

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**LEANDRO INFANTINI DINI**

**ESTUDO ANATÔMICO DA SUBSTÂNCIA BRANCA DO LOBO  
FRONTAL: DA TÉCNICA DE KLINGLER À DISSECÇÃO VIRTUAL  
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (TRACTOGRAFIA)**

**PORTO ALEGRE  
2010**

---

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**LEANDRO INFANTINI DINI**

**ESTUDO ANATÔMICO DA SUBSTÂNCIA BRANCA DO LOBO  
FRONTAL: DA TÉCNICA DE KLINGLER À DISSECÇÃO  
VIRTUAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
(TRACTOGRAFIA)**

Porto Alegre  
2010

---

---

Leandro Infantini Dini

**ESTUDO ANATÔMICO DA SUBSTÂNCIA BRANCA DO LOBO  
FRONTAL: DA TÉCNICA DE KLINGLER À DISSECÇÃO  
VIRTUAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
(TRACTOGRAFIA)**

Dissertação apresentada à Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
para obtenção do título de Mestre em Medicina  
área de concentração: neurociências

**Orientador:** Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

Porto Alegre  
2010

---

---

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

D585e Dini, Leandro Infantini

Estudo anatômico da substância branca do lobo frontal: da técnica de Klinger à dissecação virtual por ressonância magnética (tractografia) / Leandro Infantini Dini. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

157 f.: il. gráf. tab. Inclui 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. IMAGEM DE TENSOR DE DIFUSÃO.
2. TRACTOGRAFIA.
3. REPRODUTIBILIDADE DOS TESTES.
4. CÉREBRO/anatomia & histologia.
4. LOBO FRONTAL/anatomia & histologia.
5. DISSECAÇÃO/instrumentação.
6. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.
7. MODELOS ANATÔMICOS.
8. ESTUDOS TRANVERSAIS. I. Costa, Jaderson Costa da. II. Título.

C.D.D. 616.0757

N.L.M. WL 307

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia  
Bibliotecária CRB 10/196

---

---

Leandro Infantini Dini

**ESTUDO ANATÔMICO DA SUBSTÂNCIA BRANCA DO LOBO  
FRONTAL: DA TÉCNICA DE KLINGLER À DISSECÇÃO  
VIRTUAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
(TRACTOGRAFIA)**

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr Antônio Carlos H. Marrone – PUCRS/UFRGS

---

Prof. Dr Leonardo Modesti Vedolin – UFRGS

---

Prof. Dr Gustavo Rassier Isolan – UFRGS

---

---

*Para Simone e Francisco, com amor.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Dr. Jaderson Costa da Costa, que me acolheu como aluno e permitiu meu crescimento pessoal e científico. Com ele aprendi a importância de uma “pergunta” correta e o valor de um “brainstorming”. É contagioso o seu entusiasmo e gosto pelo saber. É um orientador dedicado, um neurocientista exemplar, uma pessoa admirável. Nele, pude testemunhar que o brilhantismo não se opõe à simplicidade.
  - Aos neurorradiologistas, físicos, residentes e chefia do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital Moinhos de Vento, sem os quais este trabalho não teria se concretizado. No período em que frequentei esse Serviço, pude encontrar mais do que colaboradores na pesquisa, encontrei amigos.
-

---

*“A substância branca do cérebro possui à primeira vista uma aparência amorfa, homogênea, mas se apresenta de fato como a mais engenhosa arquitetura da nossa evolução em seus aspectos anatômicos, biofísicos, bioquímicos e imunológicos.”*

*M G NASARJIL*

*“Nada define melhor a função de um neurônio do que as suas conexões. O entendimento desses padrões de conectividade é absolutamente essencial para a arquitetura de relação e, portanto, para a função...”*

*M M MESULAM*

---



---

## RESUMO

A técnica de dissecação de fibras é um método clássico, utilizado por renomados anatomistas do passado, para a demonstração dos tractos e fascículos integrantes da substância branca do cérebro. Esta técnica envolve a dissecação em camadas da substância branca cerebral para demonstrar a organização anatômica interna do parênquima. Com a possibilidade atual de se visualizarem os feixes de substância branca do encéfalo *in vivo* pela ressonância magnética (RM), através da tractografia baseada em imagens do tensor de difusão, os fundamentos anatômicos antigos obtidos com a clássica técnica de dissecação de fibras tornam-se, paradoxalmente, ainda mais relevantes e atuais. Este trabalho possui três objetivos fundamentais: estudar os principais feixes de substância branca do cérebro, através do método clássico de dissecação, e fazê-lo também por dissecação virtual, através do método tractográfico; estimar a reprodutibilidade da reconstrução de feixes do lobo frontal a partir do atlas criado pelos autores; finalmente, determinar as estruturas e variáveis com os melhores indicadores de reprodutibilidade, visando seu uso em estudos clínicos.

As informações anatômicas e tractográficas utilizadas pelos autores na identificação dos tractos, em trabalho anatômico original, foram compiladas e fornecidas a dois observadores sem experiência no método de tractografia. Os feixes uncinado (UNC), arqueado (ARQ), longitudinal superior (FLS), fronto-pontino (FP), fronto-occipital inferior (FOI) e joelho do corpo caloso (JCC) foram reconstruídos duas vezes por cada observador, a partir das imagens de tensor de difusão por RM adquiridas do exame de 15 sujeitos hígidos, num total de 30 hemisférios estudados. Na identificação de cada feixe, foram registradas as respectivas medidas de fração de anisotropia (FA), volume (VOL), número de voxels (NVO), número de tractos (NTR), comprimento de fibras (LEN) e coeficiente de difusão aparente (ADC). Para o estudo de concordância intra-observadores foram comparadas as medidas das duas reconstruções de cada observador, e para o estudo de concordância interobservadores foram comparadas as médias dos resultados de cada observador. A análise quantitativa foi descrita por medidas de associação ( $r$ : coeficiente de Pearson) e de concordância (ICC: coeficiente de

---

---

correlação intra-classe por método de concordância) intra e interobservadores na reconstrução dos feixes, sendo que r se mostrou estatisticamente sempre superior ao ICC em valores absolutos.

O nível de magnitude foi *muito alto* (ICC 0.7-0.9) ou *quase perfeito* (ICC 0.9-1) em todas as estruturas nas medidas de FA e ADC, intra e interobservadores. Na análise interobservadores, as estruturas FOI, JCC, ARQ e FLS apresentaram ICC superior a 0.7 em todas as variáveis medidas (exceto no NTR do JCC e do FLS e no LEN do ARQ). Entre os observadores, as estruturas com escore na escala de concordância acima de *muito alto* foram o FOI, JCC, ARQ e FLS, especificamente para as variáveis FA e ADC.

Os autores puderam confirmar as potencialidades da “dissecção virtual” através da tractografia por RM em reproduzir e complementar o conhecimento anatômico das fibras obtido pelo método clássico. O atlas criado pelos autores configura-se numa forma de entendimento da anatomia intrínseca tridimensional do encéfalo para o uso clínico, embasado com uma estimativa estatística da sua reprodutibilidade.

**Palavras - Chave:** Imagens por tensor de difusão; Tractografia; Reprodutibilidade; Substância branca; Lobo frontal.

---

---

## ABSTRACT

The fiber dissection technique is a classical method used by renowned anatomists from the past in order to demonstrate the white matter tracts of the brain. This technique involves layer by layer dissection of the white matter demonstrating the inner anatomic organization of the parenchyma. Due to the contemporary possibility of visualizing the encephalic white matter bundles *in vivo* by tractography based on diffusion tensor imaging (DTI), old anatomic fundamentals paradoxically have become more relevant currently. This paper has three objectives: to study the main white matter fibers using the classic method of dissection, and the virtual dissection by tractography; to estimate the reconstruction reliability of frontal lobe tracts based on the atlas created by the authors; and finally to determine the structures and variables in this study with the best indicators of reproducibility, with the aim of enabling its use for clinical studies.

The anatomic and tractographic information used by the authors for the identification of the white matter tracts in a previous study were compiled and given to two observers with no experience in tractography. Whole-brain DTI scans were performed in 15 healthy subjects and white matter pathways from both hemispheres were reconstructed twice by each observer. Apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA) indices, volume (VOL), number of voxels (NVO), number (NTR) and length (LEN) of tracts were evaluated in six different tracts: arcuate (ARC), uncinate (UNC), inferior fronto-occipital (IFO) and superior longitudinal (SLF) fasciculli, genu of the corpus callosum (GCC) and frontopontine tract (FP). The measures of both reconstruction of each observer were compared to study the intraobserver concordance and the mean results of each observer were used to calculate the interobserver concordance. The quantitative analysis was evaluated by Pearson association coefficient ( $r$ ) and intraclass correlation coefficient (ICC).

The magnitude of this correlation was *very high* (ICC 0.7-0.9) or *almost perfect* (ICC 0.9-1) for FA and ADC measures of every tract studied, intraobserver and interobserver. Almost all variables of IFO, GCC, ARC and SLF tracts showed ICC higher than 0.7 on the interobserver analyses (excluding NTR of GCC and SLF and LEN

---

---

of ARC). Between observers, the structures with more than *high level* concordance score were IFO, GCC, ARC and SLF, specifically for FA and ADC.

The “virtual dissection” obtained by MRI (tractography) could reproduce and complement the anatomic knowledge of the white matter tracts achieved through the classic method. The atlas created by the authors is a way of understanding the three dimensional intrinsic brain anatomy for clinical purposes and had its reliability estimated.

**Key words:** Diffusion tensor imaging; Tractography; Reproducibility; White matter; Frontal lobe.

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADC</b>	Coeficiente de difusão aparente
<b>AMe</b>	Alça de Meyer
<b>ARQ</b>	Arqueado
<b>CA</b>	Comissura anterior
<b>CEP/PUCRS</b>	Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS
<b>DA</b>	Difusividade axial
<b>DM</b>	Difusividade média
<b>DT</b>	Difusividade transversa
<b>DTI</b>	Tensor de difusão
<b>FA</b>	Fração de anisotropia
<b>FLI</b>	Fascículo longitudinal inferior
<b>FLS</b>	Longitudinal superior
<b>FOI</b>	Fronto-occipital inferior
<b>FP</b>	fibras fronto-pontinas
<b>GP</b>	Globo pálido
<b>ICC</b>	Coeficiente de correlação intra-classe por método de concordância
<b>JCC</b>	Joelho do corpo caloso
<b>LEN</b>	Comprimento de fibras
<b>NTR</b>	Número de tractos
<b>NVO</b>	Número de voxels
<b>PP</b>	Fibras parieto-pontinas;;

---

---

<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>r</b>	Coeficiente de Pearson
<b>RM</b>	Ressonância nuclear magnética
<b>ROIs</b>	<i>Regions de interest</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>SS</b>	Stratum sagital
<b>TCE</b>	Tracto córtico-espinhal
<b>UNC</b>	Fascículo uncinado
<b>VOL</b>	Volume

---

---

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1- Estudos em tractografia com testes de concordância intra e inter-observador .....	93
Tabela 1 - Avaliação qualitativa da magnitude estatística do Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC). .....	50
Tabela 2 – Medidas de associação (r: coeficiente de Pearson) e de concordância (ICC: coeficiente de correlação intra-classe por método de concordância) intra e inter observadores na reconstrução das estruturas UNC, FOI, JCC, FPO, ARQ e FLS.....	78
Tabela 3 – cont Tabela 2 .....	79

---

---

## LISTA DE FIGURAS

Fig. 1 - Visão da estruturas subcorticais..	28
Fig. 2 - Algumas fibras de associação evidenciadas pela dissecção de fibras brancas....	29
Fig. 3 - Algumas fibras de projeção evidenciadas pela dissecção de fibras .....	30
Fig. 4 - Exemplo de fibras comissurais .....	30
Fig. 5 - Esquema ilustrativo do tensor de difusão .....	35
Fig. 6 - Representações das imagens geradas pela RM por tensor de difusão.....	36
Fig.7 - À esquerda, mapa de cores com a demarcação manual de dois ROIs; à direita, reconstrução do fascículo uncinado a partir dos dois ROIs selecionados.....	38
Fig. 8 - Etapas iniciais da técnica de dissecção de fibras.....	53
Fig. 9 - Vista lateral de etapa de dissecção mais avançada.....	55
Fig. 10 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	56
Fig. 11 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	57
Fig. 12 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	58
Fig. 13 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	59
Fig. 14 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	60
Fig. 15 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	63
Fig.16 - Vista anterior das dissecções clássica e virtual .....	64
Fig. 17 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	65
Fig. 18 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.....	66
Fig. 19 - Vista medial das dissecções clássica e virtual.....	67
Fig. 20 - Vista ântero-inferior das dissecções clássica e virtual .....	70
Fig. 21 - Vista medial das dissecções clássica e virtual.....	71
Fig. 22 - Vista medial das dissecções clássica e virtual.....	72
Fig. 23 - Vista medial das dissecções virtual .....	73
Fig. 24 - Vista lateral ampliada das dissecções clássica e virtual .....	74
Fig.25 - Gráfico de barras apresentando as 10 variáveis, e respectivas estruturas, com os maiores valores de ICC, bem como as 10 variáveis, e respectivas estruturas, com os menores valores de ICC.....	81

---



---

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	19
2 FUNDAMENTAÇÃO .....	25
2.1 HISTÓRICO DA DISSECÇÃO DE FIBRAS BRANCAS DO CÉREBRO .....	25
2.2 ANATOMIA DAS FIBRAS BRANCAS DO CÉREBRO .....	28
2.2.1 Fibras de Associação .....	31
2.2.1.1 Cíngulo .....	31
2.2.1.2 Fascículo fronto-occipital superior .....	31
2.2.1.3 Fascículo fronto-occipital inferior .....	31
2.2.1.4 Fascículo uncinado .....	31
2.2.1.5 Fascículo longitudinal superior .....	32
2.2.1.6 Fascículo longitudinal inferior .....	32
2.2.2 Fibras de Projeção .....	32
2.2.2.1 Tractos córtico-espinhal, córtico-pontino e córtico-bulbar .....	32
2.2.2.2 Coroa radiada .....	33
2.2.2.3 Cápsula interna .....	33
2.2.2.4 Radiações talâmicas .....	33
2.2.3 Fibras Comissurais .....	34
2.2.3.1 Corpo caloso (CC) .....	34
2.2.3.2 Comissura anterior (CA) .....	34
2.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR TENSOR DE DIFUSÃO .....	34
3 OBJETIVOS .....	40
3.1 GERAL .....	40
3.2 ESPECÍFICOS .....	40
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	42
4.1 ASPECTOS ÉTICOS .....	42
4.2 DELINEAMENTO .....	42
4.3 AMOSTRA .....	43
4.3.1 Variáveis Principais .....	44
4.3.1.1 Variáveis preditoras .....	44

---

---

4.3.1.2 Variáveis de confusão: .....	45
4.3.1.3 Variáveis de desfecho: .....	45
4.4 ESTUDO ANATÔMICO.....	45
4.4.1 Dissecção de Fibras pelo Método Clássico (Técnica de Klingler) .....	45
4.4.2 Dissecção de Fibras pelo Método Virtual (Tractografia por Tensor de Difusão).....	47
4.5 ESTUDOS DE CONCORDÂNCIA INTER E INTRA-OBSERVADORES.....	48
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	49
5 RESULTADOS.....	52
5.1 COMPARAÇÃO ENTRE AS DISSECÇÕES DE FIBRAS PELA TÉCNICA DE KLINGLER E PELA TRACTOGRAFIA POR TENSOR DE DIFUSÃO: .....	52
5.2 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO E DE CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADORES NA RECONSTRUÇÃO DOS FEIXES DO LOBO FRONTAL .....	76
6 DISCUSSÃO .....	83
7 CONCLUSÕES .....	103
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
ANEXOS .....	111
ANEXO 1 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO UNCINADO.....	112
ANEXO 2 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR.....	113
ANEXO 3 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO ARQUEADO.....	114
ANEXO 4 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO JOELHO DO CORPO CALOSO .....	115
ANEXOS 5 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DAS FIBRAS FRONTO-PONTINAS .....	116
ANEXOS 6 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO FRONTO-OCCIPITAL INFERIOR.....	117
ANEXO 7 - ARTIGO PUBLICADO NO JBNC.....	118
ANEXO 8 - ARTIGO SUBMETIDO À AJNR .....	132

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

Estudos anatômicos e histológicos levaram à percepção da substância branca do cérebro não como uma substância amorfa como pode aparentar, mas como um sistema de fibras altamente complexo e organizado, que torna possível a mais elevada expressão da atividade cerebral. Se forma e função andam juntas, e se a forma de uma parte do corpo destina-se a desempenhar um papel específico, os detalhes estruturais das fibras de substância branca são a chave para entender-se o cérebro na sua eloquência e função. Apesar dos avanços contemporâneos em nossa capacidade de explorar a anatomia cerebral, pouco ainda se sabe sobre a real anatomia de conectividade do cérebro humano.<sup>(1)</sup> O conhecimento sobre essa anatomia intrínseca detalhada do cérebro permanece um enigma.

Durante o século passado, vários métodos foram desenvolvidos para visualização dos tractos de substância branca através de técnicas histológicas e uso de transporte axonal com a injeção de traçadores, em modelos animais. Apesar da informação precisa e valiosa fornecida por esses estudos histológicos, eles não permitem uma direta correlação anatômica e estudos clínicos.

Atualmente, tem sido reforçada a importância da hodologia (do grego *hodos*, que significa via, caminho), a ciência que estuda a anatomia de conectividade. Nos últimos anos, o método diagnóstico de imagem por RM permitiu a exploração da substância

---

---

branca do encéfalo de uma forma totalmente inédita. Através das imagens obtidas por análise da difusão das moléculas de água no parênquima, os feixes de substância branca podem ser pela primeira vez reconstruídos e visualizados tridimensionalmente. Com isso é literalmente possível uma dissecação “virtual” do cérebro humano *in vivo*. Através desse método, revolucionaram-se as potencialidades em estudar-se de uma nova forma a anatomia, a fisiologia e a relação de doenças com a complexa estrutura intrínseca do cérebro.

A adoção de novas tecnologias gera novas percepções e questionamentos sobre problemas clínicos bem conhecidos, o que, por sua vez, pode originar novos paradigmas. Há descrições clássicas das síndromes clínicas relacionadas a lesões dos lobos cerebrais, particularmente lesões corticais, cujas funções são estudadas por RM funcional e estimulação cortical. Por sua vez, há informações mais restritas sobre o padrão de envolvimento dos feixes de substância branca nessas síndromes e a real “eloquência” desses feixes. Estudos que avaliem a substância branca *in vivo* são potencialmente úteis para inferências anátomo-clínicas e mesmo para a compreensão da fisiopatologia das alterações da substância branca e teste de intervenções terapêuticas.

Nos últimos anos, tem havido um crescimento exponencial no número de publicações a respeito deste tema. Com a análise estrutural dos feixes de substância branca identificados pela RM por tensor de difusão, muitas inferências têm sido apresentadas para explicar, por exemplo, problemas neuropsiquiátricos e distúrbios de conectividade.<sup>(2)</sup> Na metodologia dessas publicações, os autores em geral baseiam-se em “conhecimentos anatômicos clássicos” e estudos anatômicos específicos de tractografia (atlas) para a seleção e identificação dos feixes. A questão é que não parece haver

---

---

uniformidade no método de seleção dos feixes em diferentes trabalhos. Além disso, as publicações sobre anatomia dos feixes por tensor de difusão, que norteiam os demais autores, não são unânimes particularmente em dois aspectos: 1) presença de comparação dos feixes reconstruídos por RM com dissecções anatômicas clássicas, por método específico (técnica de Klingler);<sup>(3)</sup> 2) estudos de concordância sobre a reprodutibilidade das reconstruções dos feixes.<sup>(4-6)</sup> Por exemplo, quando um autor sugere alteração estrutural de um determinado tracto em alguma patologia, ao compararem-se as tractografias de pessoas enfermas com as do grupo controle, poderá constar na metodologia que o fascículo em questão foi identificado baseando-se em conhecimentos clássicos e coordenadas já publicadas. Qual a probabilidade de que este estudo está reproduzindo com exatidão o mesmo fascículo do estudo anatômico de referência, e qual a probabilidade de que este feixe está sendo replicado igualmente nos grupos pelos observadores?

A técnica de dissecção de fibras é um método clássico, utilizado por renomados anatomistas do passado, para a demonstração dos tractos ou fascículos integrantes da substância branca do cérebro. Esta técnica, utilizada desde o século XVII, envolve a dissecção em camadas da substância branca cerebral para demonstrar passo a passo a organização anatômica interna do parênquima. Klingler e colaboradores demonstraram vantagens em congelarem-se os cérebros antes da dissecção, pelo fato de que a solução de formalina não penetra intensamente nas fibras nervosas mielinizadas, mas concentra-se entre as fibras.<sup>(3)</sup> Quando os espécimes são congelados, cristais de gelo de formalina se formam entre as fibras nervosas, expandindo-se e separando as fibras, o que facilita a dissecção. A complexidade da preparação do cérebro e da dissecção das fibras fez com

---

---

que esse método fosse negligenciado por décadas. Com a possibilidade contemporânea e inédita de se visualizarem os feixes de substância branca do encéfalo *in vivo* pela RM, os fundamentos anatômicos antigos obtidos com a clássica técnica de dissecação de fibras tornam-se, paradoxalmente, ainda mais relevantes e atuais.

Baseando-se nesses argumentos, este trabalho pode ser dividido em três etapas:

Em uma primeira etapa, descrevem-se os principais passos da técnica de dissecação de fibras, aprimorada por Joseph Klingler e revitalizada na última década por M. G. Yasargil e Ügur Türe, como uma forma de entendimento da anatomia intrínseca tridimensional do encéfalo para o uso clínico.<sup>(3)</sup> A partir disso, exploram-se as potencialidades da “dissecação virtual” através da RM (tractografia) em reproduzir e complementar o conhecimento anatômico das fibras obtido pelo método clássico.<sup>(7)</sup>

Em uma segunda etapa, este trabalho busca testar se esse atlas anátomo-imaginológico permite a reprodução dos tractos de substância branca do lobo frontal por radiologistas observadores (estudo de concordância intra e interobservadores). A importância das estruturas do lobo frontal em funções cognitivas e neurocomportamentais tem sido objeto constante de inúmeras pesquisas e publicações. Algumas funções motoras e de linguagem enquadram-se numa “abordagem localizacionista” cortical, mas a expressão mais eloqüente das funções cerebrais depende de sistemas neurais de complexa interconectividade. É elementar a relevância para as neurociências adquirirem-se conhecimentos novos sobre essa anatomia conectiva do encéfalo e sobre a expressão clínico-funcional dessas conexões. A validação, em acurácia e reprodutibilidade, de protocolo para identificação e reconstrução de

---

---

importantes feixes do lobo frontal cria uma ferramenta em potencial para estudos clínicos futuros. Outra justificativa para a seleção dos feixes do lobo frontal como o foco deste estudo é que essas informações são relevantes para o desenvolvimento futuro do projeto previamente protocolado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/PUCRS): “Análise por Tensor de Difusão da Lesão Axonal após Contusão Cerebral”. Os questionamentos atuais surgiram como questão secundária no desenrolar desse projeto.

Como última etapa deste trabalho, foram analisadas as variáveis e estruturas com maior índice de associação e de concordância visando-se a sua utilização para estudos de casos e de caso-controle.

Em meio à busca por achados anatômicos livres de vieses, torna-se relevante analisar criteriosamente os trabalhos disponíveis na literatura no que se refere à identificação e reconstrução dos feixes de substância branca *in vivo*, através da tractografia. Além disso, deve-se estudar a concordância e reprodutibilidade dos atlas que pretendam nortear os estudos subseqüentes baseados na RM por tensor de difusão. Não se trata de validar um atlas mediante o desafio das variações anatômicas entre indivíduos, mas de avaliar mais criticamente a metodologia dos autores em permitir que outros reproduzam os seus achados. Um método simples, objetivo e reprodutível na identificação dos feixes de substância branca é mais conveniente para ser adotado por pesquisadores, ou pelo menos, um método sobre o qual se tenha estimativa de reprodutibilidade.

---



---

## **2 FUNDAMENTAÇÃO**

---

## 2 FUNDAMENTAÇÃO

### 2.1 HISTÓRICO DA DISSECÇÃO DE FIBRAS BRANCAS DO CÉREBRO

A técnica de dissecção de fibras foi um dos primeiros métodos utilizados para demonstrar as estruturas internas do cérebro. Esta técnica envolve a dissecção e remoção por camadas da substância branca do cérebro, permitindo uma análise tridimensional da anatomia intrínseca do cérebro. Türe et al.<sup>(3)</sup> buscaram revitalizar a técnica como uma forma ainda atual de adquirir-se sólido conhecimento tridimensional dessa anatomia. Em seu artigo, esses autores resgataram, a partir de rara bibliografia, aspectos históricos relevantes sobre o tema, os quais são resumidos a seguir.

Na segunda metade do século XVII, Thomas Willis (1621-1675) e Nichlaus Steno (1638-1686) utilizaram-se da técnica de dissecção de fibras, a qual foi reintroduzida e descrita em detalhes por Raymond Vieussens (1641-1715). Seguindo estudos de Constanzo Varolio (1543-1575), Vieussens parece ter sido o primeiro anatomista a descrever as pirâmides e o centro semi-oval, e foi dele a seguinte observação: “- So long as these fibers are in their natural site they are so close to one another that there is no perceptible space between them and they constitute a continuous body, just as the fibers within a wooden staff may be separable from one another, but compose a continuous body, that is, the staff “.

---

---

Em 1810, Johann Christian Reil (1759-1813) utilizou a técnica de dissecação de fibras em cérebros fixados em álcool (algo inédito na época) para publicação de atlas com imagens de estruturas interna do cérebro. Reil revelou o tapetum e a radiação óptica. No mesmo ano, Franz Joseph Gall (1758-1828) and J.C. Spurzheim (1776-1832) confirmaram a decussação das pirâmides, no bulbo.

Em 1827, Herbert Mayo demonstrou disseções da coroa radiada, cápsula interna, pedúnculos cerebelares, fascículos uncinado e longitudinal superior, tapetum, comissura anterior e trato mamilo-talâmico. Em 1829, Luigi Rolando (1773-1831) descreveu e ilustrou a continuidade de fibras da estria olfatória, área subcalosa, cíngulo e giro para-hipocampal. Em 1838, Friedrich Arnold (1803-1890) demonstrou pela primeira vez o trato fronto-pontino. Em 1855, Bartholomeo Panizza (1785-1867) descreveu as vias ópticas usando a técnica de dissecação de fibras. Em 1857, Louis Pierre Gratiolet (1815-1865) detalhou as radiações ópticas. A curva das fibras anteriores e inferiores próxima ao pólo temporal foi descrita como “joelho temporal” por Flechsig, em 1896, e como “alça temporal” por Meyer, em 1907. Em 1872, Theodor H. Meynert (1833-1892) revisou a divisão do sistema de fibras do cérebro introduzido por Franz Joseph Gall, criando os termos de fibras de associação e projeção utilizados até hoje.

No início do século XX, poucos anatomistas se dedicaram ao trabalho de dissecação de fibras, com o advento do micrótomo e técnicas histológicas. Em 1909, E. J. Curran descreveu o fascículo fronto-occipital inferior. Em 1935, Joseph Klingler,<sup>(8)</sup> um anatomista em Basel, Suíça, desenvolveu e aprimorou o método de fixação do cérebro, técnica que hoje leva o seu nome (técnica de Klingler). Ele preconizou a dissecação de cérebros após sua fixação com formalina e congelação, o que facilitou enormemente a

---

---

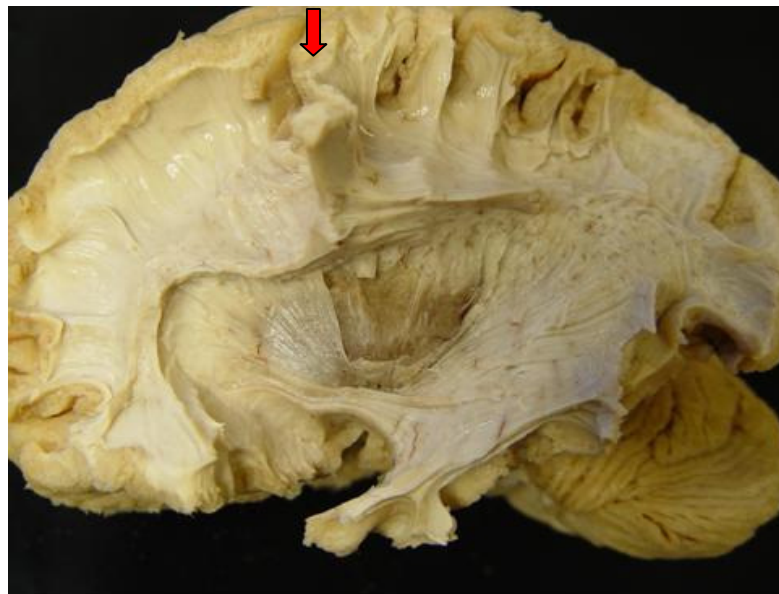
separação das fibras pela formação de cristais de gelo entre elas. Mesmo após sua inédita contribuição e a publicação de seu atlas em 1956, sua técnica não se tornou difundida. O renomado neurocirurgião Madgi Gazi Yasargil aprendeu esta técnica em Basel, e passou a procurar difundir esse conhecimento como fundamento anatômico aos neurocirurgiões. Isto motivou seu discípulo Ügur Türe a revitalizar esta técnica a partir de 1990, acrescentando o uso do microscópio cirúrgico na dissecação.<sup>3</sup>

Mesmo na atualidade, alguns conceitos sobre a anatomia macroscópica dos feixes da substância branca ainda são revistos.<sup>(9)</sup> Se for levada em conta a expressão funcional dessa anatomia, os questionamentos multiplicam-se. As estruturas selecionadas como foco central deste estudo podem ser consideradas representativas das complexas conexões dos lobos frontais com as demais regiões encefálicas, gerenciando as influências motoras, de linguagem, afetivas, executivas e comportamentais do córtex frontal (Figura 1). O FLS constitui-se em um importante sistema de associação entre diferentes áreas corticais, que no conjunto reúnem funções motora, de linguagem, somato-sensorial, associativa, auditiva e visuo-espacial. O UNC conecta áreas temporais, envolvidas com memória, afeto, audição e sensações viscerais, com áreas frontais, moduladoras do comportamento, de funções executivas e olfativas. Ao FOI tem sido atribuídas funções de linguagem. As FP, como parte da perna anterior da cápsula interna, podem participar de circuitos que influenciam o comportamento e a emoção. O JCC conecta áreas homólogas dos lobos frontais e, proporcionalmente ao seu volume, pouco se sabe da sua relevância.

O papel isolado ou em “circuito” de cada feixe ainda não é completamente entendido. A identificação anatômica dessas estruturas *in vivo*, através das imagens por

---

tractografia, associada ao potencial desse método de neuroimagem avaliar quantitativamente essas mesmas estruturas, configura-se em um “novo instrumento” de pesquisa.

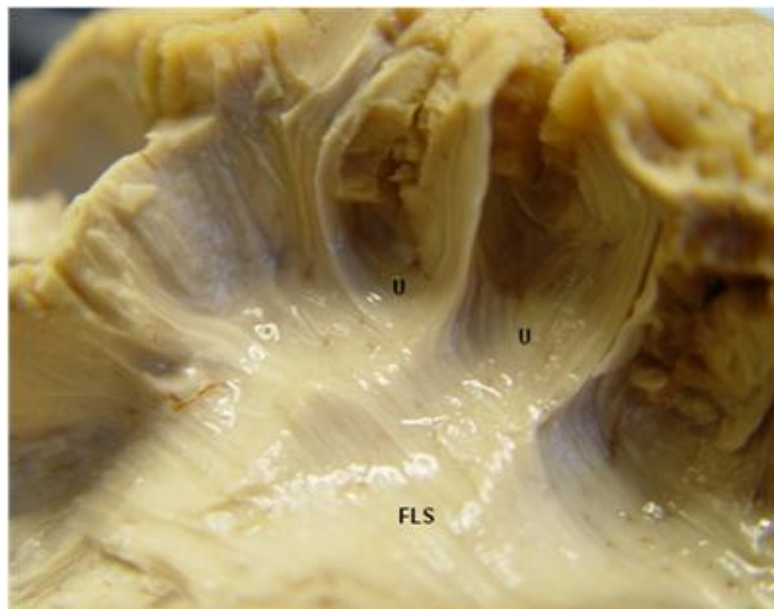


**Fig. 1 - Visão da estruturas subcorticais.** O lobo frontal ocupa 1/3 da superfície do cérebro e possui amplas conexões com as demais regiões. As área pré-frontais, anteriores à região motora, representada pelo giro pré-central (seta), são um diferencial evolutivo da espécie humana, gerenciando as funções executivas, a memória de trabalho, as valências afetivas e a tomada de decisões. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p. 12.

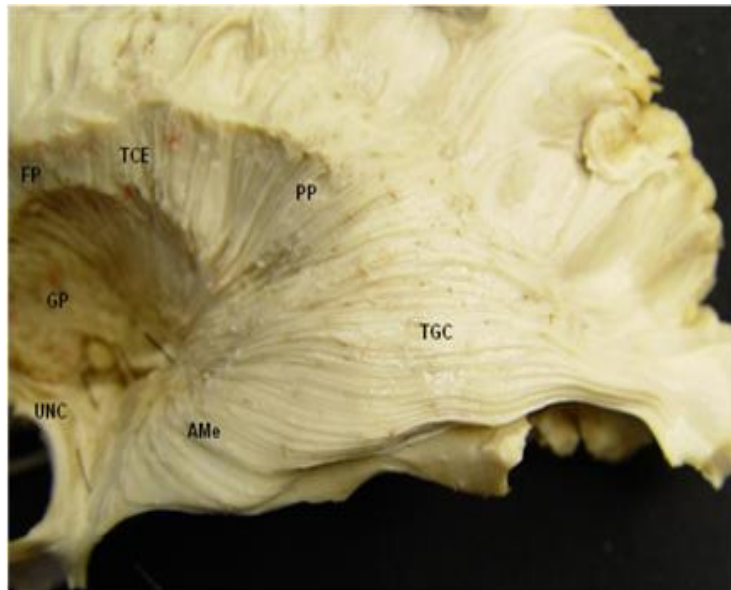
## 2.2 ANATOMIA DAS FIBRAS BRANCAS DO CÉREBRO

A substância branca do cérebro consiste de feixes mielinizados de fibras nervosas conhecidos como fascículos ou tractos. As fibras da substância branca tradicionalmente são classificadas como fibras de associação, fibras de projeção e fibras comissurais.<sup>7</sup> As fibras de associação conectam áreas corticais de um mesmo hemisfério cerebral e são

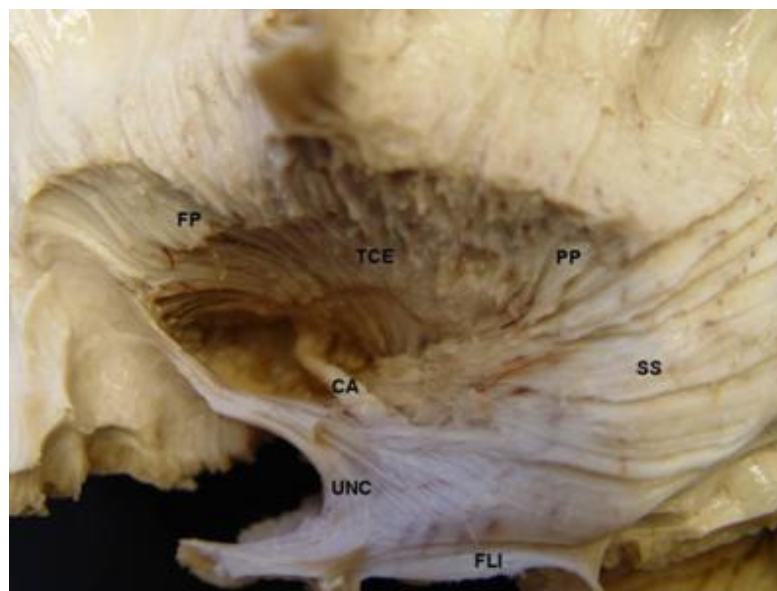
compostas de fibras curtas e longas (Figura 2). As fibras de associação curtas são as fibras em U. Fibras de associação longas incluem o cíngulo, os fascículos longitudinais superior e inferior, o fascículo uncinado, os fascículos fronto-occipital superior e inferior e o fórnix. As fibras de projeção conectam áreas corticais com núcleos da base, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal (Figura 3). Fibras desse tipo incluem, por exemplo, as fibras fronto-pontinas, parieto-pontinas, os tractos córtico-espinhal, córtico-bulbar e córtico-pontino, assim como o trato genículo-calcarino (radiação óptica).<sup>5</sup> As fibras comissurais conectam áreas corticais semelhantes entre hemisférios opostos, cruzando a linha média (Figura 4). Fibras deste tipo incluem o corpo caloso, as comissuras anterior e posterior e a comissura hipocampal (conexão entre os fórnices direito e esquerdo).



**Fig. 2 - Algumas fibras de associação evidenciadas pela dissecção de fibras brancas. U: fibras de associação curtas ou em U; FLS: fascículo longitudinal superior. Fonte: Dini e colaboradores, <sup>7</sup> p. 18**



**Fig. 3 - Algumas fibras de projeção evidenciadas pela dissecção de fibras.** TGC: tracto genículo-calcarino; AMe: alça de Meyer; FP: fibras fronto-pontinas; TCE: tracto córtico-espinhal; GP: globo pálido; UNC: fascículo uncinado; PP: fibras parieto-pontinas. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p. 14.



**Fig. 4 - Exemplo de fibras comissurais.** CA: comissura anterior; Outra fibras aparentes - FP: fibras fronto-pontinas; TCE: tracto córtico-espinhal; GP: globo pálido; UNC: fascículo uncinado; PP: fibras parieto-pontinas; FLI: fascículo longitudinal inferior; SS: stratum sagital. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p. 14.

### **2.2.1 Fibras de Associação**

2.2.1.1 Cíngulo (CG) – O cíngulo estende-se na região para-olfatória do córtex, abaixo do rostro do corpo caloso, então se curva, profundamente ao giro do cíngulo, contornando o corpo caloso e prolongando-se internamente ao giro para-hipocampal e uncus. Ele conecta porções dos lobos frontal, parietal e temporal. A sua curvatura e conexões ao longo do corpo caloso lembra a palma aberta de uma mão com dedos estendidos.

2.2.1.2 Fascículo fronto-occipital superior (FOS) – Conecta os lobos occipital e frontal, estendendo-se posteriormente ao longo da borda dorsal do núcleo caudado. Em parte, ele corre paralelo ao fascículo longitudinal superior, mas ambos são separados pela coroa radiada e cápsula interna.

2.2.1.3 Fascículo fronto-occipital inferior (FOI) – Este fascículo também conecta os lobos frontal e occipital, mas em uma situação inferior e mais externa. Ele estende-se profundamente à insula, em situação ínfero-lateral intimamente relacionada ao claustrum. Posteriormente, o fascículo fronto-occipital inferior tem curso paralelo às fibras da comissura anterior, fascículo uncinado e tracto genículo-calcarino para contribuírem na formação do *stratum* sagital, um feixe de fibras largo e complexo que conecta o lobo occipital ao resto do cérebro.

2.2.1.4 Fascículo uncinado (UNC) – Uncinado deriva da palavra em latim “uncus”, que significa “gancho”. Este fascículo se curva ao redor da fissura lateral para conectar os giros frontal inferior e orbital ao lobo temporal anterior. Na porção anterior, este tracto relativamente curto localiza-se ínfero-medialmente ao fascículo fronto-

---



occipital. Na sua porção média, torna-se adjacente ao fascículo fronto-occipital, antes de curvar-se ínfero-lateralmente em direção ao pólo temporal, nos giros temporais médio e superior.

2.2.1.5 Fascículo longitudinal superior (FLS) – O fascículo longitudinal superior é um denso conjunto de fibras de associação que forma um grande arco ao redor da margem superior da insula, permitindo conexões entre o córtex dos lobos frontal, parietal e occipital. Trata-se do mais largo feixe de associação.

2.2.1.6 Fascículo longitudinal inferior (FLI) – O fascículo longitudinal inferior é também chamado fascículo occipito-temporal. Este fascículo cursa ao longo de todo o lobo temporal, paralelo ao corno temporal do ventrículo lateral, e ao longo de todo o lobo occipital; acaba tendo, em parte, trajeto paralelo ao fascículo fronto-occipital inferior, radiação óptica e aspecto inferior do fascículo longitudinal superior para contribuir na formação do *stratum* sagital ao longo do lobo occipital.

## **2.2.2 – Fibras de Projeção**

2.2.2.1 Tractos córtico-espinhal, córtico-pontino e córtico-bulbar – Os tractos córtico-espinhal, córtico-pontino e córtico-bulbar são fibras de projeção que conectam o córtex motor ao tronco encefálico e medula espinhal. As fibras córtico-espinhais convergem a partir da coroa radiada para a perna posterior da cápsula interna. As fibras

---

córtico-bulbares convergem a partir da coroa radiada para o joelho da cápsula interna, destinando-se predominantemente para os núcleos motores dos nervos cranianos.

2.2.2.2 Coroa radiada – Não se trata de um tracto específico *per se*, mas de um conjunto de tractos com conexão às diversas áreas corticais e que convergem pela cápsula interna.

2.2.2.3 Cápsula interna – É um feixe largo e compacto de fibras que serve de corredor para a maior parte das fibras de projeção destinadas ao cérebro ou originadas dele. A sua perna anterior situa-se entre a cabeça do núcleo caudado e o aspecto rostral do núcleo lentiforme. A perna anterior possui fibras do tracto fronto-pontino, orientadas ântero-posteriormente. As fibras da perna posterior têm orientação súpero-inferior e póstero-inferior, constituídas por fibras dos tractos córtico-espinhal, córtico-bulbar e parieto-pontino. As radiações talâmicas estão presentes na parte medial da cápsula interna.

2.2.2.4 Radiações talâmicas – São compostas pelos pedúnculos talâmicos anterior, superior, posterior e inferior, que compõe a parte medial da cápsula interna e conectam o tálamo ao córtex dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital. O tracto genículo-calcarino (radiação óptica) faz parte do pedúnculo posterior e conecta os núcleos do corpo geniculado lateral ao córtex visual primário do lobo occipital. Suas fibras contribuem para o *stratum sagital*.

---

### **2.2.3 Fibras Comissurais**

2.2.3.1 Corpo caloso (CC) – O feixe mais volumoso de substância branca e que conecta áreas corticais correspondentes entre os hemisférios, exceto os pólos temporais, que são conectados pela comissura anterior. As fibras do corpo do corpo caloso são orientadas transversalmente, enquanto aquelas do seu joelho e esplênio curvam-se anterior e posteriormente para alcançarem os pólos anterior e posterior dos hemisférios, respectivamente.

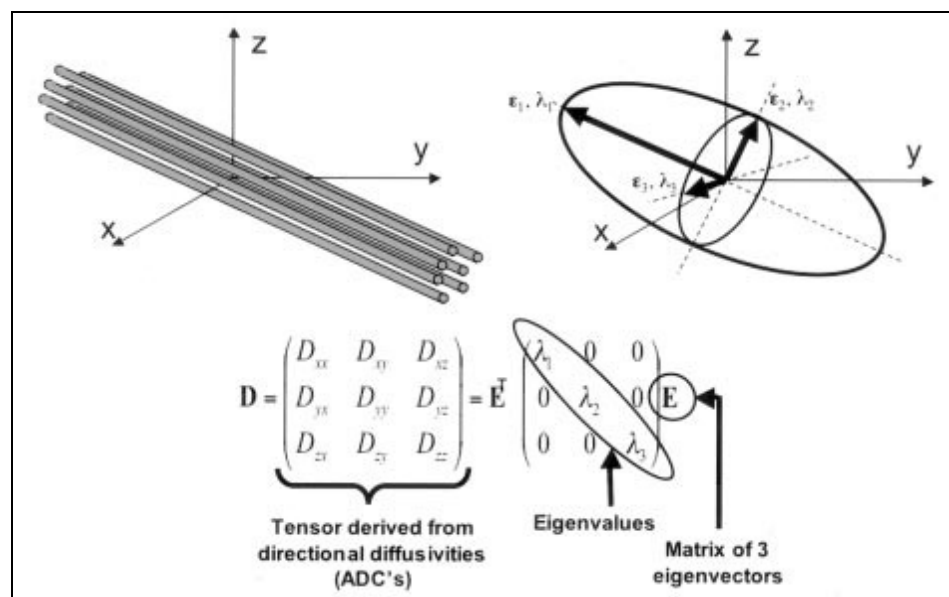
2.2.3.2 Comissura anterior (CA) – Cruza através da lâmina terminal; suas fibras anteriores conectam os núcleos olfatórios e suas fibras posteriores, os giros temporais médio e inferior.

## **2.3 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR TENSOR DE DIFUSÃO**

As imagens por tensor de difusão têm sido amplamente usadas para o estudo da substância branca cerebral desde sua introdução.<sup>(10)</sup> Com a aplicação de gradientes de campo magnético adequados, as imagens obtidas pelo exame de RM podem se tornar sensíveis à direção do movimento randômico das moléculas de água: difusão das moléculas de água. Entre os tractos de fibras de substância branca a difusão é dita anisotrópica, ou seja, sua direcionalidade é “dependente”, não “livre” em todas as direções (isotropia). Na substância branca, as membranas dos axônios e as bainhas de mielina se apresentam como barreira à livre difusão das moléculas de água, particularmente na direção que não seja paralela à orientação dessas fibras. A direção

---

predominante da difusibilidade coincide com a orientação principal das fibras que compõem os tractos e feixes de substância branca. Esta informação é analisada em um tensor de difusão, um modelo matemático com propriedades que o permitem quantificar fenômenos físicos complexos (Figura 5); neste contexto, o tensor é uma matriz de números derivada de medidas de difusão em várias e diferentes direções.<sup>5</sup>



**Fig. 5 – Esquema ilustrativo do tensor de difusão**

Fonte: Modificado de Jellison,<sup>5</sup> p.357

Nota: Acima e à esquerda, as fibras impõem dependência direcional (anisotropia) nas medidas de difusão das moléculas de água. Acima e à direita, a difusividade tridimensional é moldada em uma elipsóide cuja orientação é caracterizada por três vetores principais. Eles representam os eixos maior, médio e menor do elipsóide, e os seus respectivos valores representam a difusividade nessas três direções. Abaixo, o modelo elipsóide é enquadrado em fórmula matemática, envolvendo processo chamado de diagonalização de matriz; o maior vetor reflete a direção da difusividade máxima, que se traduz na orientação das fibras do tracto.

No pós-processamento, as imagens do tensor de difusão podem ser representadas da seguinte forma (Figura 6): (5a) fator de anisotropia (FA), onde a intensidade de sinal é proporcional ao FA em escala de cinza; (6b) mapa colorido, onde as cores representam

a direção principal da anisotropia (equivalente à direção do maior conjunto de fibras do maior no local), conforme a legenda da figura; (6c) mapa elipsóide, onde o círculo representa isotropia e a elipse anisotropia – que é maior no eixo longo da elipse e mais intensa quanto maior a relação entre os eixos longo e curto. É também demonstrada em escala de cores; (6d) tractografia, reconstrução tridimensional de um determinado feixe.

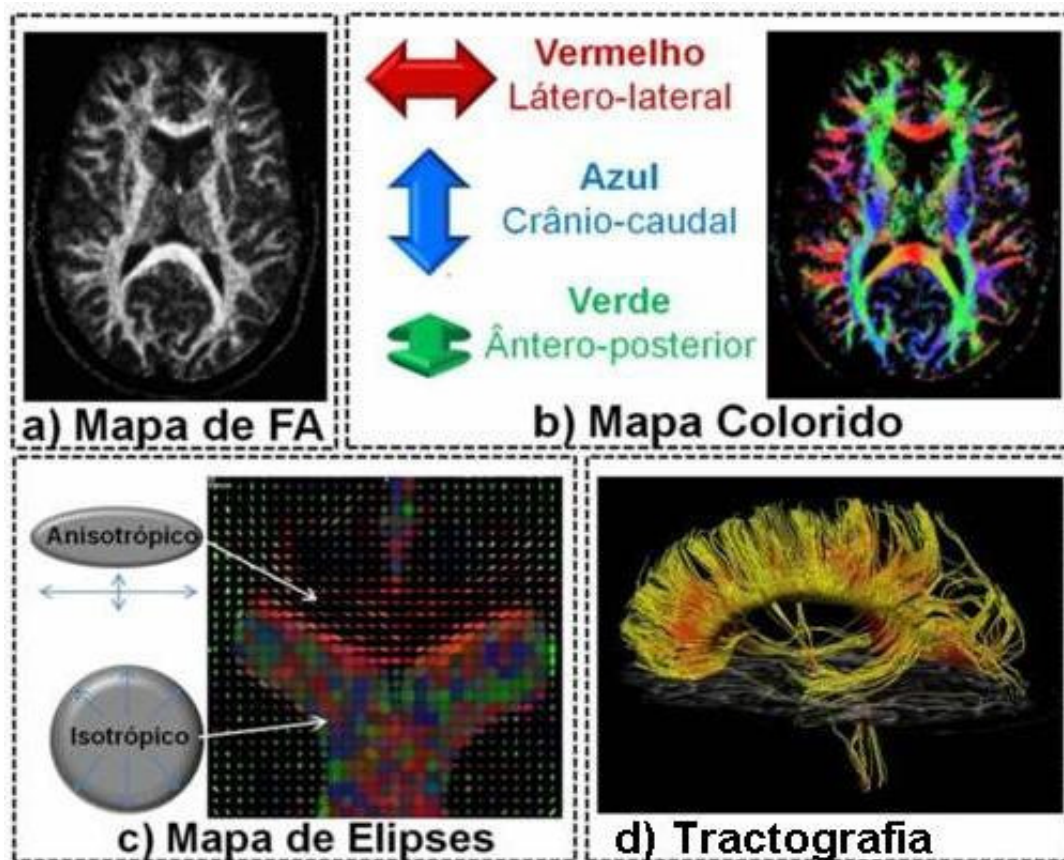


Fig. 6 - Representações das imagens geradas pela RM por tensor de difusão.

Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p. 17.

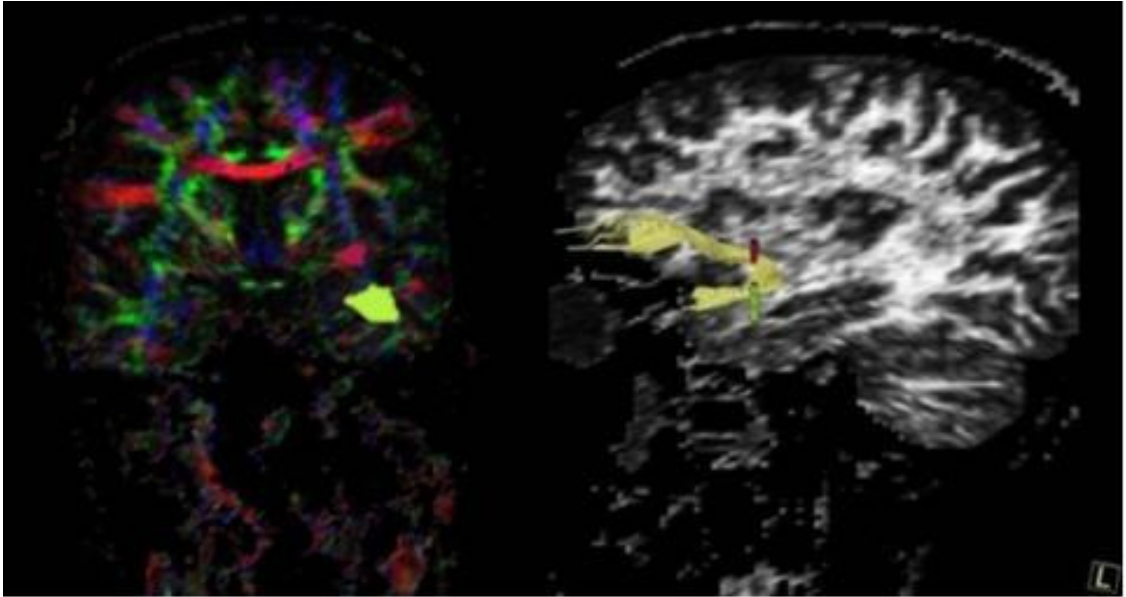
Cabe ressaltar que o software do aparelho de RM não reconstrói diretamente o tracto, mas permite visualizar a direção principal da difusão das moléculas de água nas regiões escolhidas para análise. Como essa difusão é orientada principalmente na direção paralela ao feixe de fibras, visualizam-se os tractos de forma indireta. Quanto

---

maior a integridade e unidirecionalidade das fibras em uma região estudada, maior é o valor da fração de anisotropia (em escala de 0 a 1) e a facilidade da reconstrução tridimensional do feixe.

Os tractos são reconstruídos a partir das imagens do cérebro obtidas pela RM, principalmente através da análise do mapa de cores, em que cada região do parênquima tem sinalizada a direção preponderante de suas fibras através de um código de cores. Com base em conhecimentos anatômicos prévios, são demarcadas regiões no cérebro onde há a maior probabilidade de localizar-se o determinado tracto em estudo. Essas áreas, demarcadas manualmente, são chamadas regiões de interesse (ROIs; do inglês, regions of interest).<sup>5</sup> Por exemplo, se o feixe de fibras no qual haja interesse em reconstruir for o corpo caloso, seleciona-se como ROI o próprio corpo caloso, numa visão sagital e na linha média, e automaticamente é reconstruído o trajeto de suas fibras. A escolha de cada ROI depende, portanto, da trajetória e topografia de cada tracto, o que deve ser previamente conhecido ou norteado por protocolos ou atlas de ressonância. A estratégia mais apropriada é a utilização de múltiplos ROIs para a reconstrução de um determinado tracto. Ou seja, ao selecionarem-se duas regiões de interesse por onde teoricamente as fibras de um tracto percorrem em seu trajeto, o software irá reconstruir apenas as fibras que passam necessariamente nessas duas regiões, excluindo fibras que eventualmente passam por uma das áreas selecionadas e não pela outra; em tese, fibras que tenham outro destino ou origem, não fazendo parte propriamente do tracto em análise, não irão aparecer (Figura 7).

---



**Fig.7 – À esquerda, mapa de cores com a demarcação manual de dois ROIs; à direita, reconstrução do fascículo uncinado a partir dos dois ROIs selecionados. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p. 17.**

---

### **3 OBJETIVOS**

---



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Avaliar os tractos de substância branca do lobo frontal pelo método anatômico de dissecação de fibras brancas e pela tractografia por RM.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Comparar os achados da técnica de dissecação de fibras brancas do cérebro pelo método de Klingler com as informações do mapa de cores da RM por tensor de difusão, para obter-se a reconstrução virtual dos principais tractos de substância branca do lobo frontal.
  - Avaliar a concordância intra e interobservadores na seleção das regiões de interesse e reconstrução dos tractos do lobo frontal, através da RM por tensor de difusão, a partir de um método de seleção proposto pelos autores.
  - Identificar as estruturas e variáveis de maior concordância intra e interobservadores, que possam configurar-se em potencial instrumento de pesquisa em estudos de caso e de caso-controle, envolvendo a substância branca do lobo frontal.
-

---

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

---

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da PUCRS e do Hospital Moinhos de Vento, tendo sido realizado com a colaboração do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital Moinhos de Vento. Com relação à análise crítica dos riscos e benefícios da pesquisa, os métodos do estudo não afetaram os indivíduos da amostra. As imagens de RM por tensor de difusão existem em arquivo de imagens, uma vez obtidas como parte de exames rotineiros pelo Serviço de Imagem. Deste arquivo, foi selecionada uma amostra de adultos jovens e sem alteração estrutural no parênquima. A confidencialidade dos dados pessoais foi respeitada. Cada exame foi renomeado como “arquivo” e numerado consecutivamente antes do acesso pelos observadores.

### **4.2 DELINEAMENTO**

Em sua primeira etapa, trata-se de um estudo anatômico com a dissecação de hemisférios cerebrais devidamente preparados, utilizando-se a técnica de Klingler para a dissecação de fibras brancas. A seguir, o estudo anatômico foi repetido virtualmente, em

---

imagens de RM por tensor de difusão, combinando-se as informações obtidas pelo método anatômico clássico e as imagens da RM. Foi dada ênfase à reconstrução dos principais feixes do lobo frontal, com a criação de protocolos (Anexos de 1 - 6) para orientar a reconstrução tractográfica dessas estruturas.

Em sua segunda etapa, foi realizado um estudo transversal a partir de imagens de RM por tensor de difusão de 15 cérebros, obtidas do arquivo de imagens do Serviço de Diagnóstico por Imagem, sobre a taxa de concordância intra e interobservadores na reconstrução dos principais feixes de substância branca do lobo frontal, usando-se como guia na seleção de ROI o método proposto pelos pesquisadores.

#### 4.3 AMOSTRA

Para o estudo anatômico, foram utilizados cérebros devidamente preparados de um laboratório de anatomia. As reconstruções dos tractos cerebrais pela RM por tensor de difusão foram feitas posteriormente, na estação de trabalho da Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital Moinhos de Vento, a partir de um arquivo de imagens.

Para o estudo de concordância, a amostra foi constituída da imagem de RM por tensor de difusão, obtida a partir de arquivo de imagens, de 30 hemisférios pertencentes a cérebros de 15 adultos, na faixa etária de 18 a 45 anos, com ausência de lesão estrutural no parênquima. Em todos os hemisférios, foram reconstruídas seis das

---

principais estruturas de associação, projeção e comissurais dos lobos frontais: UNC, FOI, JCC, FLS, ARQ e FP. A partir da reconstrução desses tractos, foram registradas seis variáveis (propriedades de difusão dos tractos), informadas pelo software do aparelho de RM: NVO, LEN, VOL, FA, NTR e ADC.

O tamanho estimado da amostra buscou detectar uma diferença de 1,2 desvio-padrão entre as médias dos escores com nível de significância de 5% e poder estatístico de 90%.

### **4.3.1 Variáveis Principais**

#### 4.3.1.1 Variáveis preditoras:

Variabilidade anatômica entre os hemisférios da amostra; diferenças, em cada hemisfério da amostra, nas propriedades de difusão dos tractos (i.e., ângulo, fração de anisotropia, comprimento, número de amostras por voxel e espessura do tubo) mais apropriadas para cada tracto a ser reconstruído; limitações específicas do software disponível para realização das tractografias.

---

#### 4.3.1.2 Variáveis de confusão:

Diferenças pessoais na interpretação das informações fornecidas aos observadores; diferenças na seleção manual pelos observadores do plano anatômico e seleção das regiões de interesse.

#### 4.3.1.3 Variáveis de desfecho:

Em cada tracto, o número de voxel, comprimento das fibras, volume do feixe, fração de anisotropia, número de tractos e ADC.

## 4.4 ESTUDO ANATÔMICO

### **4.4.1 Dissecção de Fibras pelo Método Clássico (Técnica de Klingler)**

Primeiramente, foi realizado estudo anatômico com dissecção de fibras brancas de cinco hemisférios de cérebros humanos, utilizando-se a técnica de Klingler, em que os espécimes formalizados foram congelados para individualizarem-se mais facilmente as fibras (cristais de gelo se formam entre as fibras, facilitando dissecção ulterior). Este estudo foi realizado durante estágio do pesquisador iniciante no laboratório de anatomia

---

do Instituto de Ciências Neurológicas de São Paulo, localizado no Hospital Beneficência Portuguesa, e teve por objetivo a fundamentação teórica sobre a anatomia pertinente e formação de banco de imagens.

Cinco cérebros obtidos de autópsia recente foram fixados em uma solução de formalina 10%, por pelo menos dois meses. A artéria basilar foi ligada e utilizada para suspender cada cérebro dentro do recipiente onde estavam imersos em solução de formalina, para não haver deformação dos espécimes pelo contato com as paredes desse continente. Depois desse processo, a aracnóide, pia-máter e vasos foram cuidadosamente removidos dos cérebros. Os espécimes foram então lavados com água corrente, drenados e refrigerados por uma semana à temperatura de  $-15^{\circ}$  C. Após esse período, foram imersos em água até descongelarem e a dissecação foi iniciada com auxílio de microscópio cirúrgico (magnificação de 6x e 40x). Nos intervalos das dissecações, as peças anatômicas eram mantidas imersas em solução de formalina 5%.

As dissecações foram realizadas basicamente com a utilização de espátulas de madeira, de diferentes tamanhos, além de pinças anatômicas e lâminas de bisturi. As diferentes etapas de dissecação foram realizadas com a consulta a artigos e atlas relacionados ao método, para identificação adequada de cada estrutura, passo a passo. As dissecações foram feitas a partir das superfícies lateral e medial dos hemisférios.

---

#### **4.4.2 Dissecção de Fibras pelo Método Virtual (Tractografia por Tensor de Difusão)**

As imagens de RM foram obtidas a partir do arquivo de imagens da Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital Moinhos de Vento. Foi utilizado um equipamento de 1,5T modelo Avanto 76x18 HQ (Siemens Medical, Erlangen, Alemanha), que possui taxa de virada de 200T/m/s na amplitude máxima dos gradientes de 45 mT/m. O paciente fora posicionado em bobina Head Matrix com 12 elementos. As imagens para tensor de difusão (DTI) foram adquiridas no plano coronal com orientação perpendicular a linha CA-CP e de forma que houvesse cobertura total do tecido cerebral. A seqüência de pulso utilizada foi single shot EPI ponderada na difusão (TR 9700ms, TE 93 ms e 5 médias) com aplicação de saturação de gordura. Um total de 12 direções de aplicação dos gradientes de difusão nos valores de  $b=0$  e  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup> e uso de técnica de imagens paralelas GRAPPA com fator de 2 vezes foram utilizadas. A aquisição resultou em 62 cortes, com espessura de 2,5 mm, matriz 192x192 e campo de visão de 260 x 260 mm<sup>2</sup> que foram adquiridos em aproximadamente 11 minutos. O pós-processamento foi realizado com o software Diffusion Tensor Imaging (Siemens).

Os autores buscaram reconstruir os mesmos tractos e estruturas identificadas no estudo anatômico prévio, procurando uma analogia entre essa anatomia virtual e as dissecções. As regiões de interesse selecionadas no exame de RM foram baseadas em atlas de tractografia e, primordialmente, em conhecimento anatômico da topografia dos feixes, de seus trajetos e relações com estruturas próximas. Sempre que as regiões de interesse selecionadas não permitiam a reprodução da morfologia e trajeto

---



---

característicos do tracto, corrigiam-se os parâmetros técnicos de aquisição de imagem (sensibilidade do aparelho com relação à fração de anisotropia, ângulo e comprimento das fibras), bem como o local e tamanho das próprias áreas selecionadas como ROI.

#### 4.5 ESTUDOS DE CONCORDÂNCIA INTER E INTRA-OBSERVADORES

As imagens de RM por tensor de difusão pertencem ao arquivo de imagens da Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital Moinhos de Vento, e foram selecionadas a partir de um grupo de indivíduos jovens e sem alteração estrutural aparente.

Foram compiladas, em fichas de tamanho A4, informações teóricas e visuais que julgaram adequadas e que embasaram o estudo anatômico prévio (Anexos 1-6). Cada ficha possuía as informações padronizadas e pertinentes para a reconstrução de um determinado feixe do lobo frontal: uma imagem da estrutura dissecada pelo método anatômico clássico, uma imagem virtual do feixe obtida por tractografia, uma imagem contendo o mapa de cores onde foram selecionados os ROIs, um quadro com informações teóricas e as propriedades utilizadas para a obtenção do feixe em questão. As fichas foram dadas a dois observadores (médicos radiologistas), para nortear a reconstrução de cada feixe. Ambos observadores tiveram acesso ao mesmo arquivo de imagens dos 30 hemisférios. Em prazo de uma semana, os observadores reconstruíram todos os feixes em estudo de cada um dos 30 hemisférios, e repetiram o trabalho sete

---

dias depois de concluída cada reconstrução. Foram anotados em planilhas os valores das propriedades de cada feixe, informados pelo software (Anexos 1-6). Cada observador foi cegado para os resultados obtidos pelo outro, mas não para os próprios resultados. Os observadores foram igualmente treinados na operação do software e estação de trabalho, e não possuíam experiência prévia no método.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise dos dados, foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) e o coeficiente de correlação intraclassa (ICC). Para estes coeficientes foi calculado intervalo de confiança de 95%. Os dados quantitativos foram descritos por médias e gráfico de barras.

O nível de significância foi de 5% e os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 11.5.

A interpretação da magnitude do ICC seguiu a tabela abaixo:

---

**Tabela 1 - Avaliação qualitativa da magnitude estatística do Coeficiente de Correlação Intraclassa (ICC).**

<b>Valor</b>	<b>Tamanho do efeito</b>
0,0 a 0,1	Trivial
0,1 a 0,3	Pequeno
0,3 a 0,5	Moderado
0,5 a 0,7	Grande
0,7 a 0,9	Muito grande
0,9 a 1	Quase perfeito

Disponível em: <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>

---

## **5 RESULTADOS**

---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 COMPARAÇÃO ENTRE AS DISSECÇÕES DE FIBRAS PELA TÉCNICA DE KLINGLER E PELA TRACTOGRAFIA POR TENSOR DE DIFUSÃO:

Nesta seção, são apresentados os passos seguidos na dissecação de fibras brancas do cérebro pelo método clássico. Pelo método tractográfico, buscou-se a reprodução morfológica virtual do mesmo estudo anatômico, *in vivo*. O texto e as ilustrações apresentados são os resultados deste estudo. Estes resultados foram submetidos ao concurso de trabalhos de pesquisa universitária na área de anatomia humana, promovido pelo Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Faculdade de Biociências da PUCRS, e foram merecedores do Prêmio Professor Garcia do Prado de 2008. Mesmo que o foco deste estudo tenha sido compreender a anatomia tridimensional dos seis feixes do lobo frontal selecionados, a fim de permitir a criação de protocolos para suas reconstruções, o estudo geral da anatomia cerebral fez parte desse aprendizado e são apresentados a seguir.

---



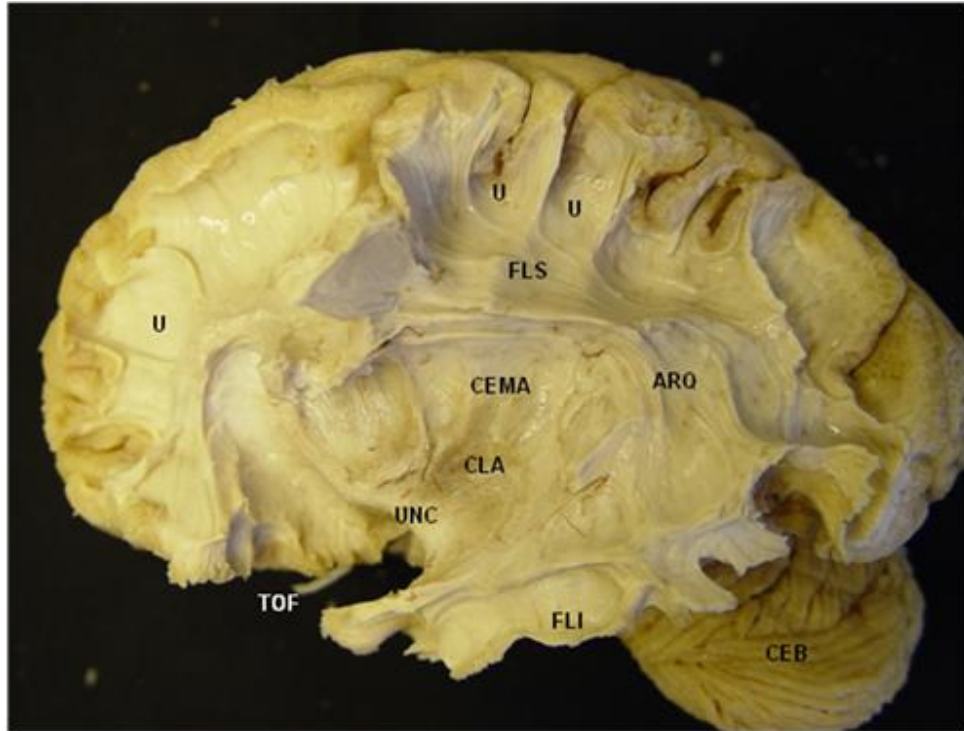
**Fig. 8 - Etapas iniciais da técnica de dissecação de fibras.** Vistas superior (A,B) e lateral do cérebro (C,D) antes e depois da retirada da substância cinzenta, que após a congelação (técnica de Klingler) ganha consistência esponjosa e é facilmente destacável; etapas mais avançadas da dissecação, com a retirada da fissura de Sylvius evidenciando a ínsula (E) e a exposição da substância branca superficial dos lobos cerebrais. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p. 12.

A dissecação começa na superfície lateral do hemisfério cerebral (Figura 8). O sulco temporal superior é um valioso reparo anatômico para orientar o início da dissecação. Este sulco é aberto e o córtex é removido através de raspagem com espátula. Fica evidente a diferença de consistência entre o córtex e a substância branca subjacente; o primeiro poroso e friável, a última, firme e destacável por camadas. A remoção do

---

córtex descobre as fibras arqueadas (fibras em U), que são fibras de associação curtas e que conectam giros adjacentes do cérebro. A remoção cuidadosa das fibras arqueadas dos lobos temporal, parietal e frontal revela o fascículo longitudinal superior ao redor da fissura de Sylvius e ínsula (Figura 8). Este feixe de fibras longas de associação entre os lobos frontal, parietal, occipital e temporal, apresenta uma forma de C e localiza-se profundamente nos giros frontal médio, lóbulo parietal inferior e giro temporal médio. Nesta etapa da dissecação, a remoção dos opérculos fronto-orbital, fronto-parietal e temporal revela o restante do fascículo longitudinal superior e a ínsula (Figura 9). A ínsula é um lobo composto por porção invaginada do córtex e forma a base da fissura de Sylvius. A remoção completa do córtex insular revela a cápsula extrema, cuja camada externa é composta por fibras arqueadas, que conectam a ínsula com os opérculos sob o sulco circular da ínsula (peri-insular) (Figura 8 ). A remoção da cápsula extrema revela o claustrum na região do ápex insular e a cápsula externa, aparente na periferia do claustrum (Figura 9). Este núcleo apresenta-se como fina lâmina vertical de substância cinza, paralela ao putâmen. A porção profunda da cápsula extrema e a cápsula externa consistem de fibras dos fascículos uncinado e fronto-occipital (Figura 9). O fascículo uncinado é composto de fibras de associação entre o córtex fronto-orbital e o pólo temporal, passando através do límen da ínsula. Intimamente relacionado ao fascículo uncinado nessa região encontra-se o fascículo fronto-occipital inferior, um feixe de longas fibras de associação entre os lobos frontal e occipital, passando ao nível da porção basal da ínsula, imediatamente superior ao fascículo uncinado.

---

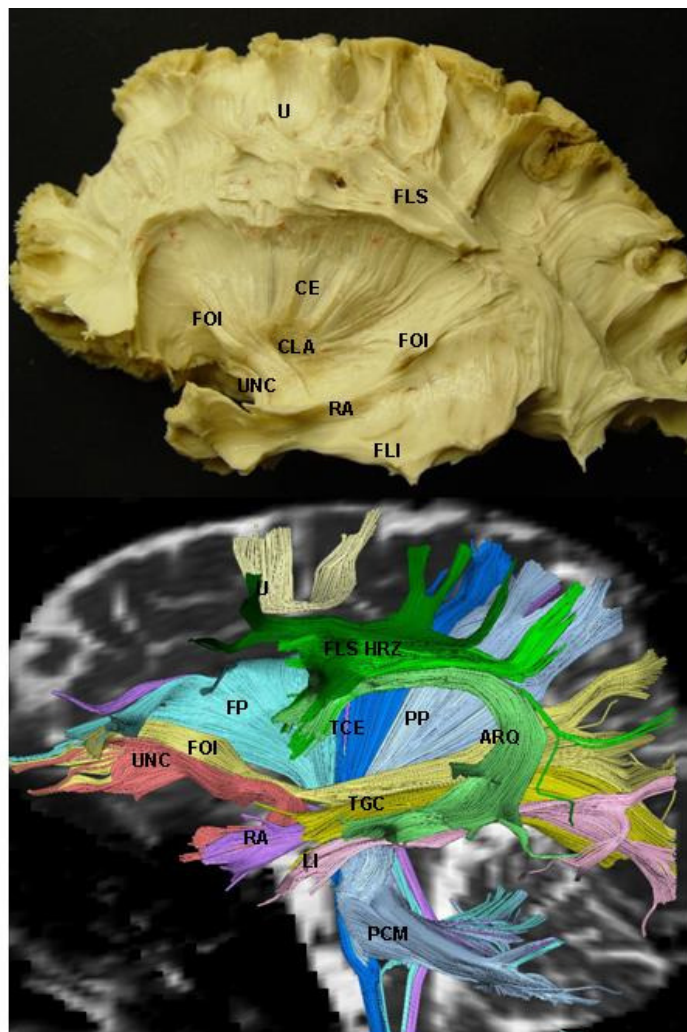


**Fig. 9 - Vista lateral de etapa de disseção mais avançada.** Identificam-se o núcleo da base claustrum, interposto entre as cápsulas extrema e externa; o fascículo uncinado; o fascículo longitudinal superior, em forma de C, com o seu segmento arqueado. U: fibras em U; FLS: fascículo longitudinal superior; CEMA: cápsula extrema; ARQ: fascículo arqueado; CLA: claustrum; UNC: fascículo uncinado; FLI: fascículo longitudinal inferior; TOF: tracto olfatório; CEB: cerebelo. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.12.

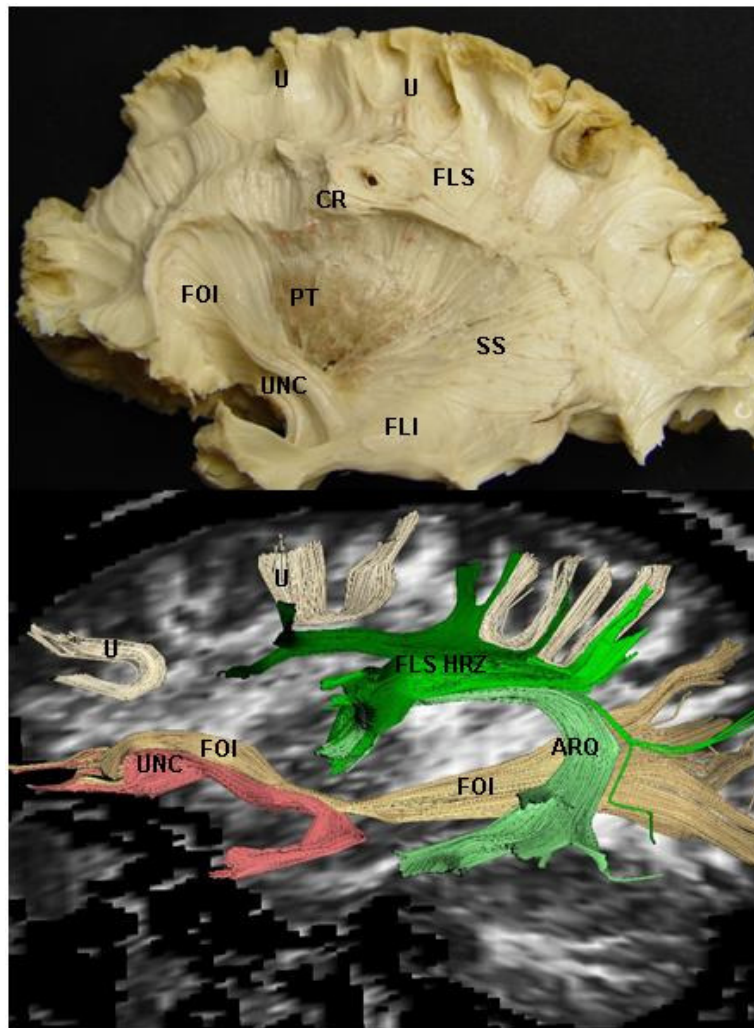
A cápsula externa é uma fina lâmina de substância branca que separa o claustrum do putâmen. Além dos limites do putâmen, ela se une à cápsula interna. A cápsula externa consiste principalmente da porção profunda do fascículo fronto-occipital inferior (Figura 10). A remoção do aspecto inferior do fascículo longitudinal superior expõe a porção posterior do fascículo fronto-occipital inferior. Na disseção subsequente, ao remover-se parte do fascículo uncinado e a cápsula externa, expõe-se o putâmen, núcleo de substância cinzenta, cuja consistência esponjosa permite diferenciá-lo do globo



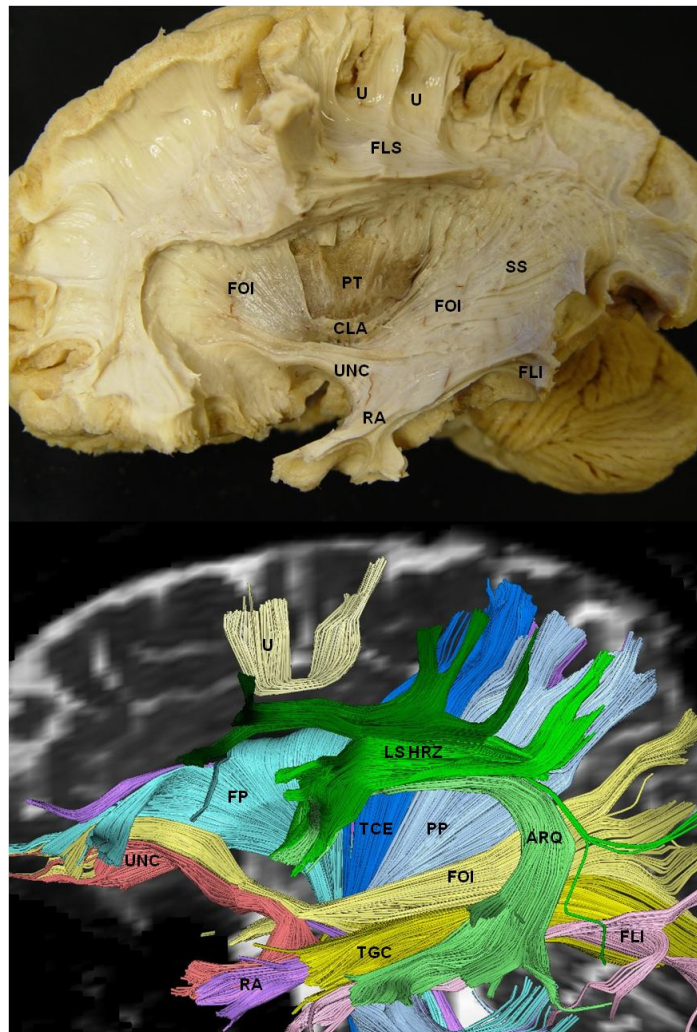
pálido, mais firme e profundo (Figuras 11,12). Dentro do globo pálido, com a utilização de uma magnificação maior, podem ser percebidas fibras estriado-nigrais, que conectam o núcleo caudado e putâmen à substância negra do mesencéfalo. Anteriormente, podem ser identificadas conexões entre a cabeça do núcleo caudado e o putâmen.



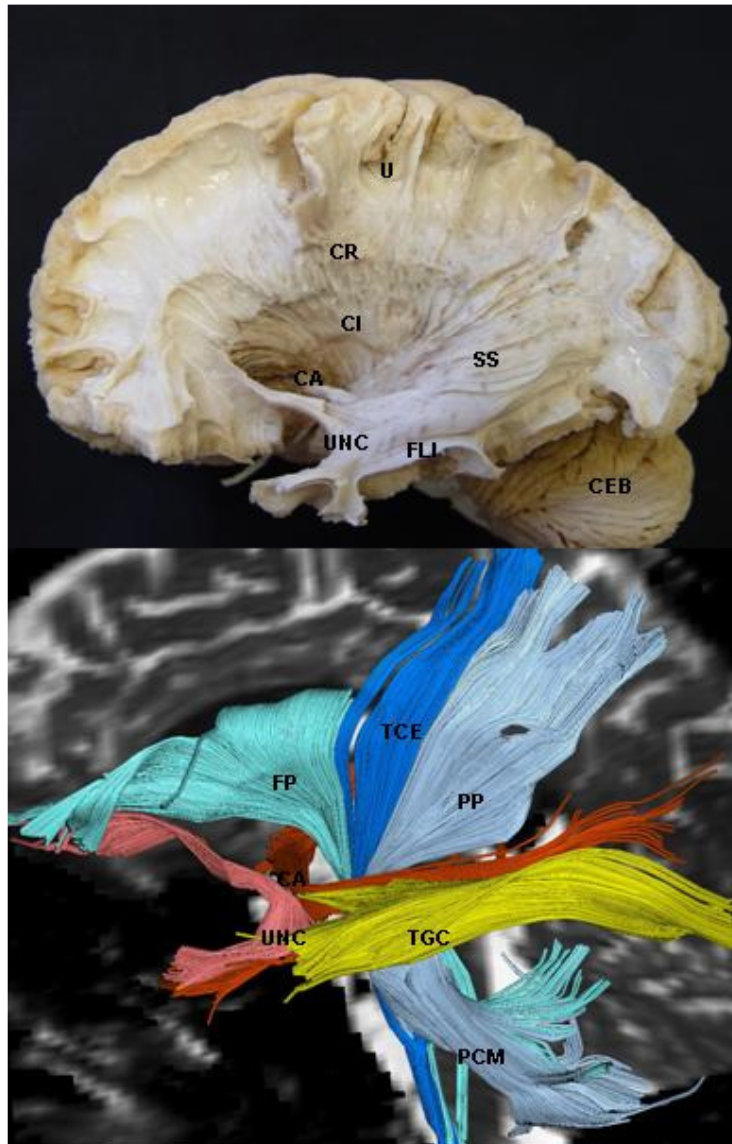
**Fig. 10 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** FOI: fascículo fronto-occipital inferior; U: fibras em U; FLS: fascículo longitudinal superior; CE: cápsula externa; ARQ: fascículo arqueado; CLA: claustrum; UNC: fascículo uncinado; FLI: fascículo longitudinal inferior; RA: radiação auditiva; FP: fibras fronto-pontinas ; TCE: tracto córtico-espinhal ; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; PCM:pedúnculo cerebelar médio. Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.12.



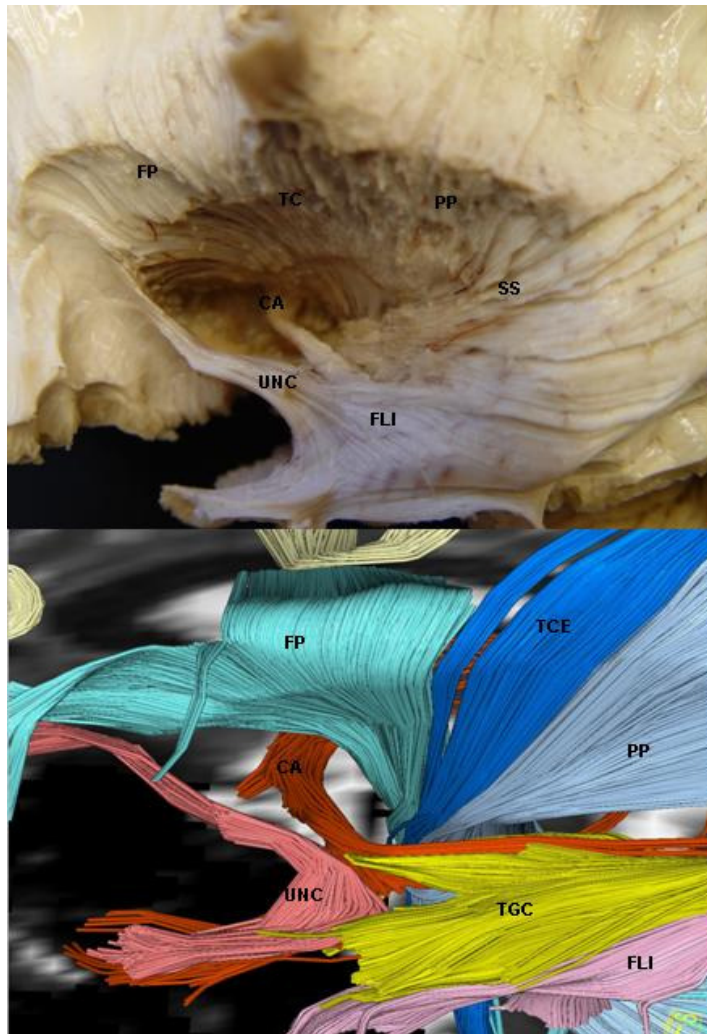
**Fig. 11 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** PT: putâmen; FOI: fascículo fronto-occipital inferior; U: fibras em U; FLS: fascículo longitudinal superior; CE: cápsula externa; ARQ: fascículo arqueado; UNC: fascículo uncinado; FLI: fascículo longitudinal inferior; CR: coroa radiada; SS: stratum sagital. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.13.



**Fig. 12 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** FOI: fascículo fronto-occipital inferior; U: fibras em U; FLS: fascículo longitudinal superior; PT: putâmen; CLA: claustrum; UNC: fascículo uncinado; FLI: fascículo longitudinal inferior; SS: *stratum* sagital; ARQ: fascículo arqueado; RA: radiação auditiva; FP: fibras fronto-pontinas ; TCE: tracto córtico-espinhal ; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.12.



**Fig. 13 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** U: fibras em U; UHC: fascículo uncinado; CR: coroa radiada; CI: cápsula interna; CA: comissura anterior; FLI: fascículo longitudinal inferior; SS: *stratum* sagital; FP: fibras fronto-pontinas ; TCE: tracto córtico-espinhal ; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; PCM: pedúnculo cerebelar médio.  
Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.15.



**Fig. 14 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** UNC: fascículo uncinado; CA: comissura anterior; FLI: fascículo longitudinal inferior; SS: *stratum* sagital; FP: fibras fronto-pontinas ; TCE: tracto córtico-espinal ; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; FLI: fascículo longitudinal inferior. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.14.

---

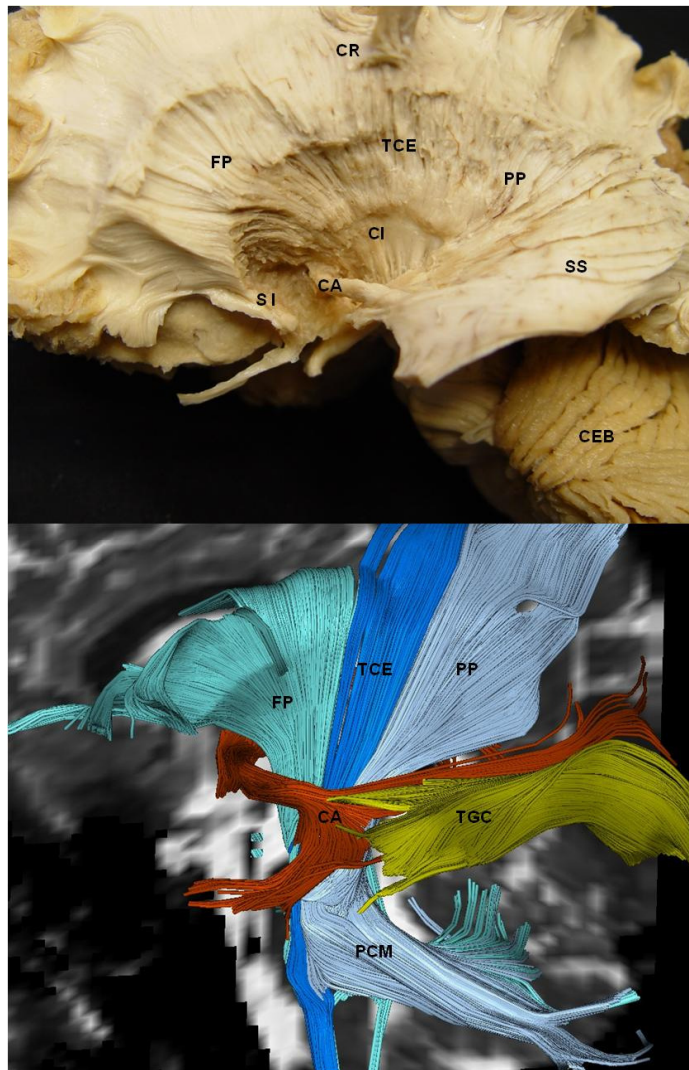
A remoção do globo pálido e da extensão lateral da comissura anterior revela a cápsula interna em sua totalidade. A extensão lateral da comissura anterior passa através da porção basal do globo pálido, perpendicular ao trato óptico e medial ao fascículo uncinado (Figuras 13,14). Algumas fibras da comissura anterior acompanham fibras do uncinado em direção ao pólo temporal, mas a maior parte das fibras tomam direção posterior e em parte cursam paralelas às fibras do fascículo fronto-occipital inferior. A remoção da extensão lateral da comissura anterior e restante do uncinado revela a substância inominada e substância perfurada anterior (Figuras 15,16). A *ansa peduncularis* é um feixe complexo de fibras que se curva ao redor da margem medial da cápsula interna e localiza-se no interior da substância perfurada anterior, inferior e paralela à comissura anterior. Nessa etapa da dissecação, também é removido o restante do fascículo longitudinal superior, revelando inteiramente a coroa radiada (Figura 17). Mais posteriormente, a porção retro-lenticular da cápsula interna, composta por fibras do pedúnculo talâmico posterior (cujas fibras compõem a radiação óptica) e por fibras parieto-pontinas e occipito-pontinas, juntamente com fibras do fascículo fronto-occipital inferior e comissura anterior formam o denso grupo de fibras paralelas horizontalmente denominado stratum sagital (Figuras 17,18). O trato genículo-calcarino (radiação óptica) é um dos sistemas de fibras mais complexos do cérebro humano e é extremamente difícil isolá-lo claramente de fibras que cursam paralelas a ele, como outras fibras do pedúnculo talâmico posterior, fronto-occipitais, fibras occipito-pontinas, têmporo-pontinas e mesmo da comissura anterior (Figuras 17,18).

Uma das últimas etapas da dissecação revela a extensão das fibras que cursam pelo pedúnculo cerebral para a ponte e bulbo (Figura 20). As fibras transversas da ponte

---

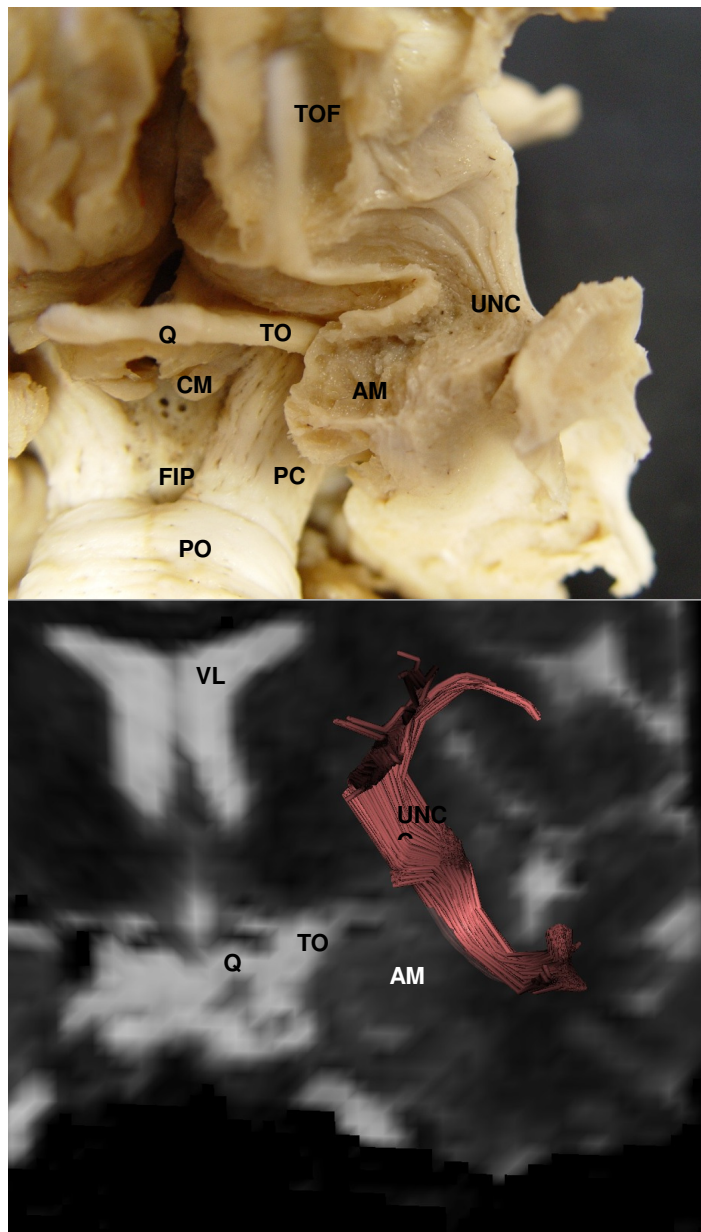
são dissecadas e é possível identificar-se o seu intercruzamento com as fibras descendentes a partir do pedúnculo. As fibras fronto-pontinas são localizadas no terço anterior da base do pedúnculo cerebral. As fibras dos tractos córtico-espinhal (trato piramidal) e córtico-bulbar se localizam na porção média da base do pedúnculo e descem para constituírem as pirâmides bulbares. As fibras occipito-pontinas e temporo-pontinas localizam-se no terço posterior da base do pedúnculo cerebral e estendem-se pelo pedúnculo cerebelar médio. O trato óptico cursa ao redor do pedúnculo até o corpo geniculado lateral do tálamo. A remoção do tato óptico expõe a continuidade entre a cápsula interna e o pedúnculo cerebral do mesencéfalo (Figura 20).

---

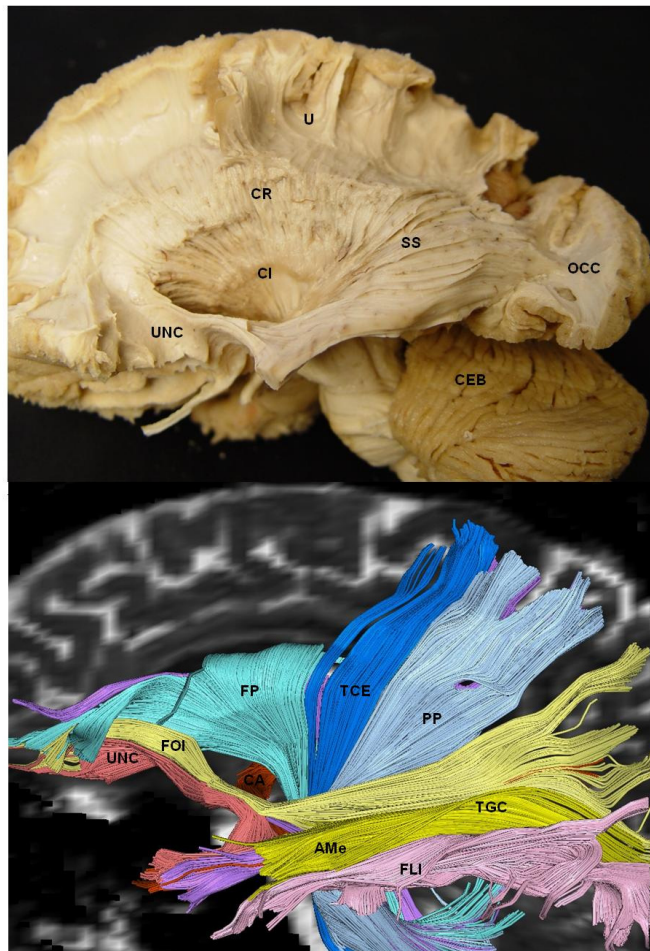


**Fig. 15 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** CR: coroa radiada; CI: cápsula interna; CA: comissura anterior; SI: substância inominada; SS: *stratum sagital*; FP: fibras fronto-pontinas; TCE: tracto córtico-espinhal; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; PCM: pedúnculo cerebelar médio; CEB: cerebelo. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.14.

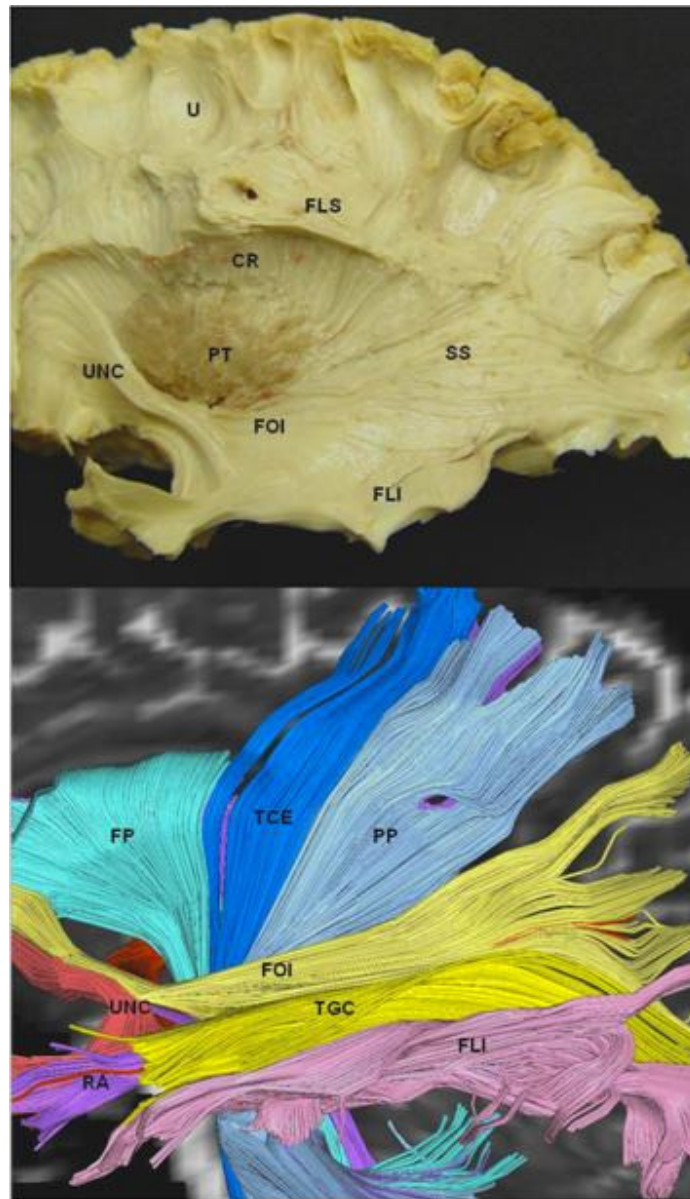




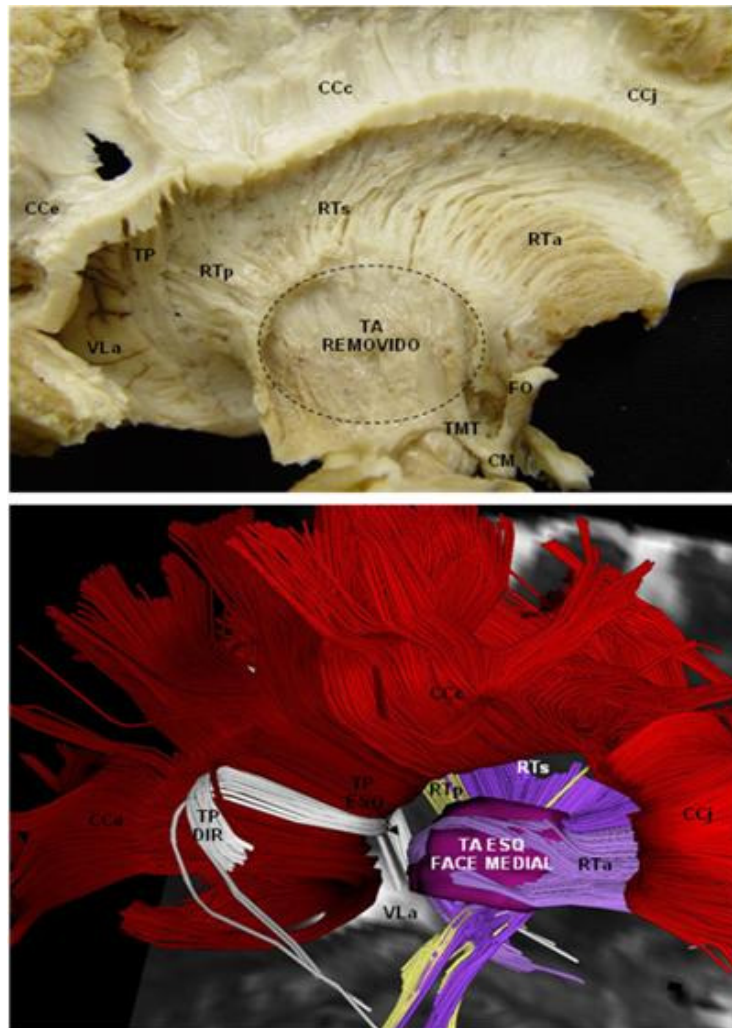
**Fig.16 - Vista anterior das disseções clássica e virtual.** TOF: tracto olfatório; Q: quiasma; TO: tracto óptico; CM: corpos mamilares; FIP: fossa interpeduncular; PC: pedúnculo cerebral; PO: ponte; VL: ventrículo lateral; AM: amígdala; UNC: fascículo uncinado. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.15.



**Fig. 17 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** U: fibras em U; UNC: fascículo uncinado; FOI: fascículo fronto-occipital; CR: coroa radiada; CI: cápsula interna; CA: comissura anterior; SS: *stratum* sagital; OCC: lobo occipital; FP: fibras fronto-pontinas ; TCE: tracto córtico-espinhal ; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; FLI: fascículo longitudinal inferior; CEB: cerebelo. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.15.



**Fig. 18 - Vista lateral das dissecções clássica e virtual.** U: fibras em U; UNC: fascículo uncinado; PT: putâmen; CR: coroa radiada; FLS: fascículo longitudinal superior; FOI: fascículo fronto-occipital inferior; SS: *stratum sagital*; FLI: fascículo longitudinal inferior; FP: fibras fronto-pontinas ; TCE: tracto córtico-espinhal ; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; RA: radiação auditiva; FLI: fascículo longitudinal inferior. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.13.



**Fig. 19 - Vista medial das dissecções clássica e virtual.**  
CCe:esplênio do corpo caloso; CCc: corpo do corpo caloso; CCj: joelho do corpo caloso; VLa: átrio do ventrículo lateral; TP: tapetum; RTp: radiação talâmica lateral; TP: tapetum; RTp: radiação talâmica posterior; RTs: radiação talâmica superior; RTa: radiação talâmica anterior; TA : tálamo; FO: fórnix; TMT: tracto mamilo-talâmico; CM: corpo mamilar; DIR: direito; ESQ: esquerdo. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.15.

---

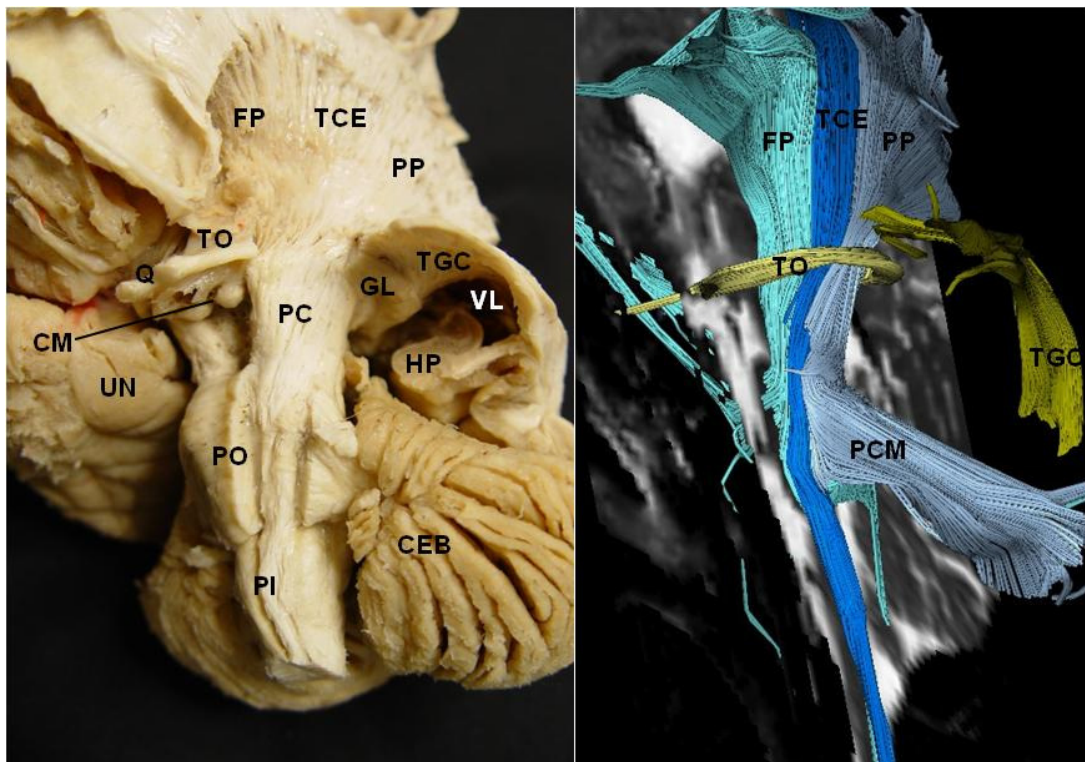
Nessa etapa da dissecação, pode-se observar toda extensão das fibras do trato piramidal, da coroa radiada até as pirâmides bulbares.

A dissecação do aspecto medial do hemisfério cerebral começa no sulco caloso, com a remoção do córtex do giro do cíngulo, da região subcalosa até o sulco parahipocampal. O *indusium griseum*, uma extensão da formação hipocampal, situa-se profundamente no sulco caloso, sobre a extensão do corpo caloso. O cíngulo é demonstrado ao redor do corpo caloso, com suas conexões para a região frontal, pré e pós-central, pré-cuneo e língula (Figura 21). A remoção do córtex do giro parahipocampal expõe o braço inferior do cíngulo. A secção na porção mediana do corpo caloso permite visibilizar-se o fórnix e suas porções, inclusive com a exposição do trato mamilotálâmico (Figura 22). A remoção do cíngulo e córtex medial fronto-parietal revela as fibras radiadas do corpo caloso (Figura 21). As fibras situadas no joelho do corpo caloso são chamadas fórceps menor e as fibras componentes do esplênio, fórceps maior. A remoção do epêndima do corno frontal e corpo do ventrículo lateral expõe o núcleo caudado (Figura 21). A remoção da cabeça e corpo do núcleo caudado revela os pedúnculos talâmicos anterior e superior; essas radiações talâmicas formam a porção ântero-medial da cápsula interna, e conectam as regiões fronto-parietais do córtex com o tálamo (Figura 19). A remoção do epêndima do teto e parede lateral na região do átrio ventricular demonstra o tapetum, um subgrupo de fibras do esplênio do corpo caloso, que se estendem em direção ao lobo temporal pelo teto do corno temporal do ventrículo. Abaixo do tapetum encontra-se o pedúnculo talâmico posterior, constituído por fibras da radiação óptica (Figuras 2,19).

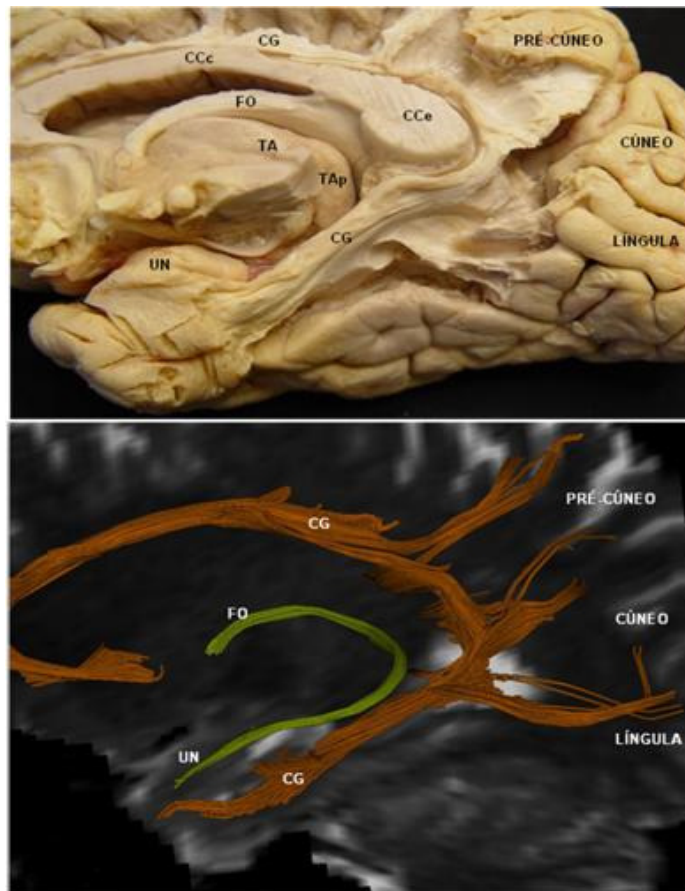
---

Os autores buscaram reconstruir os mesmos tractos e estruturas identificadas no estudo anatômico prévio, procurando uma analogia entre essa anatomia “virtual” e as disseções. Sempre que as regiões de interesse selecionadas não permitiam a reprodução da morfologia e trajeto característicos do trato, corrigiam-se os parâmetros técnicos de aquisição de imagem, bem como o local e tamanho das próprias áreas selecionadas como ROI. Seguem-se alguns exemplos no processo de seleção dos ROIs. As estruturas do lobo frontal selecionadas, foco principal deste estudo anatômico, tiveram detalhadas os parâmetros para seleção dos ROIs em protocolos específicos (Anexos 1- 6). As cores de cada estrutura presente nas figuras foram escolhidas arbitrariamente pelos autores, por questões meramente ilustrativas.

---

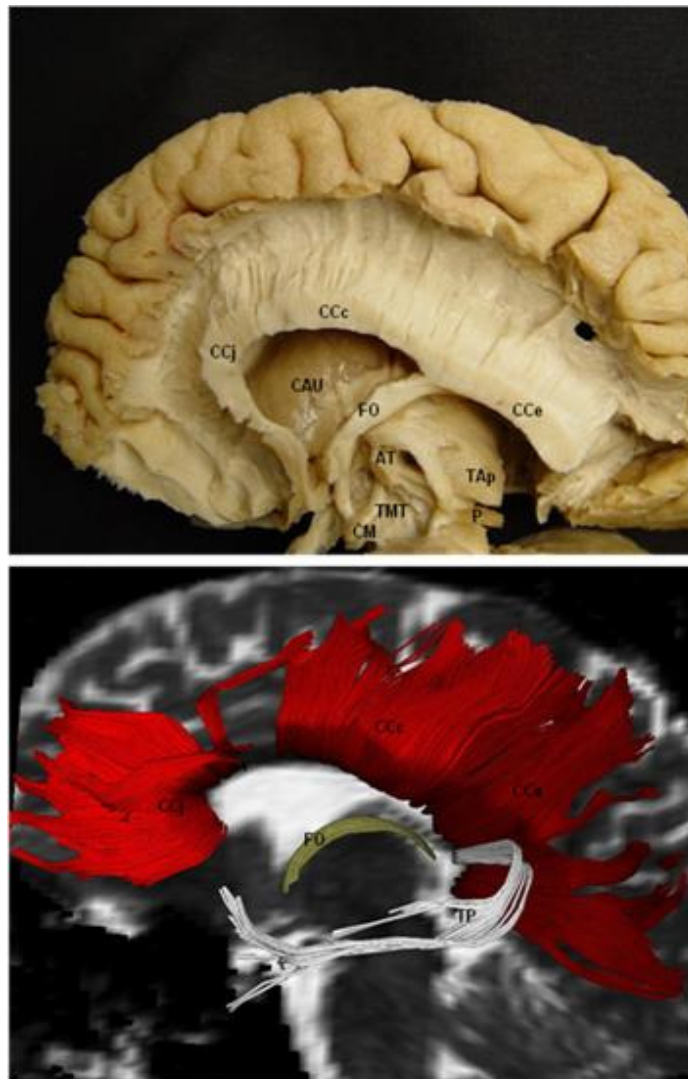


**Fig. 20 - Vista antero-inferior das dissecções clássica e virtual.** CM: corpos mamilares; Q: quiasma; TO: tracto óptico; UN: uncus ; PC: pedúnculo cerebral ; PO: ponte; PI:pirâmide;GL:genículo lateral do tálamo; HP: hipocampo;VL:ventrículo lateral ;FP: fibras fronto-pontinas; TCE: tracto córtico-espinhal; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; PCM: pedúnculo cerebelar médio; CEB: cerebello. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.16.

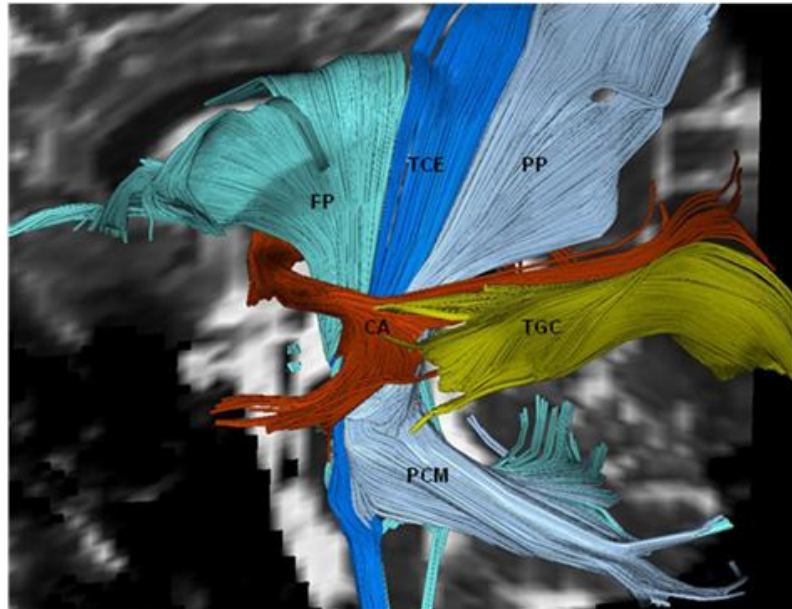


**Fig. 21 - Vista medial das dissecções clássica e virtual. CG:** cíngulo; CCe:esplênio do corpo caloso; CCc: corpo do corpo caloso; TA : tálamo; TAp: pulvinar do tálamo; UN: uncus; FO: fórnix; Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.16.

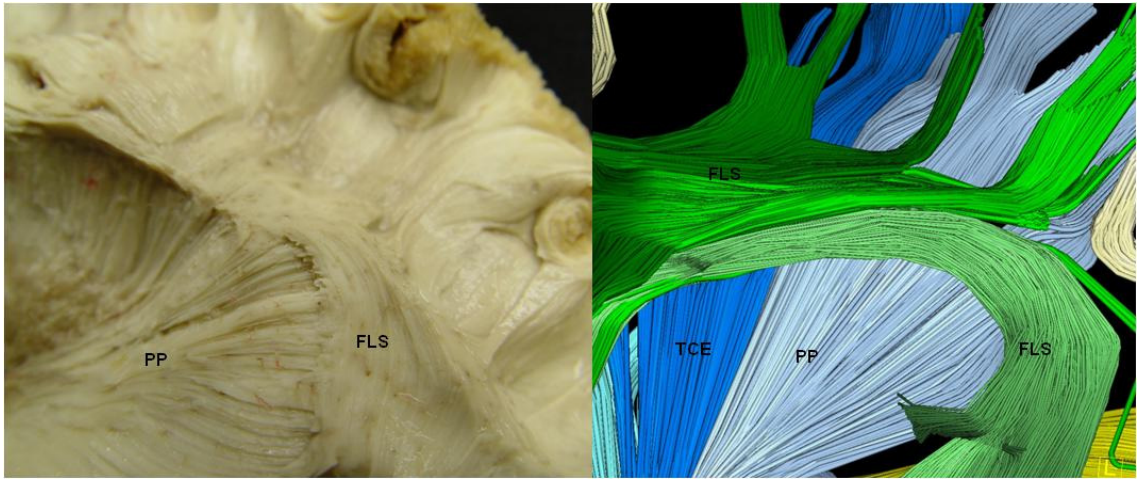




**Fig. 22 – Vista medial das dissecções clássica e virtual.**  
CCe:esplênio do corpo caloso; CCc: corpo do corpo caloso; CCj: joelho do corpo caloso; CAU: cabeça do núcleo caudado; TP: tapetum; TAp: pulvinar do tálamo; FO: fórnix; AT: aderência intertalâmica; CM: corpos mamilares; TMT: tracto mamilo-talâmico; CM: corpo mamilar; P: glândula pineal. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.15.



**Fig. 23 – Vista medial das dissecções virtual.** CA: comissura anterior; FP: fibras fronto-pontinas; TCE: tracto córtico-espinhal; PP: fibras parieto-pontinas; TGC: tracto genículo-calcarino; PCM: pedúnculo cerebelar médio. Fonte: Dini e colaboradores,<sup>7</sup> p.14.



**Fig. 24 – Vista lateral ampliada das dissecções clássica e virtual.** Intercruzamento das PP com as fibras do FLS, cujas fibras precisam ser removidas para o avanço na dissecção. FLS: fascículo longitudinal superior (em verde escuro, o segmento superior; em verde claro, o segmento arqueado); TCE: tracto córtico-espinhal; PP: fibras parieto-pontinas. Fonte: o autor, <sup>7</sup> p.18.

---

Fibras de conexão entre o córtex e o tronco encefálico foram reconstruídas delimitando-se como primeiro ROI o pedúnculo cerebral e como um segundo ROI, a cápsula interna. Entre esses tractos reconstruídos, e com trajeto pela coroa radiada e cápsula interna, o tracto córtico-espinhal foi identificado selecionando-se como ROIs o giro pré-central, perna posterior da cápsula interna, base do pedúnculo cerebral e pirâmides bulbares (Figura 20). Pelo mapa de cores, a seleção coincidiu com regiões em azul, ou seja, fibras com trajeto preponderante descendente. Para a reconstrução das conexões tálamo-corticais, o volume tridimensional do tálamo foi selecionado como um ROI (Figura 19). Para as radiações talâmicas superiores, o segundo ROI foi selecionado no centro semi-oval transversalmente e acima do corpo caloso. O tapetum do corpo caloso (conexão temporo-temporal) foi identificado por pesquisa de fibras entre os ROIs nos esplênios do corpo caloso, parede lateral e teto do átrio ventricular (Figura 19). O cíngulo foi reconstruído após o uso de múltiplos ROI sobre seu trajeto antero-posterior sobre o corpo caloso e no giro parahipocampal, visível em verde no mapa de cores (Figura 21). O fascículo uncinado foi delimitado ao buscarem-se fibras que transitassem entre ROIs num plano coronal, um deles situado na região fronto-orbital e outro, na região temporal próxima ao límen da insula; ambas as regiões possuíam código de cor em verde no mapa de cores, isto é, orientação ântero-posterior das fibras (Figuras 7,16).

---

---

## 5.2 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO E DE CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADORES NA RECONSTRUÇÃO DOS FEIXES DO LOBO FRONTAL

As informações teóricas e visuais que os autores julgaram mais relevantes para a reconstrução dos feixes de substância branca do lobo frontal selecionados foram compiladas em fichas de tamanho A4 (Anexos de 1 a 6) e entregues aos observadores. Com base nessas informações, chegaram-se aos seguintes resultados.

Nas Tabelas 2 e 3 podem-se verificar as médias das medidas de associação ( $r$ ) e de concordância (ICC) obtidas pelos observadores (estudo intra-observador) nas reconstruções das estruturas UNC, FOI, JCC, FPO, ARQ e FLS. Da comparação entre as médias de cada observador obteve-se os resultados de  $r$  e ICC interobservadores, com relação às mesmas estruturas. Em todas as estruturas e variáveis, os resultados de  $r$  foram superiores ou pelo menos equivalentes aos do ICC. As medianas das variáveis com relação ao ICC alcançaram nível muito alto de concordância para as estruturas FOI, JCC, ARQ e FLS.

Na reconstrução do UNC, o observador 1 obteve nível de magnitude muito alto nos valores do ICC de todas as variáveis. Por sua vez, o observador 2 obteve o mesmo desempenho apenas com relação às variáveis FAN e ADC. Igualmente, a análise interobservadores alcançou escores superiores a 0.7 apenas nestas mesmas variáveis.

Nas reconstruções do FOI, ambos observadores alcançaram correlação muito alta, com exceção do ICC da variável NTR medida pelo observador 1. O ICC

---

interobservadores foi muito alto ou quase perfeito (FAN e ADC) em todas as variáveis analisadas.

O JCC alcançou coeficientes de correlação muito alto ou quase perfeito em todas as análises, exceto nas variáveis NTR e LEN medidas pelo observador 1 e na variável NTR do estudo interobservadores.

---

**Tabela 2 – Medidas de associação (r: coeficiente de Pearson) e de concordância (ICC: coeficiente de correlação intra-classe por método de concordância) intra e interobservadores na reconstrução das estruturas UNC, FOI, JCC, FPO, ARQ e FLS..**

Estrutura	Intra-Observador 1				Intra-Observador 2				Interobservadores			
	r	P	ICC	P	r	P	ICC	P	r	P	ICC	P
UNC_NTR	0,79	<0,001	0,72	<0,001	0,52	0,003	0,52	0,001	0,46	0,012	0,45	0,005
UNC_NVO	0,83	<0,001	0,79	<0,001	0,53	0,003	0,52	0,001	0,67	<0,001	0,64	<0,001
UNC_VOL	0,83	<0,001	0,79	<0,001	0,53	0,003	0,52	0,001	0,67	<0,001	0,64	<0,001
UNC_LEN	0,74	<0,001	0,74	<0,001	0,60	0,001	0,60	<0,001	0,73	<0,001	0,66	<0,001
UNC_FAN	0,81	<0,001	0,80	<0,001	0,85	<0,001	0,85	<0,001	0,84	<0,001	0,80	<0,001
UNC_ADC	0,79	<0,001	0,77	<0,001	0,87	<0,001	0,86	<0,001	0,81	<0,001	0,76	<0,001
mediana			0,78				0,56				0,65	
FOI_NTR	0,72	<0,001	0,69	<0,001	0,79	<0,001	0,79	<0,001	0,89	<0,001	0,88	<0,001
FOI_NVO	0,74	<0,001	0,72	<0,001	0,87	<0,001	0,87	<0,001	0,91	<0,001	0,86	<0,001
FOI_VOL	0,74	<0,001	0,72	<0,001	0,77	<0,001	0,77	<0,001	0,88	<0,001	0,84	<0,001
FOI_LEN	0,78	<0,001	0,77	<0,001	0,87	<0,001	0,86	<0,001	0,85	<0,001	0,85	<0,001
FOI_FAN	0,86	<0,001	0,83	<0,001	0,89	<0,001	0,83	<0,001	0,90	<0,001	0,90	<0,001
FOI_ADC	0,93	<0,001	0,93	<0,001	0,89	<0,001	0,89	<0,001	0,95	<0,001	0,95	<0,001
mediana			0,74				0,84				0,87	
JCC_NTR	0,79	<0,001	0,78	<0,001	0,63	<0,001	0,62	<0,001	0,72	<0,001	0,69	<0,001
JCC_NVO	0,87	<0,001	0,87	<0,001	0,78	<0,001	0,77	<0,001	0,84	<0,001	0,81	<0,001
JCC_VOL	0,87	<0,001	0,87	<0,001	0,78	<0,001	0,77	<0,001	0,84	<0,001	0,81	<0,001
JCC_LEN	0,89	<0,001	0,89	<0,001	0,65	<0,001	0,52	0,002	0,77	<0,001	0,75	<0,001
JCC_FAN	0,97	<0,001	0,97	<0,001	0,96	<0,001	0,95	<0,001	0,97	<0,001	0,97	<0,001
JCC_ADC	0,96	<0,001	0,95	<0,001	0,93	<0,001	0,93	<0,001	0,95	<0,001	0,91	<0,001
mediana			0,88				0,77				0,81	

UNC:fascículo uncinado; FOI: fascículo fronto-ocipital inferior; JCC: joelho do corpo caloso. NTR: número de tractos; NVO: volume; LEN: comprimento das fibras; FAN: fator de anisotropia; ADC: coeficiente de difusão aparente.

Tabela 3 – cont.

Estrutura	Intra-Observador 1				IntraObservador 2				Interobservadores			
	r	P	ICC	P	r	P	ICC	P	r	P	ICC	P
FPO_NTR	0,29	0,127	0,29	0,063	0,49	0,006	0,45	0,005	0,55	0,001	0,26	0,003
FPO_NVO	0,49	0,006	0,49	0,003	0,60	0,001	0,60	<0,001	0,66	<0,001	0,39	<0,001
FPO_VOL	0,49	0,006	0,49	0,003	0,60	0,001	0,60	<0,001	0,66	<0,001	0,39	<0,001
FPO_LEN	0,68	<0,001	0,68	<0,001	0,62	<0,001	0,58	<0,001	0,76	<0,001	0,73	<0,001
FPO_FAN	0,90	<0,001	0,90	<0,001	0,60	<0,001	0,60	<0,001	0,86	<0,001	0,81	<0,001
FPO_ADC	0,84	<0,001	0,84	<0,001	0,88	<0,001	0,89	<0,001	0,77	<0,001	0,77	<0,001
mediana			0,59				0,60				0,56	
ARQ_NTR	0,55	0,002	0,56	0,001	0,91	<0,001	0,91	<0,001	0,79	<0,001	0,75	<0,001
ARQ_NVO	0,63	<0,001	0,62	<0,001	0,92	<0,001	0,92	<0,001	0,84	<0,001	0,79	<0,001
ARQ_VOL	0,61	<0,001	0,60	<0,001	0,92	<0,001	0,92	<0,001	0,86	<0,001	0,80	<0,001
ARQ_LEN	0,13	0,512	0,00	0,497	0,86	<0,001	0,86	<0,001	0,19	0,319	0,00	0,495
ARQ_FAN	0,92	<0,001	0,91	<0,001	0,96	<0,001	0,96	<0,001	0,93	<0,001	0,93	<0,001
ARQ_ADC	0,98	<0,001	0,98	<0,001	0,99	<0,001	0,99	<0,001	0,98	<0,001	0,98	<0,001
mediana			0,61				0,92				0,79	
FLS_NTR	0,32	0,318	0,16	0,43	0,22	0,253	0,22	0,124	0,59	0,001	0,55	0,001
FLS_NVO	0,55	0,001	0,52	0,001	0,75	<0,001	0,74	<0,001	0,87	<0,001	0,83	<0,001
FLS_VOL	0,57	0,001	0,51	0,001	0,67	<0,001	0,65	<0,001	0,84	<0,001	0,82	<0,001
FLS_LEN	0,61	<0,001	0,49	<0,001	0,82	<0,001	0,82	<0,001	0,86	<0,001	0,86	<0,001
FLS_FAN	0,88	<0,001	0,80	<0,001	0,91	<0,001	0,90	<0,001	0,93	<0,001	0,93	<0,001
FLS_ADC	0,97	<0,001	0,97	<0,001	0,98	<0,001	0,98	<0,001	0,99	<0,001	0,99	<0,001
mediana			0,52				0,78				0,85	

FPO: fibras fronto-pontina; ARQ: fascículo arqueado; FLS: fascículo longitudinal superior.



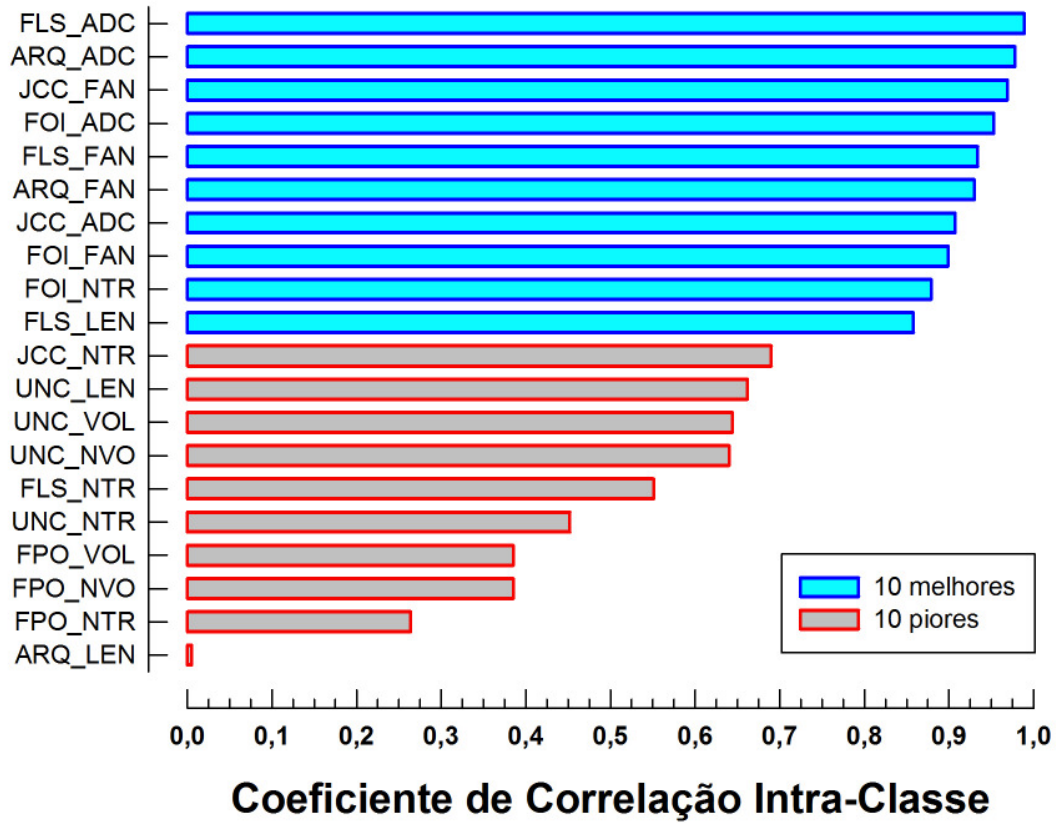
Nas reconstruções do FPO, a análise interobservadores obteve correlação muito alta nas variáveis LEN, FAN e ADC. O observador 1 obteve ICC quase perfeito na média das reconstruções da variável FAN e ambos os observadores alcançaram escore muito alto na variável ADC.

O ARQ apresentou nível de magnitude quase perfeito para as variáveis FAN e ADC tanto na análise intra quanto interobservadores. O desempenho intra-observador 1 também foi superior a 0.9 nas variáveis NTR, NVO e VOL. A correlação interobservadores foi muito alta com relação a estas mesmas variáveis.

Nas reconstruções do FLS, o NTR foi apenas moderado ou alto em todas as análises. Nas demais variáveis, o resultado foi muito alto ou quase perfeito no estudo interobservadores e no ADC e FAN intra-observadores.

Na figura 25 representam-se graficamente as 10 variáveis e respectivas estruturas com os melhores níveis de magnitude e os 10 menores valores de ICC. As oito primeiras variáveis de maior ICC alcançaram magnitude quase perfeita. Por outro lado, mesmo as cinco primeiras variáveis pertencentes ao grupo de pior desempenho configuram-se como descritor do ICC muito alto.

---



**Fig.25 - Gráfico de barras apresentando as 10 variáveis, e respectivas estruturas, com os maiores valores de ICC, bem como as 10 variáveis, e respectivas estruturas, com os menores valores de ICC.** ADC=coeficiente de difusão aparente; FAN= fator de anisotropia; NTR= número de tractos; LEN= comprimento de fibras; VOL= volume; NVO= número de voxels; FLS= fascículo longitudinal superior; ARQ= fascículo arqueado; JCC= joelho do corpo caloso; FOI= fascículo fronto-ocipital inferior; UNC= fascículo uncinado; FPO= fibras fronto-pontinas.

---

## **6 DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

Durante o século passado, uma variedade de métodos foi desenvolvida para o estudo dos feixes de substância branca do cérebro através de técnicas histológicas e com o uso de transporte axonal de traçadores injetados em neurônios de animais.<sup>(11-12)</sup> Contudo, estes métodos histológicos não são sujeitos à correlação anatômica direta e estudos clínicos em humanos. Apesar de essas técnicas fornecerem valiosas e precisas informações, ainda existe relevância no estudo da anatomia dos tractos pela dissecação.

Quando a técnica de dissecação de fibras é utilizada, as complexas estruturas internas do cérebro podem ser mais claramente definidas e compreendidas, sendo que este conhecimento pode ser incorporado a várias áreas das neurociências. Entretanto, este método também possui suas limitações. Devido às complexas relações entre as fibras, sua prática demanda tempo variável e a demonstração de um sistema de fibras com frequência resulta na destruição de outro sistema de fibras (Figura 24).<sup>3</sup> A combinação de técnicas histológicas e métodos de neuroimagem com a dissecação de fibras tem o potencial de aprimorar nosso entendimento sobre este tema, além de prevenir interpretações errôneas da complexa anatomia de conectividade.

Com o advento da tractografia por imagens de tensor de difusão, derivada do exame de RM, é possível a visualização de feixes de substância branca *in vivo* e a análise da integridade da substância branca de forma quantitativa. Apesar de algumas

---

---

limitações técnicas, a tractografia constitui-se em um método inédito, uma ferramenta única para aumentar o entendimento sobre a estrutura interna do cérebro. Este método de imagem permite uma abordagem hodológica (de conectividade) das desordens do cérebro, ao invés de um modelo mais limitado localizacionista.<sup>1</sup>

A tractografia consiste em uma técnica que permite traçar as vias cerebrais usando dados de difusão da água entre as fibras, o que tem contribuído em diferentes áreas das neurociências: uso para comparações quantitativas de tractos específicos entre indivíduos; demonstração de mudanças qualitativas nos tractos;<sup>(13)</sup> informações sobre a anatomia intrínseca cerebral para auxiliar na compreensão do efeito de doenças localizadas ou para guiar intervenções.

No campo das comparações quantitativas dos valores de difusão, há vários estudos relatando alterações na fração de anisotropia ou difusividade média em vias específicas na presença de patologias, o que permite inferir sobre fisiopatologia e intervenções terapêuticas. Áreas aparentemente normais na RM convencional, quando “dissecadas” pela difusão mostram indícios de anormalidades micro-estruturais. Por exemplo, Concha e colaboradores,<sup>(14)</sup> utilizando-se da tractografia para identificar feixes específicos, revelaram que pacientes com epilepsia temporal unilateral possuíam mudanças bilaterais no fórnix e feixe do cíngulo, caracterizadas por fração de anisotropia reduzida e difusividade média aumentada ao longo desses feixes. Isto denota que parece haver correlação direta entre mudanças da substância branca e suas conseqüências funcionais.<sup>(15)</sup> Outros estudos quantitativos, com base em diferenças entre pacientes e controles saudáveis, buscam evidenciar alterações específicas na substância

---

---

branca em pacientes com esclerose múltipla,<sup>(16-17)</sup> esclerose lateral amiotrófica,<sup>(18)</sup> distúrbios neuropsiquiátricos<sup>(19)</sup> e doença cerebrovascular.<sup>(20)</sup>

A maioria dos estudos envolvendo imagens por tensor de difusão utilizam a medida da FA e difusividade média em regiões de interesse (ROIs) pertencentes a um determinado tracto de substância branca, identificado por parâmetros anatômicos. Como já mencionado, em diversas doenças neurológicas o tensor de difusão tem demonstrado alterações nessas propriedades da difusão, quando comparadas a grupos controles.<sup>16,20-22</sup> A redução da FA e o aumento da difusividade encontrados nessas enfermidades sugerem alterações estruturais nos feixes de substância branca avaliados. Contudo, deve ser lembrado que essas propriedades variam ao longo de um mesmo tracto,<sup>(6, 21)</sup> e o método empregado para a análise deve idealmente explicitar o segmento em análise do trato. Diversos outros fatores podem afetar FA: mielinização, fração de água livre, presença ou não de cruzamentos de fibras etc. Desta forma, a FA não pode ser direta ou exclusivamente relacionada à integridade da substância branca, mas é uma medida conveniente e amplamente utilizada.

É possível que a tractografia possa ser usada com um marcador de mudança adaptativa, tanto como reflexo compensatório a patologias,<sup>(22)</sup> como resultado de estímulo específico a sistemas funcionais de fibras.<sup>(23)</sup> Contudo, esses resultados devem ser interpretados com parcimônia, pois o método baseia-se em medidas físicas e não contabiliza diretamente as fibras de um feixe; por exemplo, a lesão de feixes próximos pode diminuir a interferência e destacar a anisotropia na direção do feixe intacto.<sup>(24)</sup>

---

---

No campo da neurocirurgia, as aplicações possíveis da tractografia têm sido diversas. O entendimento sobre a real relação de lesões tumorais com os feixes adjacentes, tanto no que se refere à disseminação neoplásica, quanto à destruição ou deslocamento, é dificultado pelo efeito do edema perilesional que interfere com a anisotropia dos feixes.<sup>(25)</sup> Contudo, vários autores buscam o mapeamento de áreas eloqüentes subcorticais no planejamento de ressecções cirúrgicas, importando achados tractográficos para sistemas de neuronavegação transoperatória, e complementando (validando) esses achados com a estimulação intraoperatória subcortical,<sup>(26-27)</sup> ou potencial evocado.<sup>(28)</sup>

Apesar da tractografia baseada em difusão ser impressionante e trazer muita informação anatômica, suas limitações devem ser enfatizadas. Uma das principais limitações configura-se no fato de que as imagens obtidas pelo tensor de difusão representam o vetor médio da direção das moléculas de água em difusão, em cada voxel (pixel tridimensional ou unidade espacial de imagem da RM). Na realidade, o volume de um voxel pode conter milhares de axônios em direções diferentes, o que limita a sensibilidade do método em regiões de cruzamento de vias neuronais. O somatório dos vetores-médios de cada voxel, lado a lado, forma um grande vetor reconstruído em finos tubos, visíveis na tela do monitor. A tractografia por tensor de difusão pode subestimar a neuroanatomia da substância branca, pois calcula a média dos vetores de difusão de água dentro de um voxel. Em muitas áreas cerebrais isso leva à inacurácia na estimativa dos feixes.<sup>(29)</sup>

Em outras palavras, esse exame de neuroimagem é um indicador indireto das estruturas axonais, mostrando a direção de menor resistência à difusão da água entre as

---

---

fibras. Muitas das reconstruções obtidas podem ser artefatos e achados falso-negativos. Os resultados na imagem podem ser influenciados pela componente axonal dominante. Por exemplo, as conexões do corpo caloso não se estendem somente a áreas corticais perto da linha média, mas também a áreas mais laterais. Estudos em tractografia falham em mostrar essas projeções laterais (Figuras 19, 22), provavelmente devido à massiva projeção de fibras em direção mais vertical (coroa radiada) localizadas lateralmente às fibras do corpo caloso e também a volumosos feixes de associação correndo em direção ântero-posterior (fascículo longitudinal, por exemplo). Outra limitação importante do método é que a especificidade dos tractos que correm paralelos pode ser perdida, e a imagem obtida pode conter fibras de outro feixe próximo. Nessa situação, também há uma tendência da imagem reconstruída reter a topologia, particularmente em feixes que se entrecruzam; ou seja, fibras que vinham pela direita permanecem na reconstrução aparentemente desse mesmo lado, mesmo que em parte cruzem para a esquerda ao longo do trajeto.<sup>(29)</sup>

Há várias fontes de variabilidade nas medidas obtidas pelo tensor de difusão, tais como o ruído, efeitos de volume parcial, variabilidade anatômica entre sujeitos. Uma das variáveis mais enfatizadas na identificação de um feixe é o emprego de técnica manual na seleção de ROIs.<sup>(6, 30)</sup> A reconstrução de tractos de fibras brancas do encéfalo baseada nas imagens por tensor de difusão é altamente dependente da delimitação manual dos parâmetros anatômicos e seleção de algoritmos, o que torna a reprodutibilidade e precisão questionáveis.

Devido a todas essas limitações, e ao componente subjetivo na escolha de regiões ROIs, a reconstrução tridimensional dos tractos obtida pela ressonância deve ser tratada

---



---

como uma aproximação da configuração e localização do tracto, ao invés de ser considerado um mapa preciso de conectividade.

Em geral, dois métodos distintos têm sido empregados na realização da tractografia: o método determinístico<sup>(31-32)</sup> e o método probabilístico.<sup>(33)</sup>

Na tractografia determinística, regiões de interesse são escolhidas em um grupo de voxels com limiares pré-definidos (p. ex. FA a partir de 0.2) e o traçado virtual das fibras se faz em ambas as direções, ao longo do vetor dominante de difusão em cada voxel. O traçado é interrompido quando surge um voxel com limiares de FA ou ângulo diferente dos estipulados. ROIs desenhados manualmente são usados para selecionar apenas “fibras” que passem por estas áreas no seu trajeto, o que torna o conhecimento anatômico prévio tão relevante na estratégia de seleção de ROIs. A vantagem da tractografia determinística é que envolve processamento menos complexo dos dados.<sup>(34)</sup>

Na tractografia probabilística, são exploradas as probabilidades de distribuição direcional em cada voxel, informando as chances de uma fibra seguir uma determinada via. Isto é, produz um mapa de conectividade baseado na probabilidade de uma conexão entre voxels em várias regiões do cérebro. Este método expõe a ambigüidade dos dados sobre difusão em cada voxel e parece ser mais sensível em reconstruir trajetos de fibras que se cruzam e da conectividade entre áreas corticais.<sup>(33)</sup> Por outro lado, esse método demanda milhares de interações entre voxels, o que requer recurso computacional mais robusto e, por isso, pode ser menos acessível para a aplicação clínica usual. A ocorrência de achados falso-positivos pode aumentar com o uso da tractografia probabilística, que busca mais de uma direção de difusão por voxel e tem o potencial de acumular erros ao

---

---

propagar essa linha direcional. Mesmo que os métodos de tractografia probabilística possam ter vantagens, a seleção manual de tractos, embasada em apropriado conhecimento anatômico, continua necessária para a identificação mais racional das estruturas.

De fato, em ambos os métodos (determinístico e probabilístico), o conhecimento prévio da anatomia das fibras brancas é importante para identificar conexões improváveis ou inexistentes e reconhecer o trato de interesse por características morfológicas, de trajeto ou de sintopia. Seja na interpretação dos achados, seja na concepção de um atlas automático, o saber anatômico é imprescindível.

Em geral, a tractografia envolve o julgamento subjetivo (ROI de seleção manual) no processo de edição dos tractos para extração dos tractos de interesse. Os críticos dessa metodologia alegam que essa estratégia requer conhecimento anatômico, treinamento, que consome tempo excessivo, particularmente se o objetivo for a reconstrução seriada de diversos tractos, e que não tem fácil correlação com protocolos para identificação de tractos com trajeto mais complexo.<sup>(35)</sup>

A busca de métodos de uso factível além de ambientes de pesquisa, com acurácia aceitável, reprodutibilidade e acessibilidade compatíveis com a prática clínica tem motivado diversos autores a publicar seus métodos. Vários métodos de tractografia baseada em atlas têm sido propostos.<sup>(35-38)</sup> Percebe-se que diversos autores propõem atlas para a segmentação automática dos tractos, importando previamente ao software informações anatômicas sobre a trajetória dos tractos. As vantagens dessa estratégia

---

---

seriam eliminar a necessidade de larga experiência do operador (conhecimento anatômico) e limitações de reprodutibilidade (julgamento do operador).

Zhang Y e colaboradores<sup>(39)</sup> compararam os resultados de seu atlas de seleção automática de fibras com o método de seleção manual de tractos. Baseados em conhecimento anatômico, esses autores incorporaram ao seu atlas ROIs pré-definidos. A partir daí, os exames novos gerados são processados e alinhados para sobrepor-se ao atlas, por recursos de deformação linear e não linear. Ambas as reconstruções, manual e automática, compartilharam da mesma estratégia de seleção de ROIs, permitindo comparação direta através de teste de correspondência espacial por valores kappa. Obtiveram concordância substancial ( $k > 0,6$ ) ou quase perfeita ( $k > 0,8$ ). Deve-se salientar que, mesmo na fase de edição do atlas, novamente recorre-se à utilização de protocolo manual baseado em saber anatômico

Utilizando seleção anatômica de ROIs, Thiebaut de Schotten M e colaboradores<sup>(40)</sup> produziram atlas populacional para estudar a variabilidade anatômica, com ênfase a detectarem diferenças entre os hemisférios. Também Oishi e colaboradores<sup>(36)</sup> desenvolveram atlas da substância branca superficial baseado em uma população e investigaram as relações do córtex com a substância branca profunda e fibras de associação curtas.

Por sua vez, Hagler e colaboradores<sup>(41)</sup> desenvolveram método automático para distinguir tractos de substância branca, baseados em atlas probabilístico de localização dos tractos. Mesmo não requerendo intervenção humana, informações baseadas em saber anatômico e seleção manual de ROIs foram inseridas no software do atlas. Esses

---

autores encontraram resultados semelhantes ao compararem o método manual de seleção de fibras e o método baseado no atlas preconizado. Apesar de terem desenvolvido método automático, consideram que a precisão e a interpretação da tractografia são aprimorados com conhecimento anatômico prévio.

Nguyen e colaboradores <sup>(42)</sup> defendem método próprio para extração de tractos de substância branca entre regiões corticais, acreditando na simplicidade, rapidez e confiabilidade da sua estratégia. Contudo, não realizaram tratamento estatístico dos resultados e baseiam a opinião sobre reprodutibilidade dos tractos pela similaridade das reconstruções.

Como esses autores, buscando novamente minimizar a variabilidade operador-dependente e reduzir o tempo despendido, Lawes e colaboradores <sup>(35)</sup> descreveram um atlas que reconstrói de forma autônoma toda a substância branca cerebral a partir de áreas justa-corticais como regiões de interesse, sem a exigência de conhecimento anatômico prévio. Contudo, o julgamento da validade do tracto extraído requer informação anatômica para detectar trajetos aberrantes. Isto é ainda mais válido para situações em que há distorção das estruturas por patologia. Com relação a alguns feixes, demonstraram correspondência com disseções anatômicas. Cabe ressaltar que as disseções realizadas mostram os feixes arbitrariamente ‘extraídos’ do cérebro, o que pode comprometer a acurácia (num espécime, os limites entre alguns feixes vizinhos não são claros). Alegaram que a inspeção visual demonstrou uma validação qualitativa inicial para os tractos reconstruídos.

---

---

Tractografia baseada em atlas, programas de seleção automática de ROI e técnicas de análise por processamento dos pixels de todo o cérebro têm sido uma alternativa para controlar o erro humano na seleção de ROI.<sup>(41, 43)</sup> Contudo, esses programas possuem outras fontes em potencial de variabilidade, exigindo pós processamento para a deformação das imagens de diferentes indivíduos e o alinhamento dessas imagens àquelas do atlas, sobrepondo espacialmente voxels de diferentes sujeitos como se fossem a mesma estrutura. Os processos de transformação das imagens adquiridas exigem deformações anatômicas que podem ser insuficientes para anular as discrepâncias morfológicas entre diferentes sujeitos.<sup>(44)</sup> Sabe-se que pequenas inacurácias de alinhamento espacial podem produzir significativos erros de reorientação dos tensores de difusão.<sup>(45)</sup> Além disso, esses métodos mais sofisticados exigem intervenção especializada nesse processamento da imagem e recursos computacionais compatíveis. Cabe ressaltar que esses atlas de reconstrução automática não possuem versatilidade necessária para analisar tractos cuja segmentação não foi prevista na edição do atlas. Da mesma forma, esses métodos não são sensíveis e específicos a estruturas normais deformadas pela presença de lesões estruturais, com efeito expansivo. Portanto, novamente um problema recorrente é o efeito de variáveis em comprometer a acurácia e de gerarem-se segmentos falso-positivos nos feixes.

Diante do exposto, em virtude da variabilidade de resultados e de métodos, é necessário ao menos estabelecer a reprodutibilidade na análise quantitativa e qualitativa de tractos específicos. Com essa estimativa, seja qual for o método em questão, ele habilita-se para ser usado de forma mais racional em estudos clínicos.

---

Na publicação de atlas de tractografia cerebral, poucos autores apresentam estudos de reprodutibilidade intra e interobservadores (Quadro 1). Além disso, a metodologia empregada nos estudos disponíveis é variável e não encontramos algum com estudo anatômico próprio.

**Quadro 1- Estudos em tractografia com testes de concordância intra e interobservador**

Autores	Estudo Anatômico	Análise Estatística	Variáveis	Intra-Observ.	Inter-Observ.
Catani et al. <sup>(4)</sup>	Não	r	FA, VOL, LEN, NTR	Não	10 observ. x 1 observ.
Wakana et al. <sup>(6)</sup>	Não	kappa, CV	FA, PIXELS	1 observ.	3 observ.*
Verhoeven et al. <sup>(49)</sup>	Não	kappa	PIXELS	3 observ.	3 observ.
Danielian et al. <sup>(50)</sup>	Não	CCI, kappa, CV	DM, FA, DA, DT, PIXELS	2 observ.	2 observ.
Ciccarelli et al. <sup>(46)</sup>	Não	CV	VOL, FA	1 observ.	2 observ.
Malykhin et al. <sup>(47)</sup>	Não	ICC, CV	VOL, ADC, FA	1 observ.	2 observ.
Bonekamp et al. <sup>(48)</sup>	Não	ICC, CV	ADC, FA	1 observ.	4 observ.
Este estudo	Sim	CCI, r	FA, VOL, NTR, LEN, ADC, NVO	2 observ.	2 observ.*

Nota: \* Sem experiência no método.

CV: coeficiente de variância; r: coeficiente de Pearson; ICC: coeficiente de correlação intraclass; FA: fator de anisotropia; VOL: volume; LEN: comprimento de fibras; NTR: número de tractos; DM: difusividade média; DA: difusividade axial; DT: difusividade transversa; NVO: número de voxels.

Verhoeven e colaboradores<sup>(49)</sup> construíram atlas de DTI com informações do tensor de difusão adaptadas a coordenadas específicas (ICBM152). Com a utilização de

robustos protocolos reconstruíram diversos tractos, e obtiveram alta reprodutibilidade. Para reduzir a variabilidade operador-dependente, padronizaram seleção automática de ROIs no atlas. Contudo, este método exige alinhamento das imagens de tensor de difusão obtidas visando sobreposição ao atlas padrão, antes das reconstruções.

Estudo realizado por Danielian e colaboradores <sup>(50)</sup> relata a confiabilidade das medidas repetidas de FA e difusividade média, intra e interobservadores, em tractos de substância branca, especialmente aqueles feixes que são mais acometidos em doenças do neurônio motor. Eles foram um pouco além, estudando a reprodutibilidade longitudinal em novas aquisições de imagens em alguns dos mesmos indivíduos, após intervalo de tempo, com o intuito de validar o método para o estudo de progressão da doença e da intervenção terapêutica. Esses autores utilizaram-se do ICC e CV para a avaliação estatística das repetidas medidas e k para apreciar a concordância espacial. Os ROIs foram selecionados manualmente por parâmetros anatômicos. Obtiveram coeficientes acima de 0.8 em todos os tractos estudados.

O atlas de Donnell e Westin <sup>(51)</sup> foi criado para segmentação automática de tractos. Detalhado conhecimento anatômico foi importado ao sistema na sua edição, o qual também não foi dispensado ao interpretar-se os resultados individuais. Testaram a reprodutibilidade comparando a FA a partir de reconstruções consecutivas em dois sujeitos.

Utilizando-se ROIs fidedignos à anatomia do trato de interesse, que possuam localização e conformação facilmente identificáveis pelo operador, pequenas variações no desenho do ROI não parecem comprometer o desempenho do protocolo na

---

---

reprodutibilidade<sup>(52)</sup> Nessa linha metodológica, Wakana e colaboradores<sup>(6)</sup> desenvolveram protocolos para a identificação reprodutível dos principais tractos cerebrais. Utilizando-se do conhecimento anatômico clássico, selecionaram ROIs e usaram abordagem de reconstrução automática por software, a partir de todos os pixels contidos nos cérebros (“brute-force approach”). As reconstruções que transitavam dentro dos ROIs pré-selecionados eram tidas como representativas dos tractos de interesse. Apenas um operador repetiu a reconstrução, por três vezes, para testar a reprodutibilidade intra-observador. O teste interobservadores envolveu três observadores da própria instituição e posteriormente, um novo teste entre três observadores, sem experiência no método, pertencentes a três instituições diferentes. Para a análise estatística de concordância espacial valeram-se do teste kappa e coeficiente de variação para as medidas de FA. Os valores k foram todos maiores que 0.6, e a maioria superior a 0.7 (concordâncias conforme valores k: 0.61-0.8, substancial; 0.81-1, quase perfeita).

Em concordância com os achados publicados por Wakana e colaboradores,<sup>(6)</sup> a partir do presente estudo também se pode atestar elevada reprodutibilidade para protocolos baseados na seleção manual de ROIs, desde que possuam as informações pertinentes e acessíveis, mesmo para operadores sem experiência no método. Com isso, pequenas e inevitáveis variações no delinear do ROI não parecem afetar de fato o desempenho do protocolo na reprodutibilidade. Além disso, pode-se notar que nem todos os tractos são adequados para protocolos manuais simplificados, merecendo testagem específica. Neste trabalho, as estruturas reconstruídas em comum com o referido atlas foram: FLS, ARQ, FOI, UNC, JCC. Por outro lado, houve diferenças entre

---



---

esses atlas com relação aos parâmetros anatômicos dos protocolos, à presença de estudo anatômico próprio e ao tratamento estatístico (Quadro 1).

Quanto à validade, parece haver consenso na literatura de que a tractografia reproduz a neuroanatomia dos principais tractos de substância branca de forma satisfatória, de acordo com definições clássicas.<sup>(4, 29)</sup> Por outro lado, também é amplamente reconhecido que esta técnica pode produzir achados falso positivo e falso negativo em função de fenômenos de ruído, volume parcial, cruzamentos de fibras.<sup>(53)</sup> Uma das formas de aprimorar a validade é empregar o uso de múltiplos ROIs baseados em conhecimento anatômico distinto.

O trabalho dos grandes neuroanatomistas parece agora culminar nas técnicas de neuroimagem contemporâneas, que permitem a visualização *in vivo* dos tractos de substância branca, já descritos no passado. A técnica de dissecação de fibras é o melhor método para aprendizagem da anatomia tridimensional da substância branca do cérebro.<sup>(3, 54)</sup> Essa técnica requer um espécime anatômico preparado por um processo de congelamento, instrumentos simples para a dissecação e estudo cuidadoso, tomando tempo variável de trabalho em laboratório anatômico. Obviamente que o registro digital de cada etapa da dissecação gera um banco de imagens, superior às imagens ilustrativas comumente utilizadas a partir de livros texto e mais realista que desenhos esquemáticos. Esse exercício manual e intelectual permite a aquisição de conhecimento anatômico tridimensional único da substância branca cerebral.

Poucos estudos anatômicos utilizam a tractografia baseada em tensor de difusão como complemento.<sup>(54-55)</sup> Por outro lado, dentre as numerosas publicações recentes

---

---

sobre tractografia, poucas <sup>5,7,34,52</sup> buscam validar seus resultados ao compará-los com suas próprias dissecções de fibras.

A combinação das duas técnicas é reciprocamente vantajosa. O conhecimento anatômico adquirido pela dissecção de fibras torna mais criteriosa a seleção de ROIs e mais consciente o julgamento da qualidade dos tractos reconstruídos pelo tensor de difusão. Por sua vez, a tractografia armazena as imagens tridimensionais dos tractos reconstruídos e as apresenta conforme a vontade do operador, permitindo revelar as imagens segmentadas ao mesmo tempo, revelando a complexa relação entre os sistemas de fibras.

Enquanto a técnica de dissecção de fibras fornece sólido substrato anatômico, a tractografia permite uma representação da substância branca cerebral *in vivo* em poucos minutos. A primeira exige, *a priori*, o acesso a um laboratório com peças anatômicas, e a segunda depende, em princípio, de um sistema de RM capaz de criar imagens por tensor de difusão e de um software para a reconstrução tractográfica tridimensional.

Ambas possuem limitações peculiares a cada técnica. A tractografia pode subestimar os trajetos dos axônios, apresentando apenas o traçado na direção do vetor médio, ou apresentar traçados aberrantes. Outra fonte de inacurácia e variabilidade nos estudos de tractografia é a seleção manual dos pontos de início das reconstruções. Por exemplo, mesmo em atlas completos e de referência neste tema,<sup>(4, 40)</sup> ao se desconsiderar que a comissura anterior possui divisão anterior dirigida ao pólo temporal e contígua com o fascículo uncinado, e uma perna posterior dirigida à região temporal posterior e occipital, junto com as fibras do stratum sagital, o operador pode aceitar a reconstrução

---

---

de uma estrutura incompleta a partir de um ROI único (Figura 23). Como consequência, um entendimento preciso da anatomia tridimensional das fibras brancas baseado na técnica de dissecação aumenta a acurácia no processo de seleção dos ROIs. Por sua vez, a técnica de dissecação de fibras é limitada, sobretudo pelas relações complexas dos sistemas de fibras, fazendo com que a demonstração de um sistema possa resultar na destruição de outro (Figura 24). A limitação visual, ao utilizar-se desta técnica, pode ser resolvida em parte com a magnificação da imagem por um microscópio cirúrgico adaptado para o laboratório. <sup>(3)</sup>

Em virtude da complexa organização tridimensional da anatomia interna do cérebro, ambas as técnicas são capazes de revelar apenas a anatomia macroscópica e topográfica dos principais feixes de fibras, sem demonstrar de forma inequívoca todos os feixes existentes, como por exemplo, o imbricado sistema de associação de fibras curtas, além de não trazerem informações sobre o sentido das conexões ou dissecar as extremidades conectadas ao manto cortical. Fibras podem se unir ou abandonar um determinado tracto ao longo do seu trajeto, o que não é facilmente demonstrável por essas técnicas.

Percebe-se diante de todo o exposto que, apesar de todos os avanços nos estudos sobre a análise da substância branca cerebral através da tractografia, persistem alguns questionamentos básicos: a estrutura reconstruída corresponde de fato e integralmente ao trato desejado? A reconstrução dessa estrutura é reprodutível? O método é facilmente aplicável para ser difundido?

---

---

Enquanto em outras espécies animais, métodos empregando o uso de traçadores são disponíveis como padrão-ouro, a dissecação é a única opção para validar tractos em humanos. Kier E L e colaboradores<sup>(56)</sup> propôs um método algo diferente para localizar e validar feixes de substância branca, ao qual denominou dissecação anatômica assistida por RM. Trata-se da realização de RM durante vários estágios de dissecação de cérebros formalizados.

A despeito da impossibilidade de apurar-se integralmente a acurácia da tractografia, deve-se tentar medir sua reprodutibilidade. Tendo-se em mente as limitações do método, se um protocolo puder definir coordenadas para identificar tractos específicos e possuir uma estimativa da sua reprodutibilidade, o seu uso para detecção de diferenças sistemáticas entre pacientes e controles é mais relevante como ferramenta de pesquisa clínica. Os resultados obtidos pelo presente estudo corroboram que as estruturas FLS, FOI,UNC, FP, JCC e ARC são adequadas para a reconstrução tractográfica seriada, através de protocolos de seleção manual de ROIs, particularmente se as variáveis a serem analisadas forem FA e ADC. Cria-se um instrumento de pesquisa testado localmente, resultado dos recursos técnicos materiais e humanos disponíveis. A análise das patologias do lobo frontal sob o prisma do tensor de difusão configura-se em uma questão de pesquisa nova. A partir de estudos descritivos que se utilizem desse instrumento, podem advir inferências e hipóteses com relação à fisiopatologia da lesão da substância branca do lobo frontal e, por conseguinte, situarem-se intervenções terapêuticas, bem como relacionar-se a anatomia dos feixes a suas funções.

---

Conforme advoga Ciccarelli O e colaboradores<sup>(57)</sup> o uso da tractografia tem sido restrito a instituições especializadas que possuem a infra-estrutura necessária para manter técnica robusta e clinicamente aplicável. De fato, ainda não se configuram em método ideal estratégias complexas no processamento das imagens, que possam consumir tempo prolongado e que exijam a intervenção freqüente de físicos e especialistas em imagem. Além disso, nenhum desses métodos parece dispensar integralmente a necessidade de validação e do julgamento por saber anatômico, seja no julgamento dos achados ou na edição desse método.

Na ausência de um consenso entre os autores sobre o método ideal para tractografia, ou pelo menos sobre um método que possa ser amplamente difundido, é coerente sugerir a realização de estudo preliminar de reprodutibilidade, próprio de cada centro. Com isso, na metodologia de estudos subseqüentes ficaria explícita a estimativa de reprodutibilidade do protocolo utilizado, a partir dos recursos humanos e tecnológicos disponíveis.

A interpretação morfológica das reconstruções e das informações quantitativas sobre difusão é desafiadora. Mesmo assim, a tractografia está se tornando um campo maduro em pesquisa, o que tem permitido avanços no entendimento da arquitetura normal e alterada da substância branca do encéfalo. Configura-se em um instrumento valioso da neurociência clínica, fornecendo marcadores *in vivo* da severidade de doenças, resposta a terapias e clareando processos de progressão e recuperação.

No futuro próximo, poderá ser possível o estudo da real conectividade do cérebro e a visualização direta da estrutura em detalhes da substância branca, quando imagens de

---

RM alcançarem uma resolução superior e campos magnéticos mais potentes para o uso clínico. Ambos os métodos, dissecação e tractografia, são instrumentos complementares para refinar nossa percepção da arquitetura intrínseca do cérebro, chave para o entendimento amplo de sua função. Deve-se partir do pressuposto que o conhecimento novo somente suplanta o antigo se este for infundado; caso contrário, o saber antigo norteia o novo e se revitaliza.

---

---

## **7 CONCLUSÕES**

---

## 7 CONCLUSÕES

Com a metodologia empregada no presente estudo foi possível obterem-se as seguintes conclusões:

1. Os resultados da dissecação anatômica clássica e da dissecação virtual pela RM são comparáveis visualmente e se complementam no entendimento da anatomia, permitindo a reconstrução virtual dos principais tractos de substância branca do lobo frontal;
  2. Ambas as técnicas possuem limitações. A dissecação virtual é propensa a achados falso-positivos e falso-negativos e o conhecimento anatômico prévio pode ser útil nessa interpretação;
  3. A partir do protocolo desenvolvido pelos autores para a reconstrução tractográfica dos feixes do lobo frontal selecionados (FLS, UNC, FOI, JCC, FP e ARQ), foi possível avaliar a concordância intra e interobservadores, utilizando-se variáveis quantitativas fornecidas pelo software da RM.
  4. A maioria das variáveis teve índices de concordância pelo menos elevado. As variáveis ADC e FAN apresentaram ICC muito elevado ou quase perfeito em todas as estruturas avaliadas.
-



---

## **8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catani M. From hodology to function. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):602-5.
  2. Voineskos AN, Lobaugh NJ, Bouix S, Rajji TK, Miranda D, Kennedy JL, et al. Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan. *Brain*. 2010 May;133(Pt 5):1494-504.
  3. Ture U, Yasargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery*. 2000 Aug;47(2):417-26; discussion 26-7.
  4. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 2008 Sep;44(8):1105-32.
  5. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar;25(3):356-69.
  6. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007 Jul 1;36(3):630-44.
  7. Dini L.I. VL, Aesse F., Pinheiro C.P., Luersen G.F., Wagner F.V., Isolani G.R., Mazzola A., da Costa J.C. Estudo anatômico da substância branca do cérebro: da técnica de Klingler à dissecação virtual por ressonância magnética (tratografia) *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*. 2009;20:10-21.
  8. Klingler J. Erleichterung der makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1935;36:247-56.
  9. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2093-107.
-

10. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994 Mar;103(3):247-54.
  11. Kotter R, Maier J, Margas W, Zilles K, Schleicher A, Bozkurt A. Databasing receptor distributions in the brain. *Methods Mol Biol*. 2007;401:267-84.
  12. Kotter R, Reid AT, Krumnack A, Wanke E, Sporns O. Shapley ratings in brain networks. *Front Neuroinformatics*. 2007;1:2.
  13. Shimony JS, Burton H, Epstein AA, McLaren DG, Sun SW, Snyder AZ. Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cereb Cortex*. 2006 Nov;16(11):1653-61.
  14. Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2005 Feb;57(2):188-96.
  15. Voets NL, Adcock JE, Flitney DE, Behrens TE, Hart Y, Stacey R, et al. Distinct right frontal lobe activation in language processing following left hemisphere injury. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):754-66.
  16. Ciccarelli O, Toosy AT, Hickman SJ, Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, et al. Optic radiation changes after optic neuritis detected by tractography-based group mapping. *Hum Brain Mapp*. 2005 Jul;25(3):308-16.
  17. Cercignani M, Inglese M, Pagani E, Comi G, Filippi M. Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 May;22(5):952-8.
  18. Ciccarelli O, Behrens TE, Altmann DR, Orrell RW, Howard RS, Johansen-Berg H, et al. Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2006 Jul;129(Pt 7):1859-71.
  19. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2007 Jan-Feb;41(1-2):15-30.
  20. Cho SH, Kim DG, Kim DS, Kim YH, Lee CH, Jang SH. Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neurosci Lett*. 2007 Oct 16;426(2):123-7.
-

21. Reich DS, Smith SA, Jones CK, Zackowski KM, van Zijl PC, Calabresi PA, et al. Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2168-78.
  22. Thomas B, Eyssen M, Peeters R, Molenaers G, Van Hecke P, De Cock P, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain*. 2005 Nov;128(Pt 11):2562-77.
  23. Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullen F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci*. 2005 Sep;8(9):1148-50.
  24. Johansen-Berg H, Behrens TE. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol*. 2006 Aug;19(4):379-85.
  25. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage*. 2003 Nov;20(3):1601-8.
  26. Berman JI, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG. Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg*. 2004 Jul;101(1):66-72.
  27. Berman JI, Berger MS, Chung SW, Nagarajan SS, Henry RG. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg*. 2007 Sep;107(3):488-94.
  28. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Takano T, et al. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg*. 2005 Apr;102(4):664-72.
  29. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):77-87.
  30. Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Ulug AM. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):649-53.
-

31. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 2000 Oct;44(4):625-32.
  32. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 31;96(18):10422-7.
  33. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*. 2007 Jan 1;34(1):144-55.
  34. Moldrich RX, Pannek K, Hoch R, Rubenstein JL, Kurniawan ND, Richards LJ. Comparative mouse brain tractography of diffusion magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2010 Jul 1;51(3):1027-36.
  35. Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M, et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*. 2008 Jan 1;39(1):62-79.
  36. Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, et al. Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*. 2008 Nov 15;43(3):447-57.
  37. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*. 2008 Apr 1;40(2):570-82.
  38. O'Donnell LJ, Westin CF. Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007 Nov;26(11):1562-75.
  39. Zhang Y, Zhang J, Oishi K, Faria AV, Jiang H, Li X, et al. Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy. *Neuroimage*. 2010 Oct 1;52(4):1289-301.
  40. Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, Dell'Acqua F, Allin M, Walshe M, et al. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*. 2011 Jan 1;54(1):49-59.
-

- 
41. Hagler DJ, Jr., Ahmadi ME, Kuperman J, Holland D, McDonald CR, Halgren E, et al. Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2009 May;30(5):1535-47.
  42. Nguyen TH, Yoshida M, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Abanou A, et al. MR tractography with diffusion tensor imaging in clinical routine. *Neuroradiology.* 2005 May;47(5):334-43.
  43. Zhang W, Olivi A, Hertig SJ, van Zijl P, Mori S. Automated fiber tracking of human brain white matter using diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2008 Aug 15;42(2):771-7.
  44. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K. White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage.* 2006 Feb 15;29(4):1092-105.
  45. Van Hecke W, Sijbers J, D'Agostino E, Maes F, De Backer S, Vandervliet E, et al. On the construction of an inter-subject diffusion tensor magnetic resonance atlas of the healthy human brain. *Neuroimage.* 2008 Oct 15;43(1):69-80.
  46. Ciccarelli O, Parker GJ, Toosy AT, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Boulby PA, et al. From diffusion tractography to quantitative white matter tract measures: a reproducibility study. *Neuroimage.* 2003 Feb;18(2):348-59.
  47. Malykhin N, Concha L, Seres P, Beaulieu C, Coupland NJ. Diffusion tensor imaging tractography and reliability analysis for limbic and paralimbic white matter tracts. *Psychiatry Res.* 2008 Nov 30;164(2):132-42.
  48. Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WM, Barker PB, et al. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage.* 2007 Jan 15;34(2):733-42.
  49. Verhoeven JS, Sage CA, Leemans A, Van Hecke W, Callaert D, Peeters R, et al. Construction of a stereotaxic DTI atlas with full diffusion tensor information for studying white matter maturation from childhood to adolescence using tractography-based segmentations. *Hum Brain Mapp.* 2010 Mar;31(3):470-86.
-

- 
50. Danielian LE, Iwata NK, Thomasson DM, Floeter MK. Reliability of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging for longitudinal study. *Neuroimage*. 2010 Jan 15;49(2):1572-80.
  51. O'Donnell LJ, Kubicki M, Shenton ME, Dreusicke MH, Grimson WE, Westin CF. A method for clustering white matter fiber tracts. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 May;27(5):1032-6.
  52. Huang H, Zhang J, van Zijl PC, Mori S. Analysis of noise effects on DTI-based tractography using the brute-force and multi-ROI approach. *Magn Reson Med*. 2004 Sep;52(3):559-65.
  53. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*. 2001 Jun;13(6 Pt 1):1174-85.
  54. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP. Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery*. 2008 Jun;62(6 Suppl 3):989-1026; discussion -8.
  55. Rubino PA, Rhoton AL, Jr., Tong X, Oliveira E. Three-dimensional relationships of the optic radiation. *Neurosurgery*. 2005 Oct;57(4 Suppl):219-27; discussion -27.
  56. Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA. Anatomic dissection tractography: a new method for precise MR localization of white matter tracts. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 May;25(5):670-6.
  57. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):715-27.
-

---

# **ANEXOS**

---



## ANEXO 1-PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO UNCINADO

\*CONVENÇÃO: HEMISFÉRIO ESQUERDO DO PACIENTE.  
 \*ROI1 EM COR VERDE; ROI2 EM COR LARANJA.  
 \*UTILIZAR *B0* E OUTROS PLANOS PARA ORIENTAÇÃO, SE NECESSÁRIO.  
 \*ROI DEFINIDO COM "MÃO LIVRE", UTILIZANDO ZOOM  
 PREFERENCIALMENTE; TONALIDADES SEMELHANTES À COR FORAM  
 EVENTUALMENTE INCLUIDAS

### UNCINADO

#### Aspectos anatômicos:

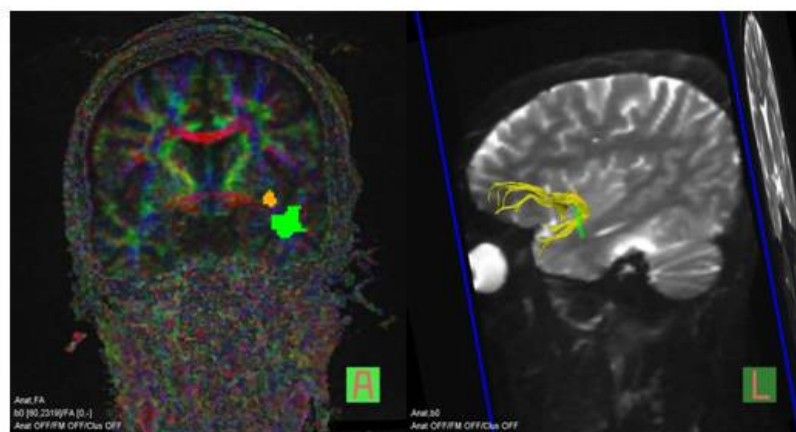
Uncinado deriva da palavra em latim "uncus", que significa "gancho". Este fascículo se curva ao redor da fissura lateral para conectar os giros frontal inferior e orbital ao lobo temporal anterior. Na porção anterior, este trato relativamente curto localiza-se infero-medial ao fascículo fronto-occipital. Na sua porção média, torna-se adjacente ao fascículo fronto-occipital, antes de curvar-se infero-lateralmente em direção ao pólo temporal, no giro temporal médio e superior. Possui trajeto dentro da cápsula externa e porção inferior da extrema.

#### Regiões de Interesse:

No plano coronal, pelo mapa de cores, achar a comissura anterior no mesmo plano da amígdala (confirmar no *B0*).  
 ROI1: área verde lateral à amígdala, dentro do lobo temporal.  
 ROI2: área verde, superior à amígdala e medial ao córtex insular, dentro do lobo frontal.

#### Parâmetros:

ÂNGULO 40  
 FA 0,2  
 STEP LENGTH 0,90  
 No AMOSTRAS POR VOXEL 2  
 ESPESSURA TUBO 0.3mm



## ANEXO 2 – PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR

\*CONVENÇÃO: HEMISFÉRIO ESQUERDO DO PACIENTE.  
 \*ROI1 EM COR VERDE; ROI2 EM COR LARANJA.  
 \*UTILIZAR BO E OUTROS PLANOS PARA ORIENTAÇÃO, SE NECESSÁRIO.  
 \*ROI DEFINIDO COM "MÃO LIVRE", UTILIZANDO ZOOM PREFERENCIALMENTE; TONALIDADES SEMELHANTES À COR FORAM EVENTUALMENTE INCLUIDAS.  
 \*TRATOS COLORIDOS EM AMARELO.

### F. LONGITUDINAL SUPERIOR

#### 1) ASPECTOS ANATÔMICOS:

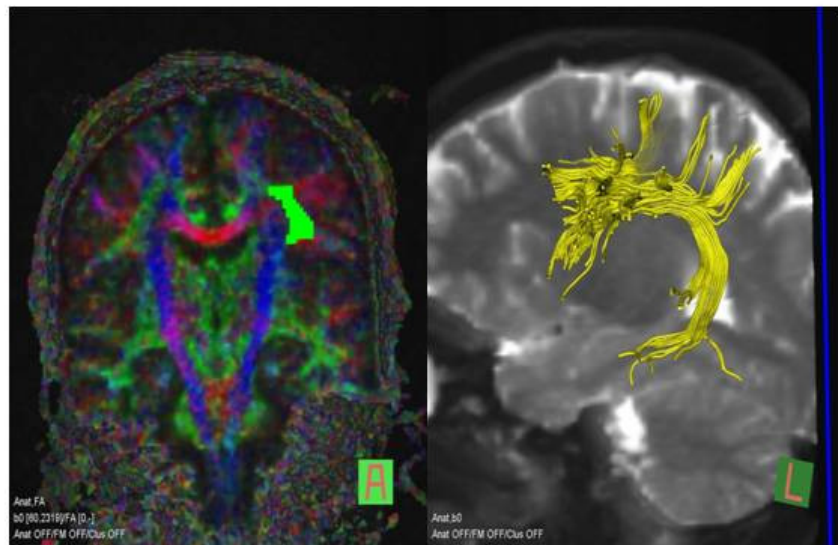
O fascículo longitudinal superior é um denso conjunto de fibras de associação que forma um grande arco ao redor da margem superior da ínsula, permitindo conexões entre o córtex dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital. Trata-se do mais largo feixe de associação e apresenta uma forma de C, localizando-se profundamente nos giros frontal médio, lóbulo parietal inferior e giro temporal médio.

#### 2) REGIÕES DE INTERESSE:

ROI único, no plano coronal, pelo mapa de cores, em nível do pedúnculo cerebral e base da ponte (aparecem fibras vermelhas – fibras transversas da ponte), selecionar área verde lateral à coroa radiada (aparece como área azul), acima do sulco superior da ínsula, profundamente dentro do giro frontal inferior.

#### 3) PROPRIEDADES:

Ângulo 30  
 FA 0,2  
 Step Length 0,68



### ANEXO 3 – PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO ARQUEADO

\*CONVENÇÃO: HEMISFÉRIO ESQUERDO DO PACIENTE.  
 \*ROI1 EM COR VERDE; ROI2 EM COR LARANJA.  
 \*UTILIZAR B0 E OUTROS PLANOS PARA ORIENTAÇÃO, SE NECESSÁRIO.  
 \*ROI DEFINIDO COM "MÃO LIVRE", UTILIZANDO ZOOM PREFERENCIALMENTE; TONALIDADES SEMELHANTES À COR FORAM EVENTUALMENTE INCLUIDAS.  
 \*TRATOS COLORIDOS EM AMARELO.

#### ARQUEADO

##### ASPECTOS ANATÔMICOS:

Segmento do fascículo longitudinal superior que conecta áreas dos lobos frontal e temporal, sendo que no hemisfério esquerdo associa essas respectivas áreas de linguagem.

##### REGIÕES DE INTERESSE:

ROI1 é o mesmo do fls

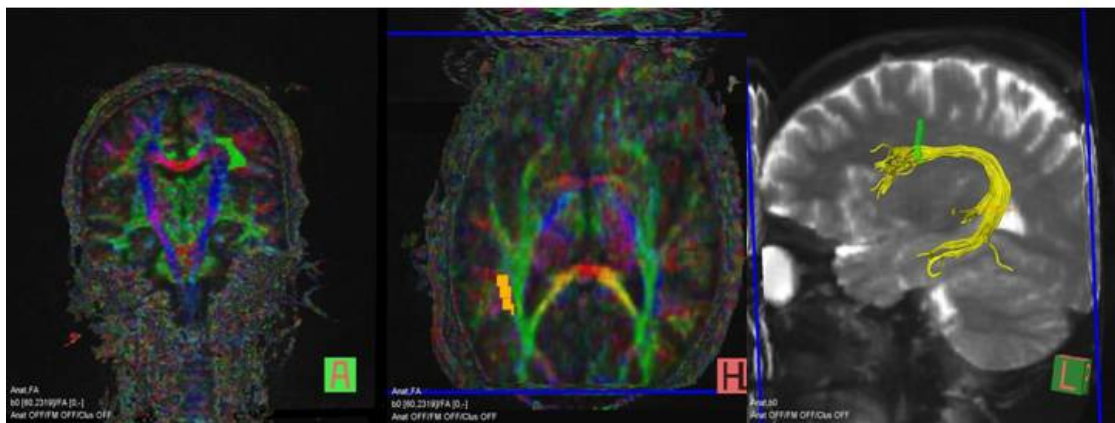
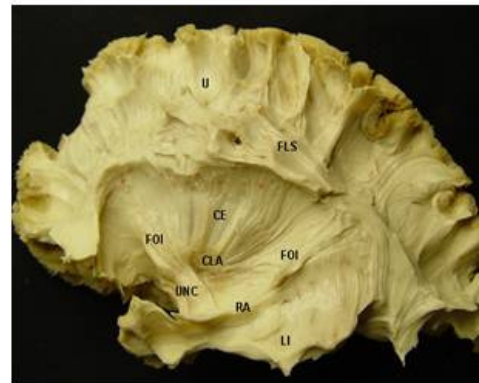
ROI2: plano axial, usar mapa de cores, no nível do átrio do ventrículo, selecionar a área mais nítida em azul (e tons lilás), laterais à área verde da parede ventricular.

##### PROPRIEDADES:

Ângulo 30

FA 0,2

Step Length 0,68



## ANEXO 4 – PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO JOELHO DO CORPO CALOSO

- \*CONVENÇÃO: HEMISFÉRIO ESQUERDO DO PACIENTE.
- \*ROI1 EM COR VERDE; ROI2 EM COR LARANJA.
- \*UTILIZAR  $\theta_0$  E OUTROS PLANOS PARA ORIENTAÇÃO, SE NECESSÁRIO.
- \*ROI DEFINIDO COM "MÃO LIVRE", UTILIZANDO ZOOM PREFERENCIALMENTE; TONALIDADES SEMELHANTES À COR FORAM EVENTUALMENTE INCLUIDAS.
- \*TRATOS COLORIDOS EM AMARELO.

### JOELHO DO CORPO CALOSO

#### 1) ASPECTOS ANATÔMICOS:

O feixe mais volumoso de substância branca e que conecta áreas corticais correspondentes entre os hemisférios, exceto os pólos temporais, que são conectados pela comissura anterior. As fibras do corpo do corpo caloso são orientadas transversalmente, enquanto aquelas do seu joelho e esplênio curvam-se anterior e posteriormente para alcançarem os pólos anterior e posterior dos hemisférios, respectivamente.

#### 2) REGIÕES DE INTERESSE:

ROI1: no plano sagital, pelo mapa de cores, na linha média (auxílio do  $\theta_0$ ), marcar o corpo caloso.

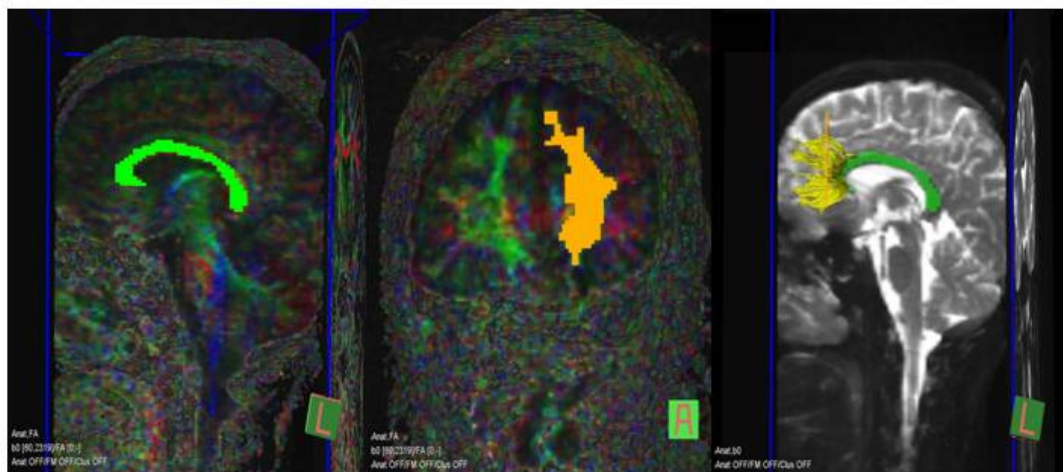
ROI2: no plano coronal, pelo mapa de cores, em nível tangente ao joelho (na frente do ROI1), selecionar toda a área verde.

#### 3) PROPRIEDADES:

Ângulo 20

FA 0,2

Step Length 0,68



## ANEXOS 5 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DAS FIBRAS FRONTO-PONTINAS

- \*CONVENÇÃO: HEMISFÉRIO ESQUERDO DO PACIENTE
- \*ROI1 EM COR VERDE; ROI2 EM COR LARANJA
- \*UTILIZAR B0 E OUTROS PLANOS PARA ORIENTAÇÃO, SE NECESSÁRIO
- \*ROI DEFINIDO COM "MÃO LIVRE", UTILIZANDO ZOOM
- PREFERENCIALMENTE; TONALIDADES SEMELHANTES À COR
- FORAM EVENTUALMENTE INCLUIDAS
- \*TRATOS COLORIDOS EM AMARELO

### FIBRAS FRONTO-PONTINAS

#### ASPECTOS ANATÔMICOS:

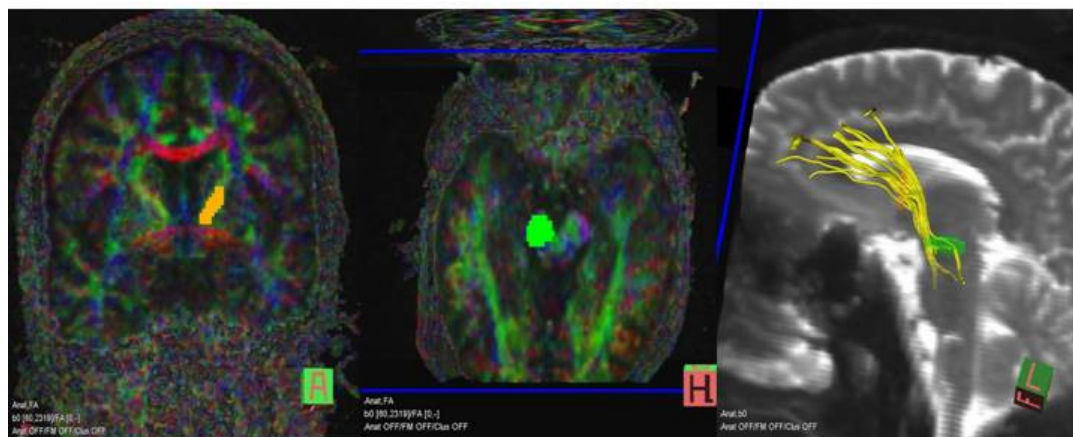
Porção da cápsula interna, a qual é um feixe largo e compacto de fibras que serve de corredor para a maior parte das fibras de projeção destinadas ao cérebro ou originadas dele. A sua perna anterior situa-se entre a cabeça do núcleo caudado e o aspecto rostral do núcleo lentiforme. A perna anterior possui fibras do trato fronto-pontino, orientadas ântero-posteriormente.

#### REGIÕES DE INTERESSE:

- ROI1: no plano axial, selecionar a base do pedúnculo cerebral, em nível do colículo superior (usar B0 para orientação).
- ROI2: no plano coronal, pelo mapa de cores, em nível da comissura anterior, selecionar área verde até a altura da metade inferior da cabeça do núcleo caudado, incluindo os limites com o núcleo lenticulado (a porção mais medial corresponderia às fibras da radiação talâmica).

#### PROPRIEDADES:

- Ângulo 25
- FA 0,2
- Step Length 0,68



## ANEXOS 6 - PROTOCOLO PARA RECONSTRUÇÃO DO FASCÍCULO FRONTO-OCCIPITAL INFERIOR

- \*CONVENÇÃO: HEMISFÉRIO ESQUERDO DO PACIENTE.
- \*ROI1 EM COR VERDE; ROI2 EM COR LARANJA.
- \*UTILIZAR B0 E OUTROS PLANOS PARA ORIENTAÇÃO, SE NECESSÁRIO.
- \*ROI DEFINIDO COM "MÃO LIVRE", UTILIZANDO ZOOM PREFERENCIALMENTE; TONALIDADES SEMELHANTES À COR FORAM EVENTUALMENTE INCLUIDAS.
- \*TRATOS COLORIDOS EM AMARELO.

### FRONTO-OCCIPITAL INFERIOR

#### ASPECTOS ANATÔMICOS:

Este fascículo conecta os lobos frontal e occipital, mas em uma situação inferior e mais externa. Ele estende-se profundamente à insula, em situação ínfero-lateral intimamente relacionada ao claustrum. Posteriormente, o fascículo fronto-occipital inferior tem curso paralelo às fibras da comissura anterior, fascículo uncinado e trato genículo-calcarino para contribuírem na formação do estrato sagital, um feixe de fibras largo e complexo que conecta o lobo occipital ao resto do cérebro.

#### REGIÕES DE INTERESSE:

No plano coronal, pelo mapa de cores.

ROI1: o mesmo ROI2 do uncinado.

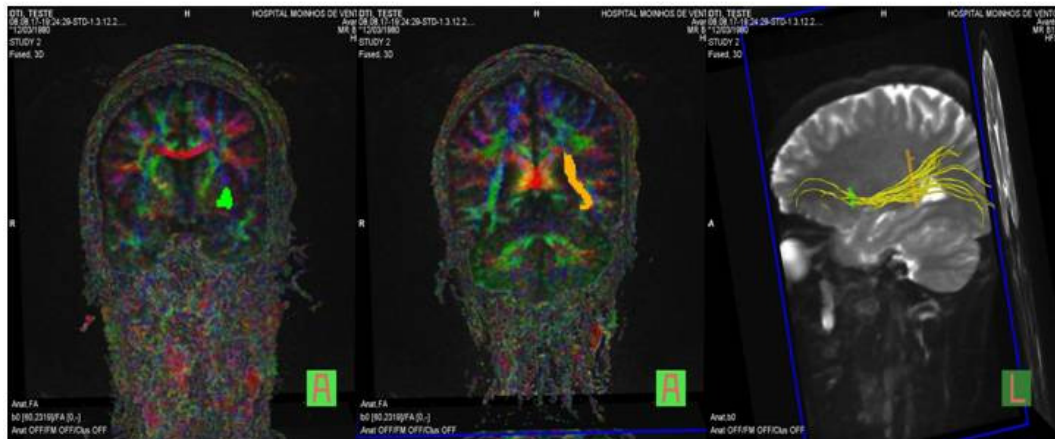
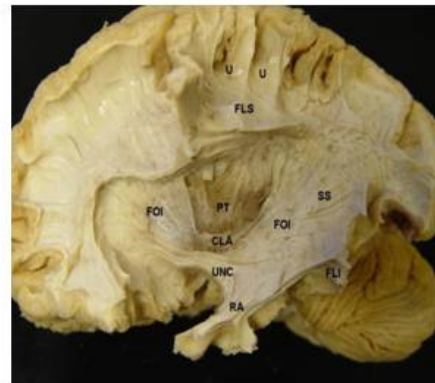
ROI2: no nível do esplênio, átrio do ventrículo e tálamo posterior, selecionar a área verde lateral ao átrio do ventrículo e tálamo posterior.

#### PROPRIEDADES:

Ângulo 23 (EXCLUÍU FIBRAS ANÔMALAS QUE CRUZAVAM LINHA MÉDIA)

FA 0,2

Step Length 0,68



---

**ANEXO 7 – ARTIGO PUBLICADO NO JBNC**

---

Volume 20 | nº 1 | Janeiro - Março 2009

# JBNC

Uma publicação da Academia Brasileira de Neurocirurgia

**Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**  
Brazilian Journal of Neurosurgery





## Estudo anatômico da substância branca do cérebro: da técnica de Klingler à dissecação virtual por ressonância magnética (tratografia)\*

*Brain white matter anatomical study: from the Klingler technique to virtual dissection with magnetic resonance (tractography)*

Leandro Infantini Dini<sup>1</sup>  
Leonardo Vedolin<sup>2</sup>  
Flávio Aesse<sup>2</sup>  
Cláudio Pitta Pinheiro<sup>2</sup>  
Gustavo Felipe Luersen<sup>3</sup>  
Felipe Victora Wagner<sup>3</sup>  
Gustavo Rassier Isolan<sup>4</sup>  
Alessandro Mazzola<sup>5</sup>  
Jaderson Costa da Costa<sup>6</sup>

### SUMÁRIO

A técnica de dissecação de fibras é um método clássico, utilizado por renomados anatomistas do passado, para a demonstração dos tratos e fascículos integrantes da substância branca do cérebro. Esta técnica, utilizada desde o século XVII, envolve a dissecação em camadas da substância branca cerebral para demonstrar passo a passo a organização anatômica interna do parênquima. A complexidade da preparação do cérebro e da dissecação das fibras fez com que esse método fosse negligenciado por décadas. Com a possibilidade contemporânea e inédita de se visualizar os feixes de substância branca do encéfalo in vivo pela ressonância magnética, os fundamentos anatômicos antigos obtidos com a clássica técnica de dissecação de fibras tornam-se, paradoxalmente, ainda mais relevantes e atuais. Este trabalho descreve as principais etapas da técnica de dissecação de fibras, aprimorada por Joseph Klingler e revitalizada na última década por M. G. Yasargil e Ügur Türe, como uma forma de entendimento da anatomia intrínseca tridimensional do encéfalo para o uso clínico. Este estudo também busca explorar as potencialidades dessa verdadeira "dissecação virtual" através da ressonância magnética (tratografia) em reproduzir e complementar o conhecimento anatômico das fibras obtido pelo método clássico.

**Palavras-chaves:** anatomia, dissecação de fibras, imagens de tensor de difusão, tratografia.

### ABSTRACT

The fiber dissection technique is a classical method used by the old renowned anatomists in order to demonstrate the white matter tracts of the brain. This technique has been used since the XVII century and involves layer by layer dissection of the white matter in order to depict inner anatomic organization of the parenchyma. The method became neglected for decades because of its complexity. Due to the unique and contemporary possibility of visualizing the encephalic white matter bundles in vivo by Magnetic Resonance Imaging (MRI), old anatomic fundamentals paradoxically became more relevant nowadays. This paper describes the main steps of fiber dissection, which was improved by Joseph Klingler and later on revitalized by M.G. Yasargil and Ügur Türe last decade, as a way of understanding the three dimensional intrinsic encephalic anatomy for clinical purposes. This study also intends to explore the ability of this real "virtual dissection" obtained by MRI (tractography) in reproducing and adding value to the white matter anatomic knowledge obtained through the classic method.

**Key-words:** anatomy, fiber dissection, diffusion tensor imaging, tractography.

- 1 Neurocirurgia do Grupo Hospitalar Conceição e Fundação Hospital Centenário, Mestrando em Neurociências - PUC/RS.
- 2 Serviço de Neuroradiologia do Centro de Imagem do Hospital Moinhos de Vento - POA/RS.
- 3 Médicos Residentes em Radiologia - UFRGS.
- 4 Neurocirurgia, Professor da Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde e Faculdade de Medicina da PUC/PR.
- 5 Físico do Centro de Imagem do Hospital Moinhos de Vento - POA/RS.
- 6 Neurologista, Professor da Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde - PUC/RS, Diretor do Instituto do Cérebro - PUC/RS.

\* Prêmio Professor Garcia do Prado de Anatomia Humana de 2008.

Recebido em junho de 2008. Aceito em agosto de 2008.

DINI LI, VEDOLIN L, AESSE F, PINHEIRO CP, LUERSEN GE, WAGNER FV, ISOLAN GR, MAZZOLA A, COSTA JC - Estudo anatômico da substância branca do cérebro: da técnica de Klingler à dissecação virtual por ressonância magnética (tratografia)\*

J Bras Neurocirurg 20 (1): 10-21, 2009



dio. Nesta etapa da disseção, a remoção dos opérculos fronto-orbital, fronto-parietal e temporal revela o restante do fascículo longitudinal superior e a ínsula (figura 1E). A ínsula é um lobo composto por porção invaginada do córtex e forma a base da fissura silviana. A remoção completa do córtex insular revela a cápsula externa, cuja camada externa é composta por fibras arqueadas, que conectam a ínsula com os opérculos por sob o sulco circular da ínsula (peri-insular) (figura 1F). A remoção da cápsula externa revela o claustrum na região do ápex insular e a cápsula interna, aparente na periferia do claustrum (figura 2, 3). Este núcleo apresenta-se como fina lâmina vertical de substância cinza, paralela ao putâmen. A porção profunda da cápsula externa e a cápsula interna consistem de fibras dos fascículos uncinado e fronto-occipital inferior (figura 3, 4). O fascículo uncinado é composto de fibras de associação entre o córtex fronto-orbital e o pólo temporal, passando através do limen da ínsula. Intimamente relacionado ao fascículo uncinado nessa região encontra-se o fascículo fronto-occipital inferior, um feixe de longas fibras de associação entre os lobos frontal e occipital, passando ao nível da porção basal da ínsula, imediatamente superior ao fascículo uncinado.

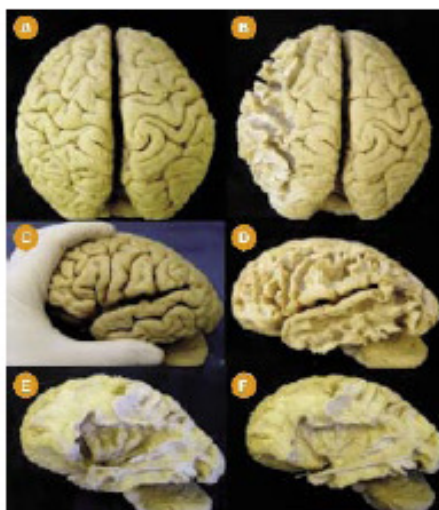


Fig. 1. Depois da dissecação de fibras. (A) Visão superior do cérebro. (B) Remoção do córtex do hemisfério esquerdo. (C) Visão da superfície lateral do cérebro. (D) Remoção do córtex e exposição das fibras arqueadas. (E) Manuseio do córtex insular, delimitado pelo sulco circular. (F) Remoção do córtex insular e exposição de fibras arqueadas.

A cápsula externa é uma fina lâmina de substância branca que separa o claustrum do putâmen. Além dos limites do putâmen, ela se une à cápsula interna. A cápsula externa consiste principalmente da porção profunda do fascículo fronto-occipital inferior (figuras 3, 5, 6, 7). A remoção do aspecto inferior do fascículo longitudinal superior expõe a porção posterior do fascículo fronto-occipital inferior. Na dissecação subsequente, ao remover-se parte do fascículo uncinado e a cápsula externa, expõe-se o putâmen, núcleo de substância cinza cuja consistência esponjosa permite diferenciá-lo do globo pálido, mais firme e profundo (figuras 8, 9). Dentro do globo pálido, com a utilização de uma magnificação maior, podem ser percebidas fibras estriado-nigrais, que conectam o núcleo caudado e putâmen à substância negra do mesencéfalo. Anteriormente, podem ser identificadas conexões entre a cabeça do núcleo caudado e o putâmen.

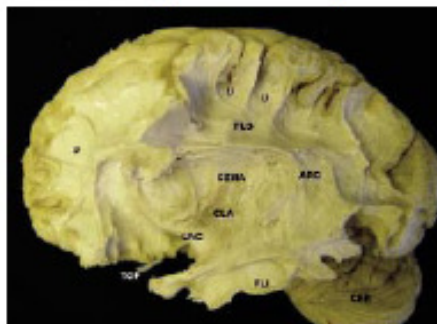


Fig. 2. Corte inicial da dissecação. U= fibras em U; TOP= trato optotético; UNG= fascículo uncinado; CLA= claustrum; COMA= cápsula externa; FU= fascículo longitudinal inferior; PLS= fascículo longitudinal superior; ARQ= segmento IV do PLS ou fascículo arqueado; CCB= carótilo.

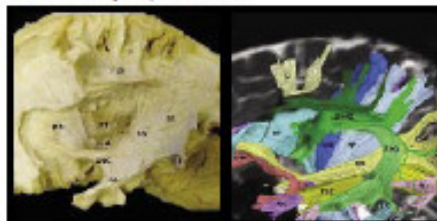


Fig. 3. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Tratografia. FOI= fascículo fronto-occipital inferior; PT= putâmen; CLA= claustrum; UNG= fascículo uncinado; RA= radiação anterior; SS= estriado caudal; PLS= fascículo longitudinal superior; U= fibras em U; FU= fascículo longitudinal inferior; PF= fibras fronto-putânicas; TCC= trato cortico-estriado; PP= fibras parieto-putânicas; TGC= trato parieto-calcarino; LSHRZ= fascículo longitudinal superior segmento horizontal; ARQ= fascículo arqueado.

A remoção do globo pálido e da extensão lateral da comissura anterior revela a cápsula interna em sua totalidade. A extensão lateral da comissura anterior passa através da porção basal do globo pálido, perpendicular ao trato óptico e medial ao fascículo uncinado (figuras 13, 14). Algumas fibras da comissura anterior acompanham fibras do uncinado em direção ao polo temporal, mas a maior parte das fibras tomam direção posterior e em parte curvam paralelas às fibras do fascículo fronto-occipital inferior. A remoção da extensão lateral da comissura anterior e restante do uncinado revela a *ansa peduncularis* e o quiasma óptico (figura 14). A *ansa peduncularis* é um feixe complexo de fibras que se curva ao redor da margem medial da cápsula interna e localiza-se no interior da substância perforada anterior, inferior e paralela à comissura anterior. A *ansa peduncularis* é composta por fibras amígdalo-septais, amígdalo-hipotalâmicas e amígdalo-talâmicas. Nessa etapa da dissecação, também é removido o restante do fascículo longitudinal superior, revelando internamente a *coroa radiada* (figuras 9, 12, 13). Mais posteriormente, a porção retro-lenticular da cápsula interna, composta por fibras do pedículo talâmico posterior (cujas fibras compõem a radiação óptica) e por fibras parieto-pontinas e occipito-pontinas, juntamente com fibras do fascículo fronto-occipital inferior e comissura anterior formam o denso grupo de fibras paralelas horizontalmente denominado *estrato sagital* (figuras 5, 6, 10, 12, 13).

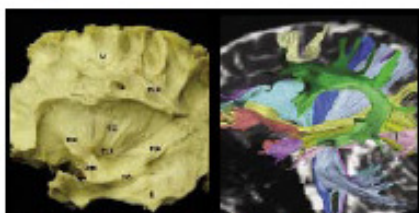


Fig. 4. (Esquerda) Foto anatômica. (Direita) Tomografia (para identificação pelo padrão da coroa - legendas correspondentes nas demais figuras). FOI= fascículo fronto-occipital inferior; UNC= fascículo uncinado; CLA= clástrico; CÉ= cápsula interna; U= fibras em U; FLS= fascículo longitudinal superior; RA= radiação auditiva; LI= fascículo longitudinal inferior.

O *tapetum* é um subgrupo de fibras do corpo caloso na região do espênio (figuras 14, 15, 16). Ele é exposto após a remoção do epêndima da parede lateral e teto do átrio do ventrículo lateral e separa as fibras do pedículo talâmico posterior do epêndima ventricular. As fibras do *tapetum* se curvam anteriormente dentro do lobo temporal, estendendo-se quase até a ponta do cornu temporal do ventrículo.

O *trato genículo-calcário* (radiação óptica) é um dos sistemas de fibras mais complexos do cérebro humano e é extremamente

difícil isolá-lo claramente de fibras que curvam paralelas a ele, como outras fibras do pedículo talâmico posterior, fronto-occipital, fibras occipito-pontinas, tampo-pontinas e mesmo da comissura anterior (figuras 6, 8, 9, 10, 11).

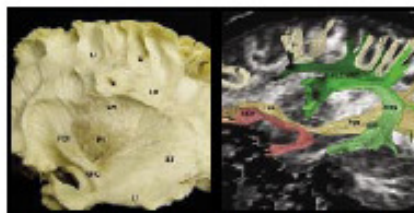


Fig. 5. (Esquerda) Foto anatômica. (Direita) Tomografia. UNC= fascículo uncinado; FOI= fascículo fronto-occipital inferior; PT= pedículo; LI= fascículo longitudinal inferior; SS= átrio sagital; CR= coroa radiada; LS= fascículo longitudinal superior; U= fibras em U; ARQ= fascículo arqueado.

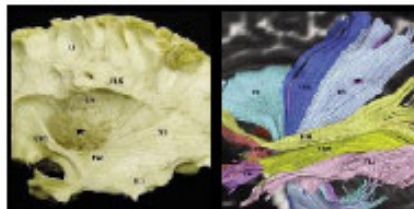


Fig. 6. (Esquerda) Foto anatômica. (Direita) Tomografia. UNC= fascículo uncinado; PT= pedículo; FOI= fascículo fronto-occipital inferior; FLS= fascículo longitudinal superior; SS= átrio sagital; CR= coroa radiada; LI= fascículo longitudinal inferior; U= fibras em U; FP= fibras fronto-pontinas; TCE= trato cortico-espinal; PP= fibras parieto-pontinas.

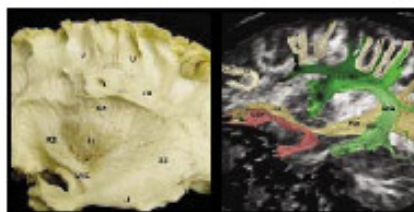


Fig. 7. (Esquerda) Foto anatômica. (Direita) Tomografia. FOI= fascículo fronto-occipital inferior; UNC= fascículo uncinado; PT= pedículo; CR= coroa radiada; U= fibras em U; LS= fascículo longitudinal superior; LI= fascículo longitudinal inferior; FLSH= fascículo longitudinal superior segmento horizontal; ARQ= fascículo arqueado.

Uma das últimas etapas da dissecação revela a extensão das fibras que cruzam pelo pedúnculo cerebral para a ponte e bulbo (figura 11, 17). As fibras transversas da ponte são dissecadas e é possível identificar-se o seu inter cruzamento com as fibras descendentes a partir do pedúnculo. As fibras frontopontinas são localizadas no terço anterior da base do pedúnculo cerebral. As fibras dos tratos córtico-espiral (trato piramidal) e córtico-bulbar se localizam na porção média do pedúnculo e desceem para constituir as pirâmides bulbares. As fibras occipito-pontinas e temporo-pontinas localizam-se no terço posterior do pedúnculo cerebral e estendem-se pelo pedúnculo cerebelar médio. O trato óptico curva ao redor do pedúnculo até o corpo geniculado lateral do tálamo. A remoção do trato óptico expõe a continuidade entre a cápsula interna e o pedúnculo cerebral do mesencéfalo (figura 18). Nessa etapa da dissecação, pode-se observar toda extensão das fibras do trato piramidal, da coroa radiada até as pirâmides bulbares.

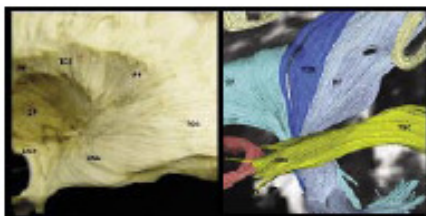


Fig. 8. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Fotografia. UNC = fascículo uncinado; CP = globo pálido; FP = fibras fronto-pontinas; TCC = trato córtico-espiral; PP = fibras parieto-pontinas; AMc = alça de Meyer; TGC = trato genículo-calcarino.

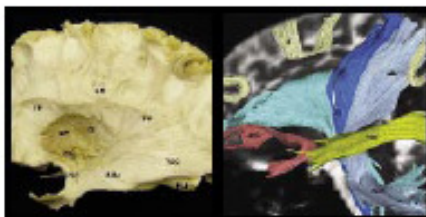


Fig. 9. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Fotografia. FP = fibras fronto-pontinas; CP = globo pálido; CA = comissura anterior; UNC = fascículo uncinado; CR = coroa radiada; CI = cápsula interna; PP = fibras parieto-pontinas; AMc = alça de Meyer; TGC = trato genículo-calcarino; LU = fascículo longitudinal inferior; PCM = pedúnculo cerebelar médio; U = fibras um U.

A dissecação do aspecto medial do hemisfério cerebral começa no sulco caloso, com a remoção do córtex do giro do cíngulo, da região subcalosa até o sulco parahipocampal. O *inductum gri-*

*seum*, uma extensão da formação hipocampal, situa-se profundamente no sulco caloso, sobre a extensão do corpo caloso. O cíngulo é demonstrado ao redor do corpo caloso, com suas conexões para a região frontal, pré e pós-central, pré-cuneo e língula (figuras 19, 14). A remoção do córtex do giro parahipocampal expõe o braço inferior do cíngulo. A secção na porção mediana do corpo caloso permite visualizar o fórnix e suas porções, inclusive com a exposição do trato mamilo-talâmico (figura 14, 13, 16). A remoção do cíngulo e córtex medial fronto-parietal revela as fibras radiadas do corpo caloso (figura 13, 16). As fibras situadas no joelho do corpo caloso são chamadas fórceps menor e as fibras componentes do espírito, fórceps maior. A remoção do epêndima do cornu frontal e corpo do ventrículo lateral expõe o núcleo caudado (figura 14, 13). A remoção da cabeça e corpo do núcleo caudado revela os pedúnculos talâmicos anterior e superior; essas radiações talâmicas formam a porção antero-medial da cápsula interna, e conectam as regiões fronto-parietais do córtex com o tálamo (figura 16). A remoção do epêndima do teto e parede lateral na região do átrio ventricular demonstra o tapetum, um subgrupo de fibras do espírito do corpo caloso, que se estendem em direção ao lobo temporal pelo teto do cornu temporal do ventrículo. Abaixo do tapetum, encontra-se o pedúnculo talâmico posterior, constituído por fibras da radiação óptica (figura 16).

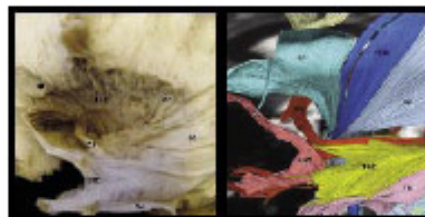


Fig. 10. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Fotografia. UNC = fascículo uncinado; CA = comissura anterior; FP = fibras fronto-pontinas; TCC = trato córtico-espiral; PP = fibras parieto-pontinas; SS = estríado sagital; LU = fascículo longitudinal inferior; TGC = trato genículo-calcarino.

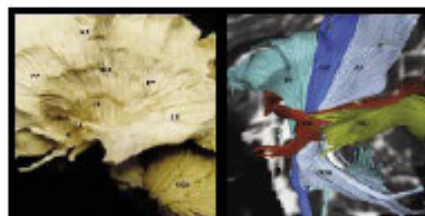


Fig. 11. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Fotografia. CI = substância cinzenta;

CA= comissura anterior; CI= cápsula interna; FP= fibras fronto-pontinas; TCC= trato cortico-espinal; CR= coroa radiada; PP= fibras parieto-pontinas; SG= estriado sagital;

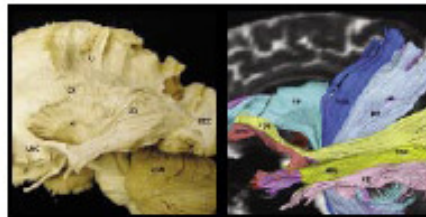


Fig. 12. (Esquerda) Paça anatômica. (Direita) Tomografia. UNC= fascículo uncinate; CI= cápsula interna; CR= coroa radiada; U= fibras am U; SG= estriado sagital; CC= carabolo; OGC= lobo occipital; FO= fascículo fronto-occipital inferior; FP= fibras fronto-pontinas; TCC= trato cortico-espinal; PP= fibras parieto-pontinas; TGC= trato genículo-calcarino; AM= alça de Meyer; LU= fascículo longitudinal inferior.

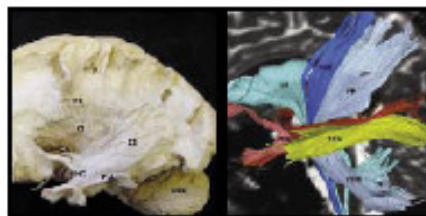


Fig. 13. (Esquerda) Paça anatômica. (Direita) Tomografia. UNC= fascículo uncinate; CA= comissura anterior; CI= cápsula interna; CR= coroa radiada; U= fibras am U; SG= estriado sagital; LU= fascículo longitudinal inferior; CC= carabolo; TGC= trato genículo-calcarino; FP= fibras fronto-pontinas; TCC= trato cortico-espinal; PP= fibras parieto-pontinas; PCM= pedículo carabolo média.

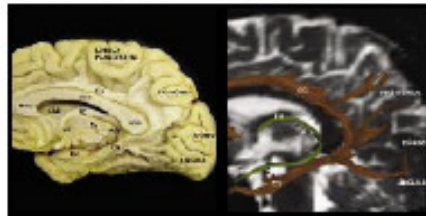


Fig. 14. (Esquerda) Paça anatômica. (Direita) Tomografia. CG= joelho do corpo caloso; CAU= núcleo caudado; CA= comissura anterior; FO= fóvea; CG= corpo do corpo caloso; CGe= angúlio do corpo caloso; TA= tálamo; TAq= pulvina do tálamo; CG= cíngulo; UN= uncus.

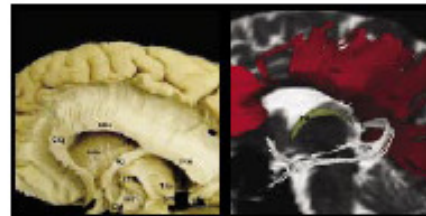


Fig. 15. (Esquerda) Paça anatômica. (Direita) Tomografia. CG= joelho do corpo caloso; CG= corpo do corpo caloso; CGe= angúlio do corpo caloso; CAU= núcleo caudado; FO= fóvea; AT= átrio ventricular; CM= corpos mamilares; TMT= trato mamilotálamico; TAq= pulvina do tálamo; TP= tapetum.

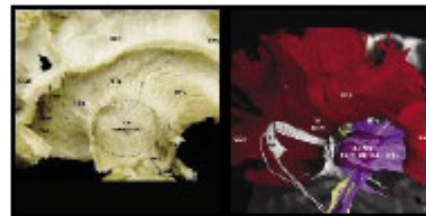


Fig. 18. (Esquerda) Paça anatômica. (Direita) Tomografia. CG= joelho do corpo caloso; CG= corpo do corpo caloso; CGe= angúlio do corpo caloso; VA= átrio ventricular; TP= tapetum; RTp= radiação tálamica posterior; RA= radiação tálamica superior; RA= radiação tálamica anterior.

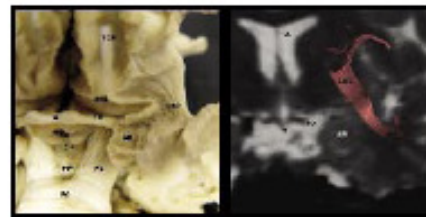


Fig. 17. (Esquerda) Paça anatômica. (Direita) Tomografia. G= gúiseno; TO= trato óptico; FP= fossa interpeduncular; PC= pedículo carabolo; PO= ponte; AM= aríngula; TOF= trato oftálmico; UNC= fascículo uncinate; VL= ventrículo lateral.

#### TRATOGRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Para a aquisição das imagens, um voluntário hígido foi submetido ao exame de ressonância magnética, realizado na Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital Moínhos de Venho. Foi utilizado um equipamento de 1,5T modelo Avanto 76x18 HQ

(Siemens Medical, Erlangen, Alemanha), que possui taxa de varredura de 200T/m/s na amplitude máxima dos gradientes de 43 mT/m. O voluntário foi posicionado em bobina Head Matrix com 12 elementos. As imagens para tensor de difusão (DTI) foram adquiridas no plano coronal com orientação perpendicular à linha CA-CP e de forma que houvesse cobertura total do tecido cerebral. A sequência de pulso utilizada foi single shot EPI ponderada na difusão (TR 9700ms, TE 93ms e 5 médias) com aplicação de saturação de gordura. Um total de 12 direções de aplicação dos gradientes de difusão nos valores de  $b=0$  e  $b=850 \text{ s/mm}^2$  e uso de técnica de imagens paralelas GRAPPA com fator de 2 vezes foram utilizadas. A aquisição resultou em 62 cortes, com espessura de 2,7mm, matriz 192 x 192 e campo de visão de  $260 \times 260 \text{ mm}^2$  que foram adquiridos em aproximadamente 11 minutos.

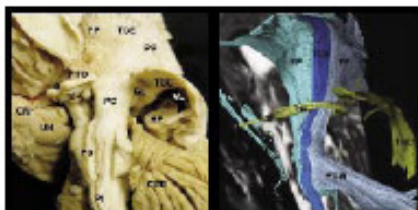


Fig. 18. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Tratografia. UN=unccus; GM= corpo marilhar; Q= quaternus; PO= ponte; Pl= pirâmide; CCB= carábulo; PC= pedículo cerebral; GL= corpo glicolado lateral; FP= hipocampo; TCC= trato glicolado-calcarino; VL= ventrículo lateral; PP= fibra fronto-posterior; TCC= trato cortico-espinal; FP= fibra pirâmido-gostina.

Com a aplicação de gradientes de campo magnético adequados, as imagens obtidas pelo exame de ressonância magnética podem se tornar sensíveis à direção do movimento randômico, influenciado por temperatura, das moléculas de água: difusão das moléculas de água. Nos tratos de fibras de substância branca a difusão é dita anisotrópica, ou seja, sua direcionalidade é "dependente", não "livre" em todas as direções (isotropia). Na substância branca, as membranas dos axônios e as bainhas de mielina se apresentam como barreira à livre difusão das moléculas de água, particularmente na direção que não seja paralela à orientação dessas fibras. As estruturas celulares servem como obstáculos à livre difusão das moléculas de água dentro dos tecidos. A direção predominante da difusibilidade coincide com a orientação principal das fibras que compõem os tratos e feixes de substância branca. Esta informação é analisada em um tensor de difusão, um modelo matemático com propriedades que o permitem quantificar fenômenos físicos complexos; neste contexto, o tensor é uma matriz de números, derivada de medidas de difusão em várias e diferentes direções<sup>7</sup>. Os dados referentes à difusibilidade da água dentro do parênquima ce-

rebral podem ser ilustrados de forma numérica (fração de anisotropia), em reconstrução gráfica tridimensional (tratografia) ou em uma codificação em cores (mapa de cores), em que cada cor (vermelho, verde ou azul) indica a orientação das fibras (figura 20). Se um trato em seu trajeto muda de direção, ele irá possuir mais de uma coloração no mapa de cores.

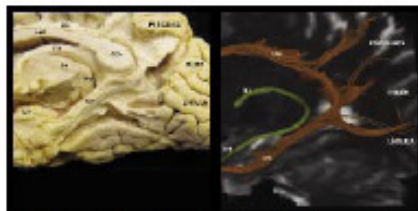


Fig. 19. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Tratografia. UN=unccus; CG= corpo do corpo caloso; CCo= apêndice do corpo caloso; CG= cíngulo; PO= fóris; TR= tálamo; Dq= pulvina do tálamo.

Cabe ressaltar que o software do aparelho de ressonância não reconstrói diretamente o trato, mas permite visualizar a direção principal da difusão das moléculas de água nas regiões escolhidas para análise. Como essa difusão é orientada principalmente na direção paralela ao feixe de fibras, visualizam-se os tratos de forma indireta. Quanto maior a integridade e unidirecionalidade das fibras em uma região estudada, maior é o valor da fração de anisotropia (em escala de 0 a 1) e a facilidade da reconstrução tridimensional do feixe<sup>17</sup>.

Os tratos são reconstruídos a partir das imagens do cérebro obtidas pela ressonância magnética, principalmente através da análise do mapa de cores, em que cada região do parênquima tem sinalizado a direção preponderante de suas fibras através de um código de cores. Com base em conhecimentos anatómicos prévios, são demarcadas regiões no cérebro onde há a maior probabilidade de localizar-se o determinado trato em estudo. Essas regiões de interesse, demarcadas manualmente pelo radiologista, são chamadas ROI (*region of interest*) (figura 21). Por exemplo, se o feixe de fibras no qual haja interesse em reconstruir seja o corpo caloso, seleciona-se como ROI o próprio corpo caloso, numa visão sagital e na linha média, e automaticamente é reconstruído o trajeto de suas fibras. A escolha de cada ROI depende, portanto, da trajetória e topografia de cada trato, o que deve ser previamente conhecido ou norteado por protocolos ou Atlas de ressonância. A estratégia mais apropriada é a utilização de múltiplos ROIS para a reconstrução de um determinado trato. Ou seja, ao selecionarmos duas regiões de interesse por onde isotonicamente as fibras de um trato percorrem seu trajeto, o software irá reconstruir apenas as fibras que passam necessariamente nessas duas regiões,





hipocampal. Em 1838, Friedrich Arnold demonstrou pela primeira vez o trato fronto-occipital. Em 1854, Gratiolet descreveu de forma inédita as radiações ópticas. A curva das fibras anteriores e inferiores próxima ao pólo temporal foi descrita como "oelho temporal" por Flechsig, em 1896, e como "alça temporal" por Meyer, em 1907<sup>22</sup>. Em 1872, Theodor H. Meynert revisou a divisão do sistema de fibras do cérebro introduzido por Gall e criou os termos de fibras de associação e projeção utilizados até hoje. Em 1890, Joseph J. Dejerine descreveu o fascículo fronto-occipital.

No início do século XX, poucos anatomistas preferiram dedicar-se ao trabalho de dissecação de fibras. Em 1909, E. J. Curran descreveu o fascículo fronto-occipital inferior. Em 1933, Joseph Klingler, um anatomista em Basel, Suíça, desenvolveu e aprimorou o método de fixação do cérebro, técnica que hoje leva o seu nome. Ele preconizou a dissecação de cérebros com espátulas de madeira, após sua fixação com formalina e congelamento, o que facilitou enormemente a separação das fibras pela formação de cristais de gelo entre elas. Mesmo após a publicação de seu Atlas em 1906, sua técnica não se tornou difundida<sup>23</sup>. M. G. Yasargil aprendeu esta técnica e procurou sempre difundir esse conhecimento, o que motivou U. Ture a revitalizar esta técnica a partir de 1990, acrescentando o uso do microscópio cirúrgico na dissecação<sup>24</sup>.

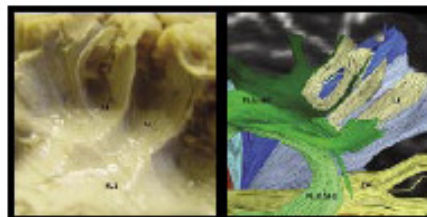


Fig. 22. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Fotografia. U = fibra un; PL5 = fascículo longitudinal superior; PL5HRZ = PL5 segmento horizontal; PL5ARQ = PL5 segmento arqueado; PDI = fascículo fronto-occipital inferior.

A substância branca do cérebro consiste de feixes mielinizados de fibras nervosas conhecidos como fascículos ou tratos. As fibras da substância branca tradicionalmente são classificadas como fibras de associação, fibras de projeção e fibras comissurais<sup>2</sup>. As fibras de associação conectam áreas corticais de um mesmo hemisfério cerebral e são compostas de fibras curtas e longas. As fibras de associação curtas são as fibras em U (figura 22). Fibras de associação longas incluem o cíngulo, os fascículos longitudinal superior e inferior, o fascículo uncinado, os fascículos fronto-occipital superior e inferior e o fórnix (figuras 14, 19)<sup>2</sup>. Fibras de projeção conectam áreas corticais com núcleos da base, tronco encefálico, cerebelo e medula

espinhal. Há tanto fibras de projeção eferentes (corticofugais), quanto aferentes (corticopentais). Fibras desse tipo incluem os tratos córtico-espinhal, córtico-bulbar e córtico-pontino, assim como o trato genículo-calcarino (radiação óptica)<sup>2</sup>. As fibras comissurais conectam áreas corticais semelhantes entre hemisférios opostos, cruzando a linha média. Fibras desse tipo incluem o corpo caloso, as comissuras anterior e posterior e a comissura hipocampal (conexão entre o fórnix direito e esquerdo).

#### Fibras de Associação

**Cíngulo (figuras 14, 19)** - O cíngulo começa na região parafornix da córtex, abaixo do rostro do corpo caloso, então se curva, profundamente ao giro do cíngulo, contornando o corpo caloso e prolongando-se internamente ao giro para-hipocampal e uncus. Ele conecta porções dos lobos frontal, parietal e temporal. A sua curvatura e conexões ao longo do corpo caloso lembra a palma aberta de uma mão com dedos estendidos.

**Fascículo fronto-occipital superior** - Conecta os lobos occipital e frontal, estendendo-se posteriormente ao longo da borda dorsal do núcleo caudado. Em parte, ele corre paralelo ao fascículo longitudinal superior, mas ambos são separados pela coma radiada e cápsula interna.

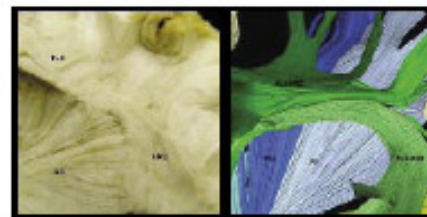


Fig. 23. (Esquerda) Peça anatômica. (Direita) Fotografia. PL5 = fascículo longitudinal superior; SS = estrato sagital; ARQU = fascículo arqueado; PL5HRZ = PL5 segmento horizontal; PL5ARQ = PL5 segmento arqueado; TCE = trato cortico-occipital; PP = fibra parieto-occipital; \* antecruzamento de fibra PL5 e SS - a separação de SS ocorre variação de PL5.

**Fascículo fronto-occipital inferior (figuras 3, 24)** - Este fascículo também conecta os lobos frontal e occipital, mas em uma situação inferior e mais externa. Ele estende-se profundamente à insula, em situação infero-lateral intimamente relacionada ao claustrum. Posteriormente, o fascículo fronto-occipital inferior tem curso paralelo às fibras da comissura anterior, fascículo uncinado e trato genículo-calcarino para contribuírem na formação do estrato sagital, um feixe de fibras largo e complexo que conecta o lobo occipital ao resto do cérebro.

**Fascículo uncinado (figura 3, 17, 24)** - Uncinado deriva da palavra em latim "uncus", que significa "gancho". Este fascículo

se curva ao redor da fissura lateral para conectar os giros frontal inferior e orbital ao lobo temporal anterior. Na porção anterior, este trato relativamente curto localiza-se infero-medial ao fascículo fronto-occipital. Na sua porção média, torna-se adjacente ao fascículo fronto-occipital, antes de curvar-se infero-lateralmente em direção ao pólo temporal, ao giro temporal médio e superior.

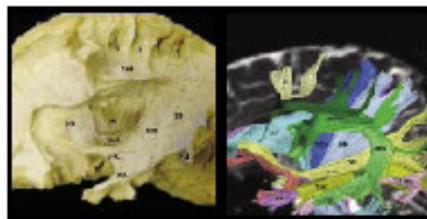


Fig. 24. Tala legend.

**Fascículo longitudinal superior (Figuras 1, 2, 3, 23)** - O fascículo longitudinal superior é um denso conjunto de fibras de associação que forma um grande arco ao redor da margem superior da ínsula, permitindo conexões entre o córtex dos lobos frontal parietal e occipital. Trata-se do mais largo feixe de associação.

**Fascículo longitudinal inferior (Figuras 1, 6)** - O fascículo longitudinal inferior é também chamada fascículo occipito-temporal, o qual conecta consequentemente o córtex desses lobos. Este fascículo cursa ao longo de todo o lobo temporal, em parte paralelo ao cornu temporal do ventrículo, e ao longo de todo o lobo occipital; acaba tendo em parte trajeto paralelo ao fascículo fronto-occipital inferior, radiação óptica e aspecto inferior do fascículo longitudinal superior para contribuírem na formação do estrato sagital ao longo do lobo occipital.

#### Fibras de Projeção:

**Tratos córtico-espinhal, córtico-pontino e córtico-pontino (Figuras 10, 12, 13)** - Os tratos córtico-espinhal e córtico-bulbar são fibras de projeção que conectam o córtex motor ao tronco encefálico e medula espinhal. As fibras córtico-espirais convergem a partir da coroa radiada para a pema posterior da cápsula interna. As fibras córtico-bulbares convergem a partir da coroa radiada para o joelho da cápsula interna, destinando-se predominantemente para os núcleos motores dos nervos cranianos.

**Coroa radiada (Figuras 9, 5, 11, 12)** - Não se trata de um trato específico *per se*, mas de um conjunto de tratos com conexão às diversas áreas corticais e que convergem pela cápsula interna.

**Cápsula interna (Figuras 11, 12, 13)** - É um feixe largo e com-

pacto de fibras que serve de corredor para a maior parte das fibras de projeção destinadas ao cérebro ou originadas dele. A sua pema anterior situa-se entre a cabeça do núcleo caudado e o aspecto rostral do núcleo lentiforme. A pema anterior possui fibras do trato fronto-pontino, orientadas antero-posteriormente. As fibras da pema posterior têm orientação súpero-inferior e pótero-inferior, constituídas por fibras dos tratos córtico-espinhal, córtico-bulbar e parieto-pontino. As radiações talâmicas estão presente na parte medial da cápsula interna.

**Trato genículo-calcarino (radiação óptica) (Figuras 8, 9)** - A radiação óptica conecta os núcleos do corpo geniculado lateral ao córtex visual primário do lobo occipital. Suas fibras contribuem para o estrato sagital.

#### Fibras Comissurais:

**Corpo caloso (Figuras 13, 16, 19)** - O feixe mais volumoso de substância branca e que conecta áreas corticais correspondentes entre os hemisférios, exceto os pólos temporais, que são conectados pela comissura anterior. As fibras do corpo do corpo caloso são orientadas transversalmente, enquanto aquelas do seu joelho e esplênio curvam-se anterior e posteriormente para alcançarem os pólos anterior e posterior dos hemisférios, respectivamente.

**Comissura anterior (Figuras 10, 11, 13)** - Cruza através da lâmina terminal; suas fibras anteriores conectam os núcleos olfatórios e suas fibras posteriores conectam os giros temporais médio e inferior.

Durante o século passado, uma variedade de métodos foram desenvolvidos para o estudo dos feixes de substância branca através de técnicas histológicas e com o uso de transporte axonal de traçadores injetados em neurônios de animais. Estes métodos histológicos não são sujeitos à correlação anatômica, estudos de imagem e estudos clínicos. Apesar desses métodos fornecerem valiosas e precisas informações, ainda se torna necessário o estudo da anatomia dos tratos pela dissecação. Quando a técnica de dissecação de fibras é utilizada, as complexas estruturas internas do cérebro podem ser mais claramente definidas e compreendidas, sendo que este conhecimento pode ser incorporado ao processo de planejamento neurocirúrgico e a várias outras áreas das neurociências. Entretanto, esta técnica tem limitações devido às complexas relações entre as fibras. Além disso, a técnica de dissecação de fibras demanda tempo e a demonstração de um sistema de fibras com fragilidade resulta na destruição de outro sistema de fibras (Figura 23). A combinação de técnicas histológicas e novos métodos radiológicos com a dissecação de fibras tem o potencial de desenvolver nosso entendimento e prevenir interpretações errôneas da complexa anatomia de conectividade.

As imagens de traçografia obtidas pelo exame de ressonância magnética permitem visualizarem-se os feixes de substância

branca *in vivo* e analisar-se a integridade da substância branca de forma quantitativa. Apesar de algumas limitações técnicas, a tratrografia constitui-se em um método inédito, uma ferramenta única para aumentar o entendimento sobre a estrutura interna do cérebro. Este método de imagem permite uma abordagem hodológica (de conectividade) das desordens do cérebro ao invés de um modelo mais limitado localizacionista.

Apesar da tratrografia baseada em difusão, obtida por imagem de ressonância magnética, ser impressionante e por trazer muita informação anatômica, suas limitações devem ser enfatizadas. Uma das principais limitações configura-se no fato de que as imagens obtidas pelo tensor de difusão representam o vetor médio da direção das moléculas de água em difusão, em cada pixel ou unidade espacial de imagem da ressonância (o chamado voxel). O somatório dos vetores médios de cada voxel, lado a lado, forma um grande vetor reconstruído em finos tubos, visíveis na tela do monitor. Em outras palavras, o exame é um indicador indireto das estruturas axonais. Muitas das reconstruções obtidas podem ser artefatos e achados falso-negativos. Os resultados na imagem podem ser influenciados pela componente axonal dominante. Por exemplo, as conexões do corpo caloso não se estendem somente a áreas corticais perto da linha média, mas também a áreas mais laterais. Estudos em tratrografia falham em mostrar essas projeções laterais (figuras 13, 16), provavelmente devido à massiva projeção de fibras em direção mais vertical (coroa radiada) localizadas lateralmente às fibras do corpo caloso e também a volumosos feixes de associação correndo em direção antero-posterior (fascículo longitudinal, por exemplo). Outra limitação importante do método é que a especificidade dos tratos que correm paralelos pode ser perdida, e a imagem obtida pode conter fibras de um outro feixe próximo. Nessa situação, também há uma tendência da imagem reconstruída ter a topologia, particularmente em feixes que se entrecruzam; ou seja, fibras que vinham pela direita permanecem na reconstrução aparentemente desse mesmo lado, mesmo que em parte cruzem para a esquerda ao longo do trajeto<sup>7</sup>.

Devido a essas limitações, e ao componente subjetivo na escolha das regiões de interesse (ROIs), a reconstrução tridimensional dos tratos obtida pela ressonância deve ser tratada como uma aproximação da configuração e localização do trato, ao invés de ser considerado um mapa preciso de conectividade.

### CONCLUSÃO

A anatomia do cérebro é extremamente complexa e mesmo grandes estruturas permanecem pobremente entendidas. Os sistemas de fibras de substância branca são parte crucial dos circuitos neurais, que são a essência da função do sistema ner-

voso central. A possibilidade de se reconstruir as vias da substância branca no cérebro em vida motiva reexplorar a anatomia de conectividade (hodologia). A técnica de dissecação de fibras foi um dos primeiros métodos utilizados para demonstrar as estruturas internas do cérebro: o trabalho dos grandes neuroanatomistas parece agora culminar nas técnicas de neuroimagem contemporâneas, que permitem a visualização *in vivo* dos tratos de substância branca já descritos no passado.

A tratrografia obtida por imagem de ressonância magnética permite traçar indiretamente os tratos em aspecto tridimensional, ao analisar as direções preponderantes da difusão das moléculas de água no parênquima. Apesar de suas potencialidades no estudo anatomo-funcional do cérebro, há limitações técnicas inerentes ao método. Além disso, há o risco das reconstruções realizadas possuírem artefatos e falso-negativos na imagem obtida. Mais atual do que nunca, se torna a necessidade do conhecimento prévio da anatomia intrínseca do cérebro para nortear a interpretação dos achados da "dissecação virtual" por tratrografia.

No futuro próximo, poderá ser possível o estudo da real conectividade do cérebro e a visualização direta da estrutura em detalhes da substância branca, quando imagens de ressonância alcançarem uma resolução superior e campos magnéticos mais potentes para o uso clínico. Ambos métodos, dissecação e tratrografia, são instrumentos complementares e basilares para aguçarmos nossa percepção da arquitetura intrínseca do cérebro, chave para o entendimento amplo de sua função. Deve-se partir do pressuposto de que o conhecimento novo somente suplanta o antigo se este for infundado; caso contrário, o saber antigo norteia o novo e se revitaliza.

### AGRADECIMENTOS:

Agradecemos ao Laboratório de Microcirurgia da University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS) e ao Laboratório de Microcirurgia do Instituto Neurológico de São Paulo (ICNE), locais onde a técnica de dissecação de fibras foi aprendida e onde grande parte das dissecações foi realizada, respectivamente.

### REFERÊNCIAS

1. JELLISSON BJ, FIELDS AS, MEDOW J, LAZAR M, SALAMAT MS, ALEXANDER AL. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Fictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *Am J Neurosurg*. 2004; 25:356-69.
2. KIER EL, STAIB LH, DAVIS LM, BRONEN RA. MR Imaging of Temporal Stem: Anatomic Dissection Tractography of the

- Uncinate Fasciculus, Inferior Occipitofrontal Fasciculus, and Meyers Loop of the Optic Radiation. *Am J Neurosurg.* 2004; 25:677-91.
3. LUDWIG E, KLINGLER J(Ed.) : Atlas Cerebri Humani. Basel, S. Karger, 1956.
  4. MESULAM MM. Preface. In: Schmahmann JD, Pandya DN,(Ed.). *Fiber pathways of the brain.* New York: Oxford University Press; 2006.
  5. SINCOFF EH, TAN Y, ABDULRAUF SI. White matter fiber dissection of the optic radiations of the temporal lobe and implications for surgical approaches to the temporal horn. *J Neurosurg.* 2004; 101:739-46.
  6. TÜRE U, YASARGIL MG, FRIEDMAN A, AL-MEFTY O. Fiber Dissection Technique: Lateral Aspect of the Brain. *Neurosurgery.* 2000; 47(2):417-47.
  7. WAKANA S, IJANG H, POETSCHER LMN, ZHIL PCM, MORI S. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology.* 2004; 230:77-87.
  8. YASARGIL MG. *Microsurgery: CNS Tumors - Surgical Anatomy, Neuropathology, Neuroimaging, Neurophysiology, Clinical Considerations, Operability, Treatment Options.* Stuttgart: Georg Thieme; 1994, vol IV A.
  9. YASARGIL MG, TÜRE U, YASARGIL DCH. Surgical anatomy of supratentorial midline lesions. *Neurosurg Focus.* 2005; 18:1-9.
  10. YASARGIL MG, TÜRE U, YASARGIL DCH. Impact of temporal lobe surgery. *J Neurosurg.* 2004; 101:725-38.

**AUTOR CORRESPONDENTE**

*Leandro Infantini Dini*  
Endereço: Rua Padre Theobaldo Frantz, 181,  
93020-750, São Leopoldo, RS  
E-mail: leandroini@ig.com.br

---

**ANEXO 8 – ARTIGO SUBMETIDO À AJNR**

---

**SUBMISSÃO**

----- Forwarded message -----

From: <[mharder@asnr.org](mailto:mharder@asnr.org)>

Date: 2011/1/27

Subject: RE: Manuscript No. AJNR-11-00121

To: [leandrodini@ig.com.br](mailto:leandrodini@ig.com.br), [fernanda@scibooks.com.br](mailto:fernanda@scibooks.com.br)

Dr. Dini,

Thank you for submitting your paper:

Reproducibility of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging of frontal lobe tracts: a protocol based on the fiber dissection technique (Manuscript category: Original Research)

to the American Journal of Neuroradiology. It has been assigned the following manuscript number: AJNR-11-00121. Please refer to this number in all future communications regarding your paper.

You will be hearing from us as soon as possible with regards to the outcome of the review process. If you would like to find out the status of your manuscript within the review process, you may go to our website, <http://ajnr.manuscriptcentral.com>, and enter your user id, [leandrodini@ig.com.br](mailto:leandrodini@ig.com.br), followed by your password, Your Password: dini2011, (this password is case-sensitive). Also, you can submit future manuscripts online by assessing the site using your given user id and password.

All authors listed on the manuscript will be e-mailed a link to an electronic Author Disclosure Statement once the manuscript has been processed for submission. Manuscripts will not be sent for peer review until all authors have completed their disclosure

A copyright release form signed from each author is required at the time of acceptance. At that time each author will receive an email with the link to submit the electronic form.

If you have any questions or comments, please contact the AJNR office.

Sincerely,

Mary M. Harder  
American Journal of Neuroradiology  
2210 Midwest Road Suite 205  
Oak Brook, Illinois 60523  
Phone: (630) 574-1487  
Fax: (630) 786-6251  
E-Mail: [mharder@asnr.org](mailto:mharder@asnr.org)

The screenshot shows the 'Submission Confirmation' page on the ScholarOne Manuscripts website. The page features the AJNR logo and navigation links. The main content area displays the following information:

- Manuscript ID:** AJNR-11-00121
- Title:** Reproducibility of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging of frontal lobe tracts: a protocol based on the fiber dissection technique
- Authors:** Dini, Leonardo; Indrio, Leonardo; Bertholdo, Debora; Grandis, Rafael; Lauerh, Luciano; Wagner, Felipe; Maciel, Alessandro da Costa; Jaderson
- Date Submitted:** 27-Jan-2011

At the bottom of the page, there are links for 'Print' and 'Return to Dashboard', along with a footer containing copyright information and social media links.

**Reproducibility of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging of frontal lobe tracts: a protocol based on the fiber dissection technique**

Leandro I. Dini<sup>a</sup>, Leonardo M. Vedolin<sup>b</sup>, Debora Bertholdo<sup>b</sup>, Rafael Domingos Grando<sup>b</sup>, Gustavo Felipe Luersen<sup>b</sup>, Felipe Victora Wagner<sup>b</sup>, Alessandro Mazzola<sup>b</sup>, Jaderson Costa da Costa<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Neurosurgery Service, Grupo Hospitalar Conceição and Fundação Hospital Centenário, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>b</sup>Neuroradiology Service, Imaging Center, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>c</sup>School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

No conflicts of interest declared concerning the publication of this article

**Corresponding Author**

Leandro Infantini Dini  
Rua Theobaldo Leopoldo Frantz, 181  
Cristo Rei, 93020-750, São Leopoldo, RS, Brazil  
Phone: +55 51 35721213; FAX: +55 51 35894426  
E-mail: leandroini@ig.com.br

**Suggested citation:** Dini LI, Vedolin LM, Bertholdo D, Grando RD, Luersen GF, Wagner FV, Mazzolla A, DaCosta JC

---

**ABSTRACT**

**Background and purpose:** Tractography based on diffusion tensor imaging (DTI) is the non-invasive in vivo method for tracing white matters bundles. This raises possibilities for qualitative and quantitative assessment of structural organization of tracts. Nevertheless, questions remain about neuroanatomic accuracy, reproducibility for clinical purposes and accessibility of the best method for wider application. The goal of this study was to combine the fiber-dissection technique and tractography to provide more pertinent insight into brain anatomy and as result, to test a protocol to reconstruct six major frontal lobe tracts.

**Methods:** Combination of fiber-dissection of formalin-fixed brain, after freezing process (Klingler's technique), and virtual dissection (tractography) was used to develop a protocol to reconstruct major frontal tracts. Apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA), number of voxels, volume, number and length of tracts were evaluated to assess reproducibility (intra and interobserver). The statistical reliability was evaluated using intraclass correlation coefficients (ICC) and Pearson association coefficient (r).

**Results:** The virtual dissection obtained by tractography could reproduce the anatomic knowledge of the white matter tracts achieved through the classic method. In reliability study, most values of ICC and r corresponded at least to large correlation. The magnitude of correlation was *very high* (ICC 0.7-0.9) or *almost perfect* (ICC 0.9-1) for FA and ADC measures of every tract studied.

**Conclusion:** Combined fiber-dissection technique and tractography for learning the three dimensional intrinsic brain anatomy was reciprocally enriched. The present DTI-protocol provided a reliable method to analyze the reconstructed frontal lobe tracts, especially for variables FA and ADC.

**Keywords:** anatomy; diffusion tensor imaging

---



**ABBREVIATION KEY**

AC = anterior commissure; AD = axial diffusivity; ADC = apparent diffusion coefficient; AR = auditory radiation; ARC = arcuate fasciculus; CLA = claustrum; CR = corona radiata; CST = corticospinal tract; CV = coefficient of variance; DTI = diffusion tensor imaging; FA = fractional anisotropy; FP = frontopontine fibers; GCC = genu of the corpus callosum; GCT = geniculocalcarine tract; HRZ = horizontal segment; ICC = intraclass correlation coefficients; IFO = inferior fronto-occipital fasciculus; ILF = inferior longitudinal fasciculus; LEN = length of tracts; MD = mean diffusivity; NTR = number of tracts; NVO = number of voxels; PP = parietopontine fibers; PT = putamen;  $r$  = Pearson association coefficient; ROI = region of interest; SLF = superior longitudinal fasciculus; SPSS = statistical Package for the Social Sciences; SS = sagittal stratum; TD = transverse diffusivity; U = U fibers; UNC = uncinata fasciculus; VOL = volume

---

## **INTRODUCTION**

Tractography based on diffusion tensor imaging (DTI) has made it possible to explore white matter in a unique way. Through mathematical analysis of the diffusion properties of water molecules in the parenchyma, the white matter bundles can be recreated in 3D. It thereby becomes possible to literally dissect a human brain virtually and also to perform structural quantitative analysis, which allows the integrity of selected tracts to be estimated.

Despite the existence of many different applications for tractography in the neurosciences, there is no method for identifying bundles that is uniform across different research projects. Furthermore, even tractography atlases are not unanimous, in particular with relation to three aspects: 1) the presence of comparisons between the bundles recreated by MRI and anatomic dissections, using a specific method;<sup>1</sup> 2) the presence of reproducibility studies; 3) the degree of accessibility for general radiologists. The ideal method is still being sought; i.e. one which does not involve manual ROI selection, which is not time consuming, which is accessible for both clinical and research applications and which identifies tracts in a manner that is automatic, reproducible and faithful to anatomy, even when structural damage is present.

For the present time, anatomical knowledge is still indispensable, whether to conceive of an atlas or for interpretation of results. Therefore, the traditional fundamentals of anatomy, acquired with the classical fiber dissection technique, are paradoxically now even more relevant for critical judgment of tractography findings.

This study uses the fiber-dissection technique to acquire anatomic knowledge to serve as the basis for a DTI-based virtual dissection and to develop simplified protocols

---

for major frontal lobe tracts. The reproducibility of these protocols is then tested by raters who did not previously have experience with tractography (intraobserver and interobserver reliability).

## **METHODS**

### *Anatomic study*

#### *Fiber-dissection technique (Klingler Technique)*

The fiber dissection technique involves dissection of the cerebral white matter by layers to reveal the internal anatomic organization of the parenchyma. As an improvement to this method, Klingler et al. demonstrated that when specimens are frozen formalin crystals are formed, which, as they expand, separate the fibers, making dissection easier.<sup>2</sup> This method has been revived by contemporary authors and once more presented as the best way of learning about the three-dimensional anatomy of the brain.<sup>1, 3</sup> In this study, two adult human brain specimens were fixed in a 10% formalin solution for at least 2 months. The specimens were washed and then frozen at a temperature of -15° C for 1 week. After this period, they were immersed in water until defrosted and then dissection was begun with the aid of a surgical microscope (6x and 40x magnification). The anatomical specimens were stored immersed in 5% formalin solution between dissection sessions.

Dissections were basically conducted using wooden spatulas, starting from the lateral surface. As the cortex is scraped away with the spatula, a difference can be felt

---

between the consistency of the cortex and subjacent white matter; the first is porous and friable, the second is firm and can be peeled away in layers. Removal of the cortex and successive layers of fibers progressively reveals the deeper anatomy. We followed a clear and objective guide to the procedure written by Ture et al., covering the stages of dissection and intended to revive use of this technique by those studying the subject.

### *Virtual Dissection Technique (DTI-based Tractography)*

#### *Subjects and Imaging*

DTI MR images were obtained from institution's existing data set, including fifteen normal subjects (10 male and 5 female). The mean age was  $35 \pm 8.6$  years. All measurements were performed for both hemispheres. Approval was obtained from the institution's review board.

All scans were performed on a Siemens 1.5T Avanto 76x18 MRI system (Siemens, Erlangen, Germany) using a 12 channel head matrix coil and maximum gradient amplitude of 45 mT/m. The protocol was optimized for 40-axial-slice DTI acquisition with 12 directions, two b-values (0 and  $1000 \text{ s/mm}^2$ ), four averages, a repetition time of 6500 ms, an echo time of 96 ms and using a parallel acquisition technique with a factor of two. The voxel dimensions were  $1.25 \times 1.25 \times 2.5 \text{ mm}^3$ . Data were exported to a multi modality workstation and the Neuro3D MR software integrated with Diffusion Tensor offline processing and MR Diffusion Tracts (Siemens, Erlangen, Germany) was used to process tracts.

---

*Reconstruction Protocol*

The researchers attempted to reconstruct the same tracts and structures identified in the prior anatomic study, seeking analogy between the virtual anatomy and the dissections. Whenever the regions of interest selected did not allow for the characteristic morphology and path of the tract to be reproduced, thresholds, landmarks and/or ROI tracing were corrected. A multi-ROI approach was preferred to reconstruct several tracts of interest, exploiting acquired anatomical knowledge of tract pathways. Landmarks were defined on color-coded maps.

In this study we focused specifically on testing reproducibility with six frontal lobe white matter bundles. A reconstruction protocol was created for each bundle containing a pictorial review of the reconstruction (Figure 1) together with the following information.

*Superior longitudinal fasciculus (SLF)*

The SLF is a C-shaped structure, located deep within the middle frontal gyrus, the inferior parietal lobe and the middle temporal gyrus. (Figure 2)

A single ROI was placed on the coronal slice on which the cerebral peduncle and basilar part of the pons (transverse fibers are shown in red) could be seen clearly. The ROI drawing includes the green area lateral to the corona radiata (shown in blue), above the superior sulci of the insula, deeply sited in the inferior frontal gyrus. Thresholds used were angle  $30^{\circ}$ , FA 0.2 and Step Length 068.

---

*Uncinate fasciculus (UNC)*

The UNC curves round the lateral sulcus to connect the frontal inferior and orbital gyri to the anterior temporal lobe (Figures 2 and 3).

ROIs were placed on the coronal slice on which anterior commissure and amygdala (best identified on b0) could be best seen in full profile. ROI 1 included the green area lateral to the amygdala, inside the temporal lobe. ROI 2 was located in the green area above the amygdala and medial to the insular cortex, inside the frontal lobe. Thresholds used were angle  $40^{\circ}$ , FA 0.2 and Step Length 0.9.

*Frontopontine fibers (FP)*

The FP are projection fibers that occupy the anterior limb of the internal capsule, where they are arranged anteroposteriorly. (Figure 3)

ROI 1 was placed on the axial slice corresponding to the base of the cerebral peduncle, at the same level as the superior colliculus (best seen on b0). ROI 2 was the green area, limited above at the level of half of the caudate head nucleus on a coronal slice, including the boundary with the lenticular nucleus. One should avoid marking on the medial limits of this area in order to avoid including thalamic radiation fibers. Thresholds used were angle  $25^{\circ}$ , FA 0.2 and Step Length 0.68.

*Inferior fronto-occipital fasciculus (IFO)*

The IFO connects the frontal and occipital lobes. It extends deep into the insula and is related to the claustrum (Figure 2).

ROI 1 for the IFO is the same as ROI 2 for the UNC. The second IFO ROI was placed on the green area lateral to the atrium of lateral ventricle (above) and posterior

---

thalamus (below), on the coronal slice showing corpus callosum splenium, atrium and posterior thalamus. Thresholds used were angle  $23^{\circ}$ , FA 0.2 and Step Length 0.68.

#### *Genu of the corpus callosum (GCC)*

The most voluminous white matter bundle, connecting corresponding cortical areas across the two hemispheres. The fibers of the knee curve forwards to reach the anterior poles of the hemispheres. (Figure 1)

ROI 1 was placed on the most medial sagittal slice (best seen on b0) where the genu of the corpus callosum was seen in full profile. ROI 2 was all of a green region located on coronal slice just in front of the anterior limit of ROI 1. Thresholds used were angle  $20^{\circ}$ , FA 0.2 and Step Length 0.68.

#### *Arcuate fasciculus (ARC)*

A segment of the SLF that connects areas of the frontal and temporal lobes. In the left hemisphere it connects language areas. (Figure 2)

ROI 1 is identical to the SLF ROI. ROI 2 was placed in the axial slice, corresponding to a thin blue region, lateral to a green area (sagittal stratum), at the level at which the atrium is best seen. Thresholds used were angle  $30^{\circ}$ , FA 0.2 and Step Length 0.68.

#### *Intraobserver and Interobserver Reproducibility*

A selection of theoretical information and visual data were compiled on A4 sheets to produce a protocol for each bundle comprising the following: an image of the

---

structure as dissected using the classical anatomic method, a virtual image of the bundle as obtained by tractography, an image showing the color map on which ROIs were selected, a chart providing theoretical information and the thresholds used to obtain the bundle in question. These protocols were then given to 2 radiologists without experience in the method in order to guide them in reconstructing each bundle. Within 1 week these observers reconstructed all of the bundles being studied for each of the 30 hemispheres and then repeated each reconstruction 7 days later.

Six diffusion tensor imaging tracking measurements - FA, VOL, NVO, NTR and LEN - were evaluated for each of six different tracts - ARC, UNC, IFO, SLF, GCC and FP. For each observer, the results of the two reconstructions were compared in order to study intraobserver agreement and then the mean results for each observer were used to calculate interobserver agreement.

Intraobserver and interobserver reliability for fiber tracking measurements were determined using the intraclass correlation coefficient (ICC) and Pearson's correlation coefficient (r). Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 11.5. According to the criteria defined by Hopkins,<sup>4</sup> an ICC value of 0-0.1 is considered "trivial", 0.1-0.2 is "small", 0.3-0.5 is "moderate", 0.5-0.7 is "large", 0.7-0.9 is "very large", and 0.9-1 is "almost perfect" agreement.

---



## RESULTS

### *Comparison of the Fiber Dissection Technique and the Virtual Dissection Technique*

Tractography can underestimate the paths of axons, showing merely a trace in the direction of the mean vector, or may show aberrant traces. In turn, the fiber dissection technique is also limited, more than anything by the complex relationships that make up the systems of fibers, meaning that revealing one system can cause the destruction of another. The complex three-dimensional arrangement of the internal anatomy of the brain means that both techniques are only capable of revealing the macroscopic anatomy of the principal fiber bundles, and are unable to correctly reveal all of the bundles present (for example, the complex system of short fibers) or the connections along their paths.

A combination of these two techniques confers reciprocal advantages. The anatomical knowledge gained by fiber dissection made selection of ROIs more criteria-based and made judgment of the quality of the tracts reconstructed by the diffusion tensor a more conscious process. In turn, tractography makes it possible to save the reconstructed, three-dimensional images of the tracts and present them as the operator wishes; segmented images can be shown at the same time, using different colors, revealing the complex relationships between the fiber systems.

### *Reproducibility Measurements*

Table 1 lists the means for the measures of association ( $r$ ) and agreement (ICC) achieved by the observers reconstructing the structures UNC, IFO, GCC, FP, ARC and

---

SLF. For all of the structures and variables, the results for *r* were superior or at least equivalents to the results for ICC. The medians of the variables related to the ICC reached a very high level of agreement for the structures IFO, GCC, ARC and SLF.

The magnitude of intraobserver and interobserver correlation was *very high* (ICC 0.7-0.9) or *almost perfect* (ICC 0.9-1) for the FA and ADC measures of every tract studied. Almost all the variables for the IFO, GCC, ARC and SLF tracts had ICCs greater than 0.7 for interobserver analyses (exceptions being NTR of GCC and SLF and LEN of ARC). Between observers, the structures with a better than *high level* of concordance were IFO, GCC, ARC and SLF, specifically for FA and ADC. (Table 1)

## **DISCUSSION**

Tractography based on DTI makes it possible to look at white matter bundles *in vivo* and to analyze the integrity of white matter in a quantitative manner. This technique allows the cerebral pathways to be traced using data on the diffusion of water between fibers and this has contributed to several different areas of neuroscience. Although tractography offers impressive images and quantitative data, its limitations must be taken into consideration. A recurrent problem that can compromise the validity of this neuroimaging method is the occurrence of false positive and false negative results.<sup>5-7</sup> An enduring question must be whether the tractography is reflecting the true neuroanatomy. For example, the frontopontine fibers extend into cortical areas. In this study, these superficial projections were not identified (Figure 3), probably because of the massive projection of fibers in the transverse direction (corpus callosum). There is another source of inaccuracy, which does not come from the method *per se*, but from the operator

---

subjective interpretation. For example, even in complete atlases that are reference works on the subject,<sup>8, 9</sup> in ignoring the fact that the anterior commissure has an anterior division, and a posterior limb, together with the fibers of the sagittal stratum, an operator may come to accept an incomplete reconstruction of the structure as being correct. (Figure 3) Therefore, interpretation of the results should be more precise if based on a solid anatomic foundation.

There are several sources of variability, including hardware performance, subject position, image resolution, signal-to-noise ratio, partial-volume effects, image transformations, experience of the raters, tractography protocol, complex fiber architectures within a voxel and anatomic variability between subjects<sup>5-7, 10, 11</sup> One of the variables involved in bundle identification that is most often debated is use of a manual ROI selection technique.<sup>7, 12</sup> Critics of this methodology allege that the strategy requires anatomic knowledge and training and that it takes an excessive amount of time, particularly if the objective is serial reconstruction of several tracts or reconstruction of tracts with more complex paths.<sup>13, 14</sup>

On the other hand, using ROIs that are faithful to the anatomy of the tract of interest and are easily identified by the operator, small variations in the way the ROI is drawn do not appear to compromise the performance of the protocol in terms of reproducibility.<sup>7, 15</sup> Along these methodological lines, Wakana et al.<sup>7</sup> developed protocols for reproducible identification of the principal cerebral tracts. In agreement with Wakana et al.,<sup>7</sup> on the basis of the results of this study, it can also be stated that elevated reproducibility can be achieved with protocols based on manual ROI selection, as long as they provide relevant and accessible information, even when operators have

---

no experience with the method. Notwithstanding, not all tracts and variables are appropriate for simplified manual protocols, and specific testing is merited.

The hunt for methods with both accuracy and reproducibility has motivated several authors to publish their methods.<sup>13, 16-19</sup> Atlas-based tractography, automatic ROI selection programs and analysis techniques that process the pixels for the whole brain have all been proposed to control human error in ROI selection.<sup>3, 20</sup> Nevertheless, these programs have other potential sources of variability and demand detailed post-processing. The processes involved in transformation of the images that have been acquired demand anatomic deformations that may be insufficient to compensate for the morphological discrepancies between different subjects.<sup>21</sup> It is known that small errors in spatial alignment can produce significant reorientation errors in the diffusion tensors.<sup>22</sup> Furthermore, these sophisticated methods demand specialist intervention during image processing and robust computer systems. It is worth pointing out that automatic reconstruction atlases do not have the versatility necessary to analyze tracts that were not expected to be segmented when the atlas was published or for normal structures deformed by the presence of structural damage. Irrespective of the tractography method, reliability and interpretability of fiber tracking procedures is improved when *a priori* anatomical information is used as a guide.<sup>23</sup>

Kier et al.<sup>24, 25</sup> proposed a slightly different method for locating and validating the bundles of white matter, by taking MRI scans at several stages of dissection of brains preserved in formalin. In the absence of a gold standard, the fiber dissection technique is the best method of learning the three-dimensional anatomy of the white matter of the human brain.<sup>1, 3</sup> This technique requires an anatomic specimen prepared by freezing and

---

simple instruments for the dissection. This exercise that is both manual and intellectual offers the acquisition of unique three-dimensional anatomic knowledge about the cerebral white matter.

Few anatomic studies have used DTI –based tractography as a complementary aid.<sup>3, 26</sup> On the other hand, few of the numerous recent publications on tractography<sup>27</sup> have attempted to validate their results by comparing them with fiber dissections that the authors themselves have performed.

If a protocol can define feasible coordinates and offers an estimate of its own reproducibility, its use for detecting systematic differences between patients and controls becomes more relevant as a tool for clinical research. Nevertheless, there does not appear to be consensus on including reproducibility studies when publishing cerebral tractography atlases. Moreover, direct comparisons between studies are not possible because of the different methodology used.<sup>28</sup> (Table 2).

Even though FA is not the best measure for spatially distinguishing between tracts and can be affected by many factors and has a narrow range,<sup>28</sup> most studies involving DTI have focused on FA and ADC measurements, showing the importance of assessing the reproducibility of these tract parameters in this study. In many neurological diseases, diffusion tensor imaging has demonstrated that these diffusion properties are altered in comparison with control groups.<sup>29-33</sup>

Morphological interpretation of reconstructions and of the quantitative diffusion information is challenging. As Ciccarelli et al.<sup>34</sup> have pointed out, the use of tractography has been restricted to specialized institutions that have the infrastructure needed to use robust and clinically applicable techniques. In the absence of a consensus

---

between authors on the ideal tractography method, or even on a method that can be used more widely, it is coherent that each center undertake its own preliminary studies of reproducibility. Thus, the estimated reproducibility of the protocol used in subsequent studies could be made explicit and would take into account the specific human and technological resources available.

## **CONCLUSIONS**

The aims of this article were to develop a simplified protocol based on the fiber-dissection technique for reconstructing major frontal lobe tracts and to test its reproducibility. The results of classical anatomic dissection and of virtual dissection with MRI are visually comparable and complementary in understanding the three-dimensional structure of the white matter of the brain. We were able to demonstrate an appropriate level of reproducibility for most fiber tracking measurements in relation to the white matter bundles tested. Our results show that this DTI protocol for frontal lobe tracts is suitable for clinical application, particularly for FA and ADC measurements.

---

---

**REFERENCES**

1. Ture U, Yasargil MG, Friedman AH, et al. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery* 2000;47:417-426; discussion 426-417
  2. Ture U, Yasargil MG, Pait TG. Is there a superior occipitofrontal fasciculus? A microsurgical anatomic study. *Neurosurgery* 1997;40:1226-1232
  3. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Alvarez-Linera J, et al. Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery* 2008;62:989-1026; discussion 1026-1028
  4. Hopkins HG. A new view of statistics: effect magnitudes [Internet]. [updated 2006 Aug 7; cited 2011 Jan 24]. Available from: <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>.
  5. Danielian LE, Iwata NK, Thomasson DM, et al. Reliability of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging for longitudinal study. *Neuroimage* 2010;49:1572-1580
  6. Johansen-Berg H, Behrens TE. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol* 2006;19:379-385
  7. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage* 2007;36:630-644
  8. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008;44:1105-1132
  9. Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, et al. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 2011;54:49-59
  10. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 2001;13:1174-1185
  11. Malykhin N, Concha L, Seres P, et al. Diffusion tensor imaging tractography and reliability analysis for limbic and paralimbic white matter tracts. *Psychiatry Res* 2008;164:132-142
-

12. Holodny AI, Gor DM, Watts R, et al. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. *Radiology* 2005;234:649-653
  13. Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage* 2008;39:62-79
  14. Zhang Y, Zhang J, Oishi K, et al. Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy. *Neuroimage* 2010;52:1289-1301
  15. Huang H, Zhang J, van Zijl PC, et al. Analysis of noise effects on DTI-based tractography using the brute-force and multi-ROI approach. *Magn Reson Med* 2004;52:559-565
  16. Hua K, Zhang J, Wakana S, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage* 2008;39:336-347
  17. O'Donnell LJ, Kubicki M, Shenton ME, et al. A method for clustering white matter fiber tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1032-1036
  18. Park HJ, Kubicki M, Westin CF, et al. Method for combining information from white matter fiber tracking and gray matter parcellation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1318-1324
  19. Xia Y, Turken U, Whitfield-Gabrieli SL, et al. Knowledge-based classification of neuronal fibers in entire brain. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2005;8:205-212
  20. Zhang W, Olivi A, Hertig SJ, et al. Automated fiber tracking of human brain white matter using diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2008;42:771-777
  21. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, et al. White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage* 2006;29:1092-1105
-



22. Van Hecke W, Leemans A, Sijbers J, et al. A tracking-based diffusion tensor imaging segmentation method for the detection of diffusion-related changes of the cervical spinal cord with aging. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:978-991
  23. Hagler DJ, Jr., Ahmadi ME, Kuperman J, et al. Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1535-1547
  24. Kier EL, Staib LH, Davis LM, et al. Anatomic dissection tractography: a new method for precise MR localization of white matter tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:670-676
  25. Kier EL, Staib LH, Davis LM, et al. MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:677-691
  26. Rubino PA, Rhoton AL, Jr., Tong X, et al. Three-dimensional relationships of the optic radiation. *Neurosurgery* 2005;57:219-227; discussion 219-227
  27. Jellison BJ, Field AS, Medow J, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:356-369
  28. Ciccarelli O, Parker GJ, Toosy AT, et al. From diffusion tractography to quantitative white matter tract measures: a reproducibility study. *Neuroimage* 2003;18:348-359
  29. Gupta RK, Saksena S, Hasan KM, et al. Focal Wallerian degeneration of the corpus callosum in large middle cerebral artery stroke: serial diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:549-555
  30. Iwata NK, Aoki S, Okabe S, et al. Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation. *Neurology* 2008;70:528-532
  31. Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, et al. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. *Neuroradiology* 2008;50:605-611
  32. Sach M, Winkler G, Glauche V, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2004;127:340-350
-

33. Sage CA, Peeters RR, Gorner A, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage* 2007;34:486-499
  34. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, et al. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol* 2008;7:715-727
  35. Verhoeven JS, Sage CA, Leemans A, et al. Construction of a stereotaxic DTI atlas with full diffusion tensor information for studying white matter maturation from childhood to adolescence using tractography-based segmentations. *Hum Brain Mapp* 2010;31:470-486
  36. Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, et al. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage* 2007;34:733-742
-

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Locations of the ROIs for frontal lobe tracts on the directional maps (A-E) and tractography of the GCC (yellow) on b0 (F). **A** = ROI 1 (green) and ROI 2 (orange) for UNC. **B** = ROI 2 (orange) for IFO; ROI 1 is the same as ROI 2 for UNC (A). **C** = ROI 2 (orange) for FP; ROI 1 is located on the cerebral peduncle base. **D** = ROI 1 (green) for ARC; it is the one-ROI for SLF. **E** = ROI 2 (orange) for ARC. **F** = ROI 1 (green) and ROI 2 (orange) for GCC.

ARC = arcuate fasciculus; GCC = genu of the corpus callosum; FP = frontopontine fibers; IFO = inferior fronto-occipital fasciculus; ROI = region of interest; SLF = superior longitudinal fasciculus; UNC = uncinate fasciculus.

**Figure 2.** Comparison between anatomic dissections using fiber-dissection technique and tractography. Qualitative analysis of tract reconstruction using DTI; images of b0 of the contralateral hemisphere are used as background for spatial orientation. **A** and **C** = gross dissection, lateral view. **B** and **D** = tractographies.

ARC = arcuate fasciculus; CLA = claustrum; CR = corona radiata; HRZ = horizontal segment; IFO = inferior fronto-occipital fasciculus; ILF = inferior longitudinal fasciculus; PT = putamen; AR = auditory radiation; SLF = superior longitudinal fasciculus; SS = sagittal stratum; UNC = uncinate fasciculus; U = U fibers.

**Figure 3.** Comparison between anatomic dissections using fiber-dissection technique and tractography. Qualitative analysis of tract reconstruction using DTI; images of b0 of the contralateral hemisphere are used as background for spatial orientation. **A** = gross dissection, lateral view; U fibers, SLF, IFO, the nucleus of CL, PT and GP, as well as part of UNC were removed. **B** = tractographies. AC is divided into anterior and posterior arm. Whereas, in the dissection, it is not possible to identify the clear borders between the parallel structures and the exposure of a bundle that may require the destruction of a more superficial bundle, tractography enables overlaying segmented structures using different colors to offer a new view of the relation between different bundles.

AC = anterior commissure; ILF = inferior longitudinal fasciculus; FP = frontopontine fibers; IFO = inferior fronto-occipital fasciculus; PP = parietopontine fibers; PT = putamen; SLF = superior longitudinal fasciculus; SS = sagittal stratum; CST = corticospinal tract ; GCT = geniculocalcarine tract; UNC = uncinate fasciculus.

**Table 1.** Measures of intraobserver and interobserver association (r: Pearson's coefficient) and agreement (ICC: intraclass correlation coefficient by agreement method) for reconstruction of the structures UNC, IFO, GCC, FP, ARC and SLF.

Structure	Intraobserver 1				Intraobserver 2				Interobserver			
	r	P	ICC	P	r	P	ICC	P	r	P	ICC	P
UNC_NTR	0.79	<0.001	0.72	<0.001	0.52	0.003	0.52	0.001	0.46	0.012	0.45	0.005
UNC_NVO	0.83	<0.001	0.79	<0.001	0.53	0.003	0.52	0.001	0.67	<0.001	0.64	<0.001
UNC_VOL	0.83	<0.001	0.79	<0.001	0.53	0.003	0.52	0.001	0.67	<0.001	0.64	<0.001
UNC_LEN	0.74	<0.001	0.74	<0.001	0.60	0.001	0.60	<0.001	0.73	<0.001	0.66	<0.001
UNC_FA	0.81	<0.001	0.80	<0.001	0.85	<0.001	0.85	<0.001	0.84	<0.001	0.80	<0.001
UNC_ADC	0.79	<0.001	0.77	<0.001	0.87	<0.001	0.86	<0.001	0.81	<0.001	0.76	<0.001
median			0.78				0.56				0.65	
IFO_NTR	0.72	<0.001	0.69	<0.001	0.79	<0.001	0.79	<0.001	0.89	<0.001	0.88	<0.001
IFO_NVO	0.74	<0.001	0.72	<0.001	0.87	<0.001	0.87	<0.001	0.91	<0.001	0.86	<0.001
IFO_VOL	0.74	<0.001	0.72	<0.001	0.77	<0.001	0.77	<0.001	0.88	<0.001	0.84	<0.001
IFO_LEN	0.78	<0.001	0.77	<0.001	0.87	<0.001	0.86	<0.001	0.85	<0.001	0.85	<0.001
IFO_FA	0.86	<0.001	0.83	<0.001	0.89	<0.001	0.83	<0.001	0.90	<0.001	0.90	<0.001
IFO_ADC	0.93	<0.001	0.93	<0.001	0.89	<0.001	0.89	<0.001	0.95	<0.001	0.95	<0.001
median			0.74				0.84				0.87	
GCC_NTR	0.79	<0.001	0.78	<0.001	0.63	<0.001	0.62	<0.001	0.72	<0.001	0.69	<0.001
GCC_NVO	0.87	<0.001	0.87	<0.001	0.78	<0.001	0.77	<0.001	0.84	<0.001	0.81	<0.001
GCC_VOL	0.87	<0.001	0.87	<0.001	0.78	<0.001	0.77	<0.001	0.84	<0.001	0.81	<0.001
GCC_LEN	0.89	<0.001	0.89	<0.001	0.65	<0.001	0.52	0.002	0.77	<0.001	0.75	<0.001
GCC_FA	0.97	<0.001	0.97	<0.001	0.96	<0.001	0.95	<0.001	0.97	<0.001	0.97	<0.001
GCC_ADC	0.96	<0.001	0.95	<0.001	0.93	<0.001	0.93	<0.001	0.95	<0.001	0.91	<0.001
median			0.88				0.77				0.81	

---

FP_NTR	0.29	0.127	0.29	0.063	0.49	0.006	0.45	0.005	0.55	0.001	0.26	0.003
FP_NVO	0.49	0.006	0.49	0.003	0.60	0.001	0.60	<0.001	0.66	<0.001	0.39	<0.001
FP_VOL	0.49	0.006	0.49	0.003	0.60	0.001	0.60	<0.001	0.66	<0.001	0.39	<0.001
FP_LEN	0.68	<0.001	0.68	<0.001	0.62	<0.001	0.58	<0.001	0.76	<0.001	0.73	<0.001
FP_FA	0.90	<0.001	0.90	<0.001	0.60	<0.001	0.60	<0.001	0.86	<0.001	0.81	<0.001
FP_ADC	0.84	<0.001	0.84	<0.001	0.88	<0.001	0.89	<0.001	0.77	<0.001	0.77	<0.001
median			0.59				0.60				0.56	
ARC_NTR	0.55	0.002	0.56	0.001	0.91	<0.001	0.91	<0.001	0.79	<0.001	0.75	<0.001
ARC_NVO	0.63	<0.001	0.62	<0.001	0.92	<0.001	0.92	<0.001	0.84	<0.001	0.79	<0.001
ARC_VOL	0.61	<0.001	0.60	<0.001	0.92	<0.001	0.92	<0.001	0.86	<0.001	0.80	<0.001
ARC_LEN	0.13	0.512	0.00	0.497	0.86	<0.001	0.86	<0.001	0.19	0.319	0.00	0.495
ARC_FA	0.92	<0.001	0.91	<0.001	0.96	<0.001	0.96	<0.001	0.93	<0.001	0.93	<0.001
ARC_ADC	0.98	<0.001	0.98	<0.001	0.99	<0.001	0.99	<0.001	0.98	<0.001	0.98	<0.001
median			0.61				0.92				0.79	
SLF_NTR	0.32	0.318	0.16	0.43	0.22	0.253	0.22	0.124	0.59	0.001	0.55	0.001
SLF_NVO	0.55	0.001	0.52	0.001	0.75	<0.001	0.74	<0.001	0.87	<0.001	0.83	<0.001
SLF_VOL	0.57	0.001	0.51	0.001	0.67	<0.001	0.65	<0.001	0.84	<0.001	0.82	<0.001
SLF_LEN	0.61	<0.001	0.49	<0.001	0.82	<0.001	0.82	<0.001	0.86	<0.001	0.86	<0.001
SLF_FA	0.88	<0.001	0.80	<0.001	0.91	<0.001	0.90	<0.001	0.93	<0.001	0.93	<0.001
SLF_ADC	0.97	<0.001	0.97	<0.001	0.98	<0.001	0.98	<0.001	0.99	<0.001	0.99	<0.001
median			0.52				0.78				0.85	

---

UNC = uncinate fasciculus; IFO = inferior fronto-occipital fasciculus; GCC = genu of the corpus callosum. NTR = number of tracts; NVO = number of voxels; VOL = volume; LEN = length of tracts; FA = fractional anisotropy; ADC = apparent diffusion coefficient; FP = frontopontine fibers; ARC = arcuate fasciculus; SLF = superior longitudinal fasciculus.

---

**Table 2.** Studies on tractography including intra- and interobserver agreement tests

Authors	Anatomic Study	Statistical analysis	Variables	Intraobserver	Interobserver
Catani et al. <sup>8</sup>	No	r	FA, VOL, LEN, NTR	No	10 observers vs. 1 observer
Wakana et al. <sup>7</sup>	No	kappa, CV	FA, PIXELS	1 observer	3 observers**
Verhoeven et al. <sup>35</sup>	No	kappa	PIXELS	3 observers	3 observers
Danielian et al. <sup>5</sup>	No	ICC, kappa, CV	MD, FA, AD, TD, PIXELS	2 observers	2 observers
Ciccarelli et al. <sup>28</sup>	No	CV	VOL, FA	1 observer	2 observers
Malykhin et al. <sup>11</sup>	No	ICC, CV	VOL, ADC, FA	1 observer	2 observers
Bonekamp et al. <sup>36</sup>	No	ICC, CV	ADC, FA	1 observer	4 observers
This study	Yes	ICC, r	FA, VOL, NTR, LEN, ADC, NVO	2 observers	2 observers*

\* Without previous experience with this method.

ADC = apparent diffusion coefficient; CV = coefficient of variance; r = Pearson association coefficient; ICC = intraclass correlation coefficients; FA = fractional anisotropy; VOL = volume; LEN = length of tracts; NTR = number of tracts; MD = mean diffusivity; AD = axial diffusivity; TD = transverse diffusivity; NVO = number of voxels.