

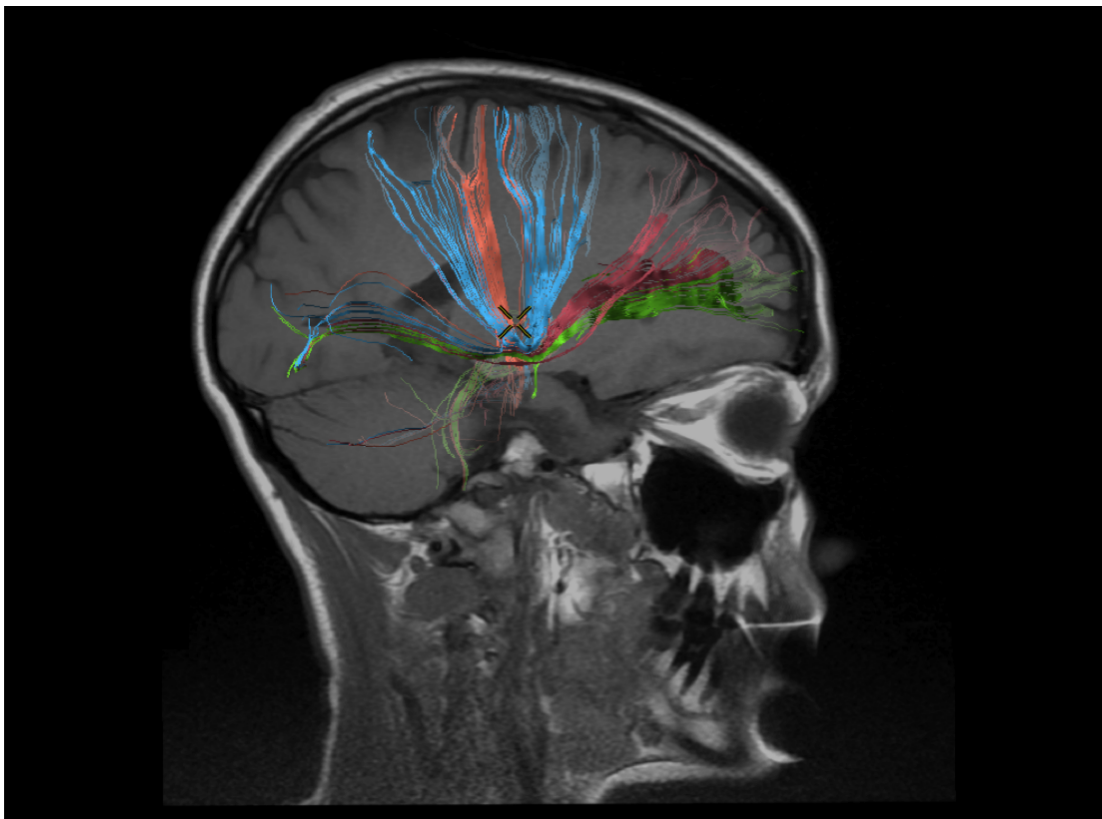


UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

PROGRAMA DE DOCTORADO:

FORMACIÓN EN LA SOCIEDAD DEL CONOCIMIENTO

**SISTEMAS TECNOLÓGICOS PARA LA MANIPULACIÓN DE IMÁGENES
RADIOLÓGICAS EN EL ESTUDIO DE LA SUSTANCIA BLANCA
CEREBRAL**



KATRIN MURADAS MUJICA

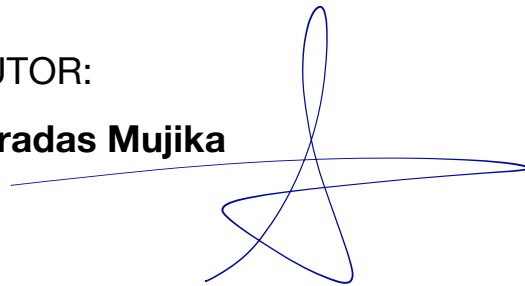
Directores de tesis
**JUAN ANTONIO JUANES MÉNDEZ
ANDRÉS FRAMIÑAN DE MIGUEL
SALAMANCA – MAYO 2023**

TESIS DOCTORAL

**SISTEMAS TECNOLÓGICOS PARA LA MANIPULACIÓN DE IMÁGENES
RADIOLÓGICAS EN EL ESTUDIO DE LA SUSTANCIA BLANCA
CEREBRAL**

AUTOR:

Katrin Muradas Mujika



DIRECCIÓN DE TESIS:

Juan Antonio Juanes Méndez

Andrés Framiñán de Miguel





VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

D. JUAN ANTONIO JUANES MÉNDEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA y **D. ANDRÉS FRAMIÑÁN DE MIGUEL**, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICAMOS:

Que el trabajo titulado "**SISTEMAS TECNOLÓGICOS PARA LA MANIPULACIÓN DE IMÁGENES RADIOLÓGICAS EN EL ESTUDIO DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL**" ha sido realizado por **KATRIN MURADAS MUJIKA**, bajo nuestra dirección; reuniendo, a nuestro juicio, los requisitos y méritos suficientes para que la autora de este, pueda optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.
Y para que así conste, firmamos la presente certificación.

F^{do}.: Juan Antonio Juanes Méndez

F^{do}.: Andrés Framiñán de Miguel

En Salamanca, Mayo 2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que me han apoyado durante este largo camino, sabiendo dar los ánimos necesarios para seguir adelante.

Agradezco, en primer lugar, a los directores de tesis; a Andrés Framiñán, por enseñarme el camino para iniciar esta aventura y a Juan Antonio Juanes por su entusiasmo y apoyo incondicional, sin dejarme tirar la toalla, sabiendo dar la inyección de motivación necesaria para seguir adelante. Extiendo así mismo el agradecimiento al Departamento de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por facilitarme los medios para poder desarrollar mi investigación.

A mi familia por su ayuda incondicional, haciendo el esfuerzo de entenderme en los buenos y malos momentos.

Y por último a mi hijo Diego que me ha acompañado en los últimos años de la tesis y que ha tenido una paciencia infinita cuando he tenido que ausentarme.

ABREVIATURAS

SNC – Sistema Nervioso Central

SB – Sustancia Blanca

CI – Cápsula Interna

TC – Tomografía Computerizada

RM – Resonancia Magnética

DTI – Imagen Tensor de Difusión

FA – Anisotropía Fracciona

FSE – Fast Spin Echo

DICOM – Digital Imaging and Communication in Medicine

DWI – Diffusion Weighted Imaging

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery

MPR – Reconstrucción Multiplanar

VR – (Volum Rendering) Renderización de volúmenes

GE – General Electric

ROI – (Region of interest) Región de interés

ÍNDICE

1	PRÓLOGO.....	10
2	INTRODUCCIÓN.....	13
2.1	ANATOMÍA DE LA SUSTANCIA BLANCA (SB) CEREBRAL. TRAYECTOS CEREBRALES.....	13
2.2	TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN PARA EL ESTUDIO DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	16
2.3	EVOLUCIÓN DE LA IMAGEN RADIOLÓGICA. DE LA VISIÓN BIDIMENSIONAL (2D) A LA TRIDIMENSIONAL (3D).....	26
2.4	LOS SOFTWARES EMPLEADOS PARA LA MANIPULACIÓN DE LA IMAGEN RADIOLÓGICA DEL SNC.....	27
3	PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	31
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
5	RESULTADOS.....	47
6	DISCUSIÓN.....	77
7	CONCLUSIONES.....	84
8	BIBLIOGRAFÍA	86

1. PRÓLOGO

1 PRÓLOGO

A lo largo de las últimas décadas la tecnología ha evolucionado exponencialmente, lo que implicó una revolución en el ámbito de la radiología. Con ello se han ido desarrollando técnicas de imagen radiológicas que implican mayor conocimiento anatómico del cuerpo humano y consecuentemente mayor avance en el conocimiento de la patología en imagen. Un ejemplo del desarrollo tecnológico es la secuencia Difusión Tensor Imaging (DTI) que ha permitido la valoración de la sustancia blanca en mayor profundidad, siendo capaces de evaluar la actividad eléctrica del Sistema Nervioso Central (SNC). Esta secuencia conllevará un posprocesado para la obtención de la imagen gráfica de las vías nerviosas, llamada tractografía.

La imagen tractográfica facilita la comprensión anatómica de las vías nerviosas y sus alteraciones secundarias a lesiones cerebrales (tumores, enfermedades desmielinizantes, enfermedades isquémicas, etc...).

Paralelamente al avance tecnológico, se han desarrollado múltiples aplicaciones para la manipulación de la imagen radiológica, cada vez con mayores capacidades de posprocesado. La dificultad vigente es seleccionar el software adecuado de tantos que existen en la actualidad, valorando sus características según las preferencias y/o posibilidades. Aquellos softwares con mayores capacidades de posprocesado serán en su mayoría de pago, no accesibles para su uso libre. Esta particularidad podrá ir en detrimento de su uso para el ámbito individual como pueden ser los estudiantes.

El trabajo que presentamos para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca tiene como objeto el estudio de la sustancia blanca cerebral

mediante diferentes técnicas radiológicas empleando diferentes softwares radiológicos que se analizarán y compararán a lo largo del trabajo de investigación.

Durante el proceso de investigación se han publicado algunos de los resultados del trabajo de tesis en revistas internacionales dentro del primer cuartil.

2. INTRODUCCIÓN

2 INTRODUCCIÓN

2.1 ANATOMÍA DE LA SUSTANCIA BLANCA (SB) CEREBRAL. TRAYECTOS CEREBRALES.

La SB cerebral está formada por fibras nerviosas recubiertas por una vaina de mielina que facilitará la transmisión de la información por el soma y se encuentran entre un tejido que lo sustenta llamada neuroglia. La SB se localiza tanto en el cerebro como en el cerebelo y la médula espinal distribuyéndose de forma diferente en cada una de las estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC). El área de mayor interés para su estudio es la SB del cerebro está comprendida en ambos hemisferios cerebrales entre la corteza cerebral y los núcleos grises subcorticales (tálamo óptico, globo pálido y el núcleo estriado), llamado centro oval. Las fibras nerviosas que transcurren a través del centro oval se pueden dividir en tres grupos según las conexiones que realicen; estas son las fibras de asociación, las fibras comisurales o interhemisféricas y las fibras de proyección (Snell 2001, Rouvière 2005, Harnsberger et al., 2009).

Las fibras de asociación tienen la función de relacionar las diferentes regiones corticales de un mismo hemisferio cerebral. Se pueden dividir en fibras cortas y largas, estas últimas conectan las áreas más alejadas y suelen agruparse en haces. Un ejemplo de fibras de asociación largas es el fascículo uncinado, que conecta la primera motoneurona del lenguaje con las circunvoluciones localizadas sobre la superficie inferior del lóbulo frontal con la corteza del lóbulo temporal. Otras fibras importantes de asociación largas son el cíngulo localizado en la circunvolución del cíngulo, formando parte del sistema límbico.

Las fibras comisurales o interhemisféricas atraviesan la línea media relacionando las regiones homólogas de ambos hemisferios cerebrales. Estas son el cuerpo calloso, la comisura blanca anterior y posterior, el fórnix o trígono y la comisura habenular. La comisura más grande del encéfalo es el cuerpo calloso cuyas fibras provienen de todos los lóbulos cerebrales excepto el olfatorio y de los de la extremidad anterior de los lóbulos temporales. Se puede dividir en cuatro partes de anterior a posterior; el pico, la rodilla, el cuerpo y el rodete. La comisura anterior es de menor tamaño y atraviesa la línea media en la lámina terminal. Se proyectan hacia delante en los dos hemisferios a la sustancia perforada anterior y el tracto olfatorio, y hacia atrás pasando por la cara inferior del núcleo lenticular hasta los lóbulos temporales. Las fibras de la comisura posterior cruzan la línea media por encima del orificio del acueducto cerebral en el tercer ventrículo. Las fibras que forman parte de la comisura posterior son todavía algo desconocidas. El fórnix forma parte del sistema eferente del hipocampo dirigiéndose hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo. La comisura habenular cruza la línea media en la parte superior de la raíz del tallo pineal y se relacionan con los núcleos habenulares. Estos recibirán fibras aferentes de los núcleos amigdalitis y del hipocampo.

Las fibras de proyección son aquellas fibras aferentes que transcurren por el tronco cerebral y se extienden hasta la corteza cerebral pasando próximos a los núcleos grises subcorticales en el interior de ambos hemisferios cerebrales y al revés en caso de las fibras eferentes. Se incluye en este último grupo de fibras un conjunto de fibras motoras llamada vía piramidal o corticoespinal. Las fibras de proyección forman áreas cerebrales relevantes en el sistema nervioso central como son: la corona radiada de localización profunda entre la corteza cerebral y ganglios basales; y la cápsula interna (CI). La CI está dispuesta entre el núcleo caudado y el tálamo medialmente, y lateralmente

por el núcleo lenticular. Se divide formando un brazo anterior y un brazo posterior unido por un segmento llamado rodilla (Figura 1). Cuando las fibras salen de ese segmento, se dirigen al tronco del encéfalo pasando por el pedúnculo cerebral del mesencéfalo, protuberancia, bulbo raquídeo (Figura 2) y finalmente a las astas anteriores de la médula espinal.

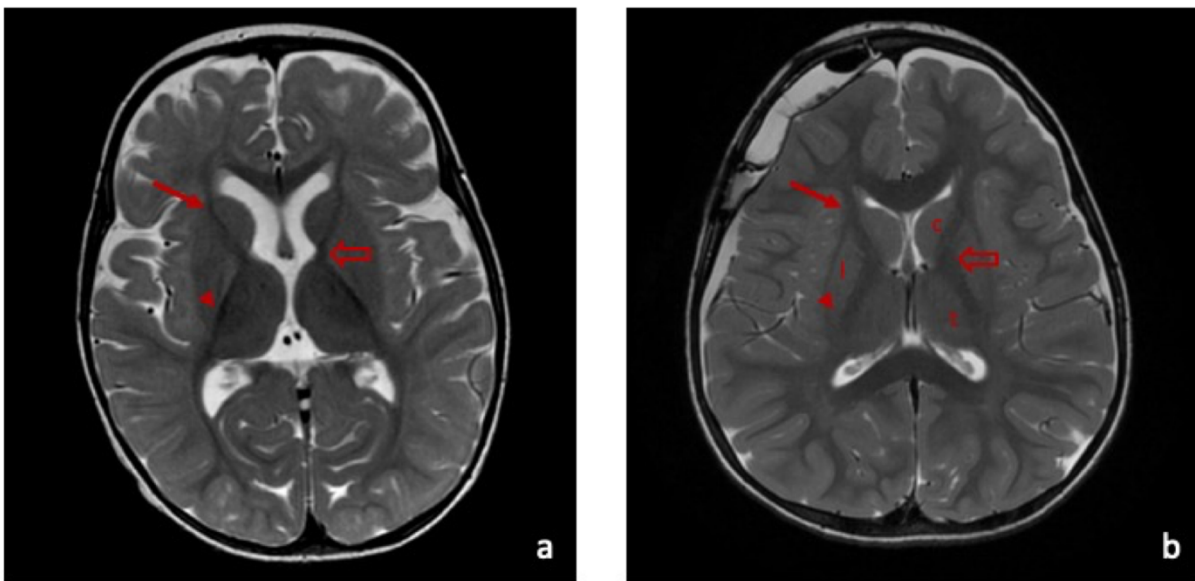


Figura 1. Imágenes cerebrales de resonancia magnética secuencia T2 FSE en proyección axial en diferentes pacientes. Se marcan las cápsulas internas, brazo anterior (flechas largas), brazo posterior (cabeza de flecha), rodilla (flecha vacía). Tálamo (t), caudado (c) y núcleo lenticular (l).

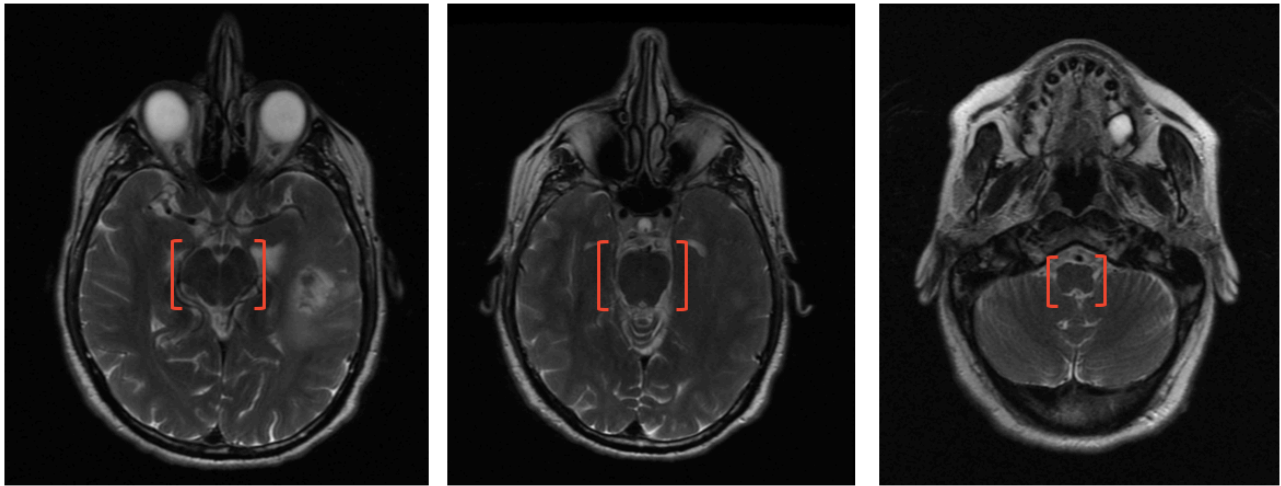


Figura 2. Segmentos anatómicos cerebrales donde pasan las fibras de proyección en imágenes axiales de RM T2 FSE. De izquierda a derecha y entre corchetes; mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo.

2.2 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN PARA EL ESTUDIO DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Para el estudio radiológico del SNC, se pueden emplear muchas de las técnicas de imagen que se utilizan para examinar otros sistemas del cuerpo humano (Osborn et al 2011, del Cura et al 2018). Dependiendo de la estructura y patología que se quiera analizar se utilizarán unas técnicas u otras. Además, se tiene en cuenta la edad del paciente para evitar la exposición a radiaciones.

La ecografía, es una técnica que emplea el ultrasonido para obtener información sobre el reflejo de las ondas de alta frecuencia en las distintas estructuras. Inicialmente la ecografía aportará una imagen de un único corte de la estructura a estudiar, es decir, se visualizarán una imagen en 2D. No obstante, en la actualidad es posible realizar postprocesados para obtener imágenes 3D a partir del barrido ecográfico de una estructura (Mittal et al., 2007, Skelton et al., 2021).

La ecografía es una prueba de imagen muy empleada en el ámbito radiológico, ya que aporta ventajas respecto a otras técnicas; como la ausencia de irradiación, el estudio a tiempo real y el bajo coste de la prueba. Sin embargo, para el estudio del SNC esta técnica tiene limitaciones. En los pacientes adultos se verá limitada dada la barrera acústica que supone el hueso del cráneo. Por ello el uso en adultos se centrará en la valoración intraoperatoria del parénquima cerebral (Shores et al., 2021, Dixon et al., 2022).

No obstante, en el periodo neonatal, es una técnica de imagen muy útil para la valoración del parénquima cerebral, utilizando las ventanas acústicas donde no existe en ese momento de la vida hueso craneal, estas son las fontanelas. La fontanela anterior será la más empleada debido a su mayor tamaño respecto a las otras fontanelas y la que más tardíamente se cierra, aproximadamente a los 18 meses de vida. Para la valoración de la sustancia blanca cerebral a través de las fontanelas se emplearán transductores curvos de pequeño tamaño y de baja frecuencia (7-9 MHz) en modo B en el plano coronal y sagital (Llorens-Salvador 2016). Con esta prueba se pueden detectar patologías como las malformaciones (Figura 3).

Las patologías que interesan valorar de la sustancia blanca son el infarto hemorrágico periventricular y la leucoencefaloparria periventricular, ambos presentes en pacientes prematuros (López-Azorín 2012, Zhang 2018, Burkitt 2019).

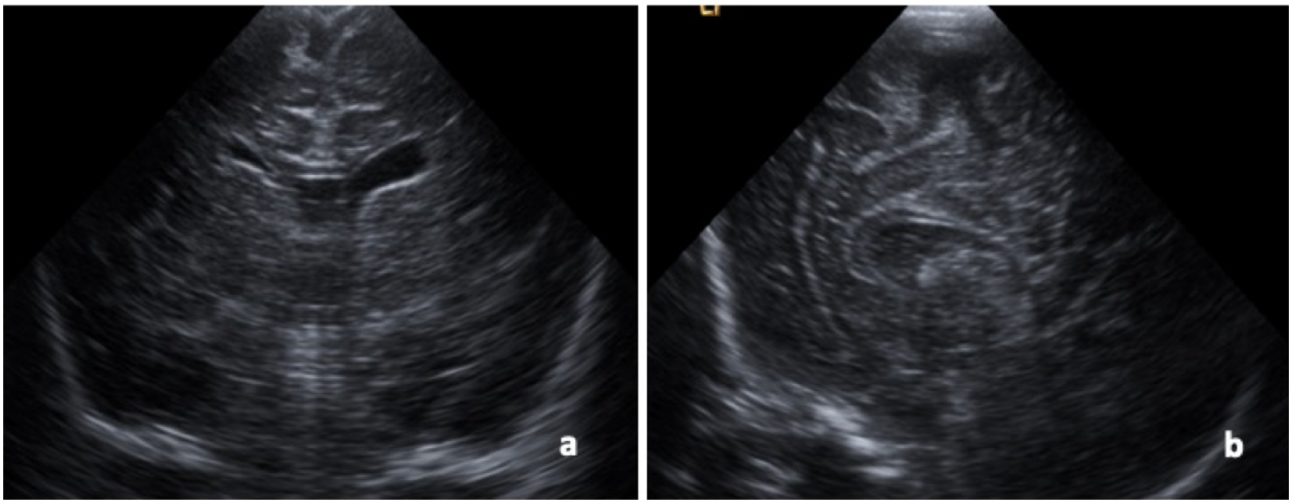


Figura 3. Ecografía transfontanelar en modo B en paciente prematuro en eje coronal (a) y sagital (b), donde se visualiza la ausencia del cuerpo calloso.

La Tomografía Computerizada (TC), es una técnica de imagen muy empleada para el estudio del SNC. Consiste en haces colimados de rayos X que atraviesa el cuerpo del paciente y se reciben posteriormente en unos detectores que transmitirán mediante impulsos eléctricos de diferente intensidad según la cantidad de haz de rayos X se haya absorbido por el paciente o sea residual. A lo largo de los años la técnica de TC ha evolucionado. Inicialmente existía únicamente un haz fino y un solo detector posteriormente se amplió el número de haces de rayos X colocados en forma de abanico relacionados con varios detectores. El movimiento del arco se amplió de llegando a la actualidad a girar 360° quedando los detectores estables a lo largo de todo el arco. Así mismo se añade el movimiento de la mesa en caso de que el movimiento se interrumpa entre los impulsos del haz le llamaremos TC convencional donde se obtiene las imágenes en el plano axial. En caso de que el movimiento de la mesa sea continuo durante toda la exploración, lo llamaremos TC helicoidal o en espiral. Esta última técnica presenta ventajas respecto a la TC convencional, además de que la

exploración es más rápida, podremos obtener imágenes volumétricas que facilitará la obtención de imágenes tridimensionales de alta calidad en el postprocesado (Figura 4). La SB se representa en la TC como un tejido homogéneo de menor densidad radiológica respecto a la sustancia gris localizada en la cortical y los ganglios basales. A pesar de que la RM tiene mayor resolución para la valoración de la SB, existe buena correlación con los hallazgos visualizados en la TC (Ferguson 2018). Así mismo la TC aporta información funcional acerca de la vascularización en diferentes partes del organismo, el más estudiado es la vascularización cerebral, esta técnica se le conoce como TC Perfusión.

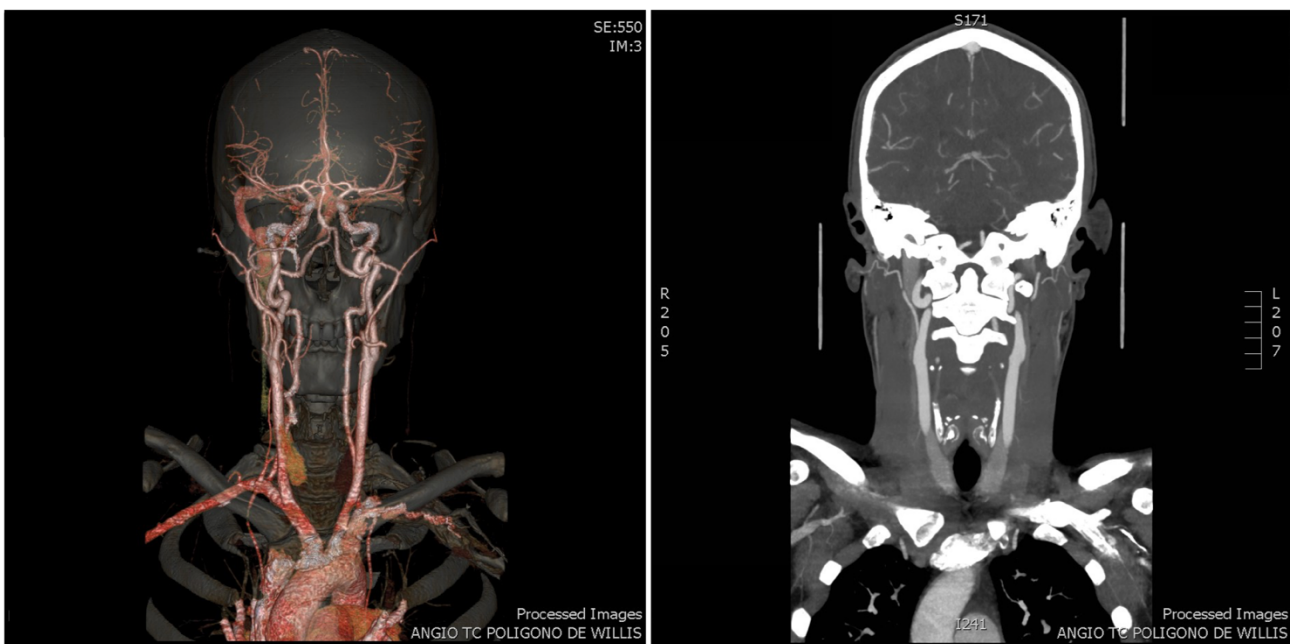


Figura 4. Ejemplo postprocesado de un estudio Angio-TC de troncos supraórticos. A la izquierda la imagen 3D del sistema arterial obtenido desde la imagen 2D coronal de la derecha.

TC Perfusión, es una técnica útil para la valoración de la vascularización cerebral, analizando el flujo sanguíneo cerebral, el tiempo de tránsito de la sangre y el volumen sanguíneo en el tejido cerebral. Para ello es necesario la

infusión rápida de contraste yodado y una TC de múltiples cortes para que la valoración del parénquima sea lo más amplia posible. La indicación principal para realizar un estudio de TC Perfusión es analizar la viabilidad del tejido cerebral tras un ictus permitiendo el análisis cualitativo y cuantitativo del tejido isquémico respecto al tejido infartado (Hoeffner et al., 2008, Afat et al., 2018, Ioannidis et al., 2021) (Figura 5).

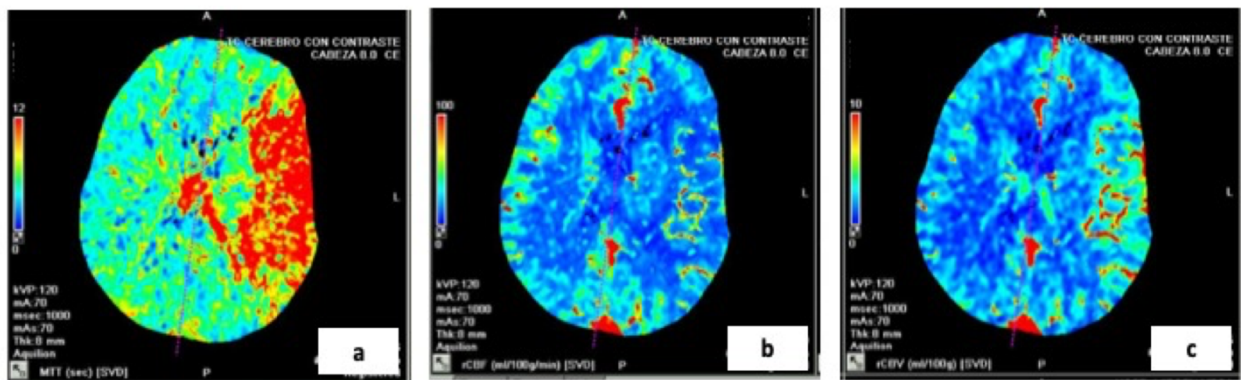


Figura 5. Estudio TC perfusión con los parámetros de a) tiempo de tránsito medio, b) flujo y c) volumen sanguíneo. En este caso se trata de un infarto del territorio de la arteria cerebral media izquierda con todo el tejido afecto en penumbra, por lo que será probablemente tejido viable si se aplica de forma precoz el tratamiento oportuno.

TC de doble energía, se trata de una técnica que se comenzó a estudiar a finales del siglo XX, demostrando que aplicando rayos X con diferentes niveles de energía se podría separar las diferentes atenuaciones en mayor grado respecto a la TC convencional (McCollough 2015). Este concepto de energía dual no se empezó a emplear en la práctica clínica hasta 2006 (Goo 2017). En el SNC esta técnica es útil para diferenciar el contraste intravenoso extravasado y la hemorragia tras un ictus hemorrágico (Figura 6). También es posible diferenciar el sagrado de un tumor cerebral o una malformación vascular de una hemorragia cerebral pura (Pantino 2006, Potter y col 2016, Gibney B et al., 2020).

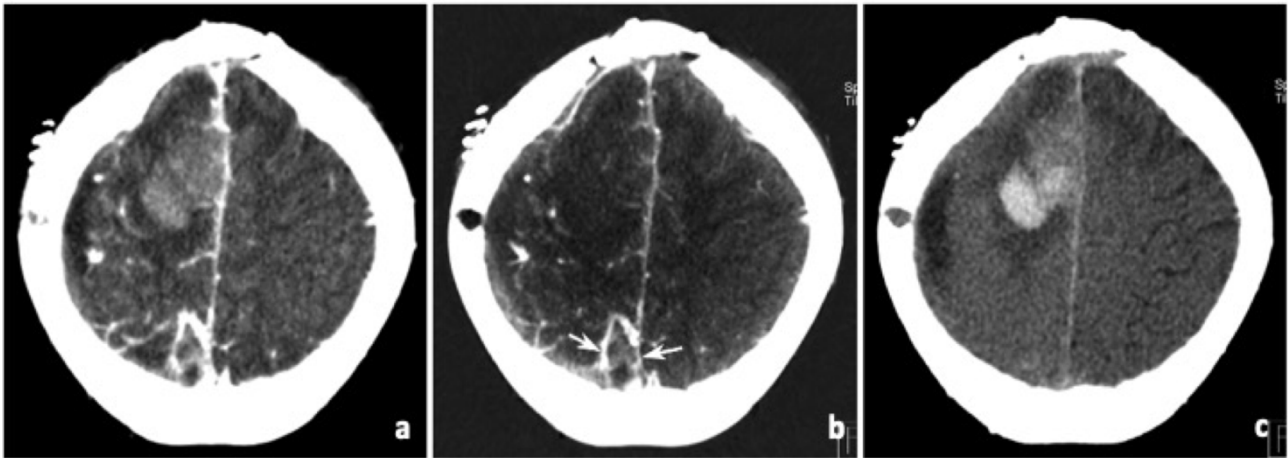


Figura 6. Corte axial cerebrales de TC de doble energía en paciente con un tumor cerebral. A) Imagen completa. B) Mapa con contraste iodado C) Imagen sin contraste virtual. El tumor cerebral se ve hiperdenso (a y c) pero en el mapa sin contraste desaparece la hiperdensidad del tumor (b), con ello valoramos la ausencia de realce del tumor con el contraste intravenoso. Imagen tomada y modificada de Goo HW y Goo JM. 2017.

La RM, se trata de una técnica que se empezó a emplear a principios de la década de 1980 y ha ido evolucionando a lo largo de los años, aportando información tanto morfológica como funcional. La obtención de las imágenes radiológicas mediante esta técnica es de tipo tomográfico empleando un tipo de radiación del espectro electromagnético sin radiaciones ionizantes que excitan las moléculas del organismo. Los átomos que van a generar la señal serán aquellos con átomos impares que emitirán los protones, concretamente las moléculas de hidrógeno (^1H) que son los más abundantes en el organismo en forma de moléculas de agua y en menor medida en las moléculas de grasa. Para conseguir la excitación de las moléculas se emplea; un imán con una intensidad de campo de gran potencia (actualmente suelen utilizarse de 1,5 o 3 Teslas), que genera un campo magnético externo homogéneo, y pulsos de radiofrecuencia. Tras la excitación de las moléculas de hidrógeno le sigue la relajación de las mismas que emitirán la información necesaria para la

formación de las imágenes. Para poder reconstruir la imagen final es necesario localizar las señales emitidas en el espacio, al menos en dos direcciones del espacio (x e y), para ello se emplean los gradientes o variaciones del campo magnético en las tres direcciones del espacio. Al espacio virtual donde se va a ir localizando las diferentes señales emitidas en la relajación de las moléculas excitadas le llamamos espacio K, también conocido como espacio de Fourier. Las secuencias de imagen van a combinar diferentes pulsos de radiofrecuencia y gradientes para aportar una información anatómica y/o funcional determinada (Figura 7).

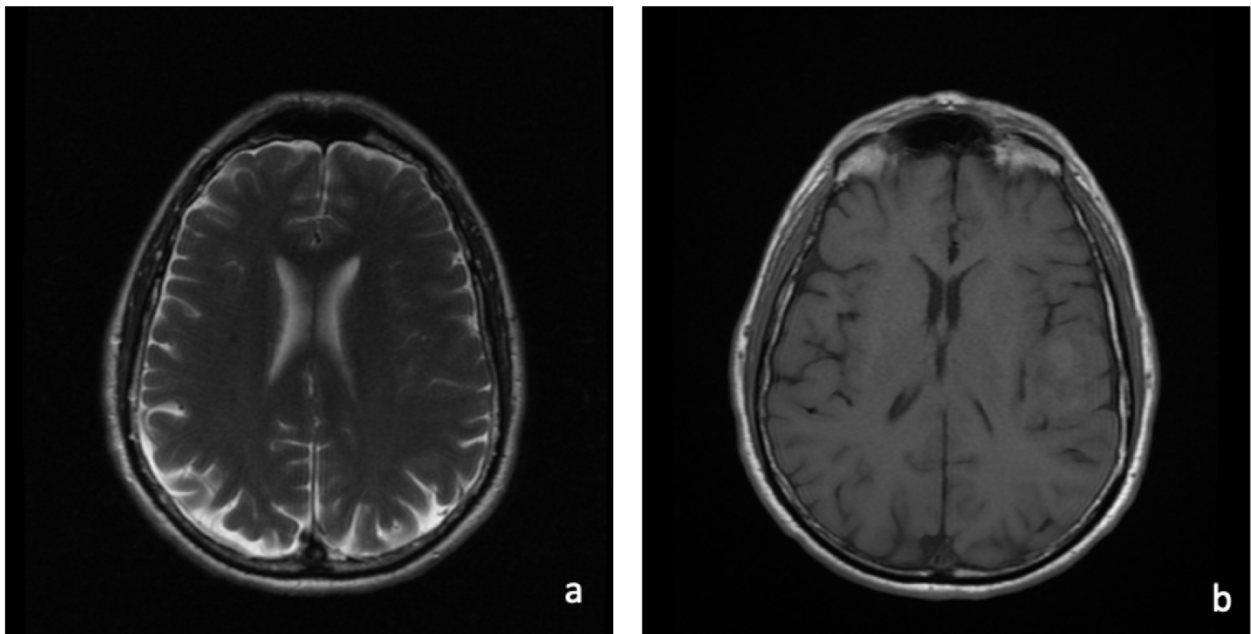


Figura 7. Ejemplos de secuencias de RM. a) Secuencia T2 Fast Spine Echo (FSE) axial cerebral. b) Secuencia T1 FSE axial cerebral

Para valorar la sustancia blanca cerebral existen muchas secuencias que serán útiles dependiendo de lo que se quiera estudiar (Arain et al 2013). Una de las secuencias que más utilidad puede tener en la sustancia blanca, especialmente para el estudio anatómico y funcional del mismo es la secuencia de difusión. Se trata de una técnica que analiza el coeficiente de

difusión de las moléculas de agua, es decir, la medida de desplazamiento de estas moléculas. En un medio acuoso, las moléculas de agua tienen un movimiento aleatorio impredecible, a esta situación se llama difusión isotrópica y se representan en RM como zonas de baja señal. Cuando el movimiento de las moléculas de agua este limitado en una dirección debido a una barrera como la pared de una célula, se le llama difusión anisotrópica y se representará como áreas de baja señal. Por tanto, en las áreas cerebrales donde exista menor movimiento de las moléculas de agua, tendrán mayor señal. Gracias a este concepto físico, se ha desarrollado una técnica en RM conocida como Imagen Tensor de Difusión (DTI), que ha supuesto un avance en el ámbito de la neuroimagen (Basser et al., 1994, Pierpaoli et al., 1996, Assaf et al. 2008).

En el caso de la sustancia blanca, existirá mayor anisotropía debido a que es el segmento cerebral donde existe mayor contenido de moléculas de agua contenida en las vainas de mielina que cubren los axones en su trayecto por el tejido cerebral. Las moléculas de agua contenidas en las vainas de mielina presentarán una difusión limitada al desplazamiento paralelo al eje del axón. Asimismo, mediante una serie de parámetros se calculan los vectores que determinan la dirección más probable que tendrán estas moléculas de agua. Con la información que aporta esta secuencia, es posible representar los trayectos de los axones a través del cerebro y la dirección más probable que llevan estas moléculas de agua. La dirección de estas moléculas se puede representar en diferentes colores por lo que podrá interpretarse estas diferencias de color como tractos de diferentes grupos nerviosos.

La anisotropía fraccional (FA) es una variable numérica con valores que fluctúa entre los valores 0 y 1 según la anisotropía del área cerebral, siendo 0 la mínima anisotropía detectada, como se puede identificar en los espacios

subaracnoideos; y 1 como la máxima anisotropía como se puede identificar en diferentes áreas de la sustancia blanca. La FA cerebral se representa mediante una imagen en 2D (Figura 8) donde las áreas de mayor anisotropía se identifican como áreas de mayor atenuación y las áreas de menor anisotropía como son los ventrículos laterales y la sustancia gris de menor atenuación (Fig 8.a). Así mismo el mapa de AF se puede representar mediante colores según un sistema de coordenadas tridimensionales atendiendo a la dirección predominante de difusión de las moléculas de agua localizadas en las vainas de mielina (Fig 8.b). A partir de la información que aporta este mapa de FA se puede valorar lesiones axonales representadas como una disminución de los valores de anisotropía (Asano et al., 2012, Koyama T et al., 2018)

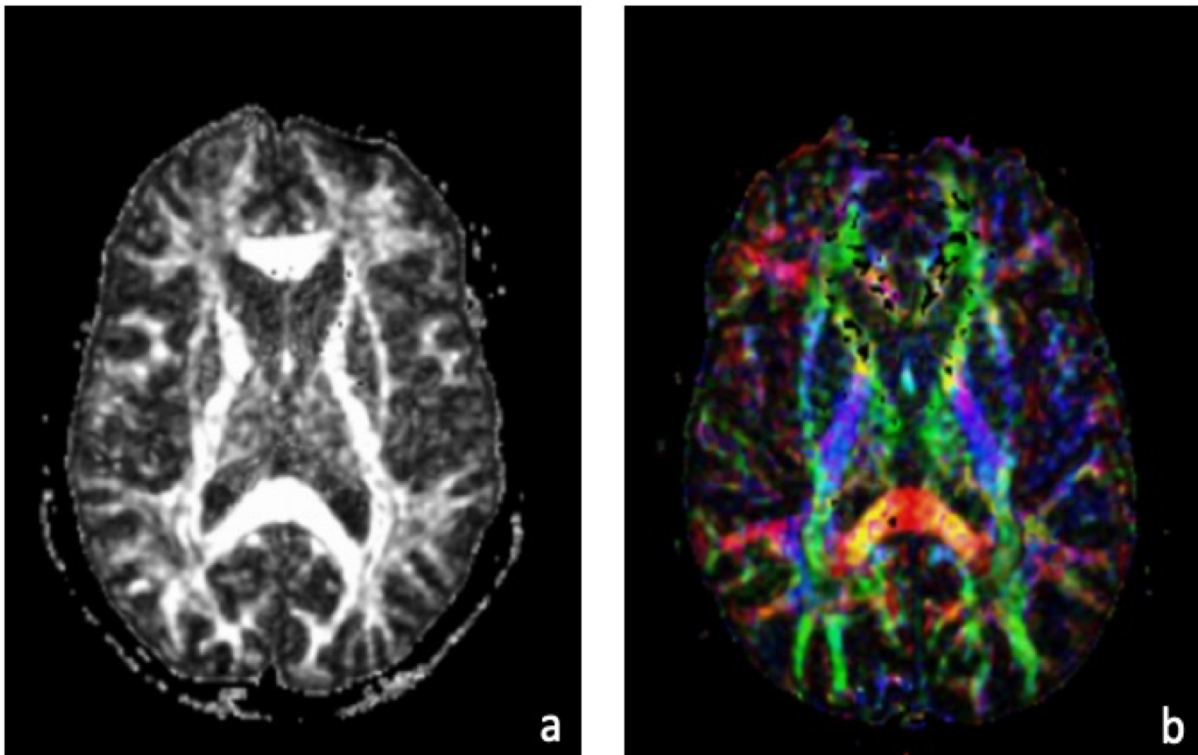


Figura 8. Mapa de anisotropía fraccional en axial de cerebro a nivel de los ganglios basales. A) Las áreas con mayor señal presentarán mayor anisotropía. B) Representación en color de las áreas de anisotropía, clasificadas por colores según la dirección de difusión.

No obstante, lo más interesante de esta secuencia es la imagen tractográfica que consiste en la representación gráfica del DTI donde se mostrarán las áreas de mayor anisotropía, teniendo en cuenta la dirección principal de la difusión del agua entre los vóxeles y reconstruyéndose en una visión tridimensional tras el postprocesado en softwares adaptados para ello. En el caso de la sustancia blanca cerebral donde se encuentran los axones, se representarán como haces en 3D que pueden adquirir diferentes colores según la dirección de difusión de las moléculas de agua localizadas en las vainas de mielina (Figura 9).

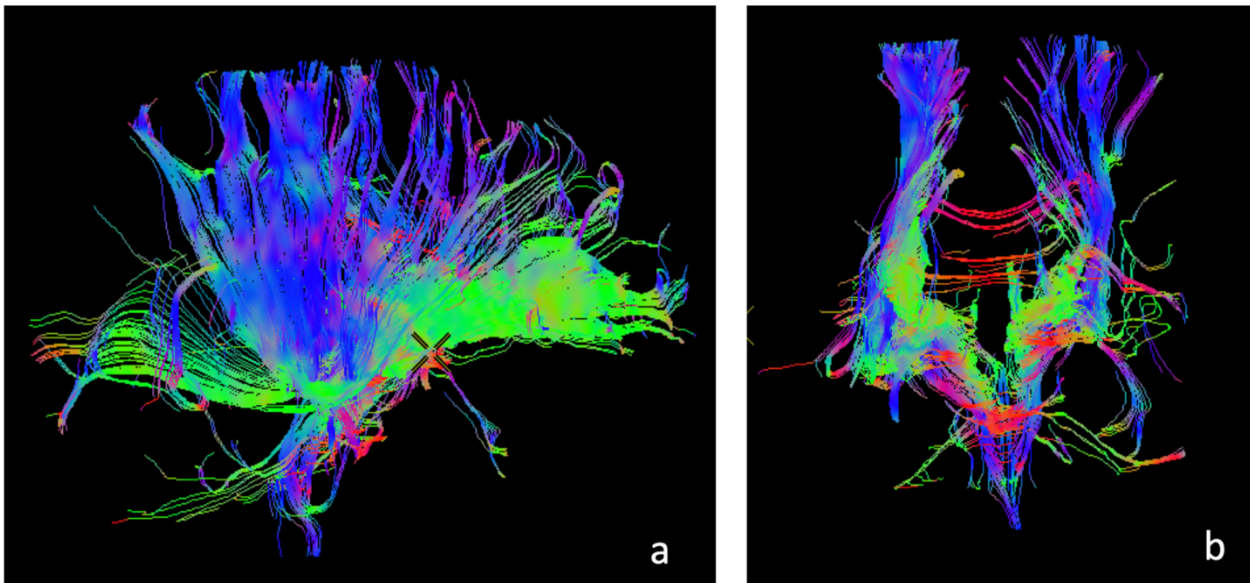


Figura 9. Ejemplo de imagen tractográfica en sagital (a) y coronal (b) de diferentes grupos de fibras nerviosas representados en diferentes colores según su trayectoria.

A lo largo de la última década se ha ido ampliando la aplicabilidad de la tractografía en muchos ámbitos del área de la salud. En el campo de la neurocirugía será muy útil para la planificación quirúrgica, previo a la resección de una lesión tumoral o un área epileptógena, se podrá analizar las fibras nerviosas próximas a la región de interés para evitarlas (Johansen-Berg

2006, Golby 2011, Essayed 2017). También se ha investigado la utilidad de la tractografía para enfermedades degenerativas como la esclerosis múltiple (Pagani 2005, Lipp 2019) y en el ámbito de las lesiones isquémicas cerebrales (Kim 2018). Desde el punto de vista formativo, ha supuesto un importante avance para el estudio de los tractos nerviosos que recorren el tejido cerebral y su conectividad, ya que la imagen tractográfica es más representativa respecto a los dibujos que se publican en los libros (Jellison 2004, Lin 2019).

2.3 EVOLUCIÓN DE LA IMAGEN RADIOLÓGICA. DE LA VISIÓN BIDIMENSIONAL (2D) A LA TRIDIMENSIONAL (3D).

La imagen radiológica ha ido evolucionando desde que en el año 1895 un físico alemán llamado Wilhelm Roentgen, descubriera los Rayos X y con ello se obtuvieran las primeras imágenes radiológicas. Sin embargo, fue a partir de 1990 cuando se comenzó a investigar a cerca del desarrollo de la imagen radiológica tridimensional, que supondría un nuevo hito en el ámbito radiológico. El cambio evolutivo de la imagen en dos dimensiones a la imagen tridimensional, ha permitido mejorar la praxis médica. Con la obtención de las imágenes tridimensionales se ha podido realizar cálculos mucho más exactos de estructuras anatómicas (Herman 2001; Karatas y Toy 2014). Así mismo, la posibilidad de analizar el volumen de las piezas anatómicas y la relación con otras estructuras con un volumen determinado, ha permitido planificar las intervenciones quirúrgicas de forma más detallada (Vannier y Marsh 1996). Además de estas ventajas, la obtención de la imagen volumétrica ha facilitado y mejorado la calidad del estudio anatómico del cuerpo humano desde el punto de vista formativo (Andolfi et al., 2016).

En todas las técnicas de imagen actuales; la Ecografía, la Radiografía simple (Rx), la TC y la RM (Tongdee 2006), es posible obtener imágenes en 3D, gracias en parte al desarrollo de softwares específicos que empezaron a desarrollarse a lo largo de la década de los 90 (ter Haar Romeny et al., 1998) y que permitían el postprocesado de las imágenes radiológicas para obtener finalmente la imagen 3D. La técnica radiológica que más se ha empleado para la obtención de la imagen tridimensional ha sido hasta la actualidad la TC, especialmente debido a la evolución de la propia técnica de TC que actualmente obtiene las imágenes de forma helicoidal.

Uno de los avances más recientes respecto a las imágenes radiológicas volumétricas, ha sido la impresión 3D. Desde hace décadas esta técnica de impresión se ha usado en otros ámbitos, y actualmente se ha integrado en la medicina para cumplir diferentes funciones, entre ellas la formativa (Squelch 2018, Aimar 2019). En dicho ámbito, se ha demostrado que estos modelos tridimensionales son reproducibles y complementarias a las piezas de cadáver que se usan en las facultades de medicina (Ballard 2018).

2.4 LOS SOFTWARES EMPLEADOS PARA LA MANIPULACIÓN DE LA IMAGEN RADIOLÓGICA DEL SNC.

Como se ha referido previamente, la imagen radiológica ha evolucionado a lo largo de las décadas, no solo por la innovación de las técnicas de imagen, sino por el posprocesado de estas. Para ello es necesario el uso de softwares adaptados para trabajar con la información aportada por la técnica de rayos. En primer lugar, es recomendable que estas aplicaciones reconozcan el formato de imagen DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine).

Se trata de un formato estándar y globalizado que permite el intercambio, la manipulación y la transmisión de imágenes (Herrmann 2018).

Existen muchas aplicaciones dedicadas al tratamiento de las imágenes que se obtienen de los aparatos radiológicos y van incrementando en número a lo largo de los años. Sin embargo, hay variabilidad entre ellos con determinadas características y funciones que serán interesantes desde el punto de vista radiológico (Scott et al., 2003, Valeri et al., 2015). Entre los softwares con capacidad de postprocesado de imagen radiológica están; el AW Server de General Electric plataforma de pago con aplicaciones variadas, entre ellas la obtención de tractografía cerebral; 3D Slicer, software de código abierto con capacidad de obtener tractografía cerebral (Federov et al., 2012); Osirix con versión gratuita y otra de pago; Amira, plataforma de pago con posibilidad de uso de demo durante un tiempo determinado (Man et al., 2015) o FreeSurfer plataforma para visualización de neuroimagen gratuito (Fischl 2012). Una de las características más determinantes y diferenciales para la elección del software, en especial en el ámbito de la formación, es si se trata de un programa gratuito o de pago. Esta particularidad será especialmente importante para el usuario individual, especialmente los estudiantes, ya que la adquisición de un software de pago, como es el AW Server de General Electric, puede resultar complicado especialmente por el precio de los mismos. Para ello durante la investigación se han comparado aplicaciones de las dos características, valorando las ventajas y desventajas de cada una de ellas. También es interesante la posibilidad de que las aplicaciones tengan la capacidad de obtener imágenes en 3D. No obstante, para la línea de investigación actual, se ha tenido en cuenta no solo estas características sino también aquellos programas válidos para el estudio de la sustancia blanca.

Así mismo se ha empleado una encuesta para conocer la opinión de los radiólogos acerca de estos programas informáticos y el empleo de los mismos en la práctica clínica.

3. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

3 PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Como se ha descrito previamente, la sustancia blanca es un tejido cerebral que está presente en todo el SNC, aunque dependiendo de la localización cerebral habrá mayor componente del mismo. En el encéfalo, entre los ganglios basales y los centros semiovais bihemisféricos, es donde se concentra mayor tejido de sustancia blanca. La SB se ha estudiado, en el ámbito radiológico, desde la visión macroscópica, mediante técnicas radiológicas como la ecografía (Ciambra et al., 2013, Agut et al., 2020), la TC (Hernández Fustes et al., 2020) y la RM (Karadeli et al., 2016, Filippi et al., 2018); con ello es posible valorar cambios de señal en el tejido cerebral, en concreto en la sustancia blanca, pudiéndose analizar cambios evolutivos en el desarrollo cerebral y los hallazgos patológicos como son las lesiones isquémicas, enfermedades degenerativas o neoplasias. No obstante, las estructuras que representan mayor interés en esta área cerebral son los axones, de tamaño microscópico, cuya función es la de conducir la señal eléctrica que se transmite desde el cuerpo celular de la neurona. Hasta hace varias décadas, para el estudio de esta estructura, se manipulaban piezas anatómicas de disecciones cerebrales de pacientes postmortem y eran tratados mediante técnicas histológicas para su valoración en microscopio. Una vez se analizaban y estudiaban estas piezas anatómicas y las estructuras que lo componían, se esquematizaban mediante dibujos anatómicos y se reflejaban en atlas, muy útiles especialmente para la docencia. Este método de estudio, para las estructuras de las vías nerviosas, resultaba difícil de analizar debido a las trayectorias complejas que presentan (Dauguet et al., 2007, Goryainov et al., 2017). Actualmente, se siguen utilizando estas y otras técnicas histopatológicas más novedosas (Josephs et al., 2013, Caspers y

Axer 2019) como elemento de referencia en segmentos cerebrales complejos (Maffei et al., 2018, Sitek et al., 2019).

En el ámbito de la radiología es posible desde hace más de una década, la valoración de estas estructuras microscópicas, mediante la RM. En concreto, mediante la secuencia de Difusión y el postprocesado de la información aportada por esta, ya descrita en el apartado de introducción. A partir de la manipulación de estos datos, se puede obtener la representación gráfica en 3D, llamada tractografía, del componente principal de la sustancia blanca que son los axones de las fibras nerviosas. Esta técnica ha permitido visualizar “in vivo” estructuras microscópicas como son las vías nerviosas que eran analizadas en el laboratorio en tejido cerebral humano postmortem (Wozniak y Lim 2006, Zhao et al., 2015, Wilkinson et al., 2017, Lebel y Deoni 2018).

Con el desarrollo de la tractografía es posible visualizar las vías nerviosas en 3D, lo que ha supuesto un cambio significativo en el ámbito docente, ya que facilita la comprensión anatómica y sus trayectos a lo largo del parénquima cerebral (Johansen-Berg et al., 2006, Lazar 2010) Con el desarrollo de la tractografía es posible visualizar las vías nerviosas en 3D, lo que ha supuesto un cambio significativo en el ámbito docente, ya que facilita la comprensión anatómica y sus trayectos a lo largo del parénquima cerebral que se han usado de referencia (Snell 2007).

No obstante, el empleo de la técnica de difusión y la representación gráfica en 3D para el análisis de todas las vías nerviosas cerebrales puede resultar compleja para el ámbito clínico e incluso el docente. Por ello a lo largo de los años se han desarrollado estudios enfocados en el análisis de conjuntos de fibras predominantes y conocidas desde la anatomía clásica como son; el cuerpo calloso, el fascículo longitudinal superior o el fascículo fronto-occipital, entre otros (Conturo et al., 1999, Catani et al., 2002, Lazar et al., 2003, Wakana

et al., 2004). Posteriormente conforme se iba perfeccionando la técnica de la tractografía, se realizaron estudios de tractos nerviosos más específicos como las que conforman las fibras de asociación o aquellas fibras localizadas en áreas de mayor conflicto de espacio para mejor comprensión y análisis de los mismos (Catani et al., 2005, Oishi et al., 2008, Dayan et al., 2015, Cho et al., 2015, Negwer et al., 2017). Paralelamente se han propuesto diferentes métodos para agrupar las vías nerviosas cerebrales, proponiendo atlas anatómicos de las vías nerviosas por regiones para parcelar las vías correspondientes a diferentes estructuras cerebrales (Gong et al., 2009, Zalesky et al., 2012, Prasad et al., 2014, Yeh FC et al., 2016, Zhang et al., 2018, Garyfallidis E et al., 2018).

Desde la adquisición de la imagen en RM hasta la obtención de la imagen en 3D, se producen múltiples pasos intermedios. Inicialmente se obtiene información de la secuencia de difusión en la RM. Posteriormente se realiza un postprocesado en programas destinados al tratamiento de imagen radiológica. Dicha manipulación conlleva unos pasos determinados según lo que se quiera obtener de la imagen tractográfica.

No obstante, la obtención de la información tractográfica conlleva unas limitaciones o errores que pueden surgir en cualquier fase hasta el desarrollo de la imagen en 3D (Lilja y Nilsson 2015, Schilling et al., 2019). Los principales errores que se pueden producir en la adquisición de la imagen en la RM son; por la presencia de ruido, artefactos de susceptibilidad, los movimientos de la cabeza del paciente y de las corrientes de Foucault, también llamados corrientes de Eddy, entre otros (Landman et al., 2007, Zhou et al., 2011, Kober et al., 2012, Taylor et al., 2016). Se ha descrito que en un estado de reposo funcional cerebral presenta una actividad cerebral basal de hasta el 2% que implica un ruido fisiológico considerable en la imagen de RM (Havsteen et al.,

2017). Otras limitaciones serán más evidentes durante la reconstrucción de la imagen en 3D de las fibras nerviosas, pero son así mismo consecuencia de propiedades físicas que intervienen durante el proceso de adquisición de la imagen en la RM. Estos obstáculos darán como resultado tractografías falsas negativas o falsas positivas (Catani 2007, O'Donnell y Westin 2011) que consiste en observar trayectorias que no corresponden a las direcciones esperadas de una vía nerviosa en concreto. Esto es debido a áreas de conflicto localizadas en un mismo voxel por los cruces de fibras que presentan orientaciones diferentes, lo mismo ocurrirá en las regiones donde haya fibras de diferente trayectoria muy pegados entre sí (Jbabdi y Johansen-Berg 2011, Campbell y Pike 2014, Ning et al., 2015, Maier-Hein et al., 2017). Así mismo también se describen áreas de conflicto en las terminaciones nerviosas, en los puntos de sinopsis, especialmente en la región cortical (Mori et al., 2002, Sotiropoulos y Zalesky 2019). Determinar la región cortical que continúa con el tracto nervioso es de gran importancia ya que aportará mayor información acerca del tipo de vía nerviosa que se está visualizando.

Respecto al postprocesado, se han documentado otras limitaciones en el ámbito del tratamiento de la imagen tractográfica. Existen una variedad de aplicaciones que permiten manipular las imágenes de difusión para desarrollar la imagen tractográfica. No obstante, se han descrito diferencias entre los diferentes softwares que podrían mostrar información limitada e incluso falsa. En nuestra investigación hemos analizado diferentes softwares empleados en el ámbito radiológico, analizando aspectos fundamentales como la accesibilidad al programa, la facilidad o no de su manejo; las opciones que dispone el software; las características técnicas más destacables, etc. Posteriormente nos hemos centrado en la capacidad de estos softwares para el estudio del SNC y en especial el potencial de estos

para el análisis “microscópico” de la sustancia blanca. En nuestra línea de investigación nos hemos centrado en las fibras de proyección y en concreto en la vía piramidal también llamada vía corticoespinal, ya que la anatomía de su origen y terminación en la corteza cerebral está bien definida. Además, esta vía nerviosa contribuye en la función motora por lo que es clínicamente relevante.

Así mismo, teniendo en cuenta la probable variabilidad de estas aplicaciones en la representación gráfica del tejido cerebral, hemos realizando estudio comparativo entre ellos empleando los diferentes softwares.

Como software de libre acceso hemos usado el 3D Slicer y el Osirix Lite, y como software de pago el AW Server de General Electric.

El estudio está enclavado en la línea de investigación del grupo VisualMed System, dentro del programa de doctorado Formación en la Sociedad del Conocimiento (García-Peñalvo, F. J. 2013).

Por todo lo descrito previamente, nos planteamos una serie de preguntas que intentaremos contestar a lo largo del estudio de la sustancia blanca. ¿Qué sistemas tecnológicos nos permitirán el estudio de la SB cerebral? ¿Qué ventajas e inconvenientes existen entre diferentes softwares comerciales? ¿Qué utilidad demuestran estos medios tecnológicos en la práctica clínica y en la docencia? ¿Qué grado de conocimiento y utilidad tiene el uso de los softwares comerciales por parte de los profesionales de la imagen?

Para contestar dichas preguntas durante nuestro proceso de investigación nos plantearemos unos objetivos:

Como objetivo global del trabajo de tesis será; aportar conocimiento sobre la capacidad tecnológica para el estudio de la sustancia blanca y la manipulación de diferentes softwares radiológicos para su estudio.

Como objetivos específicos;

1.- Llevar a cabo una revisión de las técnicas de imagen radiológicas y de softwares comerciales para el estudio de la sustancia blanca.

2.- Analizar diferentes softwares para el estudio anatomo-radiológico de la sustancia blanca cerebral, valorando las ventajas e inconvenientes de los mismos.

3. – Valorar la utilidad de estos medios tecnológicos en la práctica clínica, así como en el ámbito de la docencia.

4.- Valorar a través de encuestas, el grado de utilización y de conocimiento de softwares comerciales por parte del radiólogo para el tratamiento de la imagen radiológica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto de investigación se ha dividido en diferentes fases. La primera fase ha consistido en la búsqueda bibliográfica exhaustiva a través de diferentes plataformas con contenido en literatura biomédica.

La segunda fase se ha tratado de analizar la sustancia blanca a través de las pruebas radiológicas, principalmente mediante la TC y la RM.

La tercera parte ha consistido en el tratamiento de la imagen radiológica aportada por las técnicas de rayos en diferentes aplicaciones. Esta última parte ha seguido un proceso evolutivo respecto al posprocesado que hemos querido realizar en diferentes momentos. Inicialmente ha consistido en el análisis macroscópico de la sustancia blanca empleando diferentes aplicaciones y posteriormente la evaluación de la anatomía microscópica de los haces nerviosos cerebrales.

Por tanto, según las diferentes fases del proyecto de investigación;

1ª Fase: Búsqueda bibliográfica.

En la primera parte del proyecto de investigación para la búsqueda bibliográfica se ha utilizado principalmente la plataforma Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) con el objetivo de obtener artículos de la base de datos MEDLINE. Como palabras clave se han empleado las siguientes en inglés para ampliar la búsqueda: “tractography”, “software”, “limitations”, “white matter” principalmente.

Así mismo se ha hecho uso de libros de texto como son “Neuroanatomía Clínica” de Richard S. Snell y “Neuroradiología” de Grossman y Yousem.

2ª Fase: Adquisición de imágenes radiológicas (selección de pacientes con criterios de inclusión y exclusión).

Inicialmente se realizó una selección de pacientes teniendo en cuenta una serie de criterios de inclusión y exclusión;

Como criterios de inclusión aquellos pacientes con clínica de cefalea sin focalidad neurológica añadida.

Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta aquellos pacientes con contraindicaciones para la realización de las pruebas de imagen; alergias al contraste iodado empleado para la TC y el contraste paramagnético empleado para la RM, insuficiencias renales con filtrados glomerulares por debajo de 30 ml/min/1,73 m², claustrofobia o aquellos pacientes que tuvieran elementos magnéticos incompatibles con el equipo de RM.

Para el estudio cerebral con TC, se utilizó el equipo localizado en el Hospital Virgen Vega de Toshiba Medical System modelo Aquilion TSX-101^a de 32 detectores. Para la exploración se realizó el protocolo habitual: Inicialmente sin contraste con el paciente en decúbito supino y los brazos dispuestos a lo largo del cuerpo; el grosor de corte fue de 1,5 mm para la base de cráneo y de 5 mm para el encéfalo. En los casos que se encontraba un hallazgo que condicionara alteraciones morfoestructurales, se le realizaba una TC con la administración de contraste intravenoso (Iohexol 300 mg/ml) según el protocolo habitual de 100 ml a 2 cc/seg con un retraso desde el inicio de la inyección de contraste de 60 segundos.

Para el estudio cerebral con RM, se empleó el equipo localizado en el Hospital Virgen Vega de General Electric modelo SIGNATM Voyager – 70 cm de 1.5 Teslas (Figura 10). Se utilizó el protocolo estándar para el estudio de la sustancia blanca que consiste en; una secuencia potenciada en T1 Fast Spin Eco (FSE) en proyección sagital, T2 axial FSE, FLAIR, coronal potenciada en T2 FSE. Así mismo se añadió en todos los estudios la secuencia de difusión con b 1000/DWI, mapa ADC existiera o no patología morfoestructural.

Posteriormente se realizó en todos los estudios la adquisición DTI con los siguientes parámetros; 26 cm FOV, 128 x 128 de matriz, uno -2 difusión b 1000 smm TR: 748, TE: 26,9. En todas las secuencias se incluyó todo el cerebro hasta la segunda vértebra cervical.



Figura 10 General Electric modelo SIGNATM Voyager – 70 cm de 1.5 Teslas.

3ª Fase: Posprocesado.

Para la selección de los softwares se han tenido en cuenta una serie de características, a nuestra consideración, necesarias para el análisis de la sustancia blanca. Los requerimientos principales fueron la accesibilidad a los softwares; si eran gratuitos, la posibilidad de descarga e instalación sencilla desde la red. Así mismo tuvimos en cuenta que los softwares no solo tuvieran la capacidad de visualización multiplanar (MPR) de la imagen radiológica sino también las posibilidades de un posprocesado avanzado para la obtención de visión 3D (VR). Para el uso de las aplicaciones fue necesario el uso de manuales y guías facilitadas por la propia casa comercial. Teniendo en cuenta todos los requisitos descritos seleccionamos tres aplicaciones, el AW Server

de General Electric (GE) como plataforma de pago, y como plataformas de libre acceso se han seleccionado OsiriX lite y 3D Slicer.

El primer software mencionado; AW Server de General Electric (GE) (Figura 10) es una plataforma de pago instalada en los ordenadores del hospital con servidor de Microsoft que permite el posprocesado de la imagen radiológica. Los otros dos softwares seleccionados son gratuitos de código abierto, instalados en un ordenados Macintosh OS (Macbook Air, CPU at 2 GHz, 8 GB RAM, 32 bit OS) (Figura 11); Osirix lite (www.osirix-viewer.com) (Figura 12) y 3D Slicer (www.slicer.org) (Figura 13). El primera desarrollado por el Departamento de Radiología e Informática Médica del Hospital Universitario de Ginebra en colaboración con la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA). El otro software de código abierto fue desarrollado por Slicer Community hace más de 15 años.

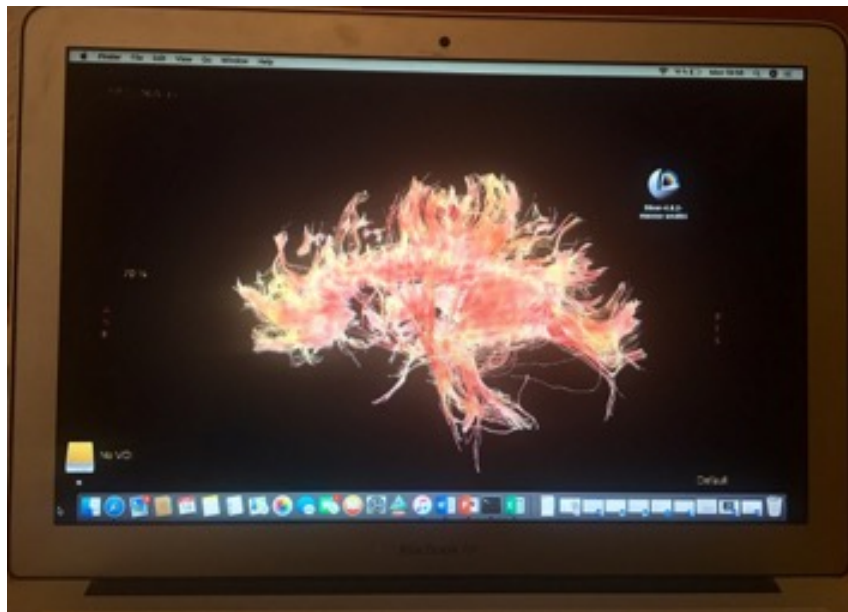


Figura 11. Macintosh OS (Macbook Air, CPU at 2 GHz, 8 GB RAM, 32 bit OS

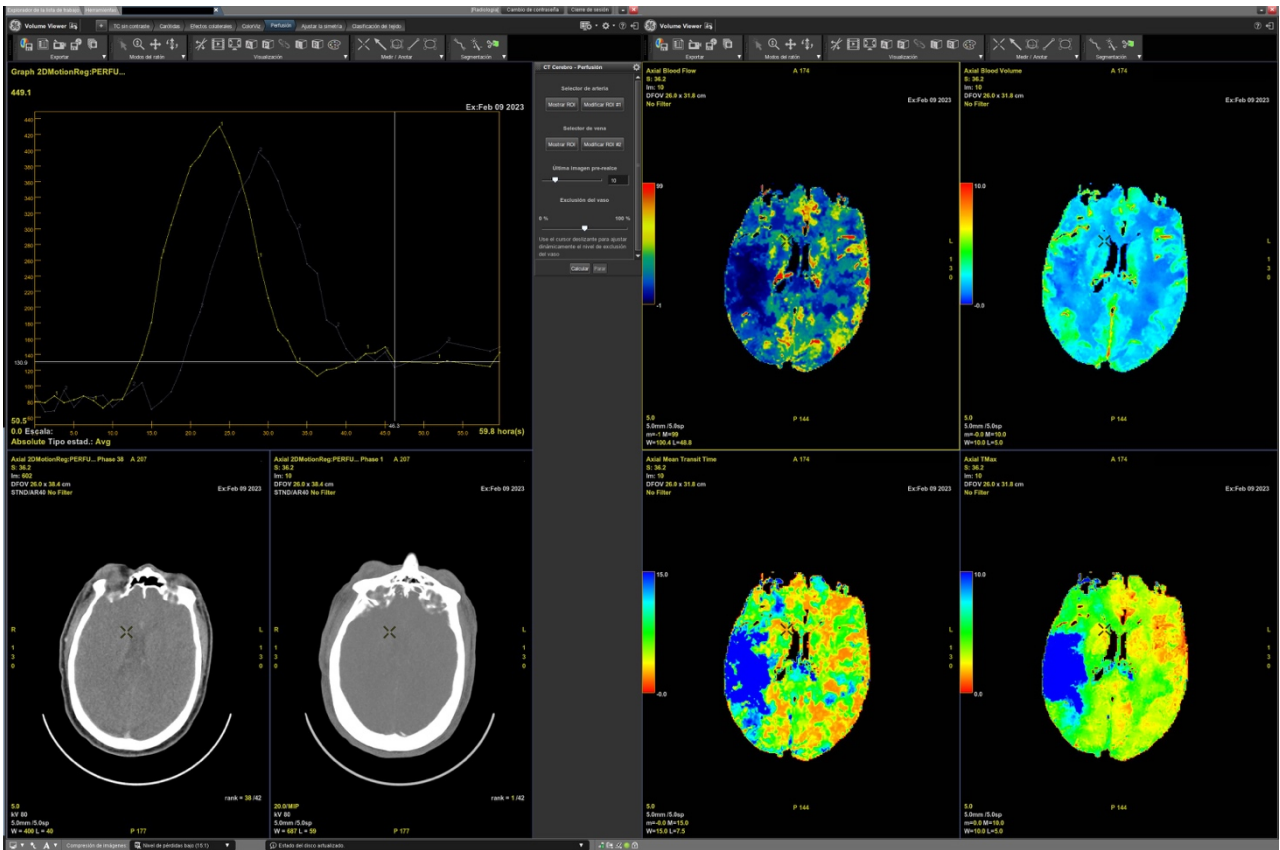


Figura 12. Aplicación AW SERVER con una imagen de perfusión cerebral.

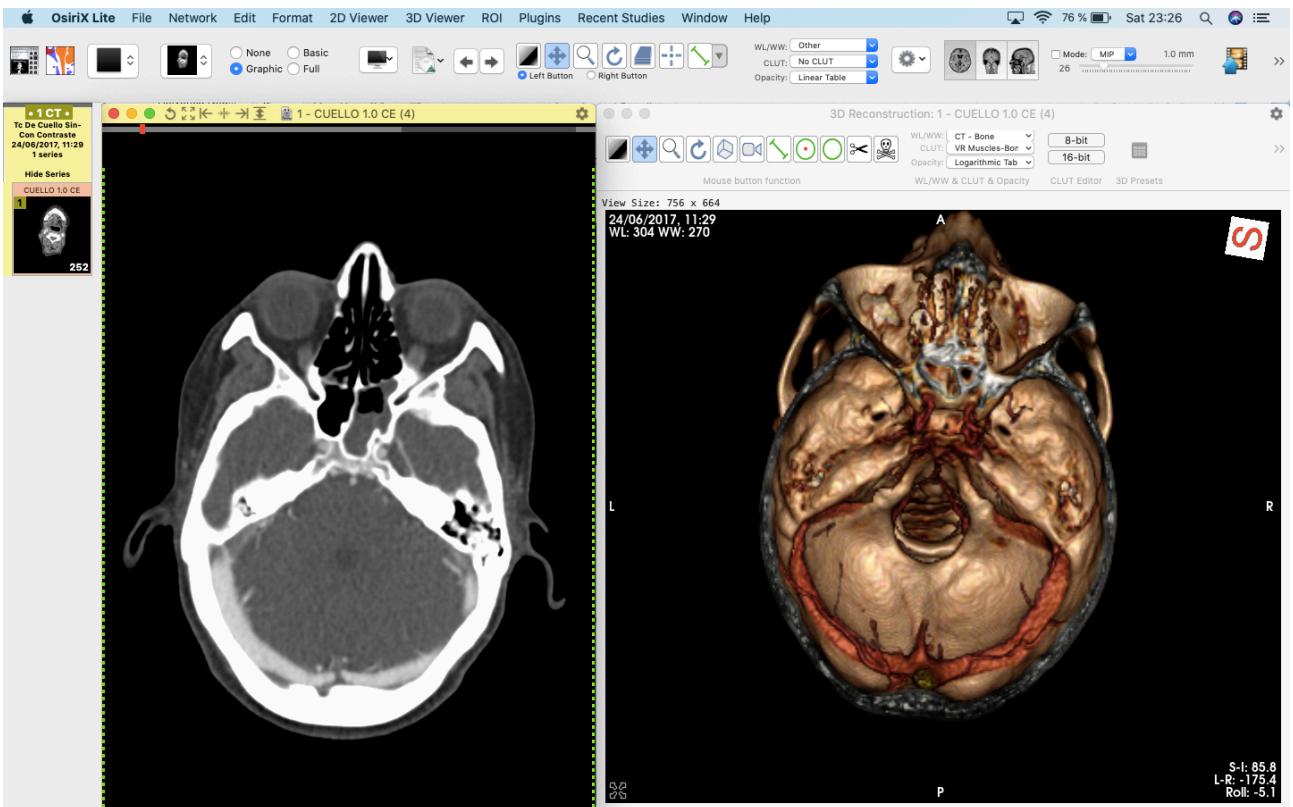


Figura 13. Aplicación OSIRIX LITE con renderización de volúmenes (VR) de estudio de senos venosos cerebrales.

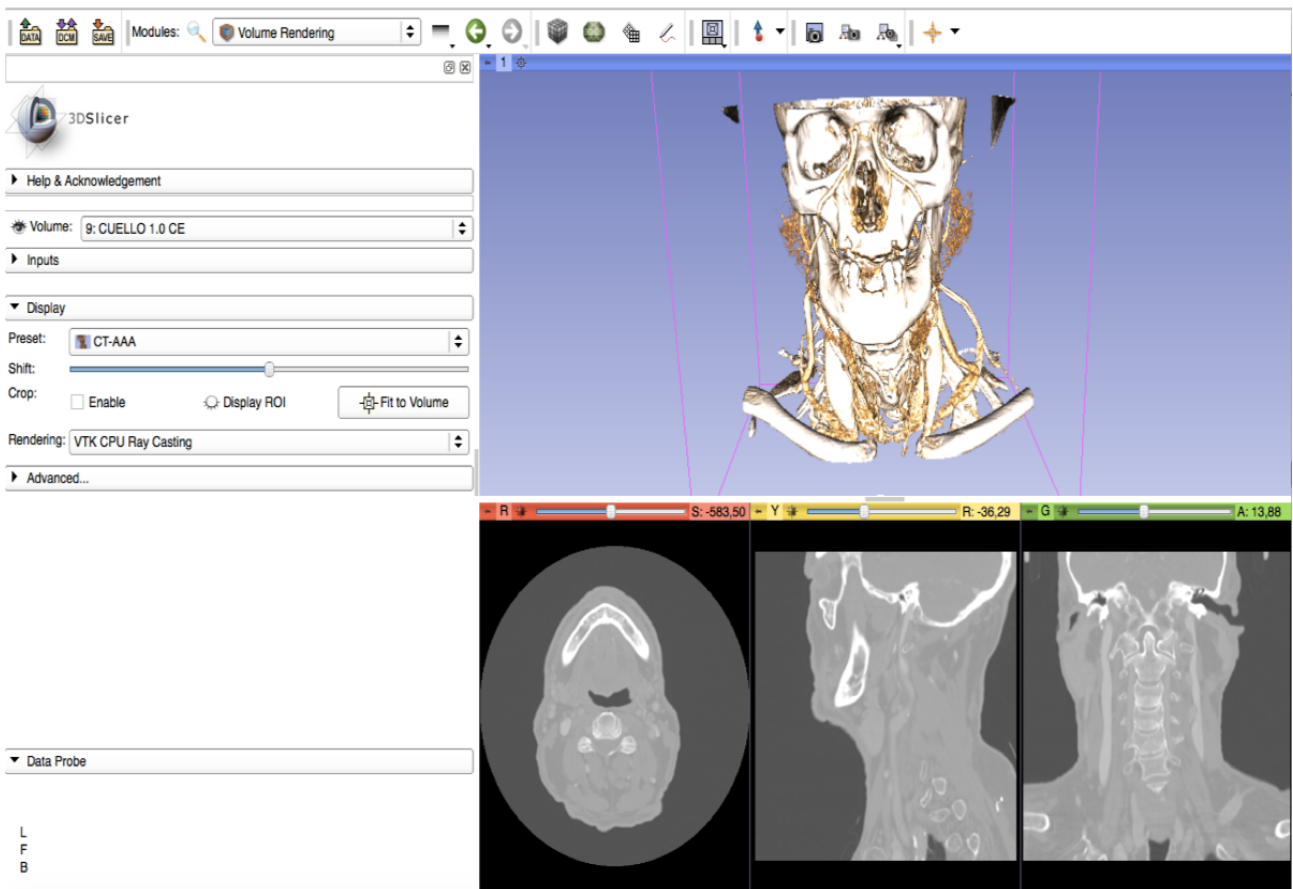


Figura 14. Aplicación 3D SLICER con la reconstrucción multiplanar (MPR) y renderización de volúmenes (VR) del cráneo y cuello.

4ª Fase: Encuesta y análisis estadístico.

Se realizó una encuesta en el ámbito docente y clínico para analizar el conocimiento y el uso de los softwares para el tratamiento de imágenes médicas. Para ello se empleó una aplicación para la realización de encuestas online gratuito llamado SURVIO.

Las preguntas formuladas son las siguientes:

- Datos demográficos: Hombre/Mujer
- Edad
- Categoría: Médico Adjunto, R1, R2, R3 o R4

- ¿Se considera más experto en alguno de estos aparatos o sistema corporales? Aparato locomotor, sistema nervioso, aparato digestivo, aparato cardiovascular, aparato urológico, otros, no me considero experto en ningún sistema en concreto.
- ¿Compagina su labor asistencial hospitalaria con alguna actividad docente universitaria? Sí/No
- Además de la estación de trabajo radiológica, ¿utiliza algún medio tecnológico como herramienta adicional en su labor asistencial? Sí/No
- En caso afirmativo, indique cual es/son el/los más habituales. Ordenador personal/Tablet/Smartphone
- La imagen radiológica tridimensional la considero útil para el diagnóstico clínico (siendo: 1. Totalmente en desacuerdo; 2. En desacuerdo; 3, Ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4, De acuerdo; 5. Totalmente de acuerdo).
- El equipamiento que utilizo diariamente en mi servicio hospitalario me permite crear imágenes.
- ¿Considera útil el empleo de algún otro software comercial de tratamiento de imagen radiológica como material formativo para residentes y estudiantes del área de la salud? Sí/No
- ¿Conoce alguno de estos softwares comerciales de tratamiento digital de imagen radiológica? Amira/ Avizó / Osirix / 3D Slicer / Mimics / Freesurfer
- En su actividad profesional ¿maneja alguno de estos softwares para el tratamiento de la imagen radiológica? Sí/No
- En caso afirmativo indique el nombre del software.
- En caso afirmativo, ¿por qué utiliza este software?
- El SOFTWARE LIBRE es todo aquel cuyo código fuente puede ser estudiado, modificado y utilizado libremente con cualquier fin. ¿Cree

que es un requisito fundamental para la manipulación de las imágenes radiológicas en el ámbito clínico? Sí/No

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

Inicialmente se seleccionan retrospectivamente las imágenes radiológicas cuyos pacientes cumplen los criterios de inclusión. Se trataba de pacientes con sintomatología de cefalea sin focalidades neurológicas sobreañadidas. Dichos pacientes se les realiza estudio TC craneal según protocolo estándar siendo en todo ellos el estudio dentro de la normalidad. Dada la ausencia de hallazgos se les realiza de forma programada una RM cerebral complementaria. En las imágenes de RM se valoran las secuencias basales T1 FSE, T2 FSE y T2 FLAIR (Figura 15), observando la anatomía de la sustancia blanca de interés preservada sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio ni otras alteraciones radiológicas significativas.

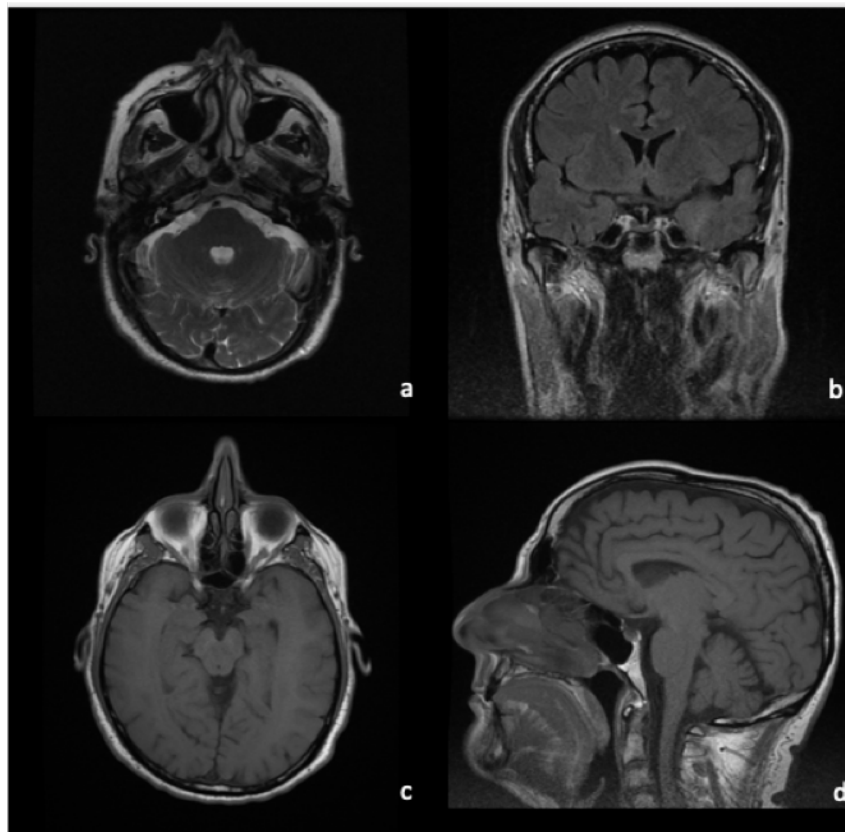


Figura 15. Secuencias básicas de RM; a) T2 FSE axial, b) T2 FLAIR coronal, c) T1 FSE axial y d) T1 FSE

Se analiza especialmente la secuencia DTI para comprobar que no existiera ninguna alteración de la señal por artefacto o enfermedad. Se espera que las áreas de sustancia blanca presenten alta anisotropía representado en el mapa de AF hiperintenso, Se estudia con mayor atención el teórico recorrido de la vía corticoespinal previo al posprocesado para la obtención de la tractografía. Para realizar un estudio comparativo entre pacientes y softwares se analizó especialmente la vía corticoespinal en todo su recorrido (Figura 16).

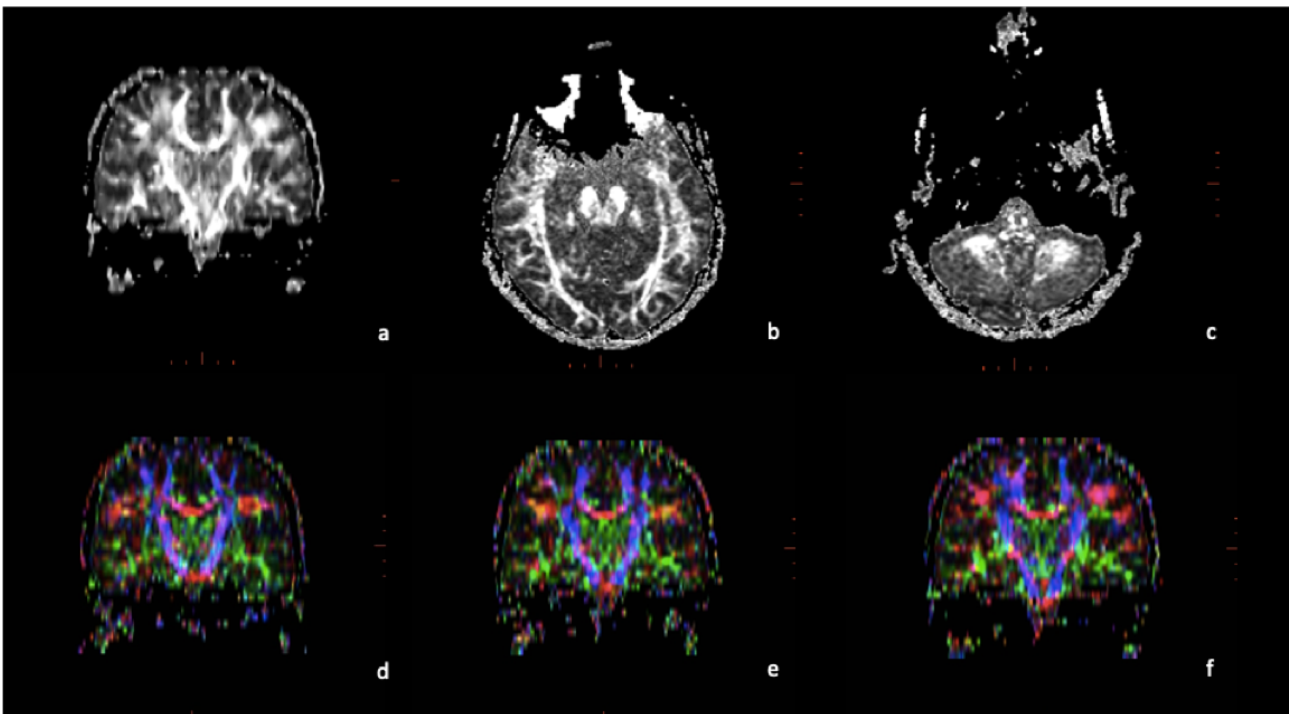


Figura 16. Mapa FA de la secuencia DTI (a,b,c) con representación de las áreas de anisotropía en color (d, e, f) de color azul por su proyección en el eje vertical. Se valora la vía corticoespinal en diferentes segmentos de su trayectoria; a y d) representación en axial de su recorrido a través de los ganglios basales, b y e) representación en axial y coronal del trayecto a nivel de los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo, c y f) representación en axial y coronal del paso de las fibras en el bulbo.

Dada la amplia experiencia con el software AW SERVER de GE se realiza el posprocesado y análisis inicial con este programa. Para ello se trasmite desde el sistema PACS las secuencias pertinentes para valorar las vías cerebrales y

en concreto la vía corticoespinal. Se usa una secuencia basal para el apoyo anatómico de la sustancia blanca y la secuencia DTI. Se entra en el software de GE y se selecciona el programa específico para la obtención de imágenes tractográficas [Fiber Tract]. Se realizan diferentes pasos con el programa para obtener las imágenes tractográficas de las fibras que cruzan por determinados segmentos anatómicos clave como son la CI, tanto en el brazo anterior como en el brazo posterior. Para ello se utiliza como referencia anatómica una imagen cerebral axial potenciada en T2 en la que se puede observar con nitidez la CI. Se aplican tres pasos de posprocesamiento a lo largo del estudio.

En el primer paso, se definen las cápsulas internas de ambos hemisferios con dos ROI y se asigna el color de las fibras en función de su AF. Con la secuencia DTI analizamos el mapa de anisotropía fraccionada, que muestra claramente cómo la CI está delimitada por la anisotropía donde las fibras que pasan a través del brazo posterior se representan en azul por lo que tendrán una proyección vertical que se confirma en las representaciones gráficas, sin embargo las localizadas en el brazo anterior se representan en verde por lo que su AF tiene una dirección más horizontal, también visualizado en la reconstrucción tractográfica (Figura 17).

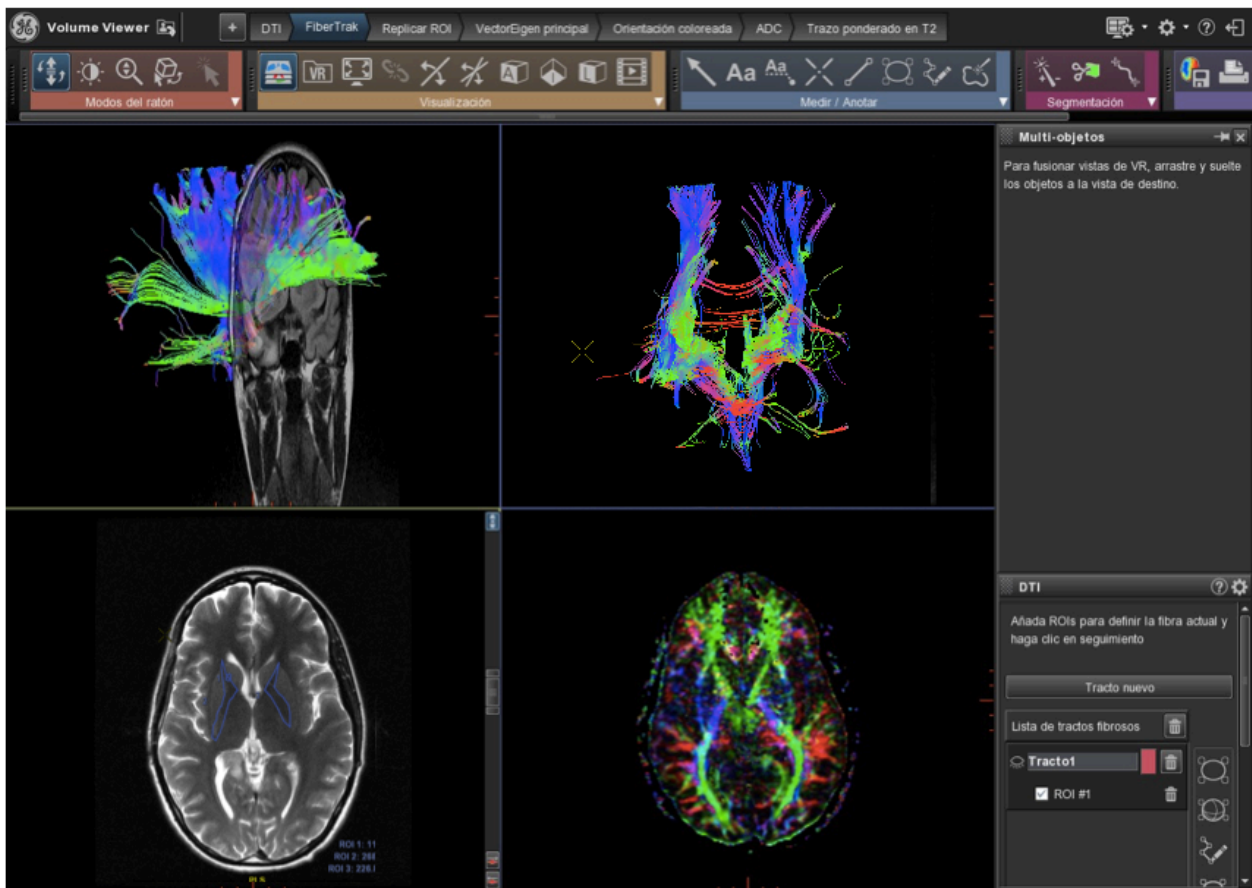


Figura 17. Se dibujan dos ROIs (ROI 2 y ROI 3), uno para la cápsula interna de cada hemisferio cerebral y se les asigna el color correspondiente a la anisotropía fraccional. El resultado en la tractografía son las fibras que pasan por las regiones seleccionadas.

En el segundo paso de posprocesamiento, se utilizan dos ROI solo en el hemisferio cerebral derecho. Se utilizó ROI 1 para seleccionar el brazo anterior con un área superior a 20 mm² y la representación tractográfica se representa en rojo. Se utiliza ROI 2 para el miembro posterior, en azul. Las fibras obtenidas con el ROI 1 (rojo), localizadas en el brazo anterior de la CI muestran una proyección horizontal hacia la parte anterior a través del lóbulo frontal que llega hasta la corteza, así como otras fibras con proyección horizontal hacia la parte posterior a través del lóbulo parietal y occipital. Las fibras obtenidas con el ROI 2 (azul), localizada en el brazo posterior de la CI, presentan

proyecciones más verticales que parecen llegar a la corteza de los lóbulos frontal y parietal (Figura 18).

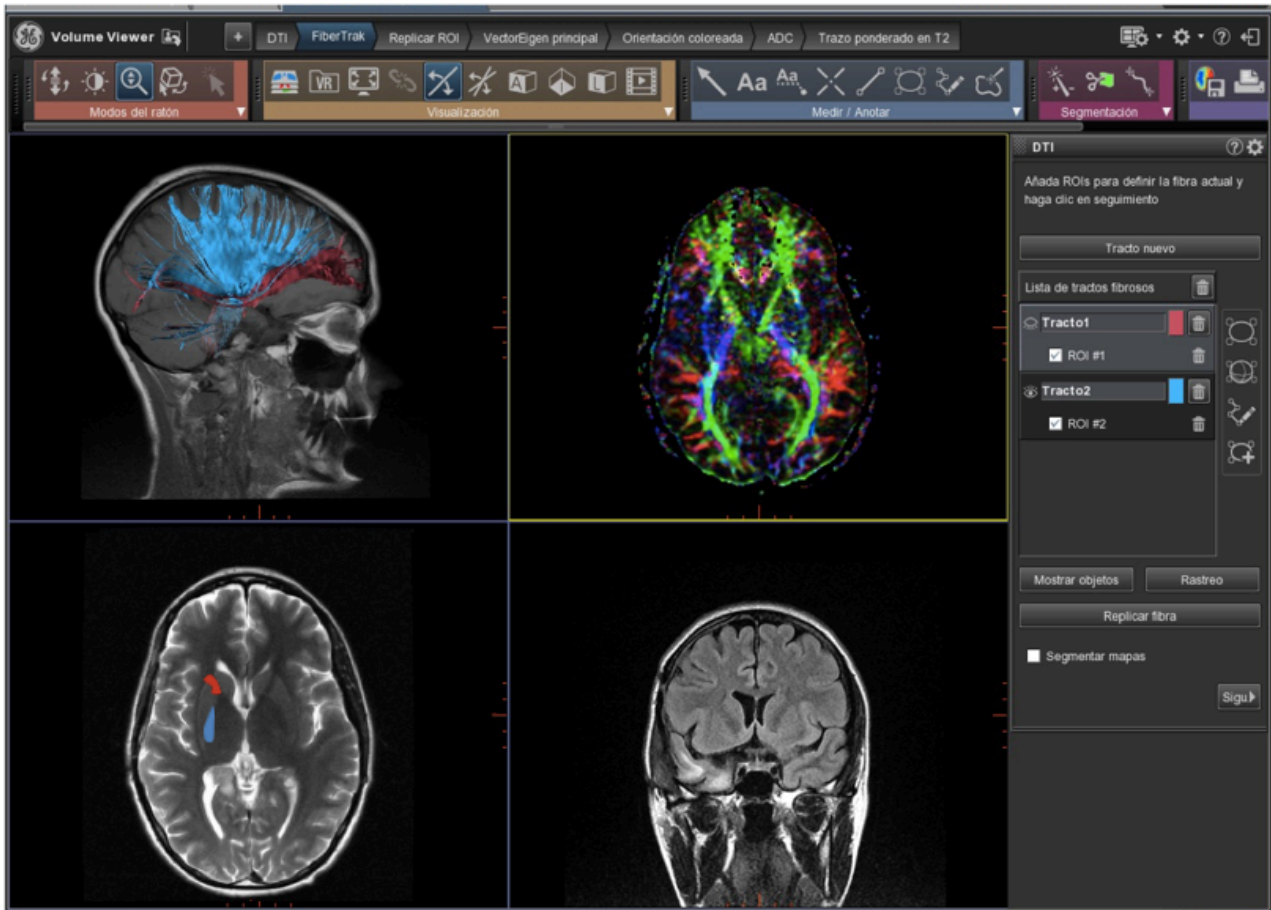


Figura 18. Se dibujan dos ROIs, uno en el brazo anterior de la cápsula interna al cual se le asigna el color rojo, y otro en el brazo posterior de la cápsula interna. El resultado en la tractografía son las fibras de color rojo con proyección horizontal y fibras de color azul con proyección vertical.

En el tercer paso de posprocesamiento, se utiliza cuatro ROI con un área inferior a 14 mm² que se dibujaron a lo largo de las dos extremidades del CI, dos en el brazo anterior (ROI 1 y 3) y dos en el brazo posterior (ROI 2 y 4). Se evitan los márgenes de la cápsula. Para la representación de la imagen tractográfica en el tercer paso de posprocesamiento, se seleccionan diferentes colores para cada ROI con el fin de observar las diferentes fibras en la imagen 3D. Se usa rojo para ROI 1 y verde para ROI 3 en el brazo

anterior, mientras que se usa el azul para ROI 2 y el naranja para ROI 4 en el brazo posterior. Las imágenes tractográficas resultantes se representan con una fusión de la secuencia ponderada en T2 y la secuencia FLAIR que son anatómicamente más precisas que la secuencia predeterminada de AF, y se evalúan con múltiples proyecciones (Figura 19 y 20).

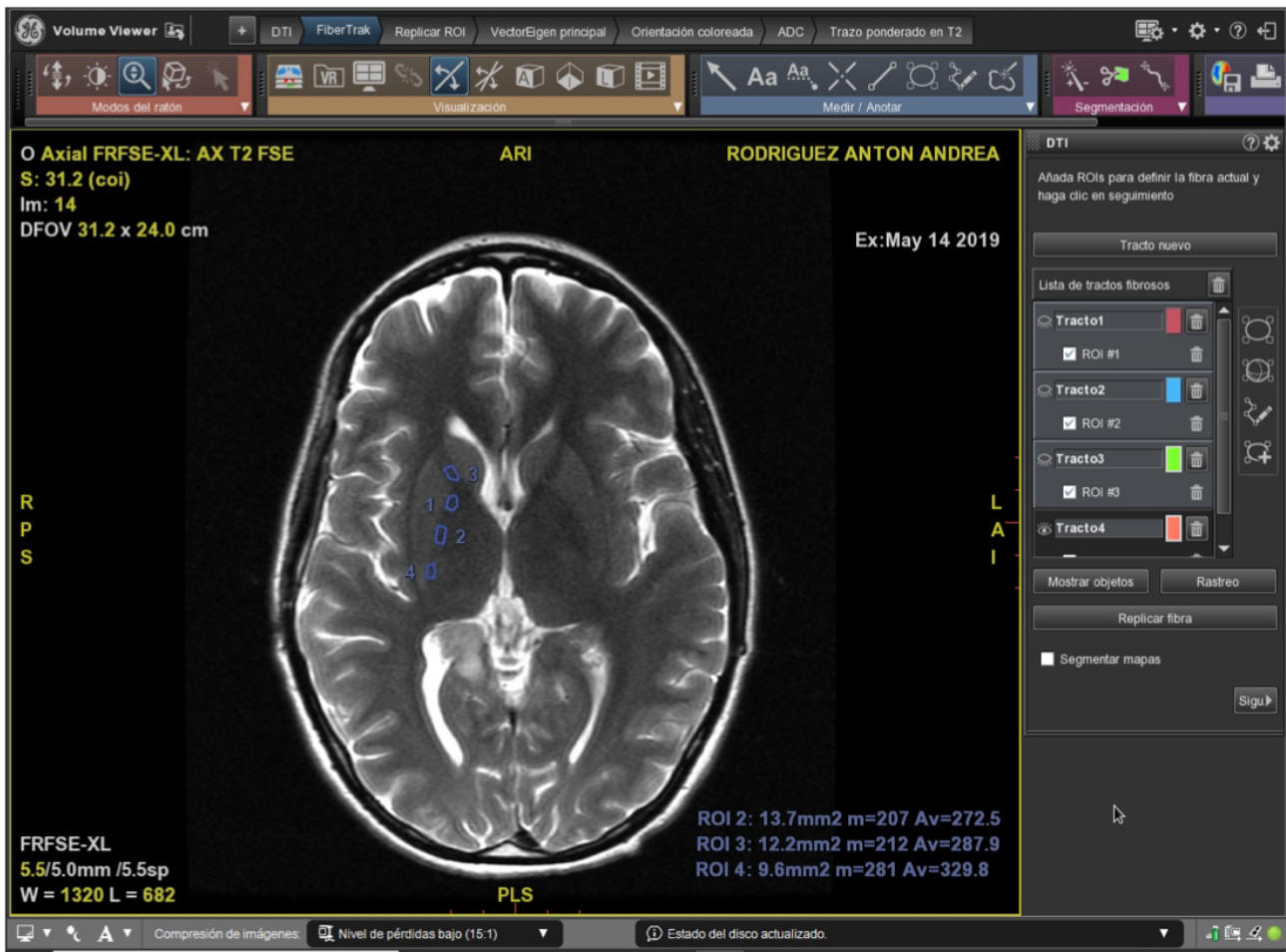


Figura 19. Se dibujan 4 ROIs, dos en el brazo anterior de la cápsula interna (el más anterior en verde y el posterior en rojo) y dos en el brazo posterior (el más anterior en azul y el más posterior en naranja) de la cápsula interna.

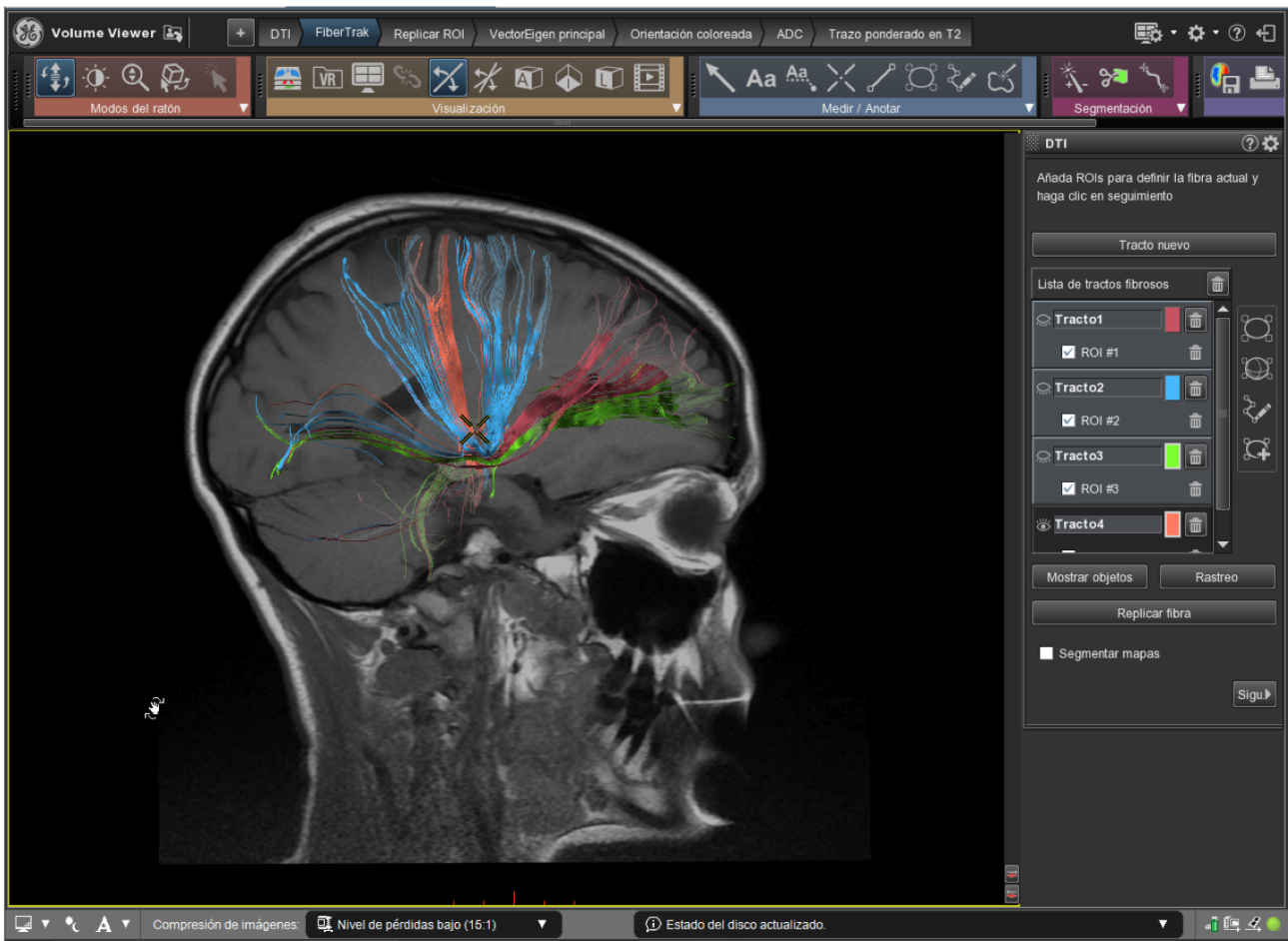


Figura 20. Representación gráfica a partir de los ROIs seleccionados de la figura 19. Las fibras azules y naranjas con proyección vertical; y las verdes y rojas en proyección horizontal.

Así mismo, se realiza el análisis de la vía corticoespinal partiendo de otras estaciones anatómicas con el objetivo de analizar la trayectoria de esta vía en diferentes puntos anatómicos. Realizamos el mismo posprocesado en diferentes pacientes para comparar los resultados (trayectoria de la vía, variantes anatómicas, posibles artefactos...).

Tras analizar la vía piramidal seleccionando el segmento de la vía corticoespinal, se selecciona mediante ROIs el aspecto anterior a nivel de las pirámides del bulbo raquídeo, en su porción más superior, evitando la decusación para estudiar con mayor precisión la vía corticoespinal (Figura 21).

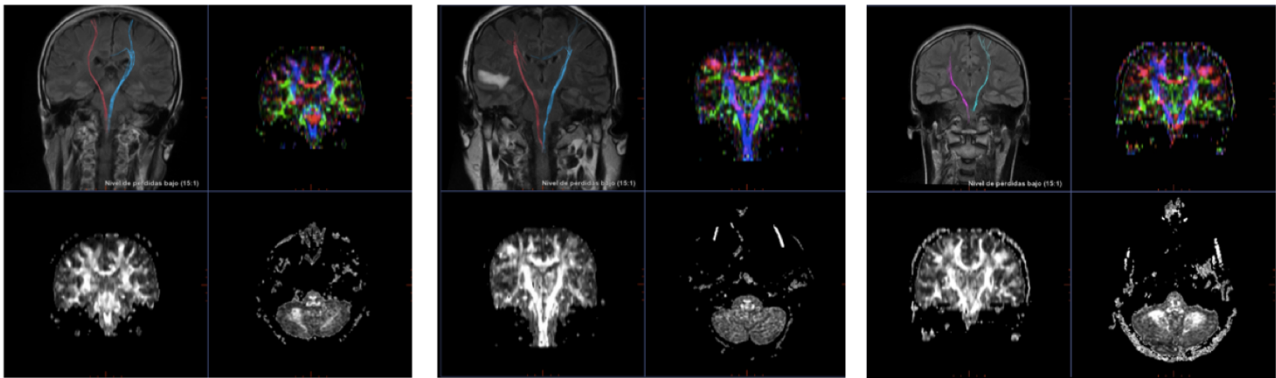


Figura 21. Postprocesado y análisis de la vía corticoespinal, seleccionando con ROIs, a nivel de la porción superior del bulbo tras la decusación piramidal. Como hallazgo casual se objetiva en el paciente de la imagen central un área de hiperintensidad de la señal concordante con edema en lóbulo temporal derecho (antecedente no conocido de infarto) dado que no altera el análisis de la vía espinal se continua el estudio.

Asimismo, se realiza el mismo procedimiento seleccionando mediante ROIs en los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo (Figura 22).

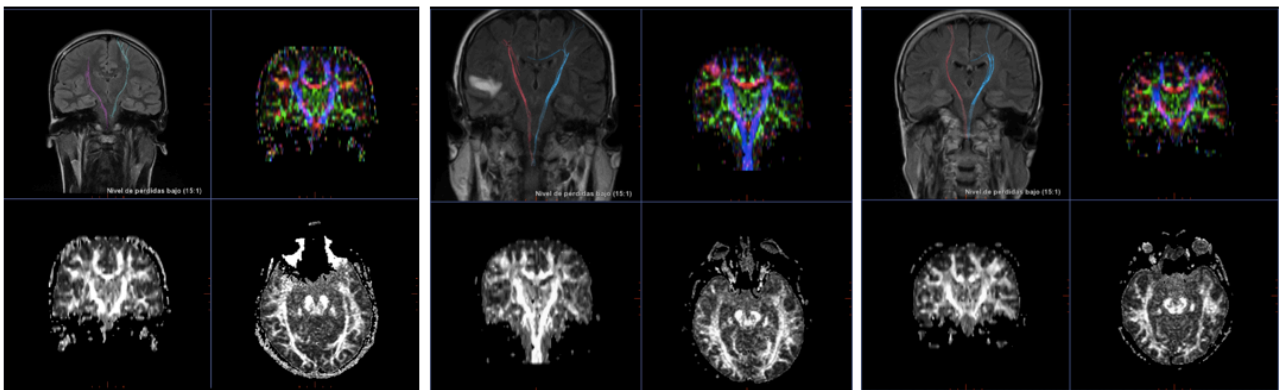


Figura 22 Postprocesado y análisis de la vía corticoespinal, seleccionando con ROIs, a nivel de los pedúnculos cerebelosos del mesencéfalo. Como hallazgo casual se objetiva en el paciente de la imagen central un área de hiperintensidad de la señal concordante con edema en lóbulo temporal derecho (antecedente no conocido de infarto) dado que no altera el análisis de la vía espinal se continua el estudio.

En el análisis comparativo de los pacientes se encuentra una disminución de la AF a nivel de la sustancia blanca periventricular, concretamente en la corona radiada (Figura 23). Consecuentemente, en el análisis tractográfico

vemos que difieren en trayectoria las fibras a este nivel, en cada paciente presentan desviaciones de la trayectoria diferentes. Se observa adecuada correlación interpersonal a nivel de la médula espinal y tronco del encéfalo. En algunos casos cambian la dirección dirigiéndose al hemisferio cerebeloso contralateral a través de cuerpo calloso y en otros casos se interrumpe el haz (Figura 24 y 25).

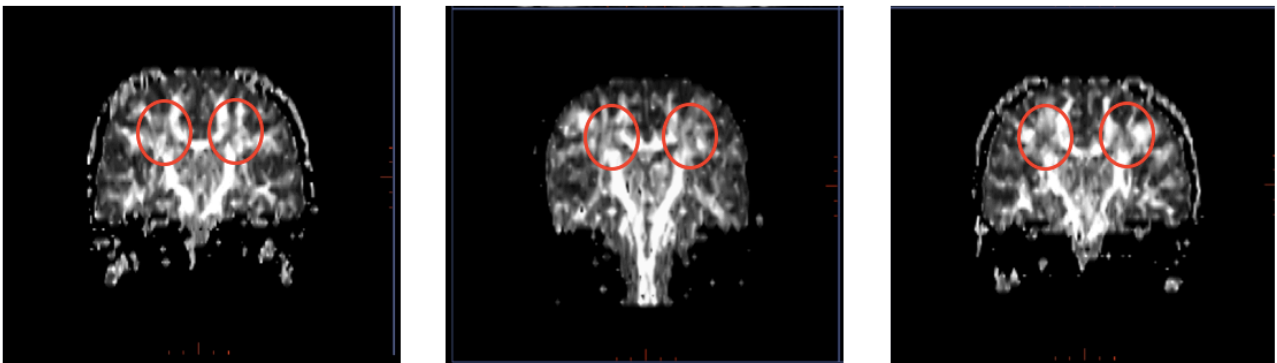


Figura 23. Disminución de la anisotropía fraccional a nivel de la corona radiada.

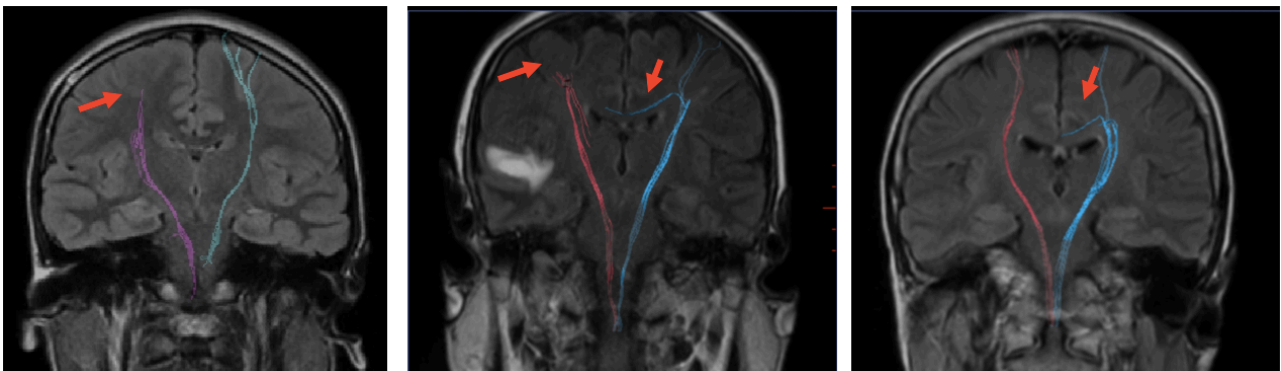


Figura 24. Errores en la trayectoria de la vía corticoespinal en los diferentes pacientes. Como hallazgo casual se objetiva en el paciente de la imagen central un área de hiperintensidad de la señal concordante con edema en lóbulo temporal derecho (antecedente no conocido de infarto) dado que no altera el análisis de la vía espinal se continua el estudio.

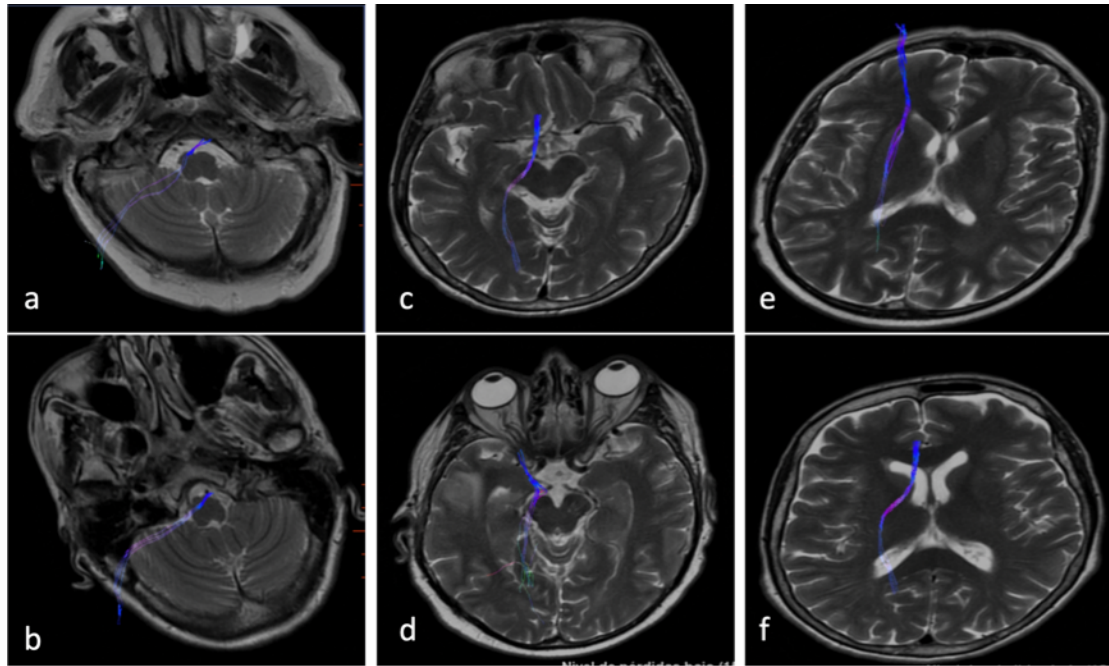


Figura 25. Correlación interpersonal en tronco del encéfalo y cápsula interna.

Respecto a los softwares gratuitos empleados durante el proceso de investigación;

Inicialmente se trabaja empleando el software Osirix Lite, con este valoramos la sustancia blanca cerebral en las secuencias basales sin la realización de posprocesado (Figura 26). La calidad de imagen es excelente y se trata de un software intuitivo y de fácil uso. No obstante, en la versión gratuita no se permite realiza posprocesados para obtener las imágenes tractográficas por lo que no es posible realizar la comparación de la representación grafica del DTI mediante este programa.

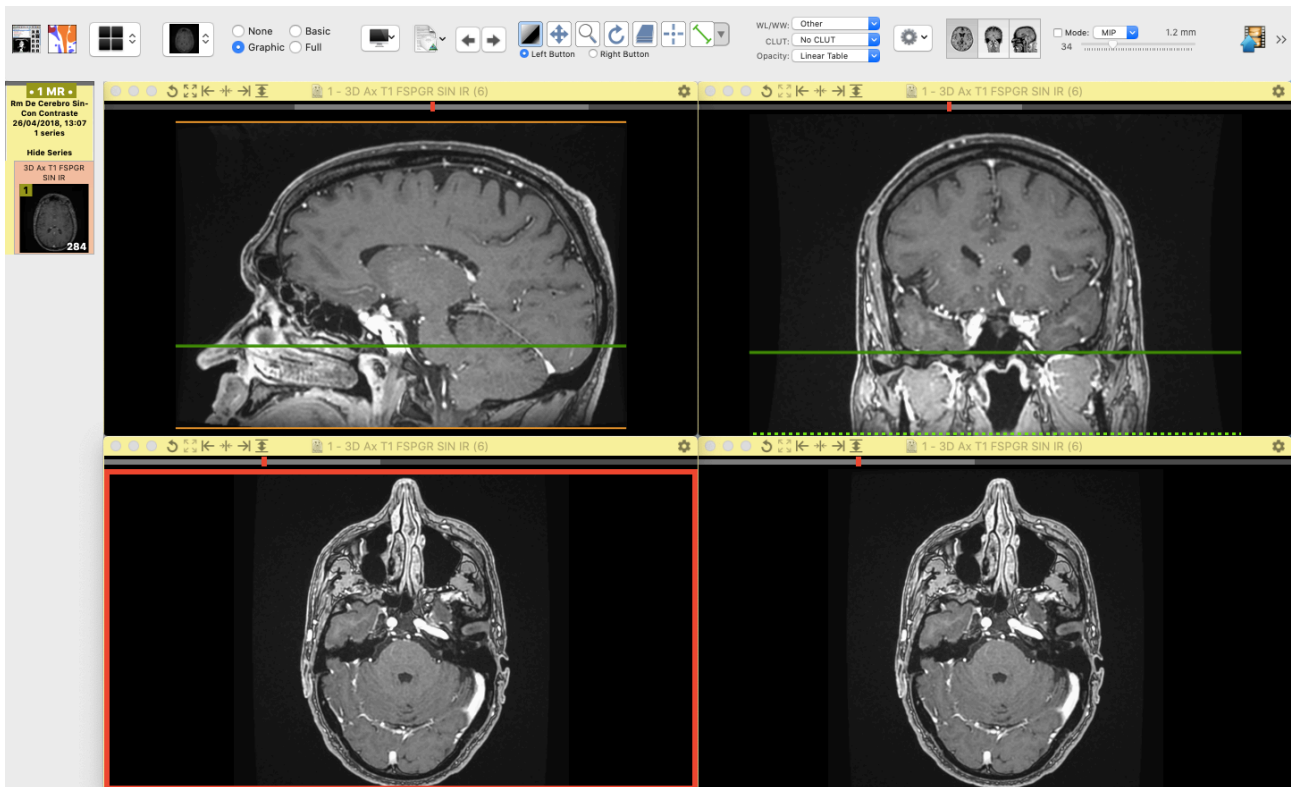


Figura 26 Software OsirixLite RM cerebral.

Posteriormente se utiliza la versión gratuita de la aplicación 3D Slicer. Para obtener la imagen tractográfica con 3D Slicer, fue necesario el uso de un tutorial proporcionado por el mismo equipo de soporte del propio software. Se siguieron varias fases previas a la creación de las imágenes tractográficas 3D. Los datos obtenidos de la RM en formato DICOM fueron procesados para obtener información en DWI. Basado en los datos DWI, es posible obtener el formato DTI después de una serie de alteraciones descritas en el tutorial. Se analiza el DTI en color observándose una adecuada correspondencia en la distribución de los colores asignados según las fibras cerebrales, no obstante, se aprecia menor resolución respecto al software de referencia (Figura 27). Después de seguir algunos otros pasos incluidos en el tutorial, fue necesario seleccionar la región de interés. Para obtener una representación tractográfica de la vía corticoespinal, se utiliza el DTI bidimensional para seleccionar un ROI del lado derecho del tracto corticoespinal, después de lo cual se obtiene la

representación gráfica (Figura 28). Asimismo, se selecciona varios ROIs; dos en cada brazo posterior de las cápsulas internas y otra en el esplenio del cuerpo calloso, representándose posteriormente la tractografía (Figura 29). En comparación con el software AW Server de GE, en este caso fue necesario definir ROIs más amplio que cubriera una amplia área del tracto neural de interés.

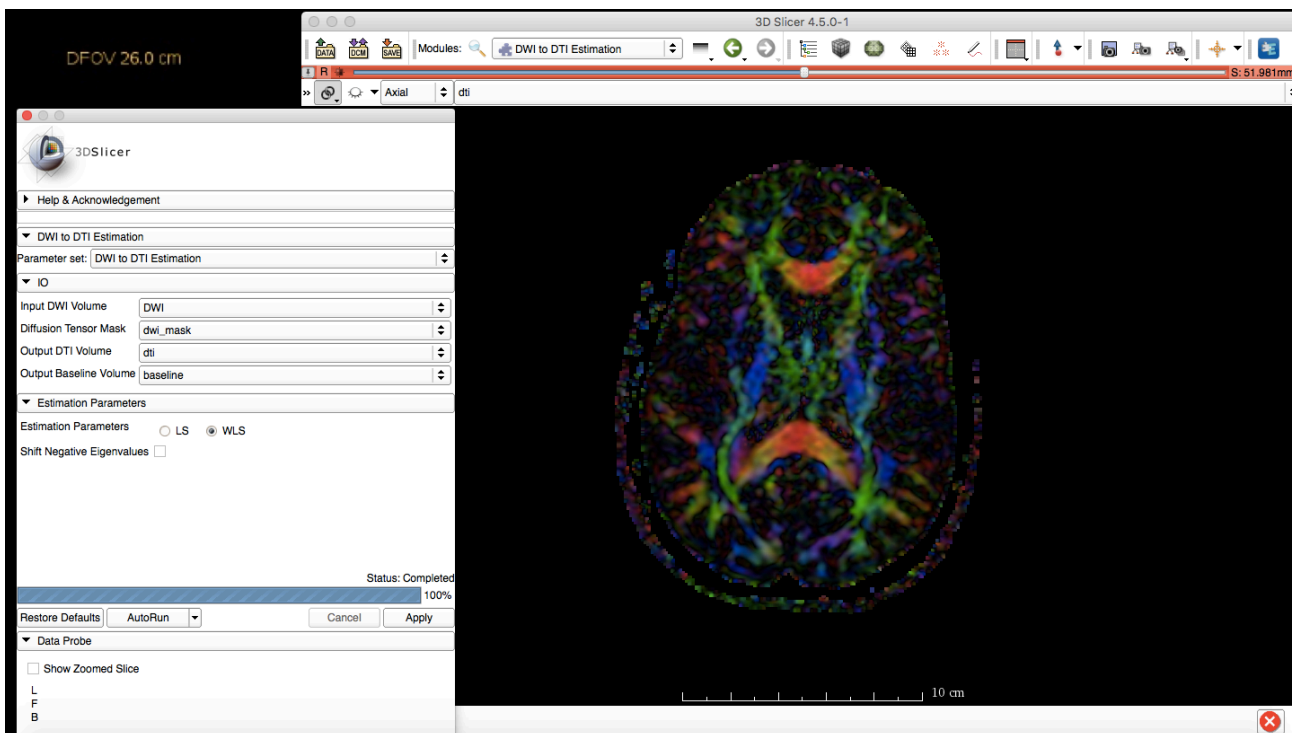


Figura 27. En software 3D Slicer imagen DTI bidimensional en corte axial a nivel de la cápsula interna.

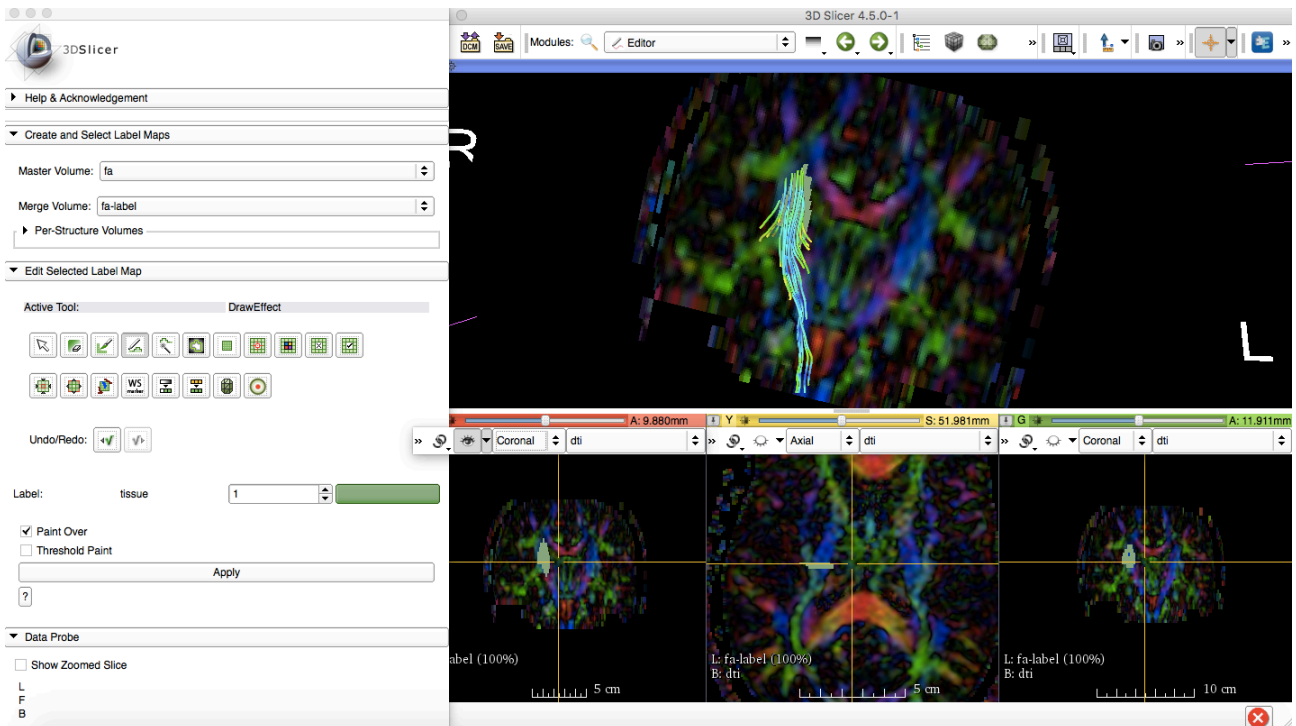


Figura 28. En software 3D Slicer selección mediante ROI el brazo posterior de la cápsula interna derecha.

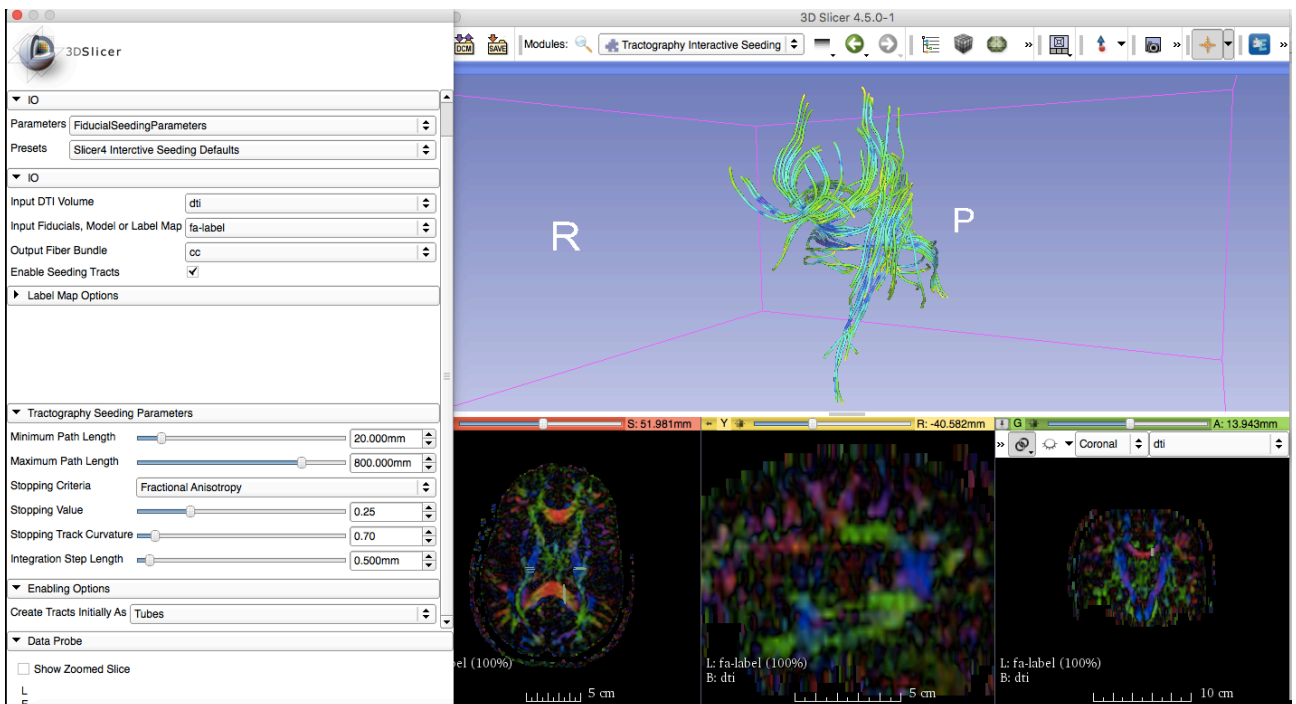


Figura 29. En software 3D Slicer se seleccionan varios ROIs; ambos brazos posteriores de ambas cápsulas internas y el esplenio del cuerpo calloso. En la imagen de superior se representa la tractografía de las fibras seleccionadas.

Esto puede deberse al hecho de que 3D Slicer es menos sensible a la interpretación de estas áreas de conflicto que AW Server.

Por otro lado, el uso de esos softwares requiere formación para su manejo. Los médicos radiólogos hacen uso de sistemas informáticos para poder desarrollar su trabajo, cada vez es más necesario el uso de aplicaciones más avanzadas para aportar más información al médico clínico. Por ello, hemos elaborado una encuesta dirigida a los radiólogos incluyendo aquellos que se encuentran en formación (médicos residentes) (Figura 30-41).

En la encuesta participaron 32 radiólogos, el 71,9% eran mujeres y el 28,1% eran hombres; de ellos el 40% eran mayores a 30 años. En la encuesta además se pedía la categoría del radiólogo; médico adjunto, residente de primer año (R1), residente de segundo año (R2), residente de tercer año (R3) o residente de cuarto (R4). Así mismo se considero relevante saber si había radiólogos subespecializados en algún aparato o sistema corporal (aparato locomotor, sistema nervioso, aparato digestivo, aparato digestivo, aparato cardiocirculatorio, aparato urogenital, otros o si especialización en concreto). La mayoría de los encuestados eran médicos adjuntos y en general especializados en algún aparato o sistema corporal.

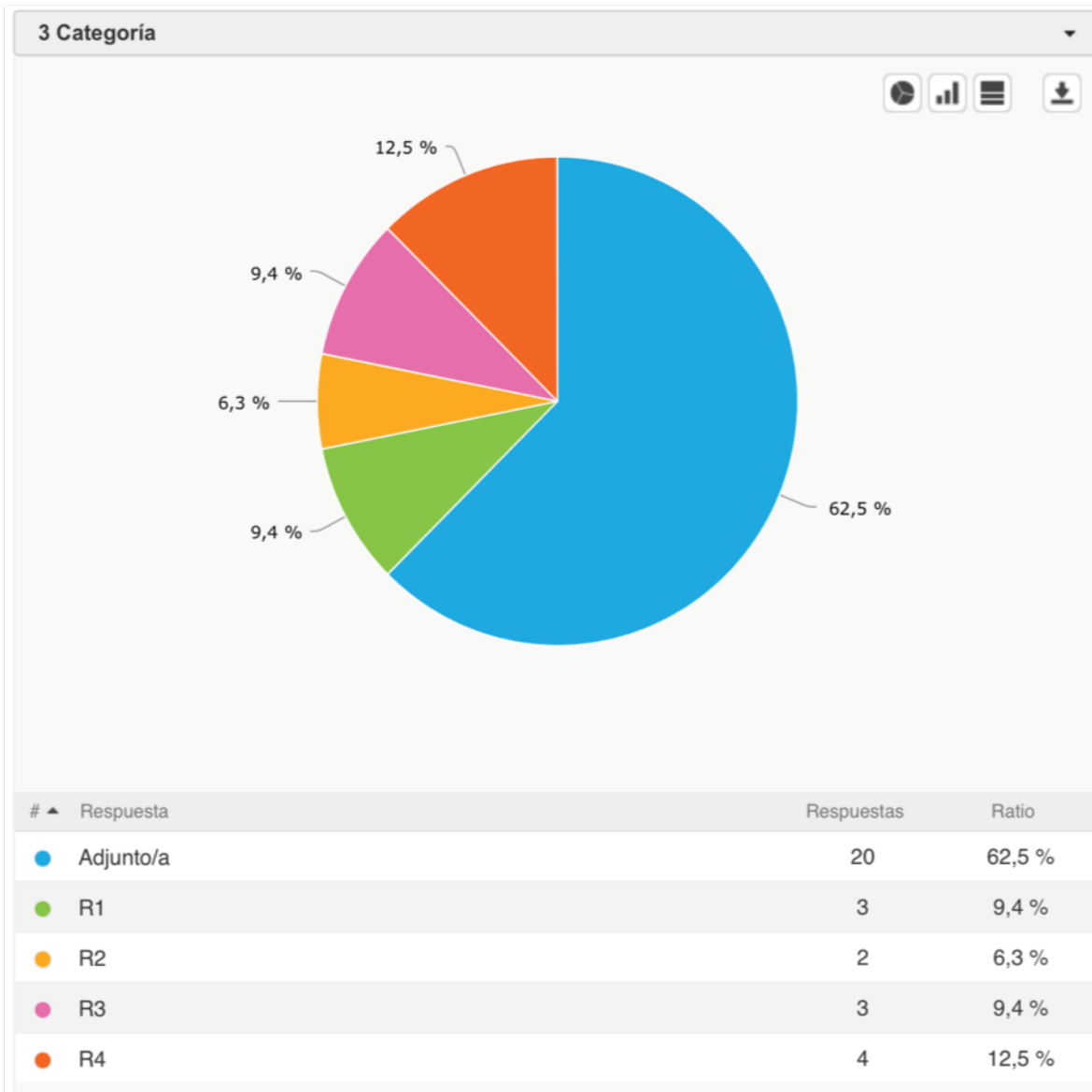


Figura 30. Encuesta. Categoría; adjunto, residente de primer año (R1), residente de segundo año (R2), residente de tercer año (R3) o residente de cuarto año (R4).

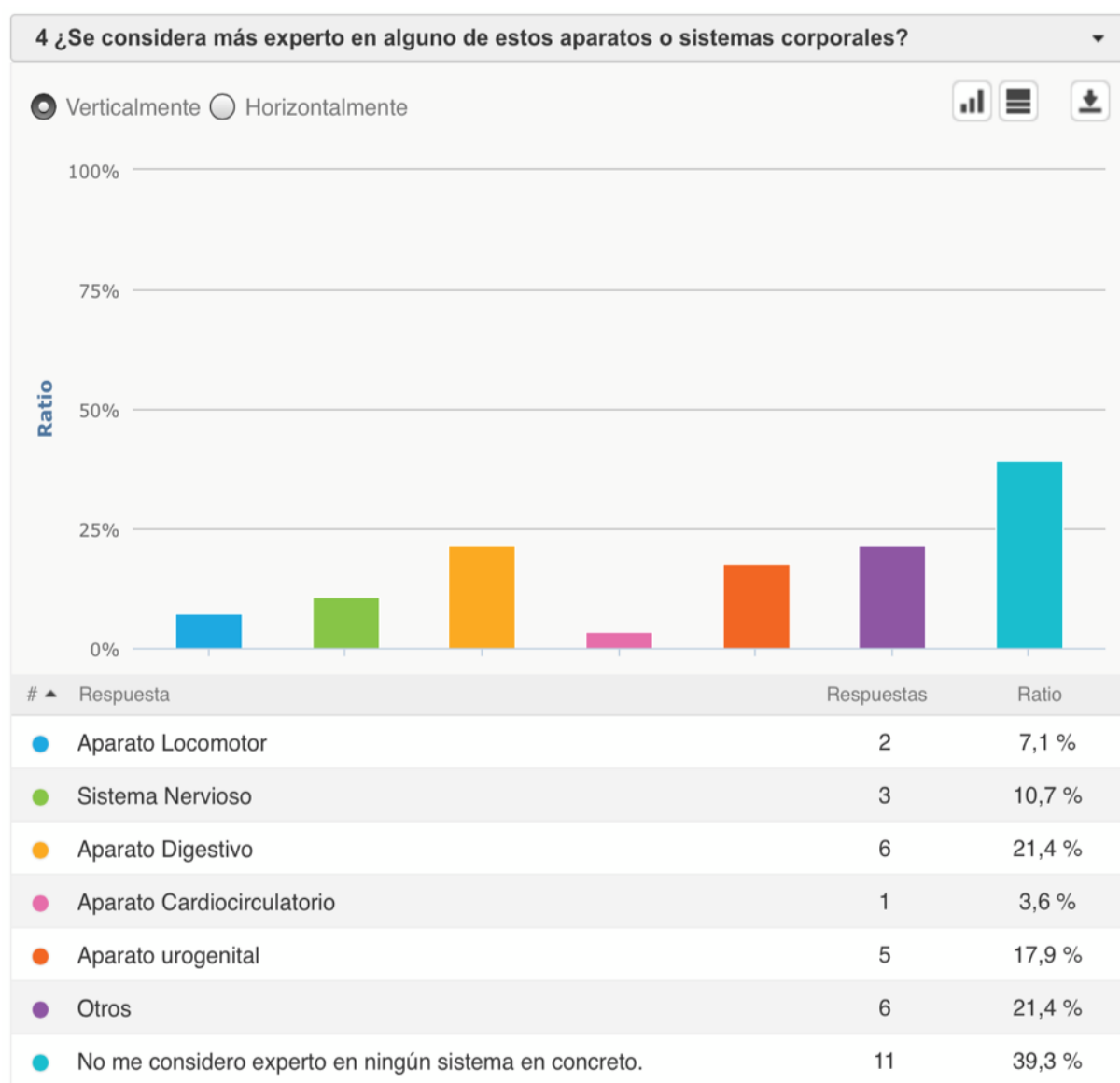


Figura 31. Experto en aparatos o sistemas corporales.

La mayoría de los radiólogos encuestados únicamente ejercían una labor asistencial hospitalaria sin actividad docente extrahospitalaria. (este no incluía la formación a los médicos residentes del hospital). En 83,3% de los encuestados utilizan otros medios tecnológicos además de la estación de trabajo radiológica, incluyendo smartphones y tablets. El 71% de los encuestados consideraban útil la imagen 3D para la práctica clínica y la mayoría de estos consideran fácil la obtención de la imagen tridimensional en

la estación de trabajo. Así mismo el 83,3% opinan que el uso de softwares podría ser útil para la formación, de los softwares más conocidos es el Osirix.

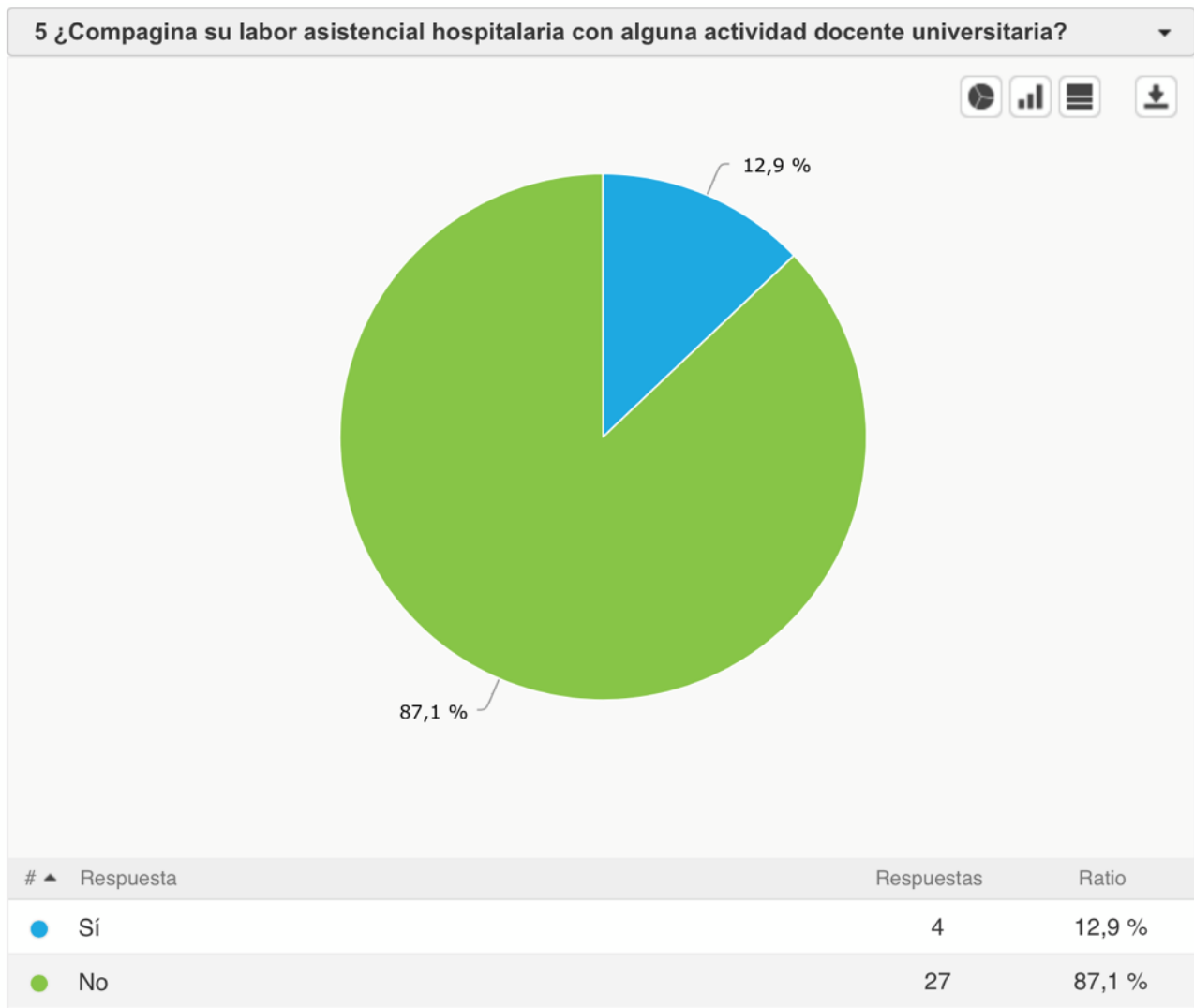
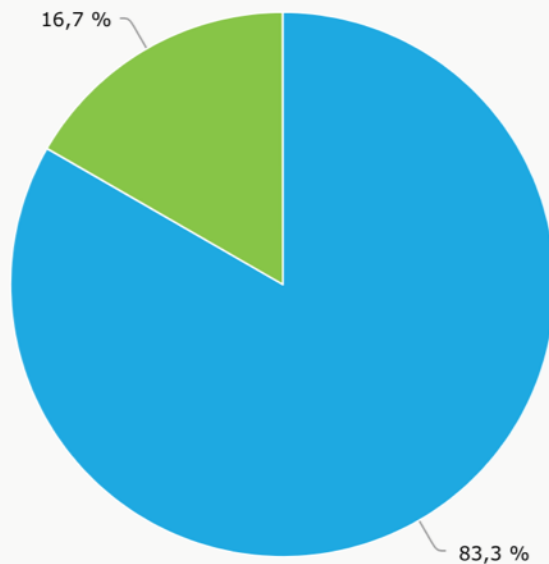


Figura 32 . Encuesta. Labor asistencial y actividad docente universitaria.

6 Además de la estación de trabajo radiológica, ¿utiliza algún medio tecnológico como herramienta adicional en su labor asistencial?



# ▲	Respuesta	Respuestas	Ratio
1	● Sí	25	83,3 %
2	● No	5	16,7 %

Figura 33. Medios tecnológicos

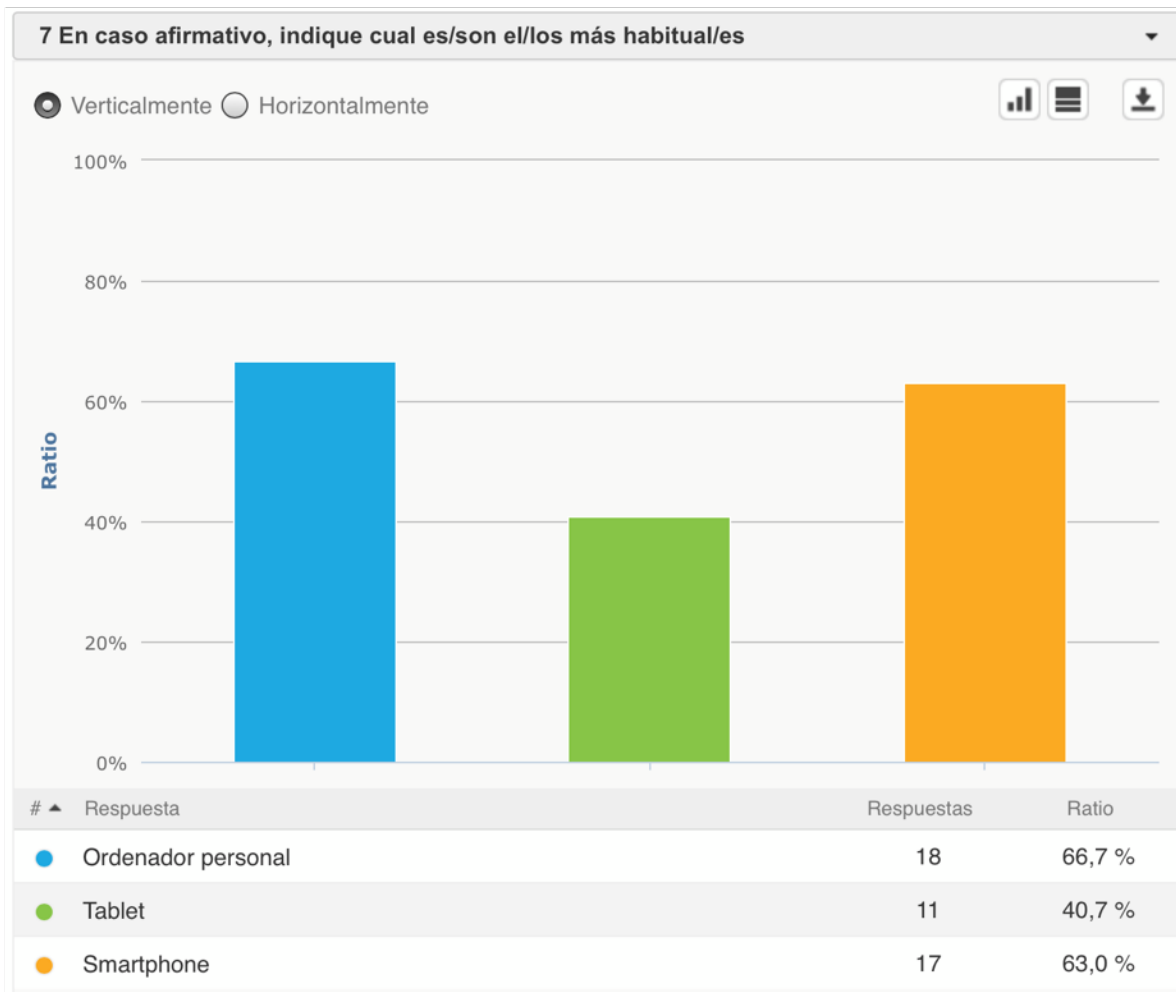
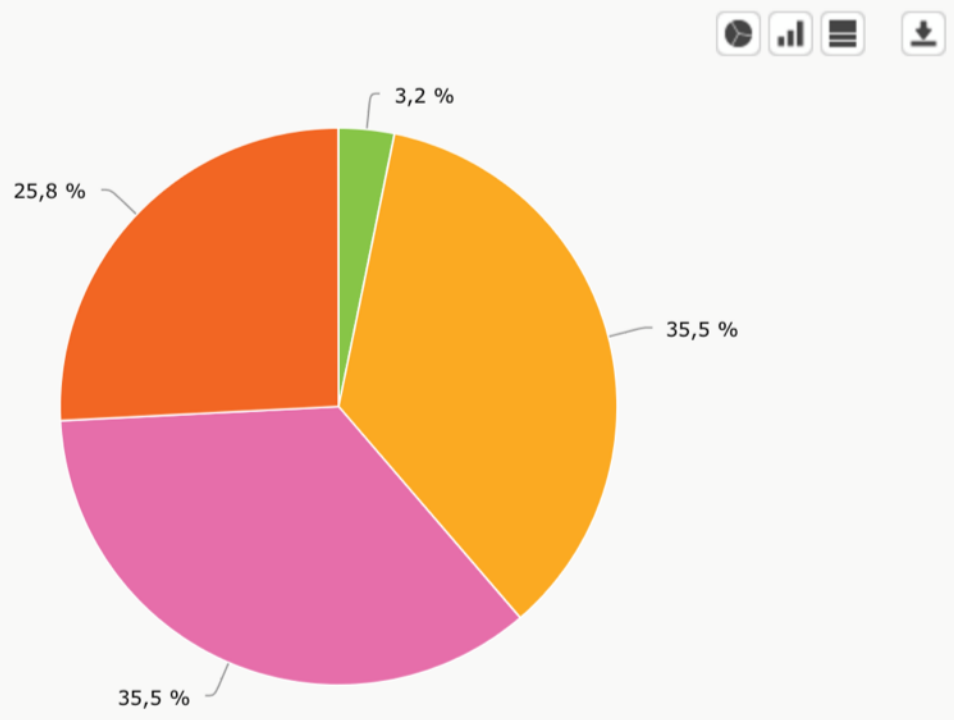


Figura 34. Encuesta. Medios tecnológicos

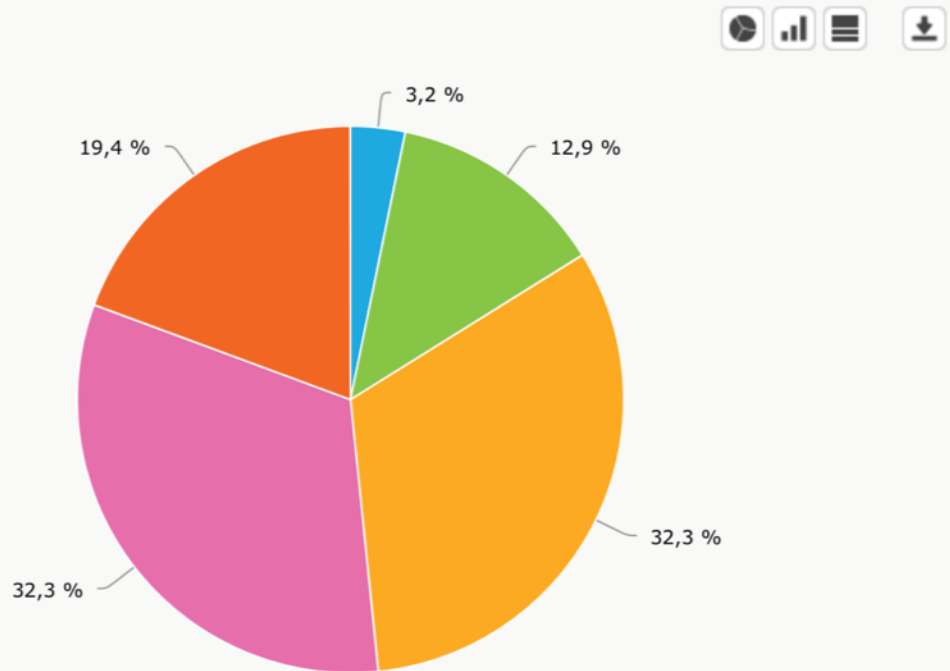
8 La imagen radiológica tridimensional la considero útil para el diagnóstico clínico (siendo: 1, Totalmente en desacuerdo; 2, en desacuerdo; 3, ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4, de acuerdo; 5, totalmente de acuerdo).



#	Respuesta	Respuestas	Ratio
1	1	0	0 %
2	2	1	3,2 %
3	3	11	35,5 %
4	4	11	35,5 %
5	5	8	25,8 %

Figura 35. Encuesta. Imagen tridimensional.

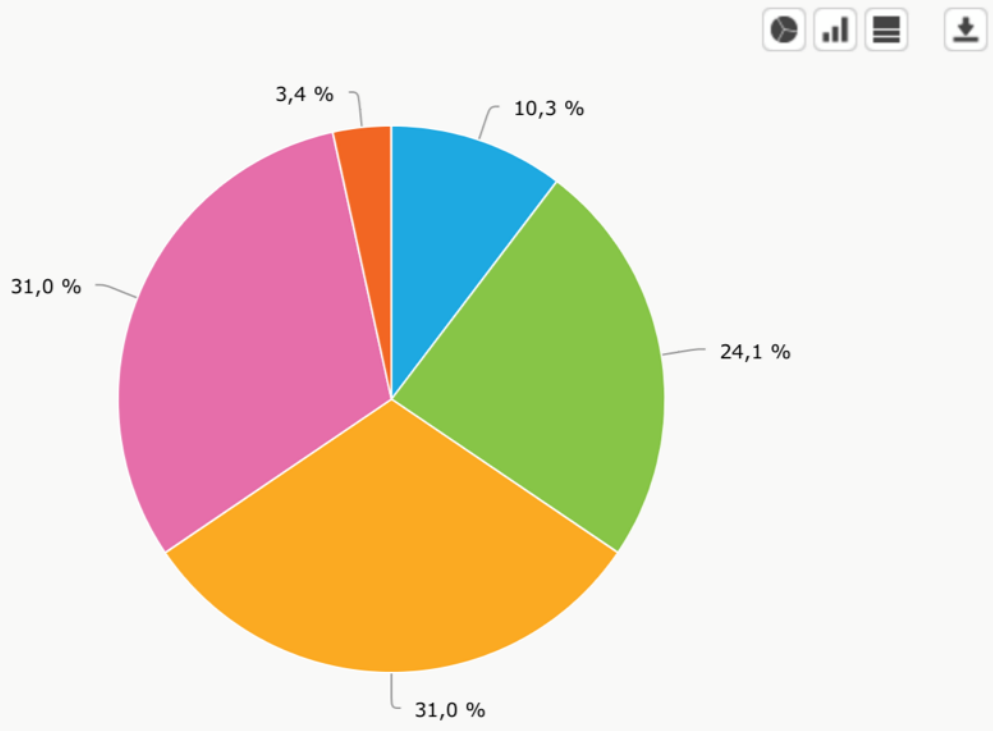
9 El equipamiento que utilizo diariamente en mi servicio hospitalario, me permite crear imágenes radiológicas en 3D sin dificultad (siendo: 1, Totalmente en desacuerdo; 2, en desacuerdo; 3, ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4, de acuerdo; 5, totalmente de acuerdo).



#	Respuesta	Respuestas	Ratio
1	1	1	3,2 %
2	2	4	12,9 %
3	3	10	32,3 %
4	4	10	32,3 %
5	5	6	19,4 %

Figura 36. Encuesta. Equipamiento radiológico.

10 El software radiológico con el que se trabaja en la estación de trabajo es fácil de manejar, siendo muy intuitivo y sencillo (siendo: 1, Totalmente en desacuerdo; 2, en desacuerdo; 3, ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4, de acuerdo; 5, totalmente de acuerdo).



#	Respuesta	Respuestas	Ratio
1	1	3	10,3 %
2	2	7	24,1 %
3	3	9	31,0 %
4	4	9	31,0 %
5	5	1	3,4 %

Figura 37. Encuesta. Equipamiento radiológico.

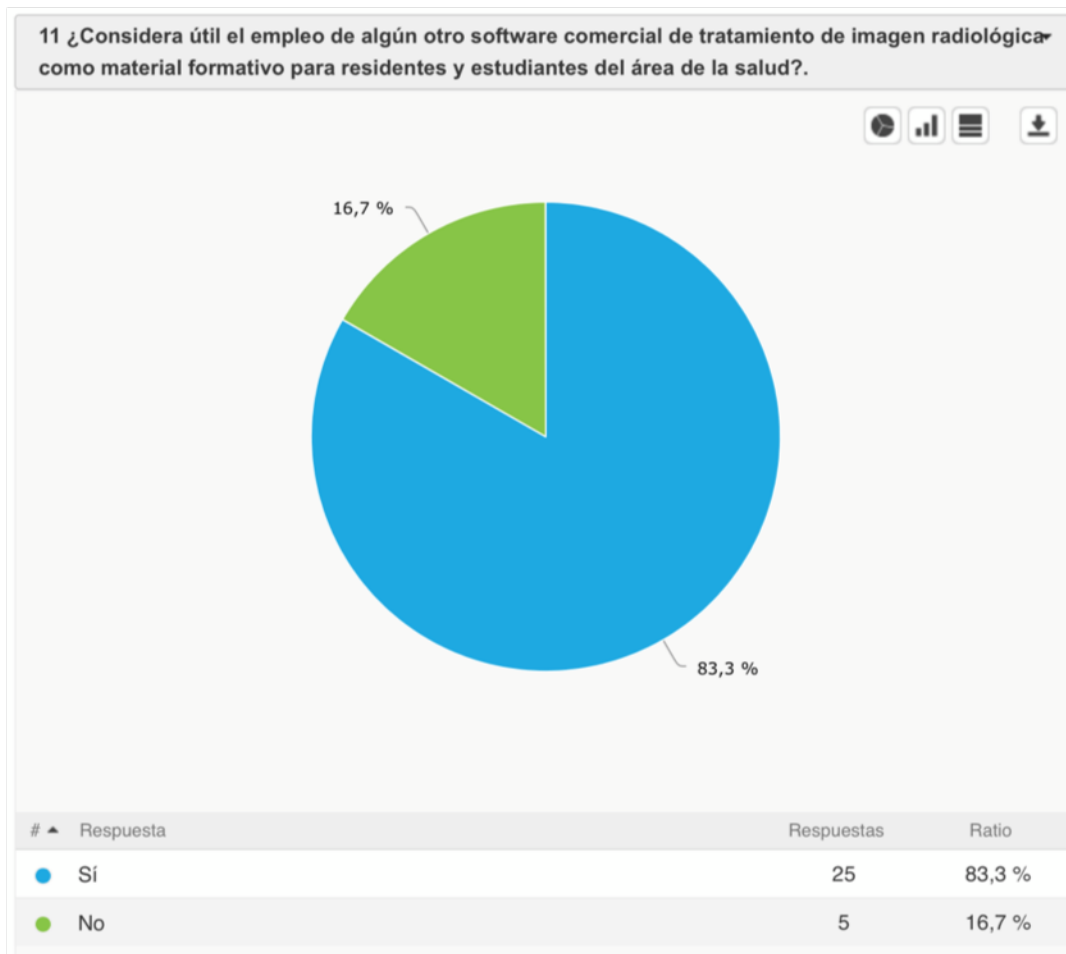


Figura 38. Encuesta. Softwares digitales.

La mayoría de los encuestados no utilizan softwares comerciales, en el caso de hacer uso de softwares comerciales, la elección de los mismos se realizaba por recomendación de otros profesionales.

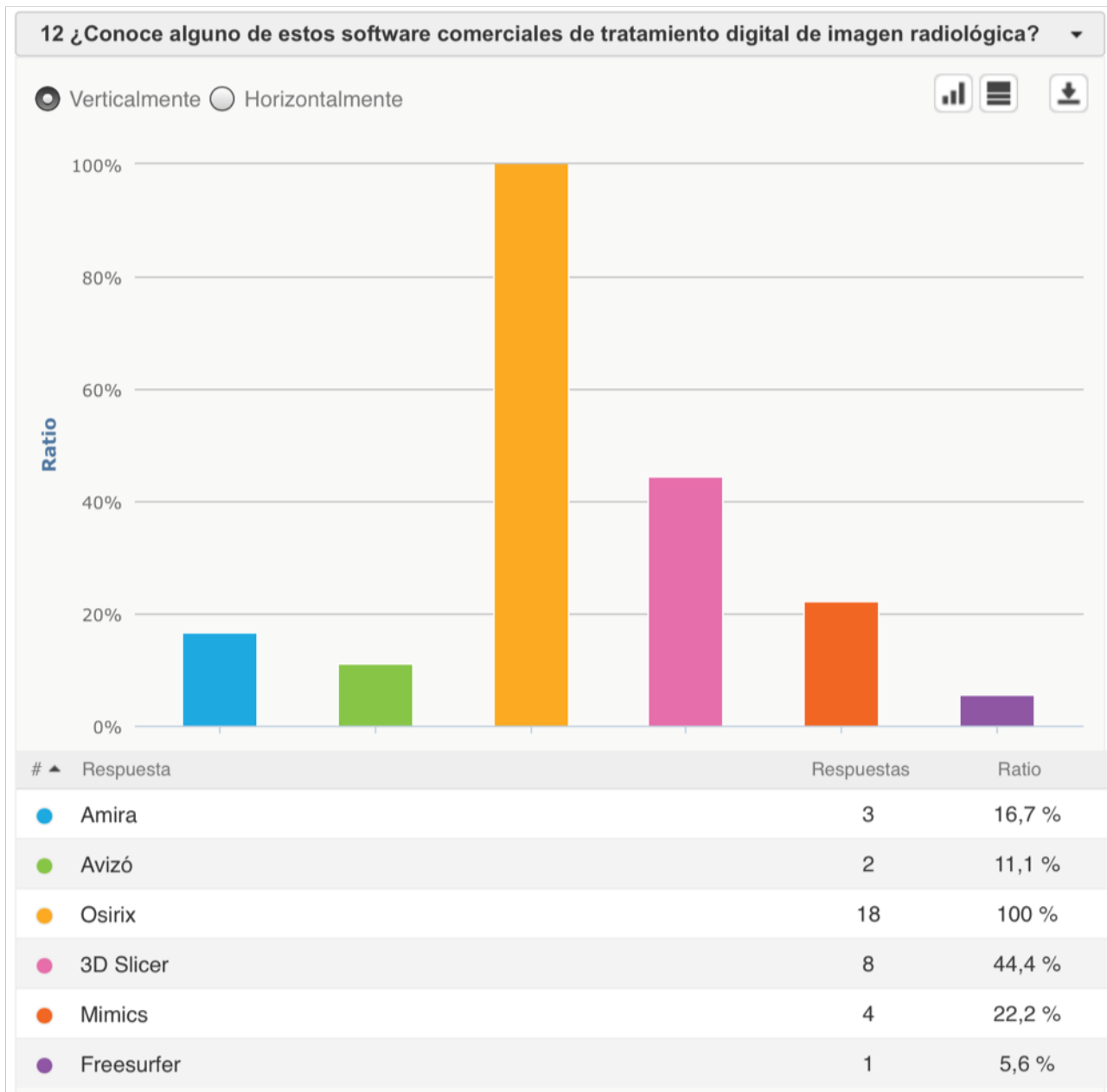
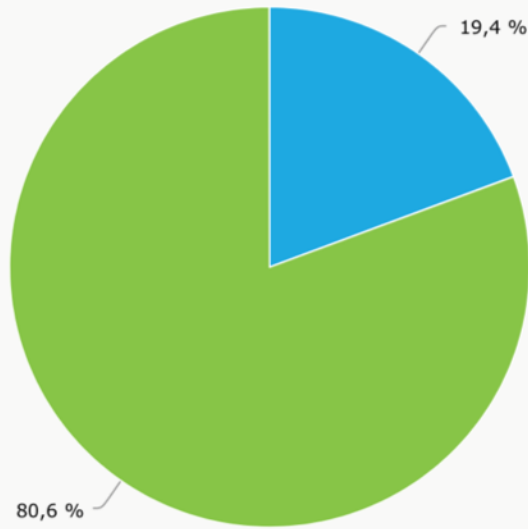


Figura 39. Encuesta. Softwares digitales.

13 En su actividad profesional, ¿maneja alguno de estos software para el tratamiento de la imagen radiológica?



# ▲	Respuesta	Respuestas	Ratio
●	Sí	6	19,4 %
●	No	25	80,6 %

Figura 40. Encuesta. Softwares digitales.

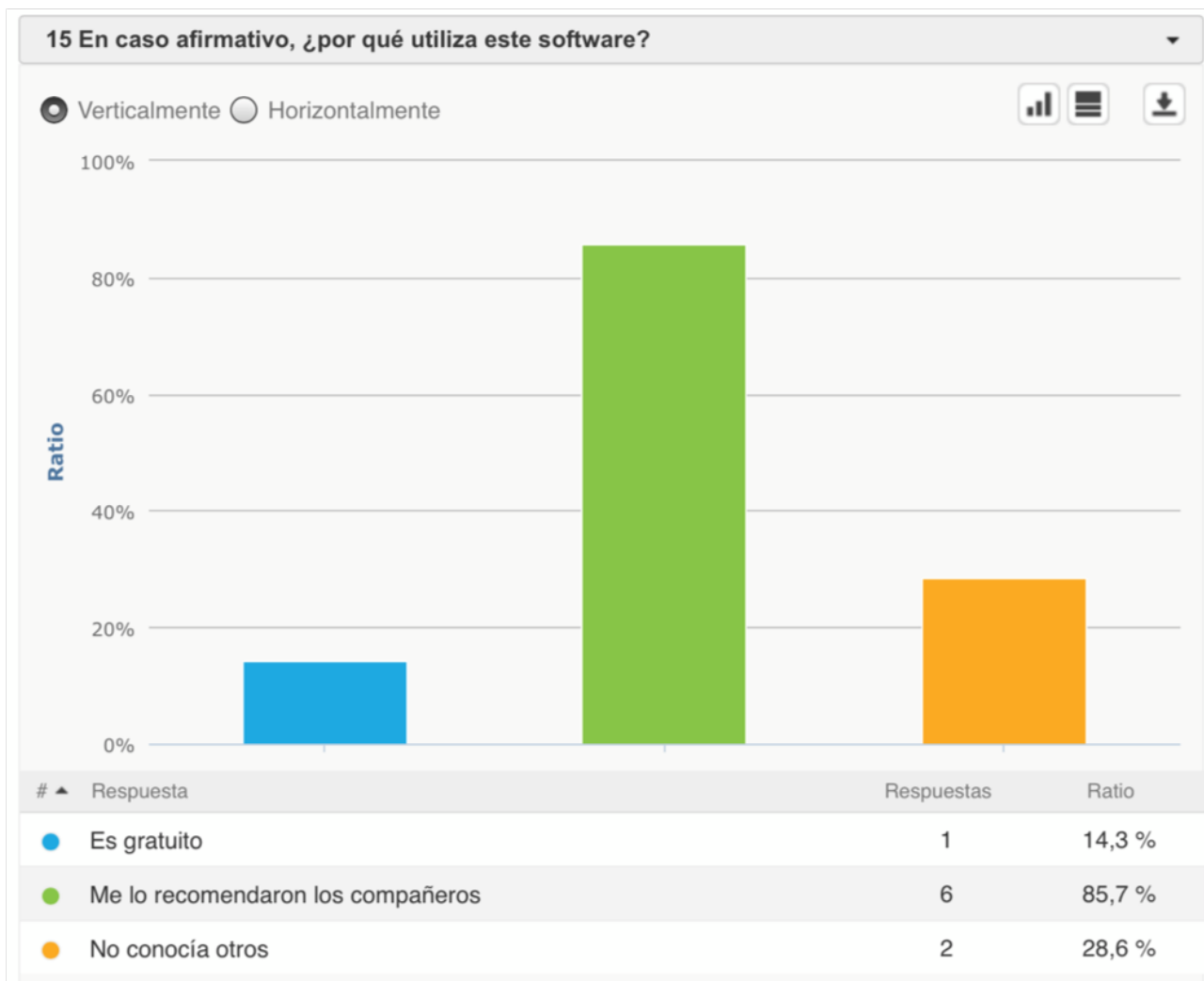


Figura 41. Encuesta. Software

Durante el trabajo de investigación se han empleado los conocimientos para la práctica clínica con el objetivo de valorar la utilidad de la secuencia DTI con el posprocesado en el software habitual.

Uno de los casos representativos fue el que se muestra en la figura 42. Se trata de un paciente que se le estudia por sospecha de lesión ocupante de espacio. En las imágenes fuente se muestra una lesión frontal derecha con captación de contraste radiológico intravenoso. En la secuencia sensible al líquido (T2 FLAIR) muestra hiperseñal que supera el tamaño de la lesión demostrada en la secuencia con contraste, lo que sugiere la presencia de edema perilesional asociado.

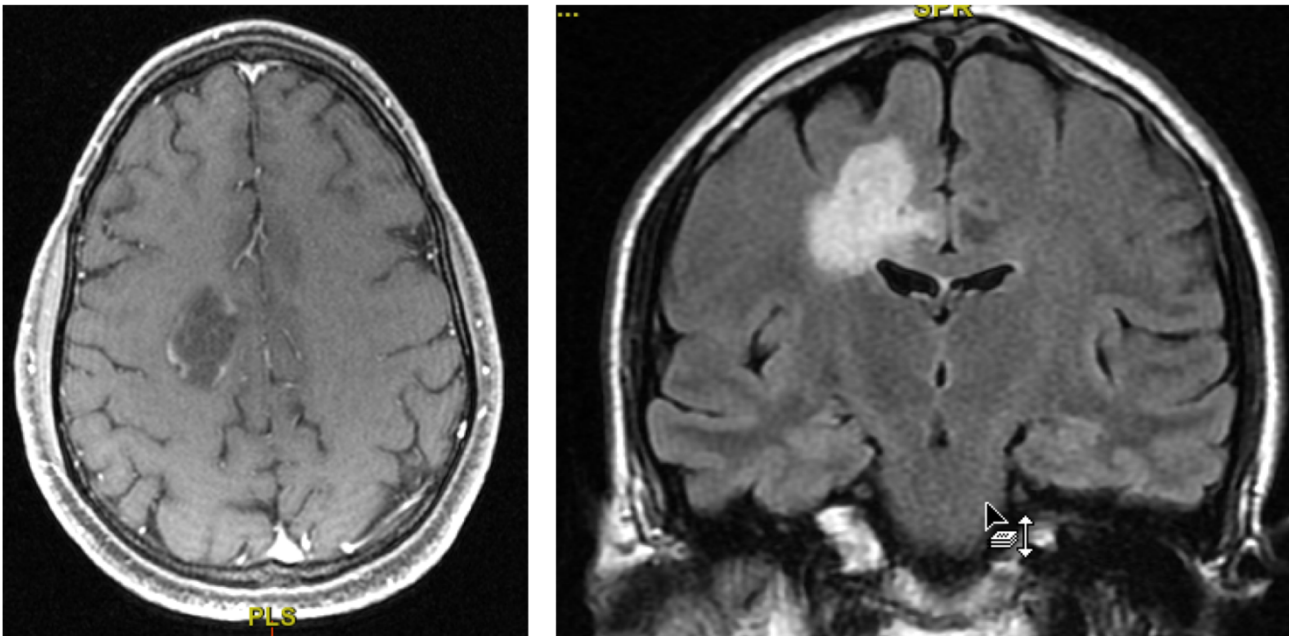


Figura 42. Imagen de lesión cerebral frontal derecha en estudio RM (secuencia FSE T1 con contraste intravenoso y T2 FLAIR).

Tras la obtención de las imágenes fuente de DTI (Figura 43) se muestra en la secuencia basal una disminución de la anisotropía fraccional en la corona radiada derecha con un halo de menor caída de señal alrededor de la lesión que sugiere ser secundario al edema visualizado en la secuencia T2 FLAIR. En la representación de la orientación en color se muestra similar comportamiento respecto a la imagen fuente.

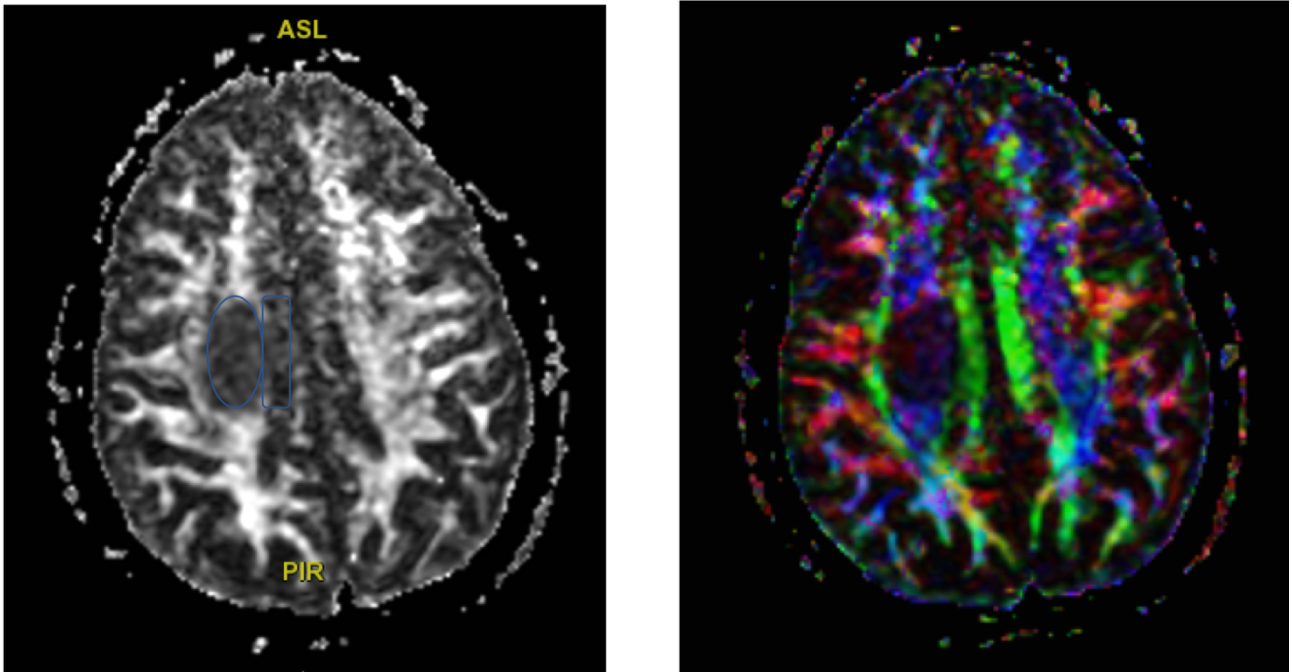


Figura 43. Secuencia DTI basal y con la representación de las orientaciones de las fibras en color.

Tras valorar las imágenes fuente se realiza el posprocesado en el software AW Server de GE (Figura 44). En la imagen se representan principalmente las fibras de proyección apreciando en ambas imágenes una disminución significativa de las fibras de proyección del hemisferio cerebral derecho a nivel del lecho de la lesión. Así mismo se identifica una distorsión de algunas de las fibras que se localizan adyacentes a la lesión probablemente secundario al edema visualizado en las secuencias anatómicas, así como en la secuencia DTI.

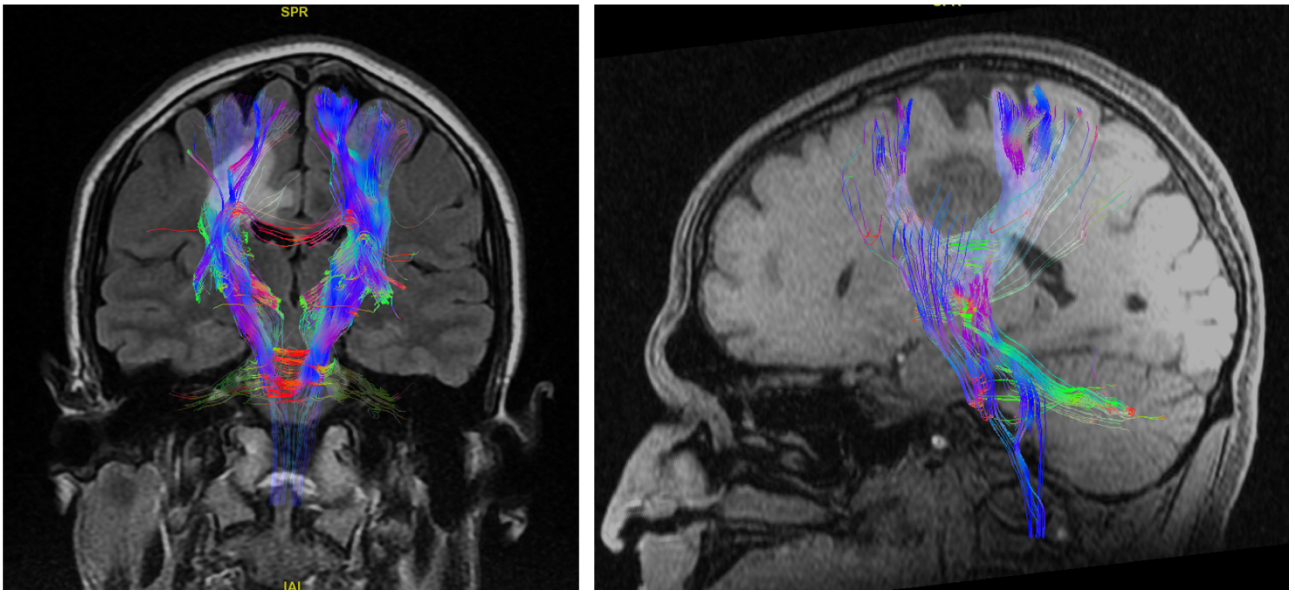


Figura 44. Superposición de las secuencias anatómicas en coronal y sagital con las fibras de proyección en tractografía.

6. DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

El estudio de la sustancia blanca cerebral mediante las diferentes técnicas radiológicas aporta información anatómica y funcional muy útil para la formación y la práctica clínica (Copen et al., 2011). Durante el desarrollo de la tesis se ha analizado plataformas de imagen radiológica que permiten el estudio de la sustancia blanca teniendo en cuenta características relevantes para su uso (plataformas de pago/gratuitos, libre acceso, manejo e instalación y aplicaciones de posprocesado) (Jellison B.J et al., 2004, Kikinis R et al., 2011, Fedorov A et al., 2012, Juanes J.A et al., 2014, Gastón J.S et al., 2014). Respecto a los softwares gratuitos que se han analizado en comparación con las aplicaciones de pago, puede ser una buena alternativa, ya que implican mayor accesibilidad para el usuario cumpliendo las funciones requeridas para el estudio radiológico. En estos softwares existe la posibilidad de adquirir sus productos de pago que sí permitirían aplicaciones más avanzadas y la opción de su uso para la práctica clínica. Sin embargo, durante el análisis de estas aplicaciones se identifican limitaciones en la oferta de procesamiento de imágenes. Otro hándicap de estos programas, quizás el más importante, es que deben ir acompañados de una certificación de calidad que no siempre se incluye, por lo que no es posible hacer uso de los mismos con fines de diagnóstico en la práctica clínica. La mayor utilidad de los softwares radiológicos gratuitos será la formación de los médicos radiólogos (Chew C et al., 2020, Rizvi T et al., 2020), con ellos podrán manipular la imagen radiológica de forma autónoma empleando el tiempo necesario para que sean capaces de analizar la anatomía y valorar sus posibles alteraciones.

Con el objetivo de realizar un estudio más exhaustivo de la sustancia blanca, en concreto la vía nerviosa de proyección, la vía corticoespinal, se ha realizado una búsqueda de softwares con aplicaciones capaces de

posprocesar imágenes obtenidas de las secuencias de difusión en la RM. Durante la búsqueda se han encontrado un número significativo de softwares con la capacidad de realizar estos posprocesados, algunos de ellos son; DSI Studio (Feilg et al., 2014, Yeh et al., 2021), QSIPrep (Cieslak et al., 2022), BRAINANCE DTI (Christidi et al., 2016), Philips FiberTrak (Tallus et al., 2022), NordiciCE (Gaudio et al., 2019), 3D Slicer (Zhang et al., 2020) y AW Server. Brainance DTI es una aplicación de pago con posibilidad de usar una DEMO durante un tiempo. No es necesario descargarse el programa ya que se encuentra online con adecuada calidad de imagen. DSI Studio es un software no comercial con opción de posprocesado y visualización en 3D. NordiciCE es un software de pago que permite la obtención de imágenes tractográficas. Durante la investigación se ha empleado el 3D Slicer y el AW Server.

En el análisis de la vía corticoespinal, inicialmente se empleo el software AW Server, ya que es el que se dispone en la práctica clínica en el hospital de referencia en la tesis doctoral. El posprocesado para la obtención de la imagen tractográfica en AW Server, resultó relativamente sencilla e intuitiva. Inicialmente, la secuencia DTI se evalúa mediante un análisis cualitativo de la imagen de AF que muestra el software, que es bidimensional y en escala de grises. En estas imágenes se observa una adecuada representación de la sustancia blanca en color blanco que coincide con la zona de mayor anisotropía por la presencia de los tractos nerviosos, incluido la vía piramidal. En todos los pacientes se han encontrado áreas de sustancia blanca con pérdida de color blanco, particularmente las localizadas adyacentes a las astas frontales de los ventrículos laterales. Estas son áreas en las que se cruzan los trayectos nerviosos, lo que lleva a una AF baja. Consecuentemente a la bajada de AF, tras la obtención de la imagen tractográfica 3D de la vía piramidal en ambos hemisferios, se observan alteraciones a dichos niveles.

En todos los pacientes, la vía piramidal muestra un recorrido adecuado a través del tejido cerebral. Sin embargo, podemos observar que en ocasiones se unen otros tractos no correspondientes a la vía piramidal y por tanto no siguen la ruta conocida hacia la corteza cerebral, incluso después de repetidos trazados mediante ROI. La mayoría de estas situaciones coincidían a nivel del centro semioval, hacia el cuerpo caloso.

Podemos suponer que son fibras de asociación o fibras comisurales, y que la zona de menor anisotropía es el punto de intersección de muchos haces. Además, se observa cierta variabilidad en cuanto a la longitud de los haces, ya que algunos de ellos no llegan a la circunvolución precentral del lóbulo frontal. Hay una gran variabilidad interpersonal en este nivel; las fibras de la vía piramidal se separan y siguen rutas irregulares, y no siempre parecen atravesar el lóbulo frontal. En cambio, a veces las fibras parecen moverse hacia el lóbulo parietal.

Por otro lado, podemos observar una buena correlación de la vía piramidal entre los diferentes pacientes en áreas concretas; en el brazo posterior de la CI, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo. No hubo variabilidad significativa en cuanto a la edad de los pacientes, pero no se ha obtenido suficientes pacientes para probar una diferencia significativa entre ellos.

En referencia al software 3D Slicer, se ha seleccionado para el análisis de la vía corticoespinal en comparación al software AW Server. La obtención de la imagen tractográfica ha sido más compleja en el software gratuito. Así mismo, tras el posprocesado y valorando la imagen obtenida de tractografía, en comparación con el otro software es menos específica y probablemente menos representativa de la vía tractográfica estudiada. En el programa de 3D Slicer fue necesario aumentar el área de ROI para que detectara el tracto neuronal de interés. Sin embargo, dada la menor sensibilidad de 3D Slicer, se

observo en la muestra menos distorsiones en la imagen del tracto donde existen áreas de cruce y cambios en su dirección.

Tras los múltiples posprocesado empleados para la obtención de la imagen tractográfica identificamos limitaciones que no dependen del software empleado, ya que se han observado en todas las aplicaciones que se han manipulado (Jbadi et al., 2011, Min et al., 2014, Mandelli et al., 2014, Schilling et al., 2018, Schilling et al., 2019). A lo largo de los años se han realizado estudios de validación para analizar la fiabilidad de la tractografía que revelan errores en el proceso de obtención de la imagen tractográfica. Inicialmente se producen errores en la adquisición de las imágenes DTI, susceptible a artefactos como las corrientes de Foucault, movimientos de la cabeza, etc... (Jones y Cercignani., 2010, Irfanoglu et al., 2012). Otro punto de fuente de errores en la interpolación de la orientación de las fibras desde cada voxel de la RM, en especial las áreas de cruce de fibras, las áreas de convergencia de las mismas o curvaturas (Daducci et al., 2014, Dyrby et al., 2018). También influirá la longitud de la vía, su grosor y su localización en el córtex (Girard et al., 2014, Donahue et al., 2016).

Frente a las limitaciones descritas se han ido desarrollando mejoras a lo largo de los últimos años para aumentar la fiabilidad de las trayectorias de las vías nerviosas (Garyfallidis et al., 2012, Smith et al., 2013, Daducci et al., 2015.). Algunas de las mejoras que se proponen son; incluir información microestructural de las orientaciones de las vías para rastrear mejor las orientaciones que pertenecen a la misma conexión de extremo a extremo (Daducci et al., 2016; Girard et al., 2017; Grinberg et al., 2018), técnicas de aprendizaje automático que podrían aprender de todos los envíos, de desafíos con la verdad del terreno, la estructura local y global de conexiones válidas e inválidas (Neher et al., 2017), e información de otras modalidades como

marcadores de mielina (Stikov et al., 2015) y contrastes de imágenes funcionales (Frank y Galinsky, 2016; Galinsky y Frank, 2017; Schilling et al., 2018) que podría ayudar a reducir el número de conexiones no válidas y aumentar el número de conexiones válidas (Schurr et al., 2018, Liang et al., 2023).

A pesar de que se han desarrollado mejoras en la obtención de la imagen tractográfica de momento, no se ha demostrado una consistencia exitosa de fidelidad en el seguimiento de las vías nerviosas. No obstante, la mayoría de los estudios fueron bastante predictivos sobre la disposición de las fibras por lo que puede ser aceptable para su uso en la práctica clínica.

Esta afirmación se confirma con las publicaciones del ámbito clínico empleando la tractografía especialmente en el área de neurocirugía para la planificación quirúrgica (Fernandez-Miranda et al., 2012, Celtikci et al., 2017, Panesar et al., 2019, Alexopoulos et al., 2019, Henderson et al., 2020). Así mismo comienza empleando la impresión 3D, en la planificación quirúrgica que algunos de los softwares radiológicos tienen implementado. Será muy útil para la planificación quirúrgica (You et al., 2019, Colaguori et al., 2021, Epprecht et al., 2021) pero también será ventajoso en el ámbito de la formación (Gargiulo et al., 2017, Fidvi., 2023).

Respecto a la encuesta realizada en referencia a los softwares radiológicos en el ámbito clínico; se obtuvo información atractiva al respecto. Si bien es verdad que el número de participantes no fue cuantioso, creemos que puede reflejar la realidad del trabajo radiológico.

La mayoría de los participantes eran gente joven, pero con experiencia en el ámbito radiológico, de diferentes subespecialidades. En general conocía softwares radiológicos, en especial predominó el software Osirix. La imagen 3D se considera muy útil en la práctica clínica en la mayoría de los

encuestados por lo que suponemos que se emplea como herramienta de apoyo para el diagnóstico radiológico. Además, no supone un tiempo de posprocesado significativamente mayor, ya que se considera su obtención intuitivo y fácil. En el ámbito formativo se considera útil el uso de los softwares, aunque no fue unánime dicha opinión. Ello se podría deber a que el software empleado junto con la estación de trabajo se considera una misma entidad y los demás softwares engloba todos aquellos que se adquieren individualmente.

7. CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

Tras realizar el estudio de la sustancia blanca cerebral con las diferentes técnicas de imagen y tras el empleo de diferentes softwares, se concluye lo siguiente:

- Primera; la sustancia blanca se estudia con diferentes técnicas de imagen radiológicas, cada una de ellas aporta información diferente. Para mayor conocimiento anatómico de la SB cerebral será especialmente útil la secuencia DTI de la RM y un posprocesado posterior en softwares específicos para la obtención de la tractografía cerebral.
- Segunda; existen gran variedad de softwares comerciales que van a permitir el análisis de la SB cerebral. En el estudio comparativo de los softwares seleccionados, se encuentran diferencias significativas entre los softwares de pago y los gratuitos, siendo los primeros más intuitivos y los que aportan mayor calidad de imagen, específicamente en la tractografía.
- Tercera; la imagen tractográfica es útil para el estudio anatómico de la SB cerebral, tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la docencia. La impresión 3D de la tractografía permite mayor visión y comprensión anatómica de las vías cerebrales.
- Cuarta y última; la encuesta realizada sobre los softwares radiológicos demuestra adecuado conocimiento y el empleo generalizado de softwares para la manipulación de imagen radiológica.

8. BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

- Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Müller M, Thierfelder KM, Brockmann MA, Nikolaou K, Wiesmann M, Kim JH, Othman AE. Diagnostic Accuracy of Simulated Low-Dose Perfusion CT to Detect Cerebral Perfusion Impairment after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Radiology*. 2018 May; 287(2):643–650. doi: 10.1148/radiol.2017162707.
- Agut T, Alarcón A, Cabañas F, Bartocci M, Martinez-Biarge M, eurUS.brain group. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res*. 2020; 87 (Suppl 1): 37-49.
- Aimar A, Palermo A and Innocenti B. The Role of 3D Printing in Medical Applications: A State of the Art. *J Healthc Eng*. 2019 Mar 5340616.
- Alexopoulos G, Cikla U, El Teclé N, Kulkarni N, Pierson M, Mercier P, Kemp J, Coppens J, Mahmoud S, Sehi M, Bucholz R, Abdulrauf S. The Value of White Matter Tractography by Diffusion Tensor Imaging in Altering a Neurosurgeon's Operative Plan. *World Neurosurg*. 2019 Dec;132:e305-e313. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.168.
- Andolfi C, Plana A, Kania P, Banerjee PP and Small S. Usefulness of three-dimensional modeling in surgical planning, resident training, and Patient Education. *J. Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 May; 27(5):512-515.
- Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, Sandhu R, Sharma S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:449-61. doi: 10.2147/NDT.S39776.

- Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci.* 2008;34(1):51-61. doi: 10.1007/s12031-007-0029-0.

- Asano Y, Shinoda J, Okumura A, Aki T, Takenaka S, Miwa K. Utility of Fractional Anisotropy Imaging Analyzed by Statistical Parametric Mapping for Detecting Minute Brain Lesions in Chronic-Stage Patients Who Had Mild or Moderate Traumatic Brain Injury. *Neurol Med Chir* 2012; 52:31-40.

- Ballard DH, Trace AP, Ali S, Hodgdon T, Zygmunt ME, DeBenedictis CM, Smith SE, Richardson ML, Patel MJ, Decker SJ, Lenchik L. Clinical Applications of 3D Printing: Primer for Radiologists. *Acad Radiol.* 2018 Jan;25(1):52-65. doi: 10.1016/j.acra.2017.08.004.

- Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the Nmr spin-echo. *J Magn Reson B.* 1994; 103:247–54.

- Burkitt K, Kang O, Jyoti R, Mohamed AL and Chaudhari T. Comparison of cranial ultrasound and MRI for detecting BRAIN injury in extremely preterm infants and correlation with neurological outcomes at 1 and 3 years. *Eur J Pediatr.* 2019 Jul;178(7):1053-1061.

- Campbell JSW, Pike GB. Potential and Limitations of Diffusion MRI Tractography for the Study of Language. *Brain Lang.* 2014 Apr; 131:65-73.

- Caspers S, Axer M. Decoding the microstructural correlate of diffusion MRI. *NMR Biomed* 2019 Apr; 32(4):e3779.
- Catani M. From hodology to function. *Brain* 2007; 130(3):602–605.
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. 2002; 17:77–94.
- Catani M, Jones DK, Ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*. 2005; 57:8–16.
- Celtikci E, Celtikci P, Fernandes-Cabral DT, Ucar M, Fernandez-Miranda JC, Borcek AO. High-Definition Fiber Tractography in Evaluation and Surgical Planning of Thalamopeduncular Pilocytic Astrocytomas in Pediatric Population: Case Series and Review of Literature. *World Neurosurg*. 2017 Feb;98:463-469. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.061.
- Chew C, Cannon P, O'Dwyer PJ. Radiology for medical students (1925-2018): an overview. *BJR Open*. 2020 Feb 4;2(1):20190050. doi: 10.1259/bjro.20190050.
- Cho ZH, Law M, Chi JG, Choi SH, Park SY, Kammen A, Park CW, Oh SH, Kim YB. An anatomic review of thalamolimbic fiber tractography: ultra-high-resolution direct visualization of thalamolimbic fibers anterior thalamic radiation, superolateral and inferomedial medial forebrain bundles, and newly identified septum pellucidum tract. *World Neurosurg*. 2015 Jan;83(1):54-61. e32. doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.022.

- Colaguori F, Marin-Mera M, McDonnell M, Martínez J, Valero-Moreno F, Damon A, Domingo RA, Clifton W, Fox WC, Chaichana K, Middlebrooks EH, Sabsevitz D, Forry R, Quiñones-Hinojosa A. Three-Dimensionally Printed Surgical Simulation Tool for Brain Mapping Training and Preoperative Planning. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2021 Nov 15;21(6):523-532. doi: 10.1093/ons/opab331.

- Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, McKinstry RC, Burton H, Raichle ME. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 31;96(18):10422-7. doi: 10.1073/pnas.96.18.10422.

- Copen, W.A., Schaefer P.W., Wu, O. MR Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011 May; 21(2): 259-283. DOI= 10.1016/j.nic.2011.02.007.

- Christidi F, Karavasilis E, Samiotis K, Bisdas S, Papanikolaou N. Fiber tracking: A qualitative and quantitative comparison between four different software tools on the reconstruction of major white matter tracts. *Eur J Radiol Open*. 2016 Jul 18;3:153-61. doi: 10.1016/j.ejro.2016.06.002.

- Ciambra G, Arachi S, Protano C, Cellitti R, Caoci S, Di Biasi C, Gualdi G, De Curtis M. Accuracy of transcranial ultrasound in the detection of mild white matter lesions in newborns. *Neuroradiol J*. 2013 Jun;26(3):284-9. doi: 10.1177/197140091302600305.

- Croall ID, Lohner V, Moynihan B, Khan U, Hassan A, O'Brien JT, Morris RG, Tozer DJ, Cambridge VC, Harkness K, Werring DJ, Blamire AM, Ford GA,

- Barrick TR, Markus HS. Using DTI to assess white matter microstructure in cerebral small vessel disease (SVD) in multicentre studies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun 7;131(12):1361-1373. doi: 10.1042/CS20170146.
- Ciambra G, Arachi S, Protano C, Cellitti R, Caoci S, Di Biasi C, Gualdi G, De Curtis M. Accuracy of transcranial ultrasound in the detection of mild white matter lesions in newborns. *Neuroradiol J*. 2013 Jun;26(3):284-9. doi: 10.1177/197140091302600305.
 - Cieslak M, Cook PA, He X, Yeh FC, Dhollander T, Adebimpe A, Aguirre GK, Bassett DS, Betzel RF, Bourque J, Cabral LM, Davatzikos C, Detre JA, Earl E, Elliott MA, Fadnavis S, Fair DA, Foran W, Fotiadis P, Garyfallidis E, Giesbrecht B, Gur RC, Gur RE, Kelz MB, Keshavan A, Larsen BS, Luna B, Mackey AP, Milham MP, Oathes DJ, Perrone A, Pines AR, Roalf DR, Richie-Halford A, Rokem A, Sydnor VJ, Tapera TM, Tooley UA, Vettel JM, Yeatman JD, Grafton ST, Satterthwaite TD. QSIPrep: an integrative platform for preprocessing and reconstructing diffusion MRI data. *Nat Methods*. 2021 Jul;18(7):775-778. doi: 10.1038/s41592-021-01185-5.
 - Daducci A, Canales-Rodríguez EJ, Descoteaux M, Garyfallidis E, Gur Y, Lin YC, Mani M, Merlet S, Paquette M, Ramirez-Manzanares A, Reisert M, Reis Rodrigues P, Seppehrband F, Caruyer E, Choupan J, Deriche R, Jacob M, Menegaz G, Prčkovska V, Rivera M, Wiaux Y, Thiran JP. Quantitative comparison of reconstruction methods for intra-voxel fiber recovery from diffusion MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. 2014 Feb;33(2):384-99. doi: 10.1109/TMI.2013.2285500.

- Daducci A, Dal Palù A, Lemkaddem A, Thiran JP. COMMIT: Convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015 Jan;34(1):246-57. doi: 10.1109/TMI.2014.2352414.
- Daducci A, Dal Palú A, Descoteaux M, Thiran JP. Microstructure Informed Tractography: Pitfalls and Open Challenges. *Front Neurosci*. 2016 Jun 6;10:247. doi: 10.3389/fnins.2016.00247.
- Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R, Westin CF. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage*. 2007 Aug 15;37(2):530-8.
- Dayan M, Kreutzer S, Clark CA. Tractography of the optic radiation: a repeatability and reproducibility study. *NMR Biomed*. 2015 Apr; 28(4):423-31.
- Del Cura JL, Pedraza S y Gayete A. Radiología esencial.Tomo II. Sociedad Española de Radiología Médica. Panamericana; 2009. 1361-1402
- Dixon L, Lim A, Grech-Sollars M, Nandi D, Camp S. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: A review and implementation guide. *Neurosurg Rev*. 2022 Aug;45(4):2503-2515. doi: 10.1007/s10143-022-01778-4. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353266; PMCID: PMC9349149.
- Donahue CJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Hernandez-Fernandez M, Behrens TE, Dyrby TB, Coalson T, Kennedy H, Knoblauch K, Van Essen DC, Glasser MF. Using Diffusion Tractography to Predict Cortical Connection Strength

and Distance: A Quantitative Comparison with Tracers in the Monkey. *J Neurosci.* 2016 Jun 22;36(25):6758-70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0493-16.2016.

- Dyrby TB, Innocenti GM, Bech M, Lundell H. Validation strategies for the interpretation of microstructure imaging using diffusion MRI. *Neuroimage.* 2018 Nov 15; 182:62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.049.
- Epprecht L, Qureshi A, Kozin ED, McInturff S, Remenschneider A, Huber AM, Brown MC, Barker FG 2nd, Reinshagen KL, Lee DJ. Three-dimensional (3D) Printed Vestibular Schwannoma for Facial Nerve Tractography Validation. *Otol Neurotol.* 2021 Jun 1;42(5):e598-e604. doi: 10.1097/MAO.0000000000003058.
- Escott EJ, Rubinstein D. Free DICOM image viewing and processing software for your desktop computer: what's available and what it can do for you. *Radiographics.* 2003 Sep-Oct; 23(5):1341-57. doi: 10.1148/rg.235035047.
- Essayed WI, Zhang F, Unadkat P, Cosgrove GR, Golby AJ and O'Donnell LJ. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *Neuroimage Clin.* 2017; 15: 659–672.
- Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet, J, Fillion-Robin J.C, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller J.V, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the

Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323-41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.

- Feigl GC, Hiergeist W, Fellner C, Schebesch KM, Doenitz C, Finkenzeller T, Brawanski A, Schlaier J. Magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography: evaluation of anatomic accuracy of different fiber tracking software packages. *World Neurosurg*. 2014 Jan;81(1):144-50. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.004.
- Ferguson KJ, Cvorovic V, MacLulich AMJ, Shenkin SD, Sandercock PAG, Sakka E and Wardlaw JM. Visual Rating Scales of White Matter Hyperintensities and Atrophy: Comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul; 27(7): 1815-1821.
- Fernandez-Miranda JC, Pathak S, Engh J, Jarbo K, Verstynen T, Yeh FC, Wang Y, Mintz A, Boada F, Schneider W, Friedlander R. High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery*. 2012 Aug;71(2):430-53. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182592faa.
- Fidvi S, Holder J, Li H, Parnes GJ, Shamir SB, Wake N. Advanced 3D Visualization and 3D Printing in Radiology. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1406:103-138. doi: 10.1007/978-3-031-26462-7_6.
- Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. MRI in multiple sclerosis: what is changing? *Curr Opin Neurol*. 2018 Aug; 31(4): 386-395.

- Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):774-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
- Frank LR, Galinsky VL. Dynamic Multiscale Modes of Resting State Brain Activity Detected by Entropy Field Decomposition. *Neural Comput*. 2016 Sep;28(9):1769-811. doi: 10.1162/NECO_a_00871.
- Galinsky VL, Frank LR. A Unified Theory of Neuro-MRI Data Shows Scale-Free Nature of Connectivity Modes. *Neural Comput*. 2017 Jun;29(6):1441-1467. doi: 10.1162/NECO_a_00955.
- García-Peñalvo, F. J. (2013). Education in knowledge society: A new PhD programme approach. In F. J. García-Peñalvo (Ed.), *Proceedings of the First International Conference on Technological Ecosystems for Enhancing Multiculturality (TEEM'13)* (Salamanca, Spain, November 14-15, 2013) (pp. 575-577). ACM. <https://doi.org/10.1145/2536536.2536624>
- Gargiulo P, Árnadóttir Í, Gíslason M, Edmunds K, Ólafsson I. New Directions in 3D Medical Modeling: 3D-Printing Anatomy and Functions in Neurosurgical Planning. *J Healthc Eng*. 2017;2017:1439643. doi: 10.1155/2017/1439643. Epub 2017 Jun 8. PMID: 29065569; PMCID: PMC5480056.
- Garyfallidis E, Brett M, Correia MM, Williams GB, Nimmo-Smith I. QuickBundles, a Method for Tractography Simplification. *Front Neurosci*. 2012 Dec 11; 6:175. doi: 10.3389/fnins.2012.00175.
- Garyfallidis E, Côté MA, Rheault F, Sidhu J, Hau J, Petit L, Fortin D, Cunanne S, Descoteaux M. Recognition of white matter bundles using local and

- global streamline-based registration and clustering. *Neuroimage*. 2018 Apr 15; 170:283-295. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.015.
- Gastón J.S, Guevara M, Pampin S, Jaimovich R, Gardella J.L. Planificación neuroquirúrgica con software Osirix. *Surg Neurol Int*. 2014; 5(Suppl 5): S267-S271. DOI= 10.4103/2152-7806.137970.
 - Gaudio S, Carducci F, Piervincenzi C, Olivo G, Schiöth HB. Altered thalamo-cortical and occipital-parietal-temporal-frontal white matter connections in patients with anorexia and bulimia nervosa: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2019 Sep 1;44(5):324-339. doi: 10.1503/jpn.180121.
 - Gibney B, Redmond CE, Byrne D, Mathur S, Murray N. A Review of the Applications of Dual- Energy CT in Acute Neuroimaging. *Can Assoc Radiol J*. 2020 Feb 28:846537120904347.
 - Girard G, Daducci A, Petit L, Thiran JP, Whittingstall K, Deriche R, Wassermann D, Descoteaux M. AxTract: Toward microstructure informed tractography. *Hum Brain Mapp*. 2017 Nov;38(11):5485-5500. doi: 10.1002/hbm.23741.
 - Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M. Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage*. 2014 Sep; 98:266-78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.074.

- Golby AJ, Kindlmann G, Norton I, Yarmarkovich A, Pieper S and Kikinis R. Interactive Diffusion Tensor Tractography Visualization for Neurosurgical Planning. *Neurosurgery*. 2011 Feb; 68(2):496-505.
- Gomez-Feria J, Narros JL, Ciriza GG, Roldan-Lora F, Schrader IM, Martin-Rodríguez JF, Mir P. 3D Printing of Diffuse Low-Grade Gliomas Involving Eloquent Cortical Areas and Subcortical Functional Pathways: Technical Note. *World Neurosurg*. 2021 Mar;147:164-171.e4. doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.082.
- Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC, Beaulieu C. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex*. 2009 Mar; 19(3):524-36.
- Goo HW and Goo JM. Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging. *Korean J Radiol* 2017; 18(4):555-569.
- Goryainov SA, Kondrashov AV, Gol'dberg MF, Batalov AI, Sufianov RA, Zakharova NE, Pronin IN, Gol'bin DA, Zhukov VY, Dobrovol'sky GF, Shelyakin SY, Vorob'ev VN, Dadykin SS, Potapov AA. Long association tracts of the human white matter: an analysis of 18 hemisphere dissections and in vivo HARDI-CSD tractography. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2017;81(1):13-25. English, Russian. doi: 10.17116/neiro201780713-25.
- Grinberg F, Maximov II, Farrher E, Shah NJ. Microstructure-informed slow diffusion tractography in humans enhances visualisation of fibre pathways. *Magn Reson Imaging*. 2018 Jan; 45:7-17. doi: 10.1016/j.mri.2017.08.007.

- Havsteen I, Ohlhues A, Madsen KH, Nybing JD, Christensen H, Christensen A. Are Movement Artifacts in Magnetic Resonance Imaging a Real Problem? A Narrative Review. *Front Neurol.* 2017; 8:232.
- Henderson F, Abdullah KG, Verma R, Brem S. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus.* 2020 Feb 1;48(2):E6. doi: 10.3171/2019.11.
- Herman GT. Quantificacion using 3D imaging. *Crit Rev Diagn Imaging.* 2001 Feb;42(1):29-57.
- Hernandez Fustes OJ, Puppi Munhoz R, Arteaga Rodriguez C. Chorea as the First Manifestation of Cerebral Infarction. *Cureus* 2020 Mar 24;12(3): e7384.
- Herrmann MD, Clunie DA, Fedorov A, Doyle SW, Pieper S, Klepeis V, Le LP, Mutter GL, Milstone DS, Schultz TJ, Kikinis R, Kotecha GK, Hwang DH, Andriole KP, Iafrate AJ, Brink JA, Boland GW, Dreyer KJ, Michalski M, Golden JA, Louis DN, Lennerz JK. Implementing the DICOM Standard for Digital Pathology. *J Pathol Inform.* 2018 Nov 2;9:37. doi: 10.4103/jpi.jpi_42_18.
- Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP, Carlos RC, Thompson BG, Harrigan MR, Mukherji SK. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology.* 2004 Jun;231(3):632-44. doi: 10.1148/radiol.2313021488.

- Irfanoglu MO, Walker L, Sarlls J, Marengo S, Pierpaoli C. Effects of image distortions originating from susceptibility variations and concomitant fields on diffusion MRI tractography results. *Neuroimage*. 2012 May 15;61(1):275-88. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.054.

- Jbabdi S, Johansen-Berg H. Tractography: where do we go from here? *Brain Connect*. 2011;1(3):169-83. doi: 10.1089/brain.2011.0033.

- Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar;25(3):356-69.

- Johansen-Berg H and Behrens TE. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol*. 2006 Aug;19(4):379-85.

- Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed*. 2010 Aug;23(7):803-20. doi: 10.1002/nbm.1543.

- Josephs KA, Whitwell JL, Murray ME, Parisi JE, Graff-Radford NR, Knopman DS, Boeve BF, Senjem ML, Rademakers R, Jack CR Jr, Petersen RC, Dickson DW. Corticospinal tract degeneration associated with TDP-43 type C pathology and semantic dementia. *Brain*. 2013 Feb;136(Pt 2):455-70. doi: 10.1093/brain/aws324.

- Juanes J.A, Ruisoto P, Prats A, Framiñán A. Open Source Applications for Image Visualization and Processing in Neuroimaging Training. *Journal Information Technology Research*. (2014) Vol. 7 (2): 75-87 DOI: 10.4018/jitr.2014040107.

- Karadeli HH, Giurgiutiu DV, Cloonan L, Fitzpatrick K, Kanakis A, Ozcan ME, Schwamm LH, Rost NS. FLAIR Vascular Hyperintensity is a Surrogate of Collateral Flow and Leukoaraiosis in Patients With Acute Stroke Due to Proximal Artery Occlusion. *J Neuroimaging*. 2016 Mar-Apr;26(2):219-23. doi: 10.1111/jon.12274.

- Karatas OH and Toy E. Three-dimensional imaging techniques: A literature review. *Eur J Dent*. 2014 Jan-Mar;8(1):132-140.

- Kikinis R, Pieper S. 3D Slicer as a tool interactive brain tumor segmentation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 2011:6982-4. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091765.

- Kim AR, Kim DH, Park SY, Kyeong S, Kim YW, Lee SK and Kim DY. Can the integrity of the corticoespinal tract predict the long-term motor outcome in post stroke hemiplegic patients?. *Neuroreport* 2018 Apr ;29(6):453-458.

- Kober T, Gruetter R, Krueger G. Prospective and retrospective motion correction in diffusion magnetic resonance imaging of the human brain. *Neuroimage* 2012 Jan 2;59(1): 389-98.

- Koyama T, Koumo M, Uchiyama Y, Domen K. Utility of Fractional Anisotropy in Cerebral Peduncle for Stroke Outcome Prediction: Comparison of Hemorrhagic and Ischemic Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Apr; 27(4): 878-885.

- Landman BA, Farrell JA, Jones CK, Smith SA, Princesa JL, Mori S. Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T. *Neuroimage* Jul 15;36 (4): 1123-38.

- Lazar M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography MR. *Biomed.* 2010 Aug;23(7):821-35.

- Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, Hasan KM, Arfanakis K, Meyerand ME, Badie B, Rowley HA, Haughton V, Field A, Alexander AL. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp.* 2003 Apr;18(4):306-21. doi: 10.1002/hbm.10102.

- Lebel C and Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage.* 2018 Nov 15; 182:207-2018.

- Leergaard TB, White NS, de Crespigny A, Bolstad I, D'Arceuil H, Bjaalie JG, Dale AM. Quantitative Histological Validation of Diffusion MRI Fiber Orientation Distributions in the Rat Brain. *PLoS One* 2010 Jan 7;5 (1).

- Liang Z, Arefin TM, Lee CH, Zhang J. Using mesoscopic tract-tracing data to guide the estimation of fiber orientation distributions in the mouse brain

- from diffusion MRI. *Neuroimage*. 2023 Apr 15;270:119999. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.119999.
- Lilja Y and Nelson DT. Strengths and limitations of tractography methods to identify the optic radiation for epilepsy surgery. *Quant Imaging Med Surg*. 2015 Apr; 5(2): 288-299.
 - Lin Z, Gong T, Wang K, Li Z, He H, Tong Q, Yu F, Zhong J. Fast learning of fiber orientation distribution function for MR tractography using convolutional neural network. *Med Phys*. 2019 Jul;46(7):3101-3116. doi: 10.1002/mp.13555.
 - Lindemer ER, Greve DN, Fischl BR, Augustinack JC, Salat DH. Regional staging of white matter signal abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017 Jan 23;14:156-165. doi: 10.1016/j.nicl.2017.01.022.
 - Lipp I, Parker GD, Tallantyre EC, Goodall A, Grama S, Patitucci E, Heveron P, Tomassini V, Jones DK. Tractography in the presence of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage*. 2020 Apr 1;209:116471. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116471.
 - Llorens-Salvador R and Moreno-Flores A. El ABC de la ecografía transfontanelar y más. *Radiol* 2016; 58(S2):129-141
 - Maffei C, Jovicich J, De Benedictis A, Corsini F, Barbareschi M, Chioffi F, Sarubbo S. Topography of the human acoustic radiation as revealed by ex

vivo fibers micro-dissection and in vivo diffusion-based tractography. *Brain Struct Funct* 2018; 223 (1):449-459.

- Maier-Hein KH, Neher PF, Houde JC, Côté MA, Garyfallidis E, Zhong J, Chamberland M, Yeh FC, Lin YC, Ji Q, Reddick WE, Glass JO, Chen DQ, Feng Y, Gao C, Wu Y, Ma J, He R, Li Q, Westin CF, Deslauriers-Gauthier S, González JOO, Paquette M, St-Jean S, Girard G, Rheault F, Sidhu J, Tax CMW, Guo F, Mesri HY, Dávid S, Froeling M, Heemskerk AM, Leemans A, Boré A, Pinsard B, Bedetti C, Desrosiers M, Brambati S, Doyon J, Sarica A, Vasta R, Cerasa A, Quattrone A, Yeatman J, Khan AR, Hodges W, Alexander S, Romascano D, Barakovic M, Auría A, Esteban O, Lemkaddem A, Thiran JP, Cetingul HE, Odry BL, Mailhe B, Nadar MS, Pizzagalli F, Prasad G, Villalon-Reina JE, Galvis J, Thompson PM, Requejo FS, Laguna PL, Lacerda LM, Barrett R, Dell'Acqua F, Catani M, Petit L, Caruyer E, Daducci A, Dyrby TB, Holland-Letz T, Hilgetag CC, Stieltjes B, Descoteaux M. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun.* 2017 Nov 7;8(1):1349. doi: 10.1038/s41467-017-01285-x.
- Man MY, Ong MS, Mohamad MS, Deris S, Sulong G, Yunus J, Che Harun FK. A Review on the Bioinformatics Tools for Neuroimaging. *Malays J Med Sci.* 2015 Dec;22(Spec Issue):9-19.
- Mandelli ML, Berger MS, Bucci M, Berman JI, Amirbekian B, Henry RG (2014) Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *J Neurosurg.* 121(2):349-58. doi: 10.3171/2014.4.JNS131160. Epub 2014 Jun 6.

- Mankovich NJ, Samson D, Pratt W, Lew D, Beumer J 3rd. Surgical planning using three-dimensional imaging and computer modeling. *Otolaryngol Clin North Am.* 1994 Oct;27(5):875-89. PMID: 7816436.

- McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology.* 2015 Sep;276(3):637-53. doi: 10.1148/radiol.2015142631.

- Ning L, Laun F, Gur Y, DiBella EV, Deslauriers-Gauthier S, Megherbi T, Ghosh A, Zucchelli M, Menegaz G, Fick R, St-Jean S, Paquette M, Aranda R, Descoteaux M, Deriche R, O'Donnell L, Rathi Y. Sparse Reconstruction Challenge for diffusion MRI: Validation on a physical phantom to determine which acquisition scheme and analysis method to use? *Med Image Anal.* 2015 Dec;26(1):316-31. doi: 10.1016/j.media.2015.10.012.

- Min ZG, Rana N, Niu C, Ji HM, Zhang M (2014) Does diffusion tensor tractography of the corticospinal tract correctly reflect motor function?. *Med Princ Pract.* 23(2):174-6. doi: 10.1159/000353463.

- Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Fredericksen K, Pearlson GD, Melhem ER, Solaiyappan M, Raymond GV, Moser HW, van Zijl PC. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med.* 2002 Feb;47(2):215-23. doi: 10.1002/mrm.10074.

- Negwer C, Sollmann N, Ille S, Hauck T, Maurer S, Kirschke JS, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. Language pathway tracking: comparing nTMS-based

- DTI fiber tracking with a cubic ROIs-based protocol. *J Neurosurg.* 2017 Mar;126(3):1006-1014. doi: 10.3171/2016.2.JNS152382.
- Neher PF, Côté MA, Houde JC, Descoteaux M, Maier-Hein KH. Fiber tractography using machine learning. *Neuroimage.* 2017 Sep;158:417-429. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.028.
 - Ning L, Laun F, Gur Y, DiBella EVR, Deslauriers-Gauthier S, Megherbi T. Sparse Reconstruction Challenge for Diffusion MRI: Validation on a Physical Phantom to Determine Which Acquisition Scheme and Analysis Method to Use?. *Med Image Anal.* 2015 Dec; 26(1): 316-31.
 - Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, Akhter K, Hua K, Woods R, Toga AW, Pike GB, Rosa-Neto P, Evans A, Zhang J, Huang H, Miller MI, van Zijl PC, Mazziotta J, Mori S. Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage.* 2008 Nov 15;43(3):447-57. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.009.
 - O'Donnell LJ, Westin C-F. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Apr; 22(2): 185-96.
 - Osborn AG, Salzman KL y Barkovich AJ. *Diagnóstico por imagen Cerebro.* 2a ed. 2011
 - Pagani E, Filippi M, Rocca MA and Horsfield MA. A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of

disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2005; 26:258–265.

- Panesar SS, Abhinav K, Yeh FC, Jacquesson T, Collins M, Fernandez-Miranda J. Tractography for Surgical Neuro-Oncology Planning: Towards a Gold Standard. *Neurotherapeutics*. 2019 Jan;16(1):36-51. doi: 10.1007/s13311-018-00697-x.
- Pantino M, Prochowski A, Agrawal MD, Simeone FJ, Gupta R, Hahn PF and Sahani DV. Material Separation Using Dual-Energy CT: Current and Emerging Applications. *Radiograph* 2016; 36:1087-1105.
- Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiol*. 1996; 201:637–48.
- Ploch CC, Mansi CSSA, Jayamohan J, Kuhl E. Using 3D Printing to Create Personalized Brain Models for Neurosurgical Training and Preoperative Planning. *World Neurosurg*. 2016 Jun;90:668-674. doi: 10.1016/j.wneu.2016.02.081.
- Potter CA, Sodickson AD. Dual-Energy CT in Emergency Neuroimaging: Added Value and Novel Applications. *Radiographics* 2016 Nov-Dec; 36(7): 2186-2198.
- Mittal P, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Espinoza J, Lee W, Nien JK, Soto E, Romero R. Objective evaluation of sylvian fissure development by multiplanar 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2007

Mar;26(3):347-53. doi: 10.7863/jum.2007.26.3.347. PMID: 17324984; PMCID: PMC1994905.

- Prasad G, Joshi SH, Jahanshad N, Villalon-Reina J, Aganj I, Lenglet C, Sapiro G, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, Wright MJ, Toga AW, Thompson PM. Automatic clustering and population analysis of white matter tracts using maximum density paths. *Neuroimage*. 2014 Aug 15; 97:284-95. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.033.
- Rizvi T, Borges NJ. "Virtual Radiology Workstation": Improving Medical Students' Radiology Rotation. *Med Sci Educ*. 2020 Feb 13;30(1):117-121. doi: 10.1007/s40670-020-00920-5.
- Roberts RE, Anderson EJ, Husain M. White Matter Microstructure and Cognitive Function. *Neuroscientist*. 2013 Feb; 19(1): 8-15.
- Rouvière H. Anatomía humana descriptiva, topografía y funcional. Elsevier.; 2005
- Schilling KG, Daducci A, Maier-Hein K, Poupon C, Houde JC, Nath V, Anderson AW, Landman BA, Descoteaux M (2019). Challenges in diffusion MRI tractography – Lessons learned from international benchmark competitions. *Magn Reson Imaging* S0730-725X (18)30516-2. doi: 10.1016/j.mri.2018.11.014.
- Schilling KG, Gao Y, Li M, Wu TL, Blaber J, Landman BA, Anderson AW, Ding Z, Gore JC. Functional tractography of white matter by high angular

resolution functional-correlation imaging (HARFI). *Magn Reson Med*. 2019 Mar;81(3):2011-2024. doi: 10.1002/mrm.27512.

- Schilling KG, Nath V, Hansen C, Parvathaneni P, Blaber J, Gao Y, Neher P, Aydogan DB, Shi Y, Ocampo-Pineda M, Schiavi S, Daducci A, Girard G, Barakovic M, Rafael-Patino J, Romascano D, Rensonnet G, Pizzolato M, Bates A, Fischi E, Thiran JP, Canales-Rodríguez EJ, Huang C, Zhu H, Zhong L, Cabeen R, Toga AW, Rheault F, Theaud G, Houde JC, Sidhu J, Chamberland M, Westin CF, Dyrby TB, Verma R, Rathi Y, Irfanoglu MO, Thomas C, Pierpaoli C, Descoteaux M, Anderson AW, Landman BA. Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuroimage*. 2019 Jan 15; 185:1-11. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.029.
- Schurr R, Duan Y, Norcia AM, Ogawa S, Yeatman JD, Mezer AA. Tractography optimization using quantitative T1 mapping in the human optic radiation. *Neuroimage*. 2018 Nov 1; 181:645-658. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.060.
- Shores A, Lee AM, Kornberg ST, Tollefson C, Seitz MA, Wills RW, Beasley MJ. Intraoperative Ultrasound Applications in Intracranial Surgery. *Front Vet Sci*. 2021 Nov 16;8:725867. doi: 10.3389/fvets.2021.725867. PMID: 34869713; PMCID: PMC8635011.
- Sitek KR, Gulban OF, Calabrese E, Johnson GA, Lage-Castellanos A, Moerel M, Ghosh SS, De Martino F. Mapping the human subcortical auditory system using histology, postmortem MRI and in vivo MRI at 7T. *Elife*. 2019 Aug 1;8: e48932. doi: 10.7554/eLife.48932.

- Skelton E, Matthew J, Li Y, Khanal B, Cerrolaza Martinez JJ, Toussaint N, Gupta C, Knight C, Kainz B, Hajnal JV, Rutherford M. Towards automated extraction of 2D standard fetal head planes from 3D ultrasound acquisitions: A clinical evaluation and quality assessment comparison. *Radiography (Lond)*. 2021 May;27(2):519-526. doi: 10.1016/j.radi.2020.11.006. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33272825; PMCID: PMC8052189.

- Smith RE, Tournier JD, Calamante F, Connelly A. SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *Neuroimage*. 2013 Feb 15; 67:298-312. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.049.

- Snell RR. *Neuroanatomia clínica*. 6º Edición. Cap 4 pág 147-193

- Sotiropoulos SN, Zalesky A. Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but. *NMR Biomed* 2019 Apr. 32(4): e3752.

- Squelch A. 3D printing and medical imaging. *J Med Radiat Sci*. 2018 Sept; 65(3): 171-172.

- Stikov N, Campbell JS, Stroh T, Lavelée M, Frey S, Novek J, Nuara S, Ho MK, Bedell BJ, Dougherty RF, Leppert IR, Boudreau M, Narayanan S, Duval T, Cohen-Adad J, Picard PA, Gasecka A, Côté D, Pike GB. In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2015 Sep; 118:397-405. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.023.

- Tallus J, Mohammadian M, Kurki T, Roine T, Posti JP, Tenovuo O. A comparison of diffusion tensor imaging tractography and constrained

spherical deconvolution with automatic segmentation in traumatic brain injury. *Neuroimage Clin.* 2023; 37:103284. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103284.

- Taylor PA, Alhamud A, van der Kouwe A, Saleh MG, Laughton B, Meintjes E. Assessing the performance of different DTI motion correction strategies in the presence of EPI distortion correction. *Hum Brain Mapp* 2016 Dec; 37(12): 4405-4424.
- ter Haar Romeny BM, Zuiderveld KJ, Van Waes PF, Van Walsum T, Van Der Weijden R, Weickert J, Stokking R, Wink O, Kalitzin S, Maintz T, Zonneveld F, Viergever MA. Advances in three-dimensional diagnostic radiology. *J Anat.* 1998 Oct;193 (Pt 3) (Pt 3):363-71. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19330363.x.
- Tongdee R, Narra VR, Oliveira EP, Chapman W, Elsayes KM and Brown JJ. Utility of 3D magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of hepatobiliary disease. *HPB: The official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2006; 8(4): 311-317.
- Valeri G, Mazza FA, Maggi S, Aramini D, La Riccia L, Mazzoni G y Giovagnoni A. Open Source Software in practical approach for post processing of radiologic images. *Radiol med* 2015 120:309-323.
- Vannier MW and Marsh JL. Three-dimensional imaging, surgical planning, and image-guided therapy. *Radiol Clin North Am.* 1996 May; 34(3):545-63.

- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiol.* 2004; 230:77–87.
- Wilkinson M, Kane T, Wang R, and Takahashi E. Migración Pathways of Thalamic Neurons and Development of Thalamocortical Connections in Humans Reveal by Diffusion MR Tractography. *Cereb Cortex.* 2017 Dec; 27(12): 5683-5695.
- Wozniak JR and Lim KO. Advances in white matter imaging. A review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30(6): 762-774.
- Yeh FC, Irimia A, Bastos DCA, Golby AJ. Tractography methods and findings in brain tumors and traumatic brain injury. *Neuroimage.* 2021 Dec 15;245:118651. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118651.
- Yeh FC, Panesar S, Fernandes D, Meola A, Yoshino M, Fernandez-Miranda JC, Vettel JM, Verstynen T. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage.* 2018 Sep;178:57-68. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027.
- You Y, Niu Y, Sun F, Huang S, Ding P, Wang X, Zhang X, Zhang J. Three-dimensional printing and 3D slicer powerful tools in understanding and treating neurosurgical diseases. *Front Surg.* 2022 Oct 14;9:1030081. doi: 10.3389/fsurg.2022.1030081.

- Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Murray MM, Bullmore E. Connectivity differences in brain networks. *Neuroimage*. 2012 Apr 2;60(2):1055-62.

- Zhang F, Noh T, Juvekar P, Frisken SF, Rigolo L, Norton I, Kapur T, Pujol S, Wells W 3rd, Yarmarkovich A, Kindlmann G, Wassermann D, San Jose Estepar R, Rathi Y, Kikinis R, Johnson HJ, Westin CF, Pieper S, Golby AJ, O'Donnell LJ. SlicerDMRI: Diffusion MRI and Tractography Research Software for Brain Cancer Surgery Planning and Visualization. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020 Mar;4:299-309. doi: 10.1200/CCI.19.00141.

- Zhang F, Wu Y, Norton I, Rigolo L, Rathi Y, Makris N and O'Donnell LJ. An anatomically curated fiber clustering white matter atlas for consistent white matter tract parcellation across the lifespan. *Neuroimage* 2018 Oct; 179: 490-447.

- Zhang X, Qiu SJ, Chen WJ, Galo XR, Li Y, Cao J and Zhang JJ. Predictive Value of Cranial Ultrasound for Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Infants with Brain Injury. *Chin Med J (Engl.)* 2018 Apr; 131 (8):920-926.

- Zhao T, Cao M, Niu H, Zuo XN, Evans A, He Y, Dong Q, Shu N. Age-related changes in the topological organization of the white matter structural connectome across the human lifespan. *Hum Brain Mapp*. 2015 Oct;36(10):3777-92. doi: 10.1002/hbm.22877.

- Zhao T, Cao M, Niu H, Zuo XN, Evans A, He Y, Dong Q, Shu N. Age-related changes in the topological organization of the white matter structural

connectome across the human lifespan. *Hum Brain Mapp.* 2015
Oct;36(10):3777-92. doi: 10.1002/hbm.22877.

