



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Estudio de la conectividad cerebral en humanos mediante la técnica de disección de fibras con preservación cortical

(Analysis of human brain connectivity with cortex-sparing fiber dissection)

Autor:

Juan Martino González

Médico Adjunto. Departamento de Neurocirugía y Unidad de Raquis. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Av. de Valdecilla s/n, 39008. Santander, Cantabria, España

Director:

Prof. Alfonso Vázquez-Barquero

Jefe de Servicio. Departamento de Neurocirugía y Unidad de Raquis. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Av. de Valdecilla s/n, 39008. Santander, Cantabria, España

D. Alfonso Vázquez-Barquero, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado “ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL EN HUMANOS MEDIANTE LA TÉCNICA DE DISECCIÓN DE FIBRAS CON PRESERVACIÓN CORTICAL”, presentado por D. Juan Martino González para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo mi dirección.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a uno de Septiembre de dos mil once.

Prof. Alfonso Vázquez-Barquero

A mis padres, Esteban y Lola, por vuestra entrega y apoyo incondicional, y porque con
vuestro esfuerzo habéis sabido inculcarnos el espíritu de superación.

A mis hermanos, Esteban, María, José y Carmen, por vuestro apoyo y cariño.

A María, por todos los momentos felices que hemos compartido y que compartiremos
en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

En la realización de este trabajo han participado un grupo de personas, sin cuya colaboración no hubiera sido posible llevarlo a cabo, a quienes quiero expresar mi profundo agradecimiento.

A mi Director de Tesis, el Profesor Alfonso Vázquez-Barquero, por su continuo esfuerzo para guiar mis pasos en la neurocirugía, y por la sencillez y contundencia de sus reflexiones.

Al Profesor Hugues Duffau, por la genialidad de sus ideas, por su inagotable capacidad para el trabajo, por su generosidad, y por saber transmitir su entusiasmo por la investigación y la dedicación al enfermo.

Al Profesor Mitchel S. Berger, por su esfuerzo continuo por innovar en la neurocirugía y por abrirme las puertas de la Universidad de California en San Francisco y tratarme como a un miembro más de su departamento.

Al Dr. Andreu Gabarrós, querido amigo, por las muchas horas de trabajo y estudio compartidas, por tu confianza y acogida en Barcelona.

Al Profesor Juan José Acebes, por portarse como un padre con todos los que hemos tenido el privilegio de hacer la residencia en el Hospital de Bellvitge, y por saber inculcar durante mis años de formación los valores de esfuerzo y dedicación al enfermo.

A los Dres. Francesco Vergani, Philip C. de Witt Hammer, Cristian Brogna y Santiago Gil-Robles, compañeros y amigos, por compartir conmigo vuestra creatividad, inquietud y ganas de aprender.

A mis compañeros, David Mato, Rubén Martín-Laez y José Manuel Valle Folgueral, por vuestra ayuda y por poder trabajar con vosotros y disfrutar aprendiendo.

Al Profesor Juan A. García-Porrero, por su gran inquietud científica y por abrirme las puertas del Laboratorio de Anatomía de la Facultad de Medicina en Santander.

Al Dr. Enrique Marco de Lucas, por su inestimable ayuda para llevar a cabo este proyecto.

A Christine M. Arnold por su amistad y por permitirme trabajar en el Laboratorio de Anatomía de la Universidad de California.

A Alberto Torres, Oscar Godino, Pau López-Ojeda, Alejandro Coello, Gerard Plans, Alberto Aparicio, Luis López-Obarrio, A. Marnov, Ignacio Pinto, Fernando Montiaga, Benedicto Paternina, David Suárez, José Ángel Martínez-Agüeros y Allen Mejía, compañeros de trabajo, que han sido fuentes de inspiración en muchos momentos.

Esta tesis doctoral ha sido cofinanciada por el Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV) a través de la beca Post-MIR Wenceslao López-Albo y de la Ayuda a Proyectos de Investigación (API) 11/18.

INDICE

1. Introducción	1
1.1 Organización de la anatomía de la sustancia blanca cerebral	2
1.2 Importancia del estudio de la anatomía de la sustancia blanca cerebral	4
1.2.1 El conocimiento de la anatomía de las conexiones cerebrales nos permite entender su función	4
1.2.2 Teoría topográfica vs. holística para explicar el funcionamiento cerebral	6
1.2.3 Las lesiones en la sustancia blanca producen secuelas más graves que las lesiones de la corteza cerebral	8
1.2.4 Anatomía de la sustancia blanca y abordaje quirúrgico a lesiones cerebrales	10
1.2.5 Enfermedades que afectan a la sustancia blanca del cerebro	12
1.2.6 Plasticidad subcortical	13
1.2.7 Otros aspectos importantes en el conocimiento de la anatomía subcortical ..	14
1.3 Técnicas de estudio de la anatomía de la sustancia blanca cerebral	15
1.3.1 Tractografía por tensor de difusión	16
1.3.2 Disección de fibras en cerebros post-mortem	22
1.3.3 Técnicas histológicas para el estudio de la sustancia blanca	27
1.3.4 Mapeo cerebral subcortical mediante estimulación eléctrica intraoperatria	29
2. Planteamiento del problema e hipótesis del estudio	37
3. Objetivos	41
4. Material y métodos	43
4.1 Técnica de disección de fibras con preservación cortical	44
4.2 Tractografía por tensor de difusión (DTI)	48
4.3 Análisis estadístico	48
5. Resultados	50
5.1 Primer artículo: Disección de fibras con preservación cortical	51
5.1.1 Resumen en castellano del primer artículo	51
5.1.2 Resumen en inglés del primer artículo	52
5.1.3 Separata del primer artículo	53
5.1.4 Fascículo longitudinal inferior	53
5.1.5 Fascículo uncinado	55
5.2 Segundo artículo: estudio anatómico del istmo del lóbulo temporal	56
5.2.1 Resumen en castellano del segundo artículo	56
5.2.2 Resumen en inglés del segundo artículo	57
5.2.3 Separata del segundo artículo.....	58
5.2.4 Disección del istmo temporal.....	58
5.2.5 Distancias medidas en el istmo temporal.....	61
5.3 Tercer artículo: Estudio anatómico del fascículo fronto-occipital inferior ...	67
5.3.1 Resumen en castellano del tercer artículo.....	67
5.3.2 Resumen en ingles del tercer artículo	68
5.4.3 Separata del tercer artículo.....	69
5.3.4 Porciones del fascículo fronto-occipital inferior	69

5.3.5 Conexiones corticales del fascículo fronto-occipital inferior	71
5.4 Cuarto artículo: estudio anatómico del fascículo longitudinal superior	77
5.4.1 Resumen en castellano del cuarto artículo	78
5.4.2 Resumen en inglés del cuarto artículo	79
5.4.3 Separata del cuarto artículo	80
5.4.4 Segmentos del fascículo longitudinal superior	80
5.4.5 Porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior	83
5.4.6 Porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior	86
5.4.7 Porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato	89
6. Discusión.....	96
6.1 Disección de fibras con preservación cortical.....	97
6.2 Estudio anatómico del istmo temporal	99
6.2.1 Consideraciones anatómicas	99
6.2.2 Abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales en el hemisferio izquierdo	103
6.2.3 Abordaje temporal transopercular a los gliomas temporo-insulares en el hemisferio dominante	105
6.3 Estudio anatómico del fascículo fronto-occipital inferior	107
6.4 Estudio anatómico del fascículo longitudinal superior	113
6.4.1 Porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior	115
6.4.2 Porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior	118
6.4.3 Porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato	119
6.5 Limitaciones del estudio	124
7. Conclusiones	126
7.1 Disección de fibras con preservación cortical.....	127
7.2 Anatomía del istmo temporal.....	128
7.3 Fascículo fronto-occipital inferior	129
7.4 Fascículo longitudinal superior.....	129
8. Bibliografía	131
9. Anexos	144
9.1 Abreviaturas	145
9.2 Índice de tablas.....	146
9.3 Índice de figuras	147
9.4 Separatas de los artículos publicados	149

1. Introducción

1.1 Organización de la anatomía de la sustancia blanca cerebral

La sustancia blanca del cerebro representa el 50% del volumen cerebral adulto (Filley 2001), está compuesta por millones de axones densamente empaquetados que se organizan en haces llamados fascículos o tractos. Estos tractos forman una compleja estructura tridimensional en el interior de sistema nervioso central (Figs. 1 y 2). Los fascículos de los hemisferios cerebrales se clasifican en tres categorías (Rhoton 2002):

1. Fascículos asociativos: interconectan regiones corticales de un mismo hemisferio. Son de dos tipos: (i) fibras asociativas cortas, también llamadas fibras en “U” o fibras arcuatas, interconectan circunvoluciones adyacentes y tienen una localización superficial (a nivel de la región más profunda de los surcos hemisféricos). (ii) Los tractos asociativos largos se localizan profundos respecto a las fibras en “U” y conectan regiones cerebrales distantes. Los más importantes son el fascículo longitudinal superior (FLS), fascículo longitudinal inferior (FLI), fascículo fronto-occipital inferior (FFOI), el fascículo uncinado (FU), y el cíngulo.
2. Fibras comisurales: atraviesan la línea media para conectar los dos hemisferios entre sí. Incluyen el cuerpo calloso, la comisura anterior y la comisura hipocampal.
3. Fibras de proyección: conectan la corteza cerebral con el diencefalo, tronco cerebral, cerebelo y médula. Las más importantes son las fibras de la vía cortico-espinal y las proyecciones tálamo-corticales.

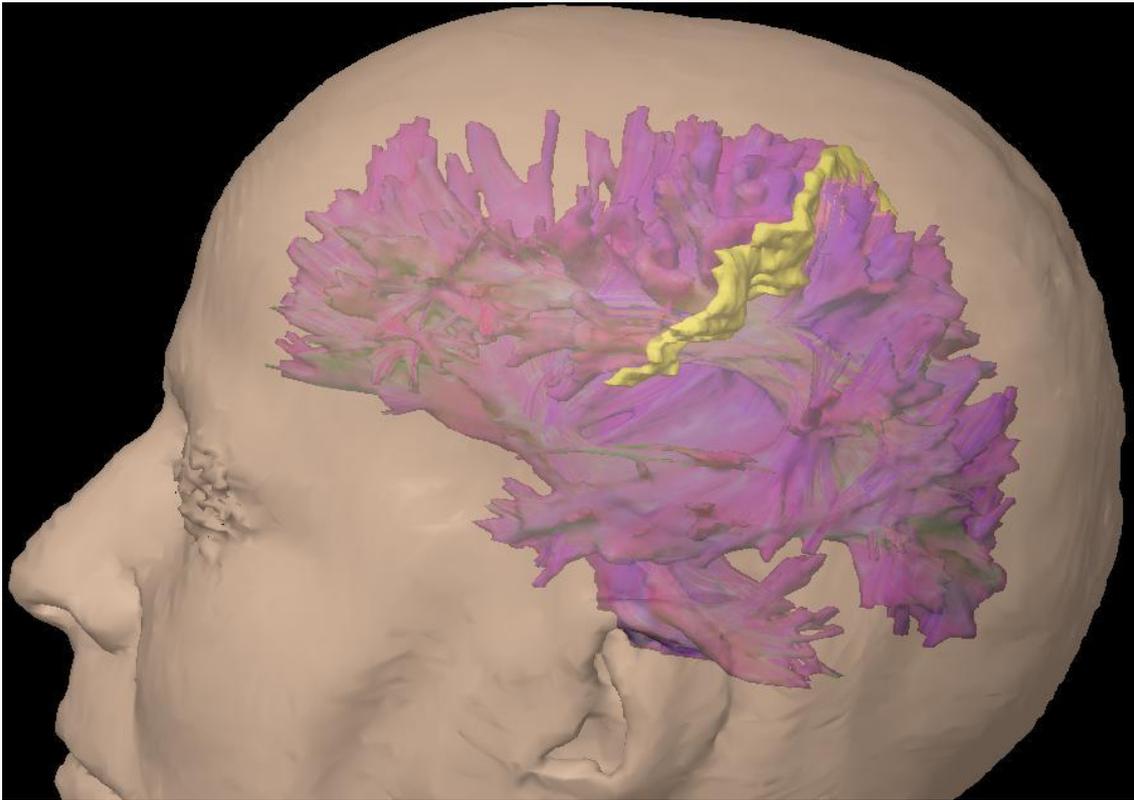


Figura 1. Reconstrucción de tractografía por tensor de difusión o DTI (Diffusion Tensor Imaging) de las fibras de sustancia blanca cerebral (en color morado). En color amarillo está marcado el surco central. Como se ve en esta figura los tractos de sustancia blanca forman una compleja estructura tridimensional en el interior de sistema nervioso central.

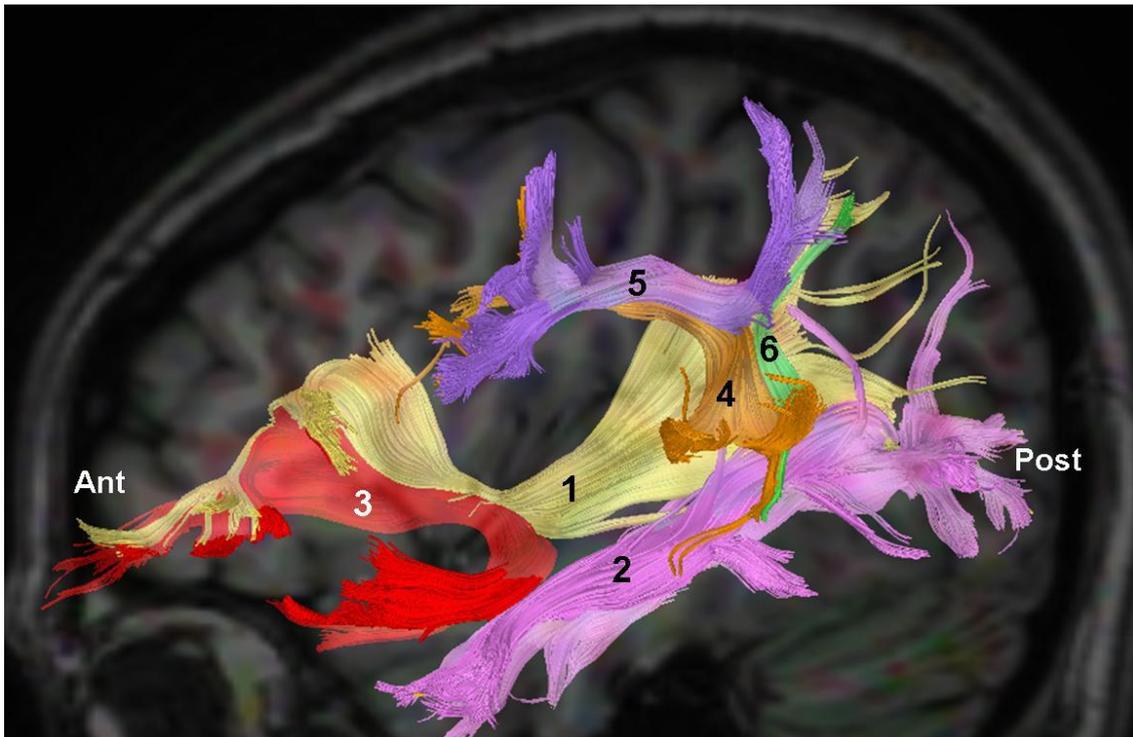


Figura 2. Reconstrucción de tractografía por DTI de los fascículos asociados en un hemisferio izquierdo. 1 = fascículo fronto-occipital inferior; 2 = fascículo longitudinal inferior; 3= fascículo uncinado; 4 = fascículo arcuato; 5 = porción horizontal del fascículo longitudinal superior (FLS); 6 = porción vertical del FLS; Ant = anterior; Post = posterior

1.2 Importancia del estudio de la anatomía de la sustancia blanca cerebral

1.2.1 El conocimiento de la anatomía de las conexiones cerebrales nos permite entender su función

Históricamente, el conocimiento de la función cerebral se ha basado en la correlación clínico-patológica en individuos que han sufrido un daño irreversible en una estructura nerviosa. En la actualidad, el conocimiento preciso de la anatomía cerebral nos ha permitido desarrollar un nuevo abordaje para entender el funcionamiento

cerebral, basado en que el conocimiento de la estructura nos lleva a entender la función. En palabras del premio nobel de medicina y fisiología Francis Crick (Crick and Koch 2005): “en biología, para tratar de entender la función, es buena idea empezar por estudiar la estructura”. En este sentido, el conocimiento preciso de la trayectoria y las terminaciones corticales de un fascículo nos permitirá entender mejor la función de esa conexión en el cerebro (Schmahmann et al. 2007; Bernal and Ardila 2009; Fernandez-Miranda et al. 2008b). Por ejemplo, se puede inferir que un tracto que conecta la circunvolución precentral con el asta anterior de la médula está implicado en la función motora, o que un tracto que conecta los ojos con el lóbulo occipital está implicado en la función visual.

Cuando tratamos de entender las funciones cognitivas más complejas esta dualidad estructura/función es de vital importancia. En el momento actual, se acepta que las funciones cognitivas complejas no están relacionadas con una región cortical específica, sino que son el resultado de la activación de una red cortical dispersa por el cerebro. Con frecuencia estas áreas están alejadas unas de otras, estando conectadas por fascículos asociativos largos (Geschwind 1965b; Geschwind 1965a; Catani and Ffytche 2005; Mesulam 1990). Por tanto, el conocimiento de la organización de estas vías nerviosas es esencial para entender las funciones cognitivas más complejas como el lenguaje y la memoria (Mesulam 2005).

1.2.2 Teoría topográfica vs. holística para explicar el funcionamiento cerebral

La teoría topográfica concibe el cerebro como un mosaico de regiones corticales que contienen funciones específicas. En este sentido, la visión topográfica del lenguaje considera que las áreas de Broca y Wernicke son las regiones corticales implicadas en la producción y en la comprensión del lenguaje, respectivamente (Fig. 3) (Naeser et al. 1989; Geschwind 1970).

En las últimas dos décadas los avances en las técnicas de neuroimagen funcional, neuropsicología y psicolingüística han permitido estudiar todo el cerebro durante la realización de múltiples tareas. Gracias a estos avances se ha desarrollado la teoría holística o de redes para explicar el funcionamiento cerebral. Según este modelo las funciones cognitivas complejas como la formación de conceptos, la nominación de objetos o la evocación de recuerdos, requieren la convergencia asociativa (o integración) de la información proveniente de áreas distantes en el cerebro (Fig. 3) (Catani and Mesulam 2008a; Vigneau et al. 2006; Demonet et al. 2005; Price 2000; Pulvermuller 2002; Duffau 2008). En la figura 3, obtenida de un artículo reciente de Catani y Mesulam (Catani and Mesulam 2008a), se explica de forma muy gráfica las diferencias en la interpretación de las consecuencias de una lesión cerebral según las teorías holística y topográfica.

Figura 3. **A)** En este diagrama se representan cuatro lesiones diferentes en el cerebro que, según la teoría topográfica, producirían el mismo déficit neurológico debido a que afectan a la misma región cortical (representada por la letra b). **B)** En este diagrama se representan las mismas lesiones que el la figura A, pero además se representan las conexiones que existen entre el área A y C. La interpretación holística de este caso afirma que los déficits neurológicos son debidos a la desconexión entre A y C, puesto que las 4 lesiones afectan a la vía que conecta A y C. Es importante recalcar que en “A” y en “B” se representa el mismo experimento (mismo paciente con las mismas lesiones), sin embargo la interpretación de los hallazgos con las dos teorías es completamente distinta. **C)** Fotografía del cerebro del paciente llamado Leborgne que sirvió a Paul Broca para describir la implicación del lóbulo frontal en la producción del lenguaje. En este cerebro se observa una lesión en la región inferior del lóbulo frontal, el paciente presentaba un trastorno importante en la producción del lenguaje pero con la comprensión del lenguaje preservada. Broca, defensor a ultranza de la teoría topográfica, interpretó esta lesión en la corteza frontal inferior como la causa del trastorno del lenguaje. **D)** Corte sagital de RM del mismo cerebro presentado en “C”. Esta imagen ha sido obtenida de un interesante estudio realizado por Dronkers y cols., (Dronkers

et al. 2007) que estudiaron mediante tractografía por DTI el cerebro de Leborgne. Esta imagen demuestra que la lesión de este cerebro no se queda limitada a la corteza, sino que se extiende por la sustancia blanca del fascículo longitudinal superior. Por tanto, la teoría holística actual interpretaría la afasia de expresión del paciente estudiado por Broca como debida a una lesión del fascículo longitudinal superior. Esta figura ha sido obtenida de (Catani and Mesulam 2008a).

1.2.3 Las lesiones en la sustancia blanca producen secuelas más graves que las lesiones de la corteza cerebral

El concepto de “síndrome de desconexión” fue introducido en el siglo XIX y después fue re-inventado en 1965 por el interesante trabajo de Norman Geschwind (Geschwind 1965a; Geschwind 1965b). Este concepto se refiere a una lesión de la sustancia blanca cerebral lo que causa una alteración en funciones cognitivas superiores (Catani and Mesulam 2008b; Catani and Ffytche 2005; Mesulam 2005). Una explicación sencilla del concepto de síndrome de desconexión parte de dos regiones corticales A y B, cada una especializada en una función concreta. En el síndrome de desconexión hay una lesión en la conexión entre ambas áreas, por tanto la función que cada una de las regiones desempeña de forma individual está intacta, y la función dañada es aquella que realizan de forma conjunta (Fig. 4) (Catani and Mesulam 2008b; Catani and Ffytche 2010). El paradigma de síndrome de desconexión es la “ceguera pura para las palabras” o “alexia pura” descrita por Dejerine. El paciente con alexia pura es incapaz de leer, pero el resto de las funciones del lenguaje están relativamente intactas: entiende el lenguaje hablado, puede reconocer objetos por inspección visual, puede escribir y puede ver palabras escritas (porque preserva la capacidad para

copiarlas). Esta exploración refleja una desconexión entre la información visual y del lenguaje, mientras que otros aspectos de la visión y el lenguaje se mantienen intactos.

En el momento actual se acepta que muchas secuelas neurológicas tras un daño cerebral son causadas por una lesión en la sustancia blanca más que en la corteza. En este sentido, numerosos artículos han descrito déficits neurológicos definitivos tras una lesión quirúrgica en las vías de sustancia blanca (Coenen et al. 2001; Kombos et al. 2001; Peraud et al. 2002). Más aún, estudios en pacientes con isquemias cerebrales han demostrado que las lesiones en la sustancia blanca producen secuelas más graves que las lesiones en la corteza (Naeser et al. 1989).

Un síndrome de desconexión que ha sido estudiado en detalle es el que ocurre tras la lesión del FLS: (i) en el hemisferio izquierdo, una lesión estructural de este fascículo se ha asociado con la afasia de conducción, que se caracteriza por un trastorno de la repetición y parafasias fonémicas (Schmahmann et al. 2007). La inactivación temporal de este tracto mediante estimulación eléctrica intraoperatoria conduce a parafasias fonémicas (Duffau et al. 2002). Es decir, un trastorno que afecta a la forma fonológica de la palabra, de modo que la palabra diana es transformada al sustituir, añadir, eliminar o transponer uno o más fonemas (Saur et al. 2008; Duffau et al. 2002; Leclercq et al. 2010). En el lado derecho, la lesión definitiva y la inactivación quirúrgica se asocia con heminegligencia izquierda (Doricchi and Tomaiuolo 2003; Thiebaut de et al. 2005).

Figura 4. Diagrama explicativo del síndrome de desconexión. Se ha dibujado en gris una lesión hipotética que tiene varias consecuencias funcionales en una red. La función de la región cortical “a” está dañada debido al daño directo (está indicado con el número 1). La función del área “b” está alterada por la pérdida de sus conexiones cortas, llamado diasquisis (indicado con el número 2). La función del área “c” está alterada por un daño en las conexiones largas, llamado desconexión (indicado con el número 3). La función del área “d” está alterada por una combinación de diasquisis y de desconexión (indicado con el número 4). Por tanto, en esta figura se observa como una lesión de la sustancia blanca puede producir una disfunción de muchas áreas distantes a la región cortical dañada. Esta figura ha sido obtenida de (Catani and Ffytche 2010).

1.2.4 Anatomía de la sustancia blanca y abordaje quirúrgico a lesiones cerebrales

Todas las lesiones expansivas intracerebrales (tumores, malformaciones arteriovenosas, etc.) afectan en mayor o menor medida a la sustancia blanca, por tanto el conocimiento de la anatomía subcortical es fundamental para la planificación de los abordajes quirúrgicos a lesiones cerebrales. El caso más estudiado en la literatura es el abordaje a lesiones cerca de la vía piramidal, la lesión de esta vía tiene un alto riesgo de provocar una secuela irreversible en la función motora (Berger 1995; Keles et al. 2004; Kamada et al. 2005). En el abordaje a lesiones temporales anteriores con frecuencia se dañan las radiaciones ópticas a nivel del asa de Meyer, lo que produce una

cuadrantanopsia, y en algunos casos una hemianopsia. Esto es debido, en parte, a la variabilidad en la extensión anterior de las radiaciones ópticas (Yogarajah et al. 2009; Peltier et al. 2006; Nilsson et al. 2007). En el abordaje a la región temporal posterior o al lóbulo parietal inferior en el lado izquierdo es muy importante conocer la anatomía del FLS. Una lesión profunda respecto al lóbulo parietal inferior puede producir un daño irreversible en el fascículo arcuato (FA), lo que dará lugar a una afasia de conducción (Duffau et al., 2002; Martino et al. 2011a). En el abordaje a la circunvolución frontal inferior en el lado izquierdo es necesario entender las conexiones corticales del FFOI y del FLS. La lesión de estas áreas puede conducir a una afasia de expresión (Duffau et al. 2009; Benzagmout et al. 2007). En el abordaje témporo-insular al lóbulo de la ínsula y en el abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales es esencial comprender la anatomía del istmo temporal (Martino et al. 2010a; Martino et al. 2010b; Peltier et al. 2009). Estos abordajes pueden causar daños en el FFOI y en las radiaciones ópticas lo que causa un déficit del campo visual y del lenguaje (Duffau et al. 2002; Duffau 2009). Estos mismos principios son aplicables para el abordaje a cualquier lesión cerebral cerca de un “fascículo elocuente”. Por tanto, un conocimiento preciso de la anatomía de la sustancia blanca, junto con la ayuda de la tractografía por tensor de difusión o DTI (Diffusion Tensor Imaging) y de la estimulación eléctrica intraoperatoria, ayuda a evitar lesiones en los circuitos cerebrales, y en último término las secuelas tras la cirugía.

La anatomía de la sustancia blanca es especialmente importante en el abordaje quirúrgico a los gliomas. En primer lugar, porque los gliomas utilizan las vías de sustancia blanca para extenderse por el cerebro (Mandonnet et al. 2006; Yasargil 1994; Yasargil et al. 2004; Giese et al. 2003; Duffau et al. 2004). Mandonnet y cols. (Mandonnet et al. 2006), proponen una clasificación de los gliomas basada en el patrón

de invasión de la sustancia blanca, esta clasificación es muy útil para la planificación quirúrgica, porque ayuda a estimar el grado de resección del tumor con preservación de la función. En segundo lugar, en gliomas de bajo grado se han identificado tractos funcionales en el interior de la masa tumoral (Skirboll et al. 1996; Sanai et al. 2008). Por tanto, en este tipo de gliomas es especialmente importante identificar y preservar los tractos de sustancia blanca, para así conseguir una resección tumoral máxima y al mismo tiempo preservar la función.

Los mismos principios que se aplican a la cirugía cerebral se pueden aplicar a otros tratamientos como la radioterapia o la radiocirugía. Murayama y cols. (Maruyama et al. 2009; Maruyama et al. 2007; Maruyama et al. 2008), han integrado la tractografía por DTI en la planificación de la radiocirugía en lesiones cerebrales localizadas cerca de la vía piramidal, las radiaciones ópticas o el FA. Este abordaje ayudó a ajustar la dosis y el campo de irradiación para conseguir una dosis suficiente sobre la lesión y al mismo tiempo evitar dañar los tractos.

1.2.5 Enfermedades que afectan a la sustancia blanca del cerebro

En enfermedades neurodegenerativas se han descrito importantes cambios en la sustancia blanca cerebral. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer se han identificado anomalías en los fascículos asociativos largos conectados con el lóbulo temporal, implicados en la función de la memoria. Por el contrario, no se han encontrado cambios en las radiaciones ópticas, que normalmente no se ven afectadas en estos pacientes (Taoka et al. 2006). Otro caso interesante es la enfermedad de Huntington, se han identificado anomalías en las conexiones córtico-subcorticales en

individuos portadores de la mutación de la enfermedad de Huntington y en pacientes con estadios iniciales de esta enfermedad (Taoka et al. 2006). Otros ejemplos son las anomalías en el FLI en pacientes con alucinaciones visuales y esquizofrenia (Ashtari et al. 2007) y los trastornos en la conectividad detectados en la afasia primaria progresiva (Sonty et al. 2007). En este punto, es necesario recalcar que el deterioro fisiológico de las funciones cognitivas que aparece con la edad también se ha asociado a cambios en la sustancia blanca (Peters 2002; Peters et al. 1994).

Las vías de sustancia blanca son un factor fundamental para la propagación de las crisis epilépticas en el cerebro. En la epilepsia mesial temporal, las conexiones que atraviesan el istmo temporal (FU, FFOI, estra terminalis, comisura anterior, fornix y fibras amigdalofugales) propagan la actividad irritativa hacia otras regiones del cerebro (Klingler and Gloor 1960; Mayanagi et al. 1996). El FFOI parece ser el responsable de las alucinaciones visuales que acompañan a la epilepsia temporal (Schneider et al. 1965). En el momento actual se está estudiando la aplicabilidad de la tractografía por DTI para visualizar las conexiones de sustancia blanca que tienen que seccionarse para desconectar el foco epiléptico (Hamandi et al. 2008; Ciccarelli et al. 2008).

1.2.6 Plasticidad subcortical

Nuestro cerebro, lejos de ser un sistema de conexiones rígido y estático, es capaz de una importante reorganización estructural y funcional, a este fenómeno se le llama plasticidad. El estudio de la sustancia blanca nos ha permitido comprender mejor los fenómenos de plasticidad subcortical. En este sentido, se han identificado cambios muy importantes en la organización de la sustancia blanca después de infartos cerebrales (Johansen-Berg 2007; Crofts et al. 2010). Ejemplos interesantes de plasticidad subcortical ocurren en la disgenesia callosa y en la hemisferectomía. En la disgenesia

del cuerpo caloso se han identificado fibras longitudinales aberrantes como el fascículo de Probst que conectaría el lóbulo frontal con la corteza occipital contralateral (Tovar-Moll et al. 2007; Lee et al. 2004). En pacientes con hemisferectomía, una técnica quirúrgica para el tratamiento de la epilepsia rebelde, se ha descrito el fenómeno de “blindsight” o “visión ciega” que consiste en que estos pacientes son capaces de responder a estímulos visuales en el campo visual ciego a pesar de no ser conscientes del estímulo (Weiskrantz et al. 1974). En estos individuos se han identificado fibras que salen del colículo superior del hemisferio dañado y se dirigen al hemisferio sano (Leh et al. 2006). También se ha documentado reorganización de la sustancia blanca en fenómenos de aprendizaje como en músicos profesionales o durante la mejora en habilidad para la lectura (Imfeld et al. 2009).

1.2.7 Otros aspectos importantes en el conocimiento de la anatomía subcortical

El conocimiento de la anatomía tridimensional de la sustancia blanca mejora significativamente el análisis neuro-radiológico de las imágenes de RM o de tomografía computerizada. Términos anatómicos antiguos que están basados en descripciones macroscópicas, como la corona radiata o el centrum semiovale, se entienden ahora como un grupo de diferentes fascículos que integran estas estructuras (Fernandez-Miranda et al. 2008a). De la misma manera, la interpretación de los síntomas y síndromes neurológicos se ve enriquecida por el conocimiento de la anatomía de las conexiones y de los síndromes de desconexión.

Otro aspecto importante es el estudio de la anatomía comparativa entre humanos y simios. Se ha observado que hay más similitudes entre humanos y simios en los

fascículos perisilvianos del lenguaje (Catani et al. 2005) que en las conexiones fronto-occipitales (Mori et al. 2005; Catani et al. 2002). Estos hallazgos sugieren que las conexiones entre la región occipital y órbito-frontal son un requisito previo esencial para el desarrollo posterior de funciones cognitivas complejas (Catani 2006; Catani 2007).

1.3 Técnicas de estudio de la anatomía de la sustancia blanca cerebral

Una técnica de análisis directo de la conectividad cerebral requeriría la identificación de los cuerpos neuronales individuales, la trayectoria de los axones que se proyectan desde esas neuronas y por último, las neuronas con las que sinaptan esos axones. La obtención de esta información en humanos, in vivo, de forma no invasiva, a día de hoy es imposible. La técnica que más se aproxima a obtener este tipo de información son técnicas histológicas que utilizan estrategias transgénicas para inducir la síntesis de una proteína en la neurona que es marcada por fluorescencia, mediante esta técnica se consiguen marcar axones individuales e incluso redes multisinápticas (Fig. 5) (Livet et al. 2007).

Figura 5. Imágenes de redes neuronales individuales obtenida con la técnica “Brainbow” que utiliza estrategias transgénicas para inducir la síntesis de una proteína en la neurona que es marcada por fluorescencia. Esta figura ha sido obtenida de (Livet et al. 2007).

1.3.1 Tractografía por tensor de difusión

La tractografía por DTI es una secuencia de resonancia magnética (RM) que permite reconstruir los fascículos cerebrales de forma no invasiva en sujetos vivos. Esta técnica está basada en el fenómeno de difusión anisotrópica: en el interior de la sustancia blanca cerebral, los protones del agua difunden con mayor facilidad en la dirección paralela a los axones mielinizados que en dirección perpendicular. La tractografía por DTI detecta esta difusión selectiva del agua y ajusta un modelo

matemático a los datos, lo que le permite inferir la orientación dominante de las fibras en cada voxel. La estimación de la orientación de las fibras en cada voxel se combina para obtener una estimación de la trayectoria del fascículo de interés (Fig. 6) (Le et al. 2001; Jones et al. 1999; Basser et al. 2000; Catani et al. 2005; Mori and van Zijl 2002; Hagmann et al. 2003; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003). Gracias al desarrollo de esta técnica, nuestro conocimiento de la anatomía subcortical se ha incrementado de forma exponencial en los últimos 15 años (Figs. 2, 7, 8 y 9).

Las imágenes convencionales de RM como las imágenes potenciadas en T1 o T2 aportan muy poca información de la anatomía de la sustancia blanca, especialmente en caso de lesiones cerebrales como los tumores que producen edema o efecto de masa con distorsión de la anatomía de los fascículos. En el caso concreto de la neurocirugía, el poder visualizar las vías de sustancia blanca mediante tractografía por DTI ha mejorado significativamente la planificación prequirúrgica, la anticipación de los riesgos de la intervención, y por tanto la calidad de la información que se da a los pacientes (Ulmer et al. 2004). La visualización de los tractos es de gran ayuda durante la resección de los bordes de un tumor, y además sirve como guía para la estimulación eléctrica subcortical (Mark and Ulmer 2002). Por tanto, es un instrumento muy útil para mejorar la calidad de resección del tumor y al mismo tiempo evitar las secuelas postoperatorias. En la figura 7 se presenta el caso de un paciente con un tumor quístico en contacto con la vía piramidal, en este caso la información aportada por la tractografía por DTI fue fundamental para la planificación de la cirugía.

Figura 6. Diagrama esquemático de la metodología usada por la tractografía para reconstruir un fascículo cerebral. Se determina la dirección de la difusión máxima de los protones del agua en cada voxel, esta dirección aparece representada en la figura por una flecha. Después se genera una línea que conecta la dirección de los voxels adyacentes lo que da una estimación de la orientación de las fibras. Esta figura ha sido obtenida de (Mori and van Zijl 2002)

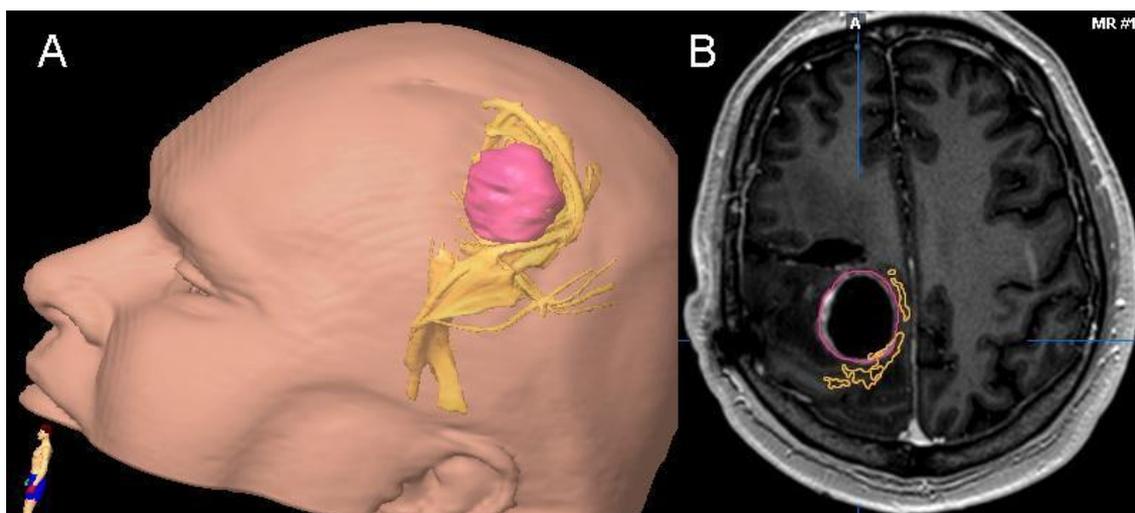


Figura 7. En esta imagen de resonancia magnética (RM) se muestra la reconstrucción de la vía piramidal mediante tractografía por tensor de difusión (DTI) en un paciente con un tumor quístico. (A) Reconstrucción tridimensional de la lesión quística (en color rosa) y de la vía piramidal (en color

amarillo). **(B)** Corte axial de RM en secuencia T1 con contraste en el que se observa la lesión quística (en color rosa) y la vía piramidal (en color amarillo). Se trata de un paciente varón de 38 años que fue intervenido en 2 ocasiones previas por un glioma de bajo grado tipo gemistocítico frontal derecho. En esta ocasión presenta una recidiva del tumor, con aparición de una lesión quística frontal posterior derecha. A nivel clínico, el paciente presentaba una hemiparesia izquierda severa. Las imágenes muestran que la pared posterior del quiste está en íntimo contacto con la vía piramidal, que está deformada y rechazada hacia atrás. La estimulación eléctrica intraoperatoria cortical y subcortical confirmó que la vía piramidal estaba en la pared posterior del quiste. La información obtenida mediante la tractografía por DTI fue fundamental para la cirugía, puesto que alertaba del alto riesgo de dañar la vía piramidal si se extirpaba la pared posterior de este quiste. El paciente se recuperó satisfactoriamente de la intervención, después de 3 meses de rehabilitación recuperó de forma importante la fuerza, manteniendo una paresia leve en la pierna izquierda y moderada en el brazo.

Figura 8. Reconstrucción de tractografía por DTI de varios fascículos cerebrales. Esta imagen ha sido obtenida de (Catani et al. 2005)

Figura 9. Reconstrucción mediante tractografía por DTI del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS). Hay una porción directa (conexión larga en color rojo) que está localizado medial a las porción indirecta. La porción indirecta está compuesta por un segmento anterior (en color verde) que conecta el lóbulo parietal inferior con el opérculo frontal, y un segmento posterior (en color amarillo) que conecta el lóbulo parietal inferior con el lóbulo temporal. Esta imagen ha sido obtenida de (Catani et al. 2005).

Sin embargo, se han descrito las siguientes limitaciones de la tractografía por DTI:

1. La primera limitación es inherente a la metodología de la tractografía por DTI, puesto que, como se ha explicado antes, esta técnica infiere la trayectoria de los fascículos por el movimiento de las moléculas de agua, además la resolución actual de esta técnica es de 2,5 mm. Por todo ello, esta técnica está muy lejos de identificar los axones, neuronas o sinapsis individuales (Catani et al. 2005; Catani et al. 2007).
2. La segunda limitación se refiere a que los hallazgos obtenidos mediante tractografía por DTI no pueden ser validados por otra técnica de estudio anatómico que

represente el “gold standard”. Por tanto, los resultados obtenidos mediante esta técnica no deben considerarse en el momento actual como definitivos, ya que no se conoce la proporción de falsos positivos (tractos observados mediante tractografía que no corresponden a conexiones reales) y falsos negativos (conexiones anatómicas reales que no son identificadas mediante tractografía) (Pierpaoli et al. 2001; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003; Schmahmann et al. 2007).

3. La imposibilidad para seguir las fibras terminales de los tractos de sustancia blanca. Por tanto, la terminación cortical de los fascículos no se puede determinar de forma precisa, y solo se puede deducir de la localización y orientación de las fibras (Catani et al. 2003).
4. Limitación técnica de la tractografía para reconstruir las fibras en áreas donde las trayectorias de diferentes fascículos interseccionan (Schmahmann et al. 2007). Un ejemplo característico es la región del opérculo frontal, a este nivel confluyen las fibras del FLS, FFOI y FU, por este motivo la tractografía da resultados ambiguos o imprecisos.
5. Dificultad para diferenciar los fascículos que tienen orientaciones paralelas (Wang et al. 2008), un ejemplo de esto son las radiaciones ópticas y el FFOI, en la pared del ventrículo lateral.
6. Otras limitaciones de la tractografía son la imposibilidad para determinar la orientación de las fibras (anterógradas o retrógradas), el que no informa de la funcionalidad de los tractos detectados, y que requiere una importante experiencia y conocimientos a priori para la interpretación de los hallazgos (Johansen-Berg and Behrens 2006; Ciccarelli et al. 2008).

1.3.2 Disección de fibras en cerebros post-mortem

En la historia de la neuroanatomía, la disección de fibras ha sido una de las primeras técnicas usadas para describir la estructura interna del cerebro. Türe y cols. (Türe et al. 2000), ha hecho recientemente una detallada revisión de la historia de esta técnica. Andreas Vesalius (1514-1564) diferenció por primera vez un tejido más blando y amarillento de la corteza cerebral de un tejido más consistente y blanco que estaba justo por debajo, además realizó la primera descripción del cuerpo caloso. Para encontrar la primera descripción de la técnica de la disección de fibras hay que retroceder a la segunda mitad del siglo XVII, en esta época Tomas Willis y Nicholaus Steno realizaron las primeras disecciones de la sustancia blanca cerebral (Marshall and Magoun, 1998; Vieussens, 1685). Raymond Vieussens (1641-1715), describió en detalle la técnica de disección de fibras en 1685 y escribió un atlas basado en esta técnica (*Neurographia Universalis*) (Vieussens 1685). Vieussens introdujo el término “centrum ovale” y pudo demostrar la continuidad de la vía piramidal en la corona radiata, la cápsula interna y el tronco cerebral. Johann Christian Reil (1759-1813), un psiquiatra y neuro-anatomista alemán, fue el primero que describió el método de la fijación de alcohol para preservar los cerebros. En 1818, Reil publicó un atlas que combinaba las técnicas de fijación de alcohol y de disección de fibras, en este atlas se describen las fibras tapetales y las radiaciones ópticas (Fig. 10). Bartholomeo Panizza (1785-1867) describió la vía óptica en 1855 y Louis Pierre Gratiolet (1815-1865) describió las radiaciones ópticas conectando el cuerpo geniculado lateral con la corteza occipital. En 1822, Burdach (1776-1847) describió con detalle las fibras perisilvianas, y puso nombre al Fasciculus Arcuatus que había sido descrito 10 años antes por Reil como un grupo de fibras arqueadas que recorrían la sustancia blanca de los lóbulos temporal, parietal y frontal.

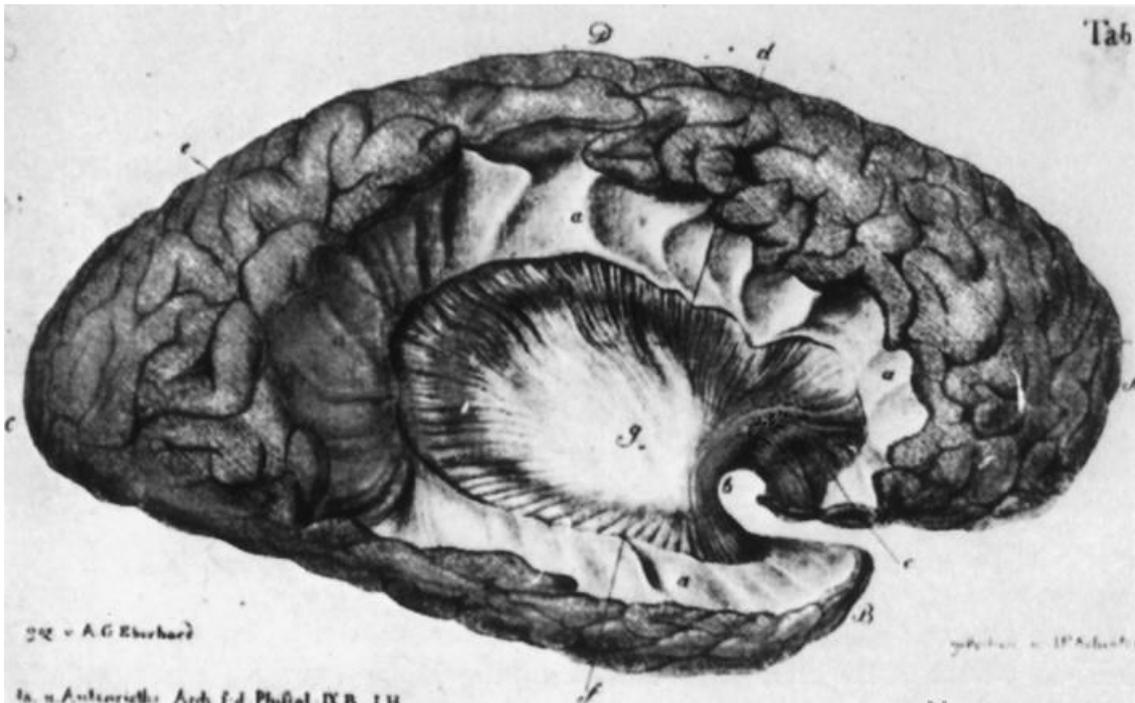


Figura 10. Dibujo de una de las disecciones realizadas por Johann Christian Reil, demostrando las fibras de la sustancia blanca en la región de la ínsula. Imagen obtenida de (McHenry 1969).

En las primeras dos décadas del siglo XX, debido a la aparición del microtomo y a la utilización de técnicas histológicas, la disección de fibras cerebrales cayó en desuso. Sin embargo, las fibras de sustancia blanca solo pueden seguirse unos milímetros en los cortes histológicos por lo que no aportan información de las vías de conexión largas. En 1935, Joseph Klingler (1888-1963), en Basel, Suiza, revolucionó la técnica de disección de fibras al desarrollar un nuevo método de fijación cerebral, este método consiste en congelar los cerebros que han sido previamente fijados en formalina (Klingler 1935; Ludwig and Klingler 1956; Klingler and Gloor 1960). La formación de cristales de agua inducida por la congelación destruye la estructura de la corteza cerebral y además abre los espacios entre las fibras, lo que facilita la disección. En 1956, Klingler publicó con Ludwig un atlas llamado “Atlas Cerebri Humani”, que contenía 100 imágenes de disección de extraordinaria calidad (Fig. 11) (Ludwig and Klingler 1956).

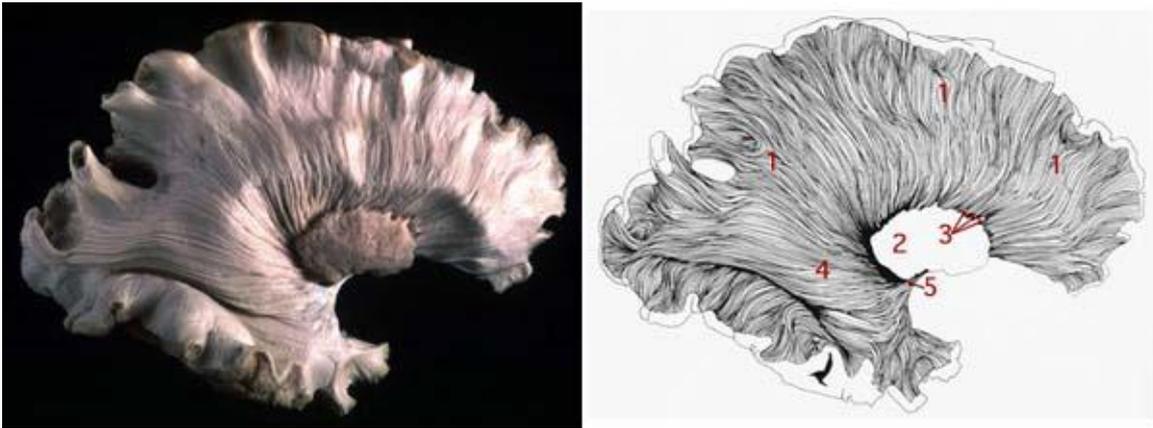


Figura 11. Disección de la corona radiata y de las radiaciones ópticas obtenida del “Atlas Cerebri Humani” publicado por Ludwing y Klingler en 1956 (Ludwing and Klingler 1956).

En las últimas dos décadas, el rápido desarrollo de la tractografía por DTI ha permitido visualizar la anatomía subcortical en seres humanos en vivo, además la estimulación eléctrica intraoperatoria de las vías subcorticales ha permitido estudiar la función de cada una de estas conexiones (Duffau et al. 2008c; Duffau 2008; Duffau et al. 2008b; Duffau et al. 2009). Gracias a la aparición de estos nuevos avances, ha crecido de forma importante el interés por entender la anatomía de la sustancia blanca. Por eso, hemos asistido a un resurgimiento de la técnica de disección de fibras, con aparición de multitud de estudios que correlacionan la tractografía por DTI con la disección de fibras (Fig. 12) (Fernandez-Miranda et al. 2008a; Rubino et al. 2005; Mahaney and Abdulrauf 2008; Peltier et al. 2009; Peltier et al. 2010; Fernandez-Miranda et al. 2008b).

Figura 12. (A) Reconstrucción de las fibras claustró-corticales y del fascículo uncinado (FU) mediante tractografía por DTI. (B) Disección de fibras de la región insular, exponiendo el FU, el fascículo fronto-occipital inferior, el calustum y las fibras claustró-corticales. Imagen obtenida de (Fernandez-Miranda et al. 2008b).

La técnica de disección de fibras no requiere instrumentos sofisticados, es suficiente con una espátula de madera y un disector metálico, sin embargo, aprender correctamente la técnica requiere invertir tiempo y esfuerzo, y los primeros resultados son con frecuencia decepcionantes. Sin embargo, tras un periodo de práctica en el laboratorio esta técnica nos permite entender la compleja anatomía tridimensional de la sustancia blanca del cerebro. Pero la importancia actual de esta técnica va más allá del entrenamiento en el laboratorio, la disección de fascículos poco conocidos permite descubrir relaciones y conexiones que hasta el momento no se habían descrito. Por tanto, es también una técnica fundamental en investigación en neuroanatomía.

Sin embargo, la disección de fibras clásica tiene las siguientes limitaciones:

1. La disección de fibras clásica requiere extirpar la corteza cerebral y la sustancia blanca superficial para aislar los tractos asociativos profundos (Peuskens et al. 2004; Klingler 1935; Klingler and Gloor 1960; Choi et al. 2006; Sincoff et al. 2004; Ture et al. 1997; Ture et al. 1999; Lawes et al. 2008; Glasser and Rilling 2008; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Fernandez-Miranda et al. 2008b; Ludwing and Klingler 1956; Ture et al. 2000). Por este motivo es muy difícil

analizar las relaciones tridimensionales de unos fascículos con otros (Martino et al. 2010b; Martino et al. 2010a; Martino et al. 2011a).

2. La extirpación de la corteza cerebral imposibilita también seguir las fibras terminales de los tractos de sustancia blanca. Por tanto, no es posible determinar las conexiones corticales de los fascículos (Martino et al. 2010b; Martino et al. 2010a).
3. La resolución espacial de la disección de fibras se incrementa si se utilizan unas gafas de aumento o el microscopio, pero está en todo caso limitada a 2-3 mm. Por tanto, esta técnica está muy lejos de identificar los axones o neuronas individuales.
4. Dificultad para disecar regiones en las cuales diferentes fascículos interseccionan (Martino et al. 2010b; Martino et al. 2010a).
5. Otras limitaciones de esta técnica son que los resultados dependen de la calidad de los especímenes (son cerebros de baja calidad los de sujetos de elevada edad, especialmente cuando hay infartos lacunares en la sustancia blanca), la imposibilidad para determinar la orientación de las fibras (anterógradas o retrógradas), el que no informa de la funcionalidad del tracto detectado, y que requiere una importante experiencia y conocimientos a priori para la interpretación de los hallazgos (Peltier et al. 2009; Peltier et al. 2006; Ture et al. 2000).

1.3.3 Técnicas histológicas para el estudio de la sustancia blanca

En el siglo XX se utilizaron multitud de técnicas histológicas para el estudio de la sustancia blanca, de especial relevancia fueron la fijación de axones con plata (el llamado método de Nauta) o la utilización del microscopio electrónico. Las técnicas histológicas actuales están basadas en la visualización de axones individuales previamente marcados. Las técnicas básicas se basan en la inyección de un trazador como la peroxidasa de rábano, aminoácidos marcados, colorantes fluorescentes o la toxina de cólera. Estas sustancias llegan a la neurona y son transportadas de forma anterógrada o retrógrada, después se sacrifica al animal y se visualizan las muestras de tejido nervioso al microscopio (Fig. 13) (Kier et al. 2004a; Rye 1999; Pierpaoli et al. 2001; Schmähmann et al. 2007; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003). Las técnicas histológicas más recientes utilizan estrategias transgénicas para inducir la síntesis de una proteína en la neurona que es marcada por fluorescencia, mediante esta técnica se consiguen marcar axones individuales e incluso las redes multisinápticas (Fig. 5) (Livet et al. 2007).

La visualización histológica de las vías de sustancia blanca se considera en la actualidad la técnica “gold standard” para validar las otras técnicas de estudio anatómico (Rye 1999). Sin embargo tienen el inconveniente que dependen del transporte neuronal activo en células vivas, por lo que están limitadas al estudio en animales de experimentación (Haber 1988). Por tanto, no pueden utilizarse como un modelo anatómico de validación de la tractografía por DTI en humanos (Axer et al. 2000; Ciccarelli et al. 2008).

Figura 13. Imagen de una sección coronal de un hemisferio de un simio tras inyección de aminoácidos marcados con un isótopo radiactivo (técnica de autorradiografía). En la imagen se observan diferentes fascículos que atraviesan el cerebro y conectan diferentes áreas corticales. Imagen obtenida de (Schmahmann et al. 2007)

1.3.4 Mapeo cerebral subcortical mediante estimulación eléctrica intraoperatoria

La extirpación de tumores cerebrales localizados cerca o en el interior de áreas elocuentes - las estructuras cerebrales implicadas en el lenguaje, función motora, sensitiva, visión u otras funciones cognitivas - representan un reto en la neurocirugía, ya que su exéresis puede producir secuelas neurológicas permanentes. La estimulación eléctrica intraoperatoria consiste en la aplicación de pequeñas descargas eléctricas sobre la corteza o sustancia blanca cerebral, para así inactivar de forma transitoria regiones funcionales que rodean al tumor. Si el paciente es incapaz de hablar, presenta un movimiento involuntario, o tiene parestesias en un miembro, significará que estamos en contacto con una región esencial para el lenguaje, la movilidad o la función sensitiva, respectivamente, no debiendo el cirujano extirpar esa región estimulada. Por tanto, con la estimulación eléctrica intraoperatoria el tumor es extirpado hasta los límites funcionales, para así optimizar la resección del tumor y al mismo tiempo minimizar el riesgo de secuelas (Figs. 14, 15, 16, 17 y 18) (Duffau et al. 2008c; Duffau 2008; Duffau 2009; Duffau et al. 2005a; Sanai et al. 2008; Martino et al. 2009; Martino et al. 2011c).

Por otro lado, la estimulación eléctrica intraoperatoria tiene un gran interés en investigación en neurociencia. Como se ha explicado antes, la tractografía por DTI o la disección de fibras describen con detalle la anatomía de la sustancia blanca, sin embargo no nos informan de la función de los fascículos. En la actualidad, la única técnica para evaluar la función de los tractos de sustancia blanca es la estimulación eléctrica intraoperatoria (Duffau et al. 2008c; Duffau 2008; Duffau 2009; Duffau et al. 2005a; Sanai et al. 2008; Martino et al. 2009). En numerosos trabajos se ha estudiado la función de los principales fascículos asociativos mediante estimulación eléctrica

intraoperatoria: la estimulación eléctrica intraoperatoria del FA produce parafasias fonémicas, es decir trastornos en la forma fonológica de la palabra (Duffau et al. 2002). La estimulación de la conexión parieto-frontal del FLS produce trastornos en la articulación de la palabra (Duffau et al. 2003b), en base a lo cual se ha sugerido que es un fascículo importante en el bucle articulatorio, relacionado con la memoria de trabajo. La estimulación del FFOI produce parafasias semánticas (errores en el significado de la palabra), en base a lo que se ha sugerido que este fascículo es importante para el procesado semántico.

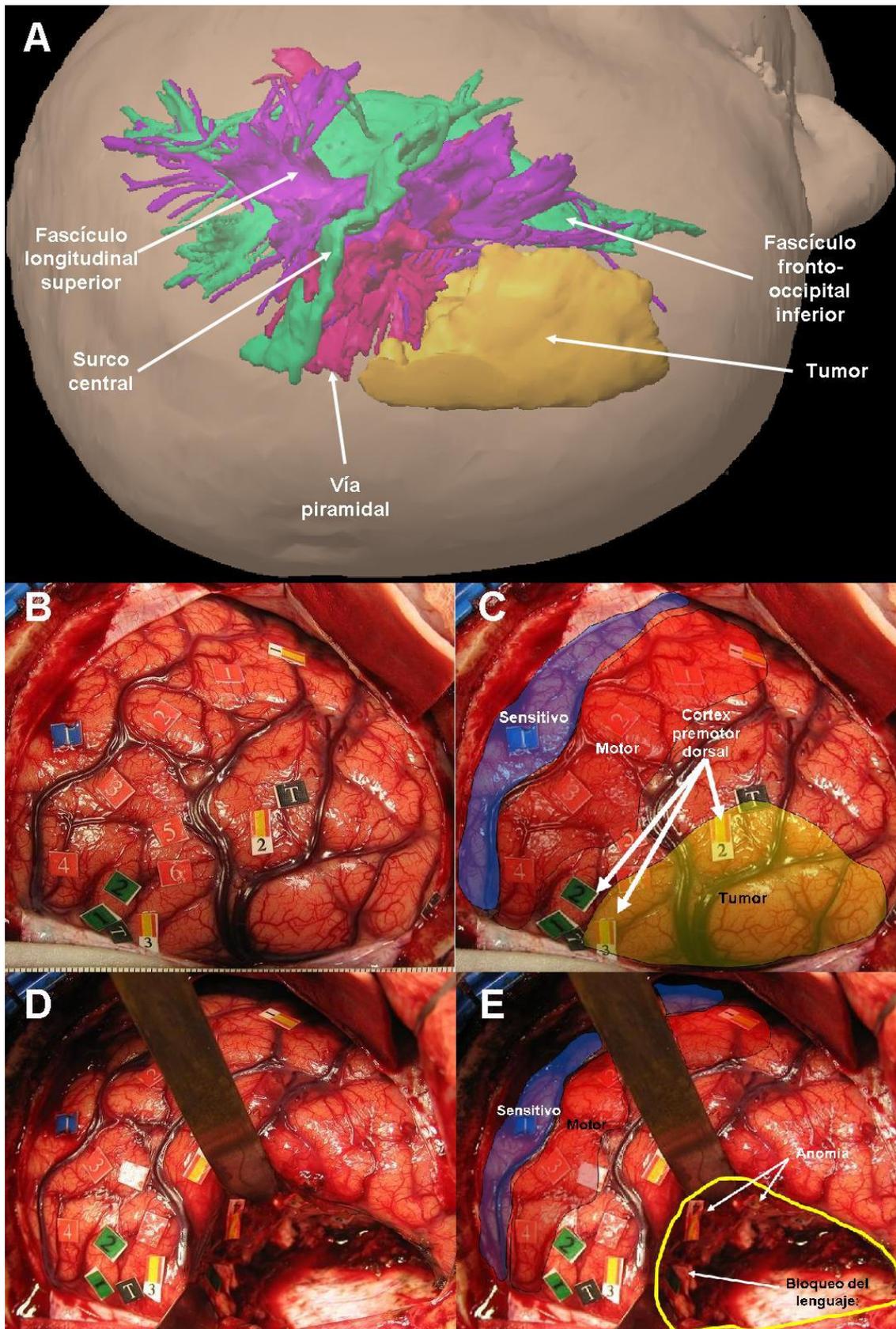


Figura 14. Imágenes de reconstrucción de tractografía de DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un glioma de bajo grado frontal izquierdo operado en el Hospital Universitario

Marqués de Valdecilla. Se trata de una paciente de 35 años que fue diagnosticada de este tumor frontal izquierdo a raíz de una crisis epiléptica generalizada. El estudio de Resonancia Magnética evidenció un tumor que infiltraba la parte posterior de la circunvolución frontal superior y media en el lado izquierdo.

(A) Reconstrucción de tractografía de los fascículos cercanos al tumor. Se observa cómo la parte posterior del tumor entra en contacto con la vía piramidal y el fascículo longitudinal superior (FLS). FLS: fascículo longitudinal superior; FFOI: fascículo fronto-occipital inferior. **(B)** y **(C)** Imagen intraoperatoria después de realizar la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical. La estimulación eléctrica dio los siguientes resultados: Bandera con el número 1: bloqueo del lenguaje en la corteza premotora lateral ventral, bandera-2: anomia en la corteza premotora lateral dorsal, bandera-3: bloqueo en la iniciación del lenguaje, rojo-1: movimiento hemicara derecha, rojo-2: movimiento hemicara derecha, rojo-3, 5 y 6: movimiento brazo y mano derecha, rojo 4: movimiento hombro derecho, azul-1: parestesias mano derecha, verde-1 y 2: movimiento de hemicara derecha, brazo derecho y ambas piernas. **(D)** y **(E)** Imagen intraoperatoria después de la resección del tumor. La estimulación eléctrica intraoperatoria de la sustancia blanca dio los siguientes resultados: bandera-4 y 5: anomia al estimular las conexiones del FLS que acababan sobre la bandera-2 en la corteza premotora lateral dorsal, verde-3: bloqueo del lenguaje (speech arrest) al estimular las conexiones del área motora suplementaria izquierda.

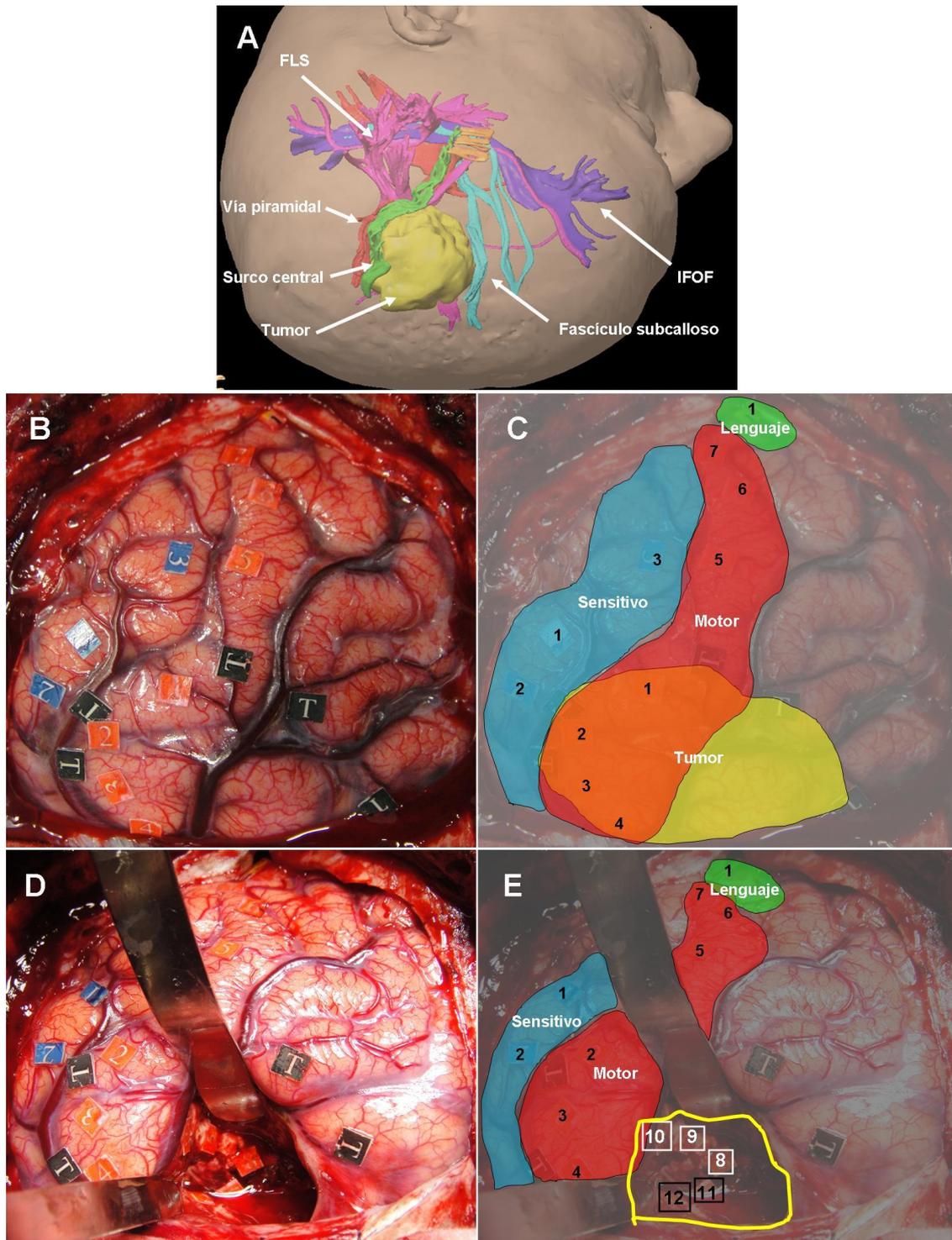


Figura 15. Imágenes de reconstrucción de tractografía por DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de un paciente con un glioma OMS grado II frontal izquierdo operado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander. El paciente fue intervenido en 2011 mediante mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria. (A) Reconstrucción de tractografía de los fascículos cercanos al tumor. Se observa cómo la parte posterior del tumor entra en contacto directo con la vía piramidal. FLS = fascículo longitudinal superior; IFOF = fascículo fronto-occipital inferior. (B) y (C) Imagen

intraoperatoria después de realizar la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical. La estimulación eléctrica dio los siguientes resultados: Bandera con el número 1: bloqueo del lenguaje en la corteza premotora lateral ventral, Rojo-1 y 2: flexión de la muñeca derecha, Rojo-3: flexión del codo derecho, Rojo-4: elevación del hombro derecho, Rojo-5 y 6: contracción en los labios y anartria, Rojo-7: movimiento en la mandíbula y anartria, Azul-1, 2 y 3: parestesias en la mano derecha. **(D)** y **(E)** Imagen intraoperatoria después de la resección del tumor. La estimulación eléctrica intraoperatoria de la sustancia blanca dio los siguientes resultados: Rojo-8, 10 y 11: contracción en cuádriceps derecho, Rojo-9 = flexión de codo derecho, Rojo-12 = flexión dorsal en pie derecho.

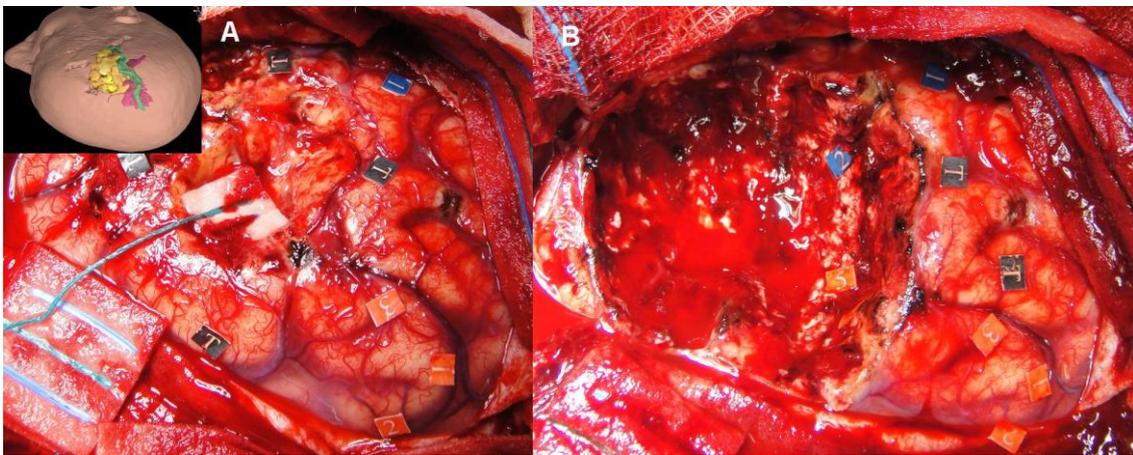


Figura 16. Imágenes de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un glioma de bajo grado frontal derecho operado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se trata de una paciente de 43 años que fue diagnosticada de un oligodendroglioma de bajo grado en el año 2000, fue intervenida en el año 2001 y reintervenida en el 2008. El estudio de Resonancia Magnética evidenció una recidiva del tumor que infiltraba la parte posterior de la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral. **(A)** Imagen intraoperatoria antes de la resección del tumor. La estimulación eléctrica intraoperatoria cortical dio los siguientes resultados: rojo-1: contracción de dedos 2º, 3º, 4º y 5º en mano izquierda, rojo-2: movimiento hombro izquierdo, rojo-3 = contracción pulgar izquierdo, azul-1 = parestesias en la boca y en la lengua. Las etiquetas negras con la letra “T” representan la proyección superficial del tumor. **(B)** Imagen intraoperatoria después de la resección del tumor. La estimulación eléctrica intraoperatoria de la sustancia blanca dio los siguientes resultados: rojo-4 = contracción del pulgar izquierdo, rojo-5 = contracción de dedos 2º, 3º, 4º y 5º en mano izquierda, azul-2 = parestesias en la boca y en la lengua.

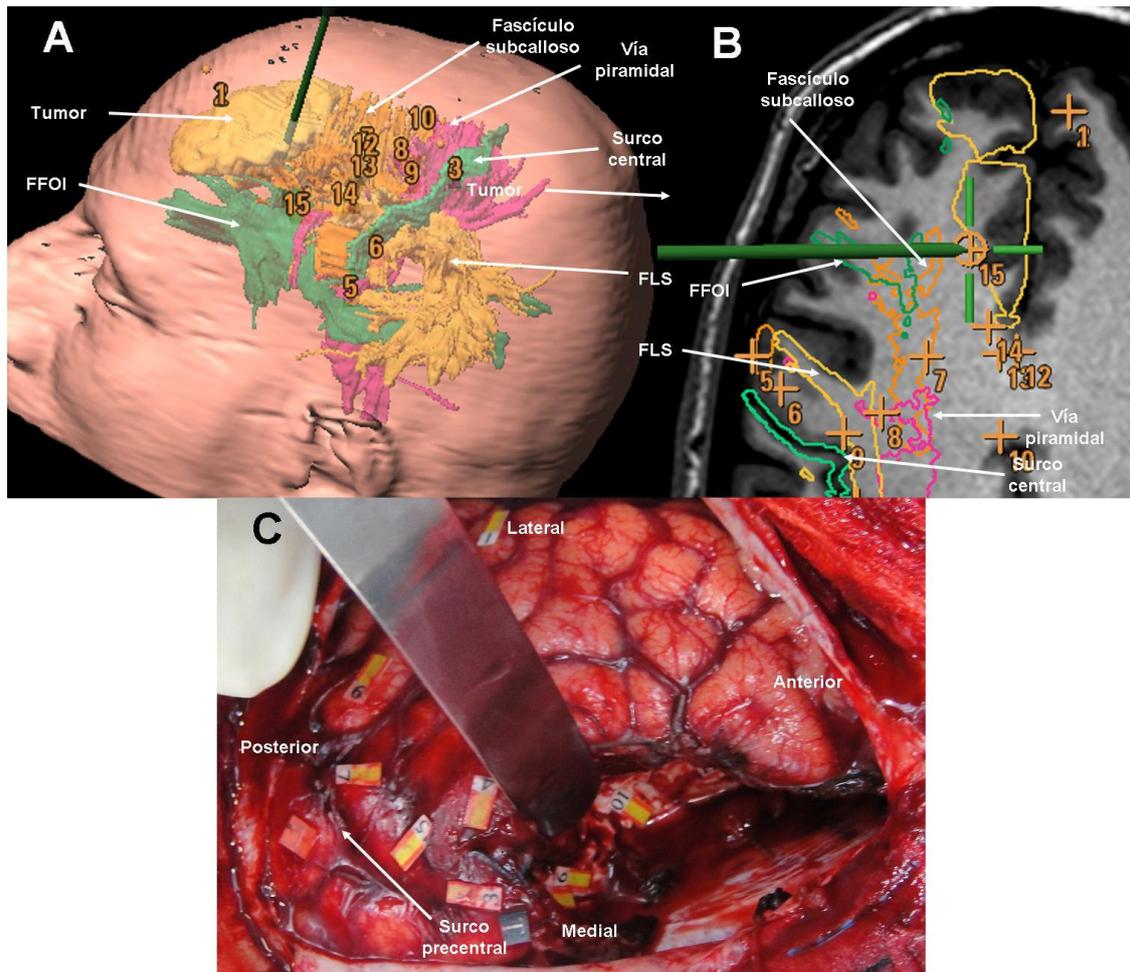


Figura 17. Imágenes de reconstrucción de tractografía de DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un glioma de bajo grado frontal izquierdo operado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se trata de un paciente varón de 40 años que fue diagnosticada de este tumor frontal izquierdo a raíz de una crisis epiléptica generalizada. El estudio de Resonancia Magnética evidenció un tumor que infiltraba la parte media de la circunvolución frontal superior y media en el lado izquierdo. **(A)** Reconstrucción de tractografía de los fascículos cercanos al tumor. Se observa cómo la parte posterior del tumor entra en contacto con el fascículo subcalloso de Muratoff y el fascículo fronto-occipital inferior (FFOI). FLS: fascículo longitudinal superior; FFOI: fascículo fronto-occipital inferior. **(B)** Imagen intraoperatoria de la neuro-navegación con tractografía por DTI. El punto marcado con el número 15, localizado en la parte posterior y lateral del tumor, corresponde con la etiqueta número 10 de la figura C. La estimulación eléctrica intraoperatoria de este punto producía anomia en la pared lateral de la cavidad quirúrgica. Este punto de la cavidad quirúrgica está en relación con las fibras del fascículo subcalloso y FFOI. **(C)** Imagen intraoperatoria después de la resección del tumor. La estimulación

eléctrica intraoperatoria cortical dio los siguientes resultados: Bandera con el número 1: bloqueo del lenguaje en la corteza premotora lateral ventral, bandera-3, 4 y 5: anomia en la parte posterior de la circunvolución frontal superior y media, bandera-6 y 7 = bloqueo del lenguaje en la corteza premotora lateral dorsal. Rojo-1 = Flexión en dedos de la mano derecha. La estimulación eléctrica intraoperatoria de la sustancia blanca dio los siguientes resultados: Bandera-8 y 9 = bloqueo del lenguaje en el fascículo subcalloso de Muratoff y bandera-10 = anomia en la pared lateral de la cavidad quirúrgica, en relación con fibras del FFOI y del fascículo subcalloso de Muratoff.

Figura 18. Reconstrucción de tractografía de la vía piramidal y el fascículo longitudinal superior combinado con la estimulación eléctrica intraoperatoria. En este trabajo se realizó una correlación anatómico-funcional entre la tractografía y la estimulación eléctrica intraoperatoria. Con la letra “A” se marcan las regiones que inducen anomia al ser estimuladas, con la letra “M” movimiento en la cara, y con la letra “S” bloqueo del lenguaje. Esta imagen ha sido obtenida de (Henry et al. 2004).

2. Planteamiento del problema e hipótesis del estudio

En los últimos 20 años se han conseguido significativos progresos en nuestro conocimiento de la anatomía funcional cerebral, fundamentalmente debidos a los importantes avances en las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética funcional (RMf) y la magnetoencefalografía (MEG) (Meyer et al. 2003; Schreckenberger et al. 2001; Hirsch et al. 2000; Bogomolny et al. 2004; Vlieger et al. 2004; Schiffbauer et al. 2003; Martino et al. 2011d). Sin embargo, el estudio de la anatomía subcortical ha recibido menos atención, por lo que nuestro conocimiento actual de esta compleja anatomía es muy limitado (Demonet et al. 2005; Price 2000; Pulvermuller 2002; Duffau 2008; Duffau et al. 2008c). Esto hecho queda reflejado por las importantes controversias encontradas en la literatura respecto a las definiciones, trayecto y terminaciones corticales de la mayoría de tractos asociativos: FLS, FFOI, FLI, fascículo longitudinal medio, fascículo subcalloso de Muratoff, fascículo occipital vertical y FU (Catani et al. 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Lawes et al. 2008; Gharabaghi et al. 2009; Makris et al. 2005; Rilling et al. 2008; Bernal and Ardila 2009; Barrick et al. 2007; Henry et al. 2004; Ture et al. 1997; Ture et al. 1999; Ture et al. 2000; Catani and Thiebaut de 2008; Thiebaut de et al. 2011).

Este “gap” en el conocimiento se explica por las limitaciones inherentes a las técnicas de estudio de la anatomía subcortical cerebral: (i) La **tractografía por DTI** permite visualizar de forma no invasiva en los sujetos vivos los tractos de la sustancia blanca (Catani et al. 2005; Le et al. 2001; Jones et al. 1999; Basser et al. 2000; Mori and van Zijl 2002; Hagmann et al. 2003; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003). Sin embargo, esta técnica tiene importantes limitaciones, fundamentalmente, la imposibilidad para seguir las fibras terminales de los tractos de sustancia blanca y la imposibilidad de validar los hallazgos de la tractografía mediante otras técnicas de

estudio anatómico (Pierpaoli et al. 2001; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003; Schmahmann et al. 2007). Estas limitaciones se hacen especialmente relevantes en regiones del cerebro donde el conocimiento anatómico es limitado o hay resultados contradictorios. (ii) **Las técnicas histológicas** de estudio de la anatomía subcortical, como la autorradiografía o la inducción transgénica de la síntesis de una proteína marcada, permiten estudiar con detalle la conectividad cerebral en animales de experimentación. Sin embargo, su metodología las convierte en una técnica inviable para estudiar la anatomía subcortical en humanos. (Pierpaoli et al. 2001; Schmahmann et al. 2007; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003; Rye 1999; Haber 1988; Axer et al. 2000; Ciccarelli et al. 2008). (iii) La **disección de fibras** es una buena alternativa para estudiar la anatomía de la sustancia blanca en humanos, ya que representa un modelo anatómico en el que se puede estudiar de forma directa la anatomía de las conexiones (Klingler 1935; Klingler and Gloor 1960; Ludwing and Klingler 1956). Sin embargo, la disección de fibras clásica requiere extirpar la corteza cerebral y la sustancia blanca superficial para aislar los tractos asociativos profundos (Peuskens et al. 2004; Klingler 1935; Klingler and Gloor 1960; Choi et al. 2006; Sincoff et al. 2004; Ture et al. 1997; Ture et al. 1999; Lawes et al. 2008; Glasser and Rilling 2008; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Fernandez-Miranda et al. 2008b; Ludwing and Klingler 1956; Ture et al. 2000). Por este motivo, con la disección de fibras clásica no es posible analizar de forma precisa las relaciones tridimensionales de los fascículos y determinar las terminaciones corticales.

En el presente trabajo, se describe una modificación de la disección de fibras clásica, en la cual durante la disección se extirpa la menor cantidad posible de tejido cerebral para así preservar las relaciones tridimensionales y las conexiones corticales de los fascículos hasta el final de la disección. Hemos llamado a esta técnica “disección de

fibras con preservación cortical” para hacer hincapié en el hecho de que, al contrario que la disección de fibras clásica, la corteza cerebral es preservada durante todas las etapas de la disección. De esta forma, la disección de fibras con preservación cortical conseguiría superar las limitaciones inherentes a la disección de fibras clásica.

La hipótesis de este estudio es que la disección de fibras con preservación cortical permite analizar de forma precisa el trayecto, relaciones tridimensionales y terminaciones corticales de los siguientes fascículos asociativos: FLS, FLI, FFOI y FU.

3. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es analizar mediante disección de fibras con preservación cortical las relaciones tridimensionales y las terminaciones corticales de los siguientes fascículos asociativos: FLS, FLI, FFOI y FU.

El objetivo secundario es comparar las diferencias entre ambos hemisferios (derecho vs. izquierdo) dentro de un mismo cerebro, en cuanto a la existencia o no de los mencionados fascículos, grosor de los mismos y distancia (en milímetros) a determinadas marcas anatómicas (limen de la ínsula, punta del asta temporal del ventrículo lateral, polo temporal, etc.).

4. Material y métodos

4.1 Técnica de disección de fibras con preservación cortical

El primer paso para la disección fue obtener 15 especímenes de autopsias frescas (con edad media de 69 años y edades comprendidas entre 65 y 84 años). Posteriormente, los cuerpos fueron fijados con una solución de formalina al 10% durante un mínimo de 40 días (Fig. 19). Después se extirparon los cerebros del cráneo, para lo cual se realizó un corte sagital en la línea media de la cabeza lo que permite abrir el cráneo de forma fácil y sin dañar los dos hemisferios. Después se extirpa la piamadre, aracnoides y estructuras vasculares que rodean al cerebro (Fig. 20). Los cerebros fueron congelados a -15°C por un mínimo de 15 días. La cristalización del agua inducida por la congelación destruye la estructura de la sustancia gris (con un alto contenido en agua), lo que permite extirpar la corteza cerebral. La congelación también abre los espacios entre las fibras de sustancia blanca, lo que facilita la disección de los tractos.

Antes de empezar la disección, se estudió con detalle la anatomía superficial de los surcos y circunvoluciones. En la primera fase de la disección se utilizó una espátula de madera para extirpar la corteza del interior de los surcos, preservando la corteza de la superficie de la convexidad cerebral (Fig. 21). Este es un paso fundamental para la disección, porque preserva los troncos de las circunvoluciones, lo que abre espacio para diseccionar la sustancia blanca, pero al mismo tiempo preserva las marcas anatómicas corticales hasta el final de la disección. Después, se cortó el tronco de las circunvoluciones temporal superior, media e inferior, abriendo los espacios entre las fibras que componen estas circunvoluciones. En este punto, es importante evitar cortar los axones, utilizando una disección roma en vez de cortante, esto reduce el riesgo de crear falsos tractos. Las únicas fibras cortadas durante la disección fueron las fibras en

U (también llamadas fibras arcuatas), que conectan circunvoluciones adyacentes. Pueden producirse errores en la disección o daño de estructuras de interés cuando la extirpación de la corteza del interior de los surcos es insuficiente, al forzar la disección en una orientación que no sigue los planos naturales de los axones, o al disecar áreas con importante intersección de fibras. Por este motivo, para obtener buenos resultados, es importante una disección meticulosa, y muchas horas de práctica. Se utilizó el “Atlas of the Cerebral Sulci” de Ono (Ono et al. 1990) para identificar y definir las conexiones corticales de los tractos.

Debido al pequeño tamaño de las fibras y a su fragilidad, es necesario utilizar gafas de aumento (x 3.2) durante toda la disección. En las primeras etapas de la disección se utilizó una espátula de madera, una vez identificadas las fibras de un tracto, la disección se realizó con disectores metálicos con puntas de diferentes tamaños (Fig. 22). Entre disección y disección los cerebros se guardaron a temperatura ambiente en una solución de formalina al 4%. Si el intervalo entre las disecciones fue mayor de una semana los cerebros se congelaron en agua y después se descongelaron para una nueva disección. Estos ciclos de congelación y descongelación no pueden repetirse más de 6-7 veces, porque la calidad del tejido cerebral se deteriora.



Figura 19. Cabezas fijadas con formalina. Utilizando una sierra se realizó un corte sagital en las cabezas pasando por la línea media, esto permite abrir el cráneo sin dañar los 2 hemisferios.

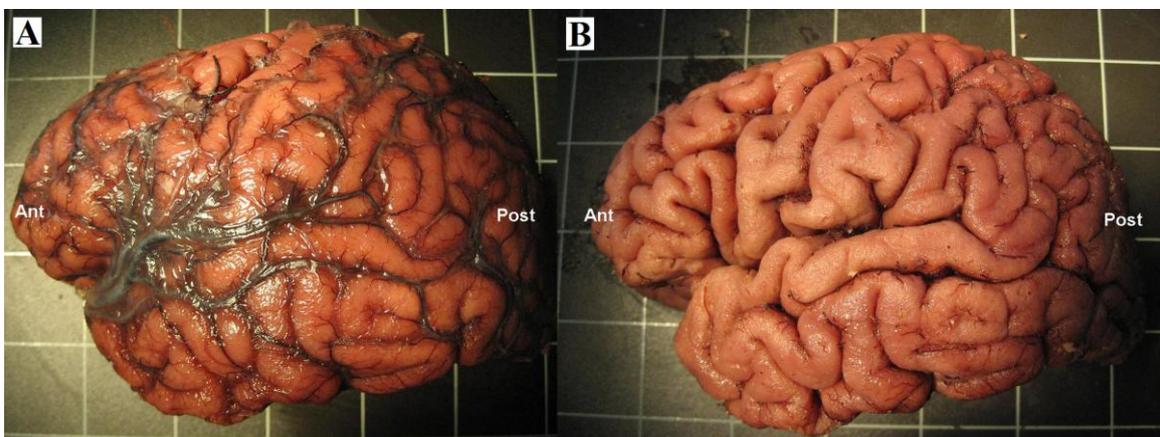


Figura 20. Preparación de los cerebros para la disección. **(A)** Hemisferio izquierdo una vez extirpado del cráneo. La piamadre y la aracnoides recubren la corteza. **(B)** Superficie lateral del mismo hemisferio una vez extirpadas la piamadre y la aracnoides.

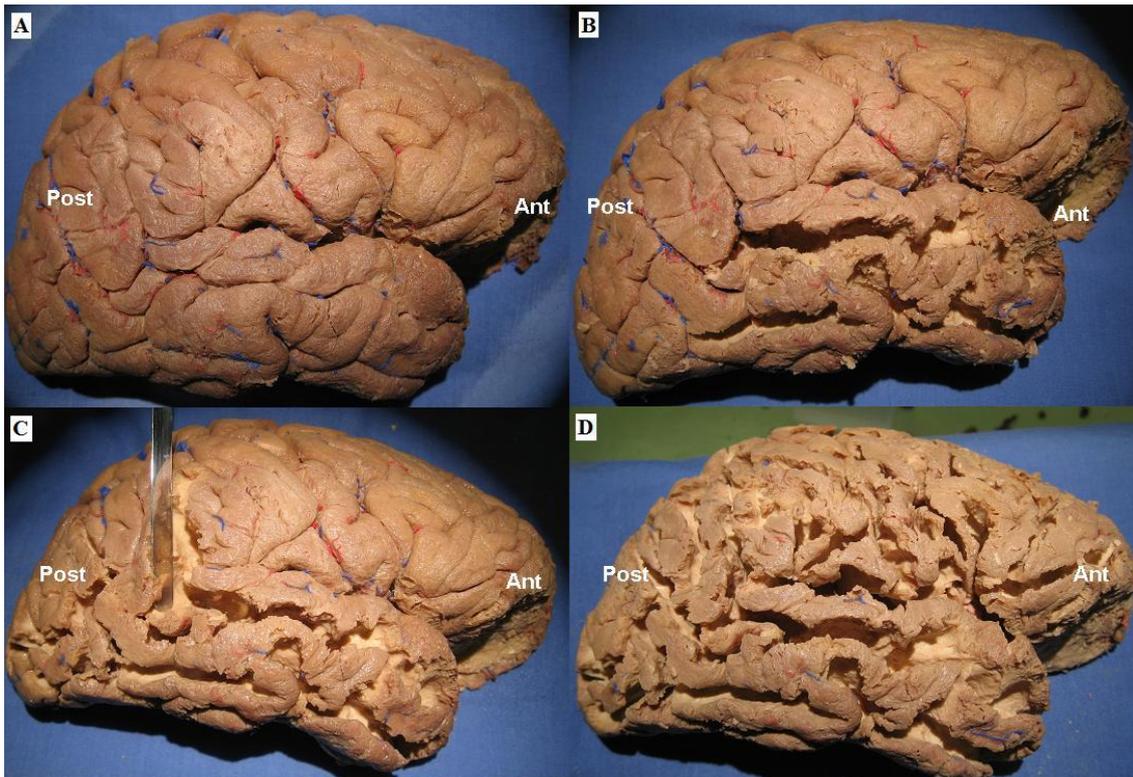


Figura 21. Preparación de los hemisferios para la disección. (A) Hemisferio derecho tras haber extirpado la piamadre y aracnoides. (B), (C) y (D) Extirpación de la corteza del interior de los surcos. En este punto, es importante remarcar que la corteza de la convexidad de las circunvoluciones no se extirpa, para así preservar las marcas anatómicas hasta el final de la disección.

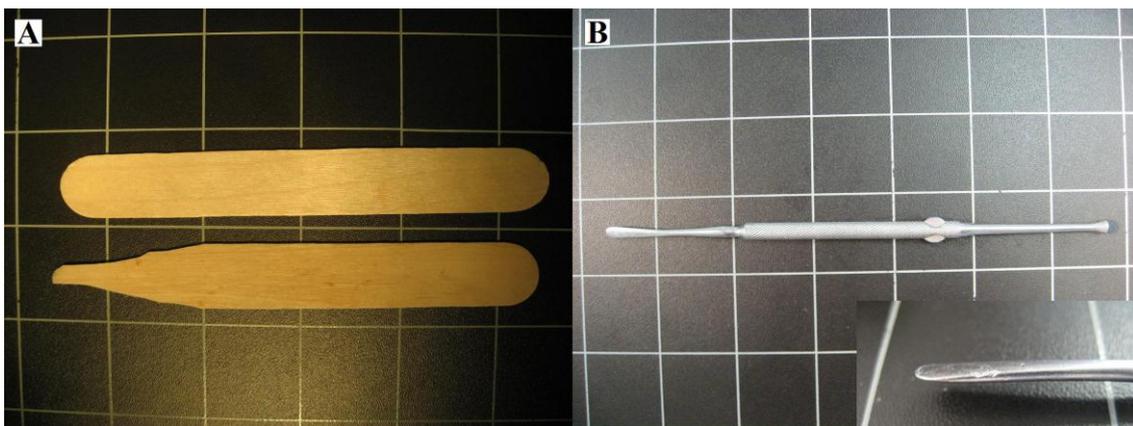


Figura 22. Instrumentos usados para la disección. (A) Espátulas de madera utilizadas para las etapas iniciales de la disección, para extirpar la corteza del interior de los surcos. (B) Disector metálico con punta roma utilizado para diseccionar los tractos de sustancia blanca.

4.2 Tractografía por tensor de difusión (DTI)

Se estudiaron 4 voluntarios sanos (de 23, 30, 31 y 52 años de edad) con un escáner de RM de 3.0 Teslas (Achieva 3.0T; Philips Healthcare, Best, the Netherlands) con un coil craneal de ocho canales. La tractografía por DTI se llevó a cabo con una secuencia de shot único, multicorte, con spin echo-echo planar con los siguientes atributos: difusión de la sensibilización, 1300 s/mm²; TR, 9577 ms; TE, 77 ms; tamaño del voxel 2 mm; sin gap entre los cortes; matriz, 224 x 224. Se obtuvieron sesenta y cuatro direcciones del gradiente de difusión. Se utilizó un software de tractografía (Philips Healthcare) para analizar el tensor de difusión y las imágenes anatómicas de RM.

Se aplicó un abordaje de múltiples regiones de interés (ROI), en el cual el algoritmo de tractografía se inició en regiones seleccionadas por el usuario. Las proyecciones axonales fueron rastreados en direcciones anterógrada y retrógrada de acuerdo con la dirección del principal vector en cada voxel de la región de interés. Se terminó el seguimiento cuando el valor de anisotropía fraccional fue inferior a 0,18. Las conexiones corticales de las vías se infirieron de la ubicación y orientación de la mayoría de las fibras terminales corticales (Petrides and Pandya 2009; Catani et al. 2003).

4.3 Análisis estadístico

Se calcularon distribuciones de frecuencias y estadísticas globales para todas las variables, los valores se expresaron como medias y rangos. Se procedió al estudio de la distribución de cada una de las variables por medio del test de Kolmogorov- Smirnov, que se confirmó por medio de las gráficas P-P y Q-Q. Se observó que la mayoría no

seguían una distribución normal y, dado que el número de hemisferios fue reducido ($n = 30$), se emplearon pruebas no paramétricas para realizar las comparaciones. Para determinar la asociación entre la variable independiente (hemisferio derecho vs. hemisferio izquierdo) y variables cuantitativas, se empleó el test de la U de Mann-Whitney. La asociación entre la variable independiente binaria (hemisferio derecho vs. hemisferio izquierdo) y las variables cualitativas se determinó utilizando el test exacto de Fisher. En todos los casos se aceptó un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0.

5. Resultados

5.1 Primer artículo: Disección de fibras con preservación cortical

Cortex-sparing fiber dissection: an improved method for the study of white matter anatomy in the human brain (Disección de fibras con preservación cortical: un nuevo método para el estudio de la anatomía de la sustancia blanca en humanos)

Martino Juan, De Witt Hamer Philip C, Vergani Francesco, Brogna Christian, Marco de Lucas Enrique, Vázquez-Barquero Alfonso, García-Porrero Juan A, Duffau Hugues

Journal of Anatomy. 2011 doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01414

Factor de impacto de la revista “*Journal of Anatomy*” en 2010: 2,134

5.1.1 Resumen en castellano del primer artículo

La disección de fibras clásica permite aislar los fascículos cerebrales profundos mediante la extirpación de la corteza y sustancia blanca superficial. En este trabajo se presenta una modificación de esta técnica de disección cerebral que hemos llamado “Disección de fibras con preservación cortical”, puesto que se disecciona el fascículo preservando la corteza y la sustancia blanca superficial. En este trabajo se diseccionaron 30 hemisferios cerebrales (15 derechos y 15 izquierdos) utilizando la técnica de disección de fibras con preservación cortical. Por otro lado se estudiaron dos hemisferios mediante tractografía por DTI. Se estudió la anatomía de los siguientes fascículos asociativos: FLS, FFOI, FLI y FU. Se identificaron dos porciones del FLS: a) porción indirecta y superficial formada por un segmento horizontal y vertical, y b) porción directa y profunda o fascículo arcuato. El FFOI atraviesa la ínsula, istmo temporal y stratum sagittale, y conecta el opérculo frontal con la corteza occipital, parietal y

temporal basal. El FU atraviesa el límen insulae y conecta las circunvoluciones orbito-frontales con el lóbulo temporal anterior. El FLI conecta la circunvolución fusiforme con el lóbulo occipital. Estos resultados demuestran que la técnica de disección de fibras con preservación cortical permite estudiar en detalle la anatomía tridimensional de los tractos cerebrales y analizar las terminaciones corticales de estos fascículos. Por tanto, esta técnica es un instrumento importante para el entrenamiento neuroquirúrgico y para la investigación en neuroanatomía.

5.1.2 Resumen en inglés del primer artículo

Classical fiber dissection of post mortem human brains enables us to isolate a fiber tract by removing the cortex and overlying white matter. In the current work, a modification of the dissection methodology is presented that preserves the cortex and the relationships within the brain during all stages of dissection, i.e. ‘cortex-sparing fiber dissection’. Thirty post mortem human hemispheres (15 right side and 15 left side) were dissected using cortex-sparing fiber dissection. Magnetic resonance imaging study of a healthy brain was analyzed using diffusion tensor imaging (DTI)-based tractography software. DTI fiber tract reconstructions were compared with cortex-sparing fiber dissection results. The fibers of the superior longitudinal fasciculus (SLF), inferior frontooccipital fasciculus (IFOF), inferior longitudinal fasciculus (ILF) and uncinate fasciculus (UF) were isolated so as to enable identification of their cortical terminations. Two segments of the SLF were identified: first, an indirect and superficial component composed of a horizontal and vertical segment; and second, a direct and deep component or arcuate fasciculus. The IFOF runs within the insula, temporal stem and sagittal stratum, and connects the frontal operculum with the occipital, parietal and temporo-basal cortex. The UF crosses the limen insulae and connects the orbito-frontal

gyri with the anterior temporal lobe. Finally, a portion of the ILF was isolated connecting the fusiform gyrus with the occipital gyri. These results indicate that cortex-sparing fiber dissection facilitates study of the 3D anatomy of human brain tracts, enabling the tracing of fibers to their terminations in the cortex. Consequently, it is an important tool for neurosurgical training and neuroanatomical research.

5.1.3 Separata del primer artículo

(Ver anexo 9.4)

En este trabajo se estudia la anatomía del FLS y del FFOI que serán descritos en detalle en los puntos 5.2, 5.3 y 5.4. Además se analiza la anatomía de otros dos fascículos asociativos: FLI y FU.

5.1.4 Fascículo longitudinal inferior

Se identificaron 2 porciones del FLI: (i) una porción superficial formada por fibras cortas en “U” que conectan la circunvolución temporal inferior con la circunvolución occipital inferior, y (ii) una porción profunda constituida por fibras largas formada a su vez por dos porciones (Fig. 23): 1) fibras que conectan la parte anterior de la circunvolución temporal inferior con la parte posterior de la circunvolución temporal inferior y la parte anterior del córtex occipital de convexidad (parte anterior de la segunda y tercera circunvolución occipital). 2) Fibras que conectan la circunvolución fusiforme con el córtex occipital de convexidad. En todos los hemisferios se identificaron fibras del fascículo arcuato que se cruzan con las fibras más posteriores de la porción profunda del FLI.

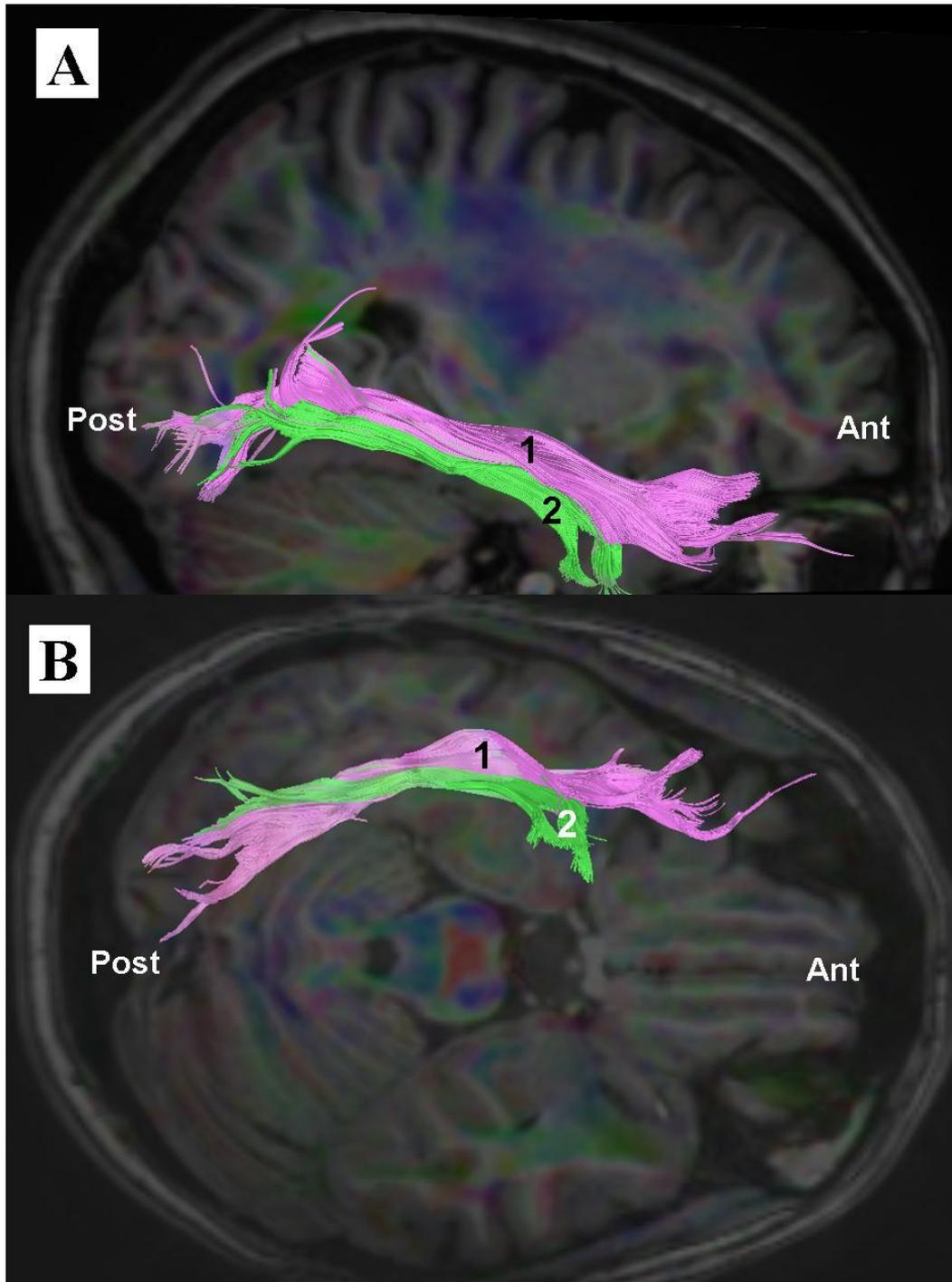


Figura 23. Reconstrucción de tractografía por DTI de la porción profunda del fascículo longitudinal inferior (FLI) en un hemisferio derecho. **(A)** Visión desde la cara lateral del hemisferio. **(B)** Visión desde la cara inferior del hemisferio. El FLI conecta la región del polo temporal con el lóbulo occipital (1). Hay además fibras del FLI que conectan la base temporal (circunvolución fusiforme) con la corteza occipital de convexidad. Ant = anterior; Post = posterior.

5.1.5 Fascículo uncinado

El FU atraviesa la cápsula extrema en la región anterior e inferior de la ínsula. En esta región el FU y el FFOI se estrechan y el FFOI está localizado dorsal y posterior al FU. Desde esta región el FU se proyecta hacia el lóbulo frontal y temporal (Fig. 24). A nivel del lóbulo temporal, el FU atraviesa el tercio anterior del istmo temporal, pasando por la región del limen de la ínsula y región adyacente del surco limitante inferior de la ínsula. En el lóbulo temporal se conecta con el polo temporal y con la parte anterior de la circunvolución temporal superior y media. A nivel del lóbulo frontal el FU atraviesa la porción anterior del istmo frontal para terminar en la corteza órbito-frontal medial y lateral.

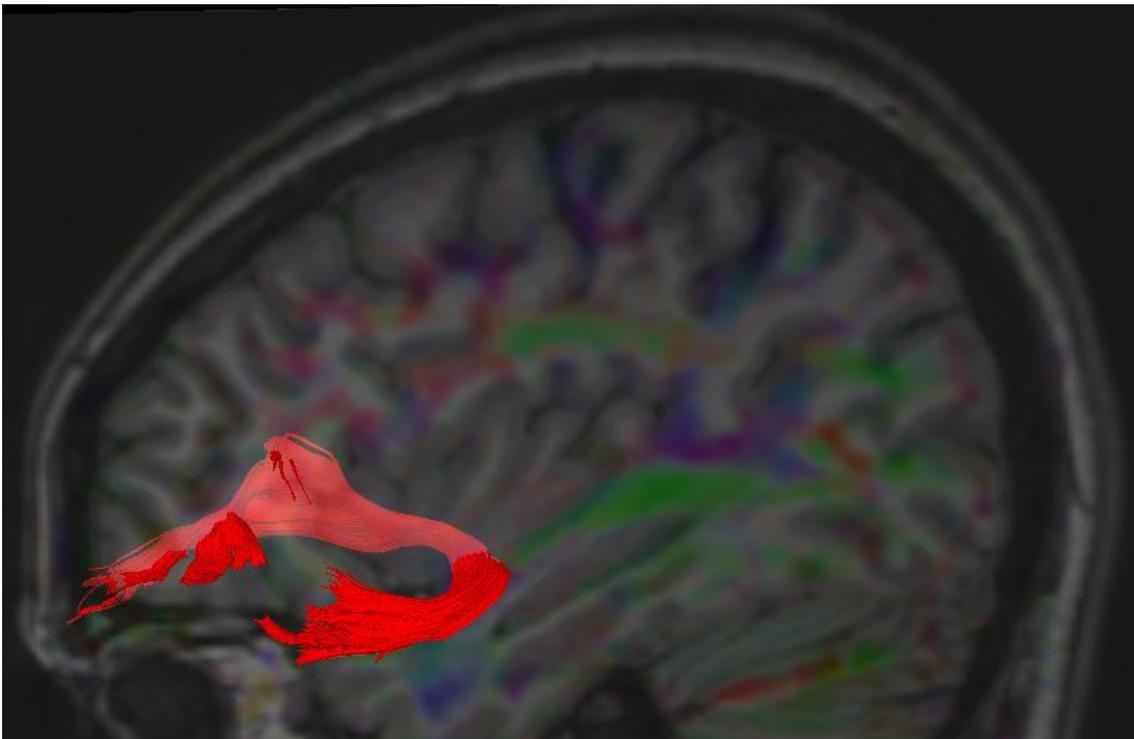


Figura 24. Reconstrucción de tractografía por DTI del fascículo uncinado en un hemisferio izquierdo.

5.2 Segundo artículo: estudio anatómico del istmo del lóbulo temporal

New insights into the anatomic dissection of the temporal stem with special emphasis on the inferior fronto-occipital fasciculus: implications in surgical approach to left mesiotemporal and temporoinsular structures (Disección anatómica del istmo temporal y del fascículo fronto-occipital inferior: implicaciones para el abordaje quirúrgico a la región temporo-mesial y temporo-insular izquierda)

Martino Juan, Vergani Francesco, Gil Robles Santiago, Duffau Hugues.

Neurosurgery. 2010 Mar;66(3 Suppl Operative):4-12

Factor de impacto de la revista “Neurosurgery” en 2010: 3,007

Reproducción autorizada por Wolters Kluwer y Lippincott Williams & Wilkins.(Ver anexo 9.4)

5.2.1 Resumen en castellano del segundo artículo

Objetivo. Analizar las relaciones tridimensionales del FFOI en el istmo temporal mediante disección de fibras con preservación cortical y estudiar la aplicación de esta anatomía para los abordajes quirúrgicos a la región temporal e insular.

Métodos. Se disecaron diez hemisferios cerebrales (cinco derechos y cinco izquierdos) mediante la técnica de disección de fibras con preservación cortical. Se analizaron las relaciones tridimensionales del FFOI con diferentes marcas anatómicas en el istmo temporal, ínsula, y lóbulo temporal.

Resultados. A nivel del surco limitante inferior de la ínsula la distancia media entre el limen de la ínsula y el borde anterior del FFOI fue de 10,9 mm (rango de 8 a 15 mm). Por tanto, el FU atraviesa el tercio anterior del istmo temporal y el FFOI los dos tercios posteriores. La distancia media supero-inferior entre el FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula fue de 3,8 mm. Las radiaciones auditivas y las fibras claustró-

operculares e ínsulo-operculares de la cápsula extrema y externa atraviesan el istmo temporal por encima del FFOI, mientras que las radiaciones ópticas pasan por debajo de este fascículo.

Conclusiones. En el abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales en el hemisferio dominante, una incisión hasta 8 mm por detrás del límen insulae en el surco limitante inferior de la ínsula tiene menos riesgo de dañar el FFOI que las incisiones más posteriores. En el abordaje temporal transopercular a los gliomas temporo-insulares en el hemisferio izquierdo, el FFOI es el límite funcional profundo de la resección dentro del istmo temporal.

5.2.2 Resumen en inglés del segundo artículo

Objective. To analyze the 3-dimensional relationships of the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) within the temporal stem using anatomic dissection and to study the surgical application.

Methods. Ten post-mortem human hemispheres (5 right, 5 left) were dissected using the Klingler fiber dissection technique. The 3-dimensional relationships of the IFOF with different landmarks of the temporal stem, insula, and temporal lobe were analyzed and measured.

Results. An average distance of 10.9 mm (range, 8–15 mm) was observed between the limen insulae and the anterior edge of the IFOF under the inferior limiting sulcus of the insula. This anterior one-third of the temporal stem is crossed by the uncinate fasciculus. The IFOF crosses the posterior two-thirds of the temporal stem, in the space between the posterior limit of the uncinate fasciculus and the lateral geniculate body. The average superoinferior distance between the IFOF and the inferior limiting sulcus was 3.8 mm. The auditory radiations and the claustrum-opercular and insulo-opercular

fibers of the external and extreme capsules pass through the temporal stem above the IFOF, whereas the optic radiations pass below.

Conclusions. In the transsylvian approach to the mesiotemporal structures in the left dominant hemisphere, an incision within the posterior 8 mm from the limen insulae is less likely to damage the IFOF than more posterior incisions along the inferior limiting sulcus. In the temporal transopercular approach to left temporo-insular gliomas, the IFOF constitutes the deep functional limit of the resection within the temporal stem.

5.2.3 Separata del segundo artículo

(Ver anexo 9.4)

5.2.4 Disección del istmo temporal

Una vez extirpada la corteza de la superficie interior de los opérculos queda expuesta la superficie de la ínsula (Fig. 25). La ínsula tiene una forma triangular. El apex insular, que es la región más prominente de la convexidad insular, se dirige hacia delante y hacia abajo, en dirección hacia el limen insulae. El surco central de la ínsula separa las circunvoluciones cortas anteriores y las circunvoluciones largas posteriores. Los surcos limitantes anterior, superior y posterior de la ínsula separan la corteza insular de los opérculos fronto-orbitario, fronto-parietal y temporal, respectivamente. La extirpación de la corteza insular ventral y anterior expone la cápsula extrema (Fig. 25). A nivel de la porción ventral de la cápsula extrema se identifican el FFOI y el FU. En esta región ambos fascículos están adelgazados, y el FFOI está localizado a nivel dorsal y posterior respecto al FU (Fig. 25). Durante la disección se preservan la corteza

anterior del limen insulae y la corteza insular postero-superior, esto facilita el estudio de las relaciones anatómicas de los fascículos que cruzan la ínsula (Fig. 25).

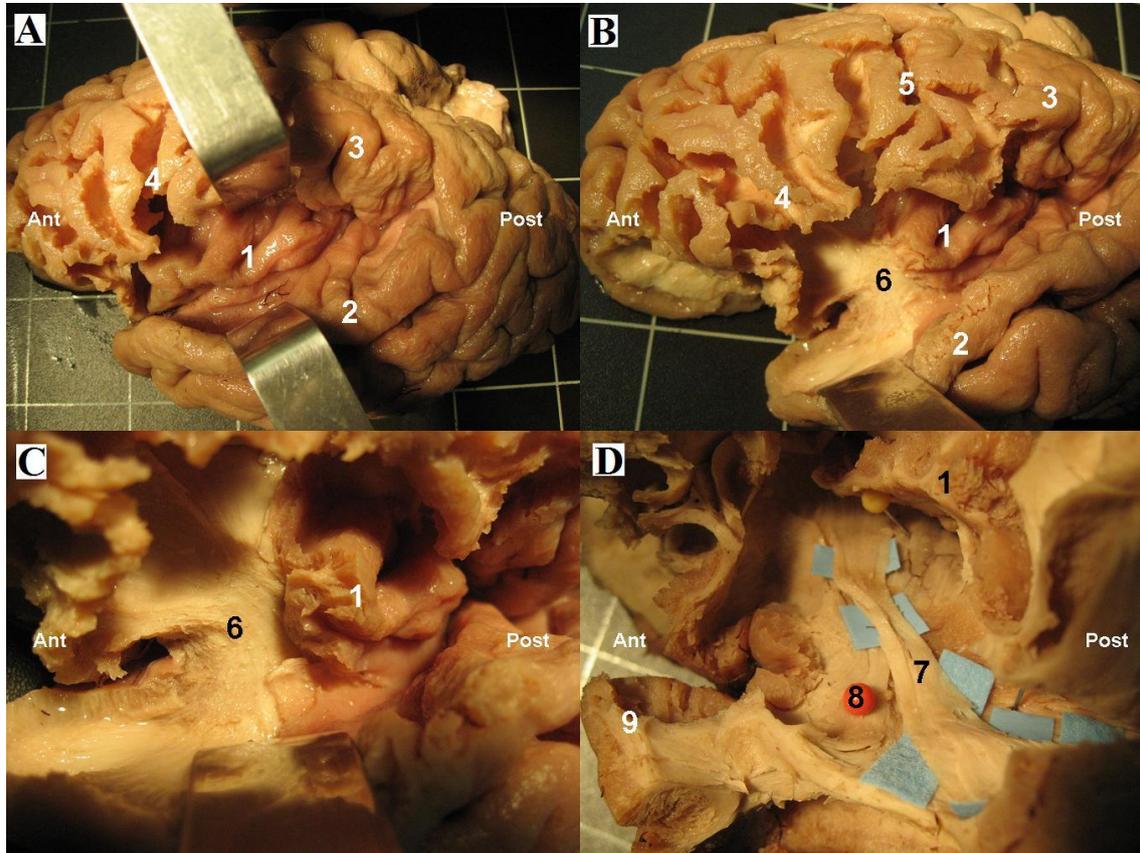


Figura 25. Disección de fibras con preservación cortical del fascículo uncinado (FU) y del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) en un hemisferio izquierdo. **(A)** Se ha extirpado la corteza del opérculo frontal, parietal y temporal, lo que permite movilizar los opérculos, exponiendo la corteza insular. **(B)** Se ha extirpado la corteza insular antero-inferior, exponiendo la cápsula externa y extrema. **(C)** Ampliación de la fotografía anterior. A nivel de la porción antero-inferior de la ínsula se observan las fibras del FU y del FFOI. **(D)** Disección de la porción antero-inferior de la ínsula, en esta región el FU y el FFOI están adelgazados, y el FFOI está localizado a nivel dorsal y posterior respecto al FU. A nivel del lóbulo temporal, el FU atraviesa el tercio anterior del istmo temporal, mientras que el FFOI atraviesa los dos tercios posteriores. 1 = lóbulo de la ínsula; 2 = circunvolución temporal superior; 3 = lóbulo parietal inferior; 4 = opérculo frontal; 5 = surco central; 6 = porción antero-inferior de la cápsula externa y extrema; 7 = FFOI; 8 = FU; 9 = polo temporal; Ant = anterior; Post = posterior.

La extirpación de las fibras en “U” de la cápsula extrema, que conectan la corteza insular y el claustrum con el opérculo frontal, expone la terminación anterior del FFOI y del FU en el opérculo frontal. En la porción antero-inferior de la cápsula extrema y externa, el FFOI y el FU tienen una orientación posterior e inferior, después atraviesan el istmo temporal. A este nivel, ambos fascículos están aplanados. El FU atraviesa el tercio anterior del istmo temporal, en la región del limen insulae y unos milímetros del surco limitante inferior de la ínsula (Figs. 27 y 29). El FFOI atraviesa los dos tercios posteriores del istmo temporal, en la región entre el límite posterior del FU y el cuerpo geniculado lateral (Figs. 27 y 29). En la parte lateral del istmo temporal, las fibras del FU curvan en una dirección anterior para conectarse con el polo temporal y la porción anterior de la circunvolución temporal superior y media. A nivel de la porción lateral del istmo temporal las fibras del FFOI curvan en dirección posterior, por encima del techo del asta temporal del ventrículo, con una ubicación superior y medial respecto a las radiaciones ópticas (Figs. 26, 27 y 28). Estos dos fascículos son fácilmente diferenciables a nivel del istmo temporal, ya que las fibras de ambos fascículos tienen una orientación diferente.

Una vez disecada la superficie superficial del FFOI y del FU, se separa los fascículos de las estructuras profundas. La disección comienza en la porción antero-inferior del lóbulo de la ínsula, después se continúa la disección hacia atrás, separando las fibras del FFOI y del FU del resto de componentes del istmo temporal (Figs. 26, 27 y 28). La disección de esta región evidenció que el FFOI y el FU atraviesan el istmo temporal en el mismo plano anatómico, por lo que separan las estructuras que atraviesan el istmo por encima y las que lo atraviesan por debajo. (i) Estructuras que pasan por encima del plano del FFOI-FU: las radiaciones auditivas y las fibras claustr-operculares e ínsulo-operculares de la cápsula externa y extrema. (ii) Estructuras que

pasan por debajo del plano del FFOI-FU: las radiaciones ópticas, la comisura anterior y el pedúnculo talámico inferior (Figs. 26, 27 y 28). Las fibras más dorsales y posteriores del FFOI no atraviesan el istmo temporal, sino que discurren por debajo de la ínsula, para llegar directamente al stratum sagitale en la cara lateral del atrio del ventrículo lateral (Fig. 28).

5.2.5 Distancias medidas en el istmo temporal

Se midieron las siguientes distancias a nivel del istmo temporal, a nivel del surco limitante inferior de la ínsula (Fig. 29 y Tabla 1): distancia antero-posterior entre el polo temporal y el borde anterior del FFOI (Media: 34.2 mm, Rango: 26-38 mm), distancia antero-posterior entre el limen insulae y el borde anterior del FFOI (Media: 10.9 mm, Rango: 8-15 mm), distancia antero-posterior entre el límite anterior del asta temporal del ventrículo y el borde anterior del FFOI (Media: 4.5 mm, Rango: 3-7 mm), distancia antero-posterior entre el limen insulae y el límite anterior del asta temporal del ventrículo (Media: 6.3 mm, Rango: 4-9 mm), distancia antero-posterior entre el polo temporal y el límite anterior del asta temporal del ventrículo (Media: 29.5, Rango: 22-35 mm), distancia supero-inferior entre la superficie inferior del FFOI y el techo del asta temporal (Media: 4.4 mm, Rango: 2-6 mm), distancia supero-inferior entre la superficie superior del FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula (Media: 3.8 mm, Rango: 3-6 mm), y la distancia supero-inferior entre el surco limitante inferior de la ínsula y el techo del asta temporal del ventrículo (Media: 8.2 mm, Rango: 6-12 mm). Esta última distancia es el grosor del istmo temporal.

Tabla 1. Distancias medidas a nivel del istmo temporal, a nivel del surco limitante inferior de la ínsula.

Lado	FFOI-Polo Temporal (mm)	FFOI-Punta asta temporal (mm)	FFOI-Limen (mm)	Limen-Punta asta temporal (mm)	Polo temporal-Punta asta temporal (mm)	FFOI-Techo del ventrículo (mm)	FFOI-SLI (mm)	SLI-Asta temporal (mm)
Izquierdo	36	7	15	8	29	4	3	7
Izquierdo	38	6	10	4	32	5	3	8
Izquierdo	32	4	8	4	28	5	4	9
Izquierdo	35	4	11	5	29	4	4	8
Izquierdo	38	5	13	9	34	6	6	12
Derecho	34	4	12	8	30	3	3	6
Derecho	35	4	10	6	31	2	4	6
Derecho	38	3	9	6	35	6	3	9
Derecho	30	4	9	5	26	6	5	11
Derecho	26	4	12	8	22	3	2	6
Media	34.2	4.5	10.9	6.3	29.5	4.4	3.8	8.2
Rango	26-38	3-7	8-15	4-9	22-35	2-6	3-6	6-12

FFOI = fascículo fronto-occipital inferior inferior; SLI = surco limitante inferior de la ínsula; Limen = limen insulae.

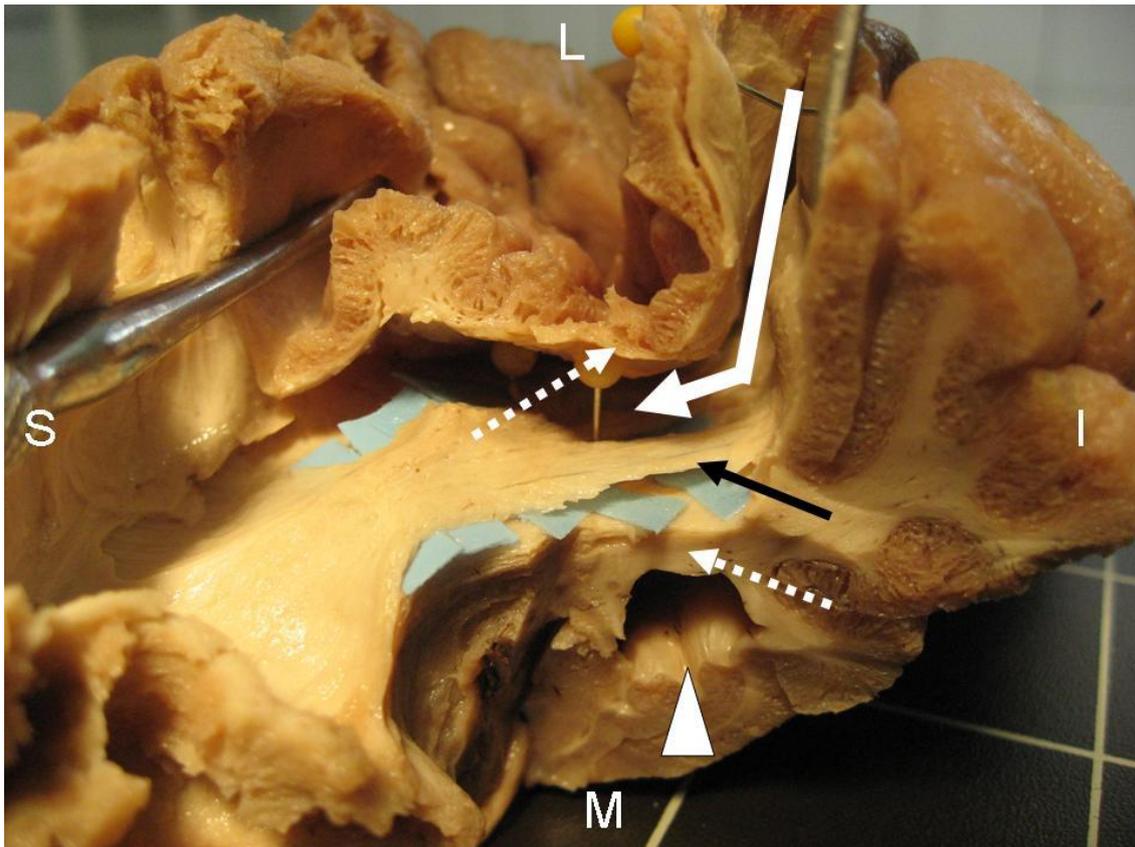


Figura 26. Disección del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) a nivel de la ínsula y del istmo temporal de un hemisferio izquierdo. Se ha realizado un corte coronal del lóbulo temporal 8 mm por detrás del limen insulae, se ha abierto el asta temporal del ventrículo lateral (cabeza de flecha). A nivel de la ínsula y del istmo temporal, se ha separado completamente el FFOI (flecha negra) del resto de las estructuras del istmo temporal. Se han colocado pequeños trozos de papel azul entre el FFOI y las estructuras profundas de la ínsula y del istmo temporal. El opérculo temporal, la porción dorsal de la ínsula, claustrum y la cápsula extrema y externa se han separado del FFOI y se han levantado hacia arriba. Las fibras claustro-operculares e insulo-operculares de la cápsula extrema y externa (flecha discontinua superior) son fibras en U que conectan el claustrum y la corteza insular con el opérculo temporal. Estas fibras atraviesan el istmo temporal por el estrecho espacio que existe entre la superficie superior del FFOI y FU, y el surco limitante inferior de la ínsula. En el abordaje temporal transopercular a los gliomas temporo-insulares en el hemisferio dominante, el FFOI constituye el límite funcional profundo de la resección a nivel del istmo temporal. Por tanto, en el abordaje quirúrgico a la ínsula se atraviesa el espacio entre la superficie superior del FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula (flecha curvada). En este abordaje, al preservarse a nivel del istmo temporal el FFOI se evita también lesionar las

radiaciones ópticas, porque estas fibras atraviesan el istmo temporal por debajo del FFOI (flecha discontinua inferior). L = lateral; M = medial; S = superior e I = inferior.

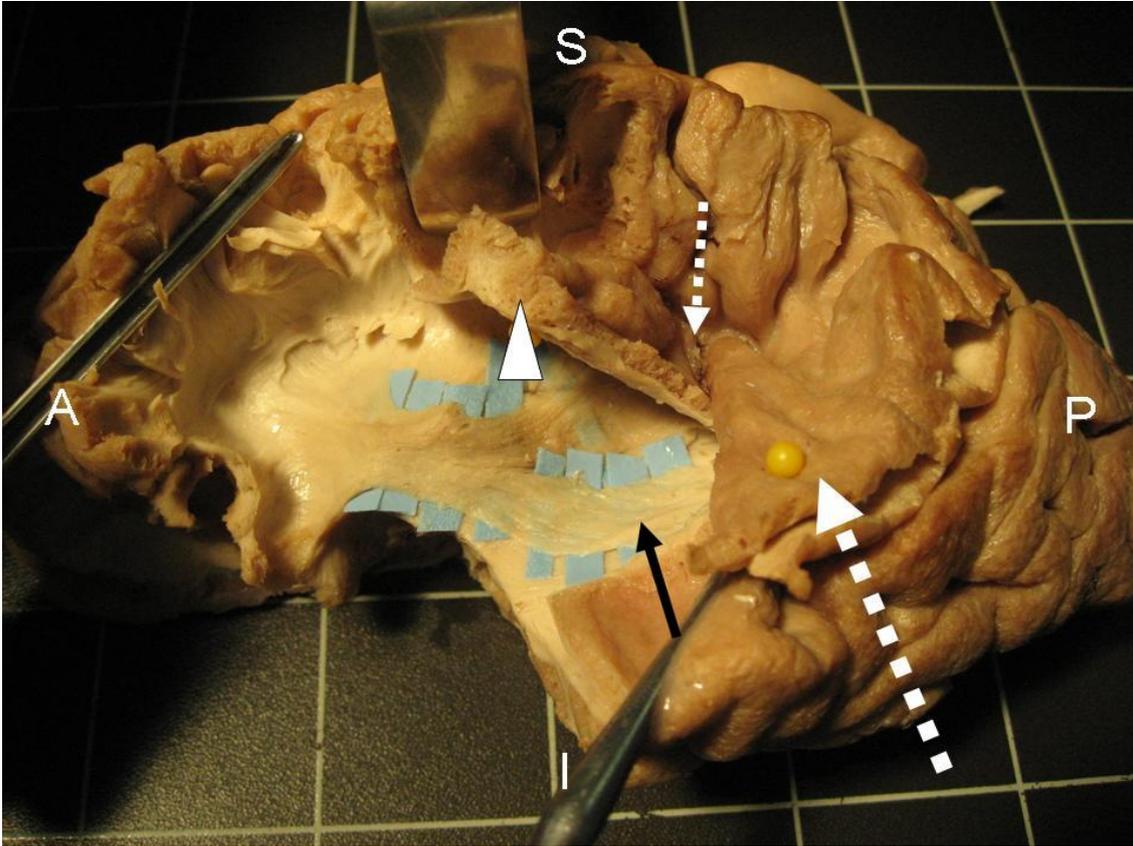


Figura 27. Disección del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) a nivel de la ínsula, istmo temporal y lóbulo temporal de un hemisferio izquierdo. Se ha realizado un corte coronal del lóbulo temporal 8 mm por detrás del limen insulae, el fascículo uncinado (FU) ha sido extirpado. Se ha extirpado el opérculo temporal anterior respecto a la circunvolución de Heschl (flecha discontinua grande). La circunvolución de Heschl en el opérculo temporal se dirige a nivel posterior y medial hacia la parte posterior de la ínsula; el punto más anterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona con el surco limitante inferior de la ínsula corresponde con el límite posterior del istmo temporal (flecha discontinua pequeña). La porción dorsal de la corteza insular, claustrum y cápsula externa y extrema (cabeza de flecha) se han levantado hacia arriba, exponiendo la porción insular y temporal del FFOI (flecha negra). Se han colocado pequeños trozos de papel azul entre el FFOI y las estructuras profundas, para así demostrar que las fibras del FFOI se han separado completamente de las estructuras adyacentes. El FFOI atraviesa los dos tercios posteriores del istmo temporal, superficial y medial respecto a las radiaciones ópticas. A = anterior; P = posterior; S = superior e I = inferior.

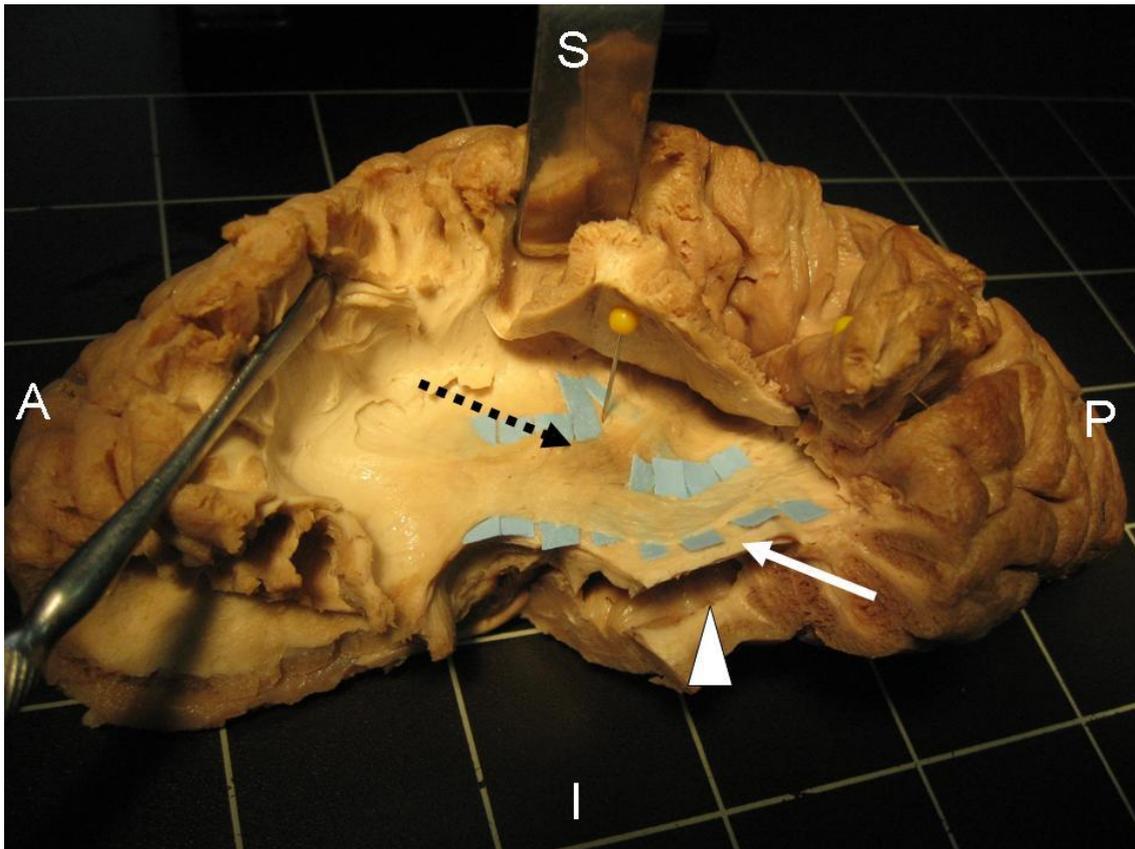


Figura 28. Disección del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) a nivel de la ínsula, istmo temporal y lóbulo temporal de un hemisferio izquierdo. Se ha realizado un corte coronal del lóbulo temporal 8 mm por detrás del limen insulae y se ha abierto la superficie lateral del asta temporal (cabeza de flecha). Se ha extirpado el opérculo temporal anterior a la circunvolución de Heschl. Las fibras más dorsales y posteriores del FFOI no atraviesan el istmo temporal, sino que pasan por debajo de la corteza insular para llegar al stratum sagittale en la superficie lateral del atrio del ventrículo lateral (flecha negra discontinua). Las fibras ventrales y anteriores del FFOI atraviesan los dos tercios anteriores del istmo temporal, superficial y medial a las radiaciones ópticas (flecha blanca). A = anterior; P = posterior; S = superior e I = inferior.

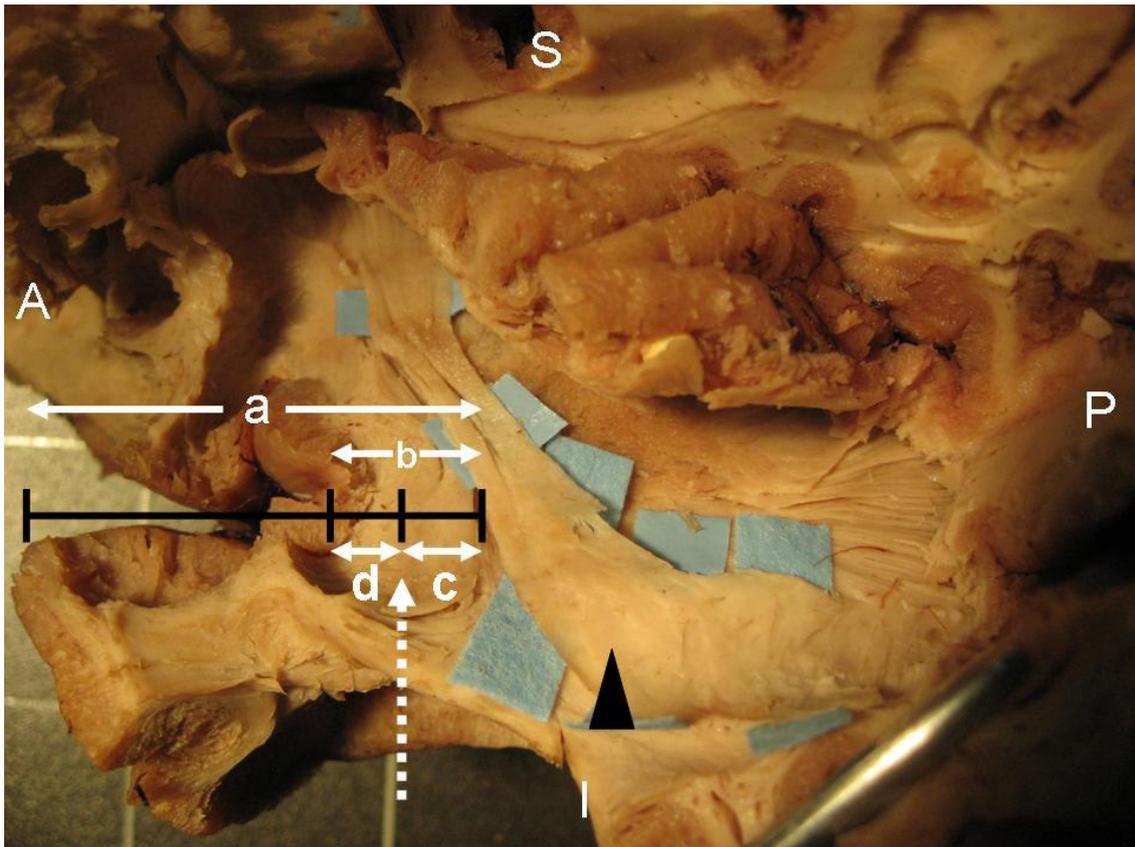


Figura 29. Disección del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) (punta de flecha negra) a nivel de la ínsula, istmo temporal y lóbulo temporal de un hemisferio izquierdo. La flecha discontinua representa la proyección superior de la punta del asta temporal a nivel del istmo temporal. Distancias medidas en el istmo temporal, a nivel del surco limitante inferior de la ínsula: (a) distancia antero-posterior entre el polo temporal y el borde anterior del FFOI. (b) Distancia antero-posterior entre el limen insulae y el borde anterior del FFOI, el abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales se realiza a través de este espacio, lo que daña el fascículo uncinado (FU) pero no el FFOI. (c) Distancia antero-posterior entre el límite anterior del asta temporal del ventrículo lateral y el borde anterior del FFOI. Este espacio es muy estrecho (4,5 mm de media), lo que nos explica porque en la amigdalohipocampectomía es necesario extirpar una porción de la amígdala para llegar al asta temporal del ventrículo. (d) Distancia antero-posterior entre el limen insulae y el límite anterior del asta temporal del ventrículo.

5.3 Tercer artículo: Estudio anatómico del fascículo fronto-occipital inferior

Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data (Estudio anatómico del fascículo fronto-occipital inferior a la luz de nuevos datos sobre la función de este tracto)

Martino Juan, Brogna Christian, Gil Robles Santiago, Vergani Francesco, Duffau Hugues.

Cortex. 2010 May;46(5):691-9.

Factor de impacto de la revista “*Cortex*” en 2010: 7,251

5.3.1 Resumen en castellano del tercer artículo

A pesar del gran número de trabajos con estimulación eléctrica intraoperatoria que apoyan el papel del FFOI en el procesamiento semántico, se conoce muy poco la anatomía de este tracto, especialmente las terminaciones corticales. En este trabajo se disecó el FFOI en 14 hemisferios cerebrales utilizando la técnica de disección de fibras con preservación cortical. Se identificaron dos segmentos del FFOI: a) segmento superficial y dorsal, que conecta el lóbulo frontal con el lóbulo parietal superior y la porción posterior de las circunvoluciones occipitales superior y media. b) Segmento profundo y ventral, que conecta el lóbulo frontal con la porción posterior de la circunvolución occipital inferior y la región temporal basal. Por tanto, los resultados de este trabajo sustentan el papel del FFOI en el procesado semántico, ya que demuestran conexiones de este fascículo con dos regiones importantes para la función semántica: la corteza occipital asociativa y la región temporal basal. Son necesarios nuevos estudios

anatómicos (con disección de fibras y con tractografía por DTI) y funcionales (con estimulación eléctrica intraoperatoria y neuroimagen), para aclarar el papel de cada segmento del FFOI en el procesamiento semántico.

5.3.2 Resumen en inglés del tercer artículo

Despite electrostimulation studies of the white matter pathways, supporting the role of the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) in semantic processing, little is known about the precise anatomical course of this fascicle, especially regarding its exact cortical terminations. Here, in the lights of these new functional data, we dissected 14 post-mortem human hemispheres using the Klingler fiber dissection technique, to study the IFOF fibers and to identify their actual cortical terminations in the parietal, occipital and temporal lobes. We identified two different components of the IFOF: (i) a superficial and dorsal subcomponent, which connects the frontal lobe with the superior parietal lobe and the posterior portion of the superior and middle occipital gyri, (ii) a deep and ventral subcomponent, which connects the frontal lobe with the posterior portion of the inferior occipital gyrus and the posterior temporo-basal area. Thus, our results are in line with the hypothesis of the functional role of the IFOF in the semantic system, by showing that it is mainly connected with two areas involved in semantics: the occipital associative extrastriate cortex and the temporo-basal region. Further combined anatomical (dissection and Diffusion Tensor Imaging) and functional (intraoperative subcortical stimulation) studies are needed, to clarify the exact participation of each IFOF subcomponent in semantic processing.

5.4.3 Separata del tercer artículo

(Ver anexo 9.4)

5.3.4 Porciones del fascículo fronto-occipital inferior

Al igual que en la disección anterior, en este trabajo se comienza por aislar el FFOI a nivel de la porción inferior y anterior de la ínsula. La extirpación de las fibras en “U” que conectan la corteza insular con el opérculo frontal expone la terminación anterior del FFOI y del FU a nivel del opérculo frontal (Fig. 30). A nivel del istmo temporal el FU atraviesa el tercio anterior de este istmo, mientras que el FFOI atraviesa los dos tercios posteriores. En la parte lateral del istmo temporal, las fibras del FU curvan en dirección anterior para dirigirse al lóbulo temporal anterior, mientras que el FFOI curva hacia atrás, para dirigirse hacia el lóbulo temporal posterior y occipital. En la parte media del lóbulo temporal, el FFOI recorre el techo del asta temporal del ventrículo, superior y lateral a las radiaciones ópticas. A nivel del lóbulo temporal posterior, se identificó un plano de disección entre las fibras del FFOI (con una orientación antero-posterior) y las fibras del FA (más superficiales y con una orientación supero-inferior). La disección cuidadosa de este plano expuso la superficie lateral del FFOI a nivel del stratum sagitale, en la superficie lateral del atrio del ventrículo (Fig. 30). Una vez que se ha expuesto completamente la superficie lateral del FFOI, comienza la disección de la superficie profunda. Esta disección comienza en la porción ventral de la cápsula externa, porque a este nivel es más fácil separar las fibras del FFOI de las estructuras profundas (Fig. 30). La disección evidenció que en la porción ventral de la cápsula externa, el FFOI se divide en una porción superficial y otra

profunda. Estos 2 componentes fueron identificados en los 14 hemisferios. La disección permitió aislar estas dos porciones y analizar sus terminaciones corticales:

Porción superficial y dorsal del FFOI (Figs. 31 y 32): a nivel de la porción ventral de la cápsula externa tiene una orientación inferior y posterior. Después curva en dirección superior, pasando por debajo de la corteza de la ínsula, finalmente se une al stratum sagitale en la cara lateral del atrio del ventrículo para llegar al lóbulo parietal y occipital.

Porción profunda y ventral del FFOI (Fig. 33): a nivel de la porción ventral de la cápsula externa tiene una orientación inferior y posterior y está situado entre la porción superficial del FFOI y el claustrum. Después atraviesa los dos tercios posteriores del istmo temporal, por encima del techo del asta temporal, superficial a las radiaciones ópticas. Finalmente, se dirige hacia atrás por la superficie lateral del suelo del atrio y del asta occipital del ventrículo, para terminar en el lóbulo occipital y en el lóbulo temporal basal. En el techo del asta temporal el FFOI está localizado medial respecto al FLI. En la superficie lateral del atrio y asta occipital del ventrículo, es difícil separar las fibras del FFOI de las radiaciones ópticas, porque ambos fascículos están aplanados y muy adheridos. Sin embargo, con una disección cuidadosa con un disector metálico de punta fina es posible aislar las fibras del FFOI hasta su terminación cortical en el lóbulo parietal, temporal y occipital.

5.3.5 Conexiones corticales del fascículo fronto-occipital inferior

Conexiones corticales posteriores:

A nivel de los lóbulos parietal, occipital y temporal, las porciones superficial y profunda del FFOI están conectadas con diferentes regiones corticales.

Las fibras de la porción superficial y dorsal se conectan con las siguientes regiones del lóbulo parietal y occipital (Figs. 31 y 32):

- **Lóbulo parietal superior:** son fibras dorsales del FFOI que recorren la porción superior del stratum sagitale, por la parte superior de la superficie lateral del atrio, finalmente terminan en la superficie lateral del lóbulo parietal superior. Se identificó esta conexión cortical del FFOI en 9 de 14 hemisferios (5 hemisferios izquierdos y 4 hemisferios derechos).
- **Circunvolución occipital superior y media:** fibras del FFOI que recorren la porción media del stratum sagitale, por la parte superior de la cara lateral del asta occipital del ventrículo lateral, terminando en la porción posterior de la circunvolución occipital superior y media. Se pudieron diferenciar estas fibras de las radiaciones ópticas porque estas últimas giraban alrededor del techo del asta occipital del ventrículo para terminar en el labio superior de la fisura calcarina (área visual primaria). Se identificó esta conexión cortical del FFOI en todos los hemisferios.

Las fibras de la porción ventral y profunda se conectan con las siguientes regiones del lóbulo occipital y temporal (Fig. 34):

- **Circunvolución occipital inferior:** fibras del FFOI que recorren la parte inferior del stratum sagitale, por la porción inferior de la superficie lateral del asta

occipital del ventrículo. Finalmente, terminan en la porción posterior de la circunvolución occipital inferior. Estas fibras se pudieron diferenciar de las radiaciones ópticas porque estas últimas giraban alrededor del suelo del asta occipital del ventrículo para terminar en el labio inferior del surco calcarino. Se identificó esta conexión cortical del FFOI en todos los hemisferios.

- Región temporal posterior y basal: fibras ventrales del FFOI que se separan del tracto principal para girar alrededor del borde inferior del atrio y asta occipital del ventrículo. Finalmente terminan en la parte posterior de la circunvolución fusiforme, en el surco ténporo-occipital y en la superficie basal de la circunvolución temporal inferior. Se identificó esta conexión del FFOI en 8 de 14 hemisferios (5 hemisferios izquierdos y 3 hemisferios derechos).

Conexiones corticales anteriores:

A nivel del opérculo frontal, las fibras del FFOI interseccionan con las fibras terminales del FLS y del FU. Esto dificulta la disección de esta región. Por tanto, no fue posible seguir las fibras del FFOI hasta su terminación cortical exacta a nivel del lóbulo frontal.

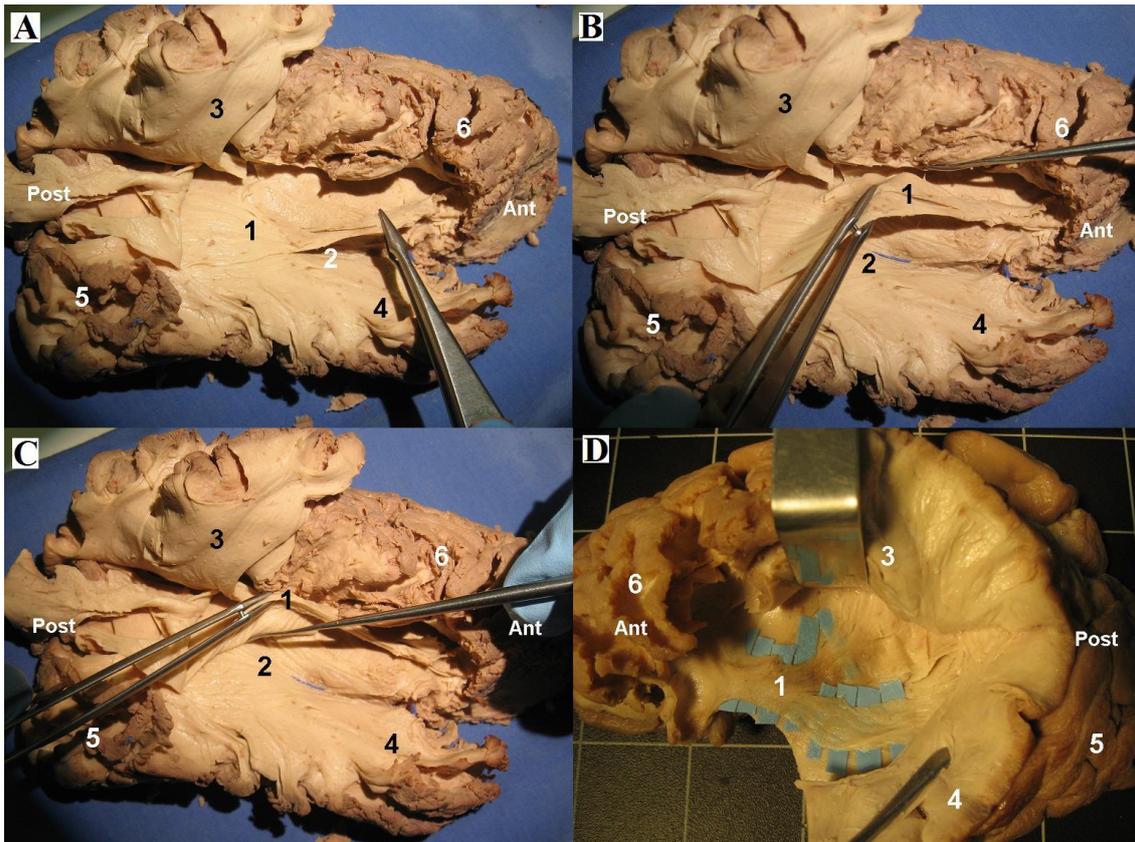


Figura 30 (A), (B) y (C). Disección de fibras con preservación cortical del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) en un hemisferio derecho. Se utilizó un disector metálico de punta fina para separar las fibras del FFOI de las radiaciones ópticas. En esta disección se consiguió separar completamente las fibras del FFOI de los tractos superficiales (el fascículo longitudinal superior (FLS) que se ha desplazado hacia arriba) y de los tractos profundos (las radiaciones ópticas y el tapetum). Sin embargo, se preservó la estructura de los tractos, lo que permitió analizar las relaciones tridimensionales entre ellos. (D) En este hemisferio izquierdo, la ínsula y el FLS se han desplazado hacia arriba y el lóbulo temporal hacia abajo, exponiendo el FFOI cuando atraviesa la ínsula y el istmo temporal. 1 = FFOI; 2 = radiaciones ópticas; 3 = FLS; 4 = lóbulo temporal; 5 = lóbulo occipital; 6 = lóbulo frontal; Ant = anterior; Post = posterior.

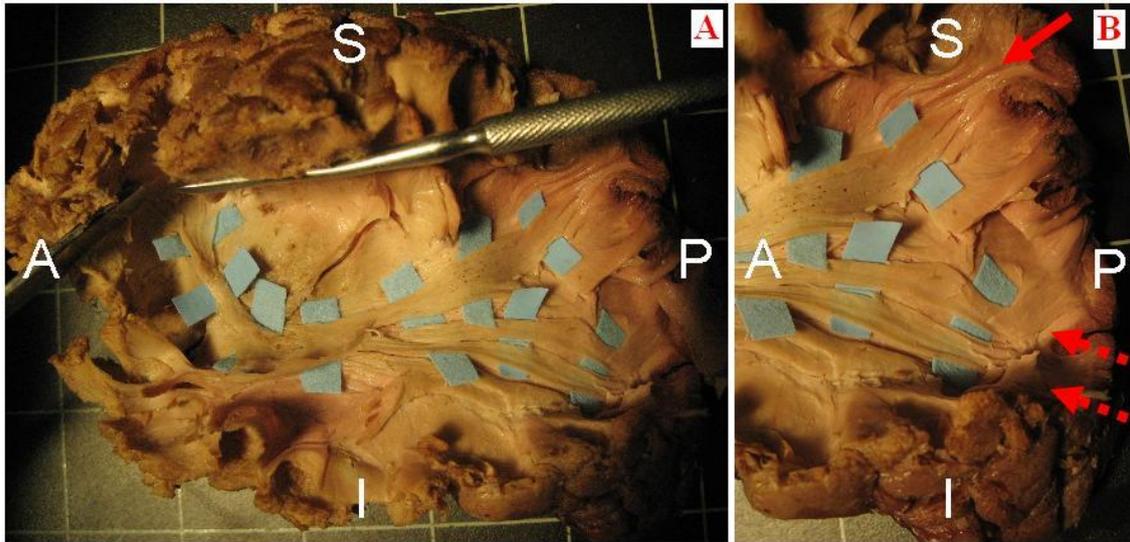


Figura 31. (A) Disección de la porción superficial y dorsal del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) en un hemisferio izquierdo. Se han colocado pequeños trozos de papel azul debajo del fascículo, para así demostrar que se han separado las fibras del fascículo de las estructuras adyacentes. A nivel de la porción ventral de la cápsula externa tiene una orientación inferior y posterior. Después curva en dirección superior, pasando por debajo de la corteza de la ínsula, finalmente se une al stratum sagitale en la cara lateral del atrio del ventrículo para llegar al lóbulo parietal y occipital. (B) Ampliación de la fotografía anterior, donde se observan las terminaciones corticales de la porción superficial y dorsal del FFOI. Se conectan con la corteza del lóbulo parietal superior (flecha roja), y con la porción posterior de la circunvolución occipital media y superior (flechas discontinuas rojas). A = anterior; P = posterior; S = superior e I = inferior.

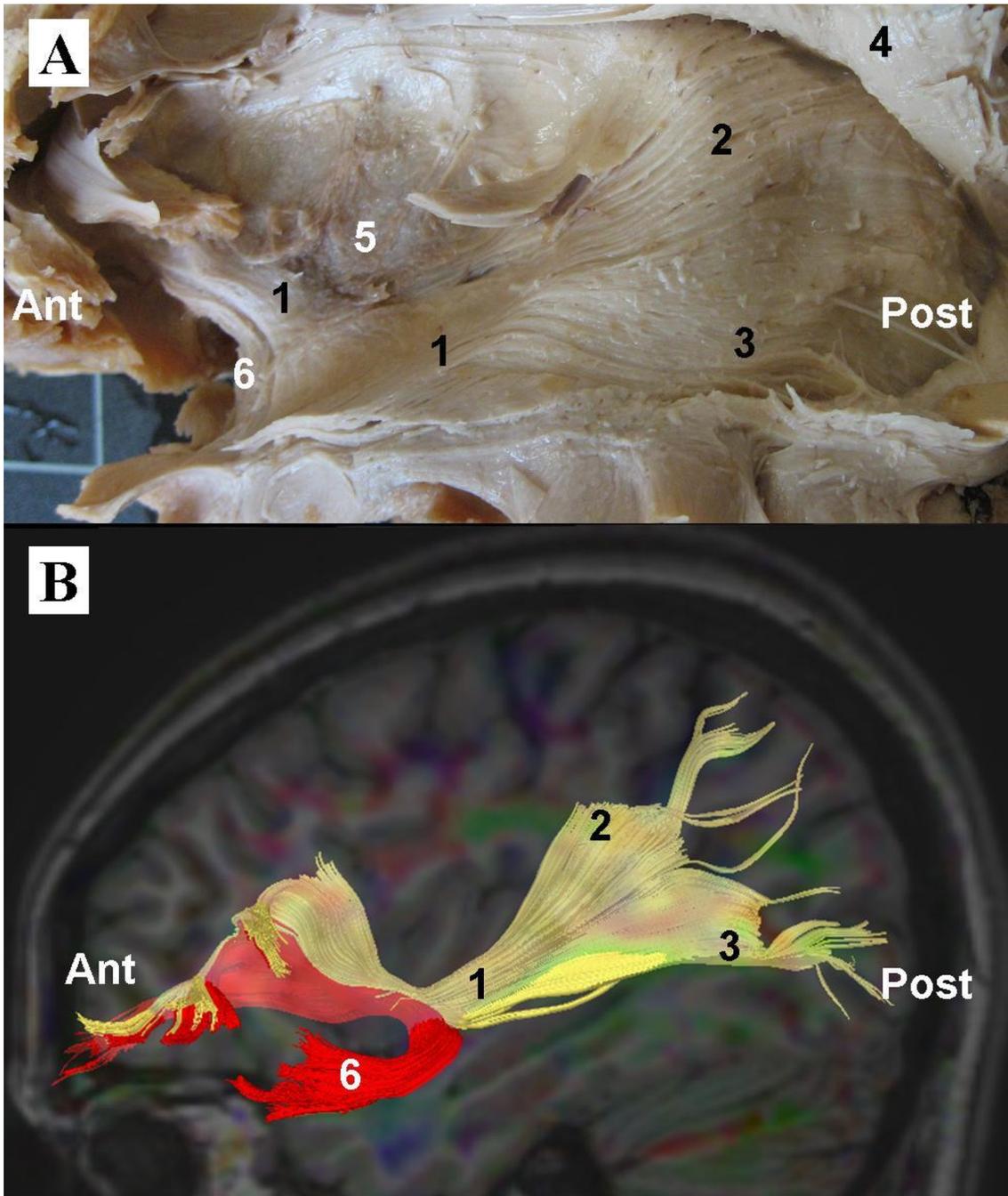


Figura 32. (A) Disección de fibras con preservación cortical de la porción superficial del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) en un hemisferio izquierdo. (B) Reconstrucción de tractografía por DTI del FFOI y del fascículo uncinado (FU) en un hemisferio izquierdo. 1 = FFOI; 2 = fibras del FFOI que se conectan con el lóbulo parietal superior; 3= fibras del FFOI que se conectan con el lóbulo occipital y temporal; 4 = fascículo arcuato desplazado hacia arriba; 5 = claustrum; 6 = fascículo uncinado; Ant = anterior; Post = posterior.

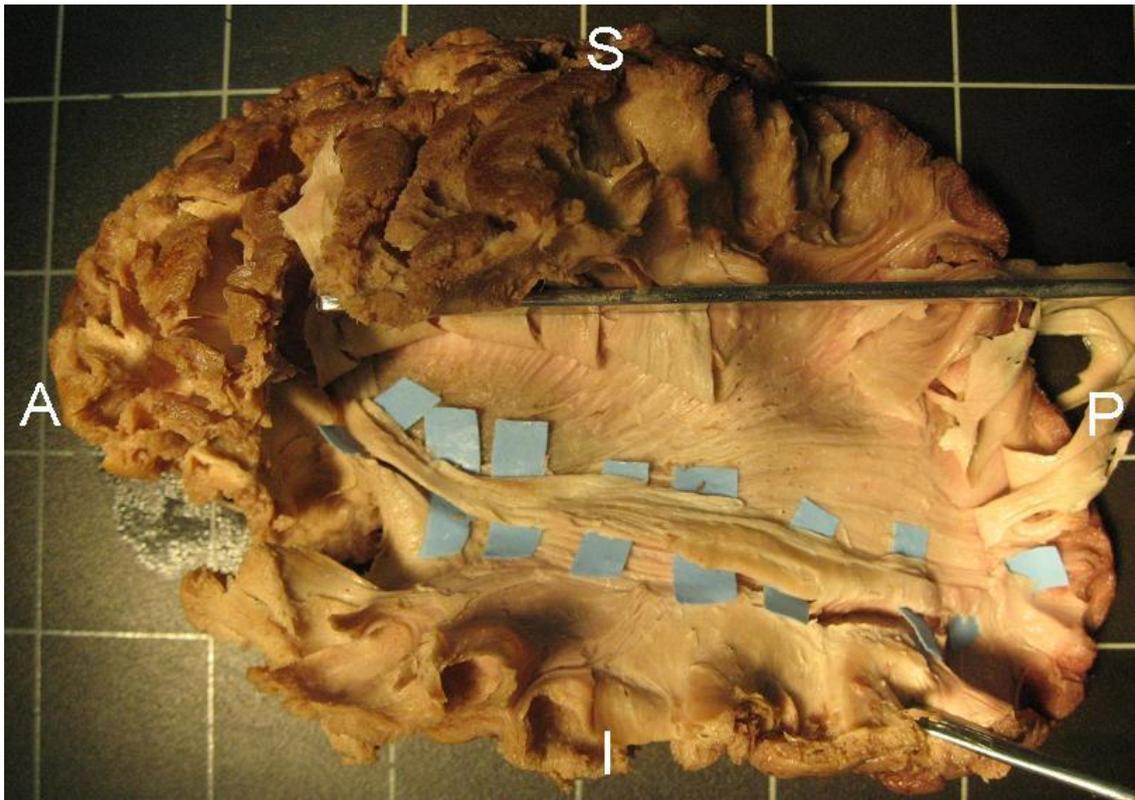


Figura 33. Disección de la porción ventral y profunda del fascículo fronto-occipital inferior en un hemisferio izquierdo. Las fibras de la porción dorsal y superficial del FFOI y de la cápsula externa se han desplazado hacia arriba. Se han colocado pequeños trozos de papel azul entre las fibras del FFOI y las estructuras más profundas, para así demostrar que se han separado completamente las fibras del fascículo del resto de estructuras adyacentes. Esta porción del FFOI, a nivel de la porción ventral de la cápsula externa, tiene una orientación inferior y posterior y está situado entre la porción superficial del FFOI y el claustrum. Después atraviesa los dos tercios posteriores del istmo temporal, por encima del techo del asta temporal, superficial a las radiaciones ópticas. Finalmente, se dirige hacia atrás por la superficie lateral del suelo del atrio y del asta occipital del ventrículo, para terminar en el lóbulo occipital y en el lóbulo temporal basal. A = anterior; P = posterior; S = superior e I = inferior.

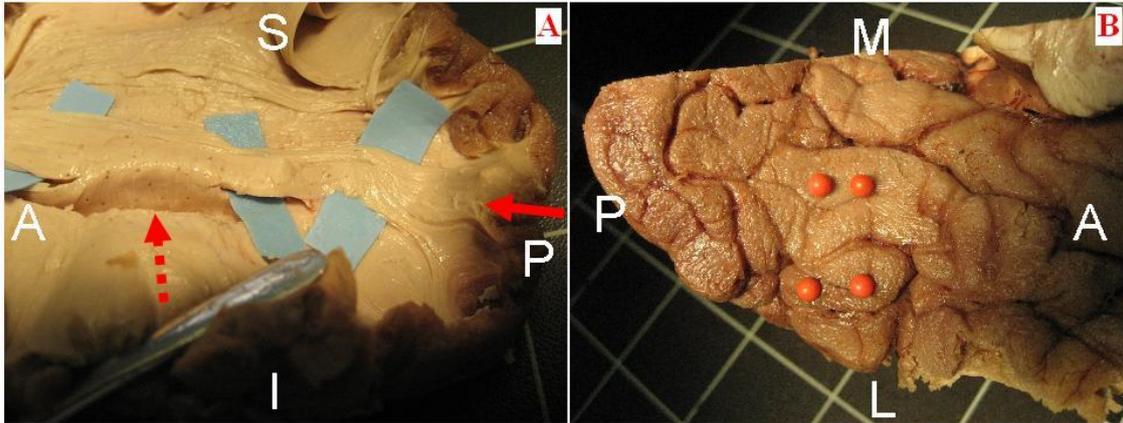


Figura 34. (A) Terminaciones corticales de la porción ventral y profunda del fascículo fronto-occipital inferior (FFOI). La flecha roja señala la terminación cortical de este fascículo a nivel de la porción posterior de la circunvolución occipital inferior. La flecha roja discontinua señala las fibras ventrales del FFOI, que se separan del tracto principal para girar alrededor del borde inferior del atrio y asta occipital del ventrículo, finalmente terminan en la parte posterior del lóbulo temporal. (B) Fotografía de la superficie basal del lóbulo occipital y temporal, las esferas rojas señalan la terminación de la porción ventral y profunda del FFOI en la parte posterior de la circunvolución fusiforme, en el surco ténporo-occipital y en la superficie basal de la circunvolución temporal inferior. A = anterior; P = posterior; S = superior; I = inferior; M = línea media y L = lateral.

5.4 Cuarto artículo: estudio anatómico del fascículo longitudinal superior

Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study (**Análisis de los componentes y terminaciones corticales del fascículo longitudinal superior: un estudio de disección de fibras y de tractografía por DTI**)

Martino Juan, De Witt Hamer Philip C., Berger Mitchel S., Lawton Michael T., Arnold Christine M., Marco de Lucas Enrique and Duffau Hugues

Brain Structure and Function. In press.

5.4.1 Resumen en castellano del cuarto artículo

Objetivos. Numerosos estudios de tractografía por DTI han revisado recientemente la anatomía del componente perisilviano del FLS. Sin embargo, las terminaciones corticales de este fascículo son poco conocidas. El objetivo de este trabajo es aislar los diferentes componentes de este tracto con disección de fibras con preservación cortical y tractografía por DTI, y estudiar las terminaciones corticales.

Material y métodos. En este trabajo se disecaron 12 hemisferios cerebrales (6 derechos y 6 izquierdos) utilizando la técnica de disección de fibras con preservación cortical. Por otro lado, se estudiaron 6 hemisferios mediante tractografía por DTI. Se aislaron los diferentes componentes del FLS y se estudiaron las terminaciones corticales de este fascículo.

Resultados. Se identificaron tres segmentos del componente perisilviano del FLS: (i) segmento horizontal, que conecta la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal superior con la circunvolución precentral, (ii) segmento vertical, que conecta la parte posterior de la circunvolución temporal media con la circunvolución angular, y (iii) el FA, que conecta la circunvolución temporal media e inferior con la circunvolución precentral y la porción posterior de la circunvolución frontal media e inferior.

Conclusiones. En este trabajo se han identificado tres porciones del componente perisilviano del FLS. Por primera vez en la literatura se ha demostrado que cada una de estas porciones está conectada con diferentes regiones del lóbulo frontal, parietal y temporal. Esta información es de gran importancia para entender la función de cada una de estas conexiones.

5.4.2 Resumen en inglés del cuarto artículo

Objective. The anatomy of the perisylvian component of the superior longitudinal fasciculus (SLF) has recently been reviewed by numerous diffusion tensor imaging tractography (DTI) studies. However, little is known about the exact cortical terminations of this tract. The aim of the present work is to isolate the different subcomponents of this tract with fiber dissection and DTI tractography, and to identify the exact cortical connections.

Material and methods. Twelve post-mortem human hemispheres (6 right and 6 left) were dissected using the cortex-sparing fiber dissection. In addition, three healthy brains were analyzed using DTI based tractography software. The different components of the perisylvian SLF were isolated and the fibers were followed until the cortical terminations.

Results. Three segments of the perisylvian SLF were identified: (i) horizontal segment, connecting the supramarginal gyrus and superior temporal gyrus with the precentral gyrus, (ii) vertical segment, connecting the posterior portion of the middle temporal gyrus with the angular gyrus, and (iii) the arcuate fasciculus, that connects the middle and inferior temporal gyri, with the precentral gyrus and posterior portion of the inferior and middle frontal gyri.

Conclusions. In the present study three different components of the perisylvian SLF were identified. For the first time, our dissections revealed that each component is connected to a specific cortical area within the frontal, parietal and temporal lobes. By accurately depicting not only the trajectory but also cortical connections of this bundle it is possible to develop new insights into the putative functional role of this tract.

5.4.3 Separata del cuarto artículo

(Ver anexo 9.4)

5.4.4 Segmentos del fascículo longitudinal superior

Este trabajo puso en evidencia que el FLS perisilviano se divide en 2 segmentos (Fig. 35): (i) una conexión directa entre el lóbulo frontal y temporal que corresponde al FA, y (ii) una vía indirecta, que tiene un trayecto paralelo a la anterior, y que está compuesta por un segmento anterior o horizontal y un segmento posterior o vertical. En las tabla 1 y 2 se presentan los fascículos y terminaciones corticales halladas en cada hemisferio.

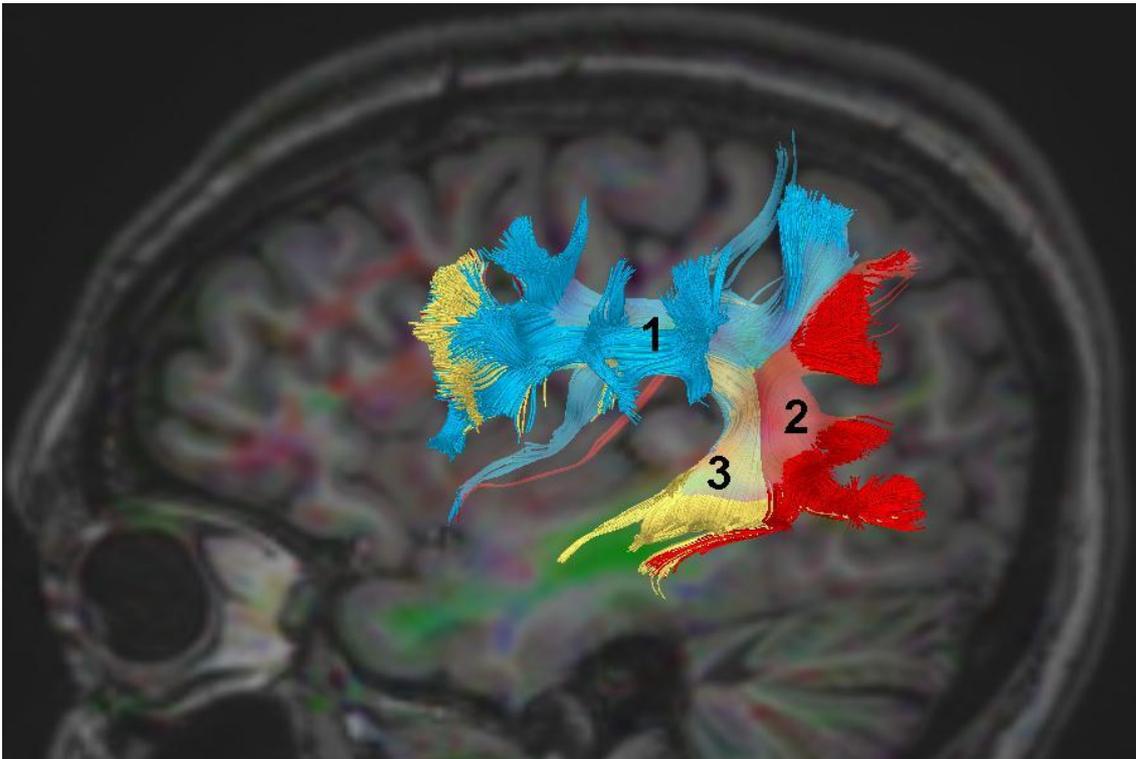


Figura 35. Reconstrucción de tractografía por DTI del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS). 1 = segmento horizontal del FLS; 2 = segmento vertical del FLS; 3 = fascículo arcuato.

Tabla 2. Conexiones corticales de los 3 segmentos del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior y distancias medidas en el fascículo arcuato obtenidas mediante disección de fibras con preservación cortical.

Nº	LADO	SEGMENTO HORIZONTAL		SEGMENTO VERTICIAL		FASCÍCULO ARCUATO			
		Conexión posterior	Conexión anterior	Conexión inferior	Conexión superior	Conexión posterior	Conexión anterior	D1 (mm)	D2 (mm)
1	D	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	NO	NO	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST)	16	27
2	I	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	MTG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	18	28
3	D	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	MTG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	24	28
4	I	NO	NO	MTG (POST)	AG, SMG, SPL	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	12	22
5	D	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	NO	NO	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	20	32
6	I	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	MTG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	18	32
7	D	SMG, STG (POST), AG	PCG (VENT)	NO	NO	ITG (POST), MTG (MID)	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	25	40
8	I	SMG, STG (POST)	NP	MTG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (MID)	NP	22	32
9	D	SMG, STG (POST)	NP	MTG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (MID)	NP	20	30
10	I	SMG, STG (POST), AG	PCG (VENT)	NO	NO	ITG	PCG (VENT), IFG (POST)	20	30
11	D	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	MTG (POST)	AG	ITG	PCG (VENT), IFG (POST), MFG (POST)	19	32
12	I	SMG, STG (POST)	NP	MTG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (POST)	NP	20	35
TOTAL	D: 6 I: 6	SMG: 100% STG: 100% AG: 18%	PCG: 100%	MTG: 100%	AG: 100% SMG: 13% SPL: 13%	ITG: 100% MTG: 83%	PCG: 75% IFG: 75% MFG: 58%	Media: 19mm (12-25mm)	Media: 30mm (22-40mm)

AG = circunvolución angular; ANT = anterior; IFG = circunvolución frontal inferior; ITG = circunvolución temporal inferior; MFG = circunvolución frontal media; ; MED = medial; MTG = circunvolución temporal media; NP = no es posible identificar la terminación cortical exacta; PCG = circunvolución precentral; POST = posterior; SMG = circunvolución supramarginal; STG = circunvolución temporal superior; VENT = ventral. D1: distancia antero-posterior entre el punto más anterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante de la ínsula, y el límite

posterior del fascículo arcuato (FA). D2: distancia antero-posterior entre el punto más posterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante inferior de la ínsula, y el límite posterior del FA.

Tabla 3. Conexiones corticales de los 3 segmentos del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior y distancias medidas en el fascículo arcuato obtenidas mediante tractografía por DTI.

Nº	LADO	SEGMENTO HORIZONTAL		SEGMENTO VERTICAL		FASCÍCULO ARCUATO			
		Conexión posterior	Conexión anterior	Conexión inferior	Conexión superior	Conexión posterior	Conexión anterior	D1 (mm)	D2 (mm)
1	D	SMG, STG (POST), AG	PCG (VENT), IFG (POST)	MTG (POST), ITG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (POST)	PCG (VENT), MFG (POST)	12	23
2	I	SMG, STG (POST)	PCG (VENT)	ITG (POST)	AG	ITG (POST), MTG (POST)	PCG (VENT), IFG (POST)	11	18
3	D	SMG	PCG (VENT)	MTG (POST)	AG, SMG	NO	NO		
4	I	SMG	PCG (VENT)	NO	NO	MTG (MID)	PCG (VENT)	18	29
5	D	SMG, STG (POST), AG	PCG (VENT)	MTG (POST)	SMG, AG	MTG (POST)	IFG (POST)	13	26
6	I	SMG	PCG (VENT), IFG (POST)	MTG (POST), STG (POST)	SMG	MTG (POST)	PCG (VENT), IFG (POST)	12	17
TOTAL	D: 3 I: 3	SMG: 100% STG: 50% AG: 33%	PCG: 100% IFG: 33%	MTG: 80% ITG: 40% STG: 20%	AG: 80% SMG: 60%	MTG: 100% ITG: 40%	PCG: 80% IFG: 60% MFG: 20%	Media: 13mm (11-18mm)	Media: 23mm (17-29mm)

AG = circunvolución angular; ANT = anterior; IFG = circunvolución frontal inferior; ITG = circunvolución temporal inferior; MFG = circunvolución frontal media; ; MED = medial; MTG = circunvolución temporal media; NP = no es posible identificar la terminación cortical exacta; PCG = circunvolución precentral; POST = posterior; SMG = circunvolución supramarginal; STG = circunvolución temporal superior; VENT = ventral. D1: distancia antero-posterior entre el punto más anterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante de la ínsula, y el límite posterior del fascículo arcuato (FA). D2: distancia antero-posterior entre el punto más posterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante inferior de la ínsula, y el límite posterior del FA.

5.4.5 Porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior

Esta conexión fue identificada en 11 de los 12 hemisferios (91.7%) disecados. La disección de este tracto comienza en la porción posterior de la circunvolución temporal superior, justamente detrás de la circunvolución de Heschl. A este nivel, las fibras del FLS se separan con facilidad de las radiaciones auditivas que se originan en la región auditiva primaria a nivel de la circunvolución de Heschl (Rhoton 2002). Las fibras de este tracto inicialmente se dirigen hacia arriba y hacia atrás, después curvan alrededor del extremo posterior de la fisura de Silvio y toman una dirección anterior, después atraviesan la sustancia blanca del opérculo parietal y frontal, lateralmente al FA (Figs. 35 y 36). El análisis de la terminación cortical posterior de este fascículo reveló que en 9 de 11 hemisferios (82%) estaba conectado con la circunvolución supramarginal y la porción posterior de la circunvolución temporal superior. A nivel del opérculo frontal, en 8 de 11 hemisferios (73%) este fascículo estaba conectado con la porción ventral de de la circunvolución precentral (Figs. 36 y 43). En tres hemisferios el tracto estaba conectado con el opérculo frontal, pero debido a la importante intersección con las fibras de otros fascículos, no fue posible seguir las fibras hasta la terminación cortical exacta.

Se identificó esta conexión en todos los hemisferios estudiados mediante tractografía por DTI. En todos los hemisferios este tracto estaba conectado posteriormente con la circunvolución supramarginal. En tres hemisferios (50%) estaba también conectado con la parte posterior de la circunvolución temporal superior. En dos hemisferios (33%) estaba además conectado con la circunvolución angular. A nivel del opérculo frontal, en todos los hemisferios estudiados estaba conectado con la parte

ventral de la circunvolución precentral (Figs. 37 y 43). En dos hemisferios (33%) estaba además conectado con la parte posterior de la circunvolución frontal inferior.

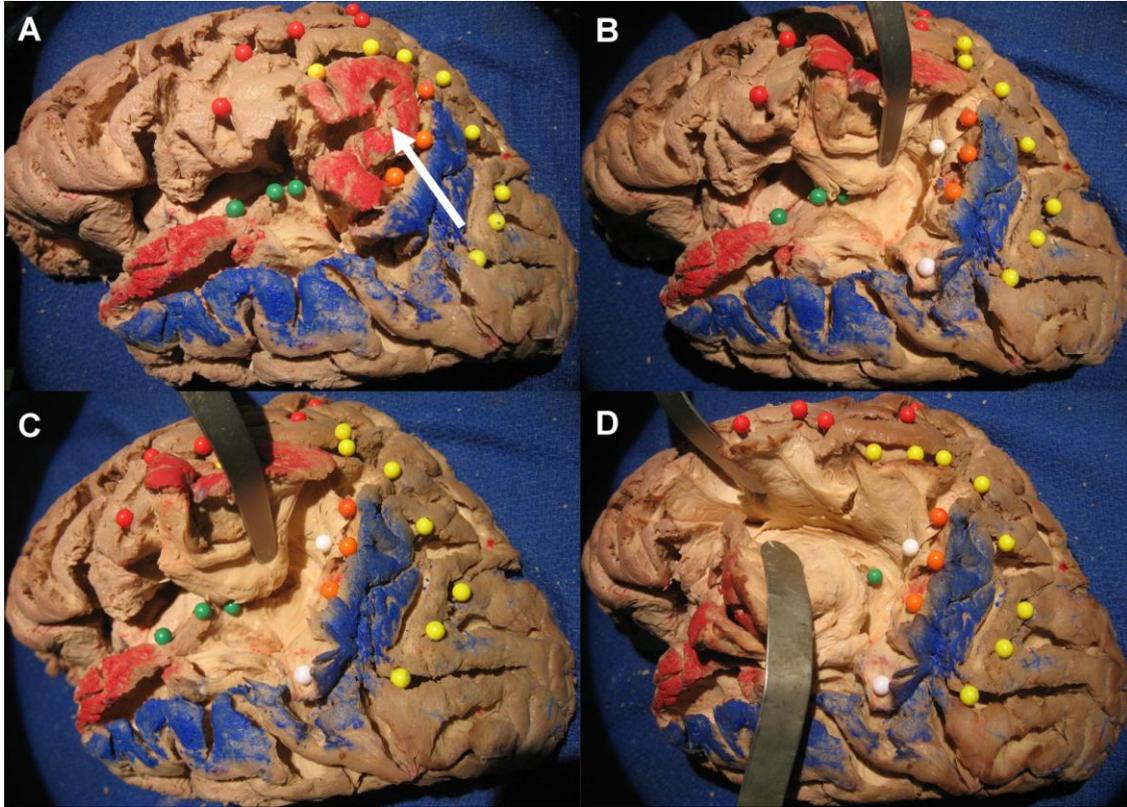


Figura 36. Disección de fibras con preservación cortical de la porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) en un hemisferio izquierdo. (A) Superficie lateral del hemisferio una vez extirpada la piamadre, aracnoides, estructuras vasculares y la corteza del interior de los surcos. En esta fotografía es importante remarcar que no se extirpó la corteza de la superficie de las circunvoluciones para así preservar las marcas anatómicas hasta el final de la disección. La circunvolución temporal superior y la circunvolución supramarginal están marcadas en color rojo; la circunvolución temporal media y la circunvolución angular están marcadas en color azul. Las esferas rojas señalan el surco central, las esferas amarillas el surco intraparietal, las esferas naranjas el surco intermediario de Jensen, y las esferas verdes la circunvolución de Heschl. La flecha blanca señala el límite entre la circunvolución temporal superior y la circunvolución supramarginal, en el ángulo entre el ramo terminal ascendente de la fisura silviana y el ramo posterior de la fisura silviana. La disección comenzó en la parte posterior de la circunvolución temporal superior, justo por detrás de la circunvolución de Heschl. A este nivel, las fibras de la porción horizontal del FLS se pueden separar

fácilmente de las radiaciones auditivas. Como se ve en la figura, este tracto se conecta por detrás con la circunvolución supramarginal y con la porción posterior de la circunvolución temporal superior. **(B)**, **(C)** y **(D)** Disección del componente horizontal del FLS, separándolo de los tractos adyacentes. Las fibras de este tracto tienen una orientación superior y posterior, después curvan alrededor del extremo posterior de la fisura de Silvio, luego toman una orientación anterior, y recorren la sustancia blanca del opérculo parietal y frontal para acabar en la circunvolución precentral.

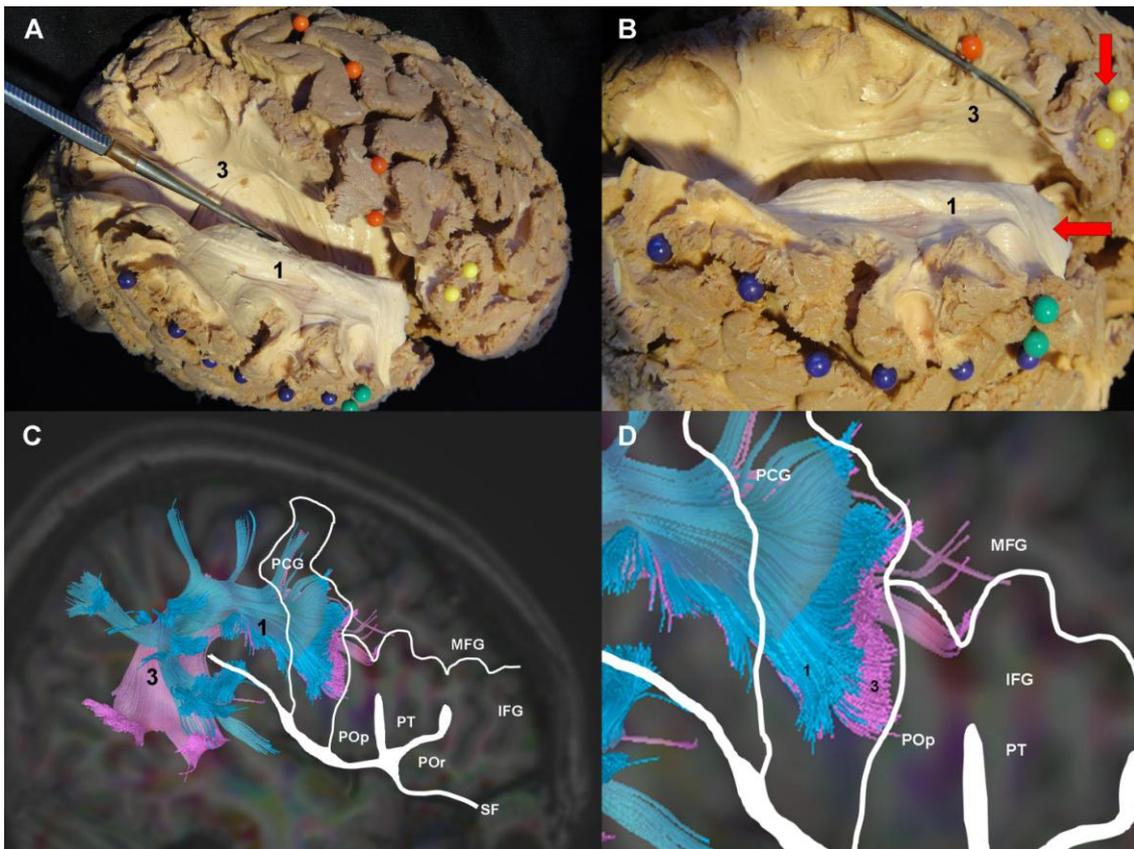


Figura 37. **(A)** Disección de fibras con preservación cortical de la porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) en un hemisferio derecho. Las esferas azules marcan la fisura silviana, las esferas rojas marcan la parte superior del surco central, las esferas verdes la parte inferior del surco central, y las esferas amarillas la porción opercular de la circunvolución frontal inferior. En esta disección, el opérculo frontal y parietal (que engloba la porción horizontal del FLS) se ha desplazado hacia abajo, mientras que las fibras del fascículo arcuato (FA) están localizadas por encima. La circunvolución precentral se ha dividido en dos partes; la porción horizontal del SLF está conectada con la porción ventral de la circunvolución precentral, mientras que el FA está conectado con la porción dorsal de la circunvolución precentral y con la parte posterior de la circunvolución frontal inferior. **(B)**

Ampliación de la fotografía anterior. Se observa la terminación de la porción horizontal del FLS en la circunvolución precentral (señalado con la flecha roja horizontal), y la terminación del FA en la porción opercular de la circunvolución frontal inferior (señalada con la flecha roja vertical y las esferas amarillas).

(C) Reconstrucción de tractografía por DTI del segmento horizontal del FLF (1) y del FA (3) en un hemisferio derecho. **(D)** Ampliación de la fotografía anterior donde se observa la terminación de la porción horizontal del FLS en la circunvolución precentral, y la terminación del FA en la circunvolución precentral y en la parte posterior de la circunvolución frontal media. IFG = circunvolución frontal inferior; MFG = circunvolución frontal media; PCG = circunvolución precentral; POp = pars opercularis de la circunvolución frontal inferior; POr = pars orbitalis de la circunvolución frontal inferior; PT = pars triangularis de la circunvolución frontal inferior.

5.4.6 Porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior

Esta conexión fue identificada en 8 de los 12 hemisferios disecados (67%). La disección comenzó en la porción posterior de la circunvolución temporal media. Las fibras de este tracto tienen una orientación vertical y están localizadas lateralmente al FA y al atrio del ventrículo lateral (Figs. 38 y 39). En todos los hemisferios este tracto estaba conectado inferiormente con la parte posterior de la circunvolución temporal media. Superiormente, estaba conectado con la circunvolución angular en 7 de los 8 hemisferios (88%), y en un hemisferio estaba también conectado con la circunvolución supramarginal y con la porción inferior del lóbulo parietal superior (Fig. 43).

Se identificó esta conexión en 5 de los 6 hemisferios (83%) estudiados con tractografía por DTI. En cuatro hemisferios (80%) estaba conectado inferiormente con la parte posterior de la circunvolución temporal media, en dos hemisferios (40%) con la circunvolución temporal inferior, y en un hemisferio (20%) con la circunvolución temporal superior. En 4 de 5 hemisferios (80%) estaba conectado superiormente con la

circunvolución angular, y en tres hemisferios (60%) con la circunvolución supramarginal.

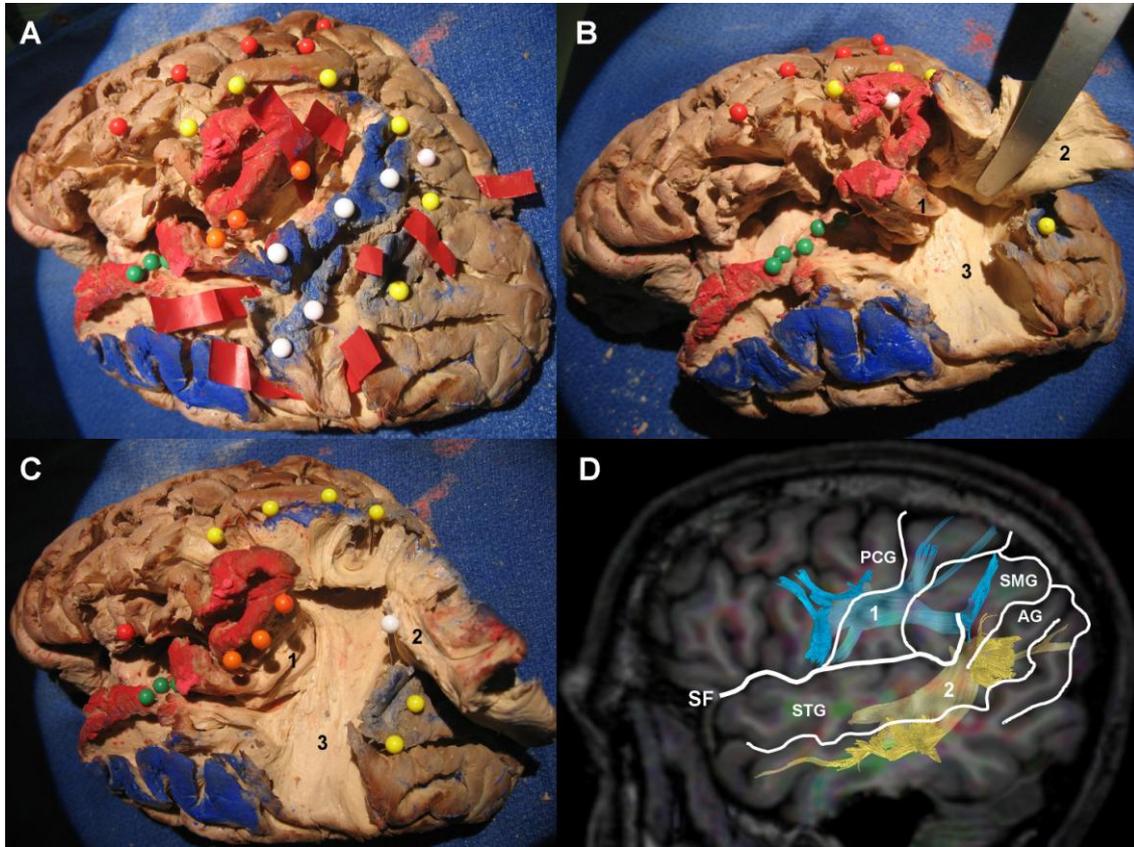


Figura 38. (A), (B) y (C) Disección de fibras con preservación cortical de la porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) (2) en un hemisferio izquierdo. La circunvolución temporal superior y la circunvolución supramarginal están marcadas en color rojo; la circunvolución temporal media y la circunvolución angular están marcadas en color azul. Las esferas rojas señalan el surco central, las esferas amarillas el surco intraparietal, las esferas naranjas el surco intermediario de Jensen, y las esferas verdes la circunvolución de Heschl. Las esferas blancas señalan la terminación cortical de la porción vertical del FLS. Este tracto está compuesto por fibras con dirección vertical que están localizadas lateralmente al fascículo arcuato (FA) (3) y al atrio del ventrículo lateral. Este fascículo conecta la porción posterior de la circunvolución temporal media con la circunvolución angular. Se han colocado pequeños trozos de papel rojo entre la porción vertical del FLS y el FA. La porción vertical del FLS se ha separado del FA. (D) Reconstrucción de tractografía de la porción horizontal del FLS (1) y de la porción vertical del FLS (2). La porción horizontal del FLS conecta la

circunvolución precentral con la circunvolución supramarginal. La porción vertical del FLS conecta la circunvolución temporal media con la circunvolución angular. AG = circunvolución angular; PCG = circunvolución precentral; SF = Fisura Silvana; SMG = circunvolución supramarginal; STG = circunvolución temporal superior. 1 = segmento horizontal del FLS; 2 = segmento vertical del FLS; 3 = fascículo arcuato.



Figura 39. Disección de fibras con preservación cortical de la porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) (1) en un hemisferio derecho. Las esferas rojas señalan el surco central, las esferas amarillas el surco intraparietal, y las esferas verdes la fisura de Silvio. La porción vertical del FLS se ha separado del FA, las esferas azules marcan las terminaciones corticales de la porción vertical del FLS a nivel de la parte posterior de la circunvolución temporal media y de la circunvolución angular. El número 2 señala la circunvolución temporal media. Ant = anterior; Post = posterior.

5.4.7 Porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato

Esta conexión se identificó en todos los hemisferios. Este tracto se corresponde con el FA clásico que es una conexión larga localizada medial respecto a las porciones horizontal y vertical del FLS (Figs. 40, 41 y 42). Una vez se han disecado las dos porciones superficiales del FLS se expone la superficie lateral del FA. Es importante remarcar aquí que la técnica de disección con preservación cortical permite aislar el FA sin destruir los dos tractos superficiales (Figs. 40, 41 y 42). En la siguiente etapa de la disección se separa la superficie profunda del FA de las estructuras profundas. Esta disección comienza por cortar el tronco de la circunvolución temporal inferior. Después, se disecciona el plano entre el FA (cuyas fibras tienen una orientación supero-inferior), y las fibras del stratum sagittale (fibras densamente empaquetadas localizadas en la cara lateral del atrio del ventrículo y formadas por las radiaciones ópticas, el FFOI y el tapetum), con una orientación antero-posterior. Las fibras del FA curvan en el límite posterior de la ínsula, después atraviesan la sustancia blanca del opérculo parietal y frontal, lateral respecto a la vía córtico-espinal, que tiene una dirección vertical (Fig. 42). Finalmente termina en la parte posterior del opérculo frontal.

En relación con la terminación cortical posterior del FA, se observó que en 9 de los 12 hemisferios disecados (75%) estaba conectado con la circunvolución temporal inferior, y con la parte media de la circunvolución temporal media (Figs. 37, 41 y 43). En un hemisferio izquierdo, estaba también conectado con la porción anterior y media de la circunvolución temporal media. En dos hemisferios (uno derecho y otro izquierdo) estaba conectado solamente con la circunvolución temporal inferior. A nivel del

opérculo frontal, en 9 de 12 hemisferios (75%), estaba conectado con la porción ventral de la circunvolución precentral (Figs. 37 y 43). En 8 de 12 hemisferios (67%), estaba también conectado con la porción posterior de la circunvolución frontal media e inferior (Figs. 37 y 43). En tres hemisferios se observaron conexiones con el opérculo frontal, pero debido a la gran intersección con las fibras de otros fascículos no fue posible seguir las conexiones hasta las terminaciones corticales exactas.

Se identificó esta conexión en 5 de los 6 hemisferios (83%) estudiados mediante tractografía por DTI. En todos los hemisferios estudiados este tracto estaba conectado posteriormente con la circunvolución temporal media, y en dos hemisferios (40%) estaba además conectado con la circunvolución temporal inferior. A nivel del opérculo frontal, en cuatro hemisferios (80%) estaba conectado con la parte ventral de la circunvolución precentral (Figs. 37 y 43), en tres hemisferios (60%) con la parte posterior de la circunvolución frontal inferior, y en un hemisferio (20%) con la parte posterior de la circunvolución frontal media (Fig. 37).

Se midieron dos distancias en el FA (Fig. 42 y tablas 2 y 3). Las dos distancias fueron medidas en una línea que pasa por el surco limitante inferior de la ínsula. La primera distancia fue medida entre el punto más anterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante inferior de la ínsula, y el límite posterior del FA (Dissección de fibras: media: 19 mm, rango: 12-25 mm; Tractografía por DTI: media: 13 mm, rango: 11-18 mm). La segunda distancia fue medida entre el punto más posterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante inferior de la ínsula (este punto anatómico corresponde con el punto más caudal de la ínsula, en la unión entre el surco limitante inferior y superior de la ínsula), y el límite posterior del FA (Dissección de fibras: media: 30 mm, rango: 22-40 mm; Tractografía por DTI: media: 23 mm, rango: 17-29 mm). Se compararon las dos distancias entre el lado

derecho y el izquierdo, las diferencias observadas fueron estadísticamente no significativas ($p > 0.05$). La proyección del límite posterior del FA en la superficie de convexidad del hemisferio se localizó en la parte más posterior de la circunvolución angular.

Se comparó la identificación de cada componente del FLS y cada terminación cortical entre el lado derecho e izquierdo. Ninguna de las diferencias observadas fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

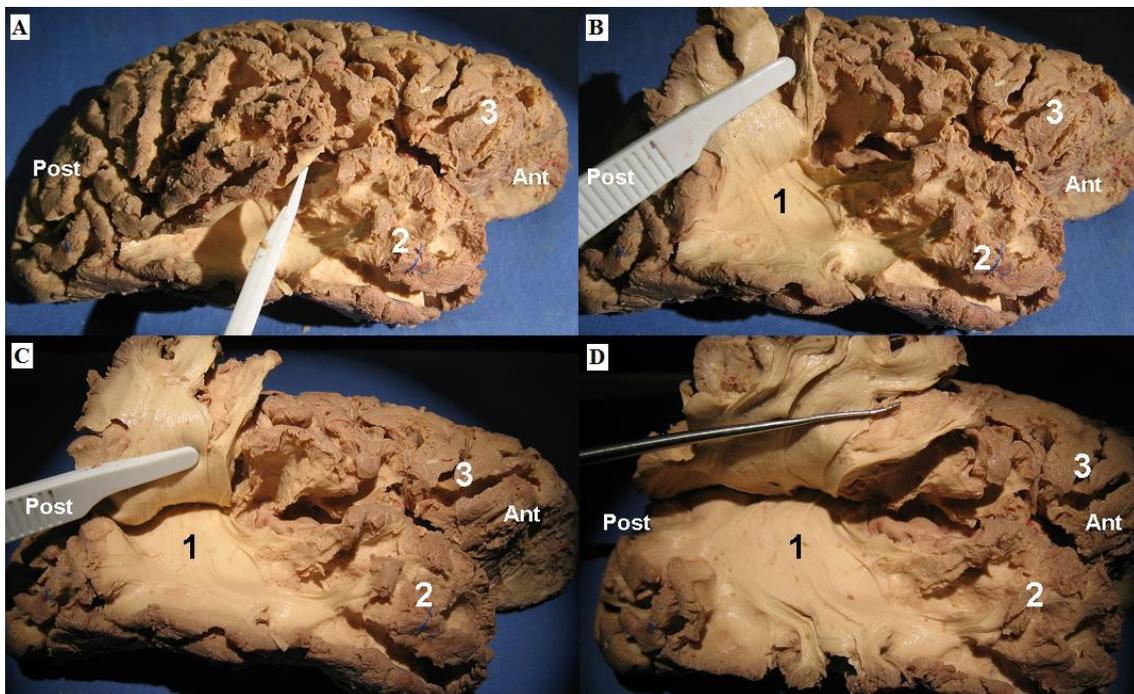


Figura 40 (A), (B), (C) y (D). Disección de fibras con preservación cortical del fascículo arcuato (FA) en un hemisferio derecho. La disección empieza por cortar los troncos de la circunvolución media e inferior, después se disecan los planos entre las fibras del FA. En esta figura se observa como la técnica de disección con preservación cortical permite aislar el FA sin destruir los tractos superficiales. 1 = FA; 2 = lóbulo temporal; 3 = lóbulo frontal; Ant = anterior; Post = posterior.

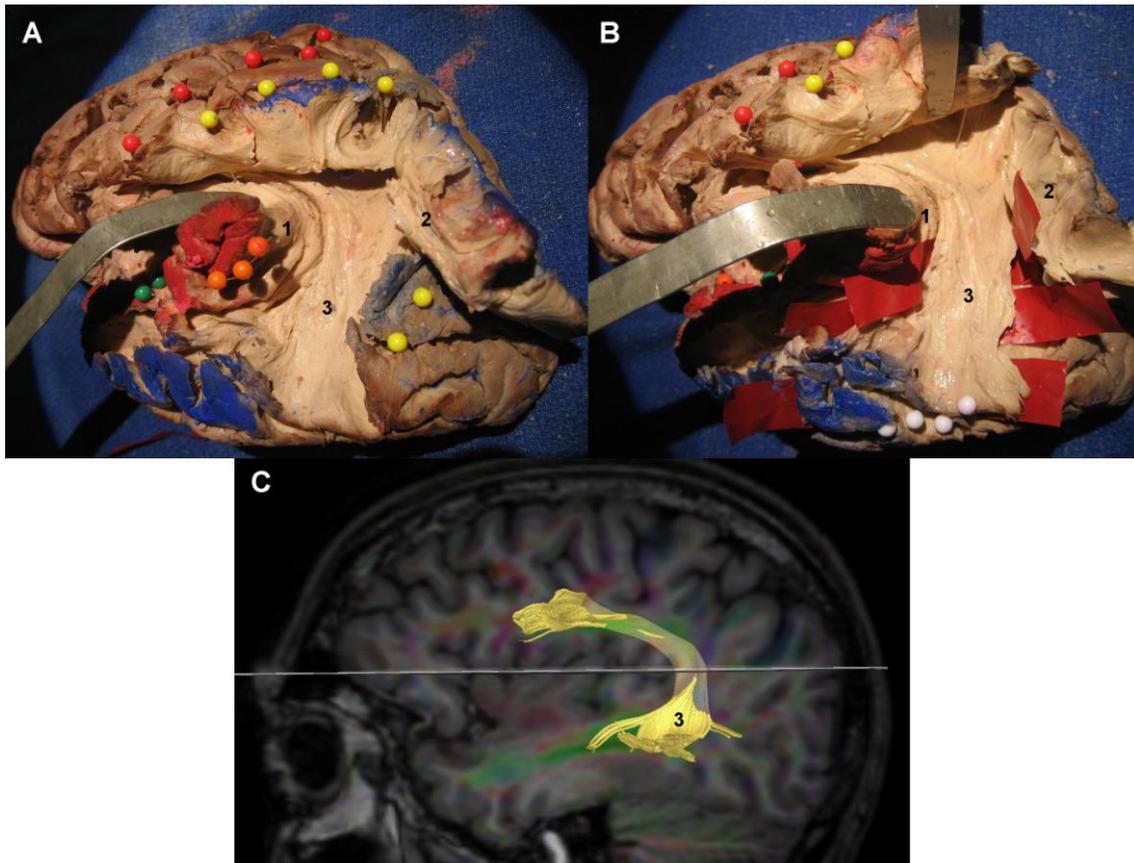


Figura 41. Disección de fibras con preservación cortical de la porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) o fascículo arcuato (FA) en un hemisferio izquierdo. La circunvolución temporal superior y la circunvolución supramarginal están marcadas en color rojo; la circunvolución temporal media y la circunvolución angular están marcadas en color azul. Las esferas rojas señalan el surco central, las esferas amarillas el surco intraparietal, las esferas naranjas el surco intermediario de Jensen, y las esferas verdes la circunvolución de Heschl. **(A)** La porción vertical del FLS se ha disecado y separado para exponer el FA. Como se observa en la figura, la disección de fibras con preservación cortical permitió aislar el FA sin destruir los componentes superficiales del fascículo. **(B)** En esta disección se han colocado pequeños trozos de papel rojo entre el FA y las fibras del stratum sagittale (fibras densamente empaquetadas localizadas en la cara lateral del atrio del ventrículo y formadas por las radiaciones ópticas, el fascículo fronto-occipital inferior y el tapetum). Como se observa en la imagen, el FA está conectado posteriormente con la circunvolución temporal inferior (señalada con esferas amarillas), y con la porción media de la circunvolución temporal media (marcada en azul). **(C)** Reconstrucción de tractografía por DTI del FA. 1 = porción horizontal del FLS; 2 = porción vertical del FLS; 3 = fascículo arcuato.

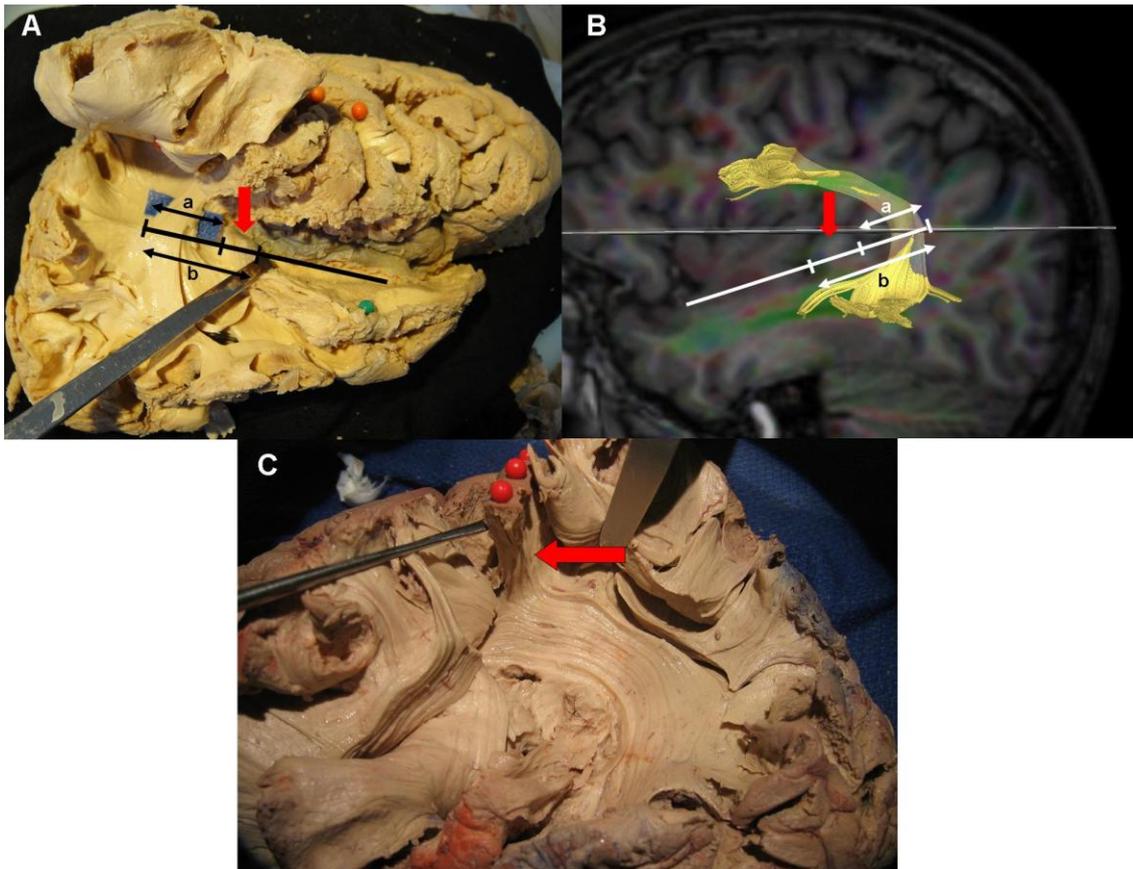


Figura 42. Disección de fibras con preservación cortical (A) y tractografía por DTI (B) de la porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) o fascículo arcuato (FA). (A) y (B) Se midieron dos distancias en una línea que pasa por el surco limitante inferior de la ínsula: distancia-a, medida entre el punto más posterior en el que la circunvolución de Heschl (señalada con una flecha roja vertical) intersecciona el surco limitante inferior de la ínsula (este punto anatómico corresponde con el punto más caudal de la ínsula, en la unión entre el surco limitante inferior y superior de la ínsula), y el límite posterior del FA. Distancia-b, medida entre el punto más anterior en el que la circunvolución de Heschl intersecciona el surco limitante inferior de la ínsula, y el límite posterior del FA. (C) Las fibras del FA curvan en el límite posterior de la ínsula, después atraviesan la sustancia blanca del opérculo parietal y frontal, lateral respecto a la vía córtico-espinal, que tiene una dirección vertical (señalada con una flecha roja horizontal). La circunvolución precentral está señalada con esferas rojas.

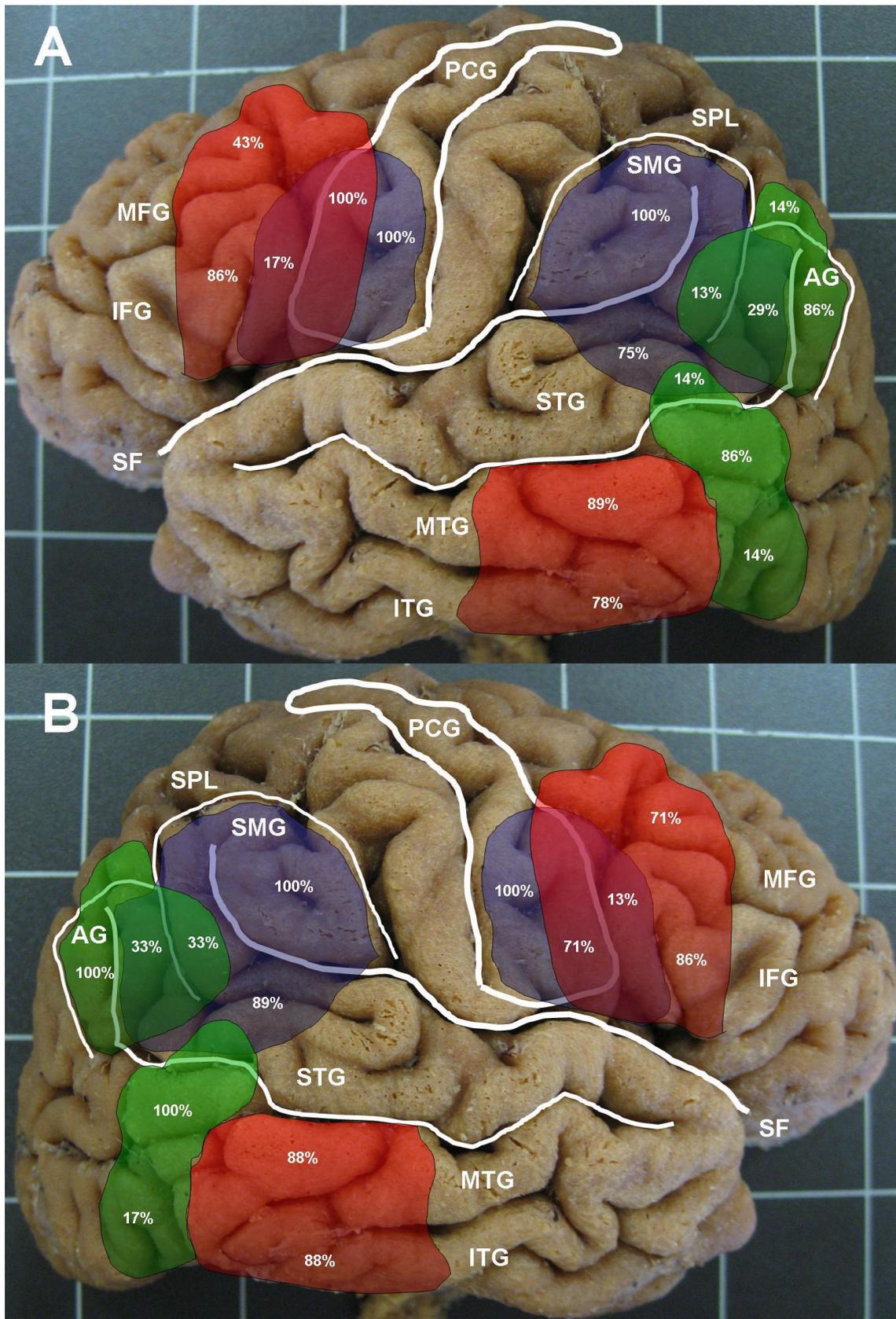


Figura 43. En esta figura se resumen las terminaciones corticales de las tres porciones del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS) en los 18 hemisferios estudiados (izquierdos-**A** y derechos-**B**). Las áreas corticales señaladas en azul representan las conexiones corticales de la porción

horizontal del FLS, que conecta la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal superior con la circunvolución precentral. Las áreas corticales señaladas en verde representan las conexiones corticales de la porción vertical del FLS, que conecta la circunvolución temporal media con la circunvolución angular. Las áreas corticales señaladas en rojo representan las conexiones corticales del FA, que conecta la parte media y posterior de la circunvolución temporal media e inferior, con la circunvolución precentral y la parte posterior de la circunvolución frontal media e inferior. En las figuras se representan los porcentajes de los tractos con conexiones en cada región cortical en los 18 hemisferios. AG = circunvolución angular; IFG = circunvolución frontal inferior; ITG = circunvolución temporal inferior; MFG = circunvolución frontal media; PCG = circunvolución precentral; SF = Fisura Silvana; SMG = circunvolución supramarginal; SPL = lóbulo parietal superior; STG = circunvolución temporal superior.

6. Discusión

6.1 Disección de fibras con preservación cortical

Las técnicas de estudio de la anatomía subcortical de que disponemos en la actualidad, no nos permiten analizar con precisión las terminaciones corticales y relaciones tridimensionales de los fascículos en humanos. En este sentido, la revisión detallada de la literatura reciente revela importantes controversias respecto a la definición, trayecto y terminaciones corticales de la mayoría de tractos asociativos (Catani et al. 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Lawes et al. 2008; Gharabaghi et al. 2009; Makris et al. 2005; Rilling et al. 2008; Bernal and Ardila 2009; Barrick et al. 2007; Henry et al. 2004; Ture et al. 1997; Ture et al. 1999; Ture et al. 2000; Catani and Thiebaut de 2008; Thiebaut de et al. 2011).

En este trabajo hemos descrito la técnica de disección de fibras con preservación cortical, que supera las limitaciones inherentes a la disección de fibras clásica, ya que al preservar la corteza permite estudiar las relaciones tridimensionales de los fascículos y analizar las conexiones corticales. Esta nueva técnica de disección cerebral nos brinda una oportunidad única para estudiar la anatomía subcortical cerebral en humanos, ya que permite estudiar de forma directa la anatomía de las conexiones cerebrales.

En la figura 44 se comparan las técnicas de disección clásica con la técnica de disección de fibras con preservación cortical. En la figura 44A, obtenida del trabajo de Rhoton y cols. (Rhoton 2002), se presenta una disección clásica del FLS. En esta disección se ha extirpado completamente la corteza de la ínsula y los opérculos frontal, parietal y temporal, para así exponer las fibras del FLS. Esta extensa extirpación de tejido cerebral elimina importantes marcas anatómicas, lo que imposibilita estudiar las relaciones tridimensionales del fascículo y las terminaciones corticales. En la figura 44B

se presenta la misma disección realizada con disección de fibras con preservación cortical. En esta disección se ha preservado completamente la estructura cortical y los tractos superficiales, por tanto, podemos analizar con detalle las relaciones anatómicas del FLS con los tractos adyacentes y las terminaciones corticales.

En este trabajo se analiza mediante la técnica de disección de fibras con preservación cortical el trayecto, relaciones tridimensionales y terminaciones corticales de los principales fascículos asociativos del cerebro: FLS, FLI, FFOI y FU.

Figura 44. (A) Disección de fibras clásica del fascículo longitudinal superior (FLS). En esta disección se han extirpado los opérculos y la corteza insular, lo que imposibilita estudiar las relaciones tridimensionales y las conexiones corticales del fascículo. Esta figura ha sido obtenida de (Rhoton 2002). (B) Disección de fibras con preservación cortical del FLS. Al contrario que en la disección anterior, se ha preservado la estructura cortical y los tractos superficiales, lo que permite analizar con detalle las relaciones entre los fascículos y las terminaciones corticales.

6.2 Estudio anatómico del istmo temporal

6.2.1 Consideraciones anatómicas

El istmo temporal es un complejo y compacto puente de sustancia blanca y gris, que une el lóbulo temporal con la ínsula, los ganglios basales y el diencéfalo (Wang et al. 2008; Campero et al. 2006; Peuskens et al. 2004; Kier et al. 2004b). Las lesiones del istmo temporal se han asociado con multitud de patologías: epilepsia del lóbulo temporal, amnesia, trastornos del aprendizaje, afasia y enfermedad de Alzheimer (Kier et al. 2004b; Horel 1978; Horel and Misantone 1974). Los gliomas tienen tendencia a extenderse por los tractos de sustancia blanca (Giese et al. 2003; Yoshida et al. 2002; Belien et al. 1999; Yasargil 1994; Duffau et al. 2004; Mandonnet et al. 2006), en este sentido, multitud de publicaciones consideran que el istmo temporal es una importante vía de extensión de los gliomas desde el lóbulo temporal hacia la ínsula, y desde la ínsula hacia el lóbulo temporal (Kier et al. 2004b; Hentschel and Lang 2005).

El límite anterior del istmo temporal es la amígdala y el límite posterior es el cuerpo geniculado lateral (Duvernoy 1999; Duvernoy 1995; Kier et al. 2004b; Taoka et al. 2006). Desde una perspectiva a nivel del surco limitante inferior de la ínsula, se definen los siguientes límites anatómicos del istmo temporal: el límite anterior corresponde con el limen insulae, y el límite posterior es el punto más anterior en el que la circunvolución de Heschl intersecta el surco limitante inferior de la ínsula (este punto anatómico corresponde con el cuerpo geniculado lateral) (Fig. 25) (Wang et al. 2008). El límite superior del istmo temporal es el surco limitante inferior de la ínsula, el límite inferior es el techo del asta temporal del ventrículo lateral (Ebeling and von 1992; Kier et al. 2004b; Campero et al. 2006; Wang et al. 2008). El istmo temporal está compuesto por los siguientes tractos de sustancia blanca: las fibras claustró-operculares e insulo-

operculares de la cápsula externa y extrema, radiaciones auditivas, FFOI, FU, radiaciones ópticas, comisura anterior y pedúnculo talámico inferior (Kier et al. 2004b; Peuskens et al. 2004; Taoka et al. 2006; Wang et al. 2008; Ebeling and von 1992). Normalmente, no se considera que la amígdala forme parte del istmo temporal. Sin embargo, diferentes estudios de disección en humanos han evidenciado que la amígdala se fusiona hacia arriba con el claustrum y el globus pallidus, sin que exista una clara demarcación entre estas estructuras (Rhoton 2002; Campero et al. 2006). Basado en estas observaciones, en nuestra opinión, la amígdala se puede considerar parte del istmo temporal, al constituir un puente de sustancia gris que pasa desde la región uncal hasta la región de los ganglios basales.

Un componente muy importante del istmo temporal es el FFOI. Este tracto conecta directamente el lóbulo frontal (región orbito-frontal y prefrontal) con el lóbulo occipital, parietal y temporal (Nieuwenhuys et al. 1988; Crosby et al. 1962; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Catani and Thiebaut de 2008; Martino et al. 2010a). Las funciones de este fascículo son mal conocidas, se ha implicado en la lectura, atención, procesamiento visual y lenguaje (Duffau et al. 2005a; Duffau et al. 2008a; Epelbaum et al. 2008a; Fox et al. 2008b; Doricchi et al. 2008b; Rudrauf et al. 2008; Catani and Mesulam 2008b). Estudios de estimulación eléctrica intraoperatoria han demostrado que la estimulación de este fascículo induce parafasias semánticas (errores en el significado de la palabra), con elevada reproducibilidad (Duffau et al. 2005a; Duffau et al. 2008a). En base a estas observaciones, se ha sugerido que el FFOI podría tener un papel importante en las redes subcorticales de procesado semántico (Duffau et al. 2005a; Duffau 2008; Duffau et al. 2008a). A pesar del importante papel de este fascículo en el lenguaje y que este tracto representa una elevada proporción del volumen del istmo temporal, el número de publicaciones que analizan la anatomía de este fascículo en el

istmo temporal es escaso, y además existe importante controversia respecto a su localización exacta y trayecto dentro del istmo (Peuskens et al. 2004; Kier et al. 2004b; Wang et al. 2008).

En relación con la localización antero-posterior del FFOI en el istmo temporal, algunos autores consideran que pasa por la parte anterior del istmo temporal (Peuskens et al. 2004), otros, por la parte posterior (Kier et al. 2004b), mientras que otros consideran que atraviesa toda la longitud del mismo (Wang et al. 2008). En nuestro trabajo, evidenciamos que el FU atraviesa el tercio anterior del istmo temporal, por la región del limen insulae y unos pocos milímetros del surco limitante inferior de la ínsula. Por el contrario, el FFOI se separa del limen insuale cuando atraviesa el istmo temporal, de este modo se encontró una distancia media de 10,9 mm entre el borde anterior del FFOI y el limen insulae (Fig. 29). En la parte lateral del istmo temporal, las fibras del FFOI curvan en dirección posterior, por tanto, atraviesan los dos tercios posteriores del istmo temporal (Figs. 27, 28 y 29).

La lesión de las radiaciones ópticas en el istmo temporal produce un defecto en el campo visual, que si es extenso puede deteriorar de forma importante la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, las relaciones tridimensionales de las radiaciones ópticas en el istmo temporal han sido analizadas en detalle en multitud de artículos. Publicaciones recientes han evidenciado que las radiaciones ópticas cubren la superficie lateral y superior del asta temporal del ventrículo, que están localizadas inferior y lateralmente al FFOI, y que el asa de Meyer llega hasta el límite anterior del asta temporal del ventrículo (Peuskens et al. 2004; Rubino et al. 2005; Peltier et al. 2006; Kier et al. 2004b; Sincoff et al. 2004). Sin embargo, las relaciones anatómicas de otros componentes importantes del istmo temporal han sido menos estudiadas, a pesar de que también pueden inducir graves secuelas neurológicas si son dañadas.

En el presente estudio, se evidenció que las radiaciones auditivas y las fibras claustró-operculares e ínsulo-operculares de la cápsula externa y extrema, atraviesan el istmo temporal por encima del FFOI, mientras que las radiaciones ópticas pasan por debajo (Figs. 26, 27 y 28). Las radiaciones auditivas se originan en el cuerpo geniculado medial, desde ahí se dirigen en dirección anterior y lateral, pasando por el brazo posterior de la cápsula interna y el istmo temporal. Finalmente, terminan en el área auditiva primaria, a nivel de la circunvolución de Heschl y sobre las áreas adyacentes de la circunvolución temporal superior (Fig. 27) (Rhoton 2002). La disección de la porción posterior del istmo temporal evidenció que el FFOI separa el origen de las radiaciones ópticas y auditivas, a nivel de los cuerpos geniculados medial y lateral. El segmento inicial de las radiaciones auditivas, que provienen del cuerpo geniculado medial, pasan por encima del FFOI a nivel del istmo temporal, mientras que el segmento inicial de las radiaciones ópticas, que provienen del cuerpo geniculado lateral, pasan por debajo. Las fibras claustró-operculares e ínsulo-operculares de la cápsula externa y extrema son fibras en U que conectan el claustrum y la corteza insular con el opérculo temporal, atravesando el istmo temporal (Hentschel and Lang 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008b). Nuestro estudio demuestra que estas fibras atraviesan el istmo temporal por el estrecho espacio entre la superficie superior del FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula (Fig. 26).

Estos hallazgos anatómicos son esenciales para entender dos abordajes quirúrgicos que atraviesan el istmo temporal en el hemisferio dominante: el abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales, y el abordaje temporal transopercular a los gliomas temporo-insulares.

6.2.2 Abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales en el hemisferio izquierdo

Se han descrito diferentes abordajes a lesiones localizadas en estructuras mesiales temporales. La lobectomía temporal clásica consiste en la extirpación de 3 a 5 cm del lóbulo temporal anterior para así acceder al asta temporal y a las estructuras mesiales temporales (Falconer et al. 1955). Sin embargo, en este abordaje, la neocorteza temporal es cortada y además se puede lesionar la porción anterior del FLI y del asa de Meyer de las radiaciones ópticas. Por este motivo, se han desarrollado otros abordajes a esta región menos invasivos y más selectivos. En el abordaje transilviano descrito por Yasargil (Yasargil et al. 1985; Yasargil et al. 1993), se abre la cisterna silviana para acceder al surco limitante inferior de la ínsula, después se secciona la porción anterior del istmo temporal, lateralmente a la vena insular inferior. Esta incisión secciona la porción anterior del FU, llegando así a la porción superior de la amígdala. Por detrás de la amígdala se accede al asta temporal y al hipocampo. Uno de los mayores riesgos durante este abordaje es la lesión de las radiaciones ópticas cuando atraviesan el istmo temporal, lo que conduciría a un defecto en el campo visual. Por este motivo, varias publicaciones han estudiado marcas anatómicas que ayudan a evitar la lesión de la vía visual en este tipo de abordajes (Choi et al. 2006; Rubino et al. 2005; Coppens et al. 2005; Campero et al. 2006). En un estudio reciente de disección de fibras (Choi et al. 2006), se evidenció que en el abordaje transilviano a estructuras mesiales temporales, una incisión a nivel del limen insulae o en los 5 mm adyacentes del surco limitante inferior, tenía menor riesgo de dañar las radiaciones ópticas que las incisiones más posteriores.

Sin embargo, en el abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales en el hemisferio dominante, hay que considerar, además del riesgo de producir un defecto en el campo visual, el riesgo de producir una disfunción permanente en el lenguaje, debido a una lesión del FFOI (Duffau et al. 2005a; Duffau et al. 2008a; Duffau et al. 2008c; Duffau 2008; Duffau et al. 2008a). En nuestro estudio se ha demostrado que el FFOI atraviesa los dos tercios posteriores del istmo temporal. Por tanto, se ha identificado una región segura a nivel del tercio anterior del istmo temporal, a través de la cual se puede acceder a las estructuras mesiales temporales con bajo riesgo de dañar el FFOI. Evidentemente, en nuestro estudio se detectaron diferencias interindividuales en el tamaño de este espacio entre el limen insulae y el borde anterior del FFOI, pero en ninguno de los casos estudiados esta distancia fue inferior a 8 mm (Fig. 29). Esta región anterior del istmo temporal está ocupada por el FU, que es cortado en este abordaje. En caso de que se necesite una exposición más amplia, se puede extender la incisión de forma lateral, porque a nivel de la parte lateral del istmo temporal el FFOI gira en dirección posterior, lo que aumenta el espacio entre el FFOI y el limen insulae (Figs. 25, 27, 28 y 29). Sin embargo, esta maniobra aumenta el riesgo de dañar las radiaciones ópticas porque el límite medial del asa de Meyer está localizado en la parte lateral del istmo temporal anterior.

Otro hallazgo interesante de nuestro estudio fue que, en todos los hemisferios disecados, la punta del asta temporal estaba localizada entre el limen insulae y el borde anterior del FFOI (Fig. 29). De lo anterior se deduce que el espacio entre el borde anterior del FFOI y la punta del asta temporal es muy estrecho (de media 4,5 mm), lo que explica por qué durante la amigdalohipocampectomía, es necesario extirpar una porción de la amígdala para acceder al asta temporal.

6.2.3 Abordaje temporal transopercular a los gliomas temporo-insulares en el hemisferio dominante

La extirpación quirúrgica de los gliomas insulares entraña importante dificultad, por lo que se han descrito diferentes abordajes, existiendo importante controversia entre los defensores de cada una de las técnicas. Algunos autores abogan por utilizar siempre el abordaje transilviano (aquel que accede a la ínsula a través de la cisterna silviana), incluso en los tumores insulo-operculares (Vanaclócha et al. 1997; Yasargil and Reeves 1992), otros solo utilizan este abordaje en los tumores insulares puros (Lang et al. 2001; Neuloh et al. 2007; Zentner et al. 1996), mientras que otros utilizan el abordaje transopercular (aquel que accede a la ínsula tras extirpar el opérculo) en todos los tumores insulares (Duffau et al. 2006; Duffau 2009). El grupo de Duffau ha publicado recientemente una serie de 51 pacientes consecutivos operados de gliomas de bajo grado en la región insular (Duffau 2009). En esta serie se utilizó el abordaje frontal y/o temporal transopercular para los tumores insulo-operculares. En la primera etapa del abordaje transopercular, se aplica la estimulación eléctrica intraoperatoria al opérculo frontal y/o temporal, para así distinguir entre las regiones esenciales para la función (que producen disfunción neurológica transitoria durante la estimulación, y que por tanto deben ser preservadas), y no esenciales para la función (que no producen disfunción neurológica transitoria durante la estimulación, y que por tanto pueden ser extirpadas sin consecuencias). Esto permite realizar una resección subpial selectiva del opérculo, lo que permite no solo extirpar el tumor, sino también mejorar la exposición de la ínsula. Después se accede al componente insular del tumor, pasando por la base del surco limitante de la ínsula. Se utiliza la disección subpial para extirpar la porción del tumor que está localizada por debajo del surco limitante de la ínsula. Esta etapa es

fundamental en el abordaje, porque crea un corredor entre el opérculo y la región insular. En la última etapa del abordaje, se extirpa por vía subpial el componente insular del tumor. Durante la resección de la ínsula se utiliza la estimulación subcortical para identificar y preservar la vía piramidal, y los tractos del lenguaje.

En el caso particular de los gliomas temporo-insulares, el istmo temporal está infiltrado y expandido, debido a que es la ruta anatómica que atraviesa el tumor para pasar desde la región insular al lóbulo temporal (Kier et al. 2004b). En el abordaje transopercular a los gliomas temporo-insulares se debe atravesar el istmo temporal para acceder al componente insular del tumor. En el hemisferio dominante, este abordaje encuentra dos estructuras funcionales esenciales en el istmo temporal: el FFOI y las radiaciones ópticas. Por tanto, en este caso concreto se plantea la siguiente pregunta: una vez que se ha extirpado el opérculo temporal, ¿cual es la ruta quirúrgica por el interior del istmo temporal que permite la extirpación del componente insular del glioma, sin dañar estas dos estructuras funcionales? Para responder a esta pregunta se requiere un conocimiento preciso de la organización tridimensional de los tractos que componen el istmo temporal. En nuestro trabajo de disección, se evidenció que el FFOI conforma un importante límite anatómico dentro del istmo temporal ya que separa las estructuras que pasan por encima (las radiaciones auditivas y las fibras claustro-operculares e insulo-operculares de la cápsula externa y extrema), de las radiaciones ópticas que pasan por debajo (Figs. 26, 27 y 28). El abordaje quirúrgico desde el opérculo temporal a la ínsula debe preservar este límite funcional del FFOI. Por tanto, debe atravesar el espacio entre la superficie superior del FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula. Estos resultados anatómicos apoyan estudios previos de estimulación eléctrica intraoperatoria, donde se identifica el FFOI como el límite profundo en la resección del istmo temporal, en el abordaje temporal transopercular a la

ínsula (Duffau et al. 2005a; Duffau et al. 2008a; Duffau et al. 2008c; Duffau 2008; Duffau et al. 2008a). Este espacio, superficial al FFOI, es atravesado por las fibras en “U” que conectan la corteza insular y el claustrum con el opérculo temporal. La disección anatómica de esta región demostró que este espacio es muy estrecho (3,8 mm de media, y 3 a 6 mm de rango) (Fig. 26). Sin embargo, en los gliomas temporo-insulares, el istmo temporal está engrosado por la infiltración tumoral (Kier et al. 2004b), y el espacio entre el FFOI y el surco limitante inferior está aumentado. Por tanto, la extirpación de las conexiones insulo-operculares y claustro-operculares abre una amplia vía quirúrgica entre el FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula, lo que da acceso al componente insular del tumor. Al preservarse las fibras del FFOI en el istmo temporal también se evita dañar las radiaciones ópticas porque están localizadas por debajo de este límite (Fig. 26). Las radiaciones auditivas terminan en la parte posterior de la circunvolución temporal superior (a nivel de la circunvolución de Heschl). La estimulación eléctrica de esta región produce con frecuencia trastornos del lenguaje (Ojemann 1993; Ojemann 1979; Gatignol et al. 2004). Por este motivo, la resección opercular es normalmente anterior a esta región, y no se lesionan estas fibras en el abordaje temporal transopercular a la ínsula.

6.3 Estudio anatómico del fascículo fronto-occipital inferior

Durante la última década, un número elevado de publicaciones científicas han tratado de elucidar la organización cortical del sistema semántico (McCandliss et al. 2003; Cohen and Dehaene 2004; Chao et al. 1999; Dehaene et al. 2002; Epstein et al. 1999; Hasson et al. 2002; Haxby et al. 1999; Price 2000; Vihla et al. 2006; Amedi et al.

2004). Sin embargo, se ha prestado menos atención en la literatura a la conectividad anatómico-funcional que subyace al procesamiento semántico (Scott et al. 2000; Brugge et al. 2003). El grupo de Duffau ha demostrado que la estimulación eléctrica intraoperatoria del FFOI induce parafasias semánticas (errores en el significado de la palabra), con una elevada reproducibilidad, independientemente de la parte de este fascículo que sea estimulada (Duffau et al. 2005a; Duffau et al. 2008a). De este modo, se puede identificar mediante estimulación subcortical la porción anterior del FFOI, en el lóbulo frontal izquierdo, justo por encima y delante de la región de Broca. De la misma manera, en la ínsula izquierda, se puede identificar la porción media del FFOI, al inducir parafasias semánticas al estimular la porción ventral y anterior de la cápsula externa y extrema. Finalmente, en el lóbulo temporal izquierdo, se puede identificar la porción posterior del FFOI, al inducir parafasias semánticas al estimular el techo del asta temporal del ventrículo. Con base en estas observaciones, el grupo de Duffau ha sugerido que el FFOI podría tener un papel importante en la red subcortical que subyace al sistema semántico (Duffau et al. 2005a; Duffau 2008; Duffau et al. 2008a). Por otro lado, este fascículo también se ha implicado en las funciones de atención, lectura y procesamiento visual (Catani and Mesulam 2008b; Epelbaum et al. 2008b; Doricchi et al. 2008a; Fox et al. 2008a).

Estudios recientes de tractografía por DTI y estudios de disección de fibras han analizado la anatomía del FFOI a nivel de la ínsula y del lóbulo temporal (Fernandez-Miranda et al. 2008b; Burgel et al. 2006; Catani and Thiebaut de 2008; Peuskens et al. 2004; Ture et al. 2000; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Catani et al. 2002). Sin embargo, las terminaciones corticales de este fascículo son poco conocidas. Algunos autores consideran que el FFOI termina a nivel del lóbulo occipital ventral (Catani and Thiebaut de 2008), otros a nivel del lóbulo temporal medio y posterior (Fernandez-

Miranda et al. 2008a), mientras que otros consideran que termina en el lóbulo occipital y temporal (a nivel de la circunvolución temporal media e inferior, y en la lingula y circunvolución fusiforme) (Nieuwenhuys et al. 1988; Crosby et al. 1962).

Estas controversias se deben en gran medida a una limitación inherente a la tractografía por DTI: la imposibilidad para seguir las fibras terminales de los tractos de sustancia blanca; por tanto, la terminación cortical de los fascículos no se puede determinar de forma precisa, y sólo se puede deducir de la localización y orientación de las fibras (Catani et al. 2003). En nuestro trabajo, se utilizó la disección de fibras con preservación cortical en 14 cerebros humanos post-mortem, con el objetivo de identificar las terminaciones corticales exactas del FFOI en el lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital. La identificación de las terminaciones corticales puede ayudar a entender mejor el papel de este fascículo en el procesamiento semántico.

En los 14 hemisferios disecados identificamos conexiones del FFOI con la corteza de la superficie de convexidad del lóbulo occipital. La porción superficial del FFOI estaba conectada con la parte posterior de las circunvoluciones occipitales superior y media, mientras que la porción profunda del FFOI estaba conectada con la parte posterior de la circunvolución occipital inferior (Figs. 26, 27 y 28). Recientemente, se ha publicado un atlas de tractografía por DTI en el que se reconstruyen los tractos de sustancia blanca en base a su terminación cerca de la unión entre la sustancia blanca y gris (Lawes et al. 2008). En este atlas se describen las siguientes terminaciones corticales del FFOI: circunvolución occipital inferior, porción inferior de la circunvolución occipital media y la lingula. Por tanto, existe una clara concordancia entre las conexiones occipitales identificadas en nuestro estudio de disección y aquellas que han sido identificadas mediante tractografía por DTI. Sin embargo, es necesario recalcar que en nuestro estudio no identificamos terminaciones

del FFOI en la l ngula, porque todas las fibras conectadas con esta circunvolución formaban parte de las radiaciones ópticas. En base a la reproducibilidad de las conexiones occipitales del FFOI identificadas en la disección, y a la congruencia con los resultados de la tractografía por DTI, sugerimos que la corteza occipital asociativa posterior de la superficie de convexidad es la principal conexión posterior del FFOI. Esta región se ha implicado en las etapas iniciales del procesado semántico de figuras, es decir, en el reconocimiento visual del objeto y en la conceptualización (Vihla et al. 2006; Indefrey and Levelt 2004). Por tanto, la identificación de una conexión anatómica directa del FFOI con estas áreas aporta nuevas pruebas a favor de la hipótesis planteada por la estimulación eléctrica intraoperatoria, es decir que el FFOI es una vía subcortical importante en el procesamiento semántico.

En 8 de los 14 hemisferios, se identificó una conexión de la porción profunda del FFOI con la región basal temporal: porción posterior de la circunvolución fusiforme, corteza del surco temporo-occipital y superficie basal de la circunvolución temporal inferior (Fig. 34). Esta conexión del FFOI no había sido descrita previamente. Esto podría explicarse por la dificultad para disecar estas fibras periféricas del FFOI. De hecho, estas fibras están muy adheridas a las radiaciones ópticas, por lo que pueden ser confundidas fácilmente con las fibras de este tracto. Desde el punto de vista funcional, la parte posterior de la circunvolución fusiforme en el hemisferio dominante es llamada por algunos autores como “Visual Word Form Area (VWFA)”, ya que parece estar implicada en la lectura y en el funciones perceptivas superiores como el reconocimiento de caras, instrumentos y edificios (McCandliss et al. 2003; Cohen and Dehaene 2004; Chao et al. 1999; Dehaene et al. 2002; Epstein et al. 1999; Hasson et al. 2002; Haxby et al. 1999). La función cortical de esta región ha sido extensamente estudiada en la

literatura científica, sin embargo se ha prestado menos atención a la anatomía subcortical que subyace a esta importante región.

En resumen, en este trabajo se han encontrado conexiones del FFOI con dos áreas implicadas en el procesado semántico: la corteza occipital asociativa y la región temporal basal (McCandliss et al. 2003; Cohen and Dehaene 2004; Chao et al. 1999; Dehaene et al. 2002; Epstein et al. 1999; Hasson et al. 2002; Haxby et al. 1999; Price 2000; Vihla et al. 2006; Indefrey and Levelt 2004). Por tanto, los hallazgos de este estudio convergen con la hipótesis del papel del FFOI en la red subcortical semántica. En base a estos resultados se puede hipotetizar sobre el papel que jugaría este fascículo en el reconocimiento visual de un objeto: la información sería inicialmente procesada en la corteza occipital asociativa (lóbulo occipital posterior), y en la región temporal basal. El FFOI constituiría una vía eferente directa desde estas áreas, para llevar la información rápidamente a las regiones prefrontales. En estas regiones se reconocería el objeto comparándolo con modelos previamente memorizados, la información volvería por el FFOI hacia el lóbulo occipital para posteriormente nominar la imagen. Este circuito explicaría por qué se producen parafasias semánticas cuando se estimula el FFOI durante la nominación de imágenes. La estimulación del FFOI produciría una disfunción transitoria de esta conexión rápida. Como consecuencia, se bloquearía el acceso al significado de los objetos presentados, lo que produciría errores en el acceso al significado de la palabra (parafasias semánticas).

Finalmente, en 9 de 14 hemisferios se identificaron terminaciones del FFOI con el lóbulo parietal superior (Figs. 31 y 32). Esta conexión no había sido descrita previamente en la literatura científica. La función de esta conexión es del todo desconocida, pero podría estar relacionada con el procesamiento sensitivo-motor. De hecho, representa una conexión directa entre el lóbulo parietal superior, implicado en la

integración de información sensitiva multimodal y en la percepción espacial (Cabeza and Nyberg 2000), y la corteza prefrontal, que está implicado en la planificación del movimiento (Friedman and Goldman-Rakic 1994; Bushara et al. 1999). Sin embargo, el lóbulo parietal superior está también implicado en otras funciones superiores como la atención, memoria de trabajo y el procesamiento del lenguaje (Cabeza and Nyberg 2000; Tagamets et al. 2000), por lo que son necesarios nuevos estudios para aclarar la función de esta conexión.

Por tanto, los resultados de este trabajo sugieren que existen diferentes componentes del FFOI que podrían estar implicados en diferentes funciones relacionadas con el lenguaje y con otras funciones superiores. Como se ha explicado previamente, nuestro estudio de disección de fibras y estudios de tractografía por DTI han demostrado que el FLS está compuesto por diferentes componentes, cada uno de los cuales está implicado en diferentes funciones (Martino et al. 2011a; Makris et al. 2005; Schmahmann et al. 2007; Catani and Thiebaut de 2008; Catani et al. 2005; Martino et al. 2011b). Los estudios de estimulación eléctrica intraoperatoria subcortical han ayudado a entender la función de cada una de las porciones del FLS (Duffau et al. 2003b; Duffau et al. 2002). En el mismo sentido, nuestro estudio aporta nuevos datos a favor de una división similar en el FFOI, con un componente superficial que conecta el lóbulo frontal con el lóbulo parietal superior y la parte superior del lóbulo occipital posterior, y un componente profundo que conecta el lóbulo frontal con la parte inferior del lóbulo occipital posterior y la región basal temporal. Son necesarios nuevos estudios, en los que se combine la información funcional obtenida mediante la estimulación eléctrica intraoperatoria y neuroimagen y la información anatómica obtenida mediante la tractografía por DTI y disección de fibras. Esto permitirá entender

mejor la función de cada uno de los componentes del FFOI en la red semántica del lenguaje.

6.4 Estudio anatómico del fascículo longitudinal superior

El FLS fue descrito por primera vez a principios del siglo XIX por Reil en Autenrieth. Este autor lo describió como un grupo de fibras localizadas en la sustancia blanca de los lóbulos temporal, parietal y frontal, y que giraba alrededor de la fisura de Silvio. Burdach (1819-1826) y después Dejerine (1895), siguiendo esta primera descripción, analizaron con detalle la anatomía de este fascículo, en sus trabajos refieren que este fascículo conecta la región temporal posterior con el lóbulo frontal y que curva alrededor de la fisura silviana. Precisamente por esta forma curvada le dieron el nombre de “Fasciculus Arcuatus”. Estos autores consideraban que el Fasciculus Arcuatus formaba parte del SLF, y en sus descripciones utilizan indistintamente el término “superior longitudinal fasciculus” o “fasciculus arcuatus”. En contraposición con estas descripciones clásicas, trabajos recientes de tractografía por DTI han determinado que el FA es solo una porción del SLF. Estudios de neuroimagen en humanos y simios han revelado que el FLS es un complejo sistema de fibras asociativas formado por dos redes paralelas que conectan el lóbulo temporal, parietal y frontal (Catani and Thiebaut de 2008; Catani et al. 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Lawes et al. 2008; Gharabaghi et al. 2009; Henry et al. 2004): (i) vía directa que corresponde con el clásico FA, y (ii) vía indirecta, que es paralela y lateral a la vía directa, y consiste en un segmento anterior u horizontal, que conecta la corteza frontal lateral con el lóbulo parietal inferior, y una porción posterior o vertical, que conecta el lóbulo parietal

inferior con el lóbulo temporal. Estudios histológicos en simios (Petrides and Pandya 1984; Schmahmann and Pandya 2006; Schmahmann et al. 2007) y estudios de tractografía por DTI en humanos (Makris et al. 2005) han identificado dos segmentos más del FLS. Estos tractos se denominan FLS I y II, y son conexiones horizontales fronto-parietales que se localizan dentro de la sustancia blanca de los lóbulos parietal y frontal. Por tanto, estos tractos son no-perisilvianos, a diferencia de la vía directa e indirecta, que están localizadas dentro de los opérculos.

Por tanto, la tractografía por DTI ha sido muy útil para definir los tractos que componen el FLS. Sin embargo, como se ha explicado antes, una de las principales limitaciones de la tractografía por DTI es la dificultad que presenta para localizar las terminaciones corticales exactas de los tractos (Petrides and Pandya 2009; Catani et al. 2003). Esto probablemente explique las contradicciones encontradas en la literatura científica respecto a las terminaciones corticales del FLS (Catani and Thiebaut de 2008; Catani et al. 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Lawes et al. 2008; Gharabaghi et al. 2009; Makris et al. 2005; Rilling et al. 2008; Bernal and Ardila 2009; Barrick et al. 2007; Henry et al. 2004).

En este trabajo se utilizó la disección de fibras con preservación cortical y la tractografía por DTI en 18 cerebros humanos post-mortem, con el objetivo de aislar las diferentes porciones del componente perisilviano del FLS y de identificar las terminaciones corticales exactas en el lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital. La identificación de las terminaciones corticales puede ayudar a entender mejor la función desempeñada por estas conexiones.

En este estudio, al igual que en otros trabajos más recientes de tractografía por DTI (Catani et al. 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Gharabaghi et al. 2009), identificamos tres porciones del FLS perisilviano: (i) segmento superficial horizontal,

que conecta la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal superior con la corteza frontal lateral, (ii) segmento superficial vertical, que conecta la circunvolución temporal media con la circunvolución angular, y (iii) segmento profundo o FA, que conecta la circunvolución temporal media e inferior con la corteza frontal lateral.

6.4.1 Porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior

El grupo de Catani (Catani et al. 2005) fue el primero en describir esta conexión en humanos utilizando tractografía por DTI, sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, hay solamente un trabajo previo en el que se ha aislado esta conexión con disección de fibras. En este trabajo, realizado por el grupo de Fernandez-Miranda (Fernandez-Miranda et al. 2008a), se analizó con detalle la anatomía del FLS, utilizando disección de fibras y tractografía por DTI. Mediante disección de fibras aislaron los tres componentes del FLS perisilviano, sin embargo, es necesario recalcar que en este trabajo se utilizó la disección de fibras clásica. Por tanto, para exponer la porción horizontal del FLS perisilviano, fue necesario extirpar la corteza y la sustancia blanca superficial. Esta extirpación del tejido cerebral superficial elimina marcas anatómicas importantes, lo que hace imposible analizar la terminación cortical precisa de un tracto. Por este motivo, sus disecciones consiguen aislar las fibras del componente horizontal del FLS (fibras con disposición horizontal y localizadas dentro del opérculo frontal y parietal), pero no sus terminaciones en la corteza (Ref. (Fernandez-Miranda et al. 2008a) Fig. 3A, 3C y 3G, pg. 969). En nuestro trabajo, gracias a que se ha utilizado la disección de fibras con preservación cortical, se ha preservado la corteza de la superficie

de convexidad de las circunvoluciones, por lo que fue posible aislar completamente el fascículo, con las fibras proyectándose hacia la corteza. Por tanto, nuestro trabajo parece ser el primero en la literatura que ha conseguido aislar completamente las fibras del componente horizontal del FLS.

En relación con la terminación posterior de este fascículo, el grupo de Catani, en un trabajo de tractografía por DTI (Catani et al. 2005), ha descrito que este fascículo se conecta con el lóbulo parietal inferior. Sin embargo, el análisis detallado de las figuras de este trabajo evidencia que las fibras de este tracto se proyectan a la parte anterior del lóbulo parietal inferior, es decir, a la circunvolución supramarginal (Ref. (Catani et al. 2005) Fig. 3 y 4, pg. 11 y 12). El grupo de Makris, en un trabajo de tractografía por DTI (Makris et al. 2005), analiza la anatomía del FLS en 4 individuos. En este trabajo se describe una porción del FLS que denominan FLS-III, este tracto está situado en el interior de la sustancia blanca del opérculo frontal y parietal, y conecta la circunvolución supramarginal con la corteza premotora ventral y prefrontal. Esta conexión parece corresponder al mismo tracto que se describe en el trabajo de Catani. Glasser y Rilling (Glasser and Rilling 2008), en otro estudio de tractografía por DTI identificaron una conexión de la porción posterior de la circunvolución temporal superior con el lóbulo frontal, considerando que estas fibras eran parte del FA. En nuestro trabajo observamos que la porción horizontal del FLS estaba conectado posteriormente con la circunvolución supramarginal y con la parte posterior de la circunvolución temporal superior (en la región inmediatamente posterior a la circunvolución de Heschl). El estudio de la anatomía superficial cerebral pone en evidencia que la circunvolución temporal superior se continúa con la circunvolución supramarginal en el extremo caudal de la Fisura de Sylvio (Rhoton 2002), por tanto, para entender la terminación cortical de este fascículo es necesario aclarar los límites

anatómicos entre estas dos regiones. El Atlas de los Surcos Cerebrales de Ono (Ono et al. 1990) define el límite entre estas dos regiones en el ángulo entre el ramo terminal ascendente de la Fisura de Sylvio y el ramo posterior de la Fisura de Sylvio (Fig. 36). En nuestro trabajo se evidenció que las fibras provenientes de estas dos regiones tenían la misma orientación y convergían en el mismo tracto a nivel del opérculo parietal y frontal (Fig. 36). En base a estos resultados nuestro grupo sugiere que las fibras provenientes de la parte posterior de la circunvolución temporal superior son parte de la porción horizontal del FLS, y no del FA como han sugerido Glasser and Rilling (Glasser and Rilling 2008).

A nivel del opérculo frontal, observamos que este tracto estaba principalmente conectado con la parte ventral de la circunvolución precentral (Figs. 37 y 43). Estos resultados coinciden con los de otros estudios de tractografía por DTI (Kaplan et al. 2010; Crosson et al. 2005). La porción ventral de la circunvolución precentral está dividida en dos partes: la parte anterior corresponde al área de Brodmann 6 (corteza premotora ventral), mientras que la parte posterior es el área de Brodmann 4, que corresponde a la región motora primaria de la lengua, labios y faringe. Ambas regiones están implicadas en etapa final de la producción del lenguaje (Ingham et al. 2004; Shuster and Lemieux 2005; Duffau et al. 2003a). La lesión de la corteza premotora dominante y de la circunvolución supramarginal o de la sustancia blanca subyacente en el hemisferio izquierdo se ha asociado a apraxia ideomotora y bucofacial (Schmahmann and Pandya 2006; De Renzi 1989; Kareken et al. 2003; Naeser et al. 1989). Por otro lado, la estimulación eléctrica intraoperatoria de este tracto en el hemisferio izquierdo induce trastornos de la articulación del habla (disartria o anartria) (Duffau et al. 2003b; Duffau et al. 2008c; Duffau 2011). En base a estas observaciones, Duffau ha llamado a este tracto “vía fonológica dorsal” y ha sugerido la hipótesis de que tiene un papel

importante en el bucle articulatorio, relacionado con la red de la memoria de trabajo. Esta hipótesis está en consonancia con el modelo de Baddeley (Baddeley 2003), en el cual el procesamiento fonológico está dividido en un almacén fonológico (que implica a la circunvolución supramarginal izquierda) y un módulo de ensayo articulatorio (distribuido por el lóbulo frontal izquierdo). De acuerdo con las teorías de la comprensión del lenguaje, la retroalimentación es un componente imprescindible de la articulación del habla (Liberman et al. 1967; Liberman and Mattingly 1985; Hickok and Poeppel 2004). Estas teorías sugieren que en la producción y en la percepción del lenguaje están implicados los mismos procesos. La porción horizontal del FLS podría ser la estructura anatómica que sustenta este proceso de retroalimentación de la articulación, ya que conecta la corteza inmediatamente adyacente al área auditiva primaria con las regiones de producción del lenguaje en el lóbulo frontal. Según este modelo, al mismo tiempo que la voz es producida en la boca es percibida en la corteza auditiva primaria, desde donde la información sería transmitida a la porción posterior de la circunvolución temporal superior y a la circunvolución supramarginal. Desde ahí, sería enviada por la porción horizontal del FLS a la circunvolución precentral para así conseguir una monitorización precisa de la articulación del habla.

6.4.2 Porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior

Nuestro trabajo ha puesto en evidencia que este tracto conecta la parte posterior de la circunvolución temporal media con la circunvolución angular (Figs. 38, 39 y 43). Este fascículo ha sido estudiado previamente mediante disección de fibras y tractografía por DTI (Catani and Thiebaut de 2008; Fernandez-Miranda et al. 2008a; Barrick et al.

2007; Lawes et al. 2008; Catani et al. 2005). Lawes y cols. (Lawes et al. 2008) describen conexiones de este tracto con el lóbulo temporal posterior, lóbulo parietal inferior y la circunvolución temporal media. Catani y cols. y Fernandez-Miranda y cols. (Catani et al. 2005; Fernandez-Miranda et al. 2008a) también describieron conexiones de este tracto con el lóbulo parietal inferior. Sin embargo, un análisis detallado de las figuras de estos trabajos evidencia conexiones con la circunvolución angular. Por tanto, nuestro estudio ha mostrado un hallazgo que no había sido reportado hasta la fecha, una separación en las conexiones a nivel del lóbulo parietal inferior, con la porción horizontal del FLS conectado con la circunvolución supramarginal, y la porción vertical del FLS conectado con la circunvolución angular. Esta organización de la fibras del FLS sugiere una organización rostro-caudal de las funciones en el lóbulo parietal inferior en el hemisferio dominante: la circunvolución supramarginal conectada con la porción horizontal del FLS e implicada en la articulación del lenguaje (Schmahmann and Pandya 2006; De Renzi 1989; Kareken et al. 2003; Naeser et al. 1989; Duffau et al. 2003b), y la circunvolución angular conectada con la porción vertical del FLS e implicada en la percepción del lenguaje (en la identificación y discriminación de sílabas, y en otras tareas que requieren una atención explícita a la información segmentada) (Parker et al. 2005).

6.4.3 Porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato

De acuerdo con trabajos previos de tractografía por DTI identificamos una conexión larga entre los lóbulos frontal y temporal, que corresponde al clásico FA

(Figs. 40, 41 y 42). Glasser y Rilling (Glasser and Rilling 2008) han analizado mediante tractografía por DTI la anatomía del FSL en 20 hemisferios. En este estudio se reportó una asimetría importante en la anatomía del FA, ya que este tracto fue identificado en todos los hemisferios izquierdos, mientras que solo se identificó en 11 hemisferios derechos (55%). Otros trabajos de tractografía han documentado una dominancia de este fascículo en el hemisferio izquierdo (Nucifora et al. 2005; Parker et al. 2005; Powell et al. 2006; Catani et al. 2007). Estos resultados contrastan con los de nuestro trabajo, ya que se identificó el FA en 8 de los 9 hemisferios derechos (89%) y en todos los hemisferios izquierdos, siendo estas diferencias estadísticamente no significativas ($p > 0,05$). Glasser y Rilling (Glasser and Rilling 2008), discuten en su trabajo que la ausencia de estos tractos en el hemisferio derecho en estudios de tractografía por DTI podría explicarse por la sensibilidad del algoritmo probabilístico utilizado para las reconstrucciones. Si se aumenta la sensibilidad, la probabilidad de identificar estos tractos es mayor.

En el pasado se ha considerado que el FA terminaba anteriormente en la pars opercular y triangular de la circunvolución frontal inferior, es decir en la región de Broca clásica. Esto fue inicialmente establecido por Wernike en 1874 y esta idea se ha mantenido hasta la actualidad (Aminoff et al. 2005; Obler and Gjerlow 1999; Ludwig and Klingler 1956; Makris et al. 2005; Nieuwenhuys et al. 1988). Sin embargo, esta visión clásica ha sido cuestionada recientemente por varios trabajos de tractografía por DTI. Bernal y Altman (Bernal and Altman 2010) estudiaron la conectividad del FA en 12 voluntarios sanos. Estos autores identificaron fuertes conexiones del FA con la circunvolución precentral, y débiles conexiones con la porción posterior de la circunvolución frontal inferior en solo un 41,6% de los sujetos. La conclusión a la que llega este trabajo es que la principal conexión del FA no es la región clásica de Broca,

sino la circunvolución precentral (corteza premotora ventral y área motora primaria). En este mismo sentido, Barrick y cols. (Barrick et al. 2007), describen mediante un estudio de tractografía que las fibras del FA se conectan principalmente con la circunvolución precentral y que solo una pequeña porción de las fibras se conectan con la pars opercular de la circunvolución frontal inferior. Sin embargo, estos trabajos contrastan con otros trabajos también de tractografía por DTI. Catani y cols. (Catani et al. 2005; Catani and Thiebaut de 2008; Glasser and Rilling 2008) describen conexiones del FA con la parte posterior de la circunvolución frontal media e inferior y con la circunvolución precentral. Glasser y Rilling (Glasser and Rilling 2008), identificaron conexiones del FA con la parte posterior de la circunvolución frontal media, parte dorsal de la circunvolución precentral y con la parte media y posterior de la circunvolución frontal inferior. A nivel del opérculo frontal, las fibras del FA interseccionan con las ramas terminales de la porción horizontal del FLS y del FFOI. La tractografía por DTI es imprecisa para mapear las fibras en áreas en las que las trayectorias de diferentes fibras interseccionan (Catani et al. 2005), lo que podría explicar la controversia en los estudios de tractografía por DTI respecto a la terminación del FA en el opérculo frontal. En nuestro trabajo, debido a la gran intersección de fibras en el opérculo frontal no fue posible seguir las fibras terminales en tres hemisferios. Sin embargo, en el resto de hemisferios se identificaron fuertes conexiones del FA con la circunvolución precentral, y además se aislaron conexiones que se proyectaban en la parte posterior de la circunvolución frontal media e inferior. Catani y cols. (Ludwig and Klingler 1956; Makris et al. 2005) han llamado a esta zona la “región de Broca extendida”, ya que incluye la región de Broca clásica y además otras regiones corticales especializadas en la función del lenguaje.

Existe importante controversia en la literatura en relación a la terminación temporal exacta del FA. Algunos autores consideran que se proyecta en una región concreta en la parte posterior de la circunvolución temporal superior, es decir hacia la región clásica de Wernike (Schmahmann et al. 2007). Estos resultados contrastan con los estudios de Glasser y Rilling, y de Catani y cols. (Catani et al. 2005; Rilling et al. 2008; Bernal and Ardila 2009; Barrick et al. 2007). Estos autores consideran que el FA se proyecta hacia una región más extensa, incluyendo la parte posterior de la circunvolución temporal media y superior. Otros autores describen conexiones con una región todavía más extensa del lóbulo temporal, incluyendo la parte media y posterior de la circunvolución temporal superior, media e inferior (Turken and Dronkers 2011). En nuestro trabajo se identificaron importantes conexiones del FA con la circunvolución temporal media e inferior (Figs. 41 y 43).

Por tanto, nuestro trabajo ha puesto en evidencia que la circunvolución temporal media es una región de elevada conectividad, ya que está conectada con la porción horizontal del FLS y con el FA. Turken and Dronkers (Turken and Dronkers 2011), ya habían documentado esta riqueza de conexiones en la circunvolución temporal media, describiendo además conexiones con el FFOI, fascículo longitudinal medial, FLI, y las fibras posteriores del cuerpo calloso. En base a estos datos y a la gravedad de las secuelas relacionadas con la lesión de esta región, se ha sugerido que esta región es un núcleo clave para la función de la comprensión en el lenguaje. Mesulam ha introducido el concepto de redes funcionales de largo alcance; esta teoría explica que las funciones cognitivas son el resultado de la interacción de múltiples redes interconectadas que están distribuidas por todo el cerebro (Mesulam 1990; Mesulam 2009). Estas redes también incluyen regiones clave que actúan como puertas de salida transmodales, las lesiones de estas regiones clave producirán desconexiones múltiples, al alterar vías

ascendentes y descendentes. En base a la elevada conectividad de la circunvolución temporal media se ha sugerido que esta área podría ser un epicentro neural clave dentro de la red del lenguaje perisilviana (Price 2000; Hickok and Poeppel 2004). De hecho esta región está estratégicamente situada en el límite entre la corteza asociativa visual y auditiva, recibiendo información desde el córtex auditivo primario y córtex visual extraestriado (Dronkers et al. 2004; Turken and Dronkers 2011). Todas estas observaciones nos explican por qué la lesión de la circunvolución temporal media produce severos trastornos de la comprensión (Duffau et al. 2002; Leclercq et al. 2010).

Además de las secuelas relacionadas con una lesión cortical, una lesión que afecte específicamente al FA producirá una desconexión entre el lóbulo temporal posterior y el lóbulo frontal. La estimulación eléctrica intraoperatoria de las vías de sustancia blanca induce una desconexión virtual y transitoria, por lo que nos da una oportunidad única para estudiar las funciones de estas conexiones. La estimulación eléctrica intraoperatoria del FA produce parafasias fonémicas, es decir un trastorno que afecta a la forma fonológica de la palabra. La palabra diana es transformada al sustituir, añadir, eliminar o transponer uno o más fonemas (Saur et al. 2008; Duffau et al. 2002; Leclercq et al. 2010). En base a estas observaciones, y a los datos provenientes de estudios de neuroimagen, neuropsicología y psicolingüística se considera que el FA es la ruta dorsal fonológica en la función del lenguaje (Hickok and Poeppel 2004), de acuerdo con el modelo de la doble vía que separa entre el procesado semántico y fonológico (Young 1997; Naeser et al. 1982). La lesión estructural del FA en el hemisferio izquierdo se ha asociado con la afasia de conducción, que se caracteriza por un trastorno de la repetición y parafasias fonémicas (Schmahmann et al. 2007). Este tracto es frecuentemente dañado por pequeños infartos a nivel de la sustancia blanca del lóbulo parietal inferior. En nuestro trabajo se evidenció que la distancia entre el extremo

caudal de la ínsula y el borde posterior del FA es de 11 a 25 mm. Esta pequeña región de sustancia blanca es una parte muy vulnerable de la red, ya que convergen múltiples fibras provenientes de la corteza temporal. Por tanto, una pequeña lesión de esta región estratégica puede ser mucho más grave que una lesión en cualquier otra parte de la red. Esta información es de importancia capital para los abordajes quirúrgicos a lesiones profundas respecto al lóbulo parietal inferior, ya que además de lesionar la circunvolución supramarginal y angular se puede lesionar el FA. Por tanto, se debe utilizar una vía alternativa para acceder a estas lesiones o bien utilizar estimulación eléctrica intraoperatoria para evitar dañar este tracto (Maldonado et al. 2011).

6.5 Limitaciones del estudio

Las siguientes limitaciones pueden haber afectado nuestros resultados:

1. Las limitaciones inherentes a la disección de fibras clásica que han sido explicadas en el apartado 1.3.2 de la introducción. Muchas de estas limitaciones son superadas mediante la técnica de disección de fibras con preservación cortical. Sin embargo, la disección de fibras con preservación cortical tiene un valor limitado para estudiar la conectividad cerebral en regiones de intersección de fibras. A nivel del opérculo frontal, las fibras del FA interseccionan con las ramas terminales de la porción horizontal del FLS y del FFOI, por lo que el estudio de la conectividad de los fascículos a este nivel es difícil. Sin embargo, en el trabajo en el que se estudió la anatomía del FLS solo en 3 de los 12 hemisferios disecados no fue posible seguir las fibras terminales del FLS a nivel del opérculo frontal.
2. Las limitaciones inherentes a la tractografía por DTI que han sido explicadas en detalle el apartado 1.3.1 de la introducción.

3. A pesar de que todos los sujetos estudiados eran adultos, hubo una gran diferencia entre las edades de los sujetos estudiados mediante disección de fibras (edad media de 69 años) y los sujetos estudiados mediante tractografía por DTI (edad media de 34 años). Esto ha podido afectar a nuestros datos, ya que la conectividad de la sustancia blanca se modifica con la edad. Sin embargo, la mayoría de los resultados de este trabajo fueron consistentes en la mayoría de los sujetos estudiados mediante tractografía por DTI y disección de fibras.

7. Conclusiones

7.1 Disección de fibras con preservación cortical

En este trabajo se presenta una nueva técnica de disección de fibras, esta técnica permite aislar los tractos de sustancia blanca, respetando al mismo tiempo la estructura cerebral durante todas las etapas de la disección. Esta nueva metodología representa una mejora significativa respecto a la disección de fibras clásica, en la cual se extirpa la corteza cerebral y la sustancia blanca superficial para aislar los tractos asociativos profundos. Hemos querido bautizar a esta nueva técnica con el nombre de “Disección de fibras con preservación cortical” para resaltar el hecho de que se preserva la corteza cerebral durante toda la disección. De este modo, la disección de fibras con preservación cortical puede convertirse en una herramienta fundamental en dos campos de trabajo:

1) Investigación en neurociencia. A pesar del importante progreso conseguido en los últimos años en la comprensión de la anatomía de la sustancia blanca, sigue sin conocerse con precisión la trayectoria y terminaciones corticales de la mayoría de los tractos de sustancia blanca. La disección de fibras con preservación cortical es una nueva herramienta para la investigación en neurociencia, ya que permite separar completamente cada uno de los fascículos, y también seguir sus fibras terminales hasta su terminación en la corteza cerebral. El conocimiento preciso de la trayectoria y las terminaciones corticales de un fascículo es el primer paso para entender la función de esas conexiones en el cerebro.

2) Formación en neuroanatomía. Los medios necesarios para poner en marcha un laboratorio de disección de fibras son muy modestos (el material más importante son los cerebros humanos, ya que el resto de material es fácilmente accesible: espátulas de madera, un congelador, pinturas, disector metálico, cámara de fotos), sin embargo, es una técnica raramente utilizada durante el entrenamiento de especialistas que estudian el

sistema nervioso central (neurocirujanos, neurorradiólogos, neurólogos, neurofisiólogos, etc.). En nuestra opinión, ninguna de las técnicas recientes de neuroimagen (tractografía por DTI, RM intraoperatoria, neuronavegación) puede sustituir la comprensión detallada de la anatomía de la sustancia blanca que se obtiene mediante la disección de fibras. Esto es especialmente importante en el campo de la neurocirugía, en el cual se manipula directamente la sustancia blanca cerebral. Consideramos que el entrenamiento en disección de fibras debería ser el primer paso antes de plantear la cirugía de un tumor en un área elocuente. Esperamos que este trabajo estimule a otros neurocirujanos a estudiar la anatomía de la sustancia blanca.

7.2 Anatomía del istmo temporal

El FU atraviesa el tercio anterior del istmo temporal, en la región del limen insulae y unos milímetros del surco limitante inferior de la ínsula. El FFOI atraviesa los dos tercios posteriores del istmo temporal, en la región entre el límite posterior del FU y el cuerpo geniculado lateral. El FFOI y el FU atraviesan el istmo temporal en el mismo plano anatómico, por lo que separan las estructuras que atraviesan el istmo por encima y las que lo atraviesan por debajo. Las estructuras que pasan por encima son las radiaciones acústicas y las fibras claustró-operculares e ínsulo-operculares de la cápsula externa y extrema. Las estructuras que pasan por debajo son las radiaciones ópticas, la comisura anterior y el pedúnculo talámico inferior.

Es de vital importancia integrar estos conocimientos anatómicos en los abordajes quirúrgicos a través del istmo temporal. En el abordaje transilviano a las estructuras mesiales temporales en el hemisferio dominante, una incisión dentro de los 8 mm posteriores al limen insulae tiene menor riesgo de dañar el FFOI que las incisiones más posteriores. En el abordaje temporal transopercular a los gliomas temporo-insulares en

el hemisferio dominante, el FFOI constituye el límite funcional profundo en el istmo temporal. Por tanto, este abordaje debe atravesar el espacio entre la superficie superior del FFOI y el surco limitante inferior de la ínsula. Al preservar las fibras del FFOI en el istmo temporal también se evita dañar las radiaciones ópticas porque están localizadas por debajo de este límite.

7.3 Fascículo fronto-occipital inferior

En este trabajo se identificaron dos componentes del FFOI: (i) porción superficial y dorsal, que conecta el lóbulo frontal con el lóbulo parietal superior y la parte posterior de la circunvolución occipital superior y media, y (ii) porción profunda y ventral, que conecta el lóbulo frontal con la porción posterior de la circunvolución occipital inferior y con la región temporal basal posterior.

La corteza occipital asociativa y la región temporal basal están implicadas en el procesamiento semántico. Por tanto, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que el FFOI es un tracto importante en el sistema semántico.

7.4 Fascículo longitudinal superior

En este trabajo se han aislado tres segmentos del componente perisilviano del FLS. Además se han podido analizar las terminaciones corticales de los fascículos. Se identificaron estos tres tractos: (i) porción horizontal, que conecta la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal superior con la circunvolución precentral, (ii) porción vertical, que conecta la parte posterior de la circunvolución temporal media con la circunvolución angular, y (iii) el FA, que conecta la porción media y posterior de

la circunvolución temporal media e inferior, con la circunvolución precentral y la porción posterior de la circunvolución frontal media e inferior.

El conocimiento de la topografía de un tracto nos permite entender mejor su función. La tractografía por DTI nos ha permitido entender que el componente perisilviano del FLS está dividido en tres porciones, esto ha supuesto un gran paso para comprender la organización funcional de esta red neuronal. En base a estas observaciones se ha hipotetizado que cada uno de estos componentes está especializado en un tipo diferente de información. Sin embargo, para entender como se integra cada segmento en el conjunto de la red es necesario definir con precisión la conectividad cortical. Cada región cerebral tiene una función concreta dentro de la red, en virtud de la forma concreta en cómo interacciona con otras regiones. En consecuencia, si conocemos la función de estas regiones corticales podremos entender mejor la función de estas conexiones.

8. Bibliografía

1. Amedi A, Floel A, Knecht S, Zohary E, Cohen LG (2004) Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat. Neurosci.* 7:1266-1270.
2. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP, 2005. *Clinical neurology*. McGraw-Hill, New York.
3. Ashtari M, Cottone J, Ardekani BA, Cervellione K, Szeszko PR, Wu J, Chen S, Kumra S (2007) Disruption of white matter integrity in the inferior longitudinal fasciculus in adolescents with schizophrenia as revealed by fiber tractography. *Arch Gen. Psychiatry* 64:1270-1280.
4. Axer H, Berks G, Keyserlingk DG (2000) Visualization of nerve fiber orientation in gross histological sections of the human brain. *Microsc. Res. Tech.* 51:481-492.
5. Baddeley A (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4:829-839.
6. Barrick TR, Lawes IN, Mackay CE, Clark CA (2007) White matter pathway asymmetry underlies functional lateralization. *Cereb. Cortex* 17:591-598.
7. Basser P, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A (2000) In vivo fiber tracking using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44:625-632.
8. Belien AT, Paganetti PA, Schwab ME (1999) Membrane-type 1 matrix metalloprotease (MT1-MMP) enables invasive migration of glioma cells in central nervous system white matter. *J Cell Biol* 144:373-384.
9. Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H (2007) Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 61:741-752.
10. Berger MS (1995) Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg* 42:437-452.
11. Bernal B, Altman N (2010) The connectivity of the superior longitudinal fasciculus: a tractography DTI study. *Magn Reson. Imaging* 28:217-225.
12. Bernal B, Ardila A (2009) The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain* 132:2309-2316.
13. Bogomolny DL, Petrovich NM, Hou BL, Peck KK, Kim MJ, Holodny AI (2004) Functional MRI in the brain tumor patient. *Top. Magn Reson. Imaging* 15:325-335.
14. Brugge JF, Volkov IO, Garell PC, Reale RA, Howard MAI (2003) Functional connections between auditory cortex on Heschl's gyrus and on the lateral superior temporal gyrus in humans. *J Neurophysiol.* 90:3750-3763.
15. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K (2006) White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage.* 29:1092-1105.
16. Bushara KO, Weeks RA, Ishii K, Catalan MJ, Tian B, Rauschecker JP, Hallett M (1999) Modality-specific frontal and parietal areas for auditory and visual spatial localization in humans. *Nat Neurosci.* 2:759-766.
17. Cabeza R, Nyberg L (2000) Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci.* 12:1-47.
18. Campero A, Tróccoli G, Martins C, Fernandez-Miranda JC, Yasuda A, Rhoton ALJ (2006) Microsurgical approaches to the medial temporal region: an anatomical study. *Operative Neurosurgery* 59:279-308.
19. Catani M (2007) From hodology to function. *Brain* 130:602-605.

20. Catani M (2006) Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr. Opin. Neurol* 19:599-606.
21. Catani M, Allin MP, Husain M, Pugliese L, Mesulam MM, Murray RM, Jones DK (2007) Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 104:17163-17168.
22. Catani M, Ffytche DH (2005) The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 128:224-239.
23. Catani M, Ffytche DH (2010) On 'the study of the nervous system and behaviour'. *Cortex* 46:106-109.
24. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK (2002) Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17:77-94.
25. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH (2003) Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* 129:2093-2107.
26. Catani M, Jones DK, Ffytche DH (2005) Perisylvian language networks of the human brain. *Ann. Neurol* 57:8-16.
27. Catani M, Mesulam M (2008a) The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex* 44:953-961.
28. Catani M, Mesulam M (2008b) What is a disconnection syndrome? *Cortex* 44:911-913.
29. Catani M, Thiebaut de SM (2008) A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44:1105-1132.
30. Chao LL, Haxby JV, Martin A (1999) Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nat Neurosci.* 2:913-919.
31. Choi C, Rubino PA, Fernandez-Miranda JC, Abe H, Rhoton AL, Jr. (2006) Meyer's loop and the optic radiations in the transsylvian approach to the mediobasal temporal lobe. *Operative Neurosurgery* 59:228-235.
32. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A (2008) Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol* 7:715-727.
33. Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MH, Thron A, Gilsbach JM (2001) Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. *Neurosurgery* 49:86-92.
34. Cohen L, Dehaene S (2004) Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *Neuroimage* 22:466-476.
35. Coppens JR, Mahaney KB, Abdulrauf SI (2005) An anteromedial approach to the temporal horn to avoid injury to the optic radiation fibers and uncinate fasciculus: anatomical and technical note. *Neurosurgical Focus* 18:E3.
36. Crick FC, Koch C (2005) What is the function of the claustrum? *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol Sci.* 360:1271-1279.
37. Crofts JJ, Higham DJ, Bosnell R, Jbabdi S, Matthews PM, Behrens TE, Johansen-Berg H (2010) Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *Neuroimage* 54:161-169.
38. Crosby EC, Humphrey T, Lauer EW, 1962. *Correlative Anatomy of the Nervous System*. Macmillan, New York.
39. Crosson PL, Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, Pinsk MA, Gross CG, Richter W, Richter MC, Kastner S, Rushworth MF (2005) Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. *J Neurosci.* 25:8854-8866.

40. De Renzi E (1989) [Agnosia]. *Recenti Prog. Med.* 80:633-637.
41. Dehaene S, Le CG, Poline JB, Le BD, Cohen L (2002) The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport* 13:321-325.
42. Demonet JF, Thierry G, Cardebat D (2005) Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev.* 85:49-95.
43. Doricchi F, Thiebaut de SM, Tomaiuolo F, Bartolomeo P (2008) White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex* 44:983-995.
44. Doricchi F, Tomaiuolo F (2003) The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? *Neuroreport* 14:2239-2243.
45. Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA (2007) Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 130:1432-1441.
46. Dronkers NF, Wilkins DP, Van VR, Jr., Redfern BB, Jaeger JJ (2004) Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition* 92:145-177.
47. Duffau H (2009) A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg* 110:696-708.
48. Duffau H (2008) The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 46:927-934.
49. Duffau H (2011) The "frontal syndrome" revisited: Lessons from electrostimulation mapping studies. *Cortex* In press.
50. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Gatignol P, Sichez N, Lopes M, Sichez JP, Van ER (2003a) The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage* 20:1903-1914.
51. Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D (2002) Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain* 125:199-214.
52. Duffau H, Gatignol P, Denvil D, Lopes M, Capelle L (2003b) The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport* 14:2005-2008.
53. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L (2008a) Contribution of intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways: a consecutive series of 115 patients operated on for a WHO grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J. Neurosurg.* 109:461-471.
54. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L (2005a) New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 128:797-810.
55. Duffau H, Khalil I, Gatignol P, Denvil D, Capelle L (2004) Surgical removal of corpus callosum infiltrated by low-grade glioma: functional outcome and oncological considerations. *J Neurosurg* 100:431-437.
56. Duffau H, Leroy M, Gatignol P (2008b) Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 46:3197-3209.
57. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van ER, Capelle L (2005b) Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade

- gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:845-851.
58. Duffau H, Moritz-Gasser S, Gatignol P (2009) Functional outcome after language mapping for insular World Health Organization Grade II gliomas in the dominant hemisphere: experience with 24 patients. *Neurosurg Focus* 27:E7.
 59. Duffau H, Peggy Gatignol ST, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L (2008c) Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 109:461-471.
 60. Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, Capelle L (2006) The insular lobe and brain plasticity: Lessons from tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 108:543-548.
 61. Duffau H, Thiebaut M, Mandonnet E (2008d) White matter functional connectivity as an additional landmark for dominant temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 79:492-495.
 62. Duvernoy HM, 1995. The human brain stem and cerebellum: surface, structure, vascularization, and tri dimensional sectional anatomy with MRI. Springer-Verlag, Vienna, pp. 266-295.
 63. Duvernoy HM, 1999. The human brain surface, blood supply and three dimensional sectional anatomy. Springer-Verlag, Vienna, pp. 122-143.
 64. Ebeling U, von CD (1992) Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochir. (Wien.)* 115:143-148.
 65. Epelbaum S, Pinel P, Gaillard R, Delmaire C, Perrin M, Dupont S, Dehaene S, Cohen L (2008a) Pure alexia as a disconnection syndrome: new diffusion imaging evidence for an old concept. *Cortex* 44:962-974.
 66. Epelbaum S, Pinel P, Gaillard R, Delmaire C, Perrin M, Dupont S, Dehaene S, Cohen L (2008b) Pure alexia as a disconnection syndrome: New diffusion imaging evidence for an old concept. *Cortex*.
 67. Epstein R, Harris A, Stanley D, Kanwisher N (1999) The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron* 23:115-125.
 68. Falconer M, Hill D, Meyer A (1955) Treatment of temporal lobe epilepsy by temporal lobectomy. *Lancet* 1:827-835.
 69. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Álvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, Oliveira E (2008a) Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery* 62:989-1026.
 70. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Kakizawa Y, Choi C, Alvarez-Linera J (2008b) The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study. *J Neurosurg* 108:764-774.
 71. Filley CM, 2001. The behavioral neurology of white matter. Oxford Univ. Press, New York, NY.
 72. Fox CJ, Iaria G, Barton JJ (2008a) Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex* 44:996-1009.
 73. Fox CJ, Iaria G, Barton JJ (2008b) Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex* 44:996-1009.
 74. Friedman HR, Goldman-Rakic PS (1994) Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 14:2775-2788.
 75. Gatignol P, Capelle L, Le BR, Duffau H (2004) Double dissociation between picture naming and comprehension: an electrostimulation study. *Neuroreport* 15:191-195.

76. Geschwind N (1970) The organization of language and the brain. *Science* 170:940-944.
77. Geschwind N (1965a) Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain* 88:237-294.
78. Geschwind N (1965b) Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 88:585-644.
79. Gharabaghi A, Kunath F, Erb M, Saur R, Heckl S, Tatagiba M, Grodd W, Karnath HO (2009) Perisylvian white matter connectivity in the human right hemisphere. *BMC. Neurosci.* 10:15.
80. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M (2003) Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin. Oncol.* 21:1624-1636.
81. Glasser MF, Rilling JK (2008) DTI tractography of the human brain's language pathways. *Cereb. Cortex* 18:2471-2482.
82. Haber S (1988) Tracing intrinsic fiber connections in postmortem human brain with WGA-HRP. *J Neurosci. Methods* 23:15-22.
83. Hagmann P, Thiran JP, Jonasson L, Vandergheynst P, Clarke S, Maeder P, Meuli R (2003) DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. *Neuroimage.* 19:545-554.
84. Hamandi K, Powell HW, Laufs H, Symms MR, Barker GJ, Parker GJ, Lemieux L, Duncan JS (2008) Combined EEG-fMRI and tractography to visualise propagation of epileptic activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:594-597.
85. Hasson U, Levy I, Behrmann M, Hendler T, Malach R (2002) Eccentricity bias as an organizing principle for human high-order object areas. *Neuron* 34:479-490.
86. Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP, Schouten JL, Hoffman EA, Martin A (1999) The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron* 22:189-199.
87. Henry RG, Berman JI, Nagarajan SS, Mukherjee P, Berger MS (2004) Subcortical pathways serving cortical language sites: initial experience with diffusion tensor imaging fiber tracking combined with intraoperative language mapping. *Neuroimage* 21:616-622.
88. Hentschel SJ, Lang FF (2005) Surgical resection of intrinsic insular tumors. *Operative Neurosurgery* 57:176-183.
89. Hickok G, Poeppel D (2004) Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition* 92:67-99.
90. Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, Labar DR, Krol G, Bilsky MH, Souweidane MM, DeAngelis LM, Gutin PH (2000) An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 47:711-721.
91. Horel JA (1978) The neuroanatomy of amnesia. A critique of the hippocampal memory hypothesis. *Brain* 101:403-445.
92. Horel JA, Misantone LJ (1974) The Kluver-Bucy syndrome produced by partial isolation of the temporal lobe. *Exp. Neurol.* 42:101-112.
93. Imfeld A, Oechslin MS, Meyer M, Loenneker T, Jancke L (2009) White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* 46:600-607.

94. Indefrey P, Levelt WJM (2004) The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 92:101-144.
95. Ingham RJ, Fox PT, Ingham JC, Xiong J, Zamarripa F, Hardies LJ, Lancaster JL (2004) Brain correlates of stuttering and syllable production: gender comparison and replication. *J Speech Lang Hear. Res.* 47:321-341.
96. Johansen-Berg H (2007) Structural plasticity: rewiring the brain. *Curr. Biol* 17:R141-R144.
97. Johansen-Berg H, Behrens TE (2006) Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr. Opin. Neurol* 19:379-385.
98. Jones DK, Simmons A, Williams SCR, Horsfield MA (1999) Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 42:37-41.
99. Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Kawaguchi H, Kuriki S, Todo T, Morita A, Masutani Y, Aoki S, Kirino T (2005) Functional identification of the primary motor area by corticospinal tractography. *Neurosurgery* 56:98-109.
100. Kaplan E, Naeser MA, Martin PI, Ho M, Wang Y, Baker E, Pascual-Leone A (2010) Horizontal portion of arcuate fasciculus fibers track to pars opercularis, not pars triangularis, in right and left hemispheres: a DTI study. *Neuroimage.* 52:436-444.
101. Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD (2003) Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology.* 17:482-495.
102. Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS (2004) Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical peritumoral gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 100:369-375.
103. Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA (2004a) Anatomic dissection tractography: a new method for precise MR localization of white matter tracts. *AJNR Am. J Neuroradiol.* 25:670-676.
104. Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA (2004b) MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *AJNR* 25:677-691.
105. Klingler J (1935) Erleichterung der makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 36:247-256.
106. Klingler J, Gloor P (1960) The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *J Comp Neurol* 115:333-369.
107. Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M (2001) Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95:608-614.
108. Lang FF, Olansen NE, DeMonte F, Gokaslan ZL, Holland EC, Kalhorn C, Kalhorn C (2001) Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance. *J Neurosurg.* 95:638-650.
109. Lawes NC, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M, Clarkc C (2008) Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage* 39:62-79.

110. Le BD, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J. Magn Reson. Imaging* 13:534-546.
111. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, Chiras J, Lehericy S (2010) Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg* 112:503-511.
112. Lee SK, Mori S, Kim DJ, Kim SY, Kim SY, Kim DI (2004) Diffusion tensor MR imaging visualizes the altered hemispheric fiber connection in callosal dysgenesis. *AJNR Am. J Neuroradiol.* 25:25-28.
113. Leh SE, Johansen-Berg H, Ptito A (2006) Unconscious vision: new insights into the neuronal correlate of blindsight using diffusion tractography. *Brain* 129:1822-1832.
114. Liberman AM, Cooper FS, Shankweiler DP, Studdert-Kennedy M (1967) Perception of the speech code. *Psychol. Rev.* 74:431-461.
115. Liberman AM, Mattingly IG (1985) The motor theory of speech perception revised. *Cognition* 21:1-36.
116. Livet J, Weissman TA, Kang H, Draft RW, Lu J, Bennis RA, Sanes JR, Lichtman JW (2007) Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature* 450:56-62.
117. Ludwig E, Klingler J, 1956. *Atlas Cerebri Humani: Der innere Bau des Gehirns dargestellt auf Grund makroskopischer Präparate.* Brown, Boston.
118. Mahaney KB, Abdulrauf SI (2008) Anatomic relationship of the optic radiations to the atrium of the lateral ventricle: description of a novel entry point to the trigone. *Neurosurgery* 63:195-202.
119. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, Jr., Pandya DN (2005) Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb. Cortex* 15:854-869.
120. Maldonado IL, Moritz-Gasser S, Duffau H (2011) Does the left superior longitudinal fascicle subserve language semantics? A brain electrostimulation study. *Brain Struct. Funct.* In press.
121. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H (2006) Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol* 78:179-185.
122. Mark LP, Ulmer JL (2002) Watching the brain work: looking at the network connections. *AJNR Am. J Neuroradiol.* 23:2-4.
123. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H (2010a) Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 46:691-699.
124. Martino J, De Witt Hamer PC, Berger MS, Lawton MT, Arnold CM, Marco de Lucas E, Duffau H (2011a) Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study. *Brain Struct. Funct.* In press.
125. Martino J, De Witt Hamer PC, Vergani F, Brogna C, de Lucas EM, Vazquez-Barquero A, Garcia-Porrero JA, Duffau H (2011b) Cortex-sparing fiber dissection: an improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *J Anat.* Jul 18. doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01414.x. [Epub ahead of print].

126. Martino J, Gabarros A, Deus J, Juncadella M, Acebes JJ, Torres A, Pujol J (2011c) Intrasurgical mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus. *Neuroscience* 179:131-142.
127. Martino J, Honma SM, Findlay AM, Guggisberg AG, Owen JP, Kirsch HE, Berger MS, Nagarajan SS (2011d) Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas. *Ann. Neurol.* 69:521-532.
128. Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, Gatignol P, Duffau H (2009) Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir. (Wien.)* 151:427-436.
129. Martino J, Vergani F, Robles SG, Duffau H (2010b) New insights into the anatomic dissection of the temporal stem with special emphasis on the inferior fronto-occipital fasciculus: implications in surgical approach to left mesiotemporal and temporoinsular structures. *Neurosurgery* 66:4-12.
130. Maruyama K, Kamada K, Ota T, Koga T, Itoh D, Ino K, Aoki S, Tago M, Masutani Y, Shin M, Saito N (2008) Tolerance of pyramidal tract to gamma knife radiosurgery based on diffusion-tensor tractography. *Int. J Radiat. Oncol. Biol Phys.* 70:1330-1335.
131. Maruyama K, Kamada K, Shin M, Itoh D, Masutani Y, Ino K, Tago M, Saito N (2007) Optic radiation tractography integrated into simulated treatment planning for Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 107:721-726.
132. Maruyama K, Koga T, Kamada K, Ota T, Itoh D, Ino K, Igaki H, Aoki S, Masutani Y, Shin M, Saito N (2009) Arcuate fasciculus tractography integrated into Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 111:520-526.
133. Mayanagi Y, Watanabe E, Kaneko Y (1996) Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. *Epilepsia* 37 Suppl 3:57-60.
134. McCandliss BD, Cohen L, Dehaene S (2003) The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends Cogn Sci* 7:293-299.
135. McHenry LC, 1969. *Garrison's History of Neurology*. Charles C. Thomas, Springfield, p. 141.
136. Mesulam M (2009) Defining neurocognitive networks in the BOLD new world of computed connectivity. *Neuron* 62:1-3.
137. Mesulam M (2005) Imaging connectivity in the human cerebral cortex: the next frontier? *Ann. Neurol* 57:5-7.
138. Mesulam MM (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann. Neurol* 28:597-613.
139. Meyer PT, Sturz L, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Setani KS, Sabri O, Buell U (2003) Preoperative mapping of cortical language areas in adult brain tumour patients using PET and individual non-normalised SPM analyses. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30:951-960.
140. Mori S, van Zijl PC (2002) Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 15:468-480.
141. Mori S, Wakana S, van Zijl PC, Nagae-Poetscher LM, 2005. *MRI atlas of human white matter*. Elsevier, Amsterdam.
142. Naeser MA, Alexander MP, Helm-Estabrooks N, Levine HL, Laughlin SA, Geschwind N (1982) Aphasia with predominantly subcortical lesion sites: description of three capsular/putaminal aphasia syndromes. *Arch Neurol* 39:2-14.
143. Naeser MA, Palumbo CL, Helm-Estabrooks N, Stiasny-Eder D, Albert ML (1989) Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fasciculus

- and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 112 (Pt 1):1-38.
144. Neuloh G, Pechstein U, Schramm J (2007) Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg* 106:582-592.
 145. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C, 1988. *The human central nervous system*. Springer-Verlag, Berlin.
 146. Nilsson D, Starck G, Ljungberg M, Ribbelin S, Jonsson L, Malmgren K, Rydenhag B (2007) Intersubject variability in the anterior extent of the optic radiation assessed by tractography. *Epilepsy Res.* 77:11-16.
 147. Nucifora PG, Ragini Verma CA, Melhem ER, Gur RE, Gur RC (2005) Lefward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. *Neuroreport* 16:791-794.
 148. Obler LK, Gjerlow K, 1999. *Language and the brain* Cambridge: Cambridge University Press.
 149. Ojemann GA (1979) Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg* 50:164-169.
 150. Ojemann GA (1993) Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. *Adv Neurol.* 63:155-163.
 151. Ono M, Kubik S, Abernathy CD, 1990. *Atlas of the cerebral sulci*. Georg Thieme Verlag, New York.
 152. Parker GJ, Luzzi S, Alexander DC, Wheeler-Kingshott CA, Ciccarelli O, Lambon Ralph MA (2005) Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. *Neuroimage* 24:656-666.
 153. Peltier J, Travers N, Destrieux C, Velut S (2006) Optic radiations: a microsurgical anatomical study. *J Neurosurg* 105:294-300.
 154. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, Deramond H, Pruvo JP, Le GD, Godefroy O (2010) Microsurgical anatomy of the ventral callosal radiations: new destination, correlations with diffusion tensor imaging fiber-tracking, and clinical relevance. *J Neurosurg* 112:512-519.
 155. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, Pruvo JP, Godefroy O, Le Gars D (2009) Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking. *J Neurosurg* 17:1-6.
 156. Peraud A, Meschede M, Eisner W, Ilmberger J, Reulen HJ (2002) Surgical resection of grade II astrocytomas in the superior frontal gyrus. *Neurosurgery* 50:966-975.
 157. Peters A (2002) The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J Neurocytol.* 31:581-593.
 158. Peters A, Leahu D, Moss MB, McNally KJ (1994) The effects of aging on area 46 of the frontal cortex of the rhesus monkey. *Cereb. Cortex* 4:621-635.
 159. Petrides M, Pandya DN (1984) Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 228:105-116.
 160. Petrides M, Pandya DN (2009) Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of broca's area in the monkey. *PLoS. Biol* 7:e1000170.
 161. Peuskens D, van Loon J, Van Calenbergh F, van den Bergh R, Goffin J, Plets C (2004) Anatomy of the anterior temporal lobe and the frontotemporal region demonstrated by fiber dissection. *Neurosurgery* 55:1174-1184.
 162. Pierpaoli C, Barnett A, Pjevic S, Chen R, Penix L, Virta A (2001) Water diffusion changes in wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 13:1174-1185.

163. Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Noppeney U, Koepp MJ, Duncan JS (2006) Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional MRI and tractography study. *Neuroimage* 32:388-399.
164. Price CJ (2000) The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 197:335-359.
165. Pulvermuller F (2002) A brain perspective on language mechanisms: from discrete neuronal ensembles to serial order. *Prog. Neurobiol.* 67:85-111.
166. Rhoton ALJ (2002) The cerebrum. *Neurosurgery* 51 (4 Suppl):S1-S51.
167. Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM, Ma X, Zhao T, Hu X, Behrens TE (2008) The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nat Neurosci.* 11:426-428.
168. Rubino PA, Rhoton AL, Jr., Tong X, Oliveira E (2005) Three-dimensional relationships of the optic radiation. *Neurosurgery* 57:219-227.
169. Rudrauf D, Mehta S, Grabowski TJ (2008) Disconnection's renaissance takes shape: formal incorporation in group-level lesion studies. *Cortex* 44:1084-1096.
170. Rye DB (1999) Tracking neural pathways with MRI. *Trends Neurosci.* 22:373-374.
171. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS (2008) Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N. Engl. J Med* 358:18-27.
172. Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kummerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Weiller C (2008) Ventral and dorsal pathways for language. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 105:18035-18040.
173. Schiffbauer H, Berger MS, Ferrari P, Freudenstein D, Rowley HA, Roberts TP (2003) Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery: a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping. *Neurosurg Focus* 15:E7.
174. Schmahmann JD, Pandya DN, 2006. *Fiber pathways of the brain.* Oxford UP, New York.
175. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ (2007) Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 130:630-653.
176. Schneider RC, Crosby EC, FARHAT SM (1965) Extratemporal lesions triggering the temporal lobe syndrome. *J Neurosurg* 22:246-263.
177. Schreckenberger M, Spetzger U, Sabri O, Meyer PT, Zeggel T, Zimny M, Gilsbach J, Buell U (2001) Localisation of motor areas in brain tumour patients: a comparison of preoperative [18F]FDG-PET and intraoperative cortical electrostimulation. *Eur. J Nucl. Med* 28:1394-1403.
178. Scott SK, Blank CC, Rosen S, Wise RJ (2000) Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain* 123 Pt 12:2400-2406.
179. Shuster LI, Lemieux SK (2005) An fMRI investigation of covertly and overtly produced mono- and multisyllabic words. *Brain Lang* 93:20-31.
180. Sincoff EH, Tan Y, Abdulrauf SI (2004) White matter fiber dissection of the optic radiations of the temporal lobe and implications for surgical approaches to the temporal horn. *J Neurosurg* 101:739-746.
181. Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR (1996) Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery* 38:678-684.

182. Sonty SP, Mesulam MM, Weintraub S, Johnson NA, Parrish TB, Gitelman DR (2007) Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. *J Neurosci.* 27:1334-1345.
183. Tagamets MA, Novick JM, Chalmers ML, Friedman RB (2000) A parametric approach to orthographic processing in the brain: an fMRI study. *J Cogn Neurosci.* 12:281-297.
184. Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H, Fukusumi A, Myochin K, Hirohashi S, Hoshida T, Kichikawa K (2006) Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the "tract of interest" by diffusion tensor tractography. *AJNR* 27:1040-1045.
185. Thiebaut de SM, Ffytche D, Bizzi A, Dell'acqua F, Allin M, Walshe M, Murray R, Williams S, Murphy DG, Catani M (2011) Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 54:49-59.
186. Thiebaut de SM, Urbanski M, Duffau H, Volle E, Levy R, Dubois B, Bartolomeo P (2005) Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* 309:2226-2228.
187. Tovar-Moll F, Moll J, de Oliveira-Souza R, Bramati I, Andreiuolo PA, Lent R (2007) Neuroplasticity in human callosal dysgenesis: a diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex* 17:531-541.
188. Ture U, Yasargil DC, Al-Mefty O, Yasargil MG (1999) Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 90:720-733.
189. Ture U, Yasargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O (2000) Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery* 47:417-426.
190. Ture U, Yasargil MG, Pait TG (1997) Is there a superior occipitofrontal fasciculus? A microsurgical anatomic study. *Neurosurgery* 40:1226-1232.
191. Turken AU, Dronkers NF (2011) The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front Syst. Neurosci.* 5:1.
192. Ulmer JL, Salvani CV, Mueller WM, Krouwer HG, Stroe GO, Aralasmak A, Prost RW (2004) The role of diffusion tensor imaging in establishing the proximity of tumor borders to functional brain systems: implications for preoperative risk assessments and postoperative outcomes. *Technol. Cancer Res. Treat.* 3:567-576.
193. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N, Garcia-Casasola C (1997) Surgical treatment of insular gliomas. *Acta Neurochir. (Wien.)* 139:1126-1134.
194. Vieussens R, 1685. *Neurographia Universalis*. Lyons, Apud Joannem Certe, Lugduni.
195. Vigneau M, Beaucousin V, Herve PY, Duffau H, Crivello F, Houde O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2006) Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 30:1414-1432.
196. Vihla M, Laine M, Salmelin R (2006) Cortical dynamics of visual/semantic vs. phonological analysis in picture confrontation. *Neuroimage* 33:732-738.
197. Vlieger EJ, Majoie CB, Leenstra S, Den Heeten GJ (2004) Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. *Eur. Radiol.* 14:1143-1153.
198. Wang F, Sun T, Li X-G, Liu N-J (2008) Diffusion tensor tractography of the temporal stem on the inferior limiting sulcus. *J Neurosurg.* 108:775-781.

199. Weiskrantz L, Warrington EK, Sanders MD, Marshall J (1974) Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97:709-728.
200. Yasargil MG, 1994. *Microneurosurgery: CNS Tumors: Surgical Anatomy, Neuropathology, Neuroradiology, Neurophysiology, Clinical Considerations, Operability, Treatment Options*, vol. 4A. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
201. Yasargil MG, Reeves JD (1992) Tumours of the limbic and paralimbic system. *Acta Neurochir. (Wien.)* 116:147-149.
202. Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P (1985) Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 12:93-123.
203. Yasargil MG, Ture U, Yasargil DC (2004) Impact of temporal lobe surgery. *J Neurosurg* 101:725-738.
204. Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A, von Ammon K, Roth P (1993) Surgery and results of selective amygdala-hippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 4:243-261.
205. Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S, Cercignani M, Acheson J, Parker GJ, Alexander DC, McEvoy AW, Symms MR, Koepp MJ, Duncan JS (2009) Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* 132:1656-1668.
206. Yoshida D, Watanabe K, Noha M, Takahashi H, Teramoto A, Sugisaki Y (2002) Tracking cell invasion of human glioma cells and suppression by anti-matrix metalloproteinase agent in rodent brain-slice model. *Brain Tumor Pathol* 19:69-76.
207. Young P, 1997. *Basic Clinical Neuroanatomy*. Williams & Wilkins, Philadelphia.
208. Zentner J, Meyer B, Stangl A, Schramm J (1996) Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *J Neurosurg.* 85:263-271.

9. Anexos

9.1 Abreviaturas

AG = circunvolución angular

Ant = anterior

cm. = centímetro

cols. = colaboradores

DTI = diffusion tensor imaging

Etc. = etcétera

FFOI = fascículo fronto-occipital inferior

Fig. = figura

FA = fascículo arcuato

FLI = fascículo longitudinal inferior

FLS = fascículo longitudinal superior

FU = fascículo uncinado

IFG = circunvolución frontal inferior

ITG = circunvolución temporal inferior

Limen = limen insulae

Mm = milímetro = 10^{-3} metro

Med = medial

MEG = magnetoencefalografía

MFG = circunvolución frontal media

MTG = circunvolución temporal media

Nº = número

NP = no es posible identificar la terminación cortical exacta

PCG = circunvolución precentral

PET = tomografía por emisión de positrones,

Post = posterior

RM = resonancia magnética

RMf = resonancia magnética funcional

SLI = surco limitante inferior de la ínsula

SMG = circunvolución supramarginal

SPL = lóbulo parietal superior

SPSS = statistical Package for the Social Sciences

STG = circunvolución temporal superior

T1 = imagen de resonancia magnética potenciada en T1

T2 = imagen de resonancia magnética potenciada en T2

Vent = ventral.

Vs. = versus

9.2 Índice de tablas

Tabla 1. Distancias medidas a nivel del istmo temporal, a nivel del surco limitante inferior de la ínsula.....	62
Tabla 2. Conexiones corticales de los 3 segmentos del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior y distancias medidas en el FA obtenidas mediante disección de fibras con preservación cortical.....	81
Tabla 3. Conexiones corticales de los 3 segmentos del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior y distancias medidas en el FA obtenidas mediante tractografía por DTI.....	82

9.3 Índice de figuras

Figura 1. Reconstrucción de tractografía por tensor de difusión o DTI (Diffusion Tensor Imaging) de las fibras de sustancia blanca cerebral.....	3
Figura 2. Reconstrucción de tractografía por DTI de los fascículos asociativos en un hemisferio izquierdo.....	4
Figura 3. Diagrama en el que se explican las teorías holística y topográfica del funcionamiento del lenguaje.....	7
Figura 4. Diagrama explicativo del síndrome de desconexión.....	10
Figura 5. Imágenes de redes neuronales individuales obtenida con la técnica “Brainbow”.....	16
Figura 6. Diagrama esquemático de la metodología usada por la tractografía para reconstruir un fascículo cerebral.....	18
Figura 7. Imagen de resonancia magnética (RM) que muestra la reconstrucción de la vía piramidal mediante tractografía por tensor de difusión (DTI) en un paciente con un tumor quístico.....	18
Figura 8. Reconstrucción de tractografía por DTI de varios fascículos cerebrales.....	19
Figura 9. Reconstrucción mediante tractografía por DTI del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior (FLS).....	20
Figura 10. Dibujo de una de las disecciones realizadas por Johann Christian Reil, demostrando las fibras de la sustancia blanca en la región de la ínsula.....	23
Figura 11. Disección de la corona radiata y de las radiaciones ópticas obtenida del “Atlas Cerebri Humani” publicado por Ludwing y Klingler en 1956 (Ludwing and Klingler 1956).....	24
Figura 12. Reconstrucción de las fibras claustró-corticales y del fascículo uncinado.....	25
Figura 13. Imagen de una sección coronal de un hemisferio de un simio tras inyección de aminoácidos marcados con un isótopo radiactivo (técnica de autorradiografía).....	28
Figura 14. Imágenes de reconstrucción de tractografía de DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un glioma de bajo grado frontal izquierdo.....	31
Figura 15. Imágenes de reconstrucción de tractografía por DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de un paciente con un glioma OMS grado II frontal izquierdo.....	33
Figura 16. Imágenes de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un glioma de bajo grado frontal derecho.....	34
Figura 17. Imágenes de reconstrucción de tractografía de DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un glioma de bajo grado frontal izquierdo.....	35
Figura 18. Reconstrucción de tractografía de la vía piramidal y el fascículo longitudinal superior combinado con la estimulación eléctrica intraoperatoria.....	36
Figura 19. Cabezas fijadas con formalina.....	46
Figura 20. Preparación de los cerebros para la disección.....	46
Figura 21. Preparación de los hemisferios para la disección.....	47
Figura 22. Instrumentos usados para la disección.....	47
Figura 23. Reconstrucción de tractografía por DTI de la porción profunda del fascículo longitudinal inferior en un hemisferio derecho.....	54
Figura 24. Reconstrucción de tractografía por DTI del fascículo uncinado en un hemisferio izquierdo.....	55

Figura 25. Disección de fibras con preservación cortical del fascículo uncinado y del fascículo fronto-occipital inferior en un hemisferio izquierdo.....	59
Figura 26. Disección del fascículo fronto-occipital inferior a nivel de la ínsula y del istmo temporal de un hemisferio derecho.....	63
Figura 27. Disección del fascículo fronto-occipital inferior a nivel de la ínsula, istmo temporal y lóbulo temporal de un hemisferio izquierdo.....	64
Figura 28. Disección del fascículo fronto-occipital inferior a nivel de la ínsula, istmo temporal y lóbulo temporal de un hemisferio izquierdo.....	65
Figura 29. Disección del fascículo fronto-occipital inferior a nivel de la ínsula, istmo temporal y lóbulo temporal de un hemisferio izquierdo.....	66
Figura 30. Disección de fibras con preservación cortical del fascículo fronto-occipital inferior en un hemisferio derecho.	73
Figura 31. Disección de la porción superficial y dorsal del fascículo fronto-occipital inferior en un hemisferio izquierdo.....	74
Figura 32. Disección de fibras con preservación cortical de la porción superficial del fascículo fronto-occipital inferior en un hemisferio izquierdo.....	75
Figura 33. Disección de la porción ventral y profunda del fascículo fronto-occipital inferior en un hemisferio izquierdo.....	76
Figura 34. Terminaciones corticales de la porción ventral y profunda del fascículo fronto-occipital inferior.....	77
Figura 35. Reconstrucción de tractografía por DTI del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior.....	80
Figura 36. Disección de fibras con preservación cortical de la porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior en un hemisferio izquierdo.....	84
Figura 37. Disección de fibras con preservación cortical de la porción horizontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior en un hemisferio derecho.....	85
Figura 38. Disección de fibras con preservación cortical y reconstrucción de tractografía por DTI de la porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior en un hemisferio izquierdo.....	87
Figura 39. Disección de fibras con preservación cortical de la porción vertical del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior en un hemisferio derecho.....	88
Figura 40. Disección de fibras con preservación cortical del fascículo arcuato en un hemisferio derecho.....	91
Figura 41. Disección de fibras con preservación cortical de la porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato en un hemisferio izquierdo.....	92
Figura 42. Disección de fibras con preservación cortical y tractografía por DTI de la porción temporo-frontal del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior o fascículo arcuato.....	93
Figura 43. En esta figura se resumen las terminaciones corticales de las tres porciones del componente perisilviano del fascículo longitudinal superior en los 18 hemisferios estudiados.....	94
Figura 44. Figura en la que se compara la disección de fibras clásica con la disección de fibras con preservación cortical.....	98

9.4 Separatas de los artículos publicados

-Primer artículo:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7580.2011.01414.x/abstract;jsessionid=B1BF1F86D8DFA36711A0845BA165D37D.d04t01>

-Segundo artículo:

http://journals.lww.com/neurosurgery/Abstract/2010/03002/New_Insights_Into_the_Atomic_Dissection_of_the.2.aspx

Reproducción autorizada por Wolters Kluwer y Lippincott Williams & Wilkins.

Está prohibido el uso promocional y comercial del material gráfico sin el permiso de “Lippincott Williams & Wilkins”. Para más información contactar con journalpermissions@lww.com.

(Promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile- device format is prohibited without the permission from the publisher Lippincott Williams & Wilkins. Please contact journalpermissions@lww.com for further information).

-Tercer artículo:

[http://www.cortexjournal.net/article/S0010-9452\(09\)00251-2/abstract](http://www.cortexjournal.net/article/S0010-9452(09)00251-2/abstract)

-Cuarto artículo:

<http://www.springerlink.com/content/hu92vt22p5k07203/?MUD=MP>