

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FREDERICO NAKANE NAKANO

Estudo observacional, retrospectivo, de pacientes com epilepsia farmacorresistente submetidos a tratamento cirúrgico no lobo temporal: análise de parâmetros quantitativos obtidos com imagem por tensor de difusão e semiologia ictal.

Ribeirão Preto

2023

FREDERICO NAKANE NAKANO

Estudo observacional, retrospectivo, de pacientes com epilepsia farmacorresistente submetidos a tratamento cirúrgico no lobo temporal: análise de parâmetros quantitativos obtidos com imagem por tensor de difusão e semiologia ictal.

### **Versão Original**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto

**Ribeirão Preto  
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nakano, Frederico Nakane

Estudo observacional, retrospectivo, de pacientes com epilepsia farmacorresistente submetidos a tratamento cirúrgico no lobo temporal: análise de parâmetros quantitativos obtidos com imagem por tensor de difusão e semiologia ictal. Ribeirão Preto, 2023.

p. 48

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.  
Área de concentração: Neurologia  
Orientador: Américo Ceiki Sakamoto.

1. Epilepsia 2. Lobo temporal 3. Cirurgia de epilepsia 4. Tractografia 5. IRM ponderadas em difusão 6. Semiologia ictal

FREDERICO NAKANE NAKANO

Estudo observacional, retrospectivo, de pacientes com epilepsia farmacorresistente submetidos a tratamento cirúrgico no lobo temporal: análise de parâmetros quantitativos obtidos com imagem por tensor de difusão e semiologia ictal.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), por meio do Programa de Excelência (PROEX).

## RESUMO

NAKANO, F. N. **Estudo observacional, retrospectivo, de pacientes com epilepsia farmacorresistente submetidos a tratamento cirúrgico no lobo temporal: análise de parâmetros quantitativos obtidos com imagem por tensor de difusão e semiologia ictal.** 2023. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

As epilepsias apresentam significativo impacto na saúde do paciente, no social e econômico. O tratamento farmacológico é o de primeira linha, no entanto, uma parte considerável dos pacientes não terão controle das crises epiléticas apesar do adequado tratamento farmacológico. Nesse cenário, pode-se indicar a realização de avaliação pré cirúrgica e o tratamento cirúrgico, sendo o tratamento cirúrgico no lobo temporal um dos mais realizados. As técnicas de neuroimagem, principalmente a ressonância nuclear magnética, tem contribuído significativamente para o maior conhecimento sobre as doenças no contexto da epilepsia e no planejamento dos tratamentos cirúrgicos. As imagens por tensor de difusão permitem a avaliação da substância branca e a obtenção de tractografia. Este trabalho tem como objetivo avaliar a integridade da substância branca em tratos específicos selecionados a partir de informações clínicas como desfecho pós operatório e semiologia ictal. As regiões de interesse foram desenhadas manualmente, e, obtida a tractografia pela área de ressecção, realizada a dissecação in vivo para identificar os tratos específicos. Cinquenta pacientes tiveram dados clínicos coletados e as ressonâncias nuclear magnéticas obtidas para a realização de pós processamento. Os pacientes foram agrupados conforme o desfecho pós cirúrgico, sendo: grupo 1A (n=21), grupo 1B-1D (n=16), e, grupo 2-4 (n=13). Obtidos parâmetros quantitativos de DTI, como, anisotropia fracionada, difusividade média, difusividade radial e axial. Quando comparados a tractografia global e os tratos específicos, não observamos diferença significativa entre os grupos. Ao analisar um dos tratos específicos, o fornix, em paciente com aura límbica, observou-se aumento na difusividade média, difusividade axial e radial, não sendo encontrado alteração na anisotropia fracionada. Conclui-se que a utilização de análise de tratos (dissecação in vivo) é uma metodologia confiável para o estudo de tratos específicos.

**Palavras-chave:** 1. Epilepsia 2. Lobo temporal 3. Cirurgia de epilepsia 4. Tractografia 5. IRM ponderadas em difusão 6. Semiologia ictal

## ABSTRACT

NAKANO, F.N. **Observational, retrospective study of patients with drug-resistant epilepsy undergoing surgical treatment in the temporal lobe: analysis of quantitative parameters obtained with diffusion tensor imaging and ictal semiology.** 2023. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Epilepsies have a significant impact on the patient's health, socially and economically. Pharmacological treatment is the first line, however, a considerable number of patients will not have control of epileptic seizures despite adequate pharmacological treatment. In this scenario, pre-surgical evaluation and surgical treatment can be recommended, with temporal lobe surgery being one of the most common procedures. Neuroimaging techniques, mainly nuclear magnetic resonance, have significantly contributed to greater knowledge about diseases in the context of epilepsy and in the planning of surgical treatments. Diffusion tensor imaging allows white matter and tractography assessment. This work aims to evaluate the integrity of the white matter in specific tracts selected considering clinical information such as postoperative outcome and ictal semiology. The regions of interest were drawn manually and, after obtaining a tractography of the resection area, in vivo dissection was performed to identify specific tracts. Fifty patients had clinical data collected and magnetic resonance imaging obtained for post-processing. The patients were grouped according to the post-surgical outcome, as follows: group 1A (n=21), group 1B-1D (n=16), and group 2-4 (n=13). Quantitative DTI parameters were obtained, such as fractional anisotropy, average diffusivity, radial and axial diffusivity. When global tractography and specific tracts were compared, we did not observe any significant difference between groups. When analyzing one of the specific tracts, the fornix, in a patient with limbic aura, an increase in mean diffusivity, axial and radial diffusivity was observed, with no change in fractional anisotropy being found. It is concluded that the use of tract analysis (in vivo dissection) is a reliable methodology for the study of specific tracts.

**Keywords:** 1. Epilepsy 2. Temporal lobe epilepsy 3. surgery 4. Tractography 5. Diffusion MRI  
6. ictal semiology

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
1.1	As epilepsias	8
1.2	Tratamento	11
1.3	Avaliação pré cirúrgica	12
1.4	Lobo temporal: epilepsia e principais feixes e conexões	14
1.5	Tractografia <i>in vivo</i> e tratos específicos	15
1.6	OBJETIVOS	18
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>19</b>
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO	19
2.2	SUJEITOS	19
2.2.1	Seleção dos sujeitos e tamanho amostral	19
2.2.2	Critérios de elegibilidades	19
2.2.2.1	Critérios de inclusão	19
2.2.2.2	Critérios de exclusão geral	20
2.3	DADOS CLÍNICOS	20
2.3.1	Monitorização por vídeo-EEG de superfície	20
2.3.2	Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e processamento	21
2.3.2.1	Imagem por tensor de difusão (DTI)	21
2.3.2.2	Análise de trato específico – dissecação <i>in vivo</i>	22
2.3.3	Reunião clínica	23
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
3.1	DADOS CLÍNICOS	25
3.2	DISSECÇÃO IN VIVO – TRATO ESPECIFICO	27
3.3	ANÁLISE DE PARAMETROS QUANTITATIVOS DE TRATOS ESPECÍFICOS	27
<b>4.</b>	<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÃO</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO</b>	<b>38</b>



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 As epilepsias

As epilepsias são conceitualmente definidas como distúrbios do cérebro caracterizados por uma predisposição estável para a ocorrência de crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais oriundas desta condição. Esta definição de epilepsia requer a ocorrência de ao menos uma crise epilética (FISHER *et al.*, 2005). Em 2014, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy – ILAE*) ratificou as recomendações de proposta para uma definição prática para a epilepsia (FISHER *et al.*, 2014). Assim, a epilepsia deve ser diagnosticada nos seguintes cenários: (1) ocorrência de duas ou mais crises de epilepsia não provocadas (ou reflexas) com intervalo entre as crises de mais de 24 horas; (2) ocorrência de uma crise de epilepsia não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrerem outras crises similar ao risco geral de recorrência de crises (ao menos 60%) após duas crises não provocadas, isso ocorrendo nos próximos dez anos; (3) diagnóstico de uma síndrome epilética (FISHER *et al.*, 2014).

As epilepsias acometem indivíduos de todas as idades. Sua prevalência e incidência são maiores na infância, na adolescência e nos idosos, com uma prevalência ajustada para a idade variando entre 2,2 a 41 por 1000 indivíduos, considerando várias localidades no mundo (BANERJEE; FILIPPI; ALLEN HAUSER, 2009). Na América Latina, um estudo de revisão sistemática observou que a prevalência da epilepsia é semelhante em zonas rural e urbana, com uma taxa de 17,8 (6-43,2) por 1000 indivíduos (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBE, 2005). No Brasil, estudos epidemiológicos apontam uma prevalência das epilepsias por 1000 indivíduos de: 11,9, na cidade de São Paulo na década de 1980 (MARINO JÚNIOR; CUKIERT; PINHO, 1986); 18,6, sendo 12,4 ativas e 6,2 inativas em população de índios Bakairi, no estado do Mato Grosso (BORGES *et al.*, 2002); 16,3, sendo 5,1 ativas e 11,2 inativas, na cidade do Rio de Janeiro (GOMES MD *et al.*, 2002); 18,6, sendo 8,2 ativas e 10,4 inativas, na cidade de São José do Rio Preto, estado de São Paulo (BORGES *et al.*,

2004); e 9,2, sendo 5,4 ativas e 3,8 inativas, em três regiões de duas cidades do estado de São Paulo, São José do Rio Preto e Campinas (NORONHA *et al.*, 2007).

Além das consequências físicas e psicossociais, os pacientes com epilepsia apresentam custo social e econômico elevado em relação a sujeitos controles. Um estudo realizado na Dinamarca, onde os registros de seguridade social e de saúde são bem estruturados, estimou que os custos diretos e indiretos adicionais por ano relacionados às epilepsias sejam da ordem de € 13,000 (JENNUM; GYLLENBORG; KJELLBERG, 2011).

A Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida como um complexo e amplo conceito que envolve o estado de saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, as crenças pessoais e as relações dos principais fatores ambientais de cada indivíduo (JACOBY; SNAPE; BAKER, 2009). Dentre os fatores que influenciam a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia, tanto a frequência das crises como sua persistência ao longo do tempo são fatores de destaque. Assim, pacientes com frequência elevada de crises ou com persistência ou recidiva das mesmas apresentam índices de qualidade de vida menores (JACOBY *et al.*, 2011; JACOBY; SNAPE; BAKER, 2009).

Com o acúmulo do conhecimento sobre as epilepsias durante décadas surgiu a necessidade de se uniformizar os termos utilizados para melhorar a comunicação, forjar a organização do conhecimento acumulado e facilitar as pesquisas científicas. Assim, a primeira proposta de classificação das crises epiléticas e das epilepsias surgiu em 1969, culminando nas classificações das crises epiléticas de 1981 e das epilepsias de 1989 (BERG; MILLICHAP, 2013; BERG; SCHEFFER, 2011). Desde então, com o advento de novas tecnologias que permitem caracterizar com maior acurácia as possíveis etiologias e os mecanismos fisiopatológicos das epilepsias, surgiram propostas para a revisão dos termos utilizados nas primeiras classificações. Até o momento a adoção de uma nova classificação não foi concretizada (BERG; MILLICHAP, 2013).

No último relatório da proposta de revisão da classificação das crises epiléticas e das epilepsias da ILAE, as crises epiléticas são classificadas em crises generalizadas, quando acometem desde o início ou envolvem rapidamente redes neurais distribuídas

bilateralmente, podendo ser corticais ou subcorticais; crises focais, quando o início das crises ocorre em redes neurais restritas a um hemisfério cerebral de forma consistente entre as crises; e crises “desconhecidas”, quando não há uma determinação clara se a crise é generalizada ou focal (BERG *et al.*, 2010). Sobre as etiologias das epilepsias, este relatório propõe que se usem os termos, e seus conceitos subjacentes, epilepsias de causa genética (não se excluindo os fatores ambientais como moduladores da expressão da epilepsia), epilepsias de etiologia estrutural e metabólica e epilepsias de causa desconhecida. Com relação as síndromes epilépticas, o relatório propõe que se utilize o termo síndromes eletroclínicas para o grupo de entidades clínicas identificadas de forma confiável por características eletroclínicas; o termo constelações para o grupo de entidades que apresentam características eletroclínicas, porém com apresentações clinicamente distintas, com base em lesões específicas ou outras causas; o termo epilepsias de etiologia estrutural/metabólica para o grupo de entidades secundárias a lesões ou condições estruturais ou metabólicas, mas que não preenchem padrões eletroclínicos específicos; e o termo epilepsias de causa desconhecida (BERG *et al.*, 2010).

As epilepsias com crises focais apresentam taxas de incidência e de prevalência maior do que as com crises generalizadas. Uma revisão sistemática demonstrou que a taxa mediana de incidência por 100.000 por ano de crises focais entre os artigos publicados é de 30,4 contra 19,6 de crises generalizadas (KOTSOPOULOS *et al.*, 2002). Outros estudos obtiveram as seguintes distribuições, todas congruentes com a maior prevalência de crises focais: o estudo NGPSE (59% vs 39%), o estudo de Rochester (57% vs 40%), o estudo de Umeå na Suécia (68% vs 16%) e o estudo francês CAROLE (46.2% vs 31.9%) (FORSGREN *et al.*, 1996; HAUSER; ANNEGERS; KURLAND, 1993; JALLON; LOISEAU; LOISEAU, 2001; SANDER *et al.*, 1990).

As crises focais podem ter o início em virtualmente qualquer região do encéfalo. Assim, um estudo baseado na comunidade obteve as seguintes distribuições em relação à provável origem das crises: 32.5% na região rolândica, 27% no lobo temporal, 22.5% no lobo frontal, 5.6% na região fronto-temporal, 6.3% no lobo parietal e 6,3% em regiões diversas do córtex posterior (MANFORD *et al.*, 1992).

## 1.2 Tratamento

O principal objetivo do tratamento do paciente com epilepsia é o controle total das crises epilépticas, e, em casos em que este não é possível, deve-se objetivar a melhor qualidade de vida possível para o paciente e familiares, considerando-se a diminuição da frequência e da gravidade das crises e os efeitos adversos relacionados à terapia farmacológica (PERUCCA; TOMSON, 2011).

Cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de epilepsia irão obter controle total das crises com o tratamento monoterápico com um fármaco antiepiléptico (FAE) de primeira linha, sendo possível, ainda, controle total das crises com a segunda monoterapia em cerca de 20-30% dos pacientes que não obtiveram controle com a primeira monoterapia (PERUCCA; TOMSON, 2011). Assim, após duas tentativas de tratamento farmacológico adequadas, o paciente que não obtiver controle total das crises terá o diagnóstico de epilepsia refratária ao tratamento farmacológico, ou farmacorresistente, e o mesmo deverá ser referenciado para um serviço especializado, onde serão avaliadas as possibilidades de terapias não farmacológicas, como os tratamentos cirúrgicos e de estimulação, como o do estimulador de nervo vago (KWAN *et al.*, 2010; KWAN; SCHACHTER; BRODIE, 2011; PERUCCA; TOMSON, 2011).

Os resultados do tratamento cirúrgico são heterogêneos e dependentes de uma série de fatores, como a presença de lesão detectável nos exames de imagem, tipo de patologia subjacente, envolvimento ou não de córtex eloquente, presença ou não de comorbidades, entre outros. Os procedimentos cirúrgicos mais realizados são os que envolvem a ressecção do lobo temporal, seguidos por aqueles do lobo frontal e de regiões posteriores, e pelas hemisferotomias (DEVAUX *et al.*, 2008; JOBST; CASCINO, 2015; NOACHTAR; BORGGRAEFE, 2009; RYVLIN; CROSS; RHEIMS, 2014; TANRIVERDI *et al.*, 2009). Uma meta-análise com resultados de longo prazo (maior ou igual a cinco anos de seguimento pós-operatório), mostrou que 66% dos pacientes com ressecções no lobo temporal permaneciam livres de crises, comparativamente a 46% daqueles com ressecções nos lobos parietal e occipital e 27% com ressecções no lobo frontal (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBE, 2005).

O tratamento cirúrgico para epilepsia é um processo que envolve algumas etapas até a realização da cirurgia. Inicia-se com a seleção dos pacientes candidatos ao

procedimento cirúrgico e prolonga-se após a realização do mesmo (RYVLIN; CROSS; RHEIMS, 2014). A seleção dos pacientes candidatos a cirurgia inicia-se no momento em que as crises epilépticas tornam-se refratárias ao tratamento farmacológico, excluindo-se as situações de pseudo refratariedade (KWAN; SCHACHTER; BRODIE, 2011). Neste momento deve-se expor ao paciente os riscos do procedimento cirúrgico, como, por exemplo, a taxa de mortalidade, o risco de sequelas neurológicas, os objetivos do tratamento cirúrgico e o ajuste de expectativas além da necessidade de realização de exames muitas vezes exaustivos. Após estes esclarecimentos e caso o paciente concorde com a realização do que foi exposto, inicia-se a etapa da avaliação pré-operatória cujos principais objetivos são a localização precisa da zona epileptogênica e a definição de sua extensão assim como da programação cirúrgica com o objetivo de executar uma ressecção segura e completa (RATHORE; RADHAKRISHNAN, 2015).

### **1.3 Avaliação pré cirúrgica**

A avaliação pré cirúrgica padrão envolve a realização do vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG), da ressonância magnética de crânio (RM) com protocolo para epilepsia, de exames de neuroimagem funcional e da avaliação multidisciplinar, que consiste nas avaliações psiquiátrica, neuropsicológica e social (RYVLIN; CROSS; RHEIMS, 2014).

O exame de vídeo-EEG possibilita confirmar o diagnóstico da epilepsia, classificar o(s) tipo(s) e a frequência das crises epilépticas e fatores ou estímulos que possam desencadear crises, sendo essencial para a localização pré-operatória das mesmas (CASCINO, 2002; RIQUET *et al.*, 2011) . Além dos procedimentos de rotina utilizados no laboratório de neurofisiologia clínica, outros procedimentos, como a implantação de eletrodos adicionais, como os eletrodos esfenoideais, e a realização do SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) ictal podem ser realizados. Assim, com o objetivo de servir como instrumento para a localização pré-operatória da epilepsia, o registro de vídeo-EEG possibilita a caracterização dos seguintes elementos (ROSENOW; LÜDERS, 2001):

- a) Zona sintomatogênica: é a região do córtex que quando ativada pelas descargas epileptiformes produz os sintomas ictais. É definida pela análise cuidadosa da semiologia ictal associada à história clínica ou à análise das crises epiléticas registradas em vídeo. A acurácia em definir a localização e a extensão da zona sintomatogênica depende dos sinais e sintomas presentes nas crises.
- b) Zona irritativa: é a região do córtex capaz de gerar paroxismos epileptiformes interictais. Pode ser determinada pelo eletroencefalograma (EEG) de superfície ou por monitorização invasiva, magnetoencefalograma ou RM funcional. Raramente é capaz de produzir sintomas clínicos.
- c) Zona de início ictal: é a região do córtex geradora das crises epiléticas. Além do EEG, a zona de início ictal pode ser determinada pelo SPECT ictal.

Os exames de neuroimagem estrutural como a RM e a tomografia computadorizada (TC) de crânio são realizados para avaliar a presença de alterações capazes de causarem epilepsia, ou seja, a lesão epileptogênica (DUNCAN, 2010; LIKEMAN, 2013).

Os exames de neuroimagem funcional como SPECT ictal e interictal e PET (*Positron Emission Tomography*) são utilizados como auxiliares para a localização pré-operatória (RATHORE *et al.*, 2014; VAN PAESSCHEN, 2004).

Os dados obtidos com os exames pré-operatórios poderão sugerir a localização da zona epileptogênica, que é a região do córtex indispensável para a geração das crises epiléticas e cuja ressecção é suficiente para promover a remissão das mesmas (LÜDERS *et al.*, 2006; ROSENOW; LÜDERS, 2001).

Quando os dados da avaliação pré-operatória são discordantes e, portanto, não permitem definir a localização da zona epileptogênica, ou quando a mesma situa-se próximo de regiões com córtex eloquente, é necessária a utilização de outros tipos de avaliação eletrofisiológica, quer seja por eletrocorticografia (ECOG) intra-operatória ou com eletrodos invasivos através de monitorização crônica com eletrodos subdurais ou estéreo-EEG (FERNÁNDEZ; LODDENKEMPER, 2013). Tais métodos apresentam custos elevados e exigem equipe habilitada no planejamento e execução (RYVLIN; CROSS; RHEIMS, 2014).

Para auxiliar na avaliação pré operatória, novas técnicas tem sido desenvolvidas, como o EEG de alta resolução acoplado a imagem por fontes eletroencefalográficas e a utilização de imagem por tensor de difusão da ressonância magnética.

#### **1.4 Lobo temporal: epilepsia e principais feixes e conexões**

O cérebro humano é didaticamente dividido em 4 lobos observáveis na superfície e o cerebelo, e, em estruturas profundas como o lobo insular, os núcleos da base e o tronco encefálico. Os quatro lobos são: frontal, temporal, parietal e occipital. O lobo temporal está localizado posteriormente ao osso esfenoide e acima do osso temporal, e, anteriormente ao lobo occipital e inferiormente ao lobo frontal. Dentre as funções atribuídas ao lobo temporal, destacam-se o processamento auditivo e as funções relacionadas a linguagem, memória e regulação emocional.

O lobo temporal é subdividido em: giro temporal superior – região relacionada principalmente ao processamento auditivo, contendo o córtex auditivo primário (área 41 de Brodmann), e, relacionado a percepção e interpretação do som; giro temporal médio - localizado abaixo do giro temporal superior, apresenta funções como o processamento de linguagem, percepção visual, memória, e, reconhecimento facial; giro temporal inferior - localizado abaixo do giro temporal médio, relaciona-se com o processamento visual, reconhecimento de objetos e reconhecimento facial, e, também com a percepção visual de alto nível e codificação da memória; o hipocampo – classicamente assemelha-se a forma de cavalo-marinho, está localizado no aspecto medial do lobo temporal, tendo como função principal a formação e recuperação de novas memórias, bem como, a navegação espacial e aprendizagem; a amígdala estrutura em forma de amêndoa localizada profundamente no lobo temporal, apresentando importante função no processamento e regulação das emoções, particularmente medo e agressão, também contribuindo para a formação de memórias emocionais; giro parahipocampal - envolve o hipocampo e participa nos processos de formação da memória espacial e contextual, desempenhando um papel também no reconhecimento e processamento de cenas e relações espaciais; e, giro fusiforme - localizado no aspecto ventral do lobo temporal, participa do processamento visual de alto nível, particularmente no

reconhecimento de rostos e objetos visuais. Essas estruturas no lobo temporal estão altamente, permitindo a integração de informações sensoriais e a coordenação de várias funções cognitivas (KIERNAN, 2012; VANDERAH, 2019).

O lobo temporal está conectado a regiões do cérebro através de tratos na substância branca. Algumas das principais conexões de substância branca do lobo temporal são: fascículo uncinado - conecta a região anterior do lobo temporal, incluindo o giro temporal superior anterior e a amígdala, com o córtex orbitofrontal e o córtex pré-frontal ventral; fascículo longitudinal inferior - percorre ao longo do aspecto lateral do lobo temporal e conecta o lobo occipital com o lobo temporal anterior; fascículo arqueado - conecta o giro temporal superior posterior (área de Wernicke) com o giro frontal inferior (área de Broca) no lobo frontal; fascículo longitudinal superior - longo trato de associação conectando regiões dos lobos frontal, parietal e temporal; feixe do cíngulo - trata-se de um proeminente trato de substância branca que forma uma alça ao redor do corpo caloso e conecta as estruturas límbicas, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, com os lobos frontal e parietal; fórnix - apresenta fibras do hipocampo para os corpos mamilares; via perisylviana - conecta regiões ao redor da fissura silviana, incluindo o giro temporal superior, o giro supramarginal e o giro angular (CATANI; THIEBAUT DE SCHOTTEN, 2008).

É importante observar que a conectividade do cérebro é complexa e interconectada. Apesar dos feixes e tratos clássicos, conexões ainda não visualizadas e variações individuais ocorrem.

### **1.5 Tractografia *in vivo* e tratos específicos**

O advento de novas técnicas de neuroimagem nas últimas décadas, notadamente a ressonância nuclear magnética do encéfalo, trouxe impactos significativos no conhecimento de patologias e do funcionamento habitual do cérebro, bem como o desenvolvimento de tratamentos de doenças neurológicas. Neste contexto, as imagens por tensor de difusão no cérebro ampliaram as possibilidades de estudar a substância



branca e as vias e conexões. Assim, estudos envolvendo a utilização de técnicas de análise de redes e conectividade aumentaram, porém com resultados ainda sem significativa implicação assistencial. Por outro lado, o estudo de tratos específicos e a disponibilidade destes no ambiente cirúrgico, tem auxiliado neurocirurgiões a planejarem e executarem tratamentos cirúrgicos mais eficazes e menos mórbidos.

Imagem por tensor de difusão é a primeira técnica não invasiva com o potencial de obter trajetos de fibras *in vivo*. Os primeiros trabalhos descrevendo este método datam do início da década de 90 (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994). Desde então, esta técnica tem-se desenvolvido e estudado em diferentes cenários de pesquisa básica e clínica (ASSAF; PASTERNAK, 2008).

A tractografia do sistema nervoso central obtido por imagem por tensor de difusão é uma técnica baseada em ressonância magnética que mede o deslocamento translacional de moléculas de água. Considerando a geometria macroscópica dos feixes de substância branca e a anisotropia das moléculas de água intra e extracelular, com as moléculas de água com velocidades de difusão maior no intracelular que perpendicular a este, obtem-se um valor diferencial chamado de anisotropia de difusão, base da imagem por tensor de difusão (ASSAF; PASTERNAK, 2008).

Algumas limitações são inerentes a este método, como a obtenção de imagens em regiões de cruzamento de feixes de substância branca.

Apesar dos inúmeros trabalhos publicados nas últimas décadas, poucos são os trabalhos que utilizam esta técnica na avaliação dos pacientes com epilepsia. Rugg-Gunn e cols. (2001), estudaram 10 pacientes com epilepsia focal e lesões adquiridas e 30 pacientes com epilepsia focal e ressonância magnética do crânio normal, comparando os achados com 30 sujeitos controle. Imagem por tensor de difusão e estatística voxel-por-voxel mostraram que os pacientes com lesões adquiridas apresentavam regiões de aumento de difusão congruentes com as lesões e, em nove pacientes, regiões de redução da anisotropia. Dos pacientes com ressonância magnética do crânio normal, oito apresentaram aumento de difusão, sendo que em seis, estas regiões foram congruentes com achados EEGráficos.

Assim, imagem por tensor de difusão é um método, em associação com a ressonância magnética estrutural, possui potencial para auxiliar na localização da zona epileptogênica de pacientes submetidos a avaliação pré-operatória.

## **1.6 OBJETIVOS**

### **1.6.1 Objetivos Gerais**

Analisar a associação de parâmetros quantitativos obtidos por imagens por tensor de difusão para a localização da zona sintomatogênica em pacientes submetidos a avaliação pré operatória e submetidos a tratamento de cirurgia no lobo temporal.

### **1.6.2 Objetivos Específicos**

Correlacionar os achados com o tempo de duração da epilepsia;

Correlacionar os achados com o desfecho pós operatório.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Delineamento do estudo e população**

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional de um centro de referência (nível terciário), com característica experimental (análise de pós processamento de dados), envolvendo pacientes com epilepsia focal farmacorresistente submetidos a avaliação pré-operatória e tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal.

### **2.2 Sujeitos**

#### **2.2.1 Seleção dos sujeitos e tamanho amostral**

O tamanho da amostra foi determinado por conveniência. Foi utilizado o mesmo grupo de pacientes estudado em trabalho científico deste mesmo grupo de pesquisa. Assim, foram selecionados pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para epilepsia do lobo temporal de fev/2009 a fev/2016.

O resultado do tratamento cirúrgico da epilepsia é avaliado no seguimento rotineiro realizado no ambulatório de epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Para tanto, utilizamos a classificação de desfecho pós cirúrgico de Engel (ENGEL et al., 1993).

#### **2.2.2 Critérios de elegibilidade**

##### **2.2.2.1 Critérios de inclusão**

São critérios de inclusão desse estudo:

- pacientes atendidos pela equipe do CIREP no HC-FMRP-USP;
- informações suficientes e adequadamente registradas em prontuário;

- epilepsia do lobo temporal refratária ao tratamento farmacológico, com registro do uso de forma adequada de pelo menos dois fármaco anti-crisis epilépticas;
- realizada a avaliação pré-operatória de fase um;
- submetidos a tratamento cirúrgico no lobo temporal;
- seguimento ambulatorial por pelo menos 2 anos após a data da cirurgia;
- obtidos exames de ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo com aquisição de imagens por tensor de difusão previamente a realização do tratamento cirúrgico e aquisição de sequencias estruturais por RNM após o tratamento cirúrgico.

### **2.2.2.2 Critérios de exclusão geral**

São critérios de exclusão desse estudo:

- pacientes que não completaram a avaliação pré-operatória ou dados clínicos incompletos;
- ausência de arquivos originais ou presença de arquivos corrompidos do exame de RNM encéfalo, inviabilizando a realização do pós processamento.

## **2.3 Dados clínicos**

Foram coletadas as informações clínicas dos pacientes, como idade, início da epilepsia, fatores de risco, descrição semiológica das crises epilépticas, anátomo-patológico, e, desfecho pós operatório por pelo menos 2 anos.

### **2.3.1 Monitorização por vídeo-EEG de superfície**

Os dados de monitorização por vídeo-EEG de superfície foram obtidos dos laudos das monitorizações realizadas para avaliação pré operatória para tratamento cirúrgico da epilepsia. A monitorização por vídeo-EEG é realizada utilizando-se o sistema da Nihon Kohden. Os eletrodos são aplicados conforme o Sistema Internacional 10-10, com eletrodos intermediários. Os laudos são confeccionados por dois neurofisiologistas clínicos pertencentes a equipe médica do CIREF.

A semiologia e a classificação das crises epiléticas são baseadas na classificação da ILAE (2017).

### **2.3.2 Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e processamento**

As imagens foram adquiridas usando um scanner Achieva Philips, 3.0 Tesla (Philips Medical, Holanda), com uma bobina de cabeça de 32 canais. A imagem anatômica inclui uma cobertura cerebral total 3D, sequência de ponderação T2 (3DT2) TR/TE = 2500/303 ms, uma sequência MPRAGE de ponderação T1 (3DT1), TR/TE = 7/3,2 ms, uma sequência FLAIR axial, e TR/TE/TI = 11.000/125/2500 ms.

As imagens por RNMs de encéfalo são analisadas rotineiramente por dois radiologistas de maneira independente.

#### **2.3.2.1 Imagem por Tensor de Difusão (DTI)**

Seguindo as recomendações da ILAE e as características clínicas caso a caso, a aquisição de imagem por tensor de difusão (DTI) nos pacientes com epilepsia seguidos no HC-FMRP-USP é ou não realizada (BERNASCONI *et al.*, 2019).

Os parâmetros DTI foram TR/TE=9300/54ms, tamanho do pixel=2×2mm<sup>2</sup>, espessura do corte =2 mm, fator EPI =67, FOV=256 × 256mm<sup>2</sup>, matriz de aquisição =128 × 128 pixels, 60 cortes, 32 difusão direções, com b=1000 s/mm<sup>2</sup> e uma com b= 0, e excesso = não. As aquisições DTI pré cirúrgicas e T1 estrutural pós cirúrgicas foram pré-processadas usando as seguintes ferramentas FSL v6.0 (FMRIB Software Library, University of Oxford, Reino Unido; <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>): correções de correntes parasitas (*eddy current*), ferramenta de extração cerebral (bet) e caixa de ferramentas de difusão FMRIB (FDT). Ainda no pacote FSL, utilizou-se a ferramenta FLIRT para interpolar as aquisições para o espaço do Montreal Neurological Institute (espaço MNI). As aquisições foram obtidas obrigatoriamente antes da cirurgia para a DTI e após o tratamento cirúrgico para o T1 estrutural.

### 2.3.2.2 Análise de trato específico – dissecação *in vivo*

Os resultados do pré-processamento foram usados para obtenção da tractografia cerebral total no software Diffusion Toolkit 0.6.4 (Trackvis 0.6.1; <http://www.trackvis.org/>) usando o algoritmo FACT com um limiar FA de 0,2 e um ângulo de 40°. Os tratos foram obtidos utilizando-se parâmetros determinísticos (WANG; BENNER, 2007). Os arquivos compatíveis com o Diffusion Toolkit foram gerados utilizando o software Mango (<https://mangoviewer.com/>)

A região de interesse (ROI – *region of interest*) correspondente a área de ressecção cirúrgica, foi desenhada manualmente nas imagens T1 estrutural pós cirúrgicas, com ajuste também manual na DTI (figura X). Considerando marcos anatômicos e feixes de substância branca conhecidos, foram desenhados novos ROIs “AND” e “NOT” para minimizar tratos falsos positivos e dissecar tratos específicos (CATANI; THIEBAUT DE SCHOTTEN, 2008; KREILKAMP *et al.*, 2019; WAKANA *et al.*, 2007). Assim, foram obtidos valores de anisotropia fracionada (FA – *fractional anisotropy*), difusividade média (MD - *mean diffusivity*), difusividade radial (RD – *radial diffusivity*), e, difusividade axial (AD – *axial diffusivity*), da tractografia global da ressecção e dos tratos específicos principais (figura 1).

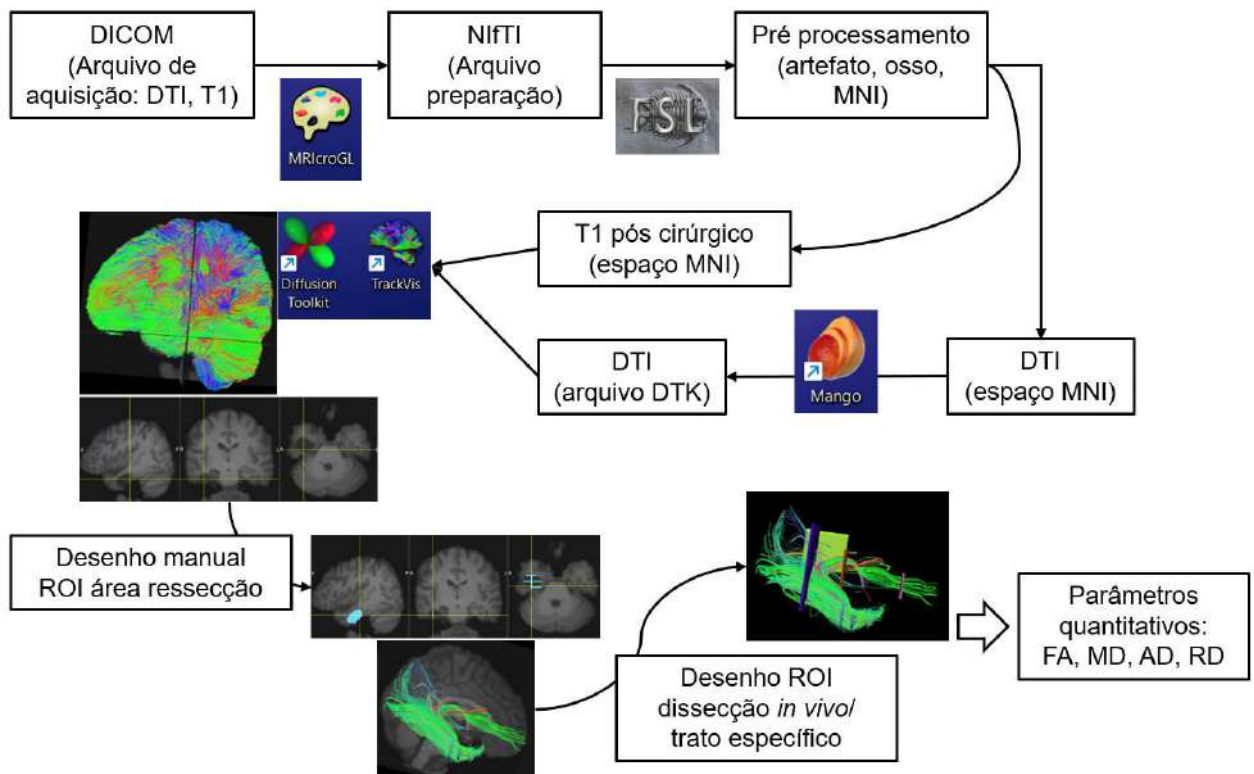


Figura 1. Fluxo de processamento de dados de RNM e ferramentas computacionais utilizadas. DICOM: *digital imaging and communications in medicine*; NIfTI: *neuroimaging informatics technology initiative*; MNI: *Montreal Neurological Institute*; ROI: *region of interest*

### 2.3.3 Reunião clínica

A reunião clínica do CIREP é realizada semanalmente com a presença dos membros da equipe multidisciplinar. As informações clínicas e de exames complementares pré-operatória de fase um são apresentadas e, após discussão e análise, delibera-se pela conduta caso a caso. Quando há indicação de tratamento cirúrgico, adicionalmente é discutida a estratégia cirúrgica.

### 2.4 Análise estatística

O teste estatístico ANOVA *one-way* foi utilizado para verificar diferenças entre os grupos em relação aos dados clínico, como idade, tempo de epilepsia até a cirurgia, e, presença de auras. O ANOVA *one-way* também foi utilizado para avaliar as métricas de difusibilidade (FA, MD, AD e RD) nos tratos específicos em relação a



cada grupo, e, quando considerado a presença de algumas características ictais. Foram utilizadas bibliotecas para análise estatística desenvolvidas em python, como PANDAS, Scipy e Numpy (<https://pandas.pydata.org/>; <https://scipy.org/>; <https://numpy.org/> ), com significância estatística de  $p < 0,05$ .

### 3. Resultados

#### 3.1 Dados clínicos

Inicialmente, foram selecionados 56 pacientes, sendo retirado da análise 6 pacientes (cirurgia em local diferente do lobo temporal, sequencia T1 da RNM não adquirida, registro de vídeo corrompido, e, ocorrência de crise de origem não epiléptica). Assim, de acordo com a classificação de desfecho em classe Engel, temos: 21 pacientes Engel classe 1A, 16 pacientes Engel classe 1B-1D, e, 13 pacientes Engel classe 2-4. Demais dados clínicos estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Sumário de dados clínicos.

	Engel 1A	Engel 1B-1D	Engel 2-4	valor p
<b>Número de pacientes (total = 50)</b>	21 (42%)	16 (32%)	13 (26%)	
<b>Idade início da epilepsia</b>	15,2 ( $\pm 9,2$ )	10,8 ( $\pm 10,1$ )	11,1 ( $\pm 6,3$ )	
<b>Idade (na cirurgia)</b>	43,5 ( $\pm 11,8$ )	40,8 ( $\pm 9,5$ )	36,7 ( $\pm 14,9$ )	0,54
<b>Duração da epilepsia até cirurgia</b>	28,4 ( $\pm 13,5$ )	30 ( $\pm 13,3$ )	28,4 ( $\pm 10,3$ )	0,91
<b>Lado da cirurgia (direito)</b>	16 (76,2%)	11 (68,7%)	6 (46,1%)	
<b>Lateralização EEG interictal (unilateral &gt;90%)</b>	14 (66,6%)	5 (31,2%)	11 (84,6%)	
<b>Semiologia ictal</b>				
Aura (total)	16 (76,2%)	14 (87,5%)	12 (92,3%)	
Postura distonia mão	8 (38,1%)	6 (37,5%)	7 (53,8%)	
Automatismo manual	10 (46,7%)	4 (25%)	4 (30,7%)	
<b>Injúria precipitante inicial</b>	9 (42,8%)	6 (37,5%)	6 (46,1%)	

Em relação ao desfecho pós operatório, 37 pacientes apresentaram controle de crises com pelo menos 2 anos de seguimento pós operatório (Engel classe 1: 72,0%; sendo: classe 1A 42,0% e classes 1B/1D 32,0%). Obtiveram melhora significativa na frequência de crises 11 pacientes (Engel classe 2: 22,0%), e, 2 pacientes não obtiveram melhora ou discreta melhora (Engel classe 3/4: 4,0%) (figura 2).

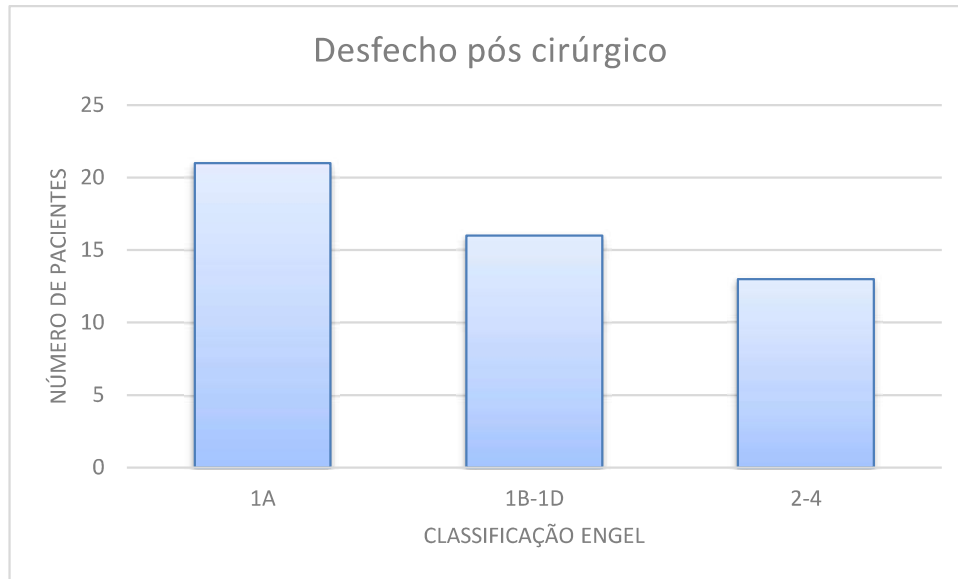


Figura 2. Desfecho pós operatório segundo classificação de Engel.

Da análise semiológica ictal, destacam-se os seguintes achados: 44,2% apresentaram postura distônica no membro superior, 36,5% apresentaram automatismos manuais, e, 15,3% apresentaram concomitantemente tanto postura distônica como automatismos manuais. Em relação as auras, 84,6% dos pacientes as apresentaram. Dentre os pacientes que apresentaram auras, destacam-se a presença de auras epigástricas/abdominais (36,3%), e, emocional (18,1%; Figura 3).

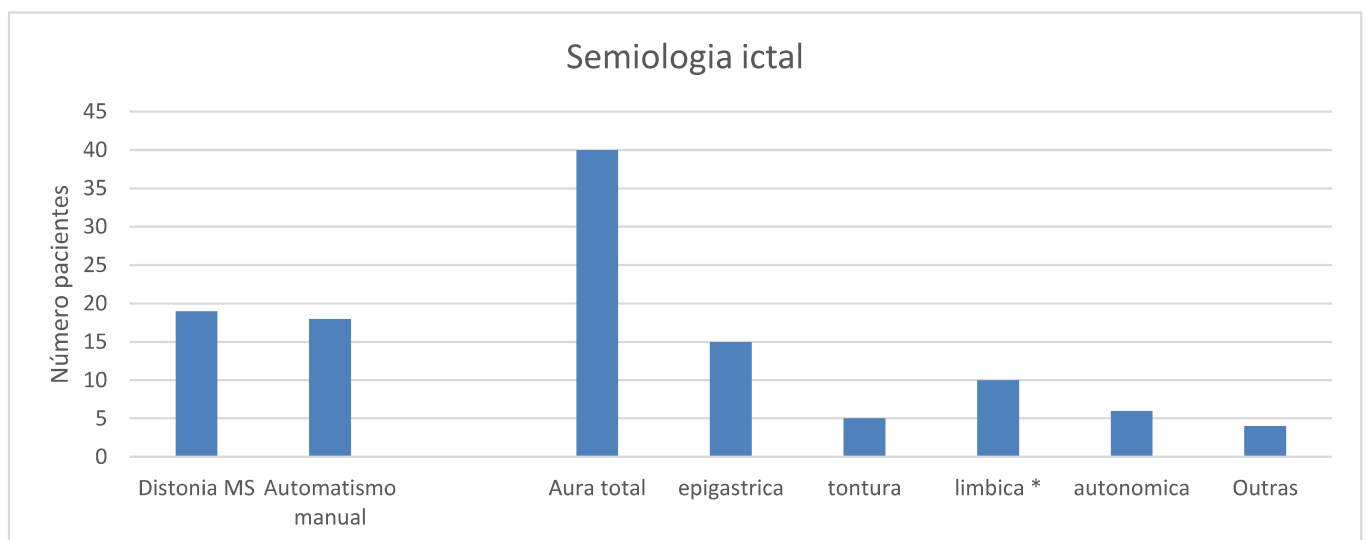


Figura 3. Semiologia ictal. MS: membro superior; \* límbica: emocional e/ou mnésica.

### 3.2 Dissecção in vivo – trato específico

Obtida a tractografia da área de ressecção, e, em seguida, foram obtidos tratos específicos (Figura 4). Como a área de ressecção difere entre indivíduos, tanto por variação intraindividual (mesmo neurocirurgião), como interindividual (neurocirurgiões diferentes), os tratos que se mostraram mais consistentemente presentes na área de ressecção foram selecionados para análise dos parâmetros quantitativos.

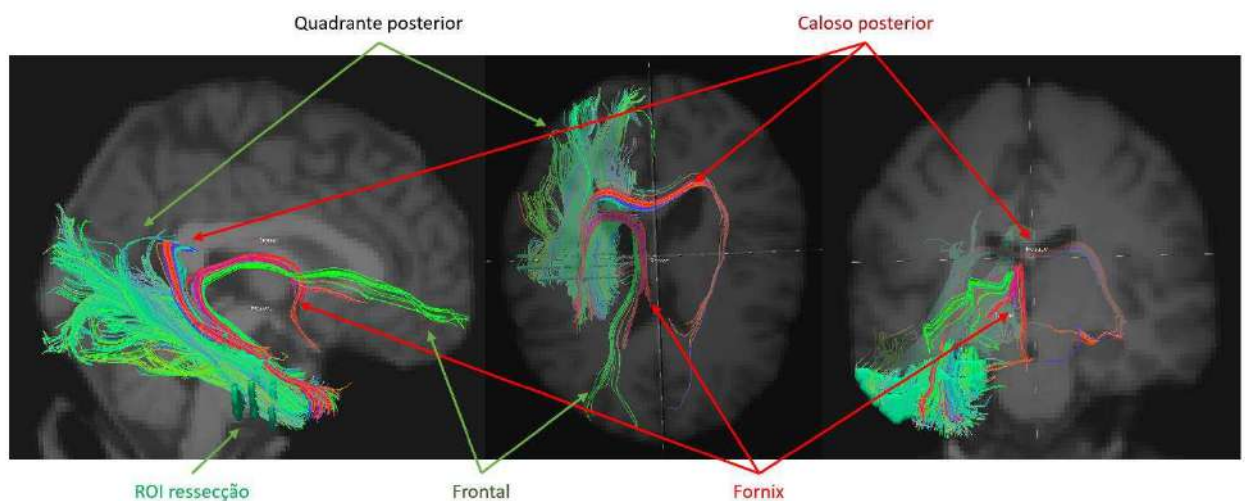


Figura 4. Exemplo de tractografia obtida a partir de ROI da área de ressecção. Observam-se tratos específicos mais consistentemente observados.

### 3.3 Análise de parâmetros quantitativos de tratos específicos

Foram comparados os valores obtidos de FA, MD, AD e RD de tratos obtidos a partir da área de ressecção globalmente, e, tratos específicos. Os parâmetros quantitativos obtidos de DTI foram agrupados em 3 grupos: grupo Engel classe 1A, grupo Engel classe 1B-1D, e, grupo Engel classe 2-4.

Não observamos diferença entre os grupos quando comparados parâmetros quantitativos de tractografias globais obtidas a partir da área de ressecção ou tratos obtidos pela dissecção *in vivo* (tabela 2).

Tabela 2. Comparação de parâmetros quantitativos (médias e desvio padrão de AD, FA, MD, RD) obtidos de tratos específicos e de tratos da área de ressecção. QP: quadrante posterior.

	Grupo Engel 1A	Grupo Engel 1B-1D	Grupo Engel 2-4	valor p
<b>Ressecção</b>				
AD	0,00122	0,00121	0,00123	0,82
Desvp	0,00010	0,00008	0,00010	
FA	0,27164	0,27378	0,26963	0,959
Desvp	0,03323	0,04230	0,03015	
MD	0,00095	0,00094	0,00097	0,474
Desvp	0,00006	0,00006	0,00007	
RD	0,00081	0,00080	0,00084	0,276
Desvp	0,00005	0,00008	0,00006	
<b>Caloso</b>				
AD	0,00155	0,00155	0,00160	0,543
Desvp	0,00016	0,00010	0,00019	
FA	0,38824	0,35641	0,36043	0,444
Desvp	0,08562	0,09438	0,07858	
MD	0,00110	0,00114	0,00119	0,238
Desvp	0,00013	0,00015	0,00017	
RD	0,00088	0,00094	0,00099	0,179
Desvp	0,00013	0,00019	0,00017	
<b>Frontal</b>				
AD	0,00130	0,00127	0,00125	0,769
Desvp	0,00023	0,00010	0,00009	
FA	0,30807	0,29078	0,26751	0,213
Desvp	0,05587	0,02432	0,05025	
MD	0,00099	0,00098	0,00100	0,99
Desvp	0,00023	0,00007	0,00011	
RD	0,00084	0,00084	0,00087	0,882
Desvp	0,00024	0,00007	0,00012	
<b>Fornix</b>				
AD	0,00154	0,00144	0,00163	0,068
Desvp	0,00022	0,00019	0,00015	
FA	0,25855	0,25490	0,25103	0,904
Desvp	0,03766	0,03797	0,04595	
MD	0,00122	0,00116	0,00133	0,079
Desvp	0,00019	0,00016	0,00018	
RD	0,00107	0,00102	0,00119	0,078
Desvp	0,00018	0,00016	0,00019	
<b>QP</b>				
AD	0,00109	0,00110	0,00111	0,879
Desvp	0,00009	0,00004	0,00006	
FA	0,26099	0,26749	0,26156	0,899
Desvp	0,03113	0,03821	0,03488	
MD	0,00085	0,00086	0,00088	0,56
Desvp	0,00006	0,00004	0,00007	
RD	0,00073	0,00073	0,00076	0,386
Desvp	0,00006	0,00006	0,00007	

Quando comparados os valores de parâmetros quantitativos de paciente que apresentaram aura límbica (mnéstica, p. ex. déjà vu, e, emocional, como medo), observamos o fornix ipsilateral a ressecção apresenta valores maiores de AD, MD e RD (tabela 3).

Tabela 3. Comparação de parâmetros quantitativos (médias e desvio padrão de AD, FA, MD, RD) obtidos de tratos específicos e de tratos da área de ressecção em pacientes que apresentam aura límbica (mnéstica e emocional).

	Ressecção global (n=45)	Aura límbica (mnéstica + emocional)		valor p
		Fornix (n=8)	Ressecção com aura (n=9)	
<b>AD</b>	0,00123	0,00157	0,00124	0,00000
desvpd	0,00010	0,00022	0,00009	
<b>FA</b>	0,27071	0,26399	0,28088	0,55946
desvpd	0,03299	0,03366	0,03173	
<b>MD</b>	0,00096	0,00125	0,00096	0,00000
desvpd	0,00007	0,00016	0,00005	
<b>RD</b>	0,00082	0,00109	0,00082	0,00000
desvpd	0,00007	0,00014	0,00004	

#### 4. Discussão e conclusão

O presente trabalho avaliou dados clínicos e de exames complementares, e, utilizou ferramentas para análise de parâmetros quantitativos de DTI em pacientes com epilepsia do lobo temporal farmacorresistente submetidos a tratamento cirúrgico.

Na presente amostra, 72% dos pacientes apresentam controle das crises após o tratamento cirúrgico, resultado congruente com os dados da literatura e com os do nosso serviço (PEREIRA DALIO *et al.*, 2022). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes quando agrupados considerando o desfecho do tratamento cirúrgico. Apesar de dados da literatura indicarem que informações clínicas como presença de crise febril, tempo de duração da epilepsia, alguns tipos de aura, poderiam contribuir para prever o desfecho do tratamento cirúrgico, há controvérsias que ensejam a necessidade de mais estudos.

Comparando-se parâmetros quantitativos de DTI obtidos a partir da área de ressecção, e, agrupados considerando o desfecho do tratamento cirúrgico, este trabalho não observou diferença significativa entre os grupos. Tais achados são congruentes com alterações modestas encontradas após o tratamento cirúrgico nas epilepsias do lobo temporal, apesar da ressecção envolver uma grande quantidade de tratos (TAYLOR *et al.*, 2018). No entanto, outras análises envolvendo o estudo do conectoma e comparação com indivíduos saudáveis, podem auxiliar no melhor entendimento dos dados apresentados.

Apesar da validação de metodologia para obtenção de regiões de interesse no estudo da tractografia não ser o escopo principal do presente trabalho, tanto a facilidade de implementação como a acurácia e reprodutibilidade do desenho manual das regiões de interesse mostraram-se satisfatórias (CATANI; THIEBAUT DE SCHOTTEN, 2008). Zhang e cols. (2022) em artigo de revisão comentam sobre técnicas manuais para se obter tratos específicos (ZHANG *et al.*, 2022). Esforços foram utilizados para o desenvolvimento de procedimentos para a obtenção automática de regiões de interesse, seja via segmentação ou utilizando-se área de ressecção ou lesão

cerebral. No entanto, até o findo o prazo de entrega deste trabalho, não foi possível implementação adequada para o escopo deste trabalho (dados não apresentados).

Utilizando dados de semiologia ictal, como a presença de aura límbica, especificamente déjà vu ou medo, e, optando pelo estudo do fornix (BENICZKY *et al.*, 2022; CONCHA; GROSS; BEAULIEU, 2005), observamos que as medidas de MD, RD e AD apresentam diferença significativa quando comparada com a tractografia global da área de ressecção, no entanto, com medida de FA sem diferença estatisticamente significativa. Assim, as medidas de MD, RD e AD encontram-se aumentadas em relação a tractografia da área de ressecção, indicando perda da integridade da substância branca neste trato. No contexto da epilepsia, e, principalmente nos casos considerados para o tratamento cirúrgico e que possuem alta demanda de recursos para a tarefa de localização da potencial zona epileptogênica, a indicação de alteração na integridade de tratos específicos tem potencial para contribuir no processo decisório e planejamento do tratamento cirurgico. Por outro lado, uma cautelosa interpretação dos achados de parâmetros quantitativos obtidos por DTI deve ser sempre buscada, haja vista as questões técnicas envolvidas (ALEXANDER *et al.*, 2019; FIGLEY *et al.*, 2022).

As principais limitações deste trabalho são relacionadas a interpretação dos dados obtidos por DTI, bem como a limitação da técnica, e o tamanho amostral reduzido.

Novos estudos podem auxiliar no desenvolvimento de técnicas computacionais e bem como a implementação de abordagens atualmente implementadas em outros centros, como estudo da conectividade.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, D. C.; DYRBY, T. B.; NILSSON, M.; ZHANG, H. Imaging brain microstructure with diffusion MRI: practicality and applications. **NMR in Biomedicine**, v. 32, n. 4, 2019.
- ASSAF, Y.; PASTERNAK, O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 51–61, 2008.
- BANERJEE, P. N.; FILIPPI, D.; ALLEN HAUSER, W. The Descriptive Epidemiology of Epilepsy-a Review. **Epilepsy research**, v. 85, n. 1, p. 31–45, jul. 2009.
- BASSER, P. J.; MATTIELLO, J.; LEBIHAN, D. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. **Biophysical journal**, v. 66, n. 1, p. 259–267, jan. 1994.
- BENICZKY, S.; TATUM, W. O.; BLUMENFELD, H.; STEFAN, H.; MANI, J.; MAILLARD, L.; FAHOUM, F.; VINAYAN, K. P.; MAYOR, L. C.; VLACHOU, M.; MARGITTA, S.; RYVLIN, P.; PHILIPPE, K. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. **Epileptic Disorders**, v. 24, n. 3, p. 447–495, 2022.
- BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VAN EMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676–685, abr. 2010.
- BERG, A. T.; MILLICHAP, J. J. The 2010 Revised Classification of Seizures and Epilepsy. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 19, n. 3 Epilepsy, p. 571–597, jun. 2013.
- BERG, A. T.; SCHEFFER, I. E. New Concepts in Classification of the Epilepsies: Entering the 21st Century. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1058–1062, jun. 2011.
- BERNASCONI, A.; CENDES, F.; THEODORE, W. H.; GILL, R. S.; KOEPP, M. J.; HOGAN, R. E.; JACKSON, G. D.; FEDERICO, P.; LABATE, A.; VAUDANO, A. E.; BLÜMCKE, I.; RYVLIN, P.; BERNASCONI, N. Recommendations for the Use of Structural Magnetic Resonance Imaging in the Care of Patients with Epilepsy: A Consensus Report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. **Epilepsia**, v. 60, n. 6, p. 1054–1068, jun. 2019.
- BORGES, M. A.; BARROS, E. P. de; ZANETTA, D. M. T.; BORGES, A. P. P. [Prevalence of epilepsy in Bakairi indians from Mato Grosso State, Brazil]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v.

60, n. 1, p. 80–85, mar. 2002.

BORGES, M. A.; MIN, L. L.; GUERREIRO, C. A. M.; YACUBIAN, E. M. T.; CORDEIRO, J. A.; TOGNOLA, W. A.; BORGES, A. P. P.; ZANETTA, D. M. T. Urban Prevalence of Epilepsy: Populational Study in São José Do Rio Preto, a Medium-Sized City in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 2A, p. 199–204, jun. 2004.

BURNEO, J. G.; TELLEZ-ZENTENO, J.; WIEBE, S. Understanding the Burden of Epilepsy in Latin America: A Systematic Review of Its Prevalence and Incidence. **Epilepsy research**, v. 66, n. 1–3, p. 63–74, 2005.

CASCINO, G. D. Video-EEG Monitoring in Adults. **Epilepsia**, v. 43 Suppl 3, p. 80–93, 2002.

CATANI, M.; THIEBAUT DE SCHOTTEN, M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. **Cortex**, v. 44, n. 8, p. 1105–1132, 2008.

CONCHA, L.; GROSS, D. W.; BEAULIEU, C. Diffusion tensor tractography of the limbic system. **American Journal of Neuroradiology**, v. 26, n. 9, p. 2267–2274, 2005.

DEVAUX, B.; CHASSOUX, F.; GUENOT, M.; HAEGELEN, C.; BARTOLOMEI, F.; ROUGIER, A.; BOURGEOIS, M.; COLNAT-COULBOIS, S.; BULTEAU, C.; SOL, J. C.; KHERLI, P.; GEFFREDO, S.; REYNS, N.; VINCHON, M.; PROUST, F.; MASNOU, P.; DUPONT, S.; CHABARDES, S.; COUBES, P. La chirurgie de l'épilepsie en France. Évaluation de l'activité. **Neurochirurgie**, v. 54, n. 3, p. 453–465, 2008.

DUNCAN, J. S. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, n. 10, p. 537–550, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.131>>.

FERNÁNDEZ, I. S.; LODDENKEMPER, T. Electrocorticography for Seizure Foci Mapping in Epilepsy Surgery. **Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 30, n. 6, p. 554–570, dez. 2013.

FIGLEY, C. R.; UDDIN, M. N.; WONG, K.; KORNELSEN, J.; PUIG, J.; FIGLEY, T. D. Potential Pitfalls of Using Fractional Anisotropy, Axial Diffusivity, and Radial Diffusivity as Biomarkers of Cerebral White Matter Microstructure. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, n. January, p. 1–7, 2022.

FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, J. H.; ELGER, C. E.; ENGEL, J. J.; FORSGREN, L.; FRENCH, J. A.; GLYNN, M.; HESDORFFER, D. C.; LEE, B. I.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; SCHEFFER, I. E.; TOMSON, T.; WATANABE, M.; WIEBE, S. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of

- Epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, abr. 2014.
- FISHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–472, abr. 2005.
- FORSGREN, L.; BUCHT, G.; ERIKSSON, S.; BERGMARK, L. Incidence and Clinical Characterization of Unprovoked Seizures in Adults: A Prospective Population-Based Study. **Epilepsia**, v. 37, n. 3, p. 224–229, mar. 1996.
- GOMES MD, M. da M.; ZEITOUNE, R. G.; KROPF, L. A. L.; BEECK ED, E. da S. van. A House-to-House Survey of Epileptic Seizures in an Urban Community of Rio de Janeiro, Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 60, n. 3- B, p. 708–711, set. 2002.
- HAUSER, W. A.; ANNEGERS, J. F.; KURLAND, L. T. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. **Epilepsia**, v. 34, n. 3, p. 453–468, 1993.
- JACOBY, A.; LANE, S.; MARSON, A.; BAKER, G. A. Relationship of Clinical and Quality of Life Trajectories Following the Onset of Seizures: Findings from the UK MESS Study. **Epilepsia**, v. 52, n. 5, p. 965–974, maio 2011.
- JACOBY, A.; SNAPE, D.; BAKER, G. A. Determinants of Quality of Life in People with Epilepsy. **Neurologic clinics**, v. 27, n. 4, p. 843–863, nov. 2009.
- JALLON, P.; LOISEAU, P.; LOISEAU, J. Newly Diagnosed Unprovoked Epileptic Seizures: Presentation at Diagnosis in CAROLE Study. Coordination Active Du Réseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. **Epilepsia**, v. 42, n. 4, p. 464–475, abr. 2001.
- JENNUM, P.; GYLLENBORG, J.; KJELLBERG, J. The Social and Economic Consequences of Epilepsy: A Controlled National Study. **Epilepsia**, v. 52, n. 5, p. 949–956, maio 2011.
- JOBST, B. C.; CASCINO, G. D. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy: A Review. **JAMA**, v. 313, n. 3, p. 285–293, jan. 2015.
- KIERNAN, J. A. Anatomy of the Temporal Lobe. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–12, 2012.
- KOTSOPOULOS, I. A. W.; VAN MERODE, T.; KESSELS, F. G. H.; DE KROM, M. C. T. F. M.; KNOTTNERUS, J. A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures. **Epilepsia**, v. 43, n. 11, p. 1402–1409, nov. 2002.
- KREILKAMP, B. A. K.; LISANTI, L.; GLENN, G. R.; WIESHMANN, U. C.; DAS, K.;

- MARSON, A. G.; KELLER, S. S. Comparison of Manual and Automated Fiber Quantification Tractography in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. **NeuroImage. Clinical**, v. 24, p. 102024, 2019.
- KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J.; ALLEN HAUSER, W.; MATHERN, G.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J. Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069–1077, jun. 2010.
- KWAN, P.; SCHACHTER, S. C.; BRODIE, M. J. Drug-Resistant Epilepsy. p. 919–926, 2011.
- LIKEMAN, M. Imaging in Epilepsy. **Practical neurology**, v. 13, n. 4, p. 210–218, ago. 2013.
- LÜDERS, H. O.; NAJM, I.; NAIR, D.; WIDDESS-WALSH, P.; BINGMAN, W. The Epileptogenic Zone: General Principles. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, v. 8 Suppl 2, p. S1-9, ago. 2006.
- MANFORD, M.; HART, Y. M.; SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): Partial Seizure Patterns in a General Population. **Neurology**, v. 42, n. 10, p. 1911–1917, out. 1992.
- MARINO JÚNIOR, R.; CUKIERT, A.; PINHO, E. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 44, n. 3, p. 243–254, set. 1986.
- NOACHTAR, S.; BORGGRAEFE, I. Epilepsy Surgery: A Critical Review. **Epilepsy & behavior : E&B**, v. 15, n. 1, p. 66–72, maio 2009.
- NORONHA, A. L. A.; BORGES, M. A.; MARQUES, L. H. N.; ZANETTA, D. M. T.; FERNANDES, P. T.; DE BOER, H.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C. T.; PRILIPKO, L.; BELL, G. S.; SANDER, J. W.; LI, L. M. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. **Epilepsia**, v. 48, n. 5, p. 880–885, 2007.
- PEREIRA DALIO, M. T. R.; VELASCO, T. R.; FEITOSA, I. D. F.; ASSIRATI JUNIOR, J. A.; CARLOTTI JUNIOR, C. G.; LEITE, J. P.; DOS SANTOS, A. C.; ALEXANDRE, V.; NAKANO, F. N.; SAUTE, R. L.; WICHERT-ANA, L.; SAKAMOTO, A. C. Long-Term Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery in 621 Patients With Hippocampal Sclerosis: Clinical and Surgical Prognostic Factors. **Frontiers in Neurology**, v. 13, n. April, p. 1–10, 2022.
- PERUCCA, E.; TOMSON, T. The Pharmacological Treatment of Epilepsy in Adults. **The Lancet. Neurology**, v. 10, n. 5, p. 446–456, maio 2011.
- RATHORE, C.; DICKSON, J. C.; TEOTÓNIO, R.; ELL, P.; DUNCAN, J. S. The Utility of 18F-

- Fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in Epilepsy Surgery. **Epilepsy research**, v. 108, n. 8, p. 1306–1314, out. 2014.
- RATHORE, C.; RADHAKRISHNAN, K. Concept of Epilepsy Surgery and Presurgical Evaluation. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, v. 17, n. 1, p. 19–31; quiz 31, mar. 2015.
- RIQUET, A.; LAMBLIN, M.-D.; BASTOS, M.; BULTEAU, C.; DERAMBURE, P.; VALLÉE, L.; AUVIN, S. Usefulness of Video-EEG Monitoring in Children. **Seizure**, v. 20, n. 1, p. 18–22, jan. 2011.
- ROSENOW, F.; LÜDERS, H. Presurgical Evaluation of Epilepsy. **Brain : a journal of neurology**, v. 124, n. Pt 9, p. 1683–1700, set. 2001.
- RYVLIN, P.; CROSS, J. H.; RHEIMS, S. Epilepsy Surgery in Children and Adults. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 11, p. 1114–1126, nov. 2014.
- SANDER, J. W.; HART, Y. M.; JOHNSON, A. L.; SHORVON, S. D. National General Practice Study of Epilepsy: Newly Diagnosed Epileptic Seizures in a General Population. **Lancet (London, England)**, v. 336, n. 8726, p. 1267–1271, nov. 1990.
- TANRIVERDI, T.; AJLAN, A.; POULIN, N.; OLIVIER, A. Morbidity in Epilepsy Surgery: An Experience Based on 2449 Epilepsy Surgery Procedures from a Single Institution. **Journal of neurosurgery**, v. 110, n. 6, p. 1111–1123, jun. 2009.
- TAYLOR, P. N.; SINHA, N.; WANG, Y.; VOS, S. B.; DE TISI, J.; MISEROCCHI, A.; MCEVOY, A. W.; WINSTON, G. P.; DUNCAN, J. S. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. **NeuroImage: Clinical**, v. 18, n. July 2017, p. 202–214, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.028>>.
- VAN PAESSCHEN, W. Ictal SPECT. **Epilepsia**, v. 45 Suppl 4, p. 35–40, 2004.
- VANDERAH, T. **Nolte's Essentials of the Human Brain**. [s.l: s.n.]v. 53118–120, 135 p.
- WAKANA, S.; CAPRIHAN, A.; PANZENBOECK, M. M.; FALLON, J. H.; PERRY, M.; GOLLUB, R. L.; HUA, K.; ZHANG, J.; JIANG, H.; DUBEY, P.; BLITZ, A.; VAN ZIJL, P.; MORI, S. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. **NeuroImage**, v. 36, n. 3, p. 630–644, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.049>>.
- WANG, R.; BENNER, T. Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography. **Proc Intl Soc Mag Reson Med**, v. 15, p. 3720, 2007. Disponível

em: <<http://cds.ismrm.org/ismrm-2007/files/03720.pdf>>.

ZHANG, F.; DADUCCI, A.; HE, Y.; SCHIAVI, S.; SEGUIN, C.; SMITH, R. E.; YEH, C. H.; ZHAO, T.; O'DONNELL, L. J. Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. **NeuroImage**, v. 249, n. April 2021, 2022.

## 6. Manuscrito para submissão

Title: Observational, retrospective study of patients with drug-resistant epilepsy undergoing surgical treatment in the temporal lobe: analysis of quantitative parameters obtained with diffusion tensor imaging and ictal semiology. –

Authors: Nakano, Frederico Nakane; Nather, Julio; Santos, Antonio Carlos dos; Sakamoto, Americo Ceiki,

### Abstract

Pre-surgical evaluation and surgical treatment can be very challenging, even in temporal lobe epilepsy. Nuclear magnetic resonance and long term video-EEG, side-by-side, are the cornerstone of presurgical evaluation. Diffusion tensor imaging allows white matter and tractography assessment, allowing additional information regarding connections of potential epileptogenic sites.

Objective: evaluate the integrity of the white matter in specific tracts guided by clinical information, such as postoperative outcome and ictal semiology in temporal lobe.

Methods: hand draw regions of interest of the resection area were obtaining, followed by in vivo dissection to identify specific tracts. DTI quantitative parameters were analysed.

Results: Fifty patients were grouped according to the post-surgical outcome, as follows: group 1A (n=21), group 1B-1D (n=16), and group 2-4 (n=13). Quantitative DTI parameters were obtained, such as fractional anisotropy, average diffusivity, radial and axial diffusivity. When global tractography and specific tracts were compared, we did not observe any significant difference between groups. When analyzing one of the specific tracts, the fornix, in a patient with limbic aura, an increase in mean diffusivity, axial and radial diffusivity was observed, with no change in fractional anisotropy being found.

Significance: as a proof of concept, the use of specific tract analysis (in vivo dissection) is a reliable methodology for the study of specific tracts in presurgical evaluation.

**Keywords:** 1. Epilepsy 2. Temporal lobe epilepsy 3. surgery 4. Tractography 5. Diffusion MRI 6. ictal semiology

### INTRODUCTION

The main objective of the treatment of epilepsy patient is epileptic seizures control. When this is not possible, surgical treatment should be considered. The results of surgical treatment are heterogeneous and depend on a number of factors, such as the presence of a lesion detectable on imaging tests, type of underlying pathology, involvement or not of the eloquent cortex, presence or not of comorbidities,

among others. The most performed surgical procedures are those involving temporal lobe resection (DEVAUX et al., 2008; JOBST; CASCINO, 2015; NOACHTAR; BORGGRAEFE, 2009; RYVLIN ; CROSS; RHEIMS, 2014; TANRIVERDI et al., 2009). A meta-analysis with long-term results (greater than or equal to five years of postoperative follow-up) showed that 66% of patients with temporal lobe resections remained seizure-free (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBE, 2005).

Presurgical evaluation is a complex a case-by-case workflow. Starts with candidacy selection for the surgical procedure and continues after the procedure (RYVLIN; CROSS; RHEIMS, 2014). The main objectives of presurgical evaluation are precise location of the epileptogenic zone and the definition of its extension, as well as the surgical programming with the objective to perform a safe and complete resection. (RATHORE; RADHAKRISHNAN, 2015).

The advent of new neuroimaging techniques in recent decades, notably magnetic resonance imaging of the brain, has brought significant impacts on the knowledge of pathologies and the normal functioning of the brain, as well as the development of treatments for neurological diseases. In this context, diffusion tensor imaging in the brain has expanded the possibilities of studying white matter and pathways and connections. Thus, studies involving the use of network and connectivity analysis techniques have increased, but the results still have no significant care implications. On the other hand, the study of specific treatments and their availability in the surgical environment has helped neurosurgeons to plan and carry out more effective and less morbid surgical treatments.

Diffusion tensor imaging is the first non-invasive technique with the potential to obtain fiber pathways *in vivo*. The first works describing this method date from the beginning of the 90's (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994). Since then, this technique has been developed and studied in different scenarios of basic and clinical research (ASSAF; PASTERNAK, 2008).

Some limitations are inherent to this method, such as obtaining images in white matter beam crossing regions.

Despite the numerous works published in the last decades, few are the works that use this technique in the evaluation of patients with epilepsy. Rugg-Gunn et al. (2001) studied 10 patients with focal epilepsy and acquired lesions and 30 patients with focal epilepsy and normal skull MRI, comparing the findings with 30 control subjects. Diffusion tensor imaging and voxel-by-voxel statistics showed that patients with acquired lesions had regions of increased diffusion congruent with the lesions and, in nine patients, regions of reduced anisotropy. Of the patients with normal magnetic resonance imaging of the skull, eight showed increased diffusion, and in six, these regions were congruent with EEGgraphic findings.

Thus, diffusion tensor imaging is a method, in association with structural magnetic resonance imaging, that has the potential to help locate the epileptogenic zone in patients undergoing preoperative evaluation.

So, we aim to study quantitative parameters obtained from DTI, using hand draw ROI and dissection of specific tracts from resection area, in temporal lobe epilepsy surgically treated. Additionally, we aim to correlate this finds to some semiological features.

## MATERIALS & METHODS



## Subjects

Retrospective observational unicenter study in temporal lobe epilepsy patients submitted to surgical treatment. Patients were selected from our tertiary center (Epilepsy Surgery Center, Clinical Hospital, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo), during feb/2009 to feb /2016, by convenience. The patients must have been followed at least for 2 years after surgery, and, had complete clinical and neuroimaging data.

## Magnetic Resonance Imaging

Images were acquired using an Achieva Philips scanner, 3.0 Tesla (Philips Medical, The Netherlands), with a 32-channel head coil. The anatomical image includes a 3D full brain coverage, T2 weighted sequence (3DT2) TR/TE = 2500/303 ms, a T1 weighted MPRAGE sequence (3DT1), TR/TE = 7/3.2 ms, a FLAIR sequence axial, and TR/TE/TI = 11000/125/2500 ms.

Brain MRI images are routinely analyzed by two radiologists independently.

## Diffusion Tensor Imaging

The DTI parameters were TR/TE=9300/54ms, pixel size=2x2mm<sup>2</sup>, slice thickness=2 mm, EPI factor=67, FOV=256 x 256mm<sup>2</sup>, acquisition matrix=128 x 128 pixels, 60 slices, 32 diffusion directions, with b=1000 s/mm<sup>2</sup> and one with b=0, and excess = no. The pre-surgical DTI and post-surgical structural T1 acquisitions were pre-processed using the following FSL v6.0 tools (FMRIB Software Library, University of Oxford, UK; <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>): eddy current fixes, brain extraction tool (bet) and FMRIB diffusion toolbox (FDT). Still in the FSL package, the FLIRT tool was used to interpolate the acquisitions to the Montreal Neurological Institute space (MNI space). Acquisitions were obligatorily obtained before surgery for DTI and after surgical treatment for structural T1.

## In vivo dissection

The pre-processing results were used to obtain the whole brain tractography in the Diffusion Toolkit 0.6.4 software (Trackvis 0.6.1; <http://www.trackvis.org/>) using the FACT algorithm with an FA threshold of 0.2 and an angle of 40°. The tracts were obtained using deterministic parameters (WANG; BENNER, 2007). Diffusion Toolkit compatible files were generated using Mango software (<https://mangoviewer.com/>)

The region of interest (ROI) corresponding to the surgical resection area was drawn manually on the post-surgical structural T1 images, with manual adjustment also on the DTI (figure X). Considering known anatomical landmarks and bundles of white matter, new ROIs “AND” and “NOT” were designed to minimize false positive tracts and dissect specific tracts (CATANI; THIEBAUT DE SCHOTTEN, 2008; KREILKAMP et al., 2019; WAKANA et al. , 2007). Thus, values of fractional anisotropy (FA - fractional anisotropy), mean diffusivity (MD - mean diffusivity), radial diffusivity (RD - radial diffusivity), and axial diffusivity (AD - axial diffusivity) were obtained from the global tractography of the resection and of the main specific tracts (figure 1).

## Statistical analysis

The one-way ANOVA statistical test was used to verify differences between the groups in relation to clinical data, such as age, time of epilepsy until surgery, and presence of auras. One-way ANOVA was also used to evaluate the diffusibility metrics (FA, MD, AD and RD) in specific treatments in relation to each group, and when considering the presence of some ictal characteristics. Libraries were used for statistical analysis developed in python, such as PANDAS, Scipy and Numpy (<https://pandas.pydata.org/>; <https://scipy.org/>; <https://numpy.org/> ), with statistical significance of  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Initially, 56 patients were selected, and 6 patients were excluded from the analysis (surgery in a different location than the temporal lobe, T1 sequence of the MRI not acquired, corrupted video record, and occurrence of seizures of non-epileptic origin). Thus, according to the Engel class outcome classification, we have: 21 Engel class 1A patients, 16 Engel class 1B-1D patients, and 13 Engel class 2-4 patients. Other clinical data are summarized in Table 1.

Regarding the postoperative outcome, 37 patients had seizure control with at least 2 years of postoperative follow-up (Engel class 1: 72.0%; being: class 1A 42.0% and classes 1B/1D 32.0%) . Eleven patients (Engel class 2: 22.0%) achieved a significant improvement in the frequency of seizures, and 2 patients had no improvement or a slight improvement (Engel class 3/4: 4.0%).

From the ictal semiologic analysis, the following findings stand out: 44.2% had dystonic posture in the upper limb, 36.5% had manual automatisms, and 15.3% had both dystonic posture and manual automatisms concomitantly. Regarding auras, 84.6% of the patients had them. Among the patients who had auras, the presence of epigastric/abdominal (36.3%) and emotional auras (18.1%; Figure 3) stand out.

Tractography of the resection area was obtained, and then specific tracts were obtained (Figure 4). As the resection area differs between individuals, both due to intra-individual variation (same neurosurgeon) and inter-individual variation (different neurosurgeons), the tracts that were more consistently present in the resection area were selected for analysis of the quantitative parameters.

The values obtained for FA, MD, AD and RD of tracts obtained from the resection area globally and specific tracts were compared. Quantitative parameters obtained from DTI were grouped into 3 groups: Engel class 1A group, Engel class 1B-1D group, and Engel class 2-4 group.

We did not observe differences between groups when comparing quantitative parameters of global tractograms obtained from the resection area or tracts obtained by in vivo dissection (Table 2).

When comparing the values of quantitative parameters of patients who had limbic aura (mnestic, eg déjà vu, and emotional, such as fear), we observed that the ipsilateral fornix after resection had higher AD, MD and RD values (Table 3). .

## DISCUSSION

The present work evaluated clinical data and complementary exams, and used tools for the analysis of quantitative parameters of DTI in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy undergoing surgical treatment.

In the present sample, 72% of the patients have seizure control after surgical treatment, a result consistent with data from the literature and our service (PEREIRA DALIO et al., 2022). No statistically significant differences were observed between patients when grouped considering the outcome of surgical treatment. Although literature data indicate that clinical information such as the presence of febrile seizures, duration of epilepsy, some types of aura, could help to predict the outcome of surgical treatment, there are controversies that give rise to the need for further studies.

Comparing quantitative DTI parameters obtained from the resection area, and grouped considering the outcome of the surgical treatment, this study did not observe a significant difference between the groups. Such findings are congruent with modest changes found after surgical treatment in temporal lobe epilepsies, despite the resection involving a large number of tracts (TAYLOR et al., 2018). However, other analyzes involving the study of the connectome and comparison with healthy individuals may help to better understand the data presented.

Despite the validation of the methodology for obtaining regions of interest in the study of tractography not being the main scope of the present work, both the ease of implementation and the accuracy and reproducibility of the manual drawing of the regions of interest proved to be satisfactory (CATANI; THIEBAUT DE SCHOTTEN, 2008). Zhang et al. (2022) in a review article comment on manual techniques to obtain specific tracts (ZHANG et al., 2022). Efforts were used to develop procedures for automatically obtaining regions of interest, either via segmentation or using a resection area or brain lesion. However, until the end of the deadline for this work, it was not possible to implement it properly for the scope of this work (data not shown).

Using ictal semiology data, such as the presence of limbic aura, specifically déjà vu or fear, and opting for the study of fornix (BENICZKY et al., 2022; CONCHA; GROSS; BEAULIEU, 2005), we observed that DM, RD and AD present a significant difference when compared with the global tractography of the resection area, however, with the AF measurement without statistically significant difference. Thus, MD, RD and AD measurements are increased in relation to the tractography of the resection area, indicating loss of integrity of the white matter in this tract. In the context of epilepsy, and especially in cases considered for surgical treatment and which have a high demand for resources for the task of locating the potential epileptogenic zone, the indication of alteration in the integrity of specific tracts has the potential to contribute to the decision-making and planning process of surgical treatment. On the other hand, a cautious interpretation of the findings of quantitative parameters obtained by DTI should always be sought, given the technical issues involved (ALEXANDER et al., 2019; FIGLEY et al., 2022).

The main limitations of this work are related to the interpretation of the data obtained by DTI, as well as the limitation of the technique and the reduced sample size.

## CONCLUSION

New studies can help in the development of computational techniques as well as the implementation of approaches currently implemented in other centers, such as the study of connectivity.

## REFERENCES

ALEXANDER, D. C.; DYRBY, T. B.; NILSSON, M.; ZHANG, H. Imaging brain microstructure with diffusion MRI: practicality and applications. **NMR in Biomedicine**, v. 32, n. 4, 2019.

- ASSAF, Y.; PASTERNAK, O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 51–61, 2008.
- BASSER, P. J.; MATTIELLO, J.; LEBIHAN, D. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. **Biophysical Journal**, v. 66, n. 1, p. 259–267, jan. 1994.
- BENICZKY, S.; TATUM, W. O.; BLUMENFELD, H.; STEFAN, H.; MANI, J.; MAILLARD, L.; FAHOUM, F.; VINAYAN, K. P.; MAYOR, L. C.; VLACHOU, M.; MARGITTA, S.; RYVLIN, P.; PHILIPPE, K. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. **Epileptic Disorders**, v. 24, n. 3, p. 447–495, 2022.
- BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VAN EMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676–685, abr. 2010.
- BERG, A. T.; MILLICHAP, J. J. The 2010 Revised Classification of Seizures and Epilepsy. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 19, n. 3 Epilepsy, p. 571–597, jun. 2013.
- BERG, A. T.; SCHEFFER, I. E. New Concepts in Classification of the Epilepsies: Entering the 21st Century. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1058–1062, jun. 2011.
- BERNASCONI, A.; CENDES, F.; THEODORE, W. H.; GILL, R. S.; KOEPP, M. J.; HOGAN, R. E.; JACKSON, G. D.; FEDERICO, P.; LABATE, A.; VAUDANO, A. E.; BLÜMCKE, I.; RYVLIN, P.; BERNASCONI, N. Recommendations for the Use of Structural Magnetic Resonance Imaging in the Care of Patients with Epilepsy: A Consensus Report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. **Epilepsia**, v. 60, n. 6, p. 1054–1068, jun. 2019.
- CASCINO, G. D. Video-EEG Monitoring in Adults. **Epilepsia**, v. 43 Suppl 3, p. 80–93, 2002.
- CATANI, M.; THIEBAUT DE SCHOTTEN, M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. **Cortex**, v. 44, n. 8, p. 1105–1132, 2008.
- CONCHA, L.; GROSS, D. W.; BEAULIEU, C. Diffusion tensor tractography of the limbic system. **American Journal of Neuroradiology**, v. 26, n. 9, p. 2267–2274, 2005.
- DEVAUX, B.; CHASSOUX, F.; GUENOT, M.; HAEGELEN, C.; BARTOLOMEI, F.; ROUGIER, A.; BOURGEOIS, M.; COLNAT-COULBOIS, S.; BULTEAU, C.; SOL, J. C.; KHERLI, P.; GEFFREDO, S.; REYNS, N.; VINCHON, M.; PROUST, F.; MASNOU, P.; DUPONT, S.; CHABARDES, S.; COUBES, P. La chirurgie de l'épilepsie en France. Évaluation de l'activité. **Neurochirurgie**, v. 54, n. 3, p. 453–465, 2008.
- DUNCAN, J. S. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, n. 10, p. 537–550, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.131>>.
- FIGLEY, C. R.; UDDIN, M. N.; WONG, K.; KORNELSEN, J.; PUIG, J.; FIGLEY, T. D. Potential Pitfalls of Using Fractional Anisotropy, Axial Diffusivity, and Radial Diffusivity as Biomarkers of Cerebral White Matter Microstructure. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, n. January, p. 1–7, 2022.
- FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, J. H.; ELGER, C. E.; ENGEL, J. J.; FORSGREN, L.; FRENCH, J. A.; GLYNN, M.; HESDORFFER, D. C.; LEE, B. I.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; SCHEFFER, I. E.; TOMSON, T.; WATANABE, M.; WIEBE, S. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, abr. 2014.
- FISHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–472, abr. 2005.
- JACOBY, A.; LANE, S.; MARSON, A.; BAKER, G. A. Relationship of Clinical and Quality of Life Trajectories Following the Onset of Seizures: Findings from the UK MESS Study. **Epilepsia**, v. 52, n. 5, p. 965–974, maio 2011.
- JALLON, P.; LOISEAU, P.; LOISEAU, J. Newly Diagnosed Unprovoked Epileptic Seizures: Presentation at Diagnosis in CAROLE Study. Coordination Active Du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Épilepsie. **Epilepsia**, v. 42, n. 4, p. 464–475, abr. 2001.
- JENNUM, P.; GYLLENBORG, J.; KJELLBERG, J. The Social and Economic Consequences of Epilepsy: A

- Controlled National Study. **Epilepsia**, v. 52, n. 5, p. 949–956, maio 2011.
- JOBST, B. C.; CASCINO, G. D. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy: A Review. **JAMA**, v. 313, n. 3, p. 285–293, jan. 2015.
- KIERNAN, J. A. Anatomy of the Temporal Lobe. **Epilepsy Research and Treatment**, v. 2012, p. 1–12, 2012.
- KOTSOPOULOS, I. A. W.; VAN MERODE, T.; KESSELS, F. G. H.; DE KROM, M. C. T. F. M.; KNOTTNERUS, J. A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures. **Epilepsia**, v. 43, n. 11, p. 1402–1409, nov. 2002.
- KREILKAMP, B. A. K.; LISANTI, L.; GLENN, G. R.; WIESHMANN, U. C.; DAS, K.; MARSON, A. G.; KELLER, S. S. Comparison of Manual and Automated Fiber Quantification Tractography in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. **NeuroImage. Clinical**, v. 24, p. 102024, 2019.
- KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J.; ALLEN HAUSER, W.; MATHERN, G.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J. Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069–1077, jun. 2010.
- KWAN, P.; SCHACHTER, S. C.; BRODIE, M. J. Drug-Resistant Epilepsy. p. 919–926, 2011.
- LIKEMAN, M. Imaging in Epilepsy. **Practical neurology**, v. 13, n. 4, p. 210–218, ago. 2013.
- LÜDERS, H. O.; NAJM, I.; NAIR, D.; WIDDESS-WALSH, P.; BINGMAN, W. The Epileptogenic Zone: General Principles. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, v. 8 Suppl 2, p. S1-9, ago. 2006.
- MANFORD, M.; HART, Y. M.; SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): Partial Seizure Patterns in a General Population. **Neurology**, v. 42, n. 10, p. 1911–1917, out. 1992.
- MARINO JÚNIOR, R.; CUKIERT, A.; PINHO, E. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 44, n. 3, p. 243–254, set. 1986.
- NOACHTAR, S.; BORGGRAEFE, I. Epilepsy Surgery: A Critical Review. **Epilepsy & behavior : E&B**, v. 15, n. 1, p. 66–72, maio 2009.
- NORONHA, A. L. A.; BORGES, M. A.; MARQUES, L. H. N.; ZANETTA, D. M. T.; FERNANDES, P. T.; DE BOER, H.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C. T.; PRILIPKO, L.; BELL, G. S.; SANDER, J. W.; LI, L. M. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. **Epilepsia**, v. 48, n. 5, p. 880–885, 2007.
- PEREIRA DALIO, M. T. R.; VELASCO, T. R.; FEITOSA, I. D. F.; ASSIRATI JUNIOR, J. A.; CARLOTTI JUNIOR, C. G.; LEITE, J. P.; DOS SANTOS, A. C.; ALEXANDRE, V.; NAKANO, F. N.; SAUTE, R. L.; WICHERT-ANA, L.; SAKAMOTO, A. C. Long-Term Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery in 621 Patients With Hippocampal Sclerosis: Clinical and Surgical Prognostic Factors. **Frontiers in Neurology**, v. 13, n. April, p. 1–10, 2022.
- PERUCCA, E.; TOMSON, T. The Pharmacological Treatment of Epilepsy in Adults. **The Lancet. Neurology**, v. 10, n. 5, p. 446–456, maio 2011.
- RATHORE, C.; DICKSON, J. C.; TEOTÓNIO, R.; ELL, P.; DUNCAN, J. S. The Utility of 18F-Fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in Epilepsy Surgery. **Epilepsy research**, v. 108, n. 8, p. 1306–1314, out. 2014.
- RATHORE, C.; RADHAKRISHNAN, K. Concept of Epilepsy Surgery and Presurgical Evaluation. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, v. 17, n. 1, p. 19–31; quiz 31, mar. 2015.
- RIQUET, A.; LAMBLIN, M.-D.; BASTOS, M.; BULTEAU, C.; DERAMBURE, P.; VALLÉE, L.; AUVIN, S. Usefulness of Video-EEG Monitoring in Children. **Seizure**, v. 20, n. 1, p. 18–22, jan. 2011.
- ROSENOW, F.; LÜDERS, H. Presurgical Evaluation of Epilepsy. **Brain : a journal of neurology**, v. 124, n. Pt 9, p. 1683–1700, set. 2001.
- RYVLIN, P.; CROSS, J. H.; RHEIMS, S. Epilepsy Surgery in Children and Adults. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 11, p. 1114–1126, nov. 2014.
- SANDER, J. W.; HART, Y. M.; JOHNSON, A. L.; SHORVON, S. D. National General Practice Study of Epilepsy:

- Newly Diagnosed Epileptic Seizures in a General Population. **Lancet (London, England)**, v. 336, n. 8726, p. 1267–1271, nov. 1990.
- TANRIVERDI, T.; AJLAN, A.; POULIN, N.; OLIVIER, A. Morbidity in Epilepsy Surgery: An Experience Based on 2449 Epilepsy Surgery Procedures from a Single Institution. **Journal of neurosurgery**, v. 110, n. 6, p. 1111–1123, jun. 2009.
- TAYLOR, P. N.; SINHA, N.; WANG, Y.; VOS, S. B.; DE TISI, J.; MISEROCCHI, A.; MCEVOY, A. W.; WINSTON, G. P.; DUNCAN, J. S. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. **NeuroImage: Clinical**, v. 18, n. July 2017, p. 202–214, 2018.
- VAN PAESSCHEN, W. Ictal SPECT. **Epilepsia**, v. 45 Suppl 4, p. 35–40, 2004.
- VANDERAH, T. **Nolte's Essentials of the Human Brain**. [s.l.: s.n.]v. 53118–120, 135 p.
- WAKANA, S.; CAPRIHAN, A.; PANZENBOECK, M. M.; FALLON, J. H.; PERRY, M.; GOLLUB, R. L.; HUA, K.; ZHANG, J.; JIANG, H.; DUBEY, P.; BLITZ, A.; VAN ZIJL, P.; MORI, S. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. **NeuroImage**, v. 36, n. 3, p. 630–644, 2007.
- WANG, R.; BENNER, T. Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography. **Proc Intl Soc Mag Reson Med**, v. 15, p. 3720, 2007.
- ZHANG, F.; DADUCCI, A.; HE, Y.; SCHIAVI, S.; SEGUIN, C.; SMITH, R. E.; YEH, C. H.; ZHAO, T.; O'DONNELL, L. J. Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. **NeuroImage**, v. 249, n. April 2021, 2022

## Tables

Legend. Clinical data summary

	Engel 1A	Engel 1B-1D	Engel 2-4	valor p
Number of patients (total = 50)	21 (42%)	16 (32%)	13 (26%)	
Age onset of epilepsy	15,2 (±9,2)	10,8 (±10,1)	11,1 (±6,3)	
Age (at surgery)	43,5 (± 11,8)	40,8 (± 9,5)	36,7 (± 14,9)	0,54
Duration of epilepsy until surgery	28,4 (± 13,5)	30 (±13,3)	28,4 (±10,3)	0,91
Surgery side (right)	16 (76,2%)	11 (68,7%)	6 (46,1%)	
Interictal EEG lateralization (unilateral >90%)	14 (66,6%)	5 (31,2%)	11 (84,6%)	
ictal semiology				
Aura (total)	16 (76,2%)	14 (87,5%)	12 (92,3%)	
hand dystonia posture	8 (38,1%)	6 (37,5%)	7 (53,8%)	
manual automatism	10 (46,7%)	4 (25%)	4 (30,7%)	
Initial precipitating injury	9 (42,8%)	6 (37,5%)	6 (46,1%)	

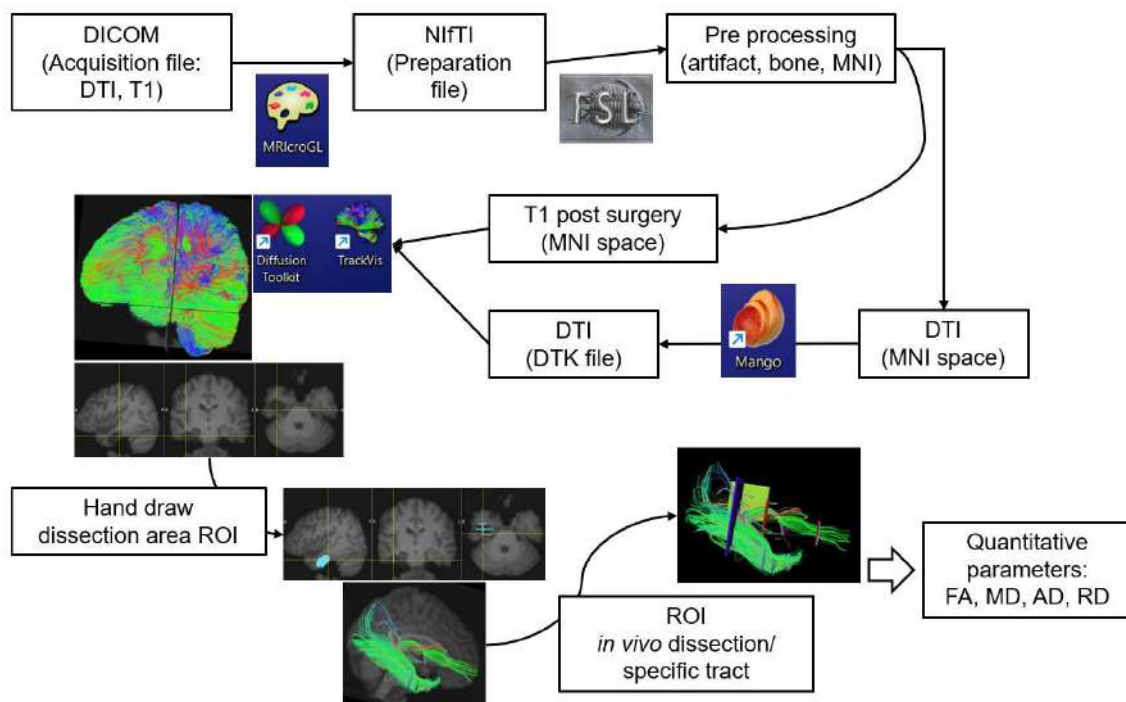
Legend. Comparison of quantitative parameters (means and standard deviation of AD, FA, MD, RD) obtained from specific tracts and tracts of the resection area.

	<b>Group Engel 1A</b>	<b>Group Engel 1B-1D</b>	<b>Group Engel 2-4</b>	<b><i>p value</i></b>
<b>Resection</b>				
AD	0,00122	0,00121	0,00123	0,82
Stddv	0,00010	0,00008	0,00010	
FA	0,27164	0,27378	0,26963	0,959
Stddv	0,03323	0,04230	0,03015	
MD	0,00095	0,00094	0,00097	0,474
Stddv	0,00006	0,00006	0,00007	
RD	0,00081	0,00080	0,00084	0,276
Stddv	0,00005	0,00008	0,00006	
<b>Caloso</b>				
AD	0,00155	0,00155	0,00160	0,543
Stddv	0,00016	0,00010	0,00019	
FA	0,38824	0,35641	0,36043	0,444
Stddv	0,08562	0,09438	0,07858	
MD	0,00110	0,00114	0,00119	0,238
Stddv	0,00013	0,00015	0,00017	
RD	0,00088	0,00094	0,00099	0,179
Stddv	0,00013	0,00019	0,00017	
<b>Frontal</b>				
AD	0,00130	0,00127	0,00125	0,769
Stddv	0,00023	0,00010	0,00009	
FA	0,30807	0,29078	0,26751	0,213
Stddv	0,05587	0,02432	0,05025	
MD	0,00099	0,00098	0,00100	0,99
Stddv	0,00023	0,00007	0,00011	
RD	0,00084	0,00084	0,00087	0,882
Stddv	0,00024	0,00007	0,00012	
<b>Fornix</b>				
AD	0,00154	0,00144	0,00163	0,068
Stddv	0,00022	0,00019	0,00015	
FA	0,25855	0,25490	0,25103	0,904
Stddv	0,03766	0,03797	0,04595	
MD	0,00122	0,00116	0,00133	0,079
Stddv	0,00019	0,00016	0,00018	
RD	0,00107	0,00102	0,00119	0,078
Stddv	0,00018	0,00016	0,00019	
<b>Posterior córtex</b>				
AD	0,00109	0,00110	0,00111	0,879
Stddv	0,00009	0,00004	0,00006	
FA	0,26099	0,26749	0,26156	0,899
Stddv	0,03113	0,03821	0,03488	
MD	0,00085	0,00086	0,00088	0,56
Stddv	0,00006	0,00004	0,00007	
RD	0,00073	0,00073	0,00076	0,386
Stddv	0,00006	0,00006	0,00007	

Legend. Comparison of quantitative parameters (means and standard deviation of AD, FA, MD, RD) obtained from specific tracts and from tracts of the resection area in patients with limbic aura (mnestic and emotional).

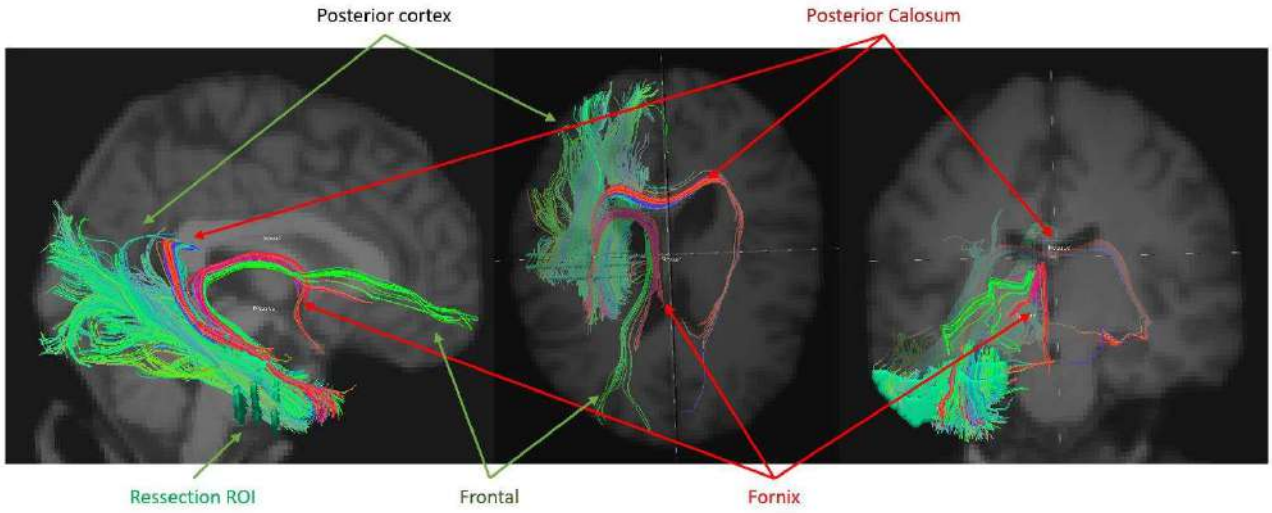
	Resection globally (n=45)	Limbic (mnestic + emotional)		valor p
		Fornix (n=8)	Resection with aura (n=9)	
<b>AD</b>	0,00123	0,00157	0,00124	0,00000
Stddv	0,00010	0,00022	0,00009	
<b>FA</b>	0,27071	0,26399	0,28088	0,55946
Stddv	0,03299	0,03366	0,03173	
<b>MD</b>	0,00096	0,00125	0,00096	0,00000
Stddv	0,00007	0,00016	0,00005	
<b>RD</b>	0,00082	0,00109	0,00082	0,00000
Stddv	0,00007	0,00014	0,00004	

## FIGURES



Legend. MRI data processing flow and computational tools used. DICOM: *digital imaging and communications in medicine*; NIfTI: *neuroimaging informatics technology initiative*; MNI: *Montreal Neurological Institute*; ROI: *region of interest*





Legend. Example of tractography obtained from ROI of the resection area. Specific tracts are more consistently observed.