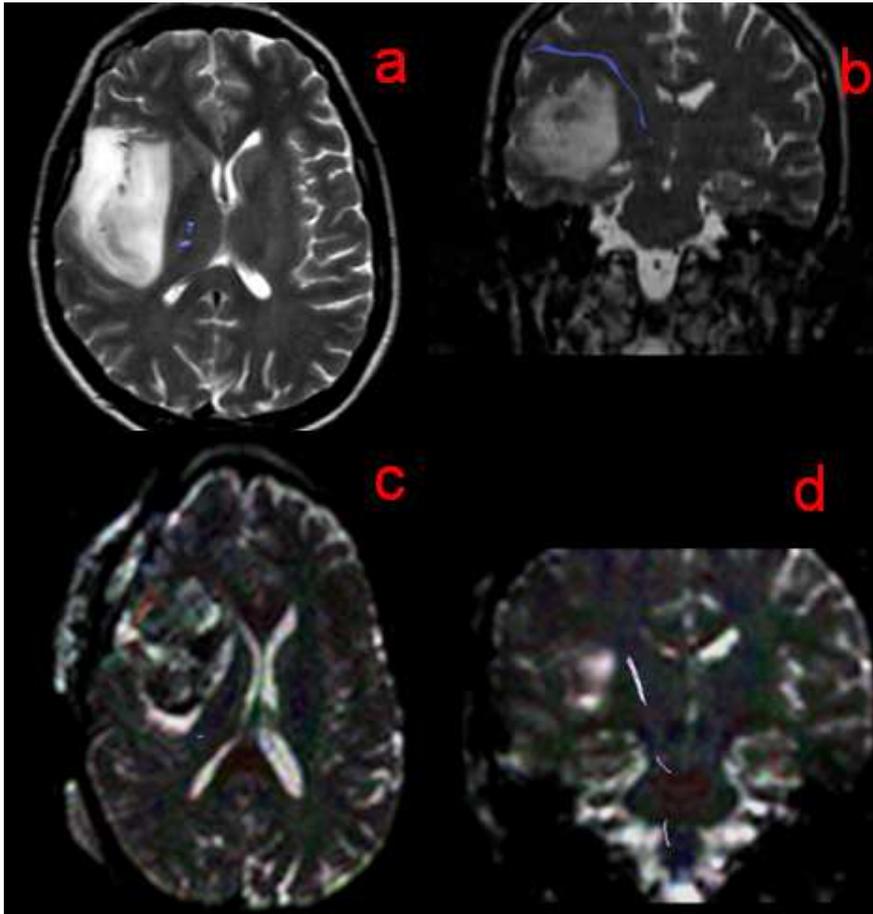


Fig. 103. La imagen **a** (secuencia axial T2) muestra una lesión expansiva intraparenquimatosa temporal derecha en relación a la vía motora derecha representada en color azul. La imagen **b** (secuencia coronal T2) muestra una lesión expansiva intraparenquimatosa temporal derecha en relación a la vía motora derecha representada en color azul. La imagen **c** muestra una secuencia axial ADC postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (rosa). La imagen **d** muestra una secuencia coronal ADC postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (rosa).

Después de la craneotomía, se realizó un mapping cortical intraoperatorio de la paciente, evitando la vía motora bajo la guía del sistema de navegación RM. La amplitud de estimulación cortical intraoperatoria mínima de respuesta fue de 3 mA. en miembro inferior izquierdo.

La RM postquirúrgica demostró que la distancia entre la cavidad de resección y la vía piramidal fue de 5,6 mm (Figuras 80c y 80d), además de una resección tumoral casi total, con una resección de 87% de la zona inicial de alteración de señal en secuencias T2 y FLAIR. El diagnóstico fue de astrocitoma de bajo grado.

#### Caso 4.

Paciente varón de 72 años con cefaleas, alteración del lenguaje y desorientación temporo-espacial de 1 mes de evolución, el estudio de TC mostró una extensa lesión expansiva temporal izquierda (con afectación de zonas frontales) de bordes mal definidos con una captación heterogénea e intensa, con zonas necrótico-quísticas en su interior.

La reconstrucción de secuencias tractográficas prequirúrgicas mostró un intenso desplazamiento de fibras córtico-espinales medialmente, destacando una distancia mínima de 4mm entre la lesión captante y la vía motora (Figuras 104a y 104c), pese a la corta distancia no parecía haber zona de alteración de señal en secuencias T2 y FLAIR en el trayecto de la vía piramidal reconstruida a partir de secuencias RM.

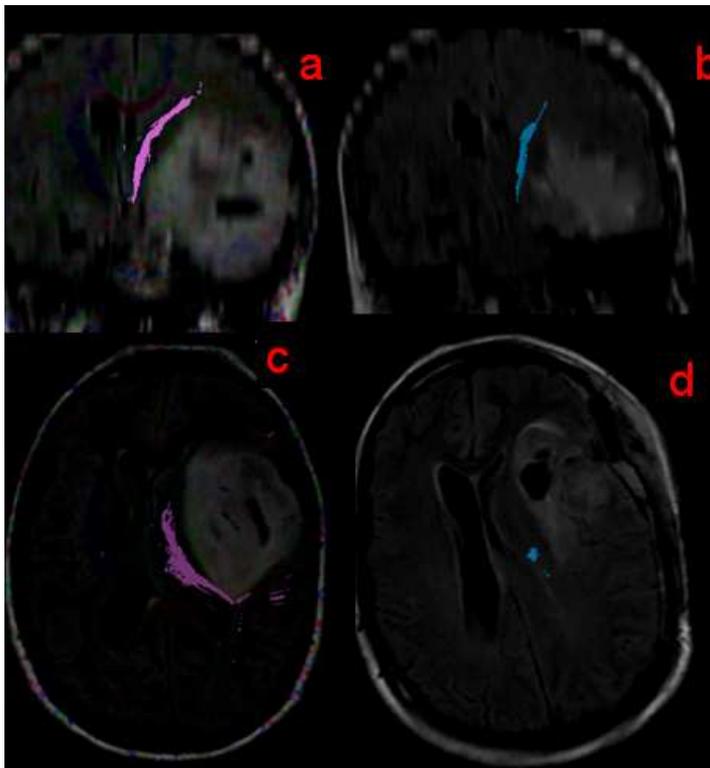


Fig. 104. La imagen a (secuencia coronal FLAIR+FA) muestra una lesión expansiva intra-parenquimatosa temporal izquierda (fronto-temporal izquierda) en relación a la vía motora izquierda representada en color rosa. La imagen c (secuencia axial FLAIR+FA) muestra la lesión expansiva en relación a la vía motora. La imagen b muestra una secuencia coronal FLAIR postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (azul). La imagen d muestra una secuencia axial FLAIR postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (azul).

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Después de la craneotomía, se realizó un mapping cortical intraoperatorio del paciente, se detuvo la resección cuando la zona de estimulación de respuesta fue de de 4 mA. en miembro superior izquierdo.

La RM posquirúrgica demostró que la distancia entre la cavidad de resección y la vía piramidal fue de 5.4 mm (Figuras 104b y 104d). El paciente presentó hemiparesia derecha que desaparecieron en los 7 días posteriores a la intervención.

El resultado histológico fue compatible con de glioblastoma multiforme.

### Caso 5

Paciente varón de 39 años con antecedente tumoral de oligoastrocitoma anaplásico de larga evolución, con crisis parciales cada vez más frecuentes y que han aumentado en intensidad (Fig. 105).

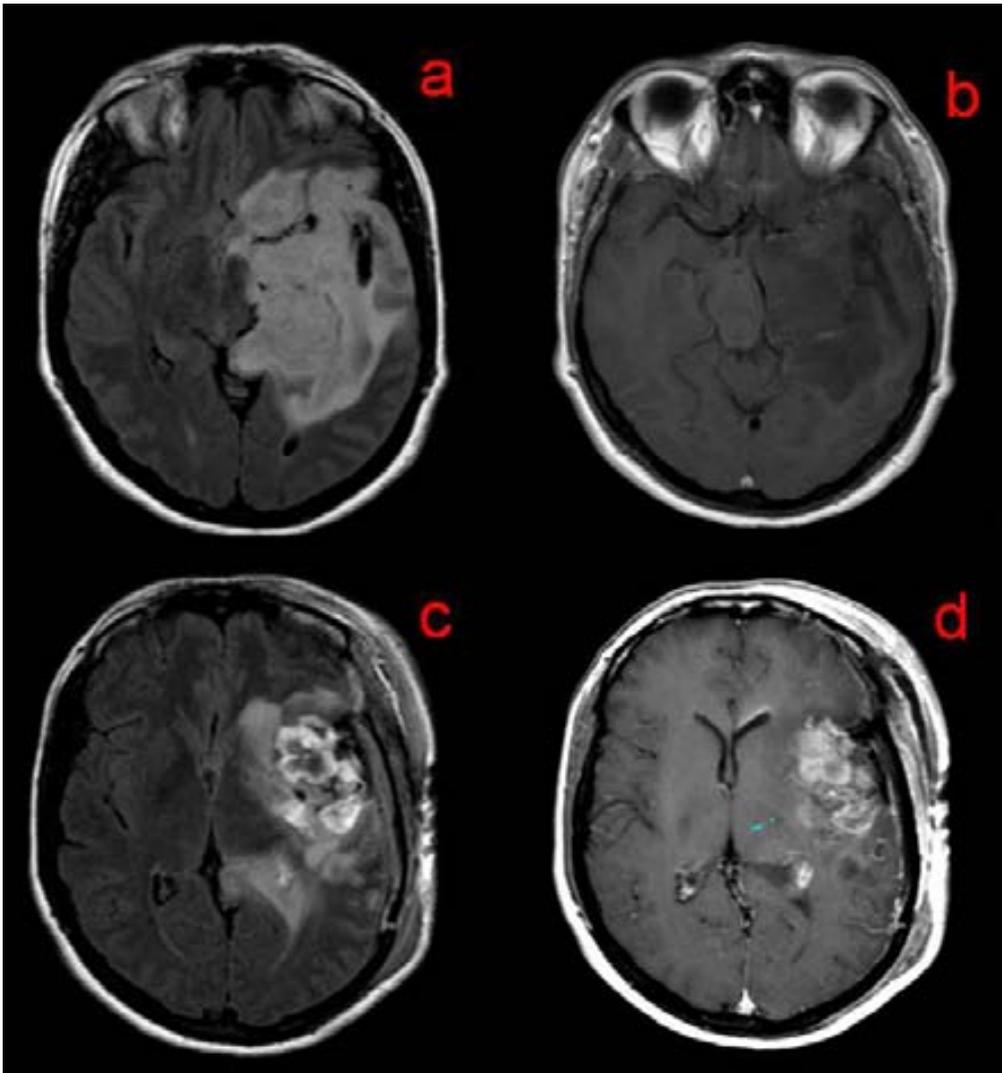


Fig. 105. La imagen a (secuencia axial FLAIR) muestra una extensa lesión expansiva intraparenquimatosa temporal izquierda. La imagen b (secuencia axial T1 post-contraste) muestra una lesión expansiva intraparenquimatosa temporal izquierda sin captación de contraste. La imagen c muestra una secuencia axial FLAIR postquirúrgica. La imagen d muestra una secuencia axial T1 post-contraste postquirúrgica con fusión de la tractografía de la vía motora (azul).

La reconstrucción de secuencias tractográficas prequirúrgicas mostró una vía motora izquierda aparentemente conservada (Figuras 105a y 105b).

Después de la craneotomía, se realizó un mapping cortical intraoperatorio del paciente, con una resección parcial de la lesión por afectar a zona elocuentes. La amplitud de estimulación cortical intraoperatoria fue mínima a 20 mA. en miembro superior izquierdo..

La RM posquirúrgica demostró que la distancia entre la cavidad de resección y la vía piramidal fue de 22 mm (Figuras 105c y 105d).

## 5.5 Discusión

### 5.5.1. Tractografía basada en imágenes DTI

Gracias a los avances tecnológicos de la RM, se dispone de información funcional sobre la corteza elocuente, fibras subcorticales y el metabolismo en pacientes con gliomas (secuencias de perfusión)<sup>98-107</sup>.

Entre los diversos procedimientos que se pueden aplicar para las imágenes de RM, la DTI utiliza el movimiento browniano de la difusión de agua para valorar la probable microestructura del tejido cerebral<sup>108-110</sup>.

En las imágenes, se asume que valor principal (de los valores propios) representan la orientación de los axones de la sustancia blanca y que la conectividad del intervóxel se puede modelar mediante el valor propio primario.

El seguimiento de las fibras usando las imágenes de DTI siguiendo el vector principal vóxel a vóxel permite delinear un tracto específico neuronal<sup>100,111-113</sup>. Este seguimiento de las fibras de DTI podría delimitar el curso de varias conexiones de sustancia blanca, tales como la vía piramidal, el fascículo arqueado y la vía óptica<sup>89-91</sup>.

En aquellos pacientes con gliomas de localización próxima a la vía piramidal la planificación quirúrgica es de vital importancia; el estudio óptimo debe incluir la utilización de imágenes que valoren a relación entre tumor y la vía piramidal<sup>89,92,93</sup>. (Fig. 106).

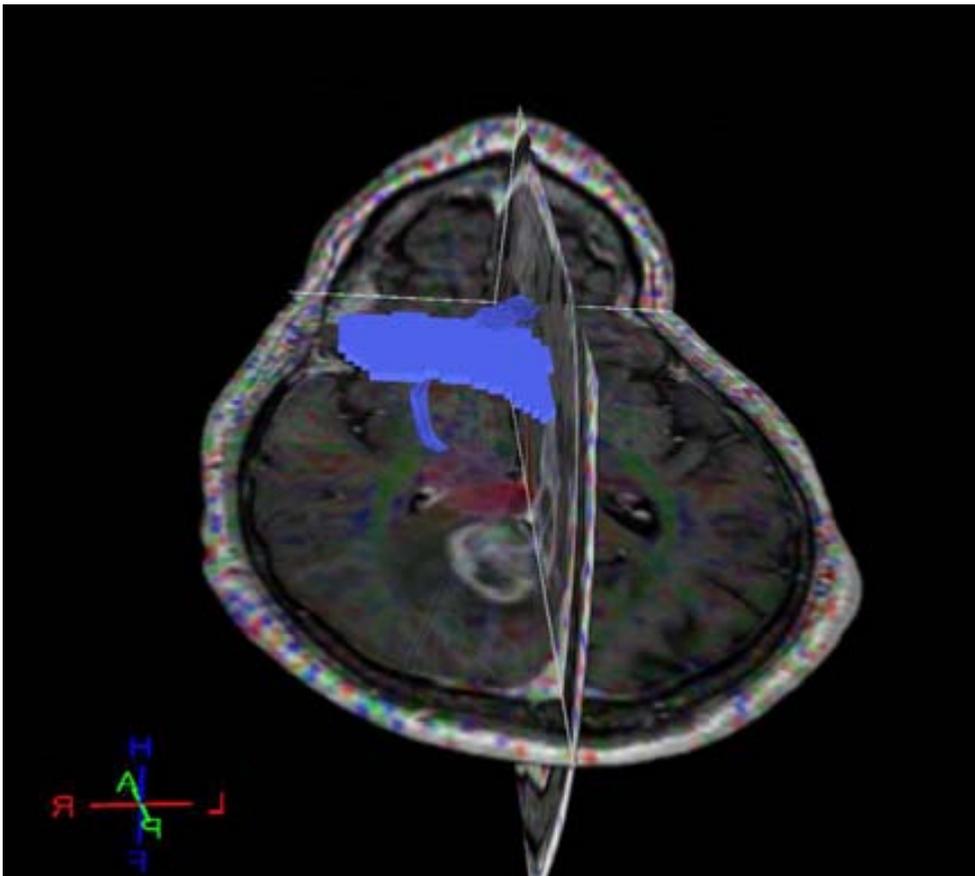


Fig. 106 Reconstrucción tractográfica de vía piramidal derecha en relación a lesión expansiva.

Las tractografía basada en imágenes DTI recientemente se ha integrado con los sistemas de neuronavegación anatómica, identificando la vía piramidal durante la cirugía <sup>94,95,96,115</sup>. Sin embargo, pocos estudios han aclarado la exactitud de la validez de las imágenes tractográficas basadas en la DTI <sup>97,98</sup>. Solo se disponían de estudios mediante modelos animales y fantomas <sup>116, 117</sup>.

Lin y colaboradores <sup>115</sup> validaron con la exactitud la relación entre la vía óptica y las proyecciones DTI. Lazar y Alexander <sup>114</sup> examinaron la exactitud de tractos utilizando fantomas, describiendo que la dispersión tracto dibujado se veía afectado por la distancia de las vías, la relación señal y la anisotropía del tejido.

## Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión.

Aunque algunos investigadores han sugerido que existen discrepancias entre las simulaciones subcorticales y imágenes basada en la DTI <sup>118</sup>, muchos estudios han descrito una correlación del camino de las vías del tracto motor con lesiones intracraneales de forma fiable <sup>79, 98,115</sup>. La mayoría de estos estudios <sup>79, 98,118</sup> se han basado en análisis entre los puntos de estímulo por potenciales evocados y sistemas de neuronavegación con imágenes de RM preoperatoria.

Estos estudios pueden ser inexactos, porque los sistemas de neuronavegación siempre deben lidiar con el cambio de la estructura del cerebro durante cirugía <sup>79,98, 101</sup>.

Los cambios cerebrales pueden producirse ser por causa interna o externa y está relacionado con muchos factores, incluyendo tamaño de la lesión, la gravedad y el movimiento cerebral en el acto quirúrgico. Nimsky y colaboradores <sup>93</sup> determinaron una diferencia de 2.7 mm entre la sustancia blanca y el desplazamiento de esta.

### 5.5.2. Potenciales evocados motores subcorticales

Correlacionar las imágenes con los resultados utilizando la estimulación de potenciales evocados podría minimizar la desviación del cerebro. La estimulación subcortical por potenciales evocados motores, se representa como el gold estándar para la localización funcional. Múltiples grupos<sup>84-86</sup> han evaluado la precisión y la validez de esta modalidad durante la cirugía. Sin embargo las estimulaciones han sido diferentes.

Diversos grupos<sup>79, 94, 114,116</sup> han analizado las distancias entre los puntos de estímulo y tractografía utilizando sistemas de neuronavegación con la RM preoperatoria. La mayoría de los estudios usaron estimulación bipolar de alta frecuencia (50 Hz). Duffau y colaboradores<sup>85</sup> publicaron que la estimulación subcortical con emisiones eléctricas es segura, precisa y fiable para la detección de las vías subcorticales, relacionando las funciones motoras y de lenguaje con craneotomía en un paciente despierto.

La corriente eléctrica del estimulador penetra en los tejidos que rodean a los electrodos, aunque no hay estudios descriptivos sobre la distancia de penetración de la estimulación de corriente en la sustancia blanca subcortical. En general, el intervalo de la estimulación de la corteza se ha observado que es aproximadamente entre 5 y 10 mm.<sup>119, 120</sup>

Por otro lado, Kamada y colaboradores<sup>98</sup> utilizaron estímulos monoplares corticales y subcorticales para el mapeo cortical. Hicieron hincapié en que la estimulación monopolar debería ser teóricamente adecuada para la búsqueda de la vía piramidal cercanas a lesiones cerebrales profundas.

### 5.5.3. Validación de las imágenes de tractografía basadas en el DTI

Aunque la tractografía basada en la formación de imágenes DTI se ha utilizado para la planificación quirúrgica y procedimientos en pacientes con tumorales intracraneales de la vía motora, pocos estudios han evaluado la exactitud y validez de esta modalidad. Algunos informes<sup>79, 97, 115,118</sup> han analizado las distancias entre los puntos de estímulo y la tractografía utilizando sistemas de neuronavegación con la RM preoperatoria.

Los resultados son diferentes debido a los diferentes procedimientos utilizados. Kinoshita y colaboradores<sup>118</sup> comunicaron 2 casos en los que la tractografía basada en imágenes de DTI no presentó la distancia real de los haces de fibras de la vía piramidal. Sin embargo, otros estudios<sup>79, 97,115</sup> resaltan la fiabilidad y el impacto clínico de las imágenes tractográficas basadas en la DTI para la preservación de la función motora durante la resección tumoral. Bello y colaboradores<sup>97</sup> describieron que existía una alta correlación entre la vía piramidal en la DTI y estimulación subcortical a través del mapeo.

En cuanto a las distancias entre los puntos de estímulo y el uso de sistema de tractografía con neuronavegación, Mikuni y colaboradores<sup>113</sup> publicaron que la distancia en pacientes con respuesta positiva era siempre que la distancia fuera inferior a 20 mm.

Berman y colaboradores<sup>79</sup> utilizaron la estimulación subcortical directa de electrodos bipolares que produce una onda de 60-Hz con una amplitud entre 8 y 12 mA. La media fue de  $8,7 \pm 3,1$  mm ( $\pm$ desviación estándar) entre la distancia de los puntos de estimulación y la tractografía basada en imágenes DTI. Llegaron a la conclusión que estos resultados proporcionan una guía útil clínicamente para la localización de la vía motora<sup>79</sup>.

Por otro lado, Maesawa y colaboradores <sup>119</sup> describieron que no existía una correlación entre la estimulación intraoperatoria y la tractografía preoperatoria. No hay estudios que demuestren una correlación significativa entre la intensidad del estímulo y las imágenes del DTI preoperatorio, por lo que muy probablemente contenían errores de localización estereotáctica y el efecto de estimulación de los potenciales. Se determinó que el error de localización de un sistema óptico de navegación con formación de imágenes de alta resolución es típicamente menor que 1,5 mm.<sup>122</sup>.

El efecto de la estimulación no es claro, aunque hay estudios que describen la posible interacción de la penetración del estímulo subcorticales y las distorsiones de bucles para la formación de imágenes DTI <sup>116</sup>.

Aunque no evaluamos la exactitud del método para la fusión anatómica y la formación de imágenes DTI, el mismo método fue utilizado por otros investigadores <sup>84, 121</sup>, que ha demostrado que la fusión anatómica puede ser altamente viable para su utilización intraoperatoria <sup>94, 102,120</sup>. Recomiendan que para evitar errores de progresión se debe realizar los estudios justo antes y después de la intervención.

Maesawa y colaboradores <sup>119</sup> informaron que en la estimulación intraoperatoria y las imágenes de tractografía, existía una correlación entre la distancia medida en milímetros en la RM e intensidad de la estimulación subcortical en potenciales evocados intraoperatoriamente.

Debido a que el hospital de Bellvitge no dispone de una RM intraoperatoria en los quirófanos, se calcula con anterioridad de menos de una semana la distancia en milímetros mínima entre la cavidad de resección y la vía piramidal antes de la intervención, y en un plazo no superior a 3 días después de la intervención, la valoración de postquirúrgica.

Se observó una correlación lineal significativa identificada entre la intensidad del estímulo mínimo con estimulaciones subcorticales y la distancia mínima entre la vía piramidal y la cavidad de resección. En 2 pacientes en los que la distancia entre la cavidad de resección y la vía piramidal fue de más de 20 mm, la estimulación subcortical a 20 mA. obtuvo una débil respuesta a los estímulos corticales.

Por otro lado Kamada y colaboradores <sup>98</sup> publicaron resultados similares en estudios clínicos investigación usando estimulación y la medición de la distancia de formación de imágenes tractográficas 3D en la RM postoperatoria. Sus resultados indican una importante correlación lineal entre la intensidad de la estimulación subcortical y la distancia entre la vía piramidal. También observaron que la estimulación con una distancia de más de 25 mm., de la vía piramidal no tenía respuesta en los potenciales.

Sus resultados fueron similares a los nuestros. Las discrepancias que encontramos pueden ser atribuibles a las diferencias en las condiciones de estímulo o métodos de análisis de imágenes DTI. Sin embargo, ambos resultados indican que la tractografía basada en imágenes DTI ofrece una manera fiable para trazar las vías motoras durante el uso clínico.

El método para demostrar la vía piramidal en este estudio tiene algunas limitaciones. Una limitación de las tractografía basadas en la DTI son los pacientes con una amplia infiltración tumoral. La distribución de las orientaciones de las fibras en estos casos es casi aleatoria, con unos valores bajos de la FA (fracción de anisotropía) esencial para el dibujo-reconstrucción de las fibras, incluso aun en casos de funcionalidad mantenida <sup>96</sup>. La fracción de anisotropía con valores bajos tiene la posibilidad de afectar a la fiabilidad de la fibertracking.

Otra limitación es el valor de FA para realizar este estudio. Elegimos el umbral de FA de 0,15, porque Wang y colaboradores <sup>121</sup> describieron que usaron el umbral de FA de 0,15 con buenos resultados. Stadlbauer y colaboradores <sup>122</sup> publicaron que un umbral mínimo de FA en el intervalo de 0,15 a 0,2 representa el mejor compromiso para obtener reconstrucciones de los tractos de fibras, reflejando una mejor situación cuando estas aparecen infiltradas por patología tumoral. Sin embargo, muchos tractos de fibras puede ser sobreestimadas o subestimado utilizando diversos valores umbrales.

5.5.4. El uso de la tractografía basada en imágenes de DTI integrada en sistemas de navegación.

Para la aplicación intraoperatoria de la tractografía, algunos investigadores han desarrollado tractografía integrada neuronavegación funcional para la cirugía de tumores cerebrales <sup>94-96,115</sup>. Este sistema funcional de navegación se ha utilizado en combinación con la estimulación intraoperatoria de estimulación cortical y es de gran utilidad para evitar lesiones de las vías durante la cirugía y la preservación postoperatoria de la función motora.

En nuestra serie han sido capaces de preservar la función motora después de la cirugía en todos los pacientes con gliomas cerca de la vía piramidal mediante el uso de esta técnica.

Sin embargo, se han descrito algunos errores utilizando la navegación tractográfica integrada <sup>95, 115</sup>. Se incluyen errores de localización estereotáctica, debido a cambios en el cerebro por movimiento, un problema importante puesto que el cerebro está cambiando durante la cirugía.

En este estudio, se observó el desplazamiento del tumor durante la cirugía en todos los pacientes. Hemos descrito anteriormente que la magnitud del cambio en los márgenes del tumor márgenes fue mayor en los pacientes con gliomas de alto grado que en pacientes con otros tumores.

Sería importante desarrollar imágenes intraoperatorias; modalidades tales como la ecografía, tomografía computarizada o RM intraoperatoria para resolver este problema. Las comparaciones de fibras pre-y intraoperatorias demostraron el cambio marcado y la deformación o reordenamiento de los tractos durante la extirpación del tumor.

Maesawa y colaboradores <sup>119</sup> describieron que dichos cambios entre la tractografía preoperatorio y la postoperatoria se produjeron en el 89,2% de los pacientes, y variaron una media de 23 mm. Concluyeron que los grandes cambios ponen de manifiesto la necesidad de actualizaciones de forma intraoperatoria.

Sería conveniente desarrollar técnicas intraoperatorias u otro tipo de marcación para reducir al mínimo los cambios en el cerebro. Yoshikawa y colaboradores<sup>24</sup> utilizan la navegación guiada y marcación física del tumor antes del procedimiento para la cirugía de glioblastoma, resaltando que el procedimiento ha mejorado la tasa de resección y el resultado funcional. Sin embargo, la exactitud de la tractografía y los métodos integrados en los sistemas de navegación se redujeron debido al aumento de cerebro por la introducción de dichos elementos foráneos.

## **5.6. Conclusión**

La tractografía basada en la DTI es un método fiable y preciso para visualizar el curso-seguimiento de la vía piramidal, así como de la valoración postquirúrgica a la hora de valorar posibles tratamientos rehabilitadores. Los potenciales evocados motores y las imágenes tensor difusión fueron útiles para conservación de la función motora.

Las imágenes DTI y la tractografía cerebral permiten diferenciar las lesiones metastásicas de los glioblastomas multiformes (GBM).

Se han determinado cuales son los parámetros de la RM difusión tensor que permiten establecer el diagnóstico etiológico (diferenciador entre metástasis y GBM) de forma eficaz y estadísticamente significativa.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzini.F.,Belgranello.A.,Piovan.E. DW and DT MR brain imaging: principles and applications. *Rivista di Neuroradiologia* 2003; 16: 207-20.
2. Ozsunar.Y., Grant.PE., Huisman.TAGM., et al. Evolution of Water Diffusion and Anisotropy in Hyperacute Stroke. Significant Correlation between Fractional Anisotropy and T2. *AJNR* 2004, 25:699- 705.
3. Bhagat.YA., Emery.DJ.,Shuaib.A., et al. The relationship between diffusion anisotropy and time of onset after stroke. *J Cereb Blood Metab* 2006 Nov; 26(11):1442-1450.
4. Liu.Y., D´Arceuil,HE, Westmoreland.S., et al. Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates. *Stroke* 2007 Jan;38(1):138-145.
5. Rodrigo.S., Oppenheim.C.,Touze.E., et al. Cerebral arterial infarction and diffusion tensor imaging. *J Neuroradiol* 2006 Feb;33(1):51-56.
6. Gupta.RK., Saksena.S., Hasan.KM., et al. Focal Wallerian degeneration of the corpus callosum in large middle cerebral artery stroke: serial diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006 Sep;24(3):549-555.
7. Liang.Z., Zeng.J., Liu.S. A prospective study of secondary degeneration following subcortical infraction using diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psych* 2007 Jan 23-PubMed.
8. Maeda.T., Ishizaki.K., Yura.S. Can diffusion tensor imaging predict the functional outcome of supratentorial stroke ? *No To Shinkei* 2005 Jan;57(1):27-32.

9. Moller.M., Frandsen.J., Andersen.G., et al. Dynamic changes of corticospinal tracts after stroke detected by fibertracking. J Neurol Neurosurg Psych 2007 Jan 8 (Pub Med).

10. Oreja-Guevara.C., Rovaris.M., Iannucci.G., et al. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. Arch Neurol. 2005 Apr;62(4):578-584.

11. Vrenken.H., Pouwels.PJ., Geurts.JJ., et al. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. J Magn Reson Imaging 2006 May;23(5):628-636.

12. Hasan. KM.,Gupta.RK., Santos. RM., et al. Difusion tensor fractional anisotropy of the normal-appearing seven segments of the corpora callosa in healthy adults and relapsing-remitting múltiple sclerosis patients. J Magn Reson Imaging 2005 Jun;21(6):735-43.

13. Lin.F., Yu.C., Jiang.T., et al. Diffusion Tensor Tractography-Based Group Mapping of the Pyramidal Tract in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients AJNR 2007 Feb;28(2):278-282.

14. Yu.CS., Li.KC., Lin.FC., et al. Diffusion tensor imaging of the normal-appearing brain tissue in relapsing-remitting multiple sclerosis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2006 May 16;86(18):1260-1264.

15. Ducreux D., Huynh.I., Fillard.P., et al. Brain MR diffusion tensor imaging and fibre tracking to differentiate between two diffuse axonal injuries. Neuroradiology 2005 Aug;47(8):604-608.

16. Ezaki.Y., Tsutsumi.K., Morikawa.M., et al. Role of diffusion-weighted MRI in diffuse axonal injury. Acta Radiol 2006 Sep;47(7):733-740.

17. Wilde. EA., Chu.Z., Bigler.ED., et al. Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006 Oct;23(10):1412-1426.

18. Lee.JW., Choi.CG.,Chun.MH. Usefulness of diffusion tensor imaging for evaluation of motor function in patients with traumatic brain injury; three case studies. *J Head Trauma Rehabil* 2006 May-Jun;21(3):272-278.

19. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee,W.K., Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P., 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114, 97–109.

20. Einstein A. *Investigations on the theory of the brownian movement.* New York, NY: Dover, 1956.

21. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26(Suppl 1): S205–23.

22. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:469–480.

23. Lin CP, Wedeen VJ, Chen JH, Yao C, Tseng WY. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and ex vivo phantoms. *Neuroimage* 2003; 19:482–495.

24. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435–455.

25. Hahn E. Spin echoes. *Phys Rev* 1950;80:580–594.

26. Torrey H. Bloch equations with diffusion terms. *Phys Rev* 1956;104:563–565.

27. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288.

28. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *RadioGraphics* 2005;25:1087–1099.

29. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, Mc-Kinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *RadioGraphics* 2001;21:767–779.

30. Glockner JF, Hu HH, Stanley DW, Angelos L, King K. Parallel MR imaging: a user's guide. *RadioGraphics* 2005;25:1279–1297.

31. Callaghan PT. Principles of nuclear magnetic resonance microscopy. Oxford, England: Clarendon, 1991.

32. 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.

33. Wedeen V, Reese T, Tuch D, et al. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier-transform diffusion MR [abstract]. In: Proceedings of the Eighth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2000; 82.

34. Reese TG, Benner T, Wang R, Feinberg DA, Wedeen VJ. Halving imaging time of whole brain diffusion spectrum imaging (DSI) by using simultaneous echo refocusing (SER) EPI [abstract]. In: Proceedings of the Fourteenth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.

Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2006; 1044.

35. Roberts TP, Rowley HA. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in stroke. *Eur J Radiol* 2003;45:185–194.

36. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534–546.

37. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal* 2002;6:93–108.

38. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66:259–267.

39. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Wedeen VJ. Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron* 2003;40:885–895.

40. Jansons KM, Alexander DC. Persistent angular structure: new insights from diffusion MRI data. *Dummy version. Inf Process Med Imaging* 2003; 18:672–683.

41. 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.

42. Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:468–480.

43. Hagmann P, Thiran JP, Jonasson L, et al. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. *Neuroimage* 2003;19:545–554.

44. Parker GJ, Haroon HA, Wheeler-Kingshott CA. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:242–254.

45. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003;50:1077–1088.

46. Hagmann P, Reese T, Tseng W, Meuli R, Thiran J, Wedeen V. Diffusion spectrum imaging tractography in complex cerebral white matter: an investigation of the centrum semiovale [abstract]. In: *Proceedings of the Twelfth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2004; 623.

47. Hagmann P. From diffusion MRI to brain connectomics [PhD dissertation]. Lausanne, Switzerland: Signal Processing Institute, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), 2005.

48. Hagmann P, Kurlant M, Gigandet X, et al. Imaging the brain neuronal network with diffusion MRI: a way to understand its global architecture. In: *Proceedings of the Fourteenth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2006; 436.

49. Scherer HJ. The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain* 1940;63:1–35.

50. Johnson P, Hunt S, Drayer B. Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology* 1989; 170:211–17.

51. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:114–23.
52. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992;34:463–69
53. Burger P, Dubois P, Schold S, et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1983;58:159–69.
54. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, et al. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784–91.
55. Kelly P, Daumas-Duport C, Kispert D, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 1987;66:865–74.
56. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec* 1999;257:102–09.
57. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259–67.
58. Pena A, Green HA, Carpenter TA, et al. Enhanced visualization and quantification of magnetic resonance diffusion tensor imaging using the p:q tensor decomposition. *Br J Radiol* 2006;79:101–09. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:203–08 \_ Jan 2009 \_ [www.ajnr.org](http://www.ajnr.org) 207
59. Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral diffusion tensor imaging of highgrade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:937–41.

60. Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, et al. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2004;232:451–60.

61. Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, et al. Differentiation between solitary brain metastasis and high-grade glioma by diffusion tensor imaging. *Br J Radiol* 2005;78:533–37.

62. Price SJ, Burnet NG, Donovan T, et al. Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3T: a potential tool for assessing white matter tract invasion? *Clin Radiol* 2003;58:455–62.

63. Schluter M, Stieltjes B, Hahn HK, et al. Detection of tumour infiltration in axonal fibre bundles using diffusion tensor imaging. *Int J Med Robot* 2005;1:80–86.

64. van Westen D, Latt J, Englund E, et al. Tumor extension in high-grade gliomas assessed with diffusion magnetic resonance imaging: values and lesion-to-brain ratios of apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy. *Acta Radiol* 2006;47:311–19.

65. Price SJ, Pena A, Burnet NG, et al. Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas. *Eur Radiol* 2004;14:1909–17.

66. Price SJ, Jena R, Burnet NG, et al. Predicting patterns of glioma recurrence using diffusion tensor imaging. *Eur Radiol* 2007;17:7:1675–84.

67. Price SJ, Pena A, Burnet NG, et al. Detecting glioma invasion of the corpus callosum using diffusion tensor imaging. *Br J Neurosurg* 2004;18:391–95.

68. Price SJ, Jena R, Burnet NG, et al. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1969–74.

69. Green H, Pena A, Price C, et al. Increased anisotropy in acute stroke: a possible explanation. *Stroke* 2002;33:1517–21.

70. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, et al. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg* 2002;97:568–75.

71. Field AS, Alexander AL, WuYC, et al. 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.

72. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, et al. Diffusion tensor MR imaging of highgrade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:520–27.

73. Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology* 2004;232:221–28.

74. Tropine A, Vucurevic G, Delani P, et al. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:905–12.

75. Beppu T, Inoue T, Shibata Y, et al. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol* 2005;63:56–61, discussion 61.

76. Toh CH, Wong AM, Wei KC, et al. Peritumoral edema of meningiomas and metastatic brain tumors: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Neuroradiology* 2007;49:489–94.

77. Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, et al. Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2006;239:217–22.

78. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, et al. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:969–76.

79. Berman J, Berger M, Chung S, Nagarajan S, Henry R. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg.* 2007;107(3):488-494.

80. Berger M. Minimalism through intraoperative functional mapping. *Clin Neurosurg.* 1996;43:324-337.

81. Ganslandt O, Buchfelder M, Hastreiter P, Grummich P, Fahlbusch R, Nimsky C. Magnetic source imaging supports clinical decision making in glioma patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):20-26.

82. Penfield W, Rasmussen T. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York, NY: Macmillan; 1950.

83. Roux FX, Ibarrola D, Tremoulet M, et al. Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system. *Neurosurgery.* 2001;49(5):1145-1156.

84. Berger MS, Ojemann GA. Intraoperative brain mapping techniques in neurooncology. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1992;58(1-4):153-161.

85. Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within

eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg.* 2003;98(4):764-778.

86. Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg.* 2004;100(3):369-375.

87. Cedzich C, Taniguchi M, Schäfer S, Schramm J. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery.* 1996;38(5):962-970.

88. Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M. Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg.* 2001;95(4):608-614.

89. Berman JI, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG. Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg.* 2004;101(1):66-72.

90. Kamada K, Todo T, Morita A, et al. Functional monitoring for visual pathway using real-time visual evoked potentials and optic-radiation tractography. *Neurosurgery.* 2005;57(1 suppl):121-127.

91. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, et al. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg.* 2010;112(3):503-511.

92. Hendler T, Pianka P, Sigal M, et al. Delineating gray and white matter involvement in brain lesions: three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging. *J Neurosurg.* 2003;99(6): 1018-1027.

93. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, et al. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*. 2005;56(1):130-137.

94. Coenen VA, Krings T, Axer H, et al. Intraoperative three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system (PTV) reliably predicts true position of principal motor pathways. *Surg Neurol*. 2003;60(5):381-390.

95. Kamada K, Todo T, Masutani Y, et al. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg*. 2005;102(4):664-672.

96. Nimsky C, Grummich P, Sorensen AG, Fahlbusch R, Ganslandt O. Visualization of the pyramidal tract in glioma surgery by integrating diffusion tensor imaging in functional neuronavigation. *Zentralbl Neurochir*. 2005;66(3):133-141.

97. Bello L, Gambini A, Castellano A, et al. Motor and language DTI fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage*. 2008;39(1):369-382.

98. Kamada K, Todo T, Ota T, et al. The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg*. 2009;111(4):785-795.

99. Xue R, van Zijl PC, Crain BJ, Solaiyappan M, Mori S. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*. 1999;42(6):1123-1127.

100. Ohue S, Kumon Y, Nagato S, et al. Evaluation of an ultrasound-linked navigation system for brain tumor surgery: evaluation of intraoperative shift. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(4):291-300.

101. Yoshikawa K, Kajiwara K, Morioka J, et al. Improvement of functional outcome after radical surgery in glioblastoma patients: the efficacy of a navigation-guided fence-post procedure and neurophysiological monitoring. *J Neurooncol*. 2006;78 (1):91-97.

102. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C, Smith TS. Advanced MRI in the management of adult gliomas. *Br J Neurosurg*. 2007;21(6):550-561.

103. Levin DN, Hu XP, Tan KK, Galhotra S. Surface of the brain: three-dimensional MR images created with volume rendering. *Radiology*. 1989;171(1):277-280.

104. Narayana A, Chang J, Thakur S, et al. Use of MR spectroscopy and functional imaging in the treatment planning of gliomas. *Br J Radiol*. 2007;80(953): 347-354.

105. Smits M, Vernooij MW, Wielopolski PA, Vincent AJ, Houston GC, van der Lugt A. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1354-1361.

106. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-267.

107. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996; 111(3): 209-219.

108. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*. 1990;176(2): 439-445.

109. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 2000;44(4):625-632.

110. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(18):10422-10427.

111. Gössl C, Fahrmeir L, Pütz B, Auer LM, Auer DP. Fiber tracking from DTI using linear state space models: detectability of the pyramidal tract. *Neuroimage*. 2002;16 (2):378-388.

112. Parker GJ, Haroon HA, Wheeler-Kingshott CA. A framework for a streamlinebased probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(2):242-254.

113. Mikuni N, Okada T, Enatsu R, et al. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg*. 2007;106(4):593-598.

114. Lazar M, Alexander AL. An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *Neuroimage*. 2003;20(2):1140-1153.

115. Lin CP, Tseng WY, Cheng HC, Chen JH. Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts. *Neuroimage*. 2001;14(5):1035-1047.

116. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, et al. Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage*. 2005;25(2):424-429.

117. Haglund MM, Ojemann GA, Blasdel GG. Optical imaging of bipolar cortical stimulation. *J Neurosurg*. 1993;78(5):785-793.

118. Ojemann G. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav Brain Sci*. 1983;6(2):189-206.

119. 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(1):153-161.

120. Grunert P, Darabi K, Espinosa J, Filippi R. Computer-aided navigation in neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 2003;26(2):73-101.

121. Wang YX, Zhu XL, Deng M, et al. The use of diffusion tensor tractography to measure the distance between the anterior tip of the Meyer loop and the temporal pole in a cohort from Southern China. *J Neurosurg*. 2010;113(6):1144-1151.

122. Stadlbauer A, Nimsy C, Busle R, et al. Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *Neuroimage*. 2007;34(3):949-956.