



**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde**  
**Área de Concentração em Neurociências**  
**Mestrado**

**Avaliação das Conexões Intra-corticais e Limites Estruturais da  
Displasia Cortical Focal tipo Taylor em Pacientes com  
Epilepsia Refratária**

**Autor: Daison Nelson Ferreira Dias**

**Orientador: Jaderson Costa da Costa**

Porto Alegre, dezembro de 2010.

DAISON NELSON FERREIRA DIAS

Avaliação das Conexões Intra-corticais e Limites Estruturais da  
Displasia Cortical Focal tipo Taylor em Pacientes com  
Epilepsia Refratária

Dissertação apresentada como requisito  
para obtenção do grau de Mestre pelo  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina e Ciências da Saúde da  
Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul.

Orientador: Dr. Jaderson Costa da Costa

Porto Alegre  
2010

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

D541a Dias, Daison Nelson Ferreira.

Avaliação das conexões intra-corticais e limites estruturais da displasia cortical focal tipo Taylor em pacientes com epilepsia refratária / Daison Nelson Ferreira Dias. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

111 f.:graf.;il.;tab. Inclui um artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. CÓRTEX CEREBRAL. 2. DISPLASIA CORTICAL FOCAL DE TAYLOR. 3. IMAGEM DE TENSOR DE DIFUSÃO. 4. EPILEPSIA. 5. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. DaCosta, Jaderson Costa. II. Título.

CDD 616.853  
NLM WL 385

DAISON NELSON FERREIRA DIAS

Avaliação das Conexões Intra-corticais e Limites Estruturais da  
Displasia Cortical Focal tipo Taylor em Pacientes com  
Epilepsia Refratária

Dissertação apresentada como requisito  
para obtenção do grau de Mestre pelo  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina e Ciências da Saúde da  
Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul.

Aprovada em 16 de março de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto – FMRP/USP, UNIFESP

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Marques da Silva – PUCRS

Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmiini – PUCRS

Prof. Dr. Asdrúbal Falavigna – UCS

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais pela oportunidade de  
realizar o maior de todos os cursos: a vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Jaderson Costa da Costa, pela sua orientação.

Ao Professor Doutor Sérgio Fernando Raupp, pelo aprendizado constante.

Ao Professor Doutor Vicente Petrolini Carvalho, pela cultura neurológica.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, pelos pensamento e trabalho científicos.

Aos Professores Doutores Américo Ceiki Sakamoto, Ana Maria Marques da Silva, André Luis Fernandes Palmira e Asdrúbal Falavigna, pela dedicação de seus tempo e expertise, na avaliação deste trabalho.

Aos meus familiares e amigos, pela presença e pelo apoio constantes em minha vida e nas minhas tomadas de decisão.

*Libri multi magistri sunt.*

## Resumo

**Introdução.** A displasia cortical focal tipo Taylor (DCF) está frequentemente associada à epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso e, em alguns casos, os pacientes são submetidos ao tratamento cirúrgico para o controle das crises. Este estudo utilizou as técnicas de tensor de difusão e tractografia para avaliar as alterações na conectividade na DCF. **Metodologia.** Um estudo transversal controlado, com pacientes do PCE, do HSL da PUCRS, foi desenhado para avaliar as alterações intra-corticais e a extensão das alterações estruturais na displasia cortical focal tipo Taylor utilizando as técnicas de imagem por tensor de difusão e tractografia, nos pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico. As imagens de ressonância magnética foram obtidas em um equipamento GE 1,5 T *Signa Excite HD 8 Canais* (*General Electric, Milwaukee, WI, EUA*) com protocolo de tensor de difusão priorizando a pequena espessura de corte. A área displásica foi definida pelos critérios de ressonância magnética. **Resultados.** A comparação entre os grupos aconteceu em duas etapas. Primeiro, num plano axial ao nível do tálamo a uma distância média da linha que passa entre a comissura anterior e posterior com respectivo desvio padrão de  $10,94 \pm 3,08$  mm. Em seguida, a comparação foi feita ao nível do foco displásico. Os valores de AF são maiores nas áreas perilesionais situadas a uma distância máxima de 3 mm do limite considerado para as margens da displasia quando comparados aos valores de AF nas áreas correspondentes no hemisfério contralateral no mesmo indivíduo e no mesmo hemisfério no indivíduo controle, com  $p$  igual a 0,04 e 0,02, respectivamente, IC 95%. Isto sugere que a área displásica recruta fibras ao redor da lesão tornando a difusão mais anisotrópica. O uso da estatística discriminativa, *Wilks' lambda distribution*, evidenciou o valor de T2, ao nível do limbo posterior da cápsula interna direita, com o poder de identificar o paciente em relação aos grupos displásico e controle ( $p = 0,023$ , IC 95%). Os autores apresentam os valores do CDA e da AF para substância branca em pacientes com displasia cortical focal. **Conclusão.** As técnicas de imagem por tensor de difusão e tractografia fornecem dados objetivos que podem ser usados na avaliação pré-operatória e no segmento clínico dos pacientes com displasia cortical focal. Contudo, os autores recomendam a realização de outros estudos sobre a conectividade do córtex displásico para avaliar as anormalidades dos mecanismos envolvidos.

**Palavras-chave:** epilepsia, displasia cortical focal tipo Taylor, imagem por tensor de difusão, córtex cerebral, anisotropia.



## Abstract

**Introduction.** The Taylor-type focal cortical dysplasia (FCD) commonly presents medically refractory epilepsy and predispose patients to surgical treatment in order to achieve seizure control. This study used the techniques of diffusion tensor imaging and tractography to assess changes in connectivity in the DCF. **Methods.** A cross-sectional controlled study with patients from Epilepsy Surgery Program of the Hospital São Lucas at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul was delineated to evaluate the intra-cortical changes and the structural limits of Taylor-type focal cortical dysplasia with the use of diffusion tensor and tractography in patients referred for surgical treatment of epilepsy. Magnetic resonance images were obtained on a GE 1,5 T Signa Excite HD 8 channels (General Electric, Milwaukee, WI, USA) with diffusion tensor protocol prioritizing the small thickness. **Results.** First, the comparison between groups was made to the thalamus level in the axial plane. The mean and standard deviation away from this plane the line that passes through the anterior commissure and posterior commissure (AC-PC) were  $10.94 \pm 3.08$  mm, respectively. Second, the comparison was from the dysplastic focus. When comparing the values of FA in perilesional areas situated up to 3 mm of the edge considered for the dysplasia to the opposite hemisphere in the same individual and the homologous area in the hemisphere corresponding in the control group, significant difference,  $p$  equal to 0,04 and 0,02, CI 95%, respectively, were found. This suggests that the area of dysplasia is a recruitment of fibers around the lesion, making the diffusion most anisotropic. The use of statistical technique discriminative Wilks' lambda distribution showed the value of T2 with the power to identify patients as belonging to the group dysplastic or control, when measured at the level of the posterior limb of right internal capsule ( $p=0,023$ , CI 95%). The authors shows the ADC and FA of the white matter of patients with dysplasia. **Conclusion.** The techniques of diffusion tensor imaging and tractography provide objective data that can be used in preoperative evaluation and in clinical follow up of patients with Taylor-type focal cortical dysplasia. Although the authors suggest further studies on the dysplastic cortex connectivity for evaluate the abnormalities in the mechanisms involved.

**Keywords:** epilepsy, focal cortical dysplasia of Taylor, diffusion tensor imaging, cerebral cortex, anisotropy.

## LISTA DE SIGLAS

- ADW** – Estação avançada de trabalho, do inglês *Advantage Workstation*
- CAPES** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- DC** – Displasia Cortical
- DCF** – Displasia Cortical Focal
- DCFT** – Displasia Cortical Focal de Taylor
- DTI** – Imagens por tensor de difusão, do inglês *Diffusion Tensor Imaging*
- EPM** – Escola Paulista de Medicina
- ERSDCFT** – Paciente com Epilepsia Refratária ao tratamento medicamentoso Sem Displasia Cortical Focal tipo Taylor
- ERCDCFT** – Paciente com Epilepsia Refratária ao tratamento medicamentoso Com Displasia Cortical Focal tipo Taylor
- EUA** – Estados Unidos da América
- FMRP/USP** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
- GE** – *General Electric Company*
- HSL** – Hospital São Lucas
- IRM** – Imagem por Ressonância Magnética
- LCR** – Líquido cefalorraquidiano
- MDC** – Malformação do Desenvolvimento Cortical
- PASW** – *Predictive Analytics Software*
- PCE** – Programa de Cirurgia da Epilepsia
- PUCRS** – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
- RMN** – Ressonância Magnética Nuclear
- ROI** – Região de interesse, do inglês *Region Of Interest*
- SERPAL** – Serviço de Radiodiagnóstico Porto-Alegrense
- SNC** – Sistema Nervoso Central
- SPGR** – *Spoiled Gradient Recalled*
- SPSS** – *Statistical Package for the Social Sciences*
- TCE** – Traumatismo cranioencefálico
- UNIFESP/EPM** – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina
- USP** – Universidade de São Paulo

## LISTA DE SÍMBOLOS

**ADC** – Coeficiente de Difusão Aparente, do inglês *Apparent Diffusion Coefficient*

**AF** – Anisotropia Fracionada

**CDA** – Coeficiente de Difusão Aparente

**eCDA** – Coeficiente de Difusão Aparente expresso em logaritmo natural

**FA** – Anisotropia Fracionada, do inglês *Fractional Anisotropy*

**FOV** – Campo de visão, do inglês *Field of view*

**NEX** – Número de excitações, do inglês *Number of excitations*

**T** – Tesla

**TE** – Tempo de eco, do inglês *Echo time*

**TR** – Tempo de repetição, do inglês *Repetition time*

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Contribuições dos métodos neurorradiológicos para estudos in vivo.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2. Fundamentos físicos e matemáticos das imagens por difusão em RMN e tractografia.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3. Princípios da reconstrução das imagens.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4. Tema.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5. Problema.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5. Hipóteses.....</b>	<b>21</b>
<b>1.7. Objetivos.....</b>	<b>21</b>
<b>1.8. Justificativa.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Revisão de Literatura.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Metodologia.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>72</b>
<b>6. Conclusões.....</b>	<b>77</b>
<b>7. Perspectivas Futuras.....</b>	<b>79</b>
<b>Referências.....</b>	<b>80</b>
<b>Glossário.....</b>	<b>84</b>
<b>Apêndice A – Instrumento de Pesquisa.....</b>	<b>85</b>
<b>Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo A – Escala de frequência de crises.....</b>	<b>89</b>
<b>Anexo B – Aprovação do Comitê Científico da Pós-Graduação em Neurociências.....</b>	<b>90</b>
<b>Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>91</b>
<b>Anexo D – Artigo Submetido.....</b>	<b>92</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença com amplo espectro de gravidade e suas apresentações clínicas exigem um entendimento vertical sobre neurofisiologia e neuroanatomia para que se possa estabelecer uma estratégia terapêutica. Isso ocorre, particularmente, nas epilepsias com crises de difícil controle, quer farmacológico quer neurocirúrgico. Essa situação propõe um desafio acadêmico que tem sido combatido com pesquisas de ponta – que agregam novas informações sobre neuroquímica, neurobiologia, neurofisiologia e microanatomia virtual, por exemplo – para além da bancada, atingindo a prática clínica, como propõe a pesquisa translacional. O diálogo constante entre os diferentes profissionais que desenvolvem tecnologia às áreas biomédicas tem ampliado as perspectivas da pesquisa científica. Nesse contexto, vislumbramos a possibilidade de utilizar o tensor de difusão em ressonância nuclear magnética utilizando a representação neuroanatômica virtual para a avaliação de pacientes com distúrbios de migração neuronal que cursam com epilepsias refratárias ao tratamento clínico e que são investigados com exames complementares com vistas ao tratamento cirúrgico. A partir dessa perspectiva, interrogamos: existem alterações microanatômicas nos tractos de substância branca e na substância cinzenta de pacientes com Displasia Cortical Focal tipo Taylor, quando comparados com um grupo controle, utilizando o coeficiente de difusão aparente, a anisotropia fracionada e a tractografia?

## 1.1. Contribuições dos métodos neuroradiológicos para estudos in vivo

O uso da imagem para investigação do sistema nervoso teve início com a descoberta dos Raios X (RX) pelo Prêmio Nobel Wilhelm Konrad von Röntgen, em 08 de novembro de 1895. O RX de crânio *per se* esclareceu apenas as informações relativas à anatomia óssea, normal ou patológica, e a corpos estranhos penetrantes, no caso de traumatismos cranianos. Não havia, porém, informações a respeito do parênquima cerebral ou sobre a anatomia neurovascular. Em 28 de junho de 1927, Egas Moniz realizou a primeira angiografia cerebral em humanos (Fig. 01), injetando contraste iodado na artéria carótida interna de um paciente com tumor na região selar (Conference 1999). Essa abordagem foi denominada *endovascular* – precursora de técnicas de embolização de tumores e malformações, vasculares ou não, do sistema nervoso central. Outra técnica que se desenvolveu com base na utilização dos RX foi a pneumoencefalografia fracionada (Fig. 02) cujos espaços estudados diretamente pela injeção de solução gasosa eram o sistema ventricular e o espaço subaracnóide (Ruggiero 1957). Ela permitia, através da visualização do deslocamento das estruturas, a localização dos processos expansivos. A evolução da compreensão dos fenômenos radiológicos e a ampliação dos recursos tecnológicos permitiram o desenvolvimento de outra técnica baseada nos RX: a tomografia computadorizada. Pela primeira vez havia a representação do parênquima encefálico num exame de imagem (Fig. 03). Porém, a diferença de contraste das várias estruturas encefálicas continuava relacionada a diferentes densidades dos tecidos, ficando mais evidentes as estruturas ósseas. A representação encefálica se limitava aos desenhos esquemáticos (Fig. 04 e 05) (Brodmann 1908) e às explicações sobre preparações histológicas (Fig. 06) (Bayer and Altman 2004). A ressonância magnética mudou esse paradigma atingindo excelência na definição de imagem para as estruturas parenquimatosas baseada na variabilidade do conteúdo de água das várias estruturas do sistema nervoso (Lauterbur 2005). É interessante observar que cada uma das técnicas que foram desenvolvidas para estudar o sistema nervoso exigia um treinamento específico e abrangia um espectro diferente em termos de limitações diagnósticas. Embora tenham sido geniais em suas descobertas, é pouco provável que os colegas pudessem imaginar todas as aplicações diretas e indiretas das técnicas que eles propuseram. Nesse contexto, desenvolvem-se as técnicas de tensor de difusão e tractografia (Fig. 07) (Madan and Grant 2009). Elas permitem o estudo tridimensional da substância branca através da reconstrução dos tractos ou fascículos. Isso pode revelar alterações anatômicas cuja correlação com a sintomatologia clínica pode contribuir para o esclarecimento dos mecanismos de funcionamento do sistema nervoso.

## Evolução dos métodos neuroradiológicos para estudo intra-craniano.



Fig. 01. Angiografia cerebral, por Egas Muniz (Conference 1999).

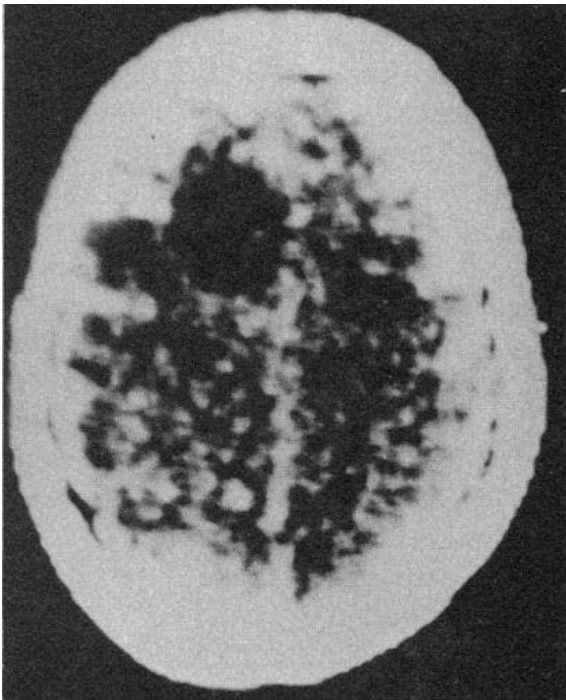


Fig. 03. Primeiro caso clínico à tomografia de crânio (Hounsfield 1980).

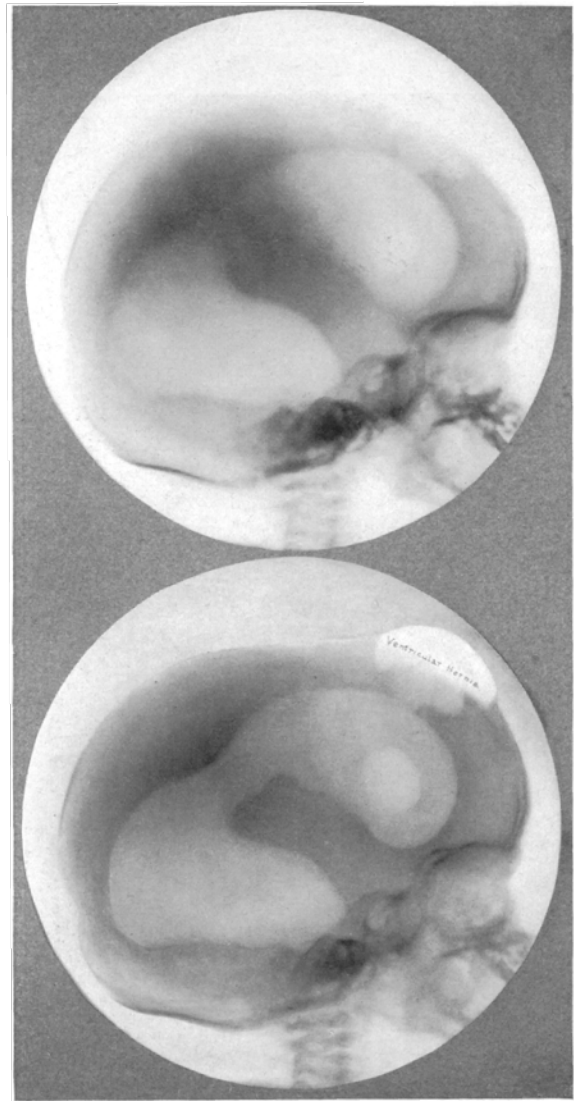


Fig 02. Ventriculografia. Hidrocefalia comunicante e hérnia ventricular ântero-lateral (Dandy 1918).

Mapas corticais segundo Brodmann (Brodmann 1908).

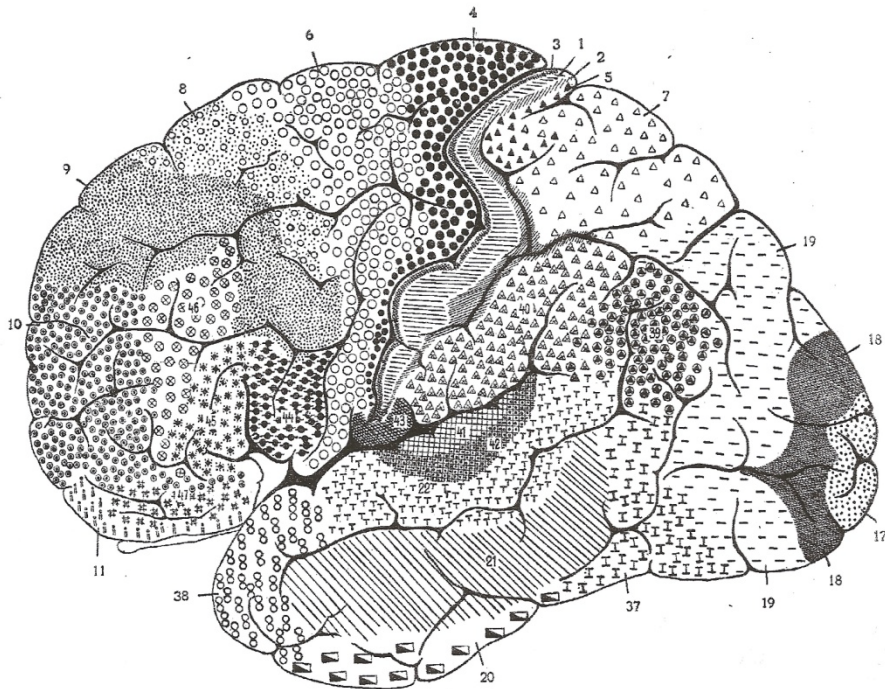


Fig. 04. Vista lateral do córtex humano.

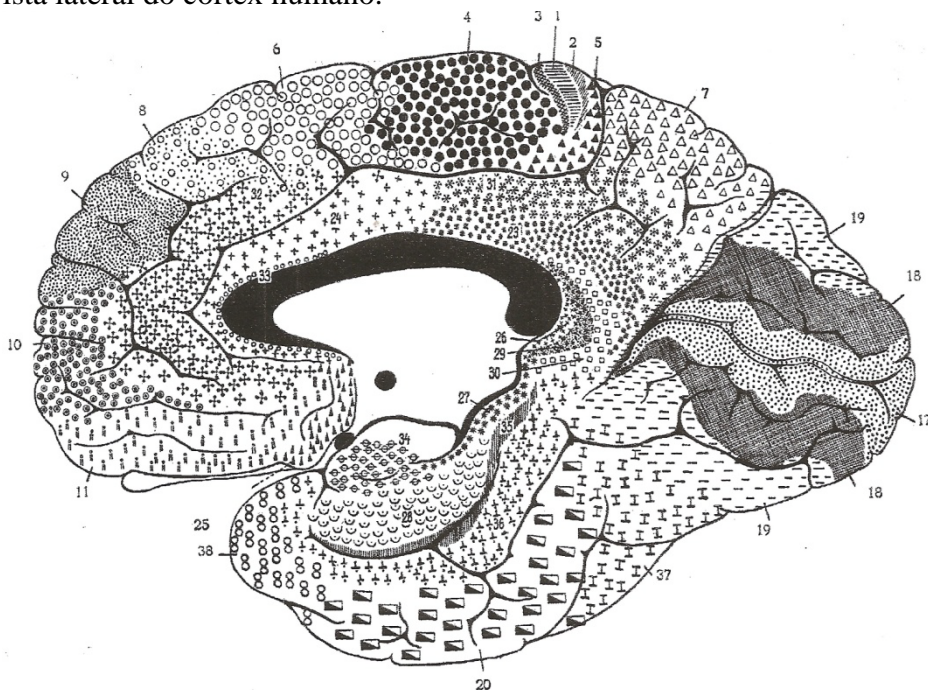


Fig. 05. Vista medial do córtex humano.



Neuroanatomia. Esquema para ilustração didática sobre corte histológico.

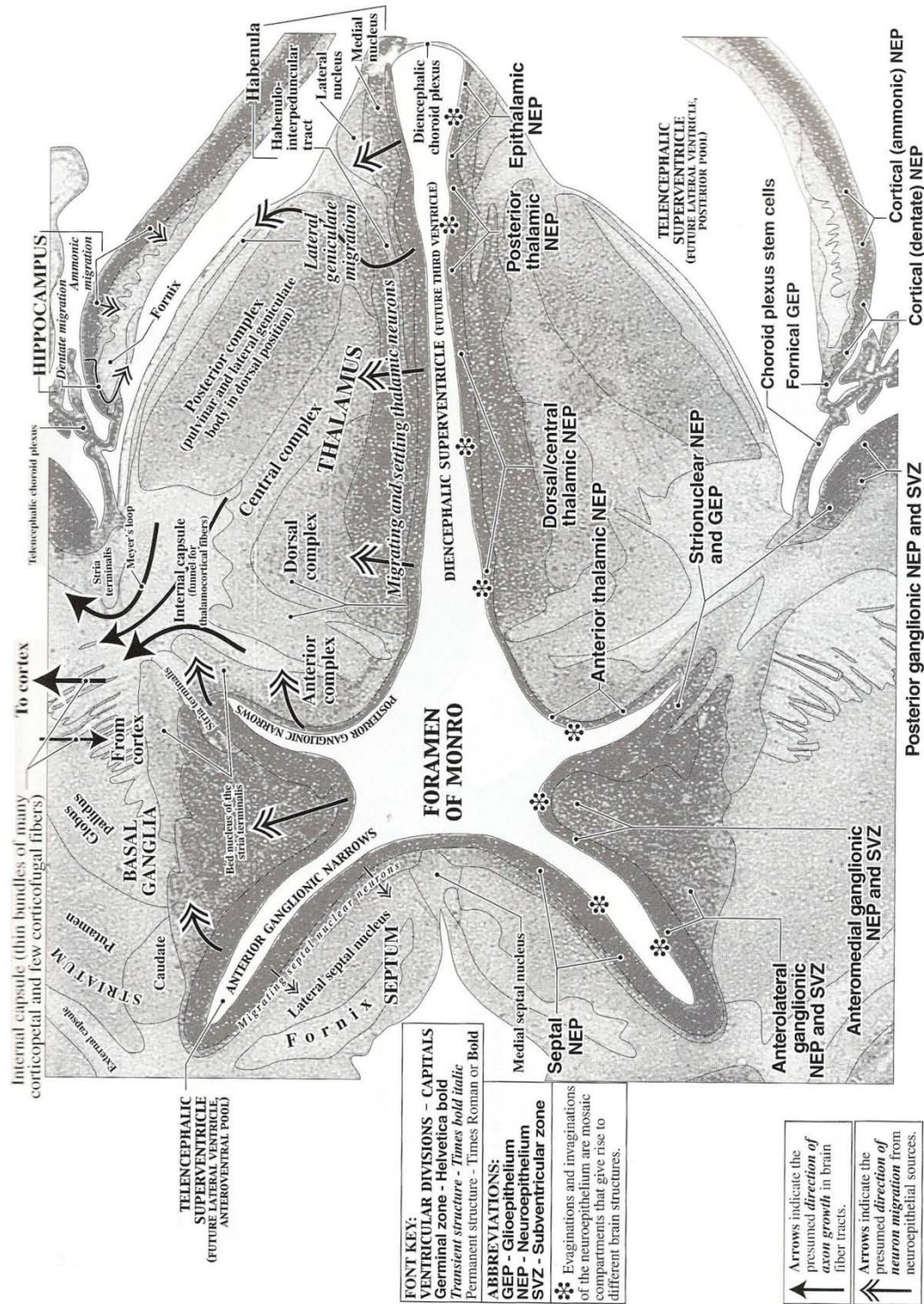


Fig. 06. Observe a riqueza de estruturas que normalmente são representadas em tons de gris nas imagens de ressonância magnética convencional. Reproduzido com autorização. (Bayer and Altman 2004)

Imagem por tensor de difusão em ressonância magnética.

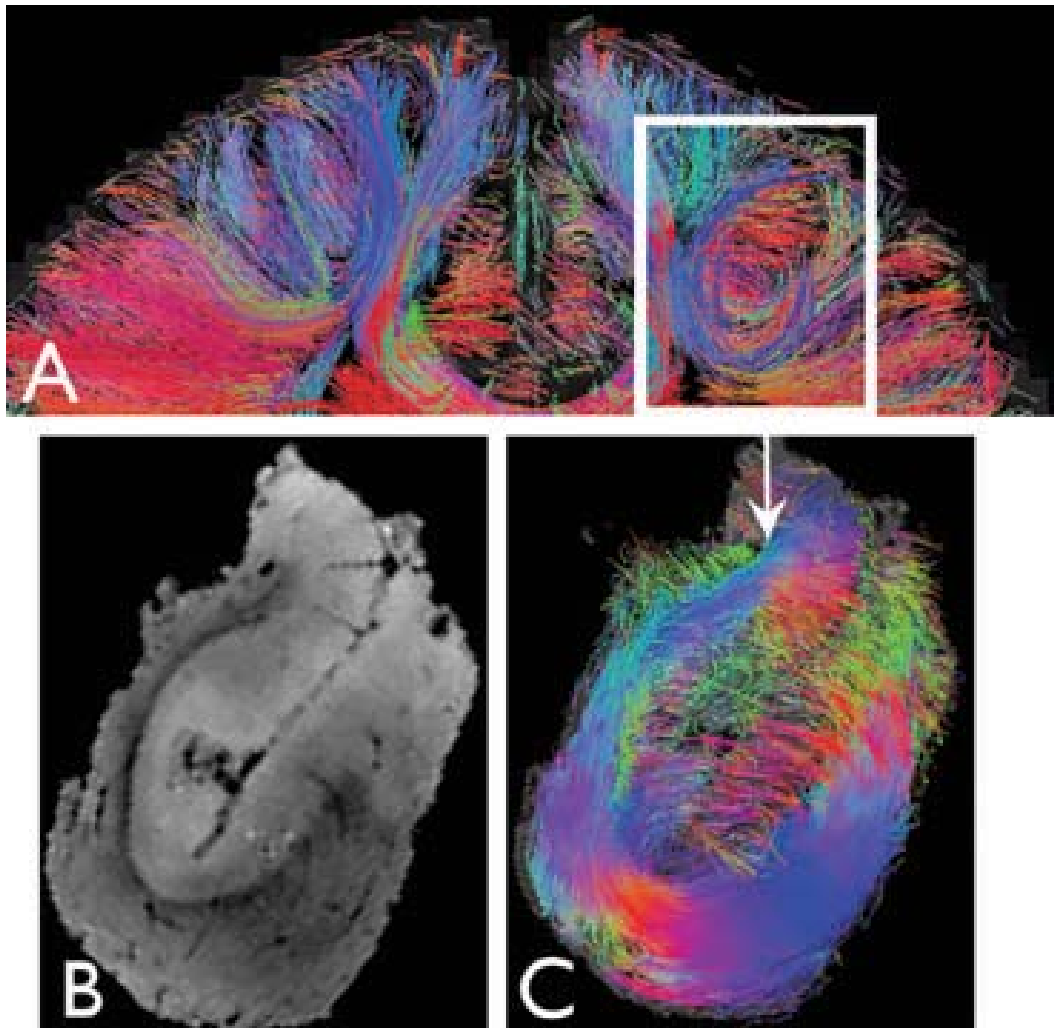


Fig. 07. Tractografia na avaliação pré-operatória (A) e após a exérese da peça (B e C). Embora as aquisições tenham sido feitas sob campos magnéticos diferentes, 3.0T (A) e 9.4T (C), há nítida semelhança no aspecto espiculado da porção displásica em ambas as representações. Adaptado. (Madan and Grant 2009).

## 1.2. Fundamentos físicos e matemáticos das imagens por difusão em RMN e tractografia

Um dos elementos mais importantes para avaliar a reconstrução de uma imagem em ressonância magnética é saber qual é o princípio pelo qual as imagens são reconstruídas. Isso porque é necessário estudar o que a técnica é capaz de representar, quais são suas fontes de erro ou de artefato. Além disso, sensibilidade, especificidade, acurácia e precisão, também constituem elementos importantes para sabermos indicar novas técnicas na prática clínica. Duas áreas básicas estão intimamente ligadas ao processo de formação das imagens por tensor de difusão e tractografia: a Física e a Matemática.

O efeito da difusão das moléculas sobre o sinal da RMN foi descrito há 60 anos (Hahn 1950). A trajetória das moléculas de água no meio em estudo pode ser explicada por duas teorias: a Teoria de Brown, em que a movimentação das moléculas de água descreve uma trajetória aleatória (Brown 1985), e a Teoria dos Fractais, em que o movimento das moléculas descreveria uma trajetória com arranjo definido, representado por uma matemática não-cartesiana (Mandelbrot, Evertsz et al. 1990; Mandelbrot, Kol et al. 2002). A teoria do movimento Browniano é a mais aceita e serviu de base para o desenvolvimento da descrição probabilística do arranjo molecular do sistema spin que é submetido a um gradiente de campo magnético uniforme. Para explicar a difusão de moléculas foram propostas duas soluções analíticas: a difusão livre (Douglass and McCall 1958) e a difusão restrita (Neuman 1974). Para aplicação desses conceitos à prática clínica é necessário compreender ainda que há dois valores que expressam a difusão: o valor de  $b$  relativo a difusão no espaço extracelular e o valor de  $q$  relativo a difusão a partir do espaço intracelular (Pfeuffer, Flögel et al. 1998; Le Bihan and van Zijl 2002; Sukstanskii and Yablonskiy 2002). O comportamento da difusão da água é dito anisotrópico na substância branca e isotrópico na substância cinzenta, atingindo isotropia máxima no líquido. As alterações dos valores normais de anisotropia e do coeficiente de difusão aparente têm sido correlacionadas com diferentes patologias (Le Bihan, Breton et al. 1986; Yanaka, Shirai et al. 1995; Pierpaoli, Jezzard et al. 1996; Rossi, Gandolfo et al. 2010).

A imagem em três dimensões na tractografia é definida através de modelos de matemática aplicada. A unidade básica a ser representada é uma estrutura tridimensional, dentro da qual se considera as direções em que ocorre a difusão, chamada voxel. As matrizes ocupam lugar de destaque na composição desses modelos porque são utilizadas para representar o vetor resultante dos valores obtidos para a difusão na direção paralela ao anteparo que define uma direção preferencial para a difusão (os tractos, por exemplo) e os planos ortogonais (Westin, Maier et al.

2002). Esse entendimento, porém, não é unanimidade. Existem autores que discutem a insuficiência dos modelos baseados na representação vetorial para formar as imagens (Schwartzman, Dougherty et al. 2005).

### 1.3. Princípios da reconstrução das imagens

A reconstrução das imagens por difusão de acordo com o protocolo Functool 4.5.3 (Manual dos equipamentos de RMN da GE) baseia-se no coeficiente de difusão, no coeficiente de difusão aparente (CDA) e na distribuição gráfica dos valores de pixel em relação ao número ou ao tempo da imagem. Assim, o algoritmo calcula os seis coeficientes do tensor de difusão de cada localização de pixel. Como esses valores em si não são suficientes para a execução de diagnósticos, são, em seguida, utilizados para derivar valores para quantificar o coeficiente de difusão média, a atenuação exponencial, a anisotropia fracionada e a anisotropia de relação de volume, e para a construção de imagens isotrópicas e de T2 ponderado (valores expressos como “T2”, nos resultados).

Calcula-se o CDA de um conjunto de imagens de difusão por ressonância magnética adquirido com valores de  $b$  diferentes, sendo que um deles é a imagem T2\* de referência ( $b=0$  s/mm<sup>2</sup>) e o outro é o valor de  $b$  definido especificamente pelo protocolo deste estudo ( $b=700$  s/mm<sup>2</sup>). Os logaritmos dos valores de pixel são ajustados a uma função linear usando a análise de regressão. Essa análise fornece o valor de inclinação da função, que é o valor CDA procurado. O protocolo de CDA pode ser usado em conjuntos de dados de difusão ponderada (do inglês, *diffusion-weighted*) da RMN que contenham uma imagem de referência T2\* ( $b=0$  s/mm<sup>2</sup>) de cada localização de varredura, e uma ou mais imagens representando a média geométrica das aquisições com gradientes aplicados ao longo de três eixos perpendiculares. O protocolo é usado para exibir mapas de exibição de CDA e eCDA (Coeficiente de Difusão Aparente exponencial). O exame de difusão ponderada por RM compõe-se, em cada localização de varredura, de uma imagem de difusão por RMN média referente a uma potência de gradiente de  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>, seguida da imagem de referência T2\* ( $b=0$  s/mm<sup>2</sup>) e de três imagens de aquisição. Porém, o protocolo aceita conjuntos de dados organizados de maneira diferente ou que utilizem potências de gradiente diferentes, ou ainda, que contenham imagens de mais de uma potência de gradiente (valor de  $b$ ). Exemplo: valores de  $b$  (s/mm<sup>2</sup>) 1000 0 ---. A primeira é a imagem por difusão, a segunda é a imagem referência T2 e as três últimas foram ignoradas (por isso, os três travessões).

Os valores de pixel de uma dada localização de pixel  $p$  das imagens 1...N são traçados como um gráfico de valores de pixel em relação ao número ou ao tempo da imagem, etc. Em todas as localizações de pixel  $p$ , os valores de pixel das imagens 1...N são utilizados para calcular um

parâmetro característico através de uma função. Desse modo, é construído um mapa funcional ou “imagem paramétrica” que exibe o valor desse parâmetro em cada localização de pixel. A função pode ser um algoritmo ou uma derivação de um dos algoritmos básicos. A função requer normalmente um ou mais parâmetros de entrada. Os protocolos do *FuncTool Performance* são usados para configurar os parâmetros de entrada e então chamar o(s) algoritmo(s) adequado(s). O cursor representa uma região de interesse (ROI, do inglês, *Region of Interest*) cujo tamanho pode variar de 1x1 a 10x10 pixels.

#### **1.4. TEMA**

Diagnóstico não-invasivo por IRM da Displasia Cortical Focal tipo Taylor (DCFT).

#### **1.5. PROBLEMA**

A DCFT está associada frequentemente à epilepsia de difícil controle e, não-raro, o tratamento indicado é a ressecção cirúrgica da área cortical com tecido neuronal displásico. O estudo de métodos diagnósticos não-invasivos se justifica pela necessidade de precisar os limites anatômicos/micro-anatômicos da patologia na avaliação pré-operatória.

#### **1.6. HIPÓTESES**

1.6.1. O uso da difusão em RMN pode evidenciar diferenças estruturais entre o parênquima normal e displásico.

1.6.2. O uso da anisotropia fracionada (AF) e do coeficiente de difusão aparente (CDA) pode aumentar a precisão diagnóstica dos limites anatômicos do foco de displasia no córtex cerebral.

1.6.3. A tractografia pode contribuir com dados sobre a distribuição dos tractos de substância branca em pacientes com DCFT.

#### **1.7. OBJETIVOS**

##### **1.7.1. GERAL**

Avaliar as alterações microanatômicas no sistema nervoso central dos pacientes com DCFT utilizando a RMN a fim de contribuir com o diagnóstico topográfico e com dados objetivos para a

tomada de decisão a respeito da terapia mais adequada ao paciente – clínica, micro-cirúrgica, endovascular.

### **1.7.2. ESPECÍFICOS**

1.7.2.1. Definir a ROI com base nos tractos afetados pela DCFT, nas projeções anômalas das fibras em direção ao córtex e nas regiões perilesionais – para mensurar o CDA e a AF.

1.7.2.2. Comparar os valores de CDA e de AF das áreas patológicas e perilesionais com as áreas contralaterais do próprio paciente e com as do grupo controle.

1.7.2.3. Avaliar a possibilidade de se estabelecer o CDA e a AF como parâmetros não invasivos para o diagnóstico com precisão topográfica na DCFT.

1.7.2.4. Identificar possíveis projeções anômalas dos tractos e das fibras neuronais dos pacientes com DCFT.

1.7.2.5. Verificar a possibilidade de se utilizar uma técnica não invasiva como apoio na tomada de decisão entre as terapias clínico-farmacológica, endovascular ou microcirúrgica.

1.7.2.6. Comparar os resultados obtidos com o CDA e a AF de áreas lesionadas com as alterações histopatológicas esperadas nos distúrbios de migração neuronal.

1.7.2.7. Realizar um mapeamento das regiões corticais para onde se dirigem as fibras anômalas.

1.7.2.8. Verificar a ausência de representação tractográfica no segmento com distribuição anômala das fibras.

1.7.2.9. Avaliar o comportamento da distribuição vertical e horizontal dos tractos anômalos em comparação com os do grupo controle.

1.7.2.10. Identificar alterações microanatômicas, nas substâncias branca e cinzenta aparentemente normais, não identificadas na IRM pelos métodos convencionais.

### **1.8. JUSTIFICATIVA**

Estabelecer os limites micro-anatômicos e as repercussões da DCFT na distribuição das fibras de associação intra-corticais.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### Malformações do Desenvolvimento Cortical

As malformações cerebrais são expressas na literatura sob o termo *malformações do desenvolvimento cortical (MDC)* e incluem, mas não se limitam a, lissencefalia, polimicrogiria, displasia cortical focal (DCT) e heteropia nodular periventricular (Paredes and Baraban 2002; Palmi, Najm et al. 2004; Wong 2005). O desenvolvimento precoce de desordens epiléticas associadas às MDC, muitas vezes, refratárias ao tratamento anti-epilético convencional, e as regiões de desorganização cortical podem atuar como foco epileptogênico (Paredes and Baraban 2002). A DCT é um exemplo de MDC causada por anormalidades na proliferação celular e que está freqüentemente associada à epilepsia (Wong 2005).

Cérebros obtidos de pacientes com displasia cortical (DC) freqüentemente apresentam neurônios grandes e hipertróficos, caracterizados pelo aumento do núcleo e por um nucléolo proeminente, dispersos através do córtex (Taylor, Falconer et al. 1971; Paredes and Baraban 2002). Em uma série de casos de DCFT, existe outra classe de células displásicas, chamadas *balloon cells* que apresenta um abundante citoplasma vítreo eosinofílico (Taylor, Falconer et al. 1971; Paredes and Baraban 2002). *Ballon cells* expressam marcadores maduros e imaturos de ambas as origens glial e neuronal e se acredita que surgem da proliferação de células anormais na zona trigeminal. A função dessas células é desconhecida, atualmente, mas é possível que elas desenvolvam um papel no início da descarga elétrica anormal (Paredes and Baraban 2002).

### Displasia Cortical de Taylor

Em 1971, Taylor e cols (Taylor, Falconer et al. 1971) descreveram uma alteração microscópica que fora evidenciada nas peças provenientes de lobectomias cerebrais de 10 pacientes epiléticos. Isso representava cerca de 3% da casuística dos pacientes lobectomizados por apresentar epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, acumulada ao longo de 20 anos, pelos autores. Em casos raros, após a ressecção cirúrgica, a anormalidade poderia ser identificada pela palpação ou pelo exame a olho nu. Em termos histológicos, a alteração foi descrita como um agregado de neurônios bizarros os quais estavam completamente espalhados, mas restritos a primeira camada cortical. Em muitos casos, mas não em todos, as células grotescas, provavelmente de origem glial, também estavam presentes na porção mais profunda do córtex afetado e na

substância branca subjacente. A imagem se assemelhava à esclerose tuberosa, mas havia muitas diferenças, nos aspectos clínico e patológico, que tornavam esse diagnóstico insustentável. Por essa razão, os casos foram vistos provisoriamente como compreendendo uma forma distinta de displasia cortical, que apresentava populações exóticas de células nervosas, submetida a manifestações elétricas e clínicas de certas formas de epilepsia focal.

Recentemente, essa classificação tem sofrido revisões em diferentes perspectivas: Palmi e colaboradores (Palmi, Najm et al. 2004), basearam sua classificação correlacionando os achados clínicos com o critério eletrofisiológico e com a patologia. Há também a classificação proposta pelo grupo do Barkovich que utiliza critérios baseados na identificação dos genes associados à displasia (Barkovich, A et al. 2005) como opção para a escolha da melhor forma de tratamento (Guerrini, Dobyns et al. 2008).

### **Diagnóstico por Imagem na Displasia Cortical tipo Taylor**

O diagnóstico de displasia é eminentemente patológico. Não é possível, porém, submeter todos os pacientes a punções biópsias ou à espera das ressecções cirúrgicas para termos o resultado da avaliação anatomopatológica e, assim, definirmos as opções terapêuticas do doente. Neste contexto, utilizam-se os critérios clínico, eletroencefalográfico e de imagem, para concluir o diagnóstico pré-operatório. Vamos considerar o que está consagrado na literatura em relação à imagem por ressonância magnética em função do escopo deste trabalho (Barkovich 2000):

Imagem com ponderação T1: hipointensidade da substância branca subcortical.

Imagem com ponderação T2: hiperintensidade da substância cinzenta cortical e da substância branca subcortical.

Elemento paramagnético: não há impregnação com o gadolínio.

Subdesenvolvimento do lobo afetado, extensão do tecido cortical, aumento da intensidade de sinal a partir da superfície cerebral do ventrículo lateral, também podem ser encontrados no estudo das displasias corticais.

### **Epilepsia**

Epilepsia é a mais comum entre as desordens neurológicas sérias, afetando pessoas de todas as idades e diminuindo a expectativa de vida (Wong 2005). O cérebro das crianças, porém, devido a imaturidade, freqüentemente apresenta mais suscetibilidade às crises epiléticas (Wong 2005; Gregory 2007). Na infância, observa-se com mais freqüência as epilepsia idiopática e convulsões



febris (Wong 2005). As epilepsias na infância podem ser causadas por várias etiologias, mas algumas causas são praticamente exclusivas dessa faixa etária, como acontece com as malformações do desenvolvimento cortical (Wong 2005).

### **Displasia cortical focal e epilepsia refratária**

Alguns autores sugerem que a epileptogênese na DCFT é, em parte, consequente ao fenômeno de *upregulation* de algumas subunidades protéicas – subunidades de receptores glutamatérgicos, nos *balloon cells* e nos neurônios displásicos – e que há resistência às drogas que atuam sobre a glicoproteína-P nos *balloon cells* (Oh, Lee et al. 2008).

Isso porque a glicoproteína-P atravessa a barreira hematoencefálica (Schinkel, Wagenaar et al. 1996) e faz parte da família de transportadores de multidrogas e drogas anti-epilépticas, como a carbamazepina, a fenitoína e o valproato, constituindo substratos dos transportadores de multidrogas (Schinkel, Wagenaar et al. 1996; Rizzi, Caccia et al. 2002). Os esforços para estudar os pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso (Berg, Vickrey et al. 2006), secundária à displasia cortical (Taylor, Falconer et al. 1971; Najm, Ying et al. 2004; Palmini, Najm et al. 2004; Camargo, Palmini et al. 2010), cujas imagens por ressonância convencional podem ou não evidenciar alterações nos exames radiológicos de rotina, mesmo nos casos confirmados por diagnóstico patológico (Saint Martin, Adamsbaum et al. 1995; Matsuda, Mihara et al. 2001; Tassi, Colombo et al. 2002; Besson, Andermann et al. 2008), justificam-se porque nos casos de falha da terapia farmacológica para o controle das crises, deve-se conduzir a discussão cirúrgica precoce (Palmini and Costa 1998) a fim de promover a neuroproteção que sucederá à ausência de crises epiléticas, evitando a morte neuronal e o declínio cognitivo (Matthew 2007).

### **Fibras de projeção, comissurais e de associação**

A substância branca do cérebro é composta de feixes de fibras nervosas mielinizadas e tem sido didaticamente dividida em tractos ou fascículos. As fibras podem ser de associação, quando conectam áreas cerebrais de um mesmo hemisfério, de projeção, quando conectam áreas corticais com núcleos da base, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal, ou comissurais, quando conectam o córtex de ambos os hemisférios através da linha média (Wiegell, Larsson et al. 2000; Lazar, Weinstein et al. 2003). Dini e colaboradores publicaram recentemente um artigo em que apresentam a correlação entre as dissecções da substância branca pela técnica de Klinger e pela tractografia, em IRM (Dini, Vedolin et al. 2009).

## Ressonância Magnética Nuclear, Tensor de Difusão e Tractografia

O movimento translacional das moléculas de água nos tecidos é a base da formação da imagem por difusão (Mark and Derek 2002; Parker 2004; Chabert and Scifo 2007). A orientação preferencial das moléculas em difusão é chamada anisotropia (Oppenheim, Ducreux et al. 2007). Como essas moléculas se movem através dos tecidos, elas encontram várias restrições e obstáculos como, por exemplo, a membrana celular e outras moléculas (Parker 2004). Como a água não se movimenta de modo livre, podemos falar em termos de um coeficiente de difusão aparente (CDA) (Parker 2004). Imagem por tensor de difusão é uma técnica que provê informações sobre organização, orientação e outros achados sobre as fibras neuronais (Carter, Lanham et al. 2009). Essa técnica tem sido utilizada para o estudo das alterações de substância branca e cinzenta em crianças com dislexia (Carter, Lanham et al. 2009), na Doença de Parkinson (Lang and Mikulis 2009), na esquizofrenia (Kubicki, McCarley et al.; Schneiderman, Buchsbaum et al. 2009), esclerose múltipla (Mark and Derek 2002; Qian, Robert et al. 2004), na isquemia cerebral (Mark and Derek 2002; Qian, Robert et al. 2004), na esclerose lateral amiotrófica (Mark and Derek 2002), na Doença de Alzheimer (Mark and Derek 2002), na Doença de Creutzfeldt–Jakob (Mark and Derek 2002), no HIV (Mark and Derek 2002), na Doença de Krabbe (Mark and Derek 2002), na leucaraiose isquêmica (Mark and Derek 2002), na epilepsia de lobo temporal (Qian, Robert et al. 2004; Donald, Mazyar et al. 2009), no tumor cerebral (Qian, Robert et al. 2004), na Síndrome de Joubert (Rollins 2007) e, até mesmo, em patologias reconhecidas recentemente como a CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), uma mutação no gene *Notch 3*, no cromossomo 19 (Mark and Derek 2002). Malformações do SNC como agenesia de corpo caloso, displasia cortical, holoprosencefalia e lissencefalia também têm sido estudadas utilizando a difusão e a tractografia (Rollins 2007). Além disso, os estudos com difusão têm sido usados na avaliação do desenvolvimento e da maturação cerebral (Qian, Robert et al. 2004).

### **3. METODOLOGIA**

Foram estudados 08 pacientes divididos em dois grupos, 04 pacientes com DCFT e 04 pacientes epiléticos sem displasia cortical, segundo os seguintes critérios:

#### **3.1. Critérios de Seleção**

3.1.1. Pacientes portadores de epilepsia refratária, com diagnóstico clínico-neurológico, confirmado à IRM, de malformação do desenvolvimento cortical para o grupo displásico.

3.1.2. Pacientes portadores de epilepsia e sem evidência de lesão cortical à IRM para o grupo controle.

#### **3.2. Critérios de inclusão**

3.2.1. Pacientes de ambos os sexos.

3.2.2. Pacientes maiores de 18 anos que sejam signatários do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2.3. Pacientes menores de 18 anos que sejam signatários do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que tenham autorização, por escrito, de seus pais ou responsáveis legais.

#### **3.3. Critérios de exclusão**

3.3.1. Paciente que se recusasse, a qualquer tempo, a participar dos exames clínicos, laboratoriais e/ou de imagem, envolvidos pela pesquisa.

3.3.2. Paciente com a necessidade de manutenção de via aérea por suporte avançado de vida, com intubação orotraqueal e ventilação mecânica, necessitando de assistência médica em unidade de terapia intensiva, não podendo se deslocar à clínica radiológica onde foram feitos os exames.

3.3.3. Pacientes com neurocirurgia prévia.

As entrevistas foram feitas no ambulatório de Neurologia, do Programa de Cirurgia da Epilepsia (PCE), Departamento de Neurologia, Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), ou no Serviço de Radiodiagnóstico Porto-Alegrense (SERPAL), antes da realização dos exames de ressonância, uma vez que a maioria dos

pacientes que fizeram parte do estudo veio do interior do estado. Realizada a anamnese, dirigida à caracterização do início e evolução do quadro epiléptico, e o exame físico, os dados foram tabulados em Word e Excel 2007, Microsoft Office<sup>®</sup>, para, em seguida, serem analisados com o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Predictive Analytics Software (PASW) Statistics 18, Release 18.0.0, Polar Engineering and Consulting*. Os exames de RMN com difusão para determinação dos CDA, da anisotropia e da identificação das projeções dos tractos de substância branca, foram realizados na SERPAL, Clínica de Diagnóstico, com consentimento e supervisão técnica do Dr. Sérgio Fernando Raupp.

### 3.4. Técnicas e Equipamentos

As imagens de ressonância magnética foram obtidas em um equipamento GE 1,5 T *Signa Excite HD 8 Canais (General Electric, Milwaukee, WI, EUA)*. O protocolo do tensor de difusão utilizou os seguintes parâmetros: TR = 4500 ms, TE = 88 ms; matriz da imagem de 128 x 128 pixels; FOV = 24 mm x 24 mm; tamanho de cortes de 3 mm; NEX = 4. O pulso de seqüência DTI consistiu em seis direções, em 2D, com  $b = 0$  e 700 s/mm<sup>2</sup>. A largura da banda esteve entre 62,5 – 250,0 kHz e o ângulo de inclinação entre 0 – 180°. A imagem de referência ponderada em T2 foi adquirida com o protocolo EPI. O FLAIR no plano axial foi configurado com TR = 11.000 ms, TE = 110 ms, FOV = 22 mm, matriz de 320 x 192 pixels, espessura de corte de 5 mm, com 2,2 mm de intervalo e tempo de inversão de 2,400 ms. A sequencia para referencial anatômico foi ponderada em T1 3D Volumétrico, *Spoiled Gradient Recalled (SPGR)*, no plano axial, com TR = 12,2 ms, TE = 4,2 – 14,0 ms, FOV = 24 mm, matriz de 320 x 320 pixels, 1.1 mm de espessura de corte, 25 mm de espessura da banda, 156 cortes por slab, direção frequência AP. O processamento das imagens foi precedido de uma correção das imperfeições EPI, com software 4.5.3, na *Workstation GE, modelo Advantage Worstation (ADW), versão 4.4*. A construção da metodologia e a escolha do desenho deste estudo teve fulcro principal nas obras de Goldim (Goldim 2000), Haynes et al. (Haynes, Sackett et al. 2008) e Hulley et al (Hulley, Cummings et al. 2008).

A definição da área displásica foi feita considerando as alterações nas substâncias branca e cinzenta nas imagens ponderadas em T1 e em T2. A ROI foi definida utilizando seleção à mão livre, observando os valores em mm<sup>2</sup> e em pixels para a área final. Em seguida, os mapas de CDA e de AF foram construídos para observar a sobreposição da área displásica marcada nas sequencias convencionais, T1 e T2, com as imagens formadas a partir do CDA e da AF. No momento da geração dos mapas de CDA e de AF, obtivemos os valores dessas medidas para cada ROI selecionada.

A seleção da ROI que inclui a área displásica gera uma medida em  $\text{mm}^2$  e uma medida em pixels. O programa *Functool* tem uma função que permite realizar a imagem especular dessa seleção, ou seja, defini-se um plano na linha média e a ROI selecionada é rebatida em posição simétrica no hemisfério contralateral. Desse modo, definem-se as áreas com displasia, o controle contralateral (hemisfério não-displásico), e, conseqüentemente, as áreas perilesionais. É possível sobrepor às imagens, uma grade retangular com arestas de 4 mm. Esta grade foi utilizada para marcar as posição e distância das áreas consideradas perilesionais.

A possibilidade de se utilizar o CDA e a AF no diagnóstico da DCFT foi avaliada a partir da análise da sobreposição dos mapas de cores, de CDA e de AF, às imagens convencionais de T1 e T2 para verificar a sobreposição das representações das substâncias branca e cinzenta e das áreas displásicas, em todas as seqüências. Além disso, foram comparados os valores do CDA e da AF e do T2 nas ROI da área displásica com as ROI do hemisfério contralateral.

Após a seleção da ROI na área displásica, foram reconstruídas as imagens com a função *fiber tracking*, *Functool 4.5.3*, a fim de observar a projeção das fibras envolvidas com a displasia.

A medição da área displásica utilizando os mapas de Cores, de CDA e de AF, forneceram medidas objetivas, em  $\text{mm}^2$  e em pixels, que puderam ser comparadas com as medidas das ROI selecionados nas imagens em T1 e T2. Além disso, a representação nesses mapas coloridos pôde ser modificada definindo os valores dos limites inferior e superior para representação do CDA e da AF.

As alterações no CDA e na AF, representadas pelas respectivas medidas e pelos mapas coloridos, são comparadas nas porções displásica e normal com base nos conceitos estabelecidos na literatura a respeito da microanatomia de ambas as regiões, normal e patológica.

Após a definição da ROI relativa à displasia e a realização da tractografia, observou-se se as fibras se projetavam para o interior da lesão, se contornavam a área displásica, se se afastavam do foco displásico, se estavam interrompidas ou se não estavam representadas.

A ampliação da ROI para limites além do foco displásico, tendo a displasia localizada no centro da ROI, foi utilizada na reconstrução da tractografia para avaliar se havia distribuição anormal das fibras envolvidas com a displasia.

Essa avaliação foi feita com a observação dos mapas em três dimensões (3D) da reconstrução tractográfica, observando os mapas de cores, de CDA e de AF, comparados com as imagens obtidas em T1 e T2.

### 3.5. Aspectos Estatísticos

Além da estatística descritiva para os valores de CDA, AF e T2, há representações pictóricas da anatomia virtual estudada através da tractografia – uma representação da projeção das fibras neuronais que pode ser demonstrada por impressões em cores.

A AF e o CDA têm distribuição gaussiana nos dois grupos estudados – a semelhança dos indivíduos normais cuja AF e o CDA foram mensurados (Adolf, Edith et al. 2000; Kubicki, Westin et al. 2002) – tendo, nesse caso, seus valores representados adequadamente pela média e desvio padrão.

A amostra alcançada não é suficiente para afastar a hipótese nula. Desse modo, na primeira avaliação, utilizamos o teste de estatística discriminativa *Wilks' lambda distribution* para comparar os valores de CDA, AF e T2, entre os grupos displásico e controle, a fim de identificar a existência de uma correlação direta entre a alteração dos diferentes fascículos de substância branca e a presença de displasia.

Para avaliar a diferença entre os grupos em relação aos valores amostrais de CDA, de AF e do T2, utilizamos o Teste *t* de *Student* para amostras pareadas.

É importante observar que o padrão ouro para avaliação da displasia cortical *in vivo* é o exame de ressonância magnética convencional. A utilização das técnicas de difusão representa, portanto, um avanço que tem sido documentado na literatura especialmente nas últimas duas décadas (Turner, Le Bihan et al. 1990; Pierpaoli, Jezzard et al. 1996; Makris, Worth et al. 1997; Peled, Gudbjartsson et al. 1998; Sinisa and Carlo 1999; Adolf, Edith et al. 2000; Kubicki, Westin et al. 2002) embora essa técnica tenha sido sugerida para uso diagnóstico em meados da década de 1980 (Le Bihan, Breton et al. 1986).

Os modelos dos instrumentos de pesquisa utilizados encontram-se nos apêndices A e B deste texto.

A submissão do paciente ao exame de ressonância magnética, nos moldes aqui proposto, faz parte da investigação da epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

### 3.6. Delineamento

Estudo transversal controlado.

### **3.7. Aspectos Éticos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, conforme ofício 395/09-PG, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa, OF-CEP 1502/09, anexos B e C deste documento, respectivamente. Os pacientes selecionados que preencheram os critérios de inclusão, e não foram sujeitos dos critérios de exclusão, foram esclarecidos a respeito das vantagens e dos riscos de sua participação.

Os riscos e benefícios reais e potenciais estão esclarecidos no termo de consentimento informado utilizado.

Os pacientes foram respeitados na integralidade dos termos preconizados pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, bem como, na integralidade dos termos das resoluções próprias do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características clínicas dos pacientes em estudo

Os dados clínicos dos pacientes estudados estão apresentados na tabela 1. Os pacientes do grupo displásico eram mais velhos quando comparados com o grupo controle, idades medianas (intervalo interquartil) de 21,1 (16,3) e 10,8 (10,6) anos, respectivamente. Não houve diferença na distribuição dos sexos, em ambos os grupos. A cor predominante foi branca. Todos os pacientes em idade escolar freqüentaram escola. À exceção de um paciente que chegou à universidade, porém, os pacientes não progrediram além do primeiro ano do ensino fundamental e passaram a estudar em escolas de ensino especial. A frequência de crises avaliada com a escala de Engel (Costa 2002) não foi diferente entre os grupos. A idade média para o início das crises foi menor no grupo controle, mas o grupo displásico tem os pacientes cujas crises iniciaram mais precocemente. O diagnóstico de epilepsia foi definido mais cedo no grupo controle. Todos os pacientes, porém, receberam anticonvulsivantes desde o início das crises. Em ambos os grupos houve história familiar de epilepsia, mas essa associação foi mais prevalente no grupo displásico, com 75% dos casos.

Embora dois pacientes do grupo displásico tivessem profissão, nenhum dos pacientes exercia atividade profissional no momento da entrevista. Um paciente masculino do grupo controle e um paciente feminino do displásico tiveram crise convulsiva minutos antes do exame de ressonância. Os pacientes não apresentaram comorbidades como dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tumor do SNC ou doenças neurovasculares. A utilização das medicações, portanto, restringiu-se ao tratamento da epilepsia. A carbamazepina associada ao clobazam foram as drogas mais utilizadas no controle das crises (tabela 1). O paciente 7 apresentou sintomas clínicos que podem estar associados ao uso das medicações, como tontura, cefaléia e perda de consciência. Isso, porém, é clinicamente aceitável devido ao tempo de terapia (Basile and Basile 2002) embora os esforços para redução dos efeitos colaterais sejam contínuos. Essa mesma paciente não conseguiu tolerar o valproato de sódio, que reduzia suas crises de perda de consciência, por apresentar intensa dor abdominal e constipação.

Nenhum dos pacientes tolerou a monoterapia anticonvulsivante. Em todos os pacientes foram necessárias pelo menos duas drogas associadas para a diminuição das crises, privilegiando o benzodiazepínico de menor sedação (Sena 2002) no caso do paciente 3, devido à tolerância e ao menor efeito sedativo. Além disso, três dos pacientes utilizavam drogas mais recentes para o tratamento das crises: o paciente 2, com a oxcarbazepina, derivada da carbamazepina, porém, sem o



metabólito epóxido que é responsável por muitos dos efeitos tóxicos da carbamazepina; e os pacientes 4 e 8, com a lamotrigina e o topiramato, respectivamente, devido ao tempo de exposição às crises.

As intercorrências na gestação (tabela 01) foram representadas pelas seguintes situações:

Paciente 3: a mãe “batia a barriga contra a parede” até o oitavo mês de gestação. Era etilista, tabagista e fez uso de chás abortivos.

Paciente 4: a mãe sofreu um “choque elétrico” no quarto mês de gestação, três dias depois de ter sofrido a chifrada de uma vaca que lhe atingiu na região lombar.

Paciente 5: a mãe sofreu traumatismo cranioencefálico (TCE) grave ao ser atingida por uma madeira que seu marido “jogou em uma vaca”.

Paciente 6: a mãe apresentou sangramento via vaginal até o quarto mês de gestação. Foi vítima de violência doméstica e sofreu um “soco na barriga” aos sete meses de gestação.

As alterações eletroencefalográficas tiveram topografia sobreposta ao lobo displásico em todos os casos e representaram padrão compatível com o padrão da displasia cortical focal. O tipo de crise mais prevalente foi parcial com generalização secundária.

A mediana do tempo transcorrido entre o início das crises convulsivas e a realização do exame tractográfico para os grupos displásico e controle foram, respectivamente, 14,3 e 7,8 anos.

Tabela 1: Dados clínicos de ambos os grupos.

	Paciente	Idade <sup>a</sup>	Gênero <sup>b</sup>	Cor <sup>c</sup>	Escolaridade <sup>a</sup>	Engel <sup>d</sup>	t <sub>0</sub> <sup>a</sup>	t <sub>D</sub> <sup>a</sup>
Grupo Controle	1	14,9	M	B	2,0	9	0,2	1,0
	2	6,7	M	B	2,0	9	1,0	1,0
	3	3,8	F	P	–	8	2,7	3,3
	4	21,7	F	B	13,0	8	2,5	5,0
Grupo Displásico	5	17,6	M	B	10,0	4	0,1	2,6
	6	11,6	F	B	4,0	9	0,5	0,5
	7	24,7	F	B	11,0	8	18,0	24,0
	8	55,4	M	PA	13,0	9	4,0	19,0

Legenda: <sup>(a)</sup>tempo em anos; <sup>(b)</sup>M, masculino, e F, feminino; <sup>(c)</sup> auto-declarada: B, branca, P, preta, e, PA, parda; <sup>(d)</sup> frequência de crises na escala de Engel; t<sub>0</sub> – idade, em anos, de início das crises convulsivas; t<sub>D</sub> – idade, em anos, do diagnóstico de epilepsia.

(continuação 1)

t <sub>T</sub> <sup>a</sup>	t <sub>CCT</sub> <sup>a</sup>	Psicofármacos (mg/dia)	Familiar epiléptico	Intercorrência na gestação
10,0	10,0	CBZ (900), CLB (10) e VPS (1800)	N	N
5,7	5,7	DVP (1500), CLB (15) e OXC (750)	S	N
0,8	1,2	CBZ (800) e CLB (30)	S	S
10,0	19,2	VPS (1500), LMT (350) e CLB (30)	N	S
17,5	17,5	VPS (1500), FEN (350) e CLB (20)	S	S
11,1	11,1	CBZ (1300), CLB (30) e MFD (10)	S	S
6,0	6,7	CBZ (1000) e CLZ (2)	N	N
35,4	51,4	FEN (300), FEB (200) e TPM (100)	S	N

Legenda: t<sub>T</sub> - tempo de tratamento; t<sub>CCT</sub> - tempo de crise convulsiva até a tractografia; CBZ – carbamazepina; CLB – clobazam; CLZ – clonazepam; DVP – divalproato de sódio; FEN – fenitoína; FEB – fenobarbital; LMT – lamotrigina; MFD – metilfenidato; OXC – oxcarbazepina; VPS - valproato de sódio; TPM – topiramato; N – não; S – sim.

(continuação 2)

EEG em vigília <sup>e</sup>	Tipo de Crise Convulsiva
M	CPSGENTC
TD	CPSGENTC
QPE	CPSGENTC
FTE	CPCGENAT
M	CPGENM
TE	CPCGENTC
TD	CPCGENM
PE	CPCGEN

Legenda: <sup>(e)</sup>topografia das descargas: M – multifocais, TD - temporal direita, QPE - quadrante posterior esquerdo, FTE - fronto-temporal esquerda, TE - temporal esquerdo, PE - parietal esquerda; CPSGENTC - crises parciais simples com generalização secundária, tônico-clônica; CPCGENAT - crises parciais complexa com generalização secundária, atônica; CPGENM - crises parciais com generalização secundária, mioclonias; CPCGENTC - crises parciais complexa com generalização secundária, tônico-clônica; CPCGENM - crises parciais complexa com generalização secundária, mioclonias; CPCGEN - crises parciais complexa com generalização secundária.

## 4.2. Imaginologia

### 4.2.1. Comparação entre os grupos: dados qualitativos, quantitativos e pictóricos

Os resultados relacionados à IRM são apresentados nas figuras 10 a 33. As imagens estão localizadas segundo a distância do corte em relação ao plano que passa pela comissura anterior e pela comissura posterior (CA-CP) (Talairach, David et al. 1957). Além disso, foram utilizadas linhas de grade definindo quadrados com arestas de 4 mm, para a avaliação especular das imagens com colocação das ROI's em topografia simétrica como apresentado nas figuras 08 e 09. O tamanho mínimo das arestas é 4 mm (limite mínimo proposto pelo software integrado à Workstation). Para ambos os grupos de pacientes, os estudos individuais foram feitos abordando a substância branca e a substância cinzenta em separado. As avaliações das substâncias branca e cinzenta, após a eleição dos pontos nos cortes dos três lobos visíveis no plano em estudo, apresentam-se nas imagens no T2, no mapa de CDA, no mapa de AF, no mapa de cores, e com o gráfico dos valores em unidades de ressonância para cada ROI nas sete primeiras imagens da sequência. Além disso, nos casos em que mesmo em se tratando de substância cinzenta a seleção de ROI reconstruiu imagem com a tractografia, a respectiva imagem é apresentada. As legendas para a identificação neuroanatômica das ROI's são representadas na figuras 8 e 9. Na figura 8, os números 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 7, correspondem, respectivamente, ao líquido cefalorraquidiano (LCR), córtex frontal esquerdo, córtex frontal direito, córtex parietal esquerdo, córtex parietal direito, córtex occipital esquerdo e córtex occipital direito. Na figura 9, são representadas as áreas 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, correspondendo, respectivamente, ao limbo anterior da cápsula interna, à cápsula externa, ao limbo posterior da cápsula interna, ao genu do corpo caloso, ao esplênio do corpo caloso, ao fórceps maior e ao fórceps menor, com a nomenclatura tractográfica correspondente tracto corticopontino e radiações talâmicas anteriores, fascículo longitudinal superior, tracto corticopontino/ Tracto corticoespinal/ Radiações talâmicas superiores, genu do corpo caloso, esplênio do corpo caloso, tracto corticopontino/ Fascículo occipitofrontal inferior/ Fascículo longitudinal inferior/ Radiações talâmicas posteriores e tracto corticopontino/ Corpo caloso/ Radiações talâmicas anteriores representada, respectivamente, pelos números 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 14.

Em todas as reconstruções dos mapas de AF da substância branca houve perda de sinal difusa ao longo dos fascículos. Isso pode estar correlacionado a diferentes densidades ao longo do axônio dando ideia do dinamismo do conteúdo que flui em ambos os sentidos (corpo-axônio; axônio-corpo).

O halo ao redor da dura-máter também constitui um sentido preferencial para a difusão (figuras 12F, 14F, 16F, 18F, 20F, 22F e 24F).

A representação gráfica da substância cinzenta, com as imagens representadas na abscissa e com as medidas em unidades de ressonância magnética (ou unidades Hounsfield) nas ordenadas, figuras 10B 12B, 14B, 16B, 18B, 20B, 22B e 24B, mostrou retas com baixa amplitude, embora os valores do T2 fossem diferentes nas suas distribuições, caracterizando um aspecto mais paralelo entre as retas. Na substância branca, porém, imagens 11B, 13B, 15B, 17B, 19B, 21B, 23B e 25B, as retas resultantes dos pontos reconstruídos pela seleção de ROI's definem retas com maior amplitude, aumentando o aspecto da perda de paralelismo entre as retas resultantes das diferentes ROI's, atribuindo uma configuração mais anárquica ao aspecto visual na análise do conjunto das retas.

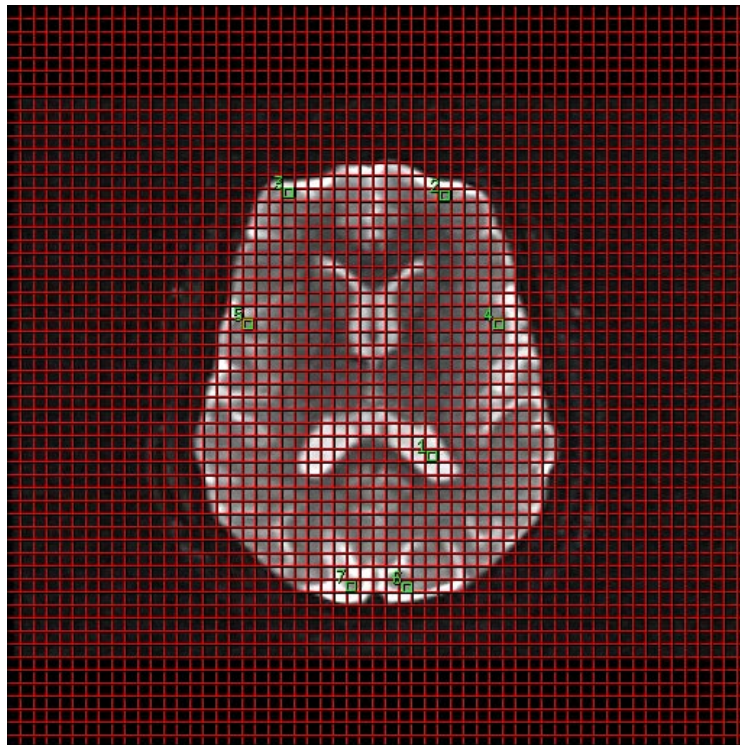


Fig. 08. Substância Cinzenta: imagens especulares inter-hemisféricas

Nomenclatura em RMN convencional

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 1. LCR              | 3. Córtex Frontal   |
| 2. Córtex Frontal   | 5. Córtex Parietal  |
| 4. Córtex Parietal  | 7. Córtex Occipital |
| 6. Córtex Occipital |                     |

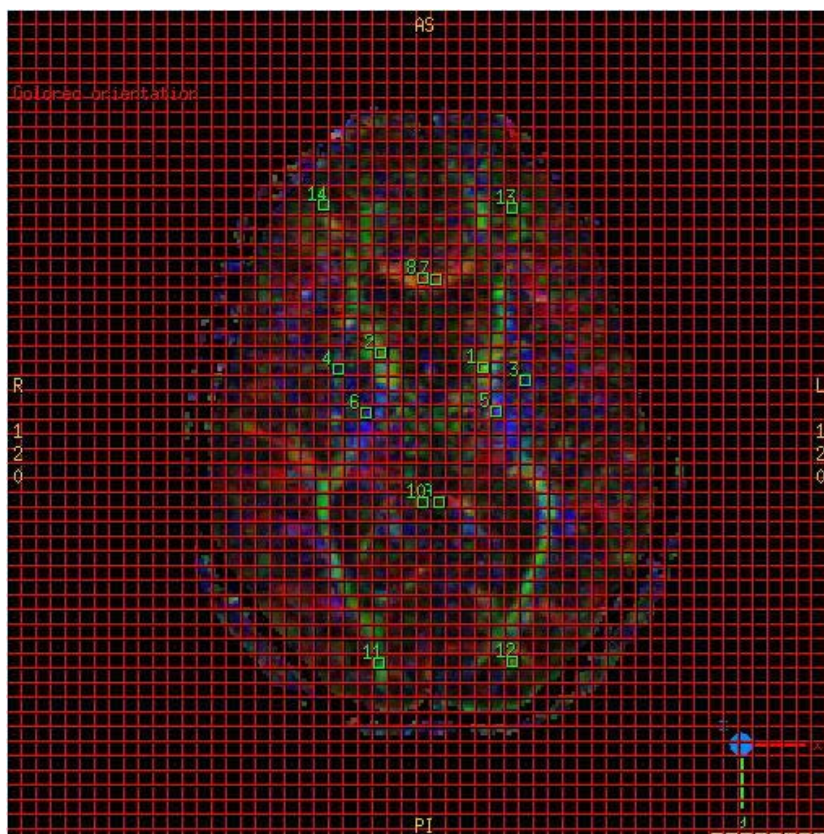


Fig. 09. Substância branca: imagens especulares inter-hemisféricas

Nomenclatura convencional	Nomenclatura tractográfica
1. Limbo anterior da cápsula interna	2. Tracto corticopontino e radiações talâmicas anteriores
3. Cápsula externa	4. Fascículo longitudinal superior
5. Limbo posterior da cápsula interna	6. Tracto corticopontino/ Tracto corticoespinal/ Radiações talâmicas superiores
7. Genu do corpo caloso	8. Genu do corpo caloso
9. Esplênio do corpo caloso	10. Esplênio do corpo caloso
11. Fórceps maior	12. Tracto corticopontino/ Fascículo occipitofrontal inferior/ Fascículo longitudinal inferior/ Radiações talâmicas posteriores
13. Fórceps menor	14. Tracto corticopontino/ Corpo caloso/ Radiações talâmicas anteriores

#### 4.2.2. Avaliações dos Grupos Displásico e Controle ao Nível Talâmico

O protocolo definido para este estudo permitiu a reconstrução de 15 cortes ou imagens por volume adquirido. Os cortes são feitos no sentido caudo-cranial e as imagens são numeradas em sequência da base do crânio à calota craniana com números de 01 a 15. O software utilizado para análise, porém, apresenta o gráfico sempre com as sete primeiras imagens, sendo o primeiro o corte mais caudal. O estudo das imagens está disposto em dois grupos, controle e displásico, em que os pacientes recebem a mesma numeração utilizada na descrição das características clínicas (tabela 1). Para cada paciente, foi feita a análise de ambas as substâncias branca e cinzenta a partir de um corte ao nível do tálamo. Para as análises das substâncias cinzenta e branca, observou-se a legenda discriminada na figura 8 e 9, respectivamente. Além disso, são expressos seis grupos de informações, representados nas figuras pelas respectivas letras entre parênteses, a partir de um único plano de corte: a imagem T2 (A); o gráfico expressando os valores do T2 em cada uma das sete primeiras imagens a partir de cada ROI selecionado (B); o mapa de CDA com a distribuição de cores relacionada às variações do coeficiente de difusão aparente ao longo das substâncias branca e cinzenta (C); o mapa de AF com a distribuição de cores relacionada às variações da anisotropia ao longo das substâncias branca e cinzenta (D); o mapa de cores, com a padronização das projeções nos planos ortogonais x, y e z, atribuindo a cor azul para as fibras com projeção crânio-caudal, verde, para as fibras ântero-posteriores, e vermelho, para as fibras látero-laterais (E); e, a tractografia, quando a seleção de ROI's definida no T2 desse mesmo grupo de imagens permitiu a reconstrução de fibras (F). Observe que em cada figura a seleção de ROI's mantém a mesma posição neuroanatômica embora as sequências representadas sejam diferentes.

Os mapas de CDA, representados pelas letras C nas figuras, mostram um meio mais homogêneo entre as substâncias branca e cinzenta. Sabendo que o critério para definição da cor atribuída à imagem é o valor do coeficiente de difusão aparente, ou seja, o quanto as moléculas se difundem, esse dado pode ser importante na percepção de uma permeabilidade entre as duas substâncias, mesmo em presença da bainha de mielina.

Os mapas de AF, representados em D nas figuras, evidenciaram uma ordem decrescente de anisotropia que envolve as fibras de projeção, comissurais e de associação respectivamente. No caso dos mapas de Cores, note que há a atribuição das cores vermelha, verde e azul, representando as direções das fibras, cujas direções estão indicadas no quadrante inferior direito das figuras E's. Esses mapas mostram que a imagem representada de modo homogêneo nas sequências ponderadas no T2, representadas em A nas figuras, representam fibras com orientações e funções diferentes, podendo corresponder a fibras de associação, projeção ou comissurais. A tractografia, representada nas figuras pela letra F, em especial nas avaliações em que as ROI's estão posicionadas na

substância branca a partir das imagens ponderadas no T2, reconstrói imagens assimétricas, embora as ROI's da seleção tenham todas as mesmas quantidades de pixels e a mesma área.

#### **4.2.3. Avaliação dos pacientes ao nível da displasia**

As figuras 26 a 29 apresentam seleção em roxo para a área displásica e em verde para a área especular correspondente no hemisfério contralateral. Essas marcações foram utilizadas para a comparação dos valores expostos nas tabelas 5 e 6. O paciente 5, figura 26A, apresenta hiperintensidade de sinal T2 no foco displásico, extensão do tecido cortical, aumento da intensidade de sinal a partir da superfície cerebral do corno occipital do ventrículo lateral esquerdo; porém, não apresenta subdesenvolvimento do lobo afetado. No paciente 6, figura 27, há comprometimento na mesma topografia do paciente 5, porém com perda de sinal mais difusa. O paciente 7 evidencia foco displásico temporal direito, figura 28A, com hiperintensidade de sinal T2, extensão do tecido cortical, sem aumento da intensidade de sinal do corno posterior do ventrículo homolateral, mas com atrofia do hemisfério com a displasia. O paciente 8, figura 29A, possui hiperintensidade de sinal T2 no foco displásico parietal esquerdo, sem subdesenvolvimento do lobo afetado, mas com extensão do tecido cortical, aumento da intensidade de sinal a partir da superfície cerebral do ventrículo lateral na direção da lesão. Outros aspectos particulares, evidenciados em cada conjunto de imagens, são descritos nas legendas das figuras.

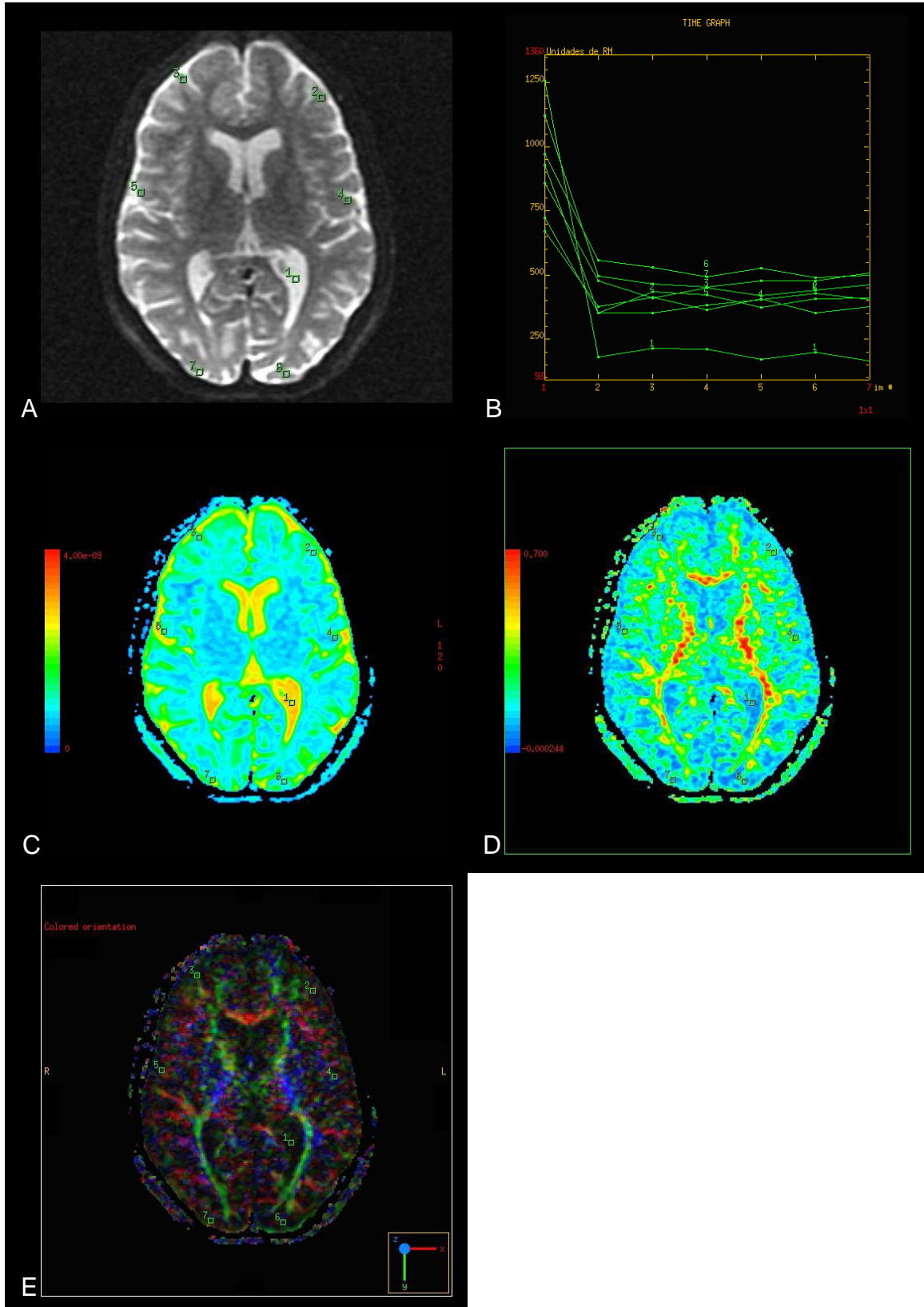


Fig. 10. Paciente 1. Seleções de ROI's em substância cinzenta. A seleção de ROI's em ambos os hemisférios, em A, não gerou a reconstrução de imagem na tractografia. Em B, a amplitude das retas é semelhante, evidenciando maior homogeneidade entre os valores do T2 para as ROI's corticais.



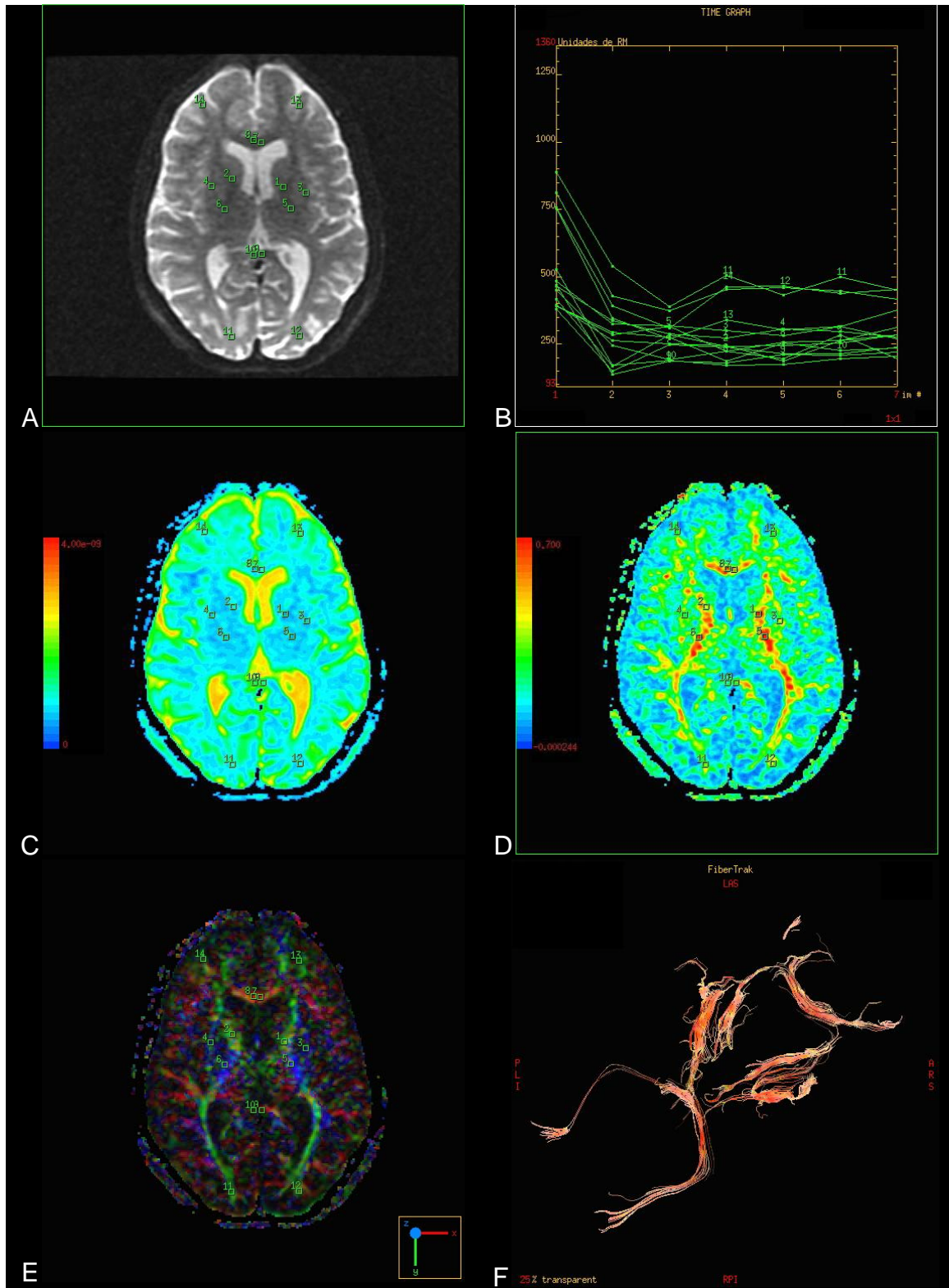


Fig. 11. Paciente 1. Seleção de ROI's em substância branca. A proximidade dos valores do T2 representados pelas retas em B pode ser comparada com os valores de AF em D. No mapa de AF, nota-se as diferenças de AF que ficam normalizadas matematicamente nos valores expressos no gráfico.

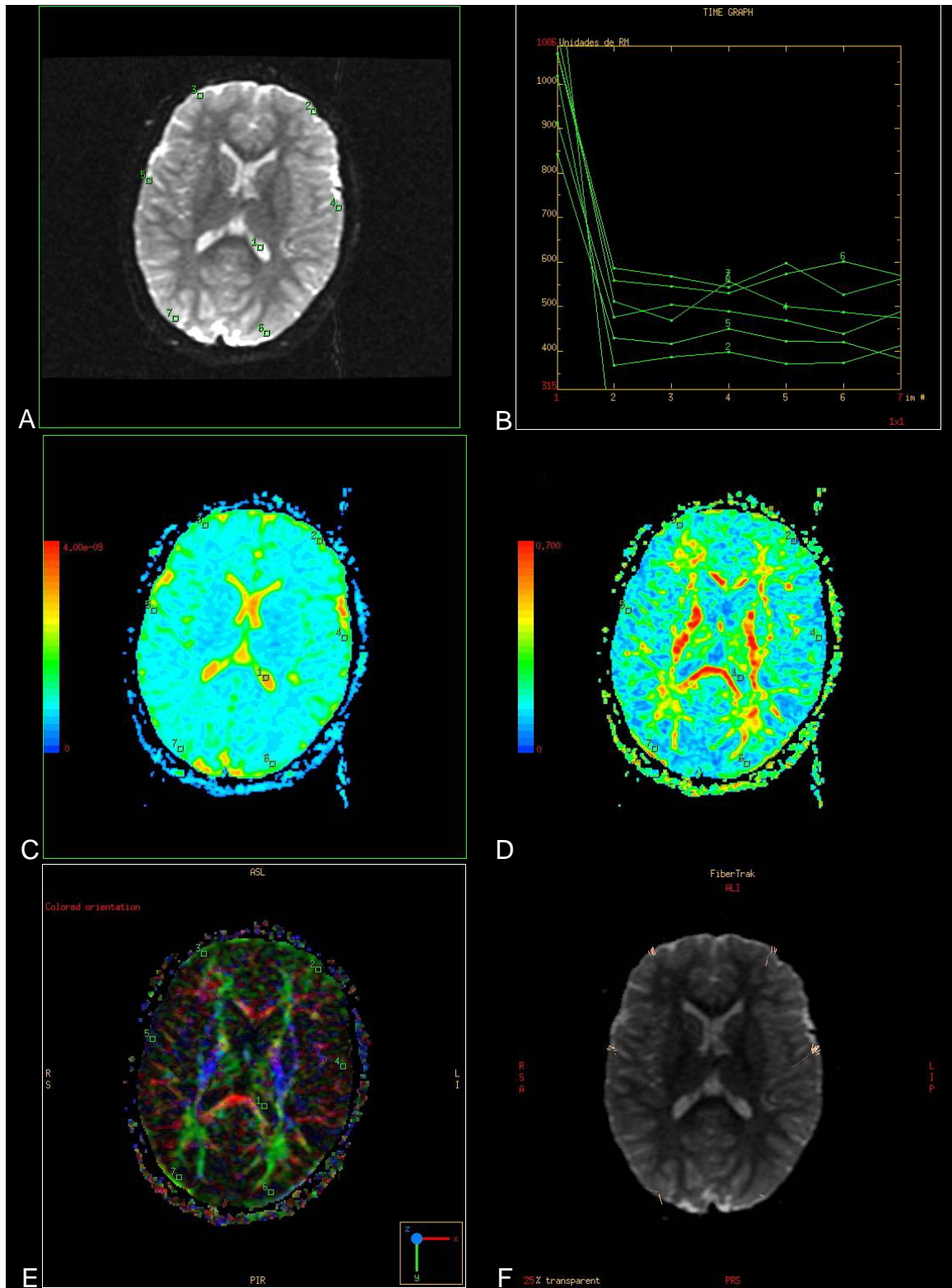


Fig. 12. Paciente 2. Seleção de ROI na substância cinzenta. Em F, projeções próximas à dura-máter sem correspondência fascicular.

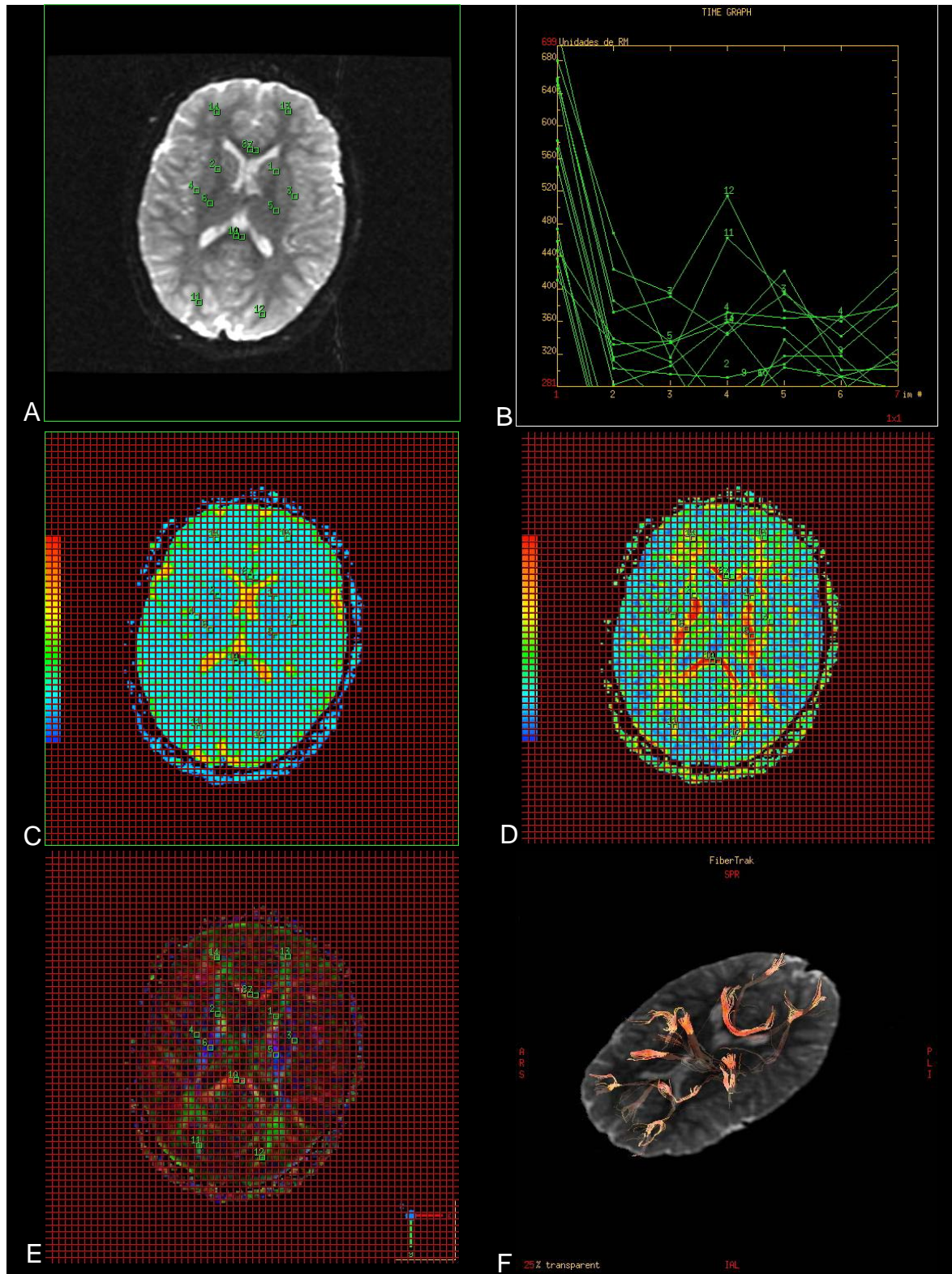


Fig. 13. Paciente 2. Seleção de ROI na substância branca. Detalhe da marcação utilizada com os quadrados com 4 mm de aresta, em C, D e E. Em B, grande amplitude das retas correspondentes à seleção de ROI's e, em F, a reconstrução dos feixes com fibras mais independentes.

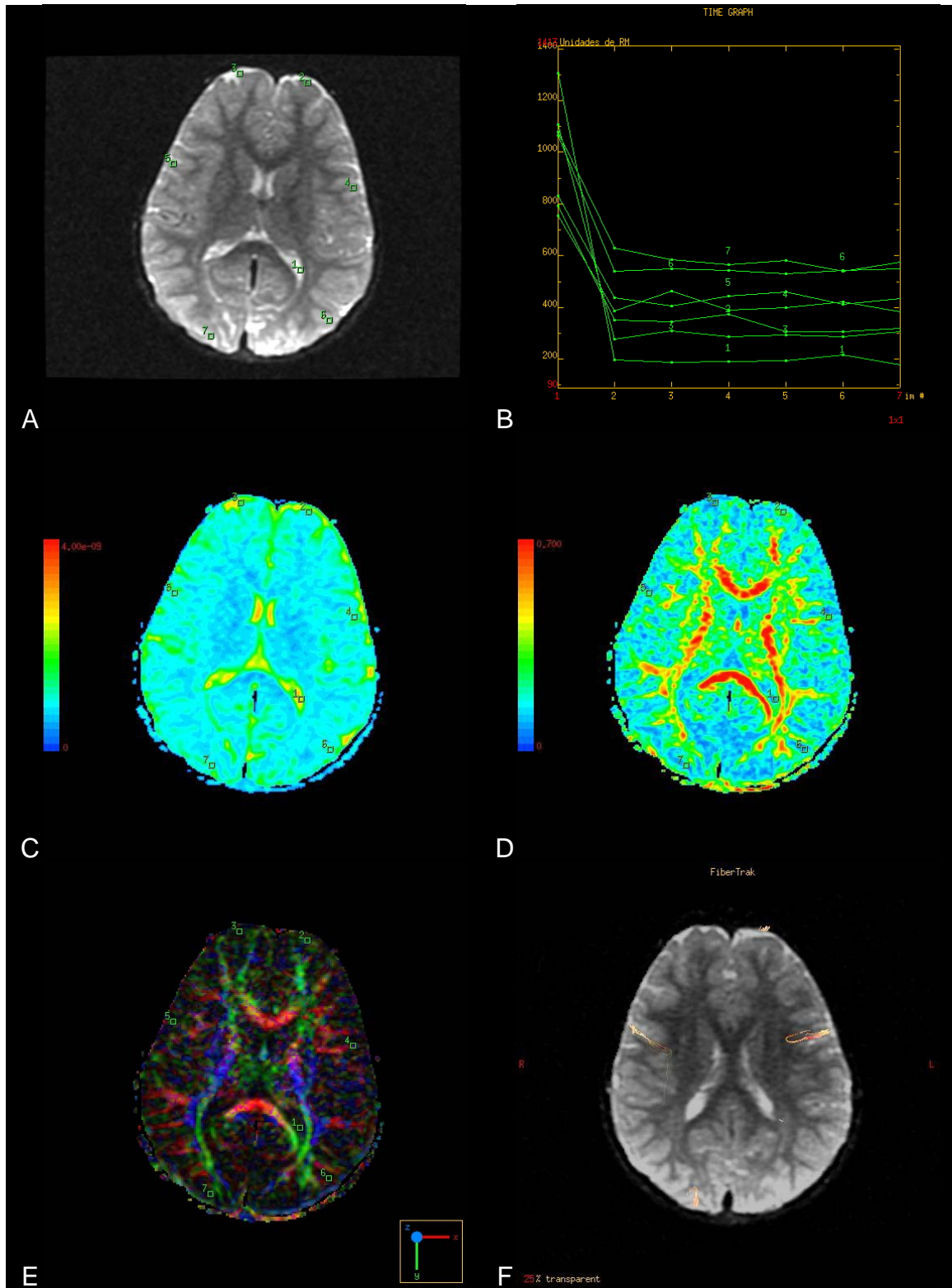


Fig. 14. Paciente 3. Seleção de ROI na substância cinzenta. As ROI's de número 4 e 5 podem ser vistas posicionadas na substância cinzenta porém permitiram a reconstrução de fibras de associação.

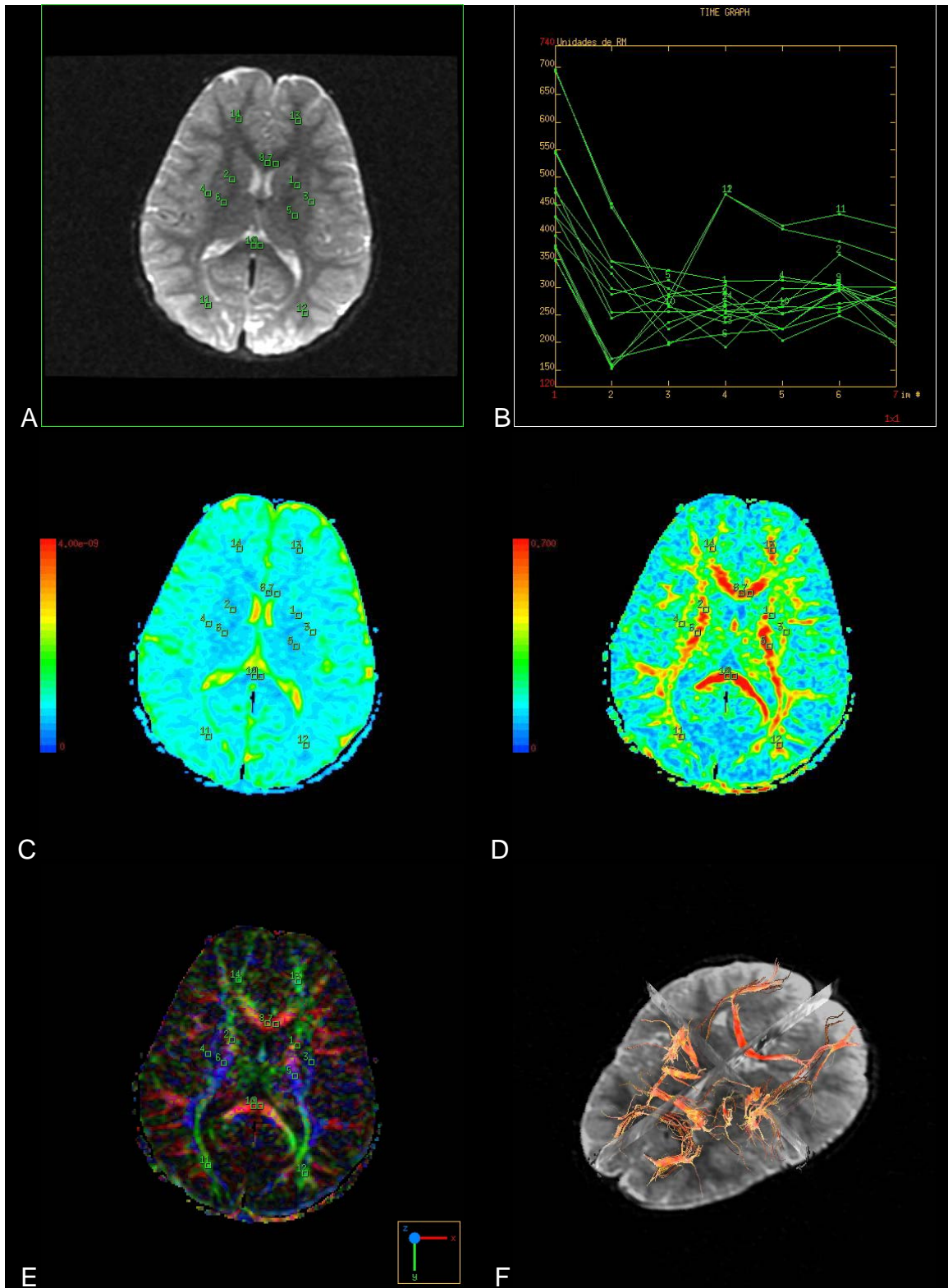


Fig. 15. Paciente 3. Seleção de ROI na substância branca. Observa-se maior anisotropia ao longo de todos os fascículos em D. Os tractos representados em F, porém, são mais abundantes do que os das imagens F das figuras 11 e 13.

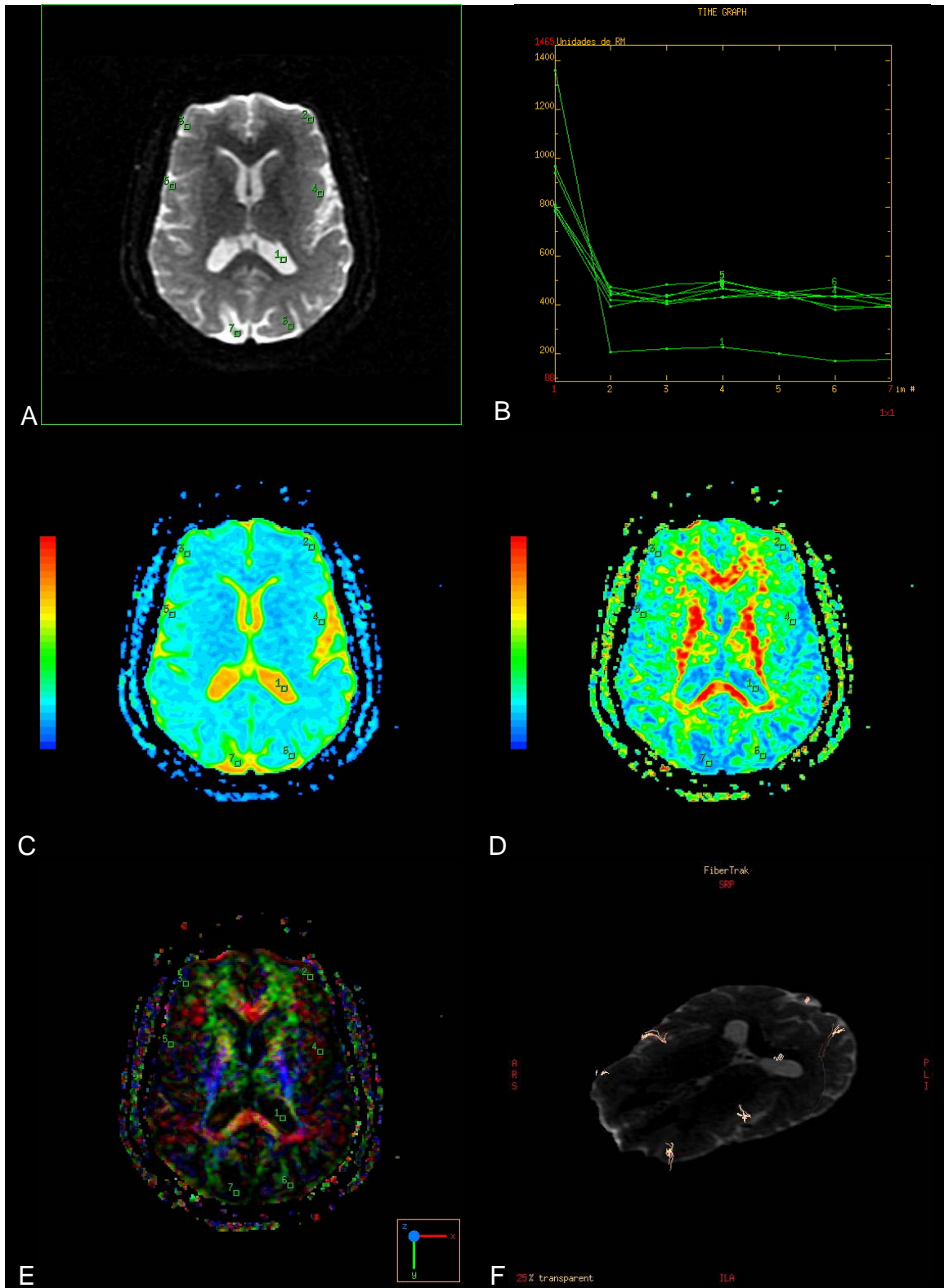


Fig. 16. Paciente 4. Seleção de ROI na substância cinzenta. Em F, além da representação das fibras de associação reconstruídas a partir da seleção no T2, há a reconstrução de imagem a partir da ROI intra-ventricular.

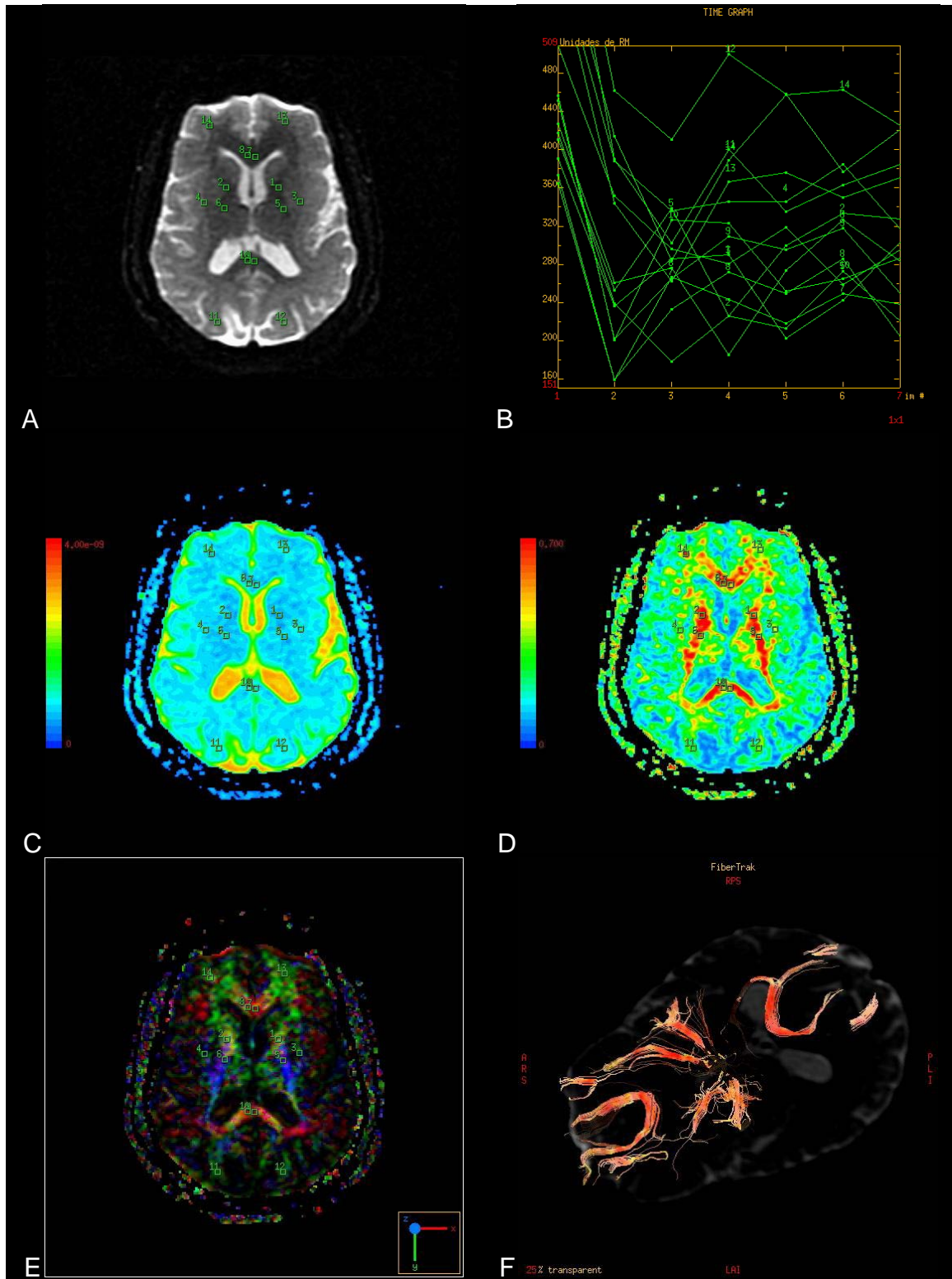


Fig. 17. Paciente 4. Seleção de ROI na substância branca. Grande amplitude de retas em B, mostrando a variação entre os valores do T2 nas diferentes imagens e marcada anisotropia representada no mapa de AF.

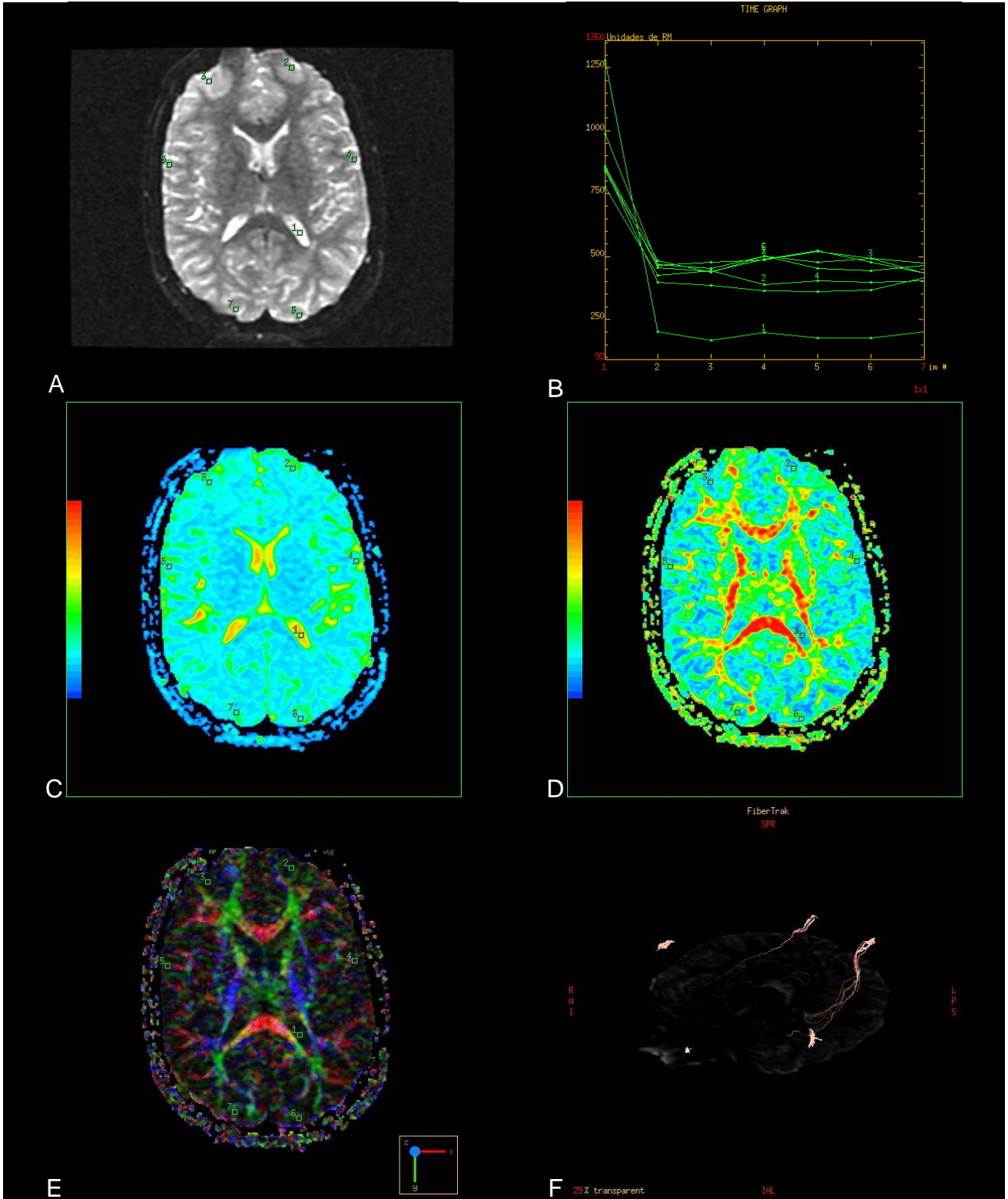


Fig. 18. Paciente 5. Seleção de ROI na substância cinzenta. Em F, fibras do fascículo longitudinal inferior com seleção de ROI's em substância cinzenta.



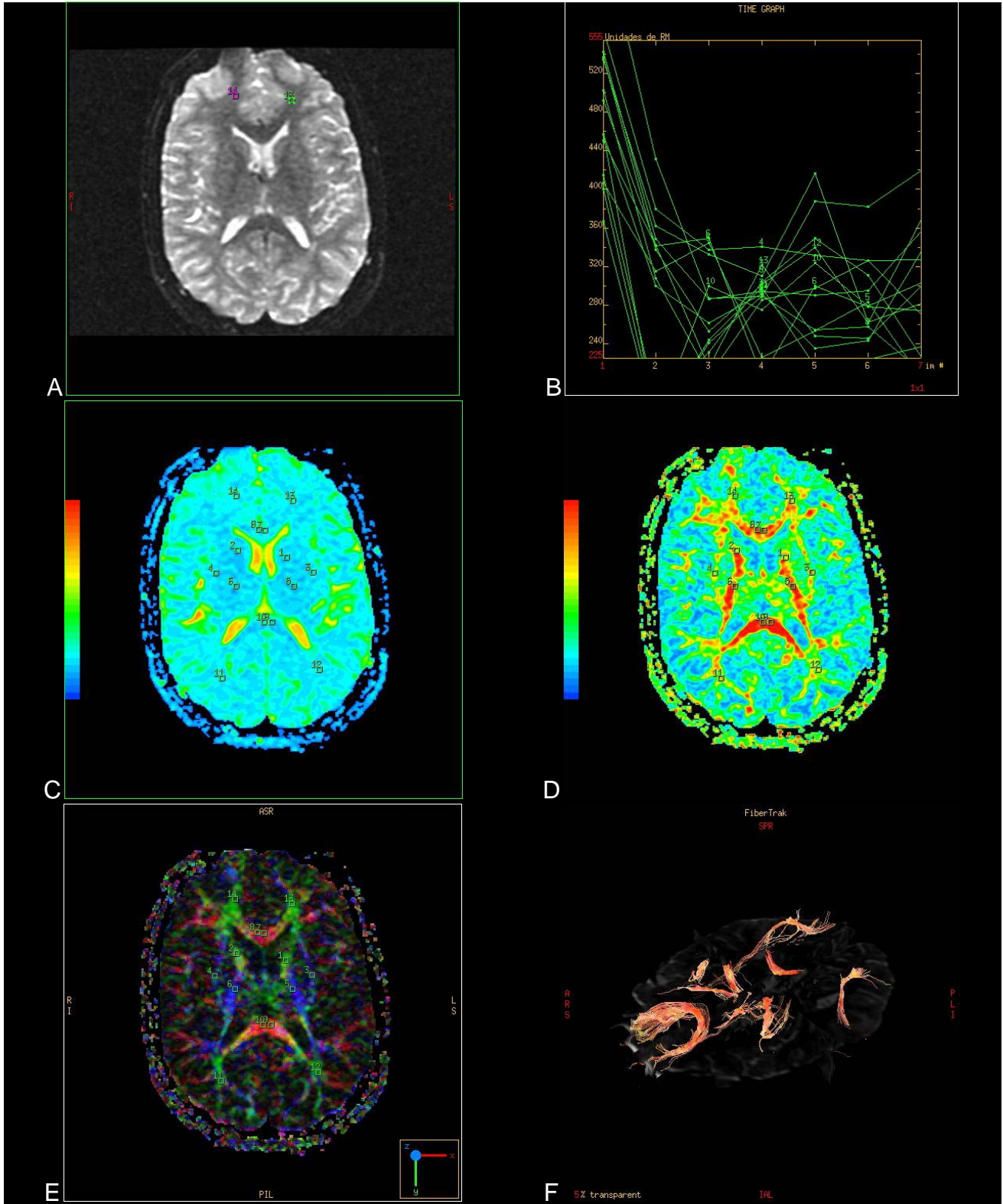


Fig. 19. Paciente 5. Seleção de ROI na substância branca. Acentuada amplitude entre as retas em B. Em F, representação mais marcante das fibras comissurais do rostró do corpo caloso e diminuição da representação das fibras do joelho do corpo caloso à esquerda.

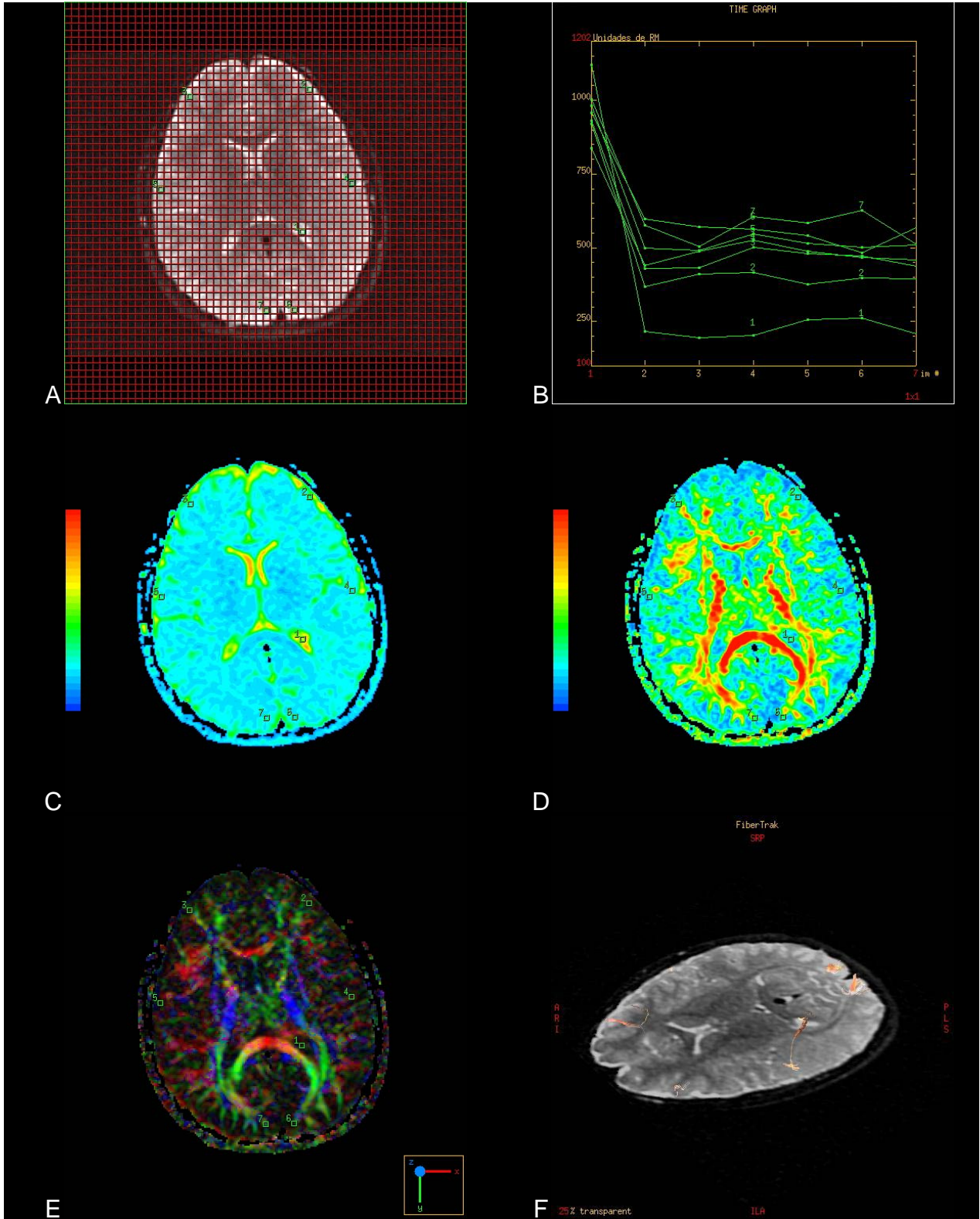


Fig. 20. Paciente 6. Seleção de ROI na substância cinzenta. Em F, a representação de imagem formada a partir da ROI intra-ventricular. Evidência de difusão preferencial em meio isotrópico.

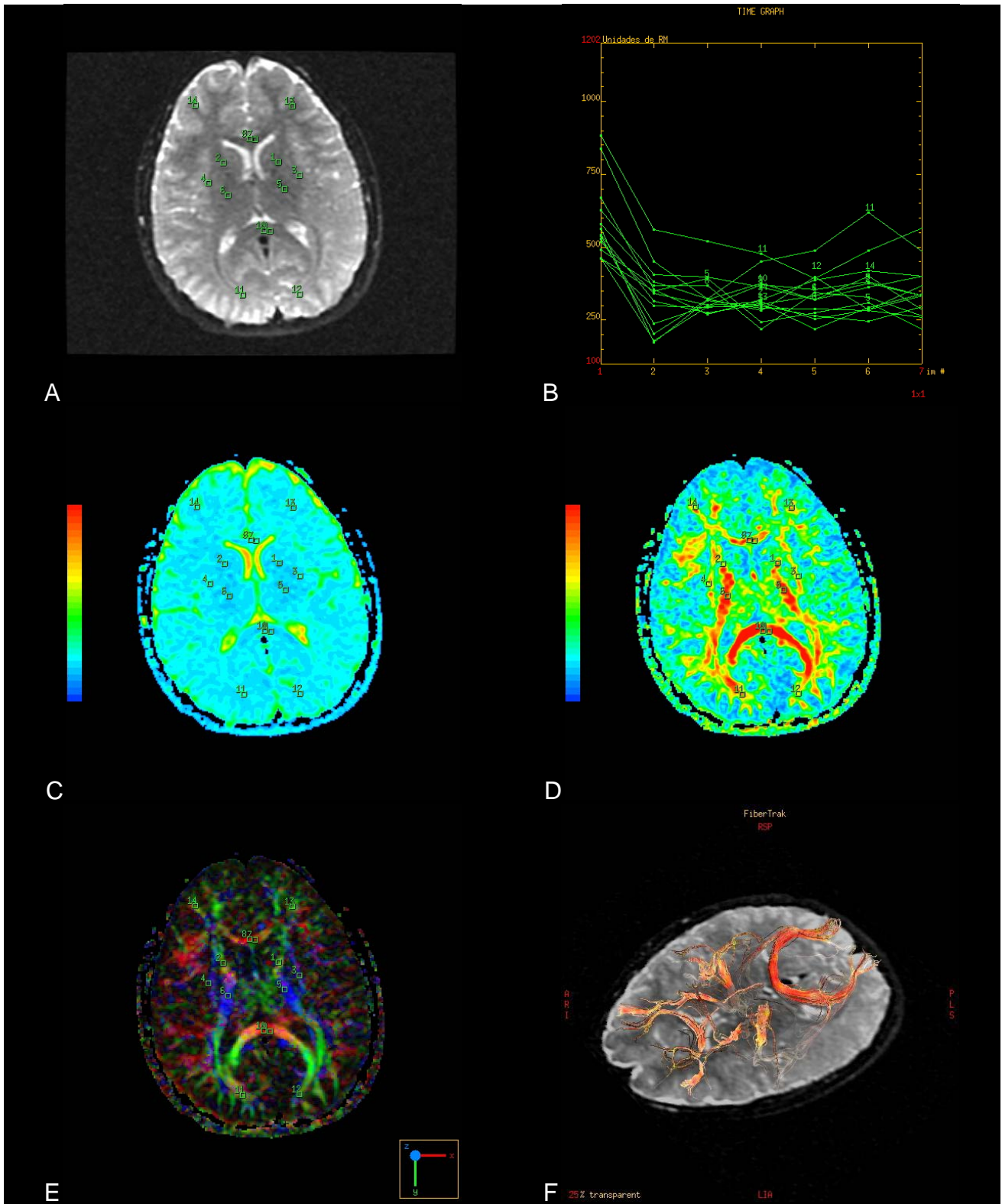


Fig. 21. Paciente 6. Seleção de ROI na substância branca. As diferenças de AF, em D, evidenciam diferenças ao longo da substância que não são percebidas no T2, em A.

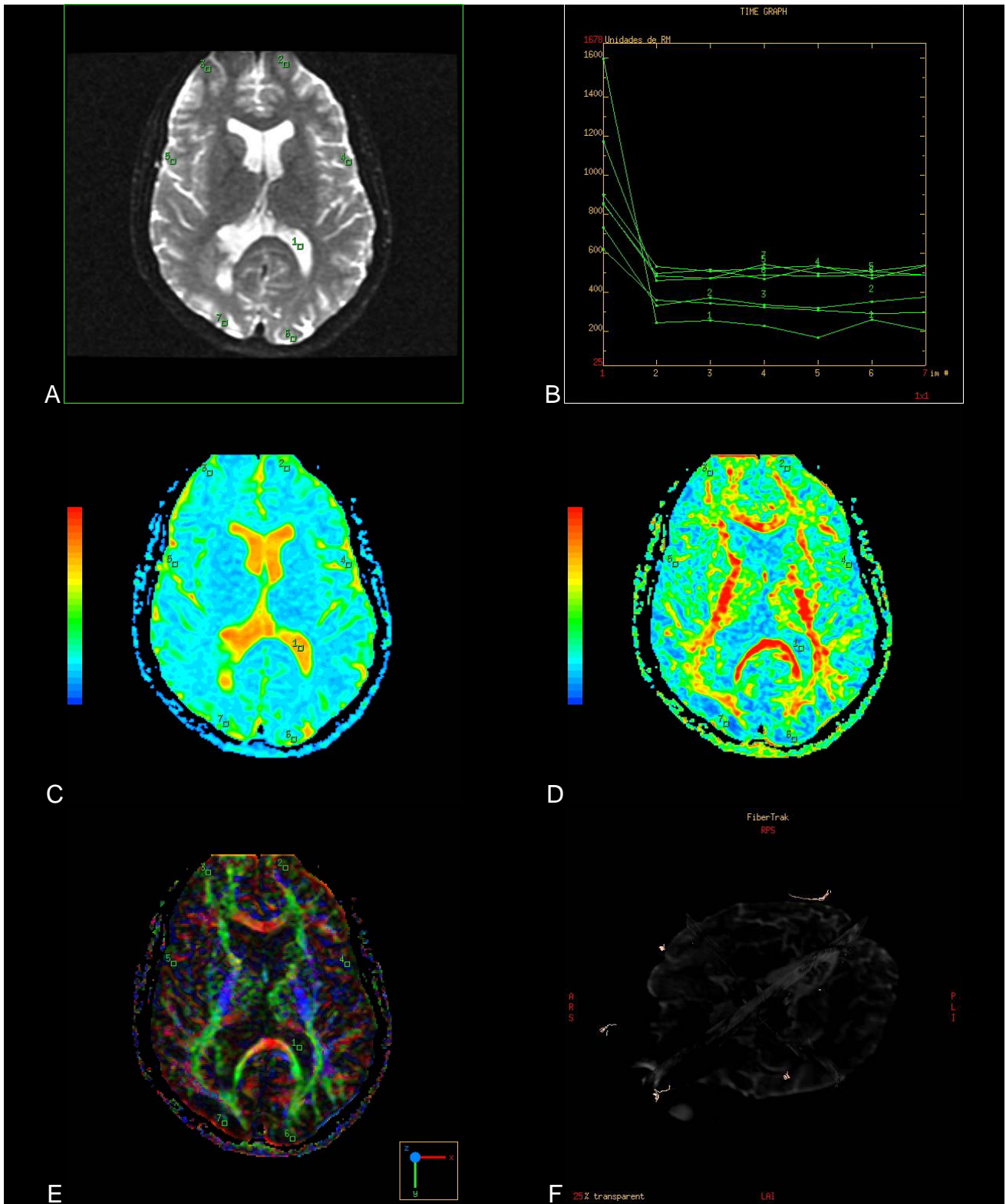


Fig. 22. Paciente 7. Seleção de ROI na substância cinzenta. A assimetria da projeção fascicular em ambos os hemisférios fica mais evidente com os mapas de AF e de Cores, D e E, respectivamente, do que no T2 (A). Em F, imagens sem correspondência com feixes ou fibras.

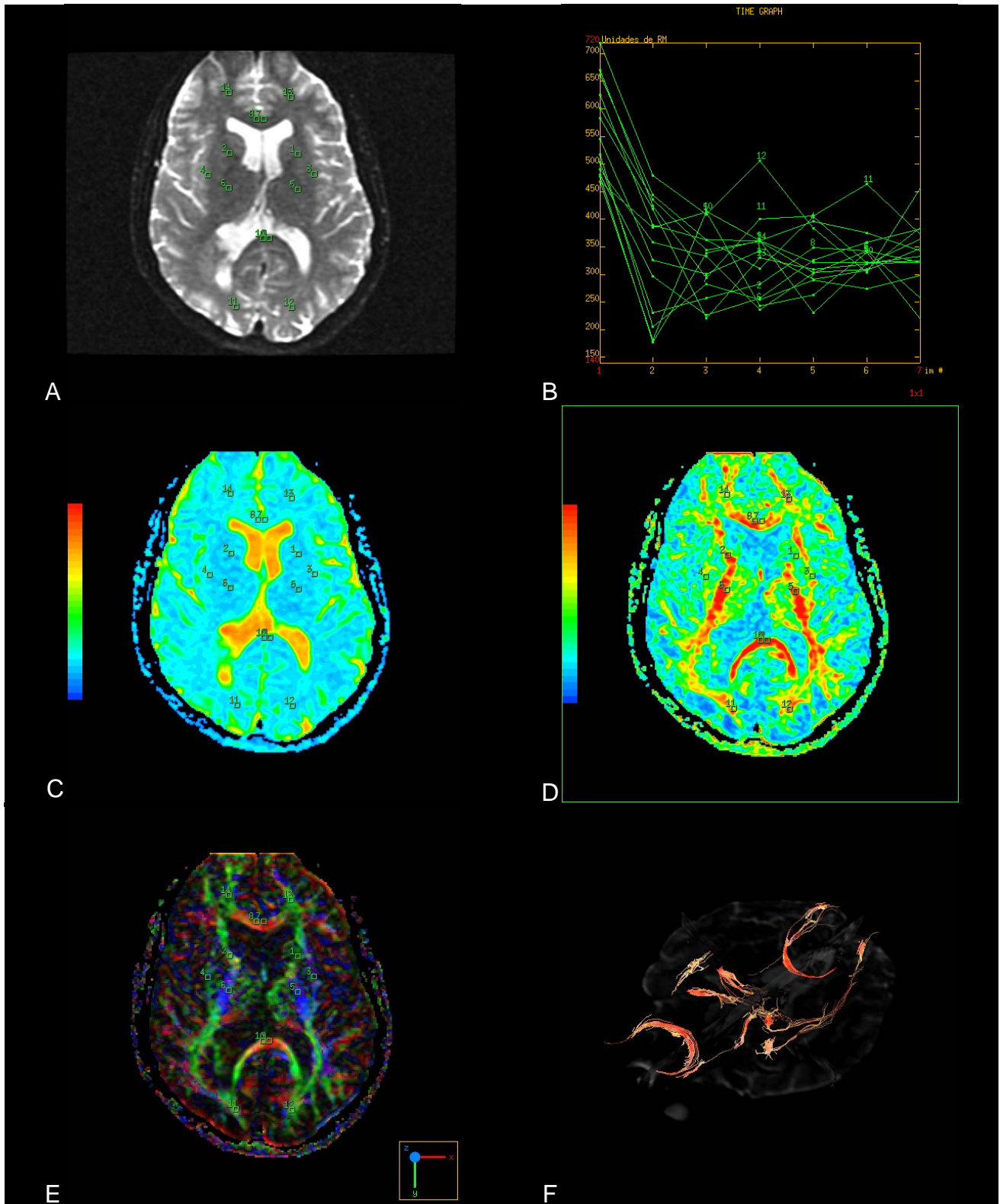


Fig. 23. Paciente 7. Seleção de ROI na substância branca. Com a avaliação especular das ROI's as fibras correspondentes a ambas as cápsulas externas, o joelho do corpo caloso e o fascículo longitudinal superior, são pouco representadas.

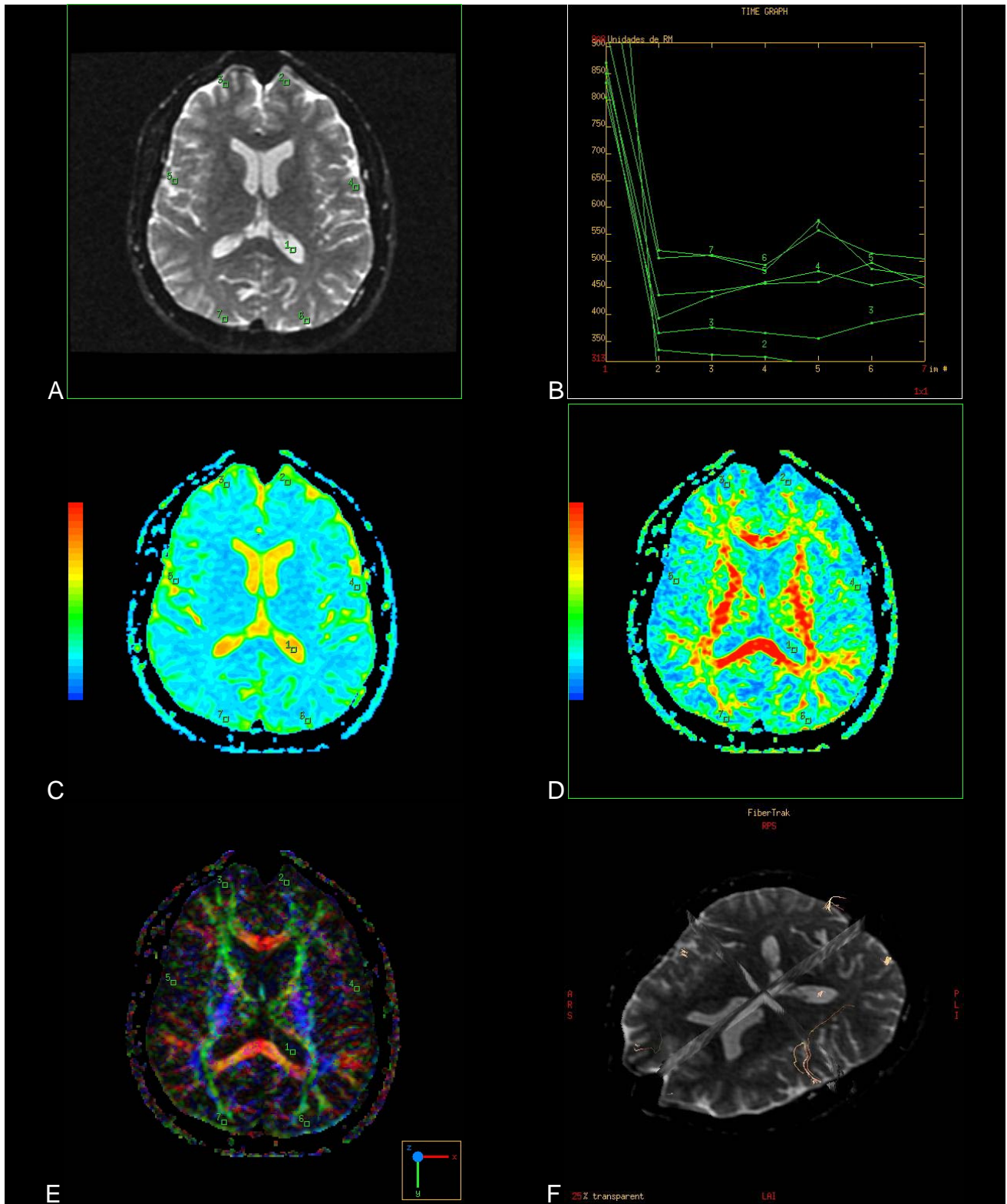


Fig. 24. Paciente 8. Seleção de ROI na substância cinzenta. A assimetria fascicular e a alteração nas projeções das fibras são evidentes em E. Em F, a seleção de ROI indicada na imagem T2 (A) reconstruiu fibras de associação no lobo parietal esquerdo, imagens sem correspondência fascicular nos lobos parietal direito, occipitais e frontais, e intraventricular.

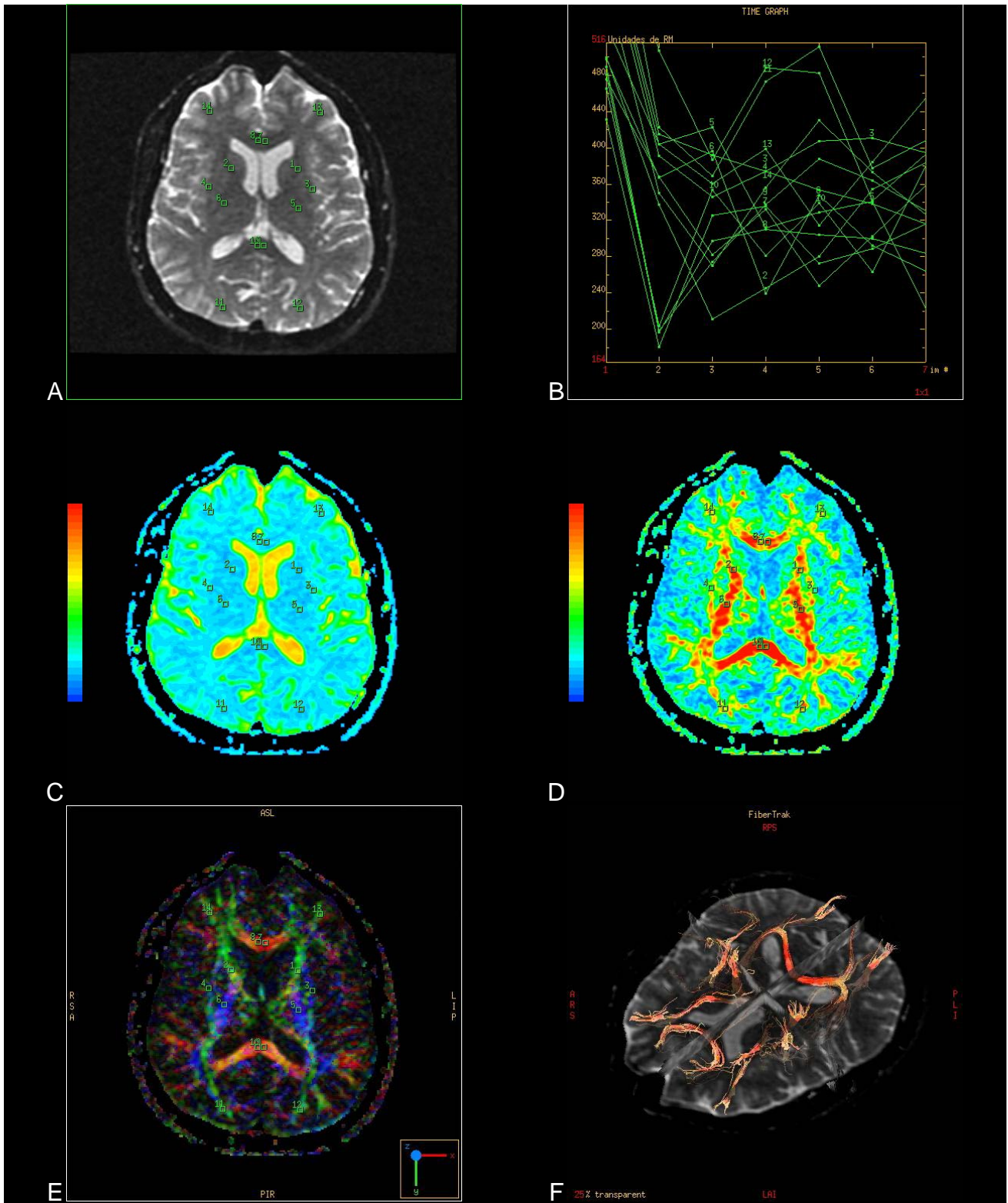


Fig. 25. Paciente 8. Seleção de ROI na substância branca. Marcada similaridade do coeficiente de difusão aparente nas substâncias branca e cinzenta em C. Anisotropia das fibras de associação com valores próximos aos das fibras comissurais e de projeção, em D.

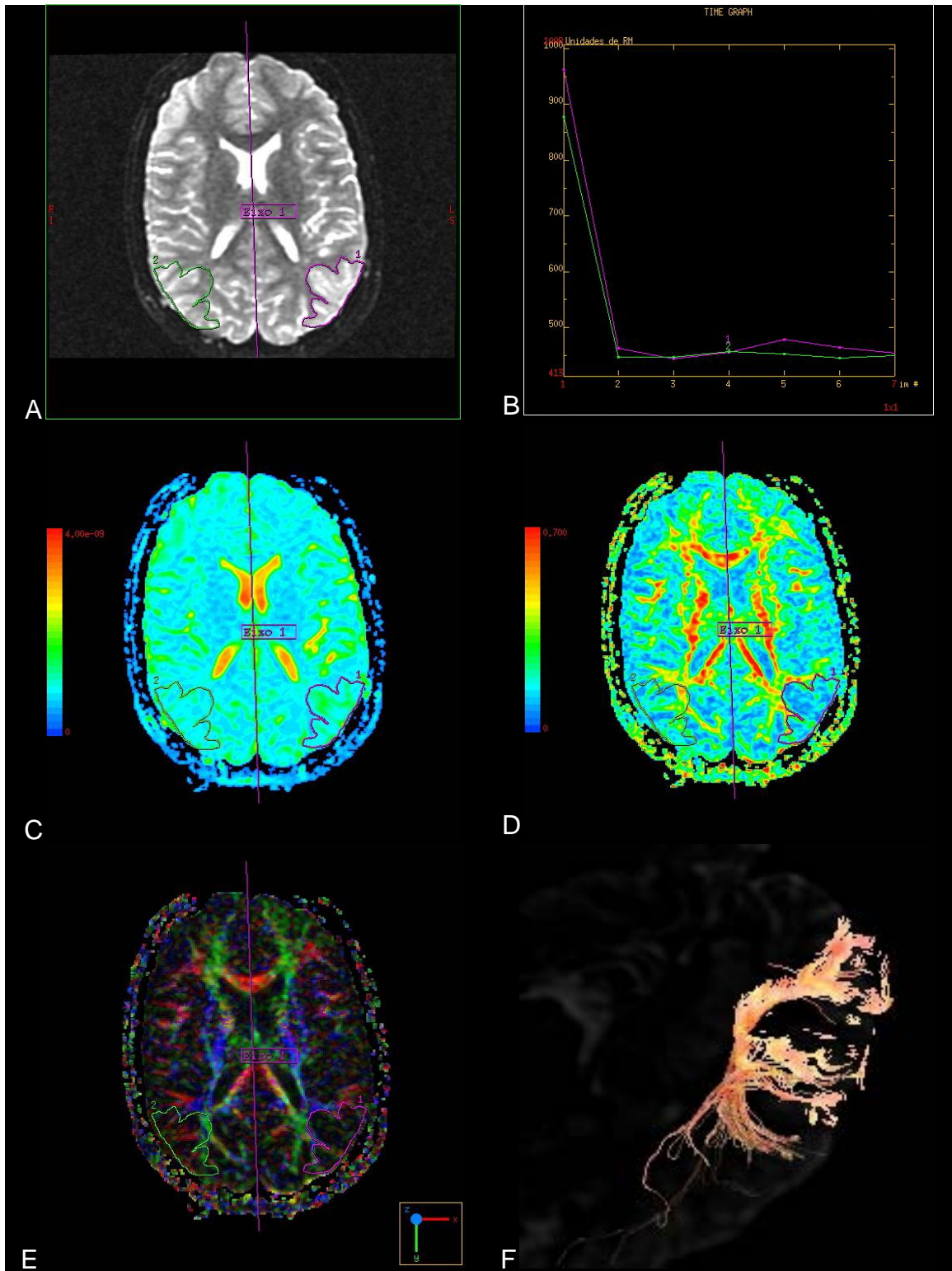


Fig. 26. Paciente 05. Seleção de ROI no ao nível da displasia. Em B, observa-se que as diferenças representadas entre as áreas displásica e controle em A, C, D e E, não é representada graficamente. Em F, reconstrução apenas da ROI na área displásica. Observe detalhes na figura 30.



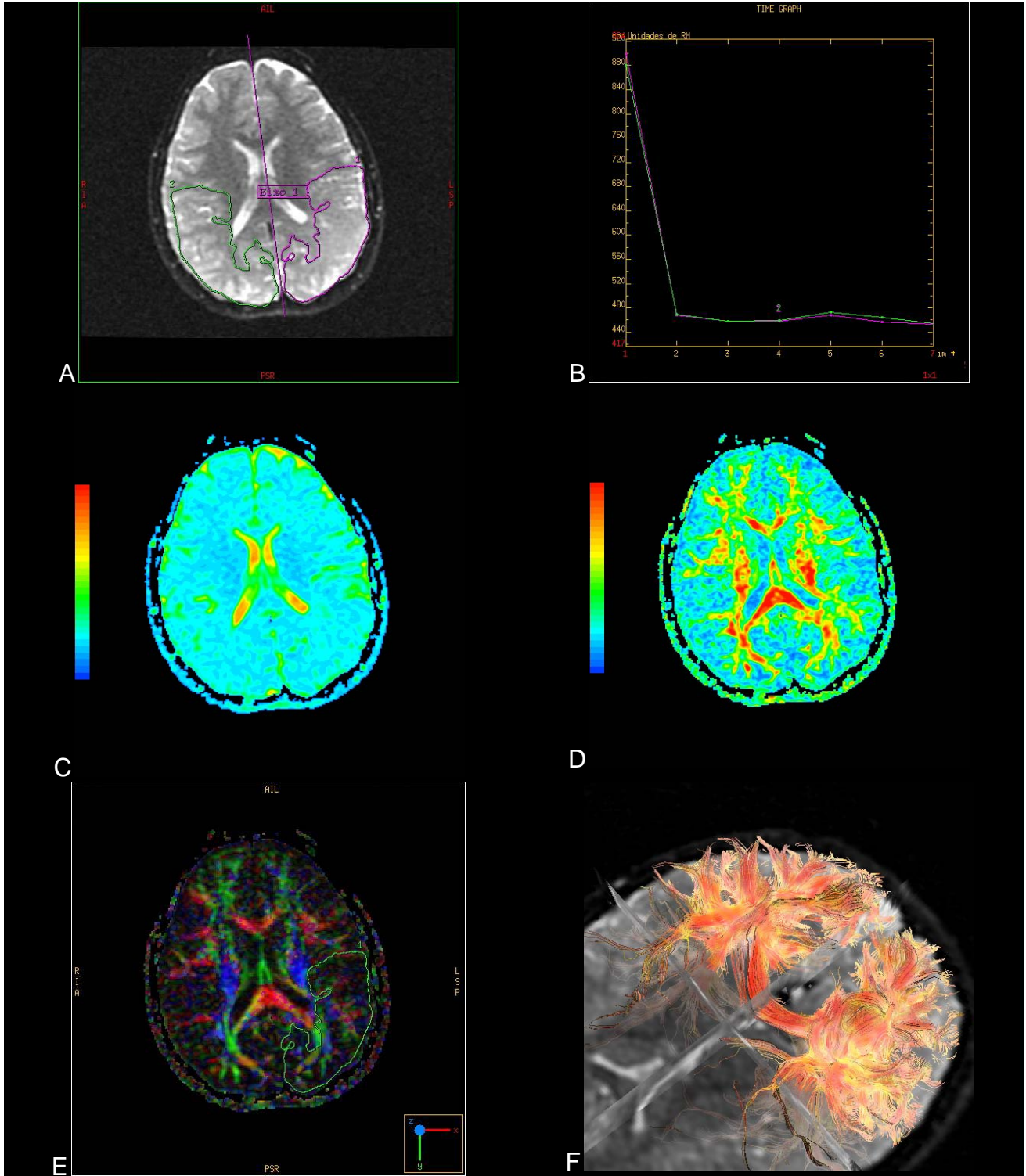


Fig. 27. Paciente 6. Seleção de ROI ao nível da displasia. Em F, pode-se observar o aspecto do aglomerado de fibras no hemisfério esquerdo correspondente a porção displásica cuja seleção está indicada em A. Observe detalhes na figura 31.

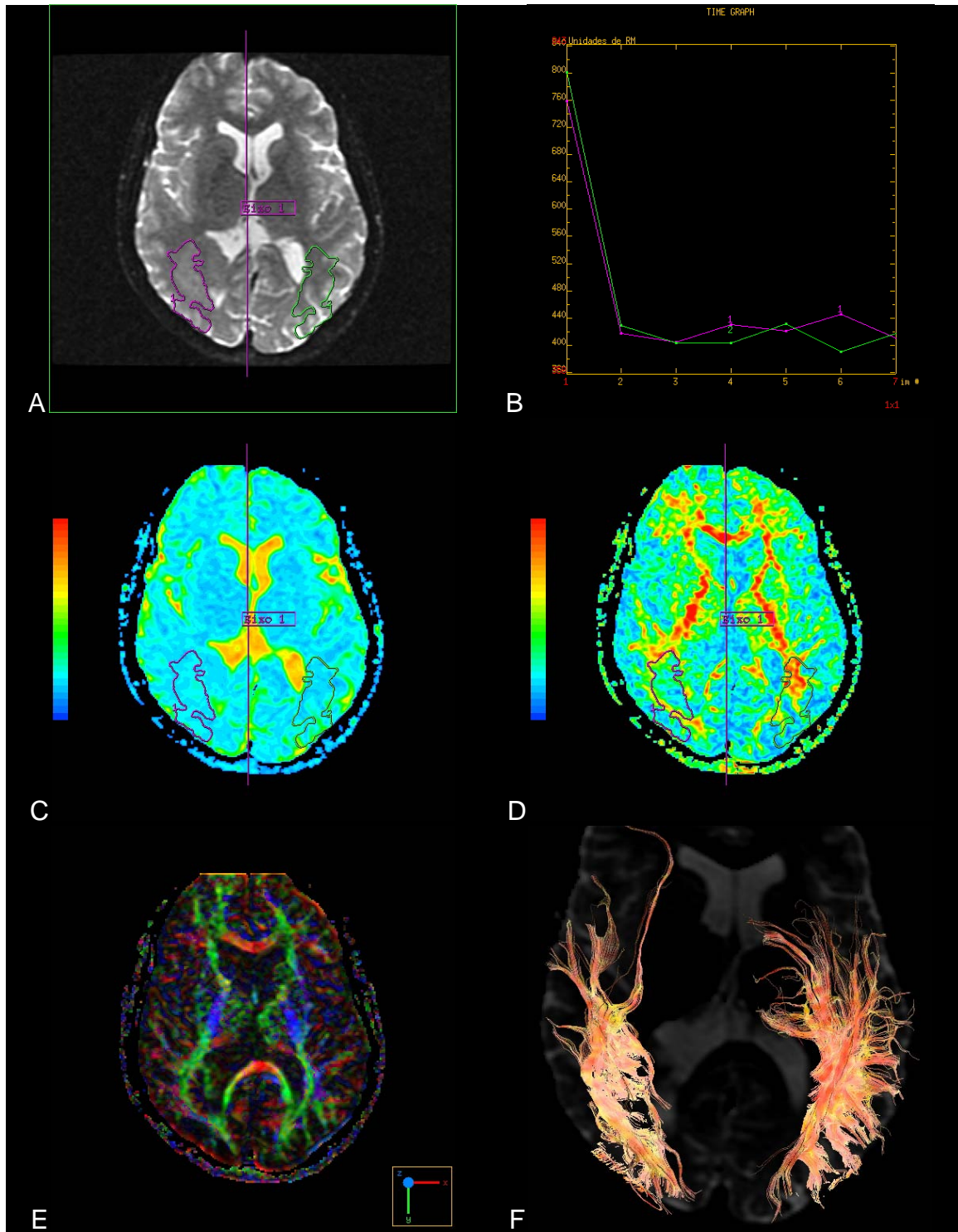


Fig. 28. Paciente 7. Seleção de ROI ao nível da displasia. A diferença de sinal foi grande o suficiente para ser representada em B. As alterações das fibras no hemisfério direito podem ser percebidas em F. Observe detalhes na figura 32.

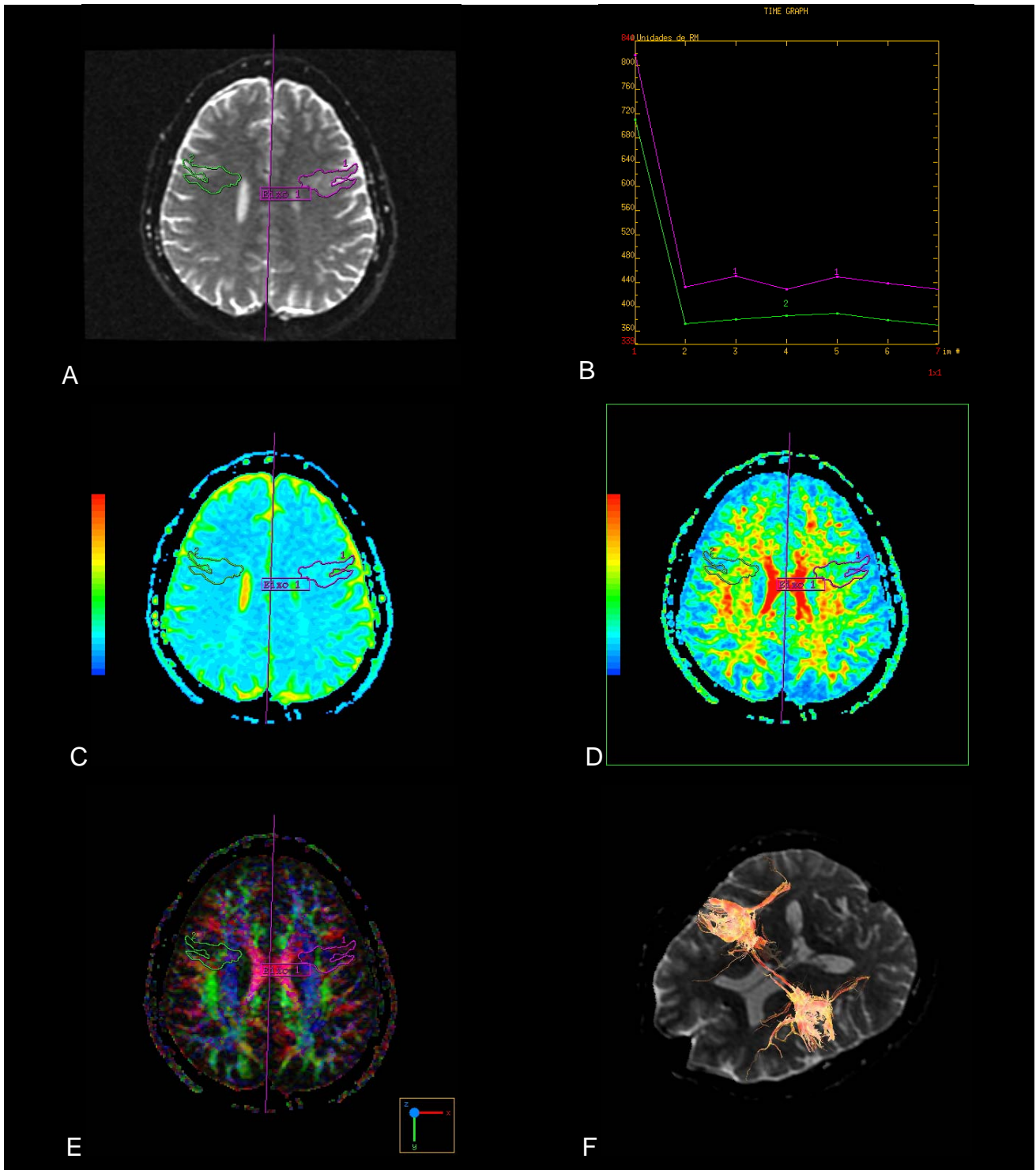


Fig. 29. Paciente 8. Seleção de ROI's ao nível da displasia. Diferença nos valores do T2 em B, maior para a região displásica. Em F, a reconstrução dos tractos que passam pela seleção de ROI's indicada em A. Observe detalhes na figura 33.

#### 4.2.4. Avaliação pictórica do foco displásico

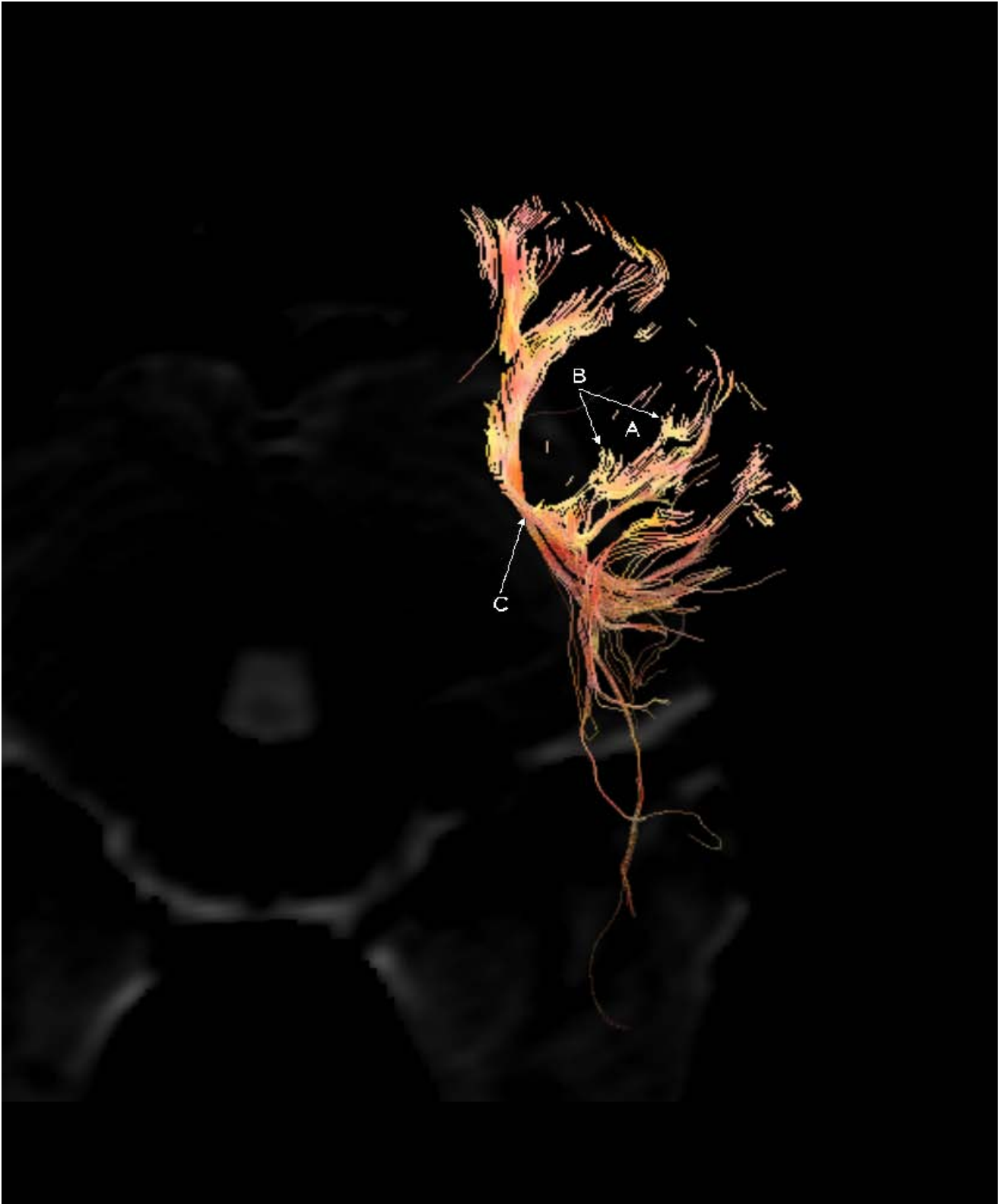


Fig. 30. Tractografia da porção displásica do paciente 5. Região occipital esquerda. As fibras que cursam pela região displásica se apresentam interrompidas em A e com aspecto espiculado terminal em B. Em C, apresentam-se as fibras do fascículo fronto-occipital.



Fig. 31. Tractografia da porção displásica do paciente 6. Região occipital esquerda. Em A, ausência da representação das fibras acompanhando a circunvolução do giro. Em B, espiculação das fibras orientadas à área displásica. Em C, projeção das fibras do fascículo longitudinal superior ao córtex occipital.



Fig. 32. Tractografia da porção displásica do paciente 7. Região temporal direita. Em A, área sem representação de fibras. Em B, interrupção das fibras do fascículo fronto-occipital. Em C, afastamento das fibras dos fascículos fronto-occipital inferior (medial) e longitudinal inferior (lateral). Em D, aspecto espiculado das fibras em direção à área displásica. Em E, fibras do fascículo fronto-occipital inferior.

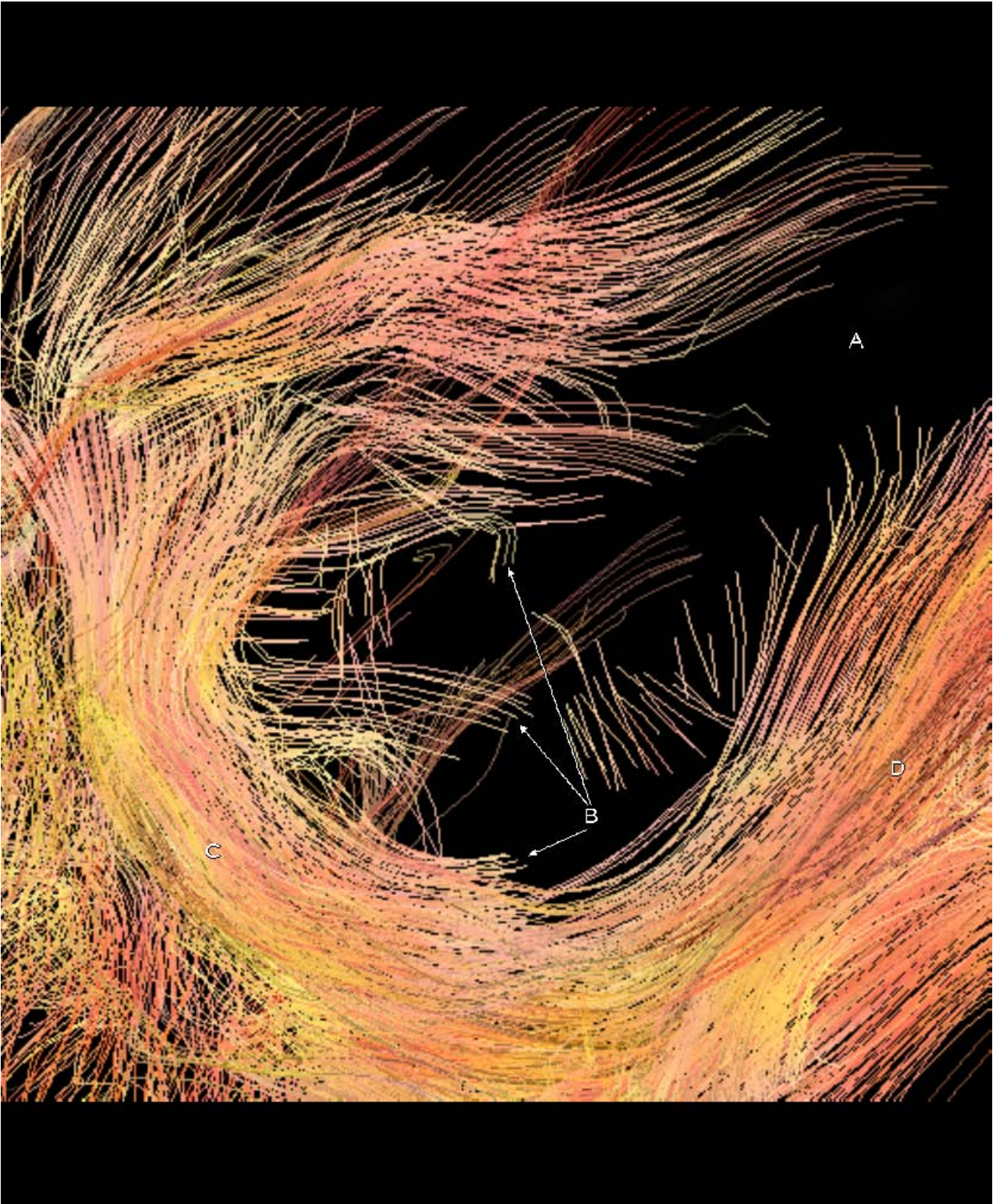


Fig. 33. Tractografia da porção displásica do paciente 8. Região parietal esquerda. Em A, o sulco central. Em B, o aspecto espiculado das fibras em direção à área displásica. Em C, fibras do fascículo longitudinal superior à esquerda.

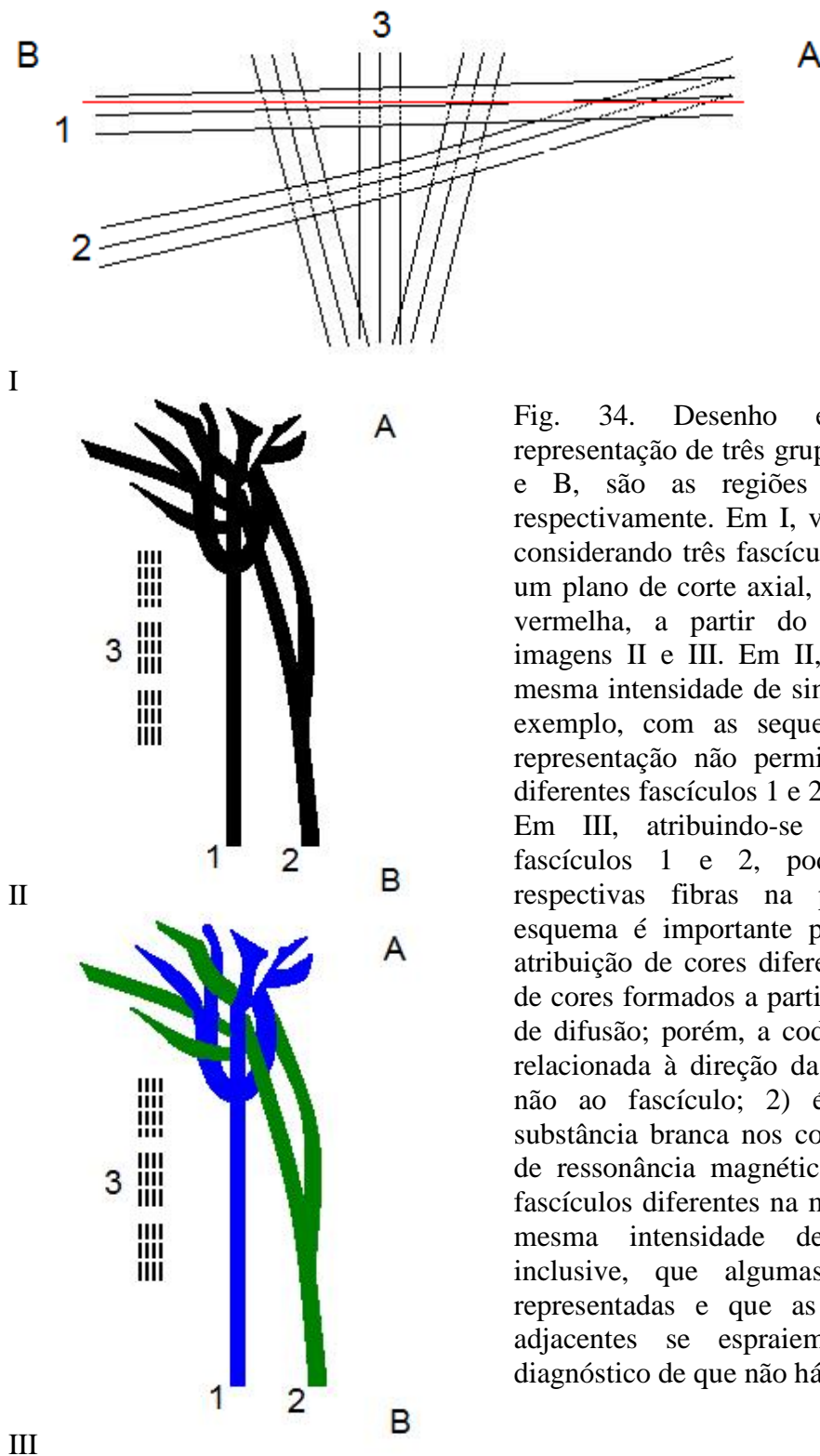


Fig. 34. Desenho esquemático com a representação de três grupos de fibras 1, 2 e 3. A e B, são as regiões anterior e posterior, respectivamente. Em I, vista lateral do encéfalo considerando três fascículos distintos, 1, 2 e 3 e um plano de corte axial, representado pela linha vermelha, a partir do qual são geradas as imagens II e III. Em II, todas as fibras têm a mesma intensidade de sinal. É o que ocorre, por exemplo, com as sequências T1 e T2. Essa representação não permite a identificação dos diferentes fascículos 1 e 2, na região anterior (A). Em III, atribuindo-se cores diferentes aos fascículos 1 e 2, pode-se identificar suas respectivas fibras na porção anterior. Esse esquema é importante por dois motivos: 1) a atribuição de cores diferentes ocorre nos mapas de cores formados a partir da imagem por tensor de difusão; porém, a codificação das cores está relacionada à direção da difusão anisotrópica e não ao fascículo; 2) é possível observar a substância branca nos cortes axiais em imagem de ressonância magnética e observar fibras de fascículos diferentes na mesma sintopia e com a mesma intensidade de sinal. É possível, inclusive, que algumas fibras não estejam representadas e que as fibras dos fascículos adjacentes se espriem induzindo ao erro diagnóstico de que não há alterações.



### 4.3. Análise Estatística dos resultados

Tabela 02. Valores do coeficiente de difusão aparente para avaliação do corte ao nível talâmico.

Posição do ROI (16 pixels)	Coeficiente de Difusão Aparente ( $e^{-10} \text{mm}^2/\text{s}$ )						
	Grupo Displásico Média +/- DP	Grupo Controle Média +/- DP	IC 95%		$p^*$	$p^{**}$	
			menor	maior			
Limbo anterior da cápsula interna esquerda	6,860 ± 0,710	6,860 ± 1,160	-1,683	1,633	0,970	0,686	
Limbo anterior da cápsula interna direita	7,272 ± 0,370	7,787 ± 0,856	-0,626	1,656	0,312	0,486	
Cápsula externa esquerda	7,617 ± 0,547	7,785 ± 0,910	-1,131	1,466	0,763	0,686	
Cápsula externa direita	7,942 ± 0,140	7,920 ± 0,816	-1,036	0,991	0,958	0,886	
Limbo posterior da cápsula interna esquerda	6,500 ± 0,334	6,417 ± 0,520	-0,839	0,674	0,798	0,886	
Limbo posterior da cápsula interna direita	6,617 ± 0,082	7,110 ± 0,230	0,194	0,791	0,007	0,029	
Genu do corpo caloso esquerdo	7,987 ± 1,468	8,165 ± 1,454	-2,350	2,705	0,869	0,886	
Genu do corpo caloso direito	8,712 ± 1,376	8,125 ± 2,015	-3,573	2,398	0,647	0,686	
Esplênio do corpo caloso esquerdo	6,992 ± 0,418	5,441 ± 3,647	-6,042	2,940	0,430	1,000	
Esplênio do corpo caloso direito	7,285 ± 0,605	5,459 ± 3,604	-6,297	2,646	0,356	0,486	
Fórceps maior esquerdo	7,657 ± 0,652	8,242 ± 0,250	-0,269	1,439	0,145	0,114	
Fórceps maior direito	8,052 ± 0,503	8,742 ± 0,809	-0,475	1,855	0,198	0,343	
Fórceps menor esquerdo	8,135 ± 0,466	6,320 ± 4,234	-7,026	3,397	0,427	0,686	
Fórceps menor direito	8,092 ± 0,644	8,177 ± 1,063	-1,435	1,605	0,896	0,686	

(\*) Teste *t* de Student.

(\*\*) Teste de Mann-Whitney.

Tabela 03. Valores de anisotropia fracionada para avaliação do corte ao nível talâmico.

Posição do ROI (16 pixels)	Anisotropia Fracionada						
	Grupo Displásico Média +/- DP	Grupo Controle Média +/- DP	IC 95%		p*	p**	
			menor	maior			
Limbo anterior da cápsula interna esquerda	0,458 ± 0,131	0,464 ± 0,154	-0,242	0,253	0,960	0,686	
Limbo anterior da cápsula interna direita	0,534 ± 0,136	0,490 ± 0,172	-0,313	0,225	0,705	0,886	
Cápsula externa esquerda	0,372 ± 0,121	0,334 ± 0,038	-0,192	0,117	0,577	0,886	
Cápsula externa direita	0,342 ± 0,071	0,309 ± 0,058	-0,145	0,080	0,504	0,686	
Limbo posterior da cápsula interna esquerda	0,717 ± 0,039	0,663 ± 0,065	-0,147	0,039	0,208	0,200	
Limbo posterior da cápsula interna direita	0,624 ± 0,043	0,587 ± 0,056	-0,123	0,049	0,336	0,343	
Genu do corpo caloso esquerdo	0,569 ± 0,129	0,521 ± 0,197	-0,337	0,240	0,694	0,686	
Genu do corpo caloso direito	0,534 ± 0,039	0,571 ± 0,123	-0,121	0,196	0,586	0,486	
Esplênio do corpo caloso esquerdo	0,696 ± 0,084	0,581 ± 0,201	-0,382	0,151	0,329	0,486	
Esplênio do corpo caloso direito	0,736 ± 0,056	0,534 ± 0,248	-0,514	0,110	0,164	0,114	
Fórceps maior esquerdo	0,483 ± 0,068	0,414 ± 0,086	-0,202	0,066	0,260	0,343	
Fórceps maior direito	0,486 ± 0,037	0,388 ± 0,103	-0,253	0,057	0,152	0,200	
Fórceps menor esquerdo	0,423 ± 0,163	0,374 ± 0,174	-0,341	0,243	0,695	0,886	
Fórceps menor direito	0,436 ± 0,076	0,433 ± 0,161	-0,221	0,215	0,976	0,686	

(\*) Teste *t* de Student.

(\*\*) Teste de Mann-Whitney.

Tabela 04. Valores de T2 para avaliação do corte ao nível talâmico.

Posição do ROI (16 pixels)	T2					
	Grupo Displásico Média +/- DP	Grupo Controle Média +/- DP	IC 95%		p*	p**
			menor	maior		
Limbo anterior da cápsula interna esquerda	484,96 ± 40,73	440,810 ± 74,860	-148,437	60,092	0,340	0,343
Limbo anterior da cápsula interna direita	506,122500 ± 25,4353512	479,765 ± 66,395	-113,345	60,630	0,486	0,343
Cápsula externa esquerda	595,5150 ± 48,72498	544,565 ± 82,653	-168,335	66,435	0,329	0,486
Cápsula externa direita	620,282500 ± 39,0217361	572,717 ± 74,280	-150,220	55,090	0,300	0,343
Limbo posterior da cápsula interna esquerda	468,080000 ± 52,6706034	401,577 ± 10,994	-132,332	-0,673	0,048	0,114
Limbo posterior da cápsula interna direita	482,717500 ± 21,3774622	430,000 ± 27,116	-94,962	-10,473	0,022	0,057
Genu do corpo caloso esquerdo	443,985000 ± 62,7233282	394,045 ± 43,575	-143,380	43,500	0,239	0,343
Genu do corpo caloso direito	486,642500 ± 67,5856229	402,860 ± 54,872	-190,292	22,727	0,103	0,114
Esplênio do corpo caloso esquerdo	477,485000 ± 47,1142501	427,065 ± 53,010	-137,189	36,349	0,205	0,200
Esplênio do corpo caloso direito	482,250000 ± 38,2671530	446,845 ± 63,742	-126,364	55,554	0,378	0,200
Fórceps maior esquerdo	686,047500 ± 176,0201097	733,937 ± 32,930	-171,199	266,979	0,612	0,486
Fórceps maior direito	723,0625 ± 80,79278	743,827 ± 98,285	-134,895	176,425	0,755	0,686
Fórceps menor esquerdo	586,5925 ± 117,59178	606,532 ± 135,380	-199,450	239,330	0,831	0,886
Fórceps menor direito	609,280000 ± 52,9180051	626,252 ± 142,416	-168,907	202,852	0,831	1,000

(\*) Teste *t* de Student.

(\*\*) Teste de Mann-Whitney.

Tabela 05. Comparação dos valores do coeficiente de difusão aparente no foco displásico com os controles.

Posição do ROI (16 pixels)	Coeficiente de Difusão Aparente ( $e^{-10} \text{mm}^2/\text{s}$ )				
	Área Displásica Média +/- DP	Controle Média +/- DP	IC 95%		$p^*$
			menor	maior	
CDA <sub>DHO</sub>	9,375 ± 0,907	9,122 ± 0,363	-0,942	1,447	0,094
CDA <sub>DHH</sub>	9,375 ± 0,907	27,750 ± 1,406	-20,422	-16,328	0,583
CDA <sub>PHO</sub>	8,052 ± 0,863	8,707 ± 0,779	-2,078	0,768	0,809
CDA <sub>PHH</sub>	8,052 ± 0,863	27,750 ± 1,406	-21,716	-17,679	0,499

CDA<sub>DHO</sub> – comparação entre os valores de CDA do foco displásico com área especular no hemisfério oposto.

CDA<sub>DHH</sub> – comparação entre os valores de CDA do foco displásico com área homóloga no mesmo hemisfério no grupo controle.

CDA<sub>PHO</sub> – comparação entre os valores de CDA da área perilesional com área especular no hemisfério oposto.

CDA<sub>PHH</sub> – comparação entre os valores de CDA da área perilesional com área homóloga no mesmo hemisfério no grupo controle.

(\*) Teste *t* de Student.

Tabela 06. Comparação dos valores de anisotropia no foco displásico com os controles.

Posição do ROI (16 pixels)	Anisotropia Fracionada				
	Grupo Displásico Média +/- DP	Grupo Controle Média +/- DP	IC 95%		$p^*$
			menor	maior	
FA <sub>DHO</sub>	0,224 ± 0,040	0,252 ± 0,046	-0,102	0,046	0,790
FA <sub>DHH</sub>	0,224 ± 0,039	0,114 ± 0,021	0,055	0,164	0,285
FA <sub>PHO</sub>	0,324 ± 0,092	0,181 ± 0,030	0,024	0,261	0,040
FA <sub>PHH</sub>	0,324 ± 0,092	0,114 ± 0,021	0,068	0,352	0,020

FA<sub>DHO</sub> – comparação entre os valores de FA do foco displásico com área especular no hemisfério oposto.

FA<sub>DHH</sub> – comparação entre os valores de FA do foco displásico com área homóloga no mesmo hemisfério no grupo controle.

FA<sub>PHO</sub> – comparação entre os valores de FA da área perilesional com área especular no hemisfério oposto.

FA<sub>PHH</sub> – comparação entre os valores de FA da área perilesional com área homóloga no mesmo hemisfério no grupo controle.

(\*) Teste *t* de Student.

O resultado da avaliação quantitativa está disposto em duas partes: ao nível do tálamo, tabelas 2, 3 e 4, e ao nível da displasia, tabelas 5 e 6.

Na avaliação ao nível do tálamo, a distância média dos cortes em relação ao plano axial que tange a linha que passa pela linha comissura anterior e pela comissura posterior (CA-CP) foi de 10,94 com desvio padrão de  $\pm 3,08$  mm. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os valores de CDA, tabela 2, AF, tabela 3, e T2, tabela 4, nas regiões do limbo anterior da cápsula interna, do limbo posterior da cápsula interna, da cápsula externa, do genu do corpo caloso, do esplênio do corpo caloso, do fórceps maior e do fórceps menor, de ambos os hemisférios do grupo displásico com os hemisférios homolaterais do grupo controle. O uso da técnica de estatística discriminativa *Wilks' lambda distribution*, porém, evidenciou o valor do T2 com o poder de discriminar os pacientes como pertencentes ao grupo displásico ou controle, quando avaliados ao nível do limbo posterior da cápsula interna à direita ( $p 0,023$ ). Isso sugere que os pacientes com epilepsia refratária não apresentam diferenças entre os valores de CDA e AF, grandes o suficiente para serem demonstradas com um pequeno número amostral, entre os pacientes que apresentam ou não FCD, quando avaliados em regiões anatômicas não coincidentes com o foco displásico. Os valores de CDA e de AF não são dados em relação ao corte em estudo mas, sim, como um valor médio, acompanhado de um desvio padrão, em relação à direção em que ocorre a difusão. Desse modo, as alterações na região displásica evidenciadas nas sequências T1, T2, e nos mapas de CDA, de AF e de Cores, podem não apresentar diferenças quantitativas quando comparadas com áreas sem displasia.

Na avaliação ao nível da displasia, os valores de CDA, tabela 5, mensurados na área displásica e na área perilesional foram comparados com a área especular no mesmo indivíduo e com a área em topografia correspondente no hemisfério homólogo no grupo controle e não houve diferença estatisticamente significativa. Entretanto, quando comparados os valores de anisotropia fracionada nas áreas perilesionais situadas até 3 mm da margem considerada para a lesão com o hemisfério oposto no mesmo indivíduo e com a topografia homóloga no mesmo hemisfério no grupo controle, houve diferença significativa com  $p$  igual a 0,04 e 0,02, respectivamente, IC 95%. Esse dado sugere que a área de displasia faz um recrutamento de fibras ao redor da lesão, tornando a difusão mais anisotrópica.

#### 4.4. Resultados aplicados aos objetivos específicos

A fim de tornar mais didática a apresentação dos resultados que atendam os objetivos específicos desta dissertação, os resultados qualitativos e/ou quantitativos foram correlacionados aos respectivos objetivos nos subitens abaixo.

4.4.1. Resultado sobre a definição da ROI com base nos tractos afetados pela displasia cortical focal, nas projeções anômalas das fibras em direção ao córtex e nas regiões perilesionais – medidas do CDA e a AF.

É possível fazer a seleção à mão livre dos limites da região displásica (figuras 26, 27, 28 e 29). Embora os mapas de CDA, de AF e de Cores, permitam maior discriminação entre as fibras de substância branca, a comparação entre a projeção dos fascículos no lobo afetado em relação ao lobo contralateral é subjetiva.

4.4.2. Resultado da comparação dos valores de CDA e de AF das áreas patológicas e perilesionais com as áreas contralaterais do próprio paciente e com as do grupo controle.

A comparação dos valores de CDA não evidenciou diferença significativa estatisticamente como já foi amplamente argumentado neste texto. Observou-se, porém, que quando comparados os valores de anisotropia fracionada nas áreas perilesionais situadas até 3mm da margem considerada para a lesão com o hemisfério oposto no mesmo indivíduo e com a topografia homóloga no mesmo hemisfério no grupo controle, houve diferença significativa com  $p$  igual a 0,04 e 0,02, respectivamente (tabela 5).

4.4.3. Resultado da avaliação da possibilidade de se estabelecer o CDA e a AF como parâmetros não invasivos para o diagnóstico com precisão topográfica na DCFT.

Não houve diferença estatisticamente significativa que sustentasse essa hipótese quando os dois grupos foram comparados ao nível talâmico. Houve, porém, mesmo com reduzido tamanho amostral diferença significativa quando avaliados ao nível da displasia.

4.4.4. Resultado da identificação de possíveis projeções anômalas dos tractos e das fibras neuronais dos pacientes com DCFT.

As projeções anômalas são descritas em detalhes nas figuras 30, 31, 32 e 33.

4.4.5. Resultado da verificação da possibilidade de se utilizar uma técnica não invasiva como mais um apoio na tomada de decisão entre as terapias clínico-farmacológica, endovascular ou microcirúrgica.

A reconstrução da imagem utilizando como parâmetro os valores de CDA e de AF, cujos limites podem ser definidos pelo operador, contribui para a identificação das regiões anatômicas

que apresentam diferenças na anitropia e no CDA ao longo dos fascículos. Além disso, é possível identificar esses valores para um determinado paciente e compará-los com exames realizados *a posteriori*.

4.4.6. Resultado da comparação dos resultados obtidos com o CDA e a AF de áreas lesionadas com as alterações histopatológicas esperadas nos distúrbios de migração neuronal.

As alterações das substâncias branca e cinzenta presentes nas imagens ponderadas em T1 e T2 encontradas em pacientes displásicos também foram demonstradas pelos mapas de CDA, AF e de Cores (figuras 26C e D, 27C e D, 28C e D, e 29C e D).

4.4.7. Resultado do mapeamento das regiões corticais para onde se dirigem as fibras anômalas.

Os fascículos de substância branca comprometidos pela displasia mantiveram a projeção anatômica, sem alteração na sintopia.

4.4.8. Resultado da verificação da ausência de representação tractográfica no segmento com distribuição anômala das fibras.

As fibras da região displásica não foram representadas nos pacientes 6 e 7 e estiveram interrompidas no paciente 5.

4.4.9. Resultado da avaliação do comportamento da distribuição vertical e horizontal dos tractos anômalos em comparação com os do grupo controle.

Essa avaliação tem caráter subjetivo quando a amostra é pequena.

4.4.10. Resultado da identificação de alterações microanatômicas, nas substâncias branca e cinzenta aparentemente normais, não identificadas na RMN pelos métodos convencionais.

As alterações de substância branca são mais evidentes nos mapas de CDA, de AF e de Cores, pelas correspondentes modificações na difusão aparente, na anisotropia fracionada e no sentido das fibras que se pode observar quando avaliamos as representações em cores ao longo do trajeto de um mesmo fascículo.

## 5. Discussão

O protocolo que utilizamos priorizou a alta resolução e a pequena espessura de corte para a aquisição das imagens. Nonaka e colaboradores (Nonaka, Goto et al. 2008) realizaram uma avaliação morfológica sobre a influência do envelhecimento sobre diversos nervos e encontraram um valor médio para a área transversa do axônio no tracto corticoespinal lateral de  $2,67 \mu\text{m}^2$ . Isso deve chamar a atenção para o fato de que a menor espessura de corte disponível num equipamento de ressonância magnética para aplicação clínica, de 1,5T, é de 3 mm (espessura mínima entre dois cortes consecutivos), e de que, caso as porções fasciculares sejam delgadas, as fibras podem não ser identificadas. Na avaliação perilesional, a espessura limitada do corte pode ainda representar uma limitação para se identificar fibras isoladas que se espriam pelo parênquima. Existem parâmetros objetivos que podem ser definidos na seleção da ROI, como a área em  $\text{mm}^2$  e o número de pixels. Nos mapas de CDA e AF, é possível, ainda, definir os limites mínimo e máximo dos valores de CDA e AF, fazendo com que a imagem reconstruída demonstre apenas regiões dentro do intervalo considerado.

As sequências de gradiente de pulso para avaliação da difusão restrita e da anisotropia em modelos experimentais foi testada antes mesmo do uso clínico da ressonância magnética por Stejskal (Stejskal 1965; Stejskal and Tanner 1965). No mesmo artigo, porém, esse autor chama atenção para as limitações que apresenta o modelo proposto com função derivada e integral para avaliação do comportamento da difusão em meios isotrópicos e em meios laminares quando ele muda exclusivamente a direção do gradiente de campo (Stejskal 1965). Em seguida, Tanner e Stejskal utilizaram o gradiente de pulso para avaliar a restrição da difusão em sistemas coloidais e testar a capacidade de utilizar a sequência spin-echo para determinar a restrição da difusão em sistemas que seriam isotrópicos, em condições normais, ou que apresentassem um fluxo laminar (Stejskal 1965; Tanner and Stejskal 1968). Nossos resultados confirmam essa possibilidade *in vivo*, como pode ser observado nas figuras 16F, 20F e 24F, com a representação de imagens formadas a partir da seleção da ROI intra-ventricular (meio isotrópico). Essa formação de imagens em meio isotrópico não é uma constante, como ficou evidente na ausência de reconstrução a partir das diferentes seleções das ROI's no nosso estudo. A difusão nos tecidos biológicos é afetada pelas características do compartimento no qual eles residem e pelas trocas entre esses compartimentos (Roth, Ocherashvilli et al. 2008).

A translação desse conhecimento para aplicação clínica ao sistema nervoso foi vislumbrada por Le Bihan cujo grupo desenvolveu um método em ressonância magnética que decodificava a



influência da sequencia spin-echo sobre sistemas com movimento incoerente, orientando os prótons intra-voxel com um campo de 0,5 T (Le Bihan, Breton et al. 1986). Para o estudo preliminar, Le Bihan e colaboradores (Le Bihan, Breton et al. 1986) avaliaram sua técnica comparando os resultados da avaliação de tecido cerebral normal e quatro casos de tumores cerebrais (astrocitoma de baixo grau, astrocitoma cístico com hidrocefalia obstrutiva e duas metástases), correlacionando a presença de difusão restrita aos tamanho e conteúdo celular. É neste trabalho que Le Bihan e colaboradores nos apresentam o conceito de coeficiente de difusão aparente *in vivo*. Houve a necessidade de mais uma década, porém, para que se desenvolvesse uma proposta que resolvesse o problema da dependência da direção para fazer a aquisição da imagem: o tensor de difusão (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996; Sinisa and Carlo 1999). Existem duas formas de utilizar as informações sobre anisotropia e difusão: uma utilizando os mapas coloridos e outra utilizando os valores de CDA e de AF. Ambas contribuem para a avaliação da displasia porque reconstróem as substâncias branca e cinzenta utilizando um espectro de cores que varia proporcionalmente aos valores de CDA e AF. Embora discutida a ausência de significância estatística no tópico anterior, os valores de CDA e AF podem ser utilizados para avaliar as diferentes regiões anatômicas no mesmo corte.

Com base no conhecimento acumulado com essas pesquisas, podemos pensar em sistematizar as informações sobre as diferentes patologias na representação por essa técnica. No caso da displasia cortical, a verossimilhança da imagem reconstruída com a tractografia foi demonstrada examinando um fragmento do córtex displásico após a ressecção cirúrgica (Madan and Grant 2009). Porém, ainda não há descrição sobre o padrão de representação tractográfica no foco displásico. Esse dado é uma contribuição original do nosso trabalho (figuras 30, 31, 32 e 33).

Um dos diagnósticos diferenciais da displasia cortical à ressonância magnética é a neoplasia de baixo grau e, desse modo, conhecer os diferentes padrões de representação das displasias, como apresentado por nosso estudo, otimizará a avaliação pré-operatória. Outro aspecto importante em nossos casos é que não houve a presença de dois padrões descritos na literatura como associados a lesões tumorais – primárias ou metastáticas – que são o infiltrado e o edema (Jellison, Field et al. 2004).

A avaliação baseada na anisotropia pode evidenciar alterações que não são percebidas no estudo anatômico plano com a ressonância convencional (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996; Le Bihan and van Zijl 2002). As projeções anômalas podem ser vistas em duas dimensões (2D) no mapa de Cores, cuja atribuição das cores vermelho, verde e azul, segue a convenção das direções látero-lateral, ântero-posterior e crânio-caudal, respectivamente, ou na reconstrução tractográfica, em 3D. Os softwares integrados às estações de trabalho dos equipamentos de ressonância permitem

correlacionar uma imagem de referência à reconstrução, em 3D, da projeção dos fascículos para facilitar a localização topográfica.

Observemos a seguinte situação para investigação de um encéfalo normal: um plano de corte que passe pelos rostro e esplênio do corpo caloso, e que seja paralelo a linha que passa pela comissura anterior e pela comissura posterior (Talairach, David et al. 1957), evidenciará no T2 uma distribuição homogênea de substância branca e de substância cinzenta. Nesse corte, ao observar a substância branca do limbo posterior à esquerda (Catani, Howard et al. 2002; Rhoton 2002; Jellison, Field et al. 2004), por exemplo, não é possível discriminar a distribuição ou a representação dos tractos corticopontino e corticoespinhal e as radiações talâmicas superiores (Catani, Howard et al. 2002; Jellison, Field et al. 2004; Mori, Wakana et al. 2005; Mori, Oishi et al. 2009), cujas fibras formam, em conjunto, a estrutura identificada no T2 convencional como o limbo posterior da cápsula interna. Em nossos resultados, a análise discriminativa evidenciou essa região como aquela capaz de identificar o paciente como pertencente ao grupo displásico ou ao grupo controle, quando avaliados pelo valor do T2. As informações adquiridas com as imagens do tensor de difusão e com a tractografia, portanto, podem ser medidas e, por isso, é possível que permitam avaliar as modificações quantitativas na homeostase do tecido nervoso de um mesmo paciente, em momentos diferentes, quando da utilização de fármacos, de terapia neurocirúrgica ou, mesmo, da evolução dos processos patológicos. De acordo com os princípios físicos discutidos neste tópico, para a reconstrução da imagem, é necessário o deslocamento das moléculas de água no tecido em estudo. Para a definição dos tractos, porém, esse deslocamento de água deve ocorrer ao longo de uma barreira, como por exemplo, a bainha de mielina. Nas regiões em que há interrupção ou ausência das representações, o meio é mais isotrópico, ou seja, não possui estruturas que possam definir uma direção preferencial para a difusão.

Em relação à ausência de significância estatística, tabelas 1, 2 e 3, o princípio físico relacionado à difusão anisotrópica não encontra representação adequada com a estatística escalar que utilizamos atualmente (Schwartzman, Dougherty et al. 2005). Esse tópico foi explorado pelo grupo de Basser num estudo em que eles demonstraram uma distribuição gaussiana para os valores de CDA, mas, principalmente, a existência de uma variabilidade intra-voxel da difusão que não é representada pelas técnicas estatísticas disponíveis (Pajevic and Basser 2003; Koay, Chang et al. 2006). É necessário que haja um modelo que possa representar matematicamente o *eigenvector* (Schwartzman, Dougherty et al. 2005) e não apenas uma grandeza vetorial como o pressuposto na representação por matrizes (Schwartzman, Dougherty et al. 2005). Nossos dados confirmam esses achados porque as diferenças de anisotropias no foco displásico não foi representada pela média dos valores do CDA, AF, fundamentalmente, embora tenham sido representados discretamente pelo T2

nas ROI's ao nível do limbo posterior da cápsula interna. É possível, porém, que essa diferença seja significativa em outros pontos e que com um parâmetro, em teoria, mais sensível, como a avaliação da difusão preferencial, pudéssemos encontrar diferenças em outras porções da substância branca. Cabe salientar que o limbo posterior da cápsula interna se constitui por fibras dos tractos corticopontino, corticoespinhal e pelas radiações talâmicas superiores e posteriores (Catani, Howard et al. 2002; Jellison, Field et al. 2004; Mori, Wakana et al. 2005), ordinariamente, cujas projeções atingem os lobos temporal e occipital, regiões mais comprometidas pelas displasias nos pacientes deste estudo. A discussão objetiva desenvolver um método que possa representar a conectividade existente no cérebro humano, *in vivo* (Westin, Maier et al. 2002). Alguns autores têm comparado as dimensões dos fascículos em ambos os hemisférios a fim de definir os limites para que se considere normal a assimetria nas dimensões entre fascículos correspondentes (Matsumoto, Okada et al. 2008).

Como já foi dito na introdução deste trabalho, os valores das unidades de ressonância são definidos como uma função paramétrica para representar os valores em cada imagem. Isso se torna um problema estatístico quando é preciso representar uma alteração mais grosseira dos valores do T2, como ocorre na displasia cortical, porque essa alteração fica oculta pela média, ou normalização, de todos os valores dos vários pontos daquela sequência anisotrópica. Houve uma limitação relacionada ao *software* da GE que representa apenas a curva nas primeiras sete imagens do volume. Desse modo, não temos uma ideia do comportamento do sinal do T2, representado graficamente, caso a lesão não esteja posicionada entre as sete primeiras imagens. Quando realizamos o enquadramento, é possível distinguir a diferença da inclinação da curva descrita pela trajetória anisotrópica que passa pela ROI definido, ao observarmos o corte correspondente à topografia da displasia.

Embora se discuta a presença de edema vasogênico e citotóxico no pós-ictal não se observou esse tipo de alteração nas sequências T1, T2 ou DWI (Yu and Tan 2008). Além disso, todos os exames foram feitos sem a injeção de elemento paramagnético de modo que está excluída a possibilidade de interferência no sinal pelo extravasamento do gadolínio.

O diagnóstico não invasivo das doenças do sistema nervoso central evoluiu com o desenvolvimento das técnicas de ressonância magnética antecipando a identificação de doenças com curso pré-clínico permitindo a intervenção para melhora do prognóstico, em relação à celularidade, hemodinâmica e metabolismo, com as técnicas de perfusão e espectroscopia (Rossi, Gandolfo et al. 2010). As técnicas mais avançadas, porém, incluem o tensor de difusão e a tractografia ampliando consideravelmente as informações sobre a fisiopatologia e representando pela primeira vez a anatomia da substância branca em três dimensões, sem modificar a rotina pré-

operatória do paciente, que já inclui o exame de ressonância para avaliação da displasia. Na figura 7, temos um exemplo da correlação da tractografia com a peça anatômica pós-resssecção cirúrgica. Desse modo, sabe-se que a reconstrução tractográfica tem correspondência com a macroscopia, porém, em alguns casos a topografia da lesão pode não permitir a representação das fibras por essa técnica (Widjaja, Blaser et al. 2007).

Nossos dados confirmam as alterações identificadas na displasia cortical com a tractografia (Lee, Kim et al. 2004) e permitem observar um padrão de distribuição de fibras displásicas que se caracterizou por lacunas na topografia do tracto ou fascículo acometido; alteração dos tractos displásicos: por interrupção de suas extremidades, pelo desvio do trajeto e pela projeção de fibras ao interior da lesão; os fascículos com fibras maiores contornam a porção displásica; espiculação das fibras dos fascículos envolvidos na displasia; e, ausência de restrição da anisotropia.

## 6. Conclusões

Embora os estudos transversais, conceitualmente, não tenham o poder da inferência de relações causais, os dados deste trabalho, pela natureza do diagnóstico por imagem, permitem concluir que o uso da difusão em ressonância magnética pode evidenciar diferenças estruturais entre o parênquima normal e displásico na avaliação dos pacientes com DCFT através de duas formas: a) qualitativa, com a reconstrução tractográfica e dos mapas de cores, de CDA e de AF; e, b) quantitativa, pelos valores do CDA e da AF. A avaliação quantitativa, porém, deve ser feita de modo a considerar que possíveis aumentos nos valores do CDA, com conseqüente diminuição dos valores de AF, na presença de destruição de fibras, podem não ser evidentes em função da normalização estatística dos valores.

A displasia cortical apresenta um aspecto anárquico à tractografia, caracterizado por aumento do número de fibras, perda do paralelismo das fibras que caracteriza o fascículo, ausência de infiltrado e edema entre as fibras, projeções de fibras para o centro da área displásica e ausência de difusão restrita. Além disso, as fibras têm distribuição anômala, em diferentes direções, no foco displásico.

A utilização de um código de cores aumenta a percepção visual sobre as variações na substância branca, quando comparada com a utilização dos tons de gris. A seleção de ROI's é uma ação subjetiva que pode ser influenciada pelos valores dos limites mínimo e máximo configurados para a reconstrução dos mapas de CDA e de AF. A seleção pode ser feita nos planos axial e coronal e depende de conhecimento neuroanatômico. Os mapas de Cores, de CDA e de AF, aumentam as possibilidades de identificação das alterações microanatômicas. As alterações na AF são mais evidentes que as modificações no CDA quando comparadas as áreas perilesionais dos pacientes displásicos com os seus hemisférios contralaterais à lesão ou com hemisférios homólogos de outros pacientes com epilepsia refratária. A diminuição dos valores de AF nas áreas perilesionais pode estar associada a um recrutamento de fibras para a região displásica. Uma explicação possível para a ausência de diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos é que os valores de CDA e de AF são fornecidos em termos de média e desvio padrão relativos ao eixo em que ocorre a difusão e não em relação à região displásica isoladamente. A interrupção ou ausência da representação das fibras significa que não há difusão anisotrópica no segmento estudado.

Embora este estudo tenha pequeno número amostral, as alterações nas representações tractográficas, nos mapas de CDA, AF e de Cores, estiveram presentes em todos os indivíduos. Baseados nisso, é possível utilizar esses dados para aumentar o entendimento sobre os limites

topográficos da displasia cortical focal. Esse método pode ser utilizado para fornecer dados correlacionáveis à neuroanatomia e à neuropatologia úteis ao diagnóstico complementar da DCF.

A tractografia deverá se tornar uma técnica fundamental para avaliar a arquitetura da substância branca a fim de desfazer erros de interpretação aos quais as imagens bidimensionais podem induzir.

## 7. Perspectivas futuras

As técnicas de tensor de difusão fornecem um apoio através dos métodos de imagem que permitem avaliar a conectividade entre diversas áreas cerebrais utilizando o princípio básico da difusão de moléculas em meios aquosos ou em presença de anteparos laminares. Os progressos em ressonância significam avaliar um conjunto cada vez maior de dados que nos permitem fazer diagnósticos não-invasivos com mais acurácia e precisão, definir condutas e manter o segmento clínico com critérios mais objetivos, além de reavaliar o impacto das intervenções clínica, farmacológica e/ou cirúrgicas. Nosso objetivo é seguir a linha de pesquisa estudando o mapeamento cerebral e as possíveis repercussões das displasias não apenas no foco evidente às técnicas de ressonância convencional, mas, também, sobre as estruturas fasciculares. Dentre as medidas possíveis para melhorarmos esse estudo estão o segmento dos pacientes já estudados, com a aquisição de novas imagens por tensor de difusão, após as diferentes intervenções (modificação das medicações ou intervenção neurocirúrgica); o aumento do número amostral de pacientes em estudo; a correlação das imagens adquiridas em relação ao foco displásico com o aspecto macroscópico das peças após a exérese neurocirúrgica; a discussão de um modelo matemático que possa representar a complexidade das modificações dos valores de anisotropia nas diferentes direções; a comparação dos achados de imagem ao tensor de difusão na displasia cortical com outras patologias do sistema nervoso central, como tumores, processos infecciosos, trauma. A cooperação científica com centros que estejam desenvolvendo pesquisa utilizando a engenharia computacional para o desenvolvimento de softwares de processamento de imagem também compõe as ambições do autor.

## REFERÊNCIAS

- Adolf, P., V. S. Edith, et al. (2000). "In Vivo Detection and Functional Correlates of White Matter Microstructural Disruption in Chronic Alcoholism." Alcoholism: Clinical and Experimental Research **24**(8): 1214-1221.
- Adolf, P., V. S. Edith, et al. (2000). "Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging." Magnetic Resonance in Medicine **44**(2): 259-268.
- Barkovich, J. A., et al. (2005). "A developmental and genetic classification for malformations of cortical development." Neurology **65**: 1873-1887.
- Barkovich, A. J. (2000). "Morphologic Characteristics of Subcortical Heterotopia: MR Imaging Study." AJNR Am J Neuroradiol **21**(2): 290-295.
- Basile, A. C. and R. P. Basile (2002). Medicamentos neuropsiquiátricos e suas interações. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. S. Oga, A. C. Basile and M. F. Carvalho. São Paulo, Atheneu Editora: 49-121.
- Bayer, S. A. and J. Altman (2004). The Human Brain During the Third Trimester. Boca Raton, CRC Press.
- Berg, A. T., B. G. Vickrey, et al. (2006). "How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation." Annals of Neurology **60**(1): 73-79.
- Besson, P., F. Andermann, et al. (2008). "Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus." Brain **131**(12): 3246-3255.
- Brodmann, K. (1908). "Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde." Journal Für Psychologie und Neurologie **10**: 231-246.
- Brown, R. (1985). A brief account of microscopical observations: on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. Jupiter Botanicus: Robert Brown of the British Museum. D. J. Mabberley. London, Lubrecht & Cramer Ltd.
- Camargo, D. P. C., A. Palmini, et al. (2010). "Displasia cortical focal, aspectos neurofisiológicos, imaginológicos e histológicos." Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology **16**: 106-111.
- Carter, J. C., D. C. Lanham, et al. (2009). "A dual DTI approach to analyzing white matter in children with dyslexia." Psychiatry Research: Neuroimaging **172**(3): 215-219.
- Catani, M., R. J. Howard, et al. (2002). "Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain." NeuroImage **17**(1): 77-94.
- Chabert, S. and P. Scifo (2007). "Diffusion Signal in Magnetic Resonance Imaging: Origin and Interpretation in Neurosciences." Biological Research **40**: 385-400.
- Conference, W. W. S. (1999). Egas Moniz and the Portuguese School of Angiography. Algarves.
- Costa, J. C. d. (2002). "Tratamento cirúrgico das epilepsias na criança." Jornal de Pediatria **78**: S28-S39.
- Dandy, W. E. (1918). "Ventriculography Following the Injection of Air Into the Cerebral Ventricles." Annals of Surgery **68**(1): 5-11.
- Dini, L. I., L. Vedolin, et al. (2009). "Estudo anatômico da substância branca do cérebro: da técnica de Klinger à dissecação virtual por ressonância magnética (tratografia)." Jornal Brasileiro de Neurocirurgia **20**(1): 10-21.
- Donald, J. H., Jr., E. A. Mazyar, et al. (2009). "Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy." Human Brain Mapping **30**(5): 1535-1547.



- Douglass, D. C. and D. W. McCall (1958). "Diffusion in Paraffin Hydrocarbons." The Journal of Physical Chemistry **62**(9): 1102-1107.
- Goldim, J. R. (2000). Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde. Porto Alegre, Dacasa Editora.
- Gregory, L. H. (2007). "Influence of brain development on status epilepticus." Epilepsia **48**(s8): 19-20.
- Guerrini, R., W. B. Dobyns, et al. (2008). "Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options." Trends in Neurosciences **31**(3): 154-162.
- Hahn, E. L. (1950). "Spin Echoes." Physical Review **80**(4): 580-594.
- Haynes, R. B., D. L. Sackett, et al. (2008). Epidemiologia Clínica. Como realizar pesquisa clínica na prática. Porto Alegre, Artmed.
- Hounsfield, G. N. (1980). "Computed medical imaging." Science **210**(4465): 22-28.
- Hulley, S. B., S. R. Cummings, et al. (2008). Delineando a pesquisa clínica. Uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre, Artmed.
- Jellison, B. J., A. S. Field, et al. (2004). "Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns." AJNR Am J Neuroradiol **25**(3): 356-369.
- Koay, C. G., L.-C. Chang, et al. (2006). "A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging." Journal of Magnetic Resonance **182**(1): 115-125.
- Kubicki, M., R. McCarley, et al. (2007). "A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia." Journal of Psychiatric Research **41**(1-2): 15-30.
- Kubicki, M., C.-F. Westin, et al. (2002). "Diffusion Tensor Imaging and Its Application to Neuropsychiatric Disorders." Harvard Review of Psychiatry **10**(6): 324 - 336.
- Lang, A. E. and D. Mikulis (2009). "A new sensitive imaging biomarker for Parkinson disease?" Neurology **72**(16): 1374-1375.
- Lauterbur, P. C. (2005). "All Science Is Interdisciplinary—From Magnetic Moments to Molecules to Men (Nobel Lecture)." Angewandte Chemie International Edition **44**(7): 1004-1011.
- Lazar, M., D. M. Weinstein, et al. (2003). "White matter tractography using diffusion tensor deflection." Human Brain Mapping **18**(4): 306-321.
- Le Bihan, D., E. Breton, et al. (1986). "MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders." Radiology **161**(2): 401-407.
- Le Bihan, D. and P. van Zijl (2002). "From the diffusion coefficient to the diffusion tensor." NMR in Biomedicine **15**(7-8): 431-434.
- Lee, S.-K., D. I. Kim, et al. (2004). "Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia." NeuroImage **22**(4): 1826-1829.
- Madan, N. and P. E. Grant (2009). "New directions in clinical imaging of cortical dysplasias." Epilepsia **50**: 9-18.
- Makris, N., A. J. Worth, et al. (1997). "Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion-weighted magnetic resonance imaging." Annals of Neurology **42**(6): 951-962.
- Mandelbrot, B. B., C. J. G. Evertsz, et al. (1990). "Exactly self-similar left-sided multifractal measures." Physical Review A **42**(8): 4528-4536.
- Mandelbrot, B. B., B. Kol, et al. (2002). "Angular Gaps in Radial Diffusion-Limited Aggregation: Two Fractal Dimensions and Nontransient Deviations from Linear Self-Similarity." Physical Review Letters **88**(5): 055501.1-055501.4.

- Mark, A. H. and K. J. Derek (2002). "Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review." NMR in Biomedicine **15**(7-8): 570-577.
- Matsuda, K., T. Mihara, et al. (2001). "Neuroradiologic Findings in Focal Cortical Dysplasia: Histologic Correlation with Surgically Resected Specimens." Epilepsia **42**: 29-36.
- Matsumoto, R., T. Okada, et al. (2008). "Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus." Journal of Neurology **255**(11): 1703.
- Matthew, W. (2007). "Neuroprotection in epilepsy." Epilepsia **48**(s8): 66-68.
- Mori, S., K. Oishi, et al. (2009). "White matter atlases based on diffusion tensor imaging." Current Opinion in Neurology **22**(4): 362-369.
- Mori, S., S. Wakana, et al. (2005). MRI Atlas of Human White Matter. San Diego, Elsevier.
- Najm, I., Z. Ying, et al. (2004). "Mechanisms of epileptogenicity in cortical dysplasias." Neurology **62**(6 suppl 3): S9-S13.
- Neuman, C. H. (1974). "Spin echo of spins diffusing in a bounded medium." The Journal of Chemical Physics: 4508-4511.
- Oh, H.-S., M.-C. Lee, et al. (2008). "Pathophysiologic characteristics of balloon cells in cortical dysplasia." Child's Nervous System **24**(2): 175-183.
- Oppenheim, C., D. Ducreux, et al. (2007). "Imagerie en tenseur de diffusion et tractographie de l'encéphale et de la moelle." Journal de Radiologie **88**(3, Part 2): 510-520.
- Pajevic, S. and P. J. Basser (2003). "Parametric and non-parametric statistical analysis of DT-MRI data." Journal of Magnetic Resonance **161**(1): 1-14.
- Palmini, A. and J. C. d. Costa (1998). Seleção de candidatos à cirurgia da epilepsia: a inseparável parceria entre conhecimento e bom senso. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. J. C. d. Costa, A. Palimini, E. M. T. Yacubian and E. A. Cavalheiro. São Paulo, Lemos Editorial. **2**: 1439.
- Palmini, A., I. Najm, et al. (2004). "Terminology and classification of the cortical dysplasias." Neurology **62**(6\_suppl\_3): S2-8.
- Paredes, M. F. and S. C. Baraban (2002). "A Review of Gene Expression Patterns in the Malformed Brain." Molecular Neurobiology **26**(1): 109-116.
- Parker, G. J. M. (2004). "Analysis of MR diffusion weighted images." Br J Radiol **77**(suppl\_2): S176-185.
- Peled, S., H. Gudbjartsson, et al. (1998). "Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts." Brain Research **780**(1): 27-33.
- Pfeuffer, J., U. Flögel, et al. (1998). "Restricted diffusion and exchange of intracellular water: theoretical modelling and diffusion time dependence of 1H NMR measurements on perfused glial cells." NMR in Biomedicine **11**(1): 19-31.
- Pierpaoli, C., P. Jezzard, et al. (1996). "Diffusion tensor MR imaging of the human brain." Radiology **201**(3): 637-648.
- Qian, D., C. W. Robert, et al. (2004). "Clinical applications of diffusion tensor imaging." Journal of Magnetic Resonance Imaging **19**(1): 6-18.
- Rhoton, A. L., Jr. (2002). "The Cavernous Sinus, the Cavernous Venous Plexus, and the Carotid Collar." Neurosurgery **51**(4): S1-375-S1-410.
- Rizzi, M., S. Caccia, et al. (2002). "Limbic Seizures Induce P-Glycoprotein in Rodent Brain: Functional Implications for Pharmacoresistance." J. Neurosci. **22**(14): 5833-5839.
- Rollins, N. (2007). "Clinical applications of diffusion tensor imaging and tractography in children." Pediatric Radiology **37**(8): 769-780.
- Rossi, A., C. Gandolfo, et al. (2010). "New MR sequences (diffusion, perfusion, spectroscopy) in brain tumours." Pediatric Radiology **40**(6): 999-1009.
- Roth, Y., A. Ocherashvili, et al. (2008). "Quantification of water compartmentation in cell suspensions by diffusion-weighted and T2-weighted MRI." Magnetic Resonance Imaging **26**(1): 88-102.

- Ruggiero, G. (1957). *L'Encephalographie Fractionnee*. Paris, Masson et Cie.
- Saint Martin, C., C. Adamsbaum, et al. (1995). "An unusual presentation of focal cortical dysplasia." *AJNR Am J Neuroradiol* **16**(4): 840-842.
- Schinkel, A. H., E. Wagenaar, et al. (1996). "P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs." *The Journal of Clinical Investigation* **97**(11): 2517-2524.
- Schneiderman, J. S., M. S. Buchsbaum, et al. (2009). "Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia." *NeuroImage* **45**(3): 662-671.
- Schwartzman, A., R. F. Dougherty, et al. (2005). "Cross-subject comparison of principal diffusion direction maps." *Magnetic Resonance in Medicine* **53**(6): 1423-31.
- Sena, E. P. d. (2002). *Drogas Antiepilépticas*. Farmacologia. P. silva. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan: 404-410.
- Sinisa, P. and P. Carlo (1999). "Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain." *Magnetic Resonance in Medicine* **42**(3): 526-540.
- Stejskal, E. O. (1965). "Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow." *The Journal of Chemical Physics* **43**(10): 3597-3603.
- Stejskal, E. O. and J. E. Tanner (1965). "Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient." *The Journal of Chemical Physics* **42**(1): 288-292.
- Sukstanskii, A. L. and D. A. Yablonskiy (2002). "Effects of Restricted Diffusion on MR Signal Formation." *Journal of Magnetic Resonance* **157**(1): 92-105.
- Talairach, J., M. David, et al. (1957). *Atlas D'Anatomie Stéréotaxique*. Paris, Masson & Cie Éditeurs.
- Tanner, J. E. and E. O. Stejskal (1968). "Restricted Self-Diffusion of Protons in Colloidal Systems by the Pulsed-Gradient, Spin-Echo Method." *The Journal of Chemical Physics* **49**(4): 1768-1777.
- Tassi, L., N. Colombo, et al. (2002). "Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome." *Brain* **125**(8): 1719-1732.
- Taylor, D. C., M. A. Falconer, et al. (1971). "Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **34**(4): 369-387.
- Turner, R., D. Le Bihan, et al. (1990). "Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion." *Radiology* **177**(2): 407-414.
- Westin, C. F., S. E. Maier, et al. (2002). "Processing and visualization for diffusion tensor MRI." *Medical Image Analysis* **6**(2): 93-108.
- Widjaja, E., S. Blaser, et al. (2007). "Evaluation of Subcortical White Matter and Deep White Matter Tracts in Malformations of Cortical Development." *Epilepsia* **48**(8): 1460-1469.
- Wiegell, M. R., H. B. W. Larsson, et al. (2000). "Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging1." *Radiology* **217**(3): 897-903.
- Wong, M. (2005). "Advances in the Pathophysiology of Developmental Epilepsies." *Seminars in Pediatric Neurology* **12**(2): 72-87.
- Yanaka, K., S. Shirai, et al. (1995). "Clinical Application of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging to Intracranial Disorders." *Neurologia medico-chirurgica* **35**(9): 648-654.
- Yu, J.-T. and L. Tan (2008). "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates parenchymal pathophysiological changes in epilepsy." *Brain Research Reviews* **59**(1): 34-41.

## GLOSSÁRIO

### A

**Anisotropia** – é a propriedade de a difusão *in vivo* ocorrer de modo direcionado.

### D

**Difusão** – difusão, ou movimento Browniano, é um processo passivo, que ocorre a temperatura ambiente, no qual as moléculas transladam entre os diferentes tecidos, em direções aleatórias.

**Dissecção Virtual** – termo que designa o detalhamento anatômico a partir de técnicas neuroradiológicas que não exigem a abordagem cirúrgica para avaliar órgãos ou sistemas.

### S

***status epilepticus*** – quando a convulsão persiste por um período suficientemente longo de tempo ou é repetida com frequência suficiente para produzir uma condição epiléptica fixa ou duradoura.

### T

**Tensor de Difusão** – é uma representação usual da anisotropia e permite definir a orientação dominante da difusão num segmento tecidual definido (Parker 2004).

**Tracto** – conjunto de fibras neuronais com projeção contígua.

**Tractografia** – representação pictórica dos feixes nervosos com uso de tensor de difusão, em ressonância magnética nuclear. Pode ser representada em cores – cuja variação permite representar as diferentes direções em que se projetam as fibras –, ou pode ser representada em tons de gris.

## APÊNDICE A – Instrumento de pesquisa. Questionário.

Título da Pesquisa: Avaliação das conexões intra-corticais e limites estruturais da Displasia Cortical tipo Taylor em pacientes com epilepsia refratária

Pesquisadores:  
Daison Nelson Ferreira Dias, Mestrando.  
Dr. PhD. Jaderson Costa da Costa, Orientador.

Número do questionário: \_\_\_\_\_

1. Sexo: 1. ( ) Masculino 2. ( ) Feminino
2. Idade (meses): \_\_\_\_\_
3. Cor (auto-declarada): 1. ( ) Branca 2. ( ) Negra 3. ( ) Parda 4. ( ) Amarela
4. Anos de estudo \_\_\_\_\_
5. Profissão \_\_\_\_\_
6. Trabalha: 1. Não ( ) 2. Sim ( )
7. Se sim, há quanto tempo (meses): \_\_\_\_\_
8. Crise convulsiva: 1. Não ( ) 2. Sim ( )
9. Se sim, idade de início das crises convulsivas: \_\_\_\_\_
10. Frequência de crises (Escala de Engel, Anexo A): \_\_\_\_\_
11. Idade do diagnóstico de epilepsia: \_\_\_\_\_
12. Diagnóstico de DCFT à ressonância magnética: 1. Não ( ) 2. Sim ( )
13. Faz tratamento com neurologista 1. Não ( ) 2. Sim ( )
14. Se sim, há quanto tempo (meses): \_\_\_\_\_
15. Cirurgia prévia 1. Não ( ) 2. Sim ( )
16. Se sim, idade no transoperatório (meses): \_\_\_\_\_
17. Intervalo entre o início do quadro epiléptico e a cirurgia: \_\_\_\_\_
18. Intervalo entre o início do quadro epiléptico e a tractografia: \_\_\_\_\_
19. Uso de medicações anti-epilépticas: 1. Não ( ) 2. Sim ( )
20. Se sim, quais:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
21. Monoterapia anticonvulsivante: 1. Não ( ) 2. Sim ( )
22. Se sim, qual o remédio:  
\_\_\_\_\_
23. Idade de início das medicações para controle das crises (meses): \_\_\_\_\_
24. História prévia de doença cerebrovascular 1. Não ( ) 2. Sim ( )
25. Aterosclerose 1. Não ( ) 2. Sim ( )
26. Dissecção carotídea 1. Não ( ) 2. Sim ( )
27. Fistula arteriovenosa 1. Não ( ) 2. Sim ( )
28. Malformação arteriovenosa 1. Não ( ) 2. Sim ( )
29. Cavernoma 1. Não ( ) 2. Sim ( )
30. Angioma 1. Não ( ) 2. Sim ( )
31. Hemangioma 1. Não ( ) 2. Sim ( )
32. Hamartoma 1. Não ( ) 2. Sim ( )

33. História prévia de hemorragia subaracnóide 1. Não ( ) 2. Sim ( )
34. História prévia de coagulopatias 1. Não ( ) 2. Sim ( )
35. História prévia de fístula liquórica 1. Não ( ) 2. Sim ( )
36. História prévia de fístula dural 1. Não ( ) 2. Sim ( )
37. História prévia de síndrome neurocutâneas 1. Não ( ) 2. Sim ( )
38. História prévia de tumor do SNC 1. Não ( ) 2. Sim ( )
39. História prévia de tumor em outro órgão ou sistema 1. Não ( ) 2. Sim ( )
40. História prévia de epilepsia na família 1. Não ( ) 2. Sim ( )
41. Se sim, em que grau?
1. Pai ( ) 2. Mãe ( ) 3. Irmão(a) ( ) 4. Avô(ó) 5. Outro ( ) \_\_\_\_\_
42. Intercorrências na gestação 1. Não ( ) 2. Sim ( )
43. Se sim, qual? \_\_\_\_\_
44. Intercorrências no parto? 1. Não ( ) 2. Sim ( )
45. Se sim, qual? \_\_\_\_\_
46. Diabetes melitus? 1. Não ( ) 2. DM1 ( ) 3. DM2 ( )
47. Dislipidemia? 1. Não ( ) 2. Sim ( )
48. HAS? 1. Não ( ) 2. Sim ( )

## **APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Em atendimento às diretrizes e normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Pesquisa: **Avaliação das conexões intra-corticais e limites estruturais da Displasia Cortical tipo Taylor em pacientes com epilepsia refratária**

#### **I. A justificativa e o objetivo da pesquisa**

Você tem uma doença que a medicina chama de Displasia Cortical. Isso significa que aconteceu uma malformação em parte do seu cérebro. Quando se faz os exames para diagnosticar essa doença, um dos testes realizados é a ressonância magnética. O objetivo desse trabalho é utilizar um novo programa para avaliar as imagens da ressonância magnética para identificar melhor as alterações que existem no seu cérebro.

#### **II. Procedimentos a serem utilizados**

Para realizar esse trabalho, vamos fazer uma série de perguntas para avaliar a sua história clínica, acompanhadas do seu exame físico. Além disso, vamos realizar um exame que mostra como está ocorrendo a atividade elétrica do seu cérebro, chamado eletroencefalografia, e um exame que mostra indiretamente a anatomia do seu cérebro que se chama ressonância magnética.

#### **III. Os desconfortos ou riscos esperados**

A seqüência de entrevistas e de exames pode ser cansativa para você. Existe um risco de alergia ao contraste utilizado nos exames de ressonância magnética. Todos esses exames, porém, são realizados de forma rotineira, com segurança, em nosso serviço.

#### **IV. Os benefícios que se pode obter**

Os benefícios esperados com base nos estudos médicos já realizados estão relacionados ao melhor entendimento as alterações provocadas com a malformação. Isso aumentará os dados disponíveis aos médicos para que eles possam entender melhor o que acontece nessa doença e, assim, estabelecer tratamentos mais efetivos.

#### **V. Os procedimentos alternativos que possam ser vantajosos**

Essa doença pode ser investigada com ressonância magnética convencional, aliada aos estudos de eletroencefalograma, exame físico e história prévia.

#### **VI. Garantia de resposta a qualquer pergunta**

Você tem a garantia de que os autores estarão a sua disposição, em qualquer etapa deste estudo, para lhe esclarecer sobre todos os pontos nos quais você tiver dúvidas.

#### **VII. Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si**

Você pode abandonar a pesquisa, em qualquer momento, sem que isso prejudique você ou o seu tratamento.

#### **VIII. Garantia de privacidade**

Você tem a garantia dos pesquisadores envolvidos neste estudo de que todos os dados obtidos com a sua investigação não serão publicados com o seu nome.

**IX. Compromisso com informação atualizada do estudo**

As informações utilizadas para compor este estudo consideram a literatura mais atualizada em medicina e ciências da saúde.

**X. Disponibilidade de tratamento médico e indenização em casos de danos**

Caso você sofra qualquer dano será garantido o tratamento médico, bem como, a indenização pertinente.

**XI. Garantia de que custos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa**

Você não terá de pagar pelos exames e pelas avaliações realizadas nesta pesquisa. Todos os custos desta pesquisa serão cobertos pelo orçamento do estudo.

Eu, \_\_\_\_\_ (paciente ou responsável) fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. O Dr. Daison Nelson Ferreira Dias certificou-me de que todos os dados desta pesquisa referentes à minha doença serão confidenciais, bem como o meu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa. Além disso, fui informado que caso existirem danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar o Dr. Daison Nelson Ferreira Dias no telefone 51-85113345. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. Jaderson Costa da Costa e, também, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS 51-33203345.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	____/____/____
Assinatura do paciente	Nome	Data
_____	_____	____/____/____
Assinatura do pesquisador	Nome	Data

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_ (nome do paciente) em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (data) pelo \_\_\_\_\_ (nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

_____	_____	____/____/____
Assinatura de testemunha	Nome	Data



**ANEXO A – Escala de frequencia de crises, Engel e colaboradores.**

---

Escala de frequencia de crises	
<b>0</b>	Sem crises, sem medicação antiepiléptica
<b>1</b>	Sem crises, ainda não foi retirada a medicação antiepiléptica
<b>2</b>	Sem crises, necessitando de medicação antiepiléptica
<b>3</b>	Com crises parciais simples ( <i>não incapacitantes</i> )
<b>4</b>	Com crises noturnas, exclusivamente
<b>5</b>	1 a 3 crises por ano
<b>6</b>	4 a 11 crises por ano
<b>7</b>	1 a 3 crises por mês
<b>8</b>	1 a 6 crises por semana
<b>9</b>	1 a 3 crises por dia
<b>10</b>	4 a 10 crises por dia
<b>11</b>	Mais de 10 crises por dia, mas não sendo <i>status epilepticus</i>
<b>12</b>	<i>Status epilepticus</i> , se não for mantido em coma barbitúrico

---

Adaptado de Costa, JC(Costa 2002).

## ANEXO B – Aprovação do Comitê Científico da Pós-Graduação em Neurociências



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 395/09-PG

Porto Alegre, 29 de setembro de 2009.

Ao Pós-Graduando  
Daíson Nelson Ferreira Dias  
N/Faculdade

Prezado Pós-Graduando:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada **“Avaliação das conexões intra-corticais e limites estruturais da Displasia Cortical tipo Taylor em pacientes com epilepsia refratária”** foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,

  
**Profa. Dr. Magda Lahorgue Nunes**  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

PUCRS

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000  
Porto Alegre – RS – Brasil  
Fone: (51) 3320-3318 – Fax (51) 3320-3316  
E-mail: medicina-pg@pucrs.br  
www.pucrs.br/famed/pos

**ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1502/09

Porto Alegre, 06 de novembro de 2009.

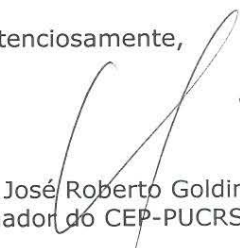
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04843 intitulado **"Avaliação das conexões intra-corticais e limites estruturais da Displasia Cortical tipo Taylor em pacientes com epilepsia refratária"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.  
Prof. Jaderson Costa da Costa  
Nesta Universidade

**PUCRS**

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

**ANEXO D – Artigo Submetido****Title Page**

Connected or disrupted: how is the microenvironment in Taylor Type  
Dysplasia on Diffusion Tensor Image and Tractography?

Running title:

Connections in Cortical Dysplasia

Authors

Daison Nelson Ferreira Dias  
André Luís Fernandes Palmini  
Ana Maria Marques da Silva  
Jaderson Costa da Costa

Corresponding author

Jaderson Costa da Costa  
Av Ipiranga, 6690, Prédio 60, 2º andar  
Cep.: 90610-000  
Porto Alegre, RS, Brasil  
Print mail address: [jcc@pucri.br](mailto:jcc@pucri.br)  
Telephone: 51 33203250  
Fax numbers: 51 33203312

## Summary

The focal cortical dysplasia commonly presents medically refractory epilepsy and predisposes patients to surgical treatment in order to achieve seizure control. For a half century, the basic research has advanced in magnetic field gradients to assess the fractional anisotropy and the restricted diffusion in experimental models. Nowadays, this knowledge is available for clinical practice. A cross-sectional controlled study with eight epileptic patients – four with focal cortical dysplasia and four without structural abnormalities – from Epilepsy Surgery Program of the Hospital São Lucas at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul was delineated to evaluate the intra-cortical changes and the structural limits of Taylor-type focal cortical dysplasia with the use of diffusion tensor and tractography in patients referred for surgical treatment of epilepsy. The Medical Review Ethics Committee at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul and Scientific Board of Postgraduate Program in Neuroscience approved this study, and patients signed an informed consent form. MRI protocol was performed. First, the comparison between groups was made in the thalamus level at the axial plane. The mean and standard deviation away from this plane of the line that passes through the anterior commissure and posterior commissure (AC-PC) were  $10.94 \pm 3.08$  mm, respectively. Second, a comparison was done with the dysplastic focus. When comparing the FA values in perilesional areas situated up to 3 mm of the edge, considered for the dysplasia to the opposite hemisphere in the same individual and the homologous area in the hemisphere corresponding in the control group, significant difference,  $p$  equal to 0.04 and 0.02, respectively, were found. This suggests that the dysplasia area promotes a recruitment of fibers around the lesion, making the diffusion more anisotropic. The use of statistical technique discriminative Wilks' lambda distribution showed the T2 value with power to identify patients as belonging to the group dysplastic or control, when measured at the level of the posterior limb of right internal capsule ( $p=0.023$ ). The ADC and FA of patients white matter with dysplasia results is shown. The authors present a didactic scheme on fasciculi and fiber projection and the characteristics of focal cortical dysplasia in this sample.

Keywords: epilepsy, focal cortical dysplasia of Taylor, diffusion tensor imaging, cerebral cortex, anisotropy.

## Introduction

The focal cortical dysplasia (FCD) (Taylor, Falconer et al. 1971) commonly presents medically refractory epilepsy (Berg, Vickrey et al. 2006) and predispose patients to surgical treatment (Palmini and Costa 1998) in order to achieve seizure control. Over the past 60 years (Hahn 1950), basic research has developed a spin echoes (Hahn 1950; Neuman 1974) in magnetic field gradients to assess the anisotropy and restricted diffusion in experimental models translocated to the clinic (Le Bihan, Breton et al. 1986) and developed techniques to grayscale (Zhi-Pei and Lauterbur 1994) has been replaced for color maps with oriented anisotropy (Sinisa and Carlo 1999).

The FCD has been widely studied (Palmini, Najm et al. 2004; Barkovich, A et al. 2005; Madan and Grant 2009) and has well-defined diagnosis (Palmini, Najm et al. 2004) tests with clinical examination, EEG and MRI imaging, based on what is known about the pattern of changes in T1, T2, FLAIR and diffusion. The correlation with pathology (Rugg-Gunn, Eriksson et al. 2002) and with the image (Madan and Grant 2009).

Eventually, the FCD are so subtle that are not recognized by standard radiological analysis (Besson, Andermann et al. 2008). Thus, this study was designed to answer whether there are changes in the micro-anatomy tracts of the white matter and in gray matter of patients with focal cortical dysplasia of Taylor compared to a control group using the apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy and tractography?

## Materials and Methods

### Study population

A cross-sectional controlled study with patients from Epilepsy Surgery Program of the Hospital São Lucas at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul was delineated to evaluate the intra-cortical changes and the structural limits of Taylor-type focal cortical dysplasia with the use of diffusion tensor and tractography in patients referred for surgical treatment of epilepsy.

The patients were referred to the Neurology Department between November 2009 and December 2010. The selection criteria included: (a) dysplastic and refractory epileptic patients to the dysplastic group; (b) refractory epileptic patients without dysplasia in the control group; (c) no age limit or restriction by gender; (d) absence of CNS tumors and neurovascular tumors; (e) absence of prior brain surgery. Eligible patients should be signatories to the expiry of consent. Exclusion criteria were (a) patients on mechanical ventilation, (b) patients with the need for emergency surgical treatment for seizure control, (c) ischemic stroke or acute hemorrhagic, (d) neurovascular diseases. MRI contraindications or claustrophobia. All participants signed an informed consent form. The Medical Review Ethics Committee at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul and Scientific Board of Postgraduate Program in Neuroscience approved the study.

Ten patients with medically refractory epilepsy were evaluated for this study: four with focal cortical dysplasia, four without structural abnormalities and two patients were excluded because they had no lesions on MRI that were consistent with findings in focal cortical dysplasia (one patient had periventricular atrophy consequent to perinatal hypoxic-ischemic lesion and one had cerebellar hypoplasia)..

Patients from both groups (with or without focal cortical dysplasia) were investigated twice: first answered a questionnaire and underwent a clinical examination; then underwent magnetic resonance image. The diagnosis of dysplasia on neuroimaging was done by higher cortical thickening with loss of demarcation of the junction between white and gray matter, with white matter hypodensity on 3D volumetric T1-weighted, and subcortical white matter hyperintensity on T2. The examinations were performed without

the use of intravenous anesthetics and without the use of paramagnetic element to avoid any influence on the evaluation of apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy.

### **Magnetic resonance imaging techniques**

The images were obtained using GE 1,5 T Signa Excite<sup>®</sup> HD, Milwaukee, Wisconsin, USA, 8-channel neurovascular coil. The diffusion tensor protocol used the following parameters: TR = 4500 ms, TE = 88 ms; image matrix of 128 x 128 pixels; FOV = 24 mm x 24 mm; slices thickness of 3 mm; NEX = 4. The DTI pulse sequence consisted of six directions in 2D, with  $b = 0$  and 700 s/mm<sup>2</sup>. The bandwidth was between 62,5 – 250,0 kHz and the tilt angle between 0 – 180°. The T2-weighted reference image was acquired using the EPI protocol. FLAIR in the axial plane was configured with TR = 11.000 ms, TE = 110 ms, FOV = 22 mm, image matrix of 320 x 192 pixels, slices thickness of 5 mm, with 2,2 mm interval and inversion time of 2400 ms. The anatomical reference sequence was 3D volumetric T1-weighted, Spoiled Gradient Recalled (SPGR), axial plane, with TR = 12.2 ms, TE = 4.2 – 14.0 ms, FOV = 24 mm, matrix of 320 x 320 pixels, slices thickness of 1.1 mm, 25mm band thickness, 156 slices for slab, frequency direction AP. The image processing was preceded by the correction of EPI imperfections, with software 4.5.3 running in the Advantage Worstation GE (ADW), version 4.4.

### **Statistical analysis**

The baseline characteristics were presented as mean standard deviation (SD) and, for the non-Gaussian distributed parameters, the median and interquartile ranges were calculated.

We performed interhemispheric ROI analysis between FCD's area and the contralateral area. Second, we performed interhemispheric ROI analysis between FCD's perilesional area and the contralateral area. The DTI parameters were fractional anisotropy (FA) and apparent coefficient diffusion (ADC).

Third, for the regions-of-interest analyses, we computed (SPSS statistical software, version 18.0) regression coefficients of the mean FA, mean ADC of the seven regions-of-interest in white matter in thalamus level (anterior limb of the internal capsule, external capsule, posterior limbo of the internal capsule, genu of the corpus callosum, splenium of



the corpus callosum, forceps major and forceps minor). Fourth, discriminant analysis was performed with Wilks' lambda distribution.

## Results

The average age for onset of seizures was lower in the control group but the dysplastic group has patients whose seizures began earlier. The diagnosis of epilepsy was defined earlier in the control group. One male patient from control group and a female patients from dysplastic group had seizure minutes before the resonance.

Table 1. Characteristics of study population.

<b>Characteristics</b>	<b><i>n</i> = 8</b>
<b>Demographic and clinical characteristics</b>	
Age	16,2 (12,1) <sup>b</sup>
Female	4,0 (50,0) <sup>c</sup>
White	6,0 (75,0) <sup>c</sup>
Schooling	10,0 (9,0) <sup>b</sup>
Engel	8,5 (1,0) <sup>a</sup>
Start seizures (years)	1,7 (2,6) <sup>b</sup>
Patient with family history of epilepsy	5,0 (62,5) <sup>c</sup>
<b>Pharmacological characteristics</b>	
<b>Drugs associations</b>	
Carbamazepine	4 (50,0) <sup>c</sup>
Clobazam	6 (75,0) <sup>c</sup>
Divalproex sodium	1 (12,5) <sup>c</sup>
Phenytoin	2 (25,0) <sup>c</sup>
Phenobarbital	1 (12,5) <sup>c</sup>
Lamotrigine	1 (12,5) <sup>c</sup>
Methylphenidate	1 (12,5) <sup>c</sup>
Oxcarbazepine	1 (12,5) <sup>c</sup>
Sodium Valproate	3 (37,5) <sup>c</sup>
Topiramate	1 (12,5) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Mean (SD)

<sup>b</sup> Median (interquartile range)

<sup>c</sup> Number of patient (%)

The patients had no comorbidities such as dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension, central nervous system tumor or neurovascular diseases. The use of medications, therefore, restricted to the treatment of epilepsy.

All patients were in polytherapy. Carbamazepine associated with clobazam were the most commonly used drugs for seizure control (table 1). The electroencephalography changes were superimposed on the topography of the cortical dysplasia in all cases and displayed a pattern usually seen in focal cortical dysplasia. The most prevalent type of seizure was partial with secondary generalization.

### **Magnetic Resonance Imaging**

The comparison between groups was made to the thalamus level in the axial plane. The mean and standard deviation away from this plane the line that passes through the anterior commissure and posterior commissure (AC-PC) were  $10.94 \pm 3.08$  mm, respectively. There was no statistically significant difference in the comparison of FA and ADC between the groups. This suggests that groups did not show differences in FA and ADC large enough to be demonstrated with a small sample size, when measured in anatomical regions which do not coincide with the dysplastic focus. However, when comparing FA values in perilesional areas situated up to 3 mm of the edge considered for the dysplasia to the opposite hemisphere in the same individual, and the homologous area in the hemisphere corresponding in the control group, significant difference,  $p$  equal to 0.04 and 0.02, respectively, were found. Lee and colleagues found lower FA value for the perilesional area when compared with the contralateral hemisphere in the same patient (Lee, Kim et al. 2004). However, with our data we speculate that the dysplastic area promotes a recruitment of fibers around the lesion, making the diffusion more anisotropic.

Tabela 2. FA and ADC values for the dysplastic group.

<b>White matter a 10,94 ± 3,08 mm de CA-CP</b>	<b>FA Mean +/- SD</b>	<b>ADC (e<sup>-10</sup> mm<sup>2</sup>/s) Mean +/- SD</b>
Anterior limb of the left internal capsule	0,458 ± 0,131	6,860 ± 0,710
Anterior limb of the right internal capsule	0,534 ± 0,136	7,272 ± 0,370
Left external capsule	0,372 ± 0,121	7,617 ± 0,547
Right external capsule	0,342 ± 0,071	7,942 ± 0,140
Posterior limb of the left internal capsule	0,717 ± 0,039	6,500 ± 0,334
Posterior limb of the right internal capsule	0,624 ± 0,043	6,617 ± 0,082
Genu of the left corpus callosum	0,569 ± 0,129	7,987 ± 1,468
Genu of the right corpus callosum	0,534 ± 0,039	8,712 ± 1,376
Splenum of the left corpus callosum	0,696 ± 0,084	6,992 ± 0,418
Splenum of the right corpus callosum	0,736 ± 0,056	7,285 ± 0,605
Left forceps major	0,483 ± 0,068	7,657 ± 0,652
Right forceps major	0,486 ± 0,037	8,052 ± 0,503
Left forceps minor	0,423 ± 0,163	8,135 ± 0,466
Right forceps minor	0,436 ± 0,076	8,092 ± 0,644

The use of statistical technique discriminative Wilks' lambda distribution showed the T2 value has the power to identify patients as belonging to the group dysplastic or control, when measured at the level of the posterior limb of right internal capsule ( $p=0,023$ ). Table 2 shows the ADC and FA of the white matter of patients with dysplasia.

The reconstruction of FA maps of white matter showed diffuse loss of signal over the fasciculi. This can be correlated to different densities along the axon giving an idea of dynamic content that flows in both directions (body-axon, axon-body). FA maps leaves more obvious the changes in white matter when compared with conventional T1 and T2 sequences. With slice thickness 3 mm, in one section plane, it can represent segments fibers belonging to different fasciculi. As shown in Table 2, the anisotropy values vary along the white matter, with modifications inside and among different fasciculi.

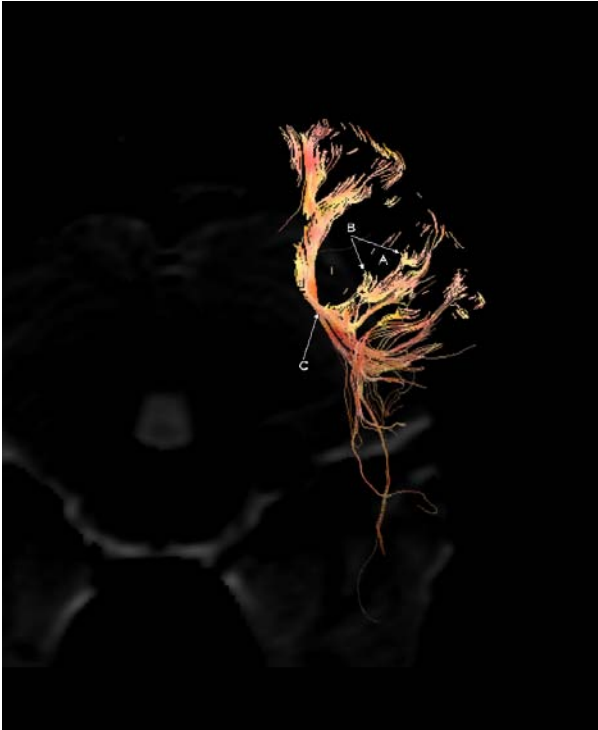


Figure 1. Tractography of the dysplastic region. Male, 17 years old. Left occipital region. In A, the fibers that course through the dysplastic region are interrupted. In B, the fibers have “thorn like extremities”. In C, shows the fibers of the fronto-occipital fasciculus. Electroencephalography: intense multifocal epileptogenic activity. Clinical findings: he have seizures during sleep with myoclonus of upper and lower limbs and right hemifacial.

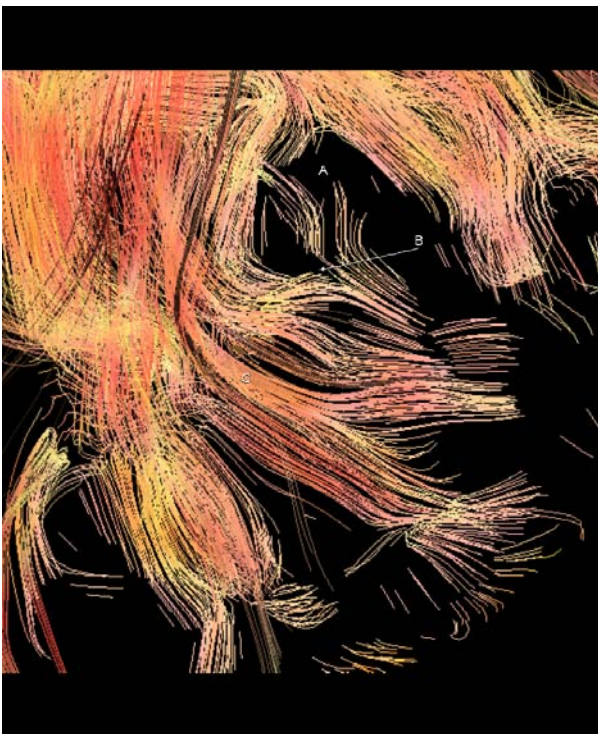


Figure 2. Tractography of the dysplastic region. Female, 11 years old. Left occipital region. In A, the lack of representation of the fibers following the circumvolution of the gyrus. In B, the fibers have “thorn like extremities” and are oriented to dysplastic area. In C, the projection of the fibers of the superior longitudinal fasciculus to the occipital cortex. Electroencephalography: left temporal focus. Clinical findings: she knows she'll have a crisis. She became dysarthric and pale and then she slowly falls and makes tonic-clonic movements with the left side of the body.

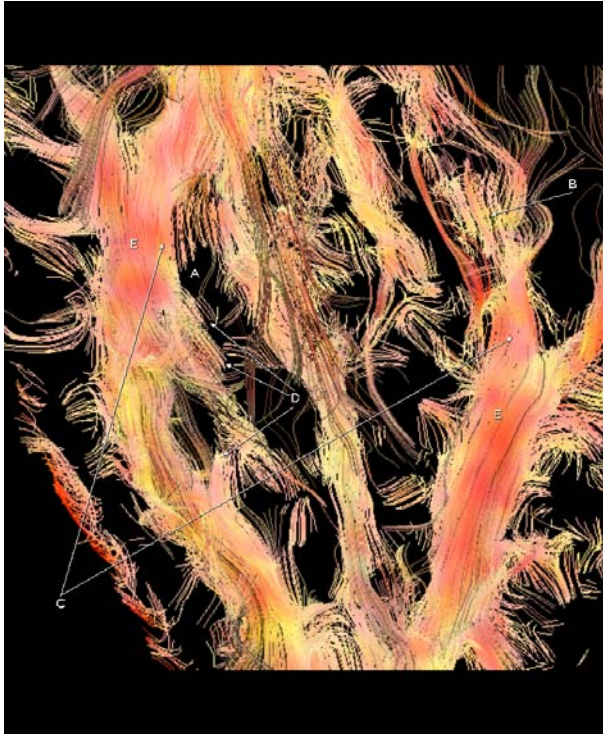


Figure 3. Tractography of the dysplastic region. Female, 24 years old. Right temporo-occipital region. In A, the area without representation of fiber. In B, interruption of the fibers of fronto-occipital fasciculus. In C, the fibers of inferior fronto-occipital fasciculus (medial) and inferior longitudinal fasciculus (lateral) are removed. In D the fibers have “thorn like extremities” and are oriented to dysplastic area. In E, the fibers of the inferior fronto-occipital fasciculus. Electroencephalography: right temporal discharges. Clinical findings: dizziness, headache, gaze, facial myoclonus, oral automatisms, incoherent speech, request for water, loss of consciousness.



Figure 4. Tractography of the dysplastic region. Male, 54 years old. Left parietal region. In A, the central sulcus. In B, the fibers have “thorn like extremities” and are oriented to dysplastic area. In C, the fibers of the superior longitudinal fasciculus on the left. Electroencephalography: left parietal discharges. Clinical findings: partial seizures with episodes of frequent loss of consciousness and falls to the ground.

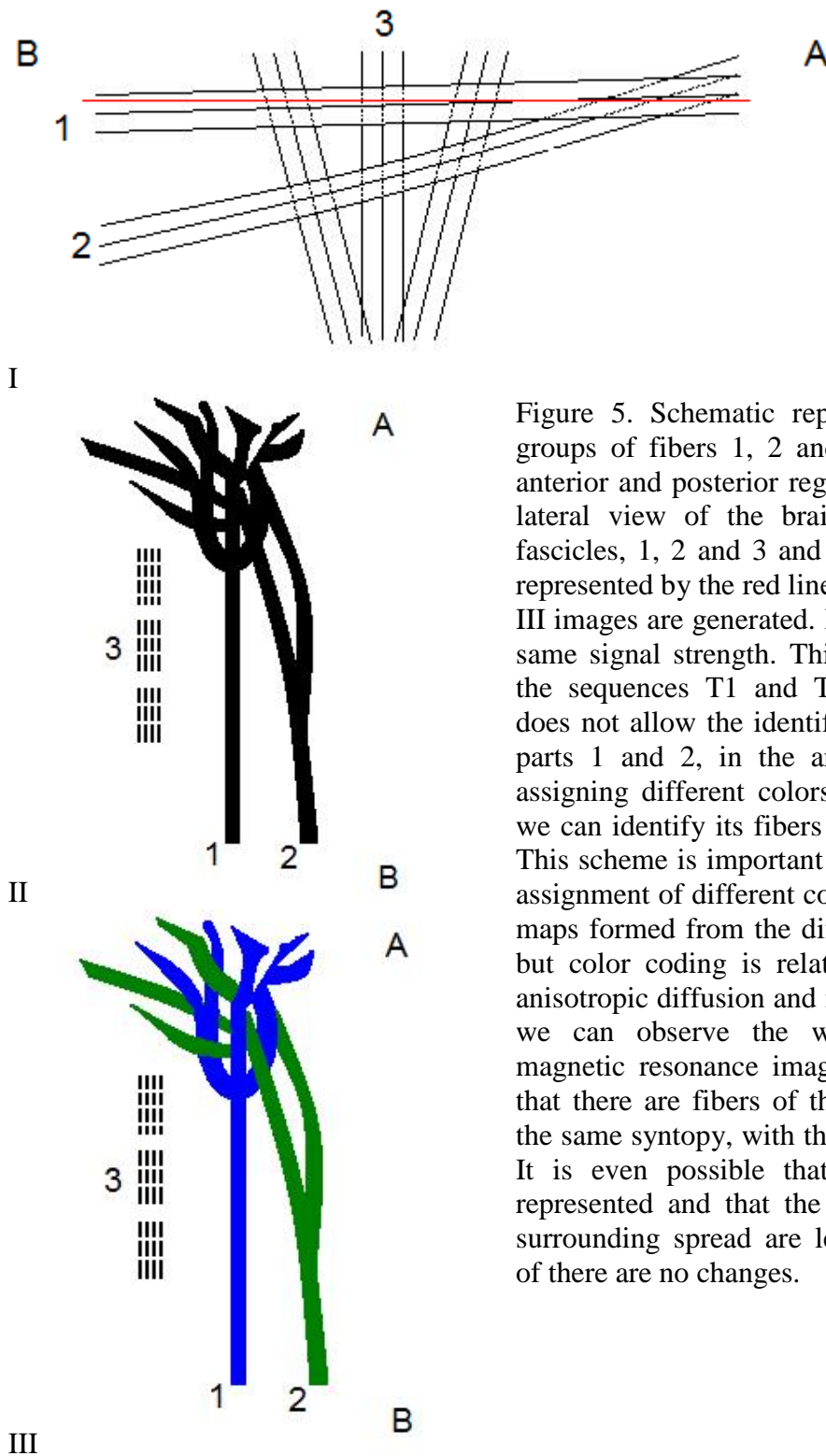


Figure 5. Schematic representation with three groups of fibers 1, 2 and 3. A and B, are the anterior and posterior regions, respectively. In I, lateral view of the brain using three distinct fascicles, 1, 2 and 3 and an axial cutting plane, represented by the red line, from which the II and III images are generated. In II, all fibers have the same signal strength. This occurs, for example, the sequences T1 and T2. This representation does not allow the identification of the different parts 1 and 2, in the anterior (A). In III, by assigning different colors to fascículos 1 and 2, we can identify its fibers in the anterior portion. This scheme is important for two reasons: 1) the assignment of different colors occurs in the color maps formed from the diffusion tensor imaging, but color coding is related to the direction of anisotropic diffusion and not to the fasciculus; 2) we can observe the white matter on axial magnetic resonance imaging and keep in mind that there are fibers of the different fasciculi in the same syntopy, with the same signal intensity. It is even possible that some fibers are not represented and that the fibers of the fasciculi surrounding spread are leading to misdiagnosis of there are no changes.

## Discussion

We used a protocol that prioritized the resolution and small thickness to image acquisition. The smallest slice thickness available in a functional magnetic resonance imaging for clinical 1.5 T equipments is around 3 mm. The cross-sectional areas of the axon are measured in  $\mu\text{m}^2$  (Nonaka, Goto et al. 2008). Thus, it is possible that some fibers are not identified using mm resolution.

The gradient pulse sequences for evaluation of restricted diffusion and anisotropy in experimental models was tested even before the clinical use of magnetic resonance by Stejskal (Stejskal 1965; Stejskal and Tanner 1965). In the same article, however, the author draws attention to the limitations that presents the proposed model with integral and derivative functions and he evaluated the behavior of diffusion in isotropic and laminar medias when he just changes the direction of the gradient field (Stejskal 1965). Then Tanner e Stejskal used the gradient pulse to assess the restriction of diffusion in colloidal systems and test the ability to use the spin-echo sequence to determine the restriction of diffusion in isotropic systems that would, under normal conditions or those with a flow laminar (Stejskal 1965; Tanner and Stejskal 1968).

The translation of this knowledge to clinical application to the nervous system was envisioned by Le Bihan whose group has developed a magnetic resonance method in which decoding the influence of spin-echo sequence on systems with incoherent motion, directing the intra-voxel proton with a field of 0.5T (Le Bihan, Breton et al. 1986). For the preliminary study, Le Bihan and colleagues evaluated the technique by comparing the results of the evaluation of normal brain tissue and four cases of brain tumors (low grade astrocytomas, cystic astrocytoma with obstructive hydrocephalus and two metastases), correlating the presence of restricted diffusion to size and cellular content. It is this work that Le Bihan and colleagues present us with the concept of apparent diffusion coefficient *in vivo*. There was a need for more a decade, however, that they develop a proposal to solve the problem of dependence on the direction to make the image acquisition: the diffusion tensor (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996; Sinisa and Carlo 1999). Diffusion in biological tissues is affected by the characteristics of the compartment in which they reside and the exchanges between these compartments (Roth, Ocherashvilli et al. 2008). Interruption or absence of representation of the fibers means that there is no anisotropic diffusion in the

studied segment. In the case of cortical dysplasia, the correlation of the reconstructed image with tractography was demonstrated by examining a fragment of dysplastic cortex after surgical removed (Madan and Grant 2009). However, there is no description on the pattern of representation tractography in dysplastic focus. This data is an original contribution of our study (figures 1, 2, 3 e 4).

A differential diagnosis of cortical dysplasia on magnetic resonance imaging is the low-grade neoplasm, and thereby, learn about the different patterns of representation of dysplasia, as shown by our study, we optimize the preoperative evaluation. The infiltration and edema (Jellison, Field et al. 2004) are associated with patterns of various tumors and were not represented among the fibers of the patients in the dysplastic tractography.

The evaluation based on anisotropy can reveal changes that are not perceived in the anatomical study plane with the conventional resonance (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996; Le Bihan and van Zijl 2002). Figure 5 shows a schematic representation that discusses this idea.

The physical principle related to anisotropic diffusion is not adequately represented in the statistical scale that we use today (Schwartzman, Dougherty et al. 2005). This topic has been explored by the Basser group. They showed a Gaussian distribution for the ADC, but in particular the existence of an intra-voxel diffusion which is not represented by the statistical techniques available (Pajevic and Basser 2003; Koay, Chang et al. 2006; Koay, Chang et al. 2006). We need a model that can mathematically represent the eigenvector (Schwartzman, Dougherty et al. 2005) and not just a vector as the assumption in the representation by matrices (Schwartzman, Dougherty et al. 2005). Our data confirm these findings because the differences between the anisotropies of dysplastic focus and control groups were not represented by the average values of ADC and FA. However, the difference was discreetly represented by T2 at the posterior limb of internal capsule. It is noteworthy that the posterior limb of internal capsule is formed by fibers of corticopontino tract, corticospinal tract and superior and posterior thalamic radiations (Catani, Howard et al. 2002; Jellison, Field et al. 2004; Mori, Wakana et al. 2005), ordinarily, whose projections reach the temporal and occipital lobes, regions most affected by dysplasia in the patients of our study.



Although we discuss the presence of cytotoxic and vasogenic edema in the post-ictal not observed this type of change in the sequences T1, T2 or DWI (Yu and Tan 2008). In addition, all examinations were done without the injection of paramagnetic element so that it is excluded the possibility of signal interference by leakage of gadolinium. Our study showed a pattern of distribution of dysplastic fibers was characterized by gaps in the topography of the affected tract or fasciculus; change of dysplastic tracts: by interruption of their extremities, by deviation from the path and by projection of the fibers within the lesion; the fascicule with longer fibers bypass the dysplastic region; fiber recruitment for the dysplastic focus; loss of parallel fibers that characterizes the issue; the fibers have “thorn like extremities” and are oriented to dysplastic area; fiber projections to the center of the dysplastic area, absence of edema and infiltration between the fibers and, absence of restricted anisotropy. Abnormalities on tractographic representations, on the maps of ADC, FA and Colors, were present in all individuals dysplastic. Thus, we can use these data to increase understanding of the topographical limits focal cortical dysplasia. Our findings suggest that there are changes in the micro-anatomy tracts of the white matter of patients with focal cortical dysplasia compared to a control group when considering the apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy and tractography. Further studies are needed to rule out the null hypothesis in assessing the differences between the cortex dysplastic and cortex contralateral.

## **Acknowledgments**

We thank to Prof. Sérgio Fernando Raupp for the critical review of the manuscript.

This work was supported by grants from the Brazilian Agencies: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) and SERPAL Clínica de Diagnóstico de Porto Alegre.

D.N.F. Dias was a recipient of a Master's scholarship from CAPES.

J.C. da Costa is researcher of the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq)

## Bibliographic references

- Adolf, P., V. S. Edith, et al. (2000). "In Vivo Detection and Functional Correlates of White Matter Microstructural Disruption in Chronic Alcoholism." Alcoholism: Clinical and Experimental Research **24**(8): 1214-1221.
- Adolf, P., V. S. Edith, et al. (2000). "Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging." Magnetic Resonance in Medicine **44**(2): 259-268.
- Barkovich, J. A., et al. (2005). "A developmental and genetic classification for malformations of cortical development." Neurology **65**: 1873-1887.
- Barkovich, A. J. (2000). "Morphologic Characteristics of Subcortical Heterotopia: MR Imaging Study." AJNR Am J Neuroradiol **21**(2): 290-295.
- Basile, A. C. and R. P. Basile (2002). Medicamentos neuropsiquiátricos e suas interações. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. S. Oga, A. C. Basile and M. F. Carvalho. São Paulo, Atheneu Editora: 49-121.
- Bayer, S. A. and J. Altman (2004). The Human Brain During the Third Trimester. Boca Raton, CRC Press.
- Berg, A. T., B. G. Vickrey, et al. (2006). "How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation." Annals of Neurology **60**(1): 73-79.
- Besson, P., F. Andermann, et al. (2008). "Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus." Brain **131**(12): 3246-3255.
- Brodmann, K. (1908). "Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde." Journal Für Psychologie und Neurologie **10**: 231-246.
- Brown, R. (1985). A brief account of microscopical observations: on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. Jupiter Botanicus: Robert Brown of the British Museum. D. J. Mabberley. London, Lubrecht & Cramer Ltd.
- Camargo, D. P. C., A. Palmi, et al. (2010). "Displasia cortical focal, aspectos neurofisiológicos, imaginológicos e histológicos." Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology **16**: 106-111.
- Carter, J. C., D. C. Lanham, et al. (2009). "A dual DTI approach to analyzing white matter in children with dyslexia." Psychiatry Research: Neuroimaging **172**(3): 215-219.
- Catani, M., R. J. Howard, et al. (2002). "Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain." NeuroImage **17**(1): 77-94.
- Chabert, S. and P. Scifo (2007). "Diffusion Signal in Magnetic Resonance Imaging: Origin and Interpretation in Neurosciences." Biological Research **40**: 385-400.
- Conference, W. W. S. (1999). Egas Moniz and the Portuguese School of Angiography. Algarves.
- Costa, J. C. d. (2002). "Tratamento cirúrgico das epilepsias na criança." Jornal de Pediatria **78**: S28-S39.
- Dandy, W. E. (1918). "Ventriculography Following the Injection of Air Into the Cerebral Ventricles." Annals of Surgery **68**(1): 5-11.
- Dini, L. I., L. Vedolin, et al. (2009). "Estudo anatômico da substância branca do cérebro: da técnica de Klinger à dissecação virtual por ressonância magnética (tratografia)." Jornal Brasileiro de Neurocirurgia **20**(1): 10-21.
- Donald, J. H., Jr., E. A. Mazyar, et al. (2009). "Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy." Human Brain Mapping **30**(5): 1535-1547.
- Douglass, D. C. and D. W. McCall (1958). "Diffusion in Paraffin Hydrocarbons." The Journal of Physical Chemistry **62**(9): 1102-1107.

- Goldim, J. R. (2000). Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde. Porto Alegre, Dacasa Editora.
- Gregory, L. H. (2007). "Influence of brain development on status epilepticus." Epilepsia **48**(s8): 19-20.
- Guerrini, R., W. B. Dobyns, et al. (2008). "Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options." Trends in Neurosciences **31**(3): 154-162.
- Hahn, E. L. (1950). "Spin Echoes." Physical Review **80**(4): 580-594.
- Haynes, R. B., D. L. Sackett, et al. (2008). Epidemiologia Clínica. Como realizar pesquisa clínica na prática. Porto Alegre, Artmed.
- Hounsfield, G. N. (1980). "Computed medical imaging." Science **210**(4465): 22-28.
- Hulley, S. B., S. R. Cummings, et al. (2008). Delineando a pesquisa clínica. Uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre, Artmed.
- Jellison, B. J., A. S. Field, et al. (2004). "Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns." AJNR Am J Neuroradiol **25**(3): 356-369.
- Koay, C. G., L.-C. Chang, et al. (2006). "A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging." Journal of Magnetic Resonance **182**(1): 115-125.
- Koay, C. G., L.-C. Chang, et al. (2006). "A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging." Journal of Magnetic Resonance **182**(1): 115.
- Kubicki, M., R. McCarley, et al. (2007) "A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia." Journal of Psychiatric Research **41**(1-2): 15-30.
- Kubicki, M., C.-F. Westin, et al. (2002). "Diffusion Tensor Imaging and Its Application to Neuropsychiatric Disorders." Harvard Review of Psychiatry **10**(6): 324 - 336.
- Lang, A. E. and D. Mikulis (2009). "A new sensitive imaging biomarker for Parkinson disease?" Neurology **72**(16): 1374-1375.
- Lauterbur, P. C. (2005). "All Science Is Interdisciplinary—From Magnetic Moments to Molecules to Men (Nobel Lecture)." Angewandte Chemie International Edition **44**(7): 1004-1011.
- Lazar, M., D. M. Weinstein, et al. (2003). "White matter tractography using diffusion tensor deflection." Human Brain Mapping **18**(4): 306-321.
- Le Bihan, D., E. Breton, et al. (1986). "MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders." Radiology **161**(2): 401-407.
- Le Bihan, D. and P. van Zijl (2002). "From the diffusion coefficient to the diffusion tensor." NMR in Biomedicine **15**(7-8): 431-434.
- Lee, S.-K., D. I. Kim, et al. (2004). "Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia." NeuroImage **22**(4): 1826-1829.
- Madan, N. and P. E. Grant (2009). "New directions in clinical imaging of cortical dysplasias." Epilepsia **50**: 9-18.
- Makris, N., A. J. Worth, et al. (1997). "Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion-weighted magnetic resonance imaging." Annals of Neurology **42**(6): 951-962.
- Mandelbrot, B. B., C. J. G. Evertsz, et al. (1990). "Exactly self-similar left-sided multifractal measures." Physical Review A **42**(8): 4528-4536.
- Mandelbrot, B. B., B. Kol, et al. (2002). "Angular Gaps in Radial Diffusion-Limited Aggregation: Two Fractal Dimensions and Nontransient Deviations from Linear Self-Similarity." Physical Review Letters **88**(5): 055501.1-055501.4.

- Mark, A. H. and K. J. Derek (2002). "Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review." NMR in Biomedicine **15**(7-8): 570-577.
- Matsuda, K., T. Mihara, et al. (2001). "Neuroradiologic Findings in Focal Cortical Dysplasia: Histologic Correlation with Surgically Resected Specimens." Epilepsia **42**: 29-36.
- Matsumoto, R., T. Okada, et al. (2008). "Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus." Journal of Neurology **255**(11): 1703.
- Matthew, W. (2007). "Neuroprotection in epilepsy." Epilepsia **48**(s8): 66-68.
- Mori, S., K. Oishi, et al. (2009). "White matter atlases based on diffusion tensor imaging." Current Opinion in Neurology **22**(4): 362-369.
- Mori, S., S. Wakana, et al. (2005). MRI Atlas of Human White Matter. San Diego, Elsevier.
- Najm, I., Z. Ying, et al. (2004). "Mechanisms of epileptogenicity in cortical dysplasias." Neurology **62**(6 suppl 3): S9-S13.
- Neuman, C. H. (1974). "Spin echo of spins diffusing in a bounded medium." The Journal of Chemical Physics: 4508-4511.
- Nonaka, N., N. Goto, et al. (2008). "Morphometric evaluation of the aging process in various human nerve fibers." Okajimas Folia Anatomica Japonica **85**(3): 103-106.
- Oh, H.-S., M.-C. Lee, et al. (2008). "Pathophysiologic characteristics of balloon cells in cortical dysplasia." Child's Nervous System **24**(2): 175-183.
- Oppenheim, C., D. Ducreux, et al. (2007). "Imagerie en tenseur de diffusion et tractographie de l'encéphale et de la moelle." Journal de Radiologie **88**(3, Part 2): 510-520.
- Pajevic, S. and P. J. Basser (2003). "Parametric and non-parametric statistical analysis of DT-MRI data." Journal of Magnetic Resonance **161**(1): 1-14.
- Palmini, A. and J. C. d. Costa (1998). Seleção de candidatos à cirurgia da epilepsia: a inseparável parceria entre conhecimento e bom senso. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. J. C. d. Costa, A. Palimini, E. M. T. Yacubian and E. A. Cavalheiro. São Paulo, Lemos Editorial. **2**: 1439.
- Palmini, A., I. Najm, et al. (2004). "Terminology and classification of the cortical dysplasias." Neurology **62**(6\_suppl\_3): S2-8.
- Paredes, M. F. and S. C. Baraban (2002). "A Review of Gene Expression Patterns in the Malformed Brain." Molecular Neurobiology **26**(1): 109-116.
- Parker, G. J. M. (2004). "Analysis of MR diffusion weighted images." Br J Radiol **77**(suppl\_2): S176-185.
- Peled, S., H. Gudbjartsson, et al. (1998). "Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts." Brain Research **780**(1): 27-33.
- Pfeuffer, J., U. Flögel, et al. (1998). "Restricted diffusion and exchange of intracellular water: theoretical modelling and diffusion time dependence of <sup>1</sup>H NMR measurements on perfused glial cells." NMR in Biomedicine **11**(1): 19-31.
- Pierpaoli, C., P. Jezzard, et al. (1996). "Diffusion tensor MR imaging of the human brain." Radiology **201**(3): 637-648.
- Qian, D., C. W. Robert, et al. (2004). "Clinical applications of diffusion tensor imaging." Journal of Magnetic Resonance Imaging **19**(1): 6-18.
- Rhoton, A. L., Jr. (2002). "The Cavernous Sinus, the Cavernous Venous Plexus, and the Carotid Collar." Neurosurgery **51**(4): S1-375-S1-410.
- Rizzi, M., S. Caccia, et al. (2002). "Limbic Seizures Induce P-Glycoprotein in Rodent Brain: Functional Implications for Pharmacoresistance." J. Neurosci. **22**(14): 5833-5839.
- Rollins, N. (2007). "Clinical applications of diffusion tensor imaging and tractography in children." Pediatric Radiology **37**(8): 769-780.
- Rossi, A., C. Gandolfo, et al. (2010). "New MR sequences (diffusion, perfusion, spectroscopy) in brain tumours." Pediatric Radiology **40**(6): 999-1009.

- Roth, Y., A. Ocherashvili, et al. (2008). "Quantification of water compartmentation in cell suspensions by diffusion-weighted and T2-weighted MRI." Magnetic Resonance Imaging **26**(1): 88-102.
- Rugg-Gunn, F. J., S. H. Eriksson, et al. (2002). "Diffusion tensor imaging in refractory epilepsy." The Lancet **359**(9319): 1748-1751.
- Ruggiero, G. (1957). L'Encephalographie Fractionnee. Paris, Masson et Cie.
- Saint Martin, C., C. Adamsbaum, et al. (1995). "An unusual presentation of focal cortical dysplasia." AJNR Am J Neuroradiol **16**(4): 840-842.
- Schinkel, A. H., E. Wagenaar, et al. (1996). "P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs." The Journal of Clinical Investigation **97**(11): 2517-2524.
- Schneiderman, J. S., M. S. Buchsbaum, et al. (2009). "Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia." NeuroImage **45**(3): 662-671.
- Schwartzman, A., R. F. Dougherty, et al. (2005). "Cross-subject comparison of principal diffusion direction maps." Magnetic Resonance in Medicine **53**(6): 1423-31.
- Schwartzman, A., R. F. Dougherty, et al. (2005). "Cross-subject comparison of principal diffusion direction maps." Magnetic Resonance in Medicine **53**(6): 1423.
- Sena, E. P. d. (2002). Drogas Antiepilépticas. Farmacologia. P. Silva. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan: 404-410.
- Sinisa, P. and P. Carlo (1999). "Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain." Magnetic Resonance in Medicine **42**(3): 526-540.
- Stejskal, E. O. (1965). "Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow." The Journal of Chemical Physics **43**(10): 3597-3603.
- Stejskal, E. O. and J. E. Tanner (1965). "Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient." The Journal of Chemical Physics **42**(1): 288-292.
- Sukstanskii, A. L. and D. A. Yablonskiy (2002). "Effects of Restricted Diffusion on MR Signal Formation." Journal of Magnetic Resonance **157**(1): 92-105.
- Talairach, J., M. David, et al. (1957). Atlas D'Anatomie Stéréotaxique. Paris, Masson & Cie Éditeurs.
- Tanner, J. E. and E. O. Stejskal (1968). "Restricted Self-Diffusion of Protons in Colloidal Systems by the Pulsed-Gradient, Spin-Echo Method." The Journal of Chemical Physics **49**(4): 1768-1777.
- Tassi, L., N. Colombo, et al. (2002). "Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome." Brain **125**(8): 1719-1732.
- Taylor, D. C., M. A. Falconer, et al. (1971). "Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **34**(4): 369-387.
- Turner, R., D. Le Bihan, et al. (1990). "Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion." Radiology **177**(2): 407-414.
- Westin, C. F., S. E. Maier, et al. (2002). "Processing and visualization for diffusion tensor MRI." Medical Image Analysis **6**(2): 93-108.
- Widjaja, E., S. Blaser, et al. (2007). "Evaluation of Subcortical White Matter and Deep White Matter Tracts in Malformations of Cortical Development." Epilepsia **48**(8): 1460-1469.
- Wiegell, M. R., H. B. W. Larsson, et al. (2000). "Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging1." Radiology **217**(3): 897-903.
- Wong, M. (2005). "Advances in the Pathophysiology of Developmental Epilepsies." Seminars in Pediatric Neurology **12**(2): 72-87.

- Yanaka, K., S. Shirai, et al. (1995). "Clinical Application of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging to Intracranial Disorders." Neurologia medico-chirurgica **35**(9): 648-654.
- Yu, J.-T. and L. Tan (2008). "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates parenchymal pathophysiological changes in epilepsy." Brain Research Reviews **59**(1): 34-41.
- Zhi-Pei, L. and P. C. Lauterbur (1994). "An efficient method for dynamic magnetic resonance imaging." Medical Imaging, IEEE Transactions on **13**(4): 677-686.