



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

RMq do Status Lacunar Cerebral
A aplicação prática de dois gradientes de difusão (b0 e b1000) e sua importância na semiologia

Tiago Manuel Barja Bral

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jaime Cruz Maurício
Co-orientador: Prof^a. Doutora Luíza Rosado

Covilhã, Junho de 2011

Agradecimentos

Apesar do processo solitário e por vezes acidentado que este trabalho necessitou, não posso deixar de agradecer o apoio daqueles que trilharam comigo, e por vezes me carregaram ao longo deste árduo percurso, que confesso agora, que se não fossem os mesmos, o projecto não teria ido avante...

Ao Professor Doutor Jaime Cruz Maurício, agradeço a oportunidade que me concedeu, ao partilhar comigo este tema tão vasto e interessante, bem como a partilha de valiosos conhecimentos clínicos e pessoais, possíveis apenas de acumular por uma vasta experiência de vida humilde, mas plena...

À Professora Doutora Luíza Rosado, agradeço a sua constante atenção ao detalhe, bem como a sua pronta disponibilidade, quando por mim solicitada, para colaborar neste projecto.

Ao Doutor Alexandre Correia Leal, Director Clínico do Centro De Radiologia de Tomar, agradeço a cedência dos exames e sua calorosa recepção. Por seu intermédio, agradeço ainda à Euromedic Portugal.

Agradeço aos meus familiares, ao meu pai José e à minha mãe Isabel, pelo seu constante e incessante apoio em noites de desespero e por me terem transmitido sempre força e esperança em alturas críticas da minha vida...

Ao Jorge e à Teresa, obrigado por me terem ajudado tanto no início e ao longo deste ano...

Ao Nuno, meu amigo, obrigado por teres estado presente quando mais necessitei...

À Carla, obrigado por me ter ajudado tanto nos meandros complicados da estatística....

À Cândida, obrigado por me iluminar o caminho...

Aos restantes amigos, um obrigado a todos, pelo simples facto de fazerem parte da minha vida...

Resumo

Objectivos : Demonstrar pela ressonância magnética, com técnicas de difusão, que os parâmetros nela presentes, de carácter quantitativo, são úteis para relacionar o status lacunar basal com a suposta gliose subcortical frontal e subsequente risco cognitivo.

Materiais e métodos - O estudo, de carácter retrospectivo, abordou um total de 46 casos com idades compreendidas entre 28 e 82 anos, não sendo considerado o sexo. Foram divididos por 3 grupos, consoante a idade e informação clínica fundamentada pela RM convencional: 21 com menos de 60 anos (RM convencional normal e considerado como grupo de controlo); 10 com mais de 60 anos (RM convencional normal); 15 com status lacunar basal (comprovado por RM convencional). Excluíram-se em todos - casos de neoplasma, de infecção intra-craniana, de lesões traumáticas e de desmielinização. Os dados foram recolhidos e fornecidos pelo Centro De Radiologia de Tomar entre Maio de 2009 e Junho de 2010. Foram estudadas áreas cerebrais específicas, nomeadamente, a substância branca do lobo frontal, centros semi-ovais, esplénio caloso e tálamos, tentando encontrar-se uma relação entre o status lacunar basal com a probabilidade de gliose subcortical frontal, através do uso do programa Excel e SPSS, recorrendo à determinação da média do coeficiente aparente de difusão e da isotropia nas diferentes regiões, e por fim correlacionando-as nos grupos com os testes de *Kruskal-Wallis*, *T-Student*, *Levene* e *Kolmogorov-Smirnov*.

Resultados - Nos 3 grupos estudados:

A análise dos resultados obtidos corrobora estudos anteriormente feitos, nos quais a difusão aumenta na substância branca no envelhecimento. No presente estudo, dado que foi usado um gradiente de difusão maior ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), confirmou-se com 95% de certeza que o aumento verificado para $b = 0$ e a diminuição em $b = 1000$ em função do grupo, é significativa, nomeadamente ao nível dos centros semi-ovais, onde p foi sempre inferior a 0,05, com uma correlação de *Pearson* sempre com valores negativos. O valor médio da isotropia achado para o grupo com idade inferior a 60 anos, ao nível do esplénio caloso ($211,43 \pm 14,06 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{seg}$; sendo o dobro do desvio padrão inferior a 15% da média e $p < 0,05$ quando correlacionado o mesmo parâmetro nos diferentes grupos) pode servir de marcador “normal” quando comparado com os grupos idosos e com status lacunar basal.

Considerações finais - Considera-se que a ressonância magnética quantitativa é importante para o estudo bio-estrutural *in vivo* do sistema nervoso central, devendo integrar a rotina do risco micro-vascular do idoso, já que, sendo os seus parâmetros de carácter quantitativo, permitem realizar uma medição do cérebro, bem como correlacionar tais parâmetros com a neurobiologia e a clínica.

Palavras-chave

Ressonância magnética, status lacunar basal, centros semi-ovais, isotropia, b_0 , b_{1000} , coeficiente aparente de difusão.

Abstract

Objectives: Show by MR, with diffusion techniques, that the quantitative parameters included in this method, are useful to relate the lacunar basal status with the supposed frontal subcortical gliosis and subsequent cognitive risk.

Materials and methods: this retrospective study, approached 46 cases aged between 28 and 82 years. Sex was not considered. These individuals were sorted by 3 groups, depending on the age and the clinical information provided by the conventional MRI: 21 with less than 60 years and normal conventional MR, also considered as control group; 10 with more than 60 years and normal conventional MR; 15 with lacunar basal status (proved by MRI). This data was collected and provided by the Centro De Radiologia de Tomar, between May of 2009 and June of 2010. Values related to specific cerebral areas were studied, in particular, the frontal lobe's white matter, semi-oval centers, the splenium callosum and the thalamus. We tried to find a relation between de lacunar basal status and the subcortical frontal gliosis, through the use of Microsoft Excel and SPSS. Through parametric and non parametric methods, were determined the average values for the apparent diffusion coefficient and isotropy, in different regions and finally correlate this results on the different groups.

Results: in the 3 groups - the analysis of the obtained results, corroborated previous studies that concluded that the diffusion increases with aging. In the present study, since it was used a higher diffusion gradient ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), it was confirmed with 95% of certain that the increase seen for a $b = 0$ and the decrease for $b = 1000$ is statistically significant, particularly on the semi-oval center ($p < 0,05$), showing the Pearson correlation always negative values. The average value of the isotropy, found for the first (younger) group, for the splenium callosum was $211,43 \pm 14,06 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$, and when compared with the other 2 groups, since its p value was less than 0,05, was considered as a "normal marker" for future reference.

Conclusions: we find that the quantitative MR is important since it provides an *in vivo* structural study of the CNS, and should integrate the routine micro-vascular risk of the elderly. Since these parameters are quantitative, they allow "metering" the brain and also correlate its values with the neuro-biology and clinic.

Keywords

Magnetic resonance , lacunar basal status, semi-oval centers, isotropy, b_0 , b_{1000} , apparent diffusion coefficient.

Índice

Agradecimentos	III
Resumo	V
Abstract.....	VII
Lista de Figuras.....	XI
Lista de Tabelas.....	XIII
Lista de Acrónimos.....	XV
1. Introdução	1
2. Definição de conceitos:	3
2.1. Status lacunar basal.....	3
2.2. Técnicas de Difusão:	4
2.2.1. Difusão Livre	5
2.2.2. ADC - Coeficiente aparente de difusão.....	11
2.2.3. Isotropia/Anisotropia da difusão	12
2.3. Imagens Ponderadas em Difusão.....	14
2.3.1. Aplicações clínicas da Difusão	20
3. Objectivos da investigação	23
4. Materiais e Métodos	25
4.1. Desenho do estudo	25
4.2. Amostra estudada	25
4.3. Técnicas de medição	25
4.4. Análise dos dados.....	26
5. Resultados	29
5.1. Caracterização genérica da amostra.....	29
5.2. Relação da Informação Clínica com a Idade	30
5.3. Correlação entre os grupos de informação clínica com os parâmetros quantitativos - ADC (médio b0 e b1000), Isotropia e quantificação da queda de T2.	33
5.3.1. ADC (médio, b0 e b1000) nos grupos I, II e III, nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.	33
5.3.2. Correlação entre os valores da Isotropia nas regiões da substância branca do lobo frontal (média FC+FP, CSO e E.Caloso).	40
5.3.3. Rácio do ADC e queda de T2 na substância branca do lobo frontal (média FC+FP, CSO e E.Caloso).	44
5.3.4. Correlacionar nos 3 grupos a Isotropia com a queda de T2 na região frontal (regiões OF, FC e FP, CSO, E. Caloso e Tálamo).	45
5.3.5. Médias e Desvios padrão dos parâmetros do ADC b0, ADC b1000 e Isotropia pelos três grupos de IC nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.	50
6. Discussão dos Resultados.....	55
7. Considerações Finais	59
8. Limitações do estudo	61
9. Bibliografia	63

Lista de Figuras

<i>Figura 1: Esquema da variação da distribuição de uma população molecular com o tempo em difusão livre.</i>	5
<i>Figura 2: Esquema simplificado da Ressonância Magnética.</i>	7
<i>Figura 3: Demonstração de como um próton age quando submetido a um campo magnético.</i> .7	
<i>Figura 4: diagrama da sequencia de STEJSKAL e TANNER para o cálculo da difusão.</i>	9
<i>Figura 5: Imagem potenciada em T2</i>	15
<i>Figura 6: Natureza anisotrópica do cérebro</i>	15
<i>Figura 7: Obtenção da imagem isotrópica</i>	17
<i>Figura 8: Remoção do contraste T2.</i>	18
<i>Figura 9: Criação de Mapa ADC</i>	19
<i>Figura 10: gráfico $\ln S$ em função de b</i>	20
<i>Figura 11: Esquema representativo da evolução com o tempo depois de um AVC agudo dos valores de ADC e do sinal em imagens ponderadas em T2.</i>	21
<i>Figura 12: Distribuição da variável idade (em frequência)</i>	29
<i>Figura 13: Distribuição dos indivíduos da amostra pelos três grupos segundo a I.C.</i>	30
<i>Figura 14: Histograma com a comparação da média do $ADC_{\text{médio}} b0$ nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.</i>	33
<i>Figura 15: Histograma com a comparação da média do $ADC_{\text{médio}} b1000$ nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.</i>	34
<i>Figura 16: Gráficos de linhas com o $ADC_{\text{médio}} b0$ à esquerda e $ADC_{\text{médio}} b1000$ à direita, medido nos 3 grupos e nas diferentes regiões: Substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E. Caloso</i>	37
<i>Figura 17: Gráfico de linhas com a Isotropia medida nos 3 grupos e nas diferentes regiões: Substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E. Caloso.</i>	40
<i>Figura 18: Histogramas da isotropia e quantificação da queda de sinal T2 no grupo II à esquerda e no grupo III à direita, na substância branca do lobo frontal (média FC+FP e SCO)</i> 44	
<i>Figura 19: Gráfico de linhas com relação ADC $b0$ e $b1000$ nos 3 grupos e nas diferentes regiões</i>	45
<i>Figura 20: Histograma com a queda de T2 por Grupo de IC nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.</i> 48	
<i>Figura 21: Valores médios do ADC ($b0$e $b1000$) e Isotropia para o Grupo I nas regiões E. Caloso, OF, FC, FP, CSO e T e respectivos 2DP.</i>	51

Lista de Tabelas

Tabela 1: Principais medidas estatísticas da variável Idade	29
Tabela 2: Principais medidas estatísticas da variável Idade por Grupos.....	31
Tabela 3: Resultado do Teste à Normalidade da variável Idade (<i>Kolmogorov-Smirnov</i>)	31
Tabela 4: Teste T-Student Grupos I e II.....	31
Tabela 5: Teste T-Student Grupos I e III.....	32
Tabela 6: Teste <i>T-Student</i> Grupos II e III	32
Tabela 7: Teste <i>Kruskal-Wallis</i> em relação à variável idade.....	32
Tabela 8: Principais medidas estatísticas com a comparação $ADC_{\text{médio}}$ b0 nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.....	35
Tabela 9: Principais medidas estatísticas com a comparação $ADC_{\text{médio}}$ b1000 nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.....	36
Tabela 10: Resultados do Teste <i>Kruskal-Wallis</i> para as regiões OF, FC, FP, CSO e T	36
Tabela 11: Correlação de <i>Pearson</i> dos $ADC_{\text{médio}}$ a b0 e b1000 para o grupo I e regiões OF, FC, FP, CSO e T	38
Tabela 12: Correlação de <i>Pearson</i> para os $ADC_{\text{médios}}$ a b0 e b1000 para o grupo II e regiões OF, FC, FP, CSO e T	38
Tabela 13: Correlação de <i>Pearson</i> para os $ADC_{\text{médio}}$ a b0 e a b1000 para o grupo III e regiões OF, FC, FP, CSO e T	39
Tabela 14: principais medidas estatísticas para o valor da isotropia por grupo e e regiões OF, FC, FP, CSO e T	41
Tabela 15: Resultado do Teste à Normalidade da variável Isotropia (<i>Kolmogorov-Smirnov</i>) nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.....	42
Tabela 16: Teste T-Student Grupos I e III para a Isotropia nas regiões FC, FP, CSO e E. Caloso	42
Tabela 17: Teste T-Student Grupos I e II para a Isotropia nas regiões FC, FP, CSO e E. Caloso.....	43
Tabela 18: Teste <i>T-Student</i> - Grupos II e III para a Isotropia nas regiões FC, FP, CSO e E. Caloso	43
Tabela 19: Rácio do ADC b0 e b1000 no lobo frontal (média FC+FP) e Esplénio Caloso. Rácio - $((ADC\ b0 - ADC\ b1000)/1000)$	44
Tabela 20: Correlação <i>Pearson</i> entre as variáveis “Isotropia” e “Queda T2”, por grupo de IC, nas diferentes regiões: E. Caloso, OF, FC-, FP, CSO e T	47
Tabela 21: Queda de T2 por grupo de IC nas regiões OF, FC, FP, CSO e T	48
Tabela 22: Teste Kolmogorov-Smirnov (K-S) para a queda de T2 por grupo de IC nas regiões OF, FC, FP, CSO e T	49

<i>Tabela 23: Teste $T Student$ - grupos I e II para a queda de T2 para as regiões FC, FP, OF, T e E. Caloso</i>	49
<i>Tabela 24: Teste $T Student$ - grupos I e III para a queda de T2 para as regiões FC, FP, OF, T e E. Caloso</i>	50
<i>Tabela 25: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b0, no grupo I nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	51
<i>Tabela 26: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b1000, no grupo I nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	51
<i>Tabela 27: Média e desvios padrão do parâmetro da Isotropia, no grupo I nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	51
<i>Tabela 28: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b0, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	52
<i>Tabela 29: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b1000, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	52
<i>Tabela 30: Média e desvios padrão do parâmetro da Isotropia, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	52
<i>Tabela 31: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b0, no grupo III nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	52
<i>Tabela 32: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b1000, no grupo III nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	53
<i>Tabela 33: Média e desvios padrão do parâmetro da Isotropia, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.....</i>	53

Lista de Acrónimos

μ	Micra(s)
μm	Micrómetro(s)
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> - Coeficiente Aparente de Difusão
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CSO	Centro semi-oval
DP	Desvio Padrão
DWI	<i>Diffusion Weighted Image</i> - imagem ponderada em difusão
E. Caloso	Esplénio caloso (parte posterior do corpo caloso)
FC	Região Fronto-calosa
FP	Região Fronto-polar
IRM	Imagem obtida por Ressonância Magnética
K-S	Teste Kolmogorov-Smirnov
mm^2	Milímetro quadrado
MR	Magnetic Resonance
MRI	Magnetic resonance imaging
ms	Milissegundo(s)
OF	Região Orbito-frontal
RM	Ressonância Magnética
RMq	Ressonância Magnética Quantitativa
s	Second/Segundo
SE	Spin-Echo
sec	Second
seg	Segundo
SLB	Status Lacunar Basal
SNC	Sistema nervoso central
T	Tálamo(s)
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de Excitação

1. Introdução

A ressonância magnética (RM) é hoje um método de diagnóstico por imagem estabelecido na prática clínica e em crescente desenvolvimento. Dada a alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações estende-se a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatómicos e funcionais. Existem actualmente diversas técnicas para obter uma imagem com significado clínico, dentro da Ressonância Magnética (RM), por exemplo através dos contrastes obtidos pelos tempos de relaxação protónica (T1 e T2) que permitem fundamentar diagnósticos (p. e., da encefalopatia microvascular do idoso) e prever a evolução clínica de doenças desmienilizantes (mediante o estudo da substância branca aparentemente normal em T2 convencional). Outra forma de obter contrastização entre tecidos consiste na obtenção de imagem por *ponderação da difusão*. Este tipo de contraste é diferente do obtido através das técnicas convencionais, sendo particularmente sensível na detecção de isquémia aguda, bem como na diferenciação destes eventos de outros que se manifestam com défices neurológicos agudos. A imagem obtida por esta técnica proporciona ainda informações complementares acerca de outras doenças cerebrais, incluindo neoplasmas, infecções intra-cranianas, lesões traumáticas e desmienilizantes.

O principal objectivo desta investigação consiste em provar, pela IRM obtida mediante as técnicas de difusão, que os parâmetros semiológicos nela presentes de carácter quantitativo, como a Isotropia (obtida para uma determinada área do cérebro através de um gradiente de difusão $b1000$) e o Coeficiente Aparente de Difusão (ADC, que se calcula através da relação entre os diferentes gradientes de difusão $b0$ e $b1000$), são importantes para poder relacionar o *status lacunar* dos gânglios da base, com a probabilidade de gliose subcortical frontal. Mediante esta técnica de RM denominada por Ressonância Magnética Quantitativa (RMq), torna-se possível realizar uma sondagem bio-estrutural *in vivo* do SNC (sistema nervoso central), já que os argumentos nela presentes permitem avaliar segundo os seus valores, o risco micro-vascular no idoso, bem como correlacionar este com o previsível risco cognitivo.

2. Definição de conceitos:

Por forma poder correlacionar os resultados obtidos nesta investigação, torna-se necessário abordar os conceitos básicos que a compõem. Será feita uma abordagem breve, simples e resumida dos conceitos nela presentes, por forma a entender melhor os argumentos semiológicos que fazem da IRM ponderada em difusão uma técnica de imagem que permite realizar um estudo *in vivo* do sistema nervoso central, nomeadamente no que consiste o *Status lacunar basal*, Coeficiente Aparente de Difusão (ADC), gradientes de difusão (b0 e b1000) e isotropia/anisotropia da difusão (b1000).

2.1. Status lacunar basal

Deve-se entender por *status lacunar basal* a condição caracterizada por múltiplos pequenos enfartes - *lacunas* - ao nível dos gânglios da base. Estes pequenos mas profundos enfartes têm um diâmetro máximo de 1,5 cm e um volume de 0,2 a 3,4 cm³ (FISHER et al., 1965). Os vasos penetrantes que dão origem ao enfarte lacunar têm um diâmetro compreendido entre 100 a 200 micrómetros. Este tipo de enfarte ocorre principalmente ao nível dos gânglios da base, núcleo lenticular, putamen, tálamo e substância branca da cápsula interna, ponte, e centros semi-ovais. Ocasionalmente ocorrem no cerebelo, giro cerebral e medula espinal (Tuszynski et al., 1989; Horowitz et al. 1992), e são raros ao nível da substância cinzenta da superfície cerebral, corpo caloso e radiações ópticas. A maioria dos enfartes lacunares ocorre no território das artérias cerebrais profundas penetrantes, principalmente nos ramos *lenticuloestriados* da artéria cerebral média e ainda nas artérias de *Heubner* e *estriadas* (ramos da artéria cerebral anterior), artéria coroideia anterior, ramos *paramedianos* da artéria basilar e ramos *tálamo-perfuradores* da artéria cerebral posterior. As artérias *lenticulo-estriadas* e *tálamo-perfuradoras* possuem um lúmen compreendido entre os 100 e 400 micrómetros, enquanto que os diâmetros dos ramos *paramedianos* da artéria basilar variam entre os 40 e 500 micrómetros. Estes ramos derivam directamente de vasos de maior calibre, sem o estreitamento gradual do lúmen que ocorre nos vasos corticais distais (Bogousslavsky J et al., 2000; Futrell N et al., 1988). A etiologia mais comum descrita para este tipo de enfarte consiste na obstrução do lúmen das artérias acima descritas por embolismos (microembolismos), no entanto, o embolismo de artérias de maior calibre (macroembolismos) também pode estar na origem a enfartes lacunares profundos (FISHER et al., 1965; Fisher et al. 1979). Na base do embolismo, a causa mais comum consiste na doença aterosclerótica (Bogousslavsky J et al., 2000), na qual um microateroma se torna estenosante ou oclusivo numa artéria penetrante profunda, resultando numa *lacuna*. Estudos recentes revelaram, através do uso da RM com imagem ponderada em difusão, que em alguns pacientes com enfartes lacunares clássicos, podem ser demonstrados múltiplos enfartes, o que sugere um mecanismo embólico (Gorsselink EL et al., 1984; Ay H et al., 1999). Na origem da lacuna podem estar outras causas patológicas, descritas por Fisher e seus colaboradores, como

arteriopatia local, nomeadamente *lipohialinose*, que consiste no depósito eosinofílico no tecido conectivo da parede dos vasos, levando ao enfarte lacunar. Postula-se que estas lesões são secundárias a uma auto-regulação cérebro-vascular deficiente, que ocorre com o envelhecimento e níveis altos de pressão arterial (Bogousslavsky J et al., 2000). Sintomas e sinais específicos ocorrem em diferentes síndromes lacunares. Os síndromes lacunares clássicos, descritos por Fisher nas décadas de 60 e 70 são a *hemiparésia motora pura* (provocada por um enfarte no ramo posterior da cápsula interna ou base pontina), *acidente vascular cerebral sensorial puro* (provocada por enfarte na parte ventral da ponte ou cápsula interna), *hemiparésia atáxica* (provocada por enfarte na parte ventral da ponte ou cápsula interna) e *disartria/mão inábil* (devido a enfarte na parte ventral da ponte ou no joelho da cápsula interna) (FISHER CM et al., 1965; Fisher CM et al., 1982; Fisher CM et al., 1991). A obtenção de imagens através da tomografia computadorizada por forma a avaliar pacientes com enfartes lacunares está descrita (Kohler J et al., 1988; Millikan C et al., 1990), contudo, a documentação de uma lesão pertinente é baixa, as lesões são difíceis de visualizar através desta técnica, dados os artefactos, nomeadamente do osso envolvente. Em contraste, a obtenção de imagens através da ressonância magnética permitem discriminar com maior sensibilidade lesões decorrentes de pequenos enfartes lacunares (Marie P. et al., 1991; Launay M et al., 1985).

Recentemente, novas técnicas de obtenção de imagem através de RM com base na ponderação da difusão, que “mede” o Coeficiente Aparente de Difusão (ADC) na isquémia aguda cerebral, possuem maior sensibilidade e especificidade para obter imagens de pequenas lesões isquémicas subcorticais, com uma sensibilidade de 95% (Chamorro A. et al., 1991). A RM ponderada em difusão mostra-se assim benéfica, já que a sua aplicação permite identificar zonas de risco (com perfusão menor, logo com risco de isquémia e enfarte), já que em estudos anteriores realizados em 62 pacientes com *status lacunar*, 16% possuíam regiões com intensidades de sinal anormais, sendo uma causa cardio-embólica identificada nestes (Gorsselink EL et al., 1984;86).

2.2. Técnicas de Difusão:

Como resultado da agitação térmica, as moléculas apresentam um movimento de translação arbitrário, conhecido como movimento *browniano*, ou de difusão molecular. A IRM é sensível à difusão molecular. Tais valores moleculares afectam tanto os valores de T1 como os valores de T2, no entanto a difusão só implica os movimentos de translação molecular, e não os de rotação ou vibração. Por outro lado, tanto T1 como T2 são afectados pelos valores do campo magnético, enquanto que a *difusão* é independente do valor do campo magnético. A IRM é uma técnica que permite a visualização e cálculo da difusão molecular “*in vivo*” directamente a partir dos movimentos moleculares de translação da água livre (Interventional MRI Vol 1,2001).

2.2.1. Difusão Livre

As moléculas de água livre estão em contínuo movimento aleatório, devido à agitação térmica. Sobre este movimento, as moléculas de água alteram a sua orientação e a sua posição de uma forma completamente arbitrária. Assim, este efeito conhecido como “*difusão livre*” implica que se colocássemos num ponto, uma grande concentração de moléculas, à medida que o tempo decorresse, estas iriam se dispersar de forma aleatória, tal como uma gota de tinta num copo de água.

Se for considerada uma população de moléculas agrupadas num determinado ponto, ao fim de um certo tempo “*t*”, as moléculas ter-se-ão expandido em redor deste ponto inicial, fazendo com que a concentração de moléculas neste ponto diminua, apresentando-se estas numa distribuição e variação da concentração simétricas do ponto inicial até aos pontos mais extremos (figura 1).

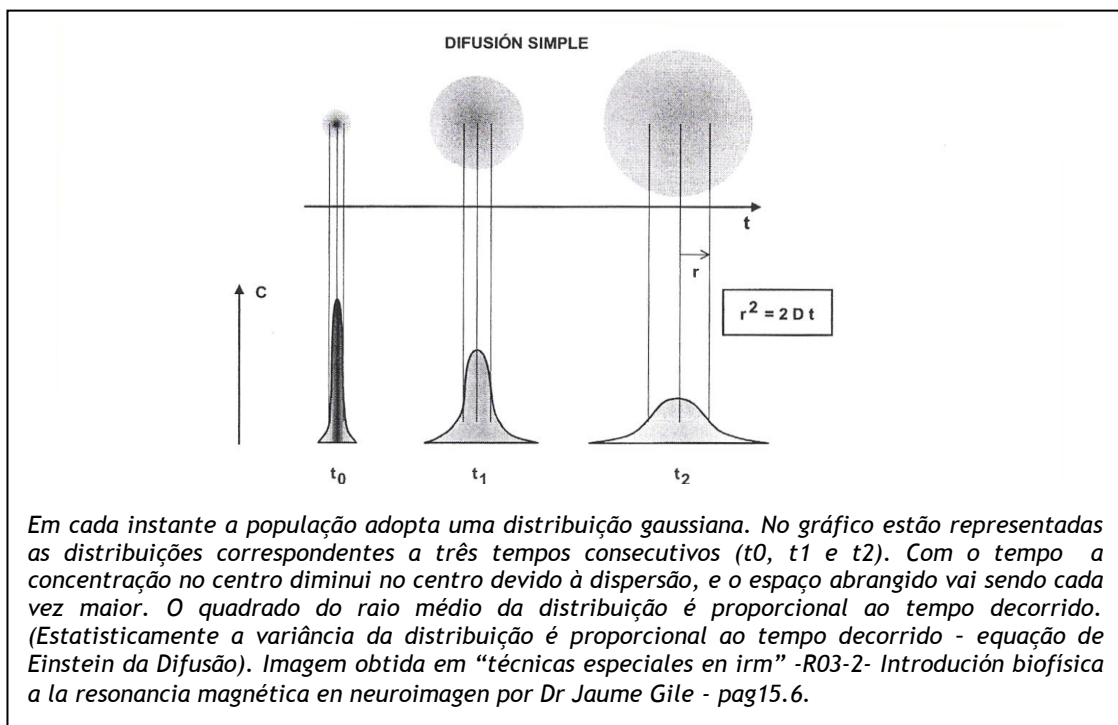


Figura 1: Esquema da variação da distribuição de uma população molecular com o tempo em difusão livre.

À medida que o tempo decorre, a distribuição vai-se expandindo, a concentração no ponto inicial é menor, e o espaço alcançado pela população de moléculas na sua difusão livre é cada vez maior. Decorrido o tempo “*t*”, desde que se tinham as moléculas agrupadas na posição inicial, o espaço alcançado pode quantificar-se mediante um raio médio da distribuição (*r*).

O cálculo de r vem determinado estatisticamente e cumpre a denominada lei básica da difusão em que:

$$“r^2=2.D.t” \text{ ou } “r^2=6.D.t”, \text{ se considerarmos a difusão nas 3 dimensões: } x, y \text{ e } z.$$

Onde D é um parâmetro que depende do meio no qual se dá a difusão das moléculas de água e recebe o nome de *coeficiente de difusão* e caracteriza a mobilidade das moléculas no meio considerado. Expressa-se em mm^2/s .

Estatisticamente calcula-se a o *coeficiente de difusão* (D), considerando uma população com um grande número de moléculas. Num determinado momento, a população encontrar-se-ia formando uma distribuição estatística *gaussiana* (figura 1). Esta equação, denominada por *equação básica da difusão livre*, demonstra que o deslocamento depende tão só da raiz quadrada do tempo decorrido (t). Tal é completamente distinto dos movimentos de velocidade constante, nos quais o deslocamento das moléculas é proporcional ao tempo. Por exemplo, se considerarmos o deslocamento de uma molécula livre de água em um meio com um *coeficiente de difusão* $D= 10^{-5} \text{ cm}^2/s$ (valor típico no tecido cerebral) juntamente com o deslocamento de uma molécula de água levada por um fluxo dentro de um capilar a uma velocidade de $1\text{mm}/s$, em 2 ms cada molécula mover-se-á $2 \mu\text{s}$ (micras). No entanto, para percorrer $20 \mu\text{s}$, a molécula de água no capilar demora 20 ms, por *difusão* a molécula demoraria 200 ms. O processo de difusão é pois razoavelmente eficaz para o movimento de moléculas em curtas distâncias, mas altamente ineficiente para o transporte em longas distâncias (Buxton R.B. et al., 1990; R.R. Edelman et al., 1990).

O sinal captado por RM é sensível a estes pequenos movimentos moleculares de água livre. Com efeito, se analisarmos o que ocorre depois de enviar um pulso de rádio-frequência (RF) sobre um *voxel* (elemento representativo de um valor numa grelha tridimensional no espaço), a desfasagem entre os *spins* até ser conseguida de novo uma orientação arbitrária dos átomos de hidrogénio (relaxamento protónico), é devido às diferenças de campos magnéticos percebidos pelos núcleos do *voxel*. As causas fundamentais que intervêm neste processo são:

- 1) Por um lado a agitação da molécula de água leva a uma mudança na orientação dos spins respectivos aos momentos magnéticos das partículas que a rodeiam (à molécula), o que implica interações spin-spin e em consequência um maior assincronismo no relaxamento protónico.
- 2) O movimento de translação da molécula de água livre implica que os *spins* nucleares se difundam até outras regiões onde se encontram com campos magnéticos distintos, o que dá origem a uma mudança na frequência do relaxamento.

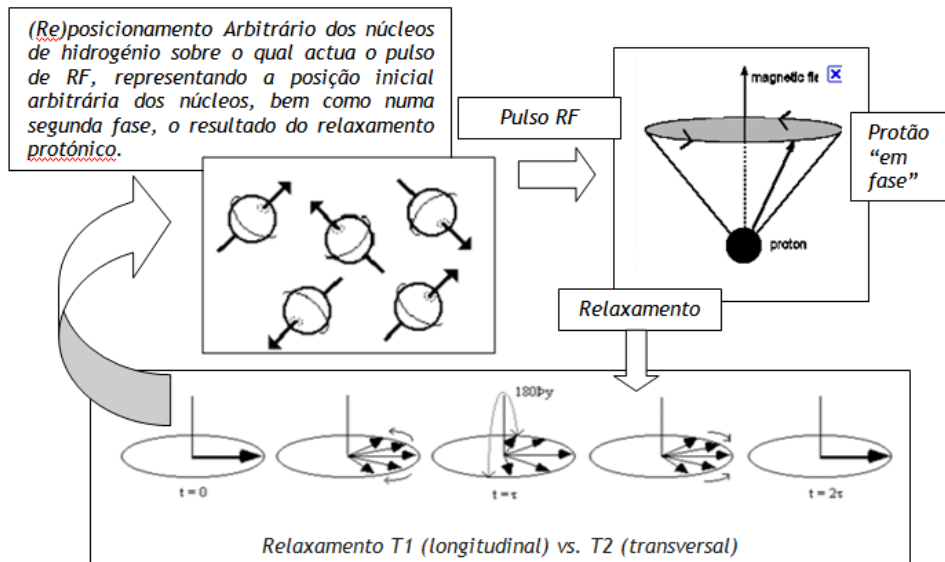


Figura 2: Esquema simplificado da Ressonância Magnética¹.

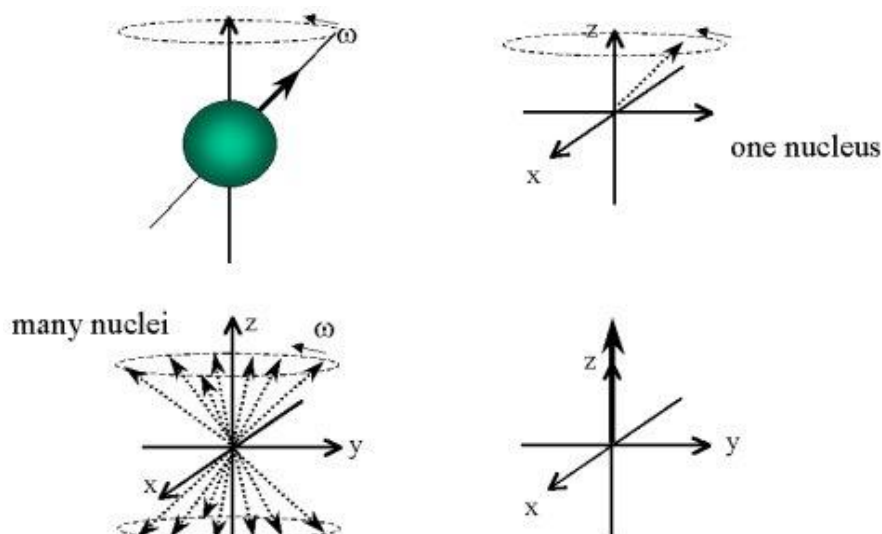


Figura 3: Demonstração de como um próton age quando submetido a um campo magnético.²

¹ Por forma a simplificar a compreensão do esquema, não formam parte dele imagens representativas do "alinhamento paralelo" e "anti-paralelo" dos prótões em fase. Quando um campo magnético é aplicado, os prótões distribuem-se em dois níveis de energia, sendo que um pequeno número de prótões se alinha paralelamente. O alinhamento anti-paralelo constitui o estado de maior energia, é constituído por um número menor de prótões, no entanto o relaxamento longitudinal destes (plano y) permite obter imagens em T1 enquanto que o relaxamento no plano transversal (x e y), permite obter imagens em T2.

Imagens disponíveis em: <http://www.physicscentral.com/explore/action/mri-1.cfm>;
http://www.floteco2.com/htm/Technical_Bulletins/TB-MRI_Compatibility_Regulator.html.

² Esta ilustração demonstra o spin dos prótões bem como o movimento de translação. Imagens disponíveis em: <http://wikis.lib.ncsu.edu/index.php/Image:Spin.jpg>.

Ambas as causas são devidas à agitação térmica molecular, por isso, ambas se repercutem em T2, no entanto podemos mediar a contribuição do movimento translacional de difusão de uma forma isolada, já que assim, depois do pulso, aplica-se um *gradiente* de uma forma isolada. As moléculas de água livre, que por exemplo tenham um deslocamento na direcção do gradiente, encontram-se com campos magnéticos muito distintos dos que existem antes de aplicar o gradiente, o que faz com que a desfasagem que se produz, seja maior e portanto existirá uma queda mais rápida do sinal quando se aplica este mesmo gradiente.

Com efeito, se aplicarmos sobre um *voxel*, uma sequencia clássica SE (spin-echo), obteremos um sinal ao qual chamaremos S(0). Se repetirmos a sequencia activando um gradiente em uma determinada direcção, os núcleos de hidrogénio movem-se nessa direcção e têm uma grande desfasagem e por isso, o sinal reconhecido (S), será menor. Os dois sinais estão relacionados por:

$$S = S(0) \cdot \text{EXP}(-b \cdot D)$$

Onde:

- *D* é o coeficiente de difusão que caracteriza a mobilidade das moléculas no meio;
- *b* é o chamado factor de difusão - que depende basicamente do núcleo de hidrogénio e da tecnologia dos gradientes de difusão usados.

Há que ter em conta que a presença de um gradiente magnético sobre um *voxel*, dá origem a uma queda de sinal devido ao facto de que entre os extremos do *voxel*, existem campos magnéticos distintos, e por tanto, haverá uma maior desfasagem e como consequência uma queda inerente do sinal.

Para poder obter um sinal que dependa unicamente da mobilidade do núcleo de hidrogénio, e que oblitere a influência de desfasagem do gradiente sobre os núcleos estáticos, pode-se recorrer a gradientes bipolares, já que a sua aplicação sobre a fase dos núcleos estacionários é nula. Portanto, a perda de sinal num *voxel*, depois de aplicar um gradiente bipolar será devido unicamente ao movimento dos núcleos de hidrogénio de água livre. (Callaghan PT et al., 1991; Cory DG et al., 1990)

Nisto baseia-se o método mais utilizado na clínica para obter imagens sensíveis à difusão.

A técnica de STEJSKAL e TANNER

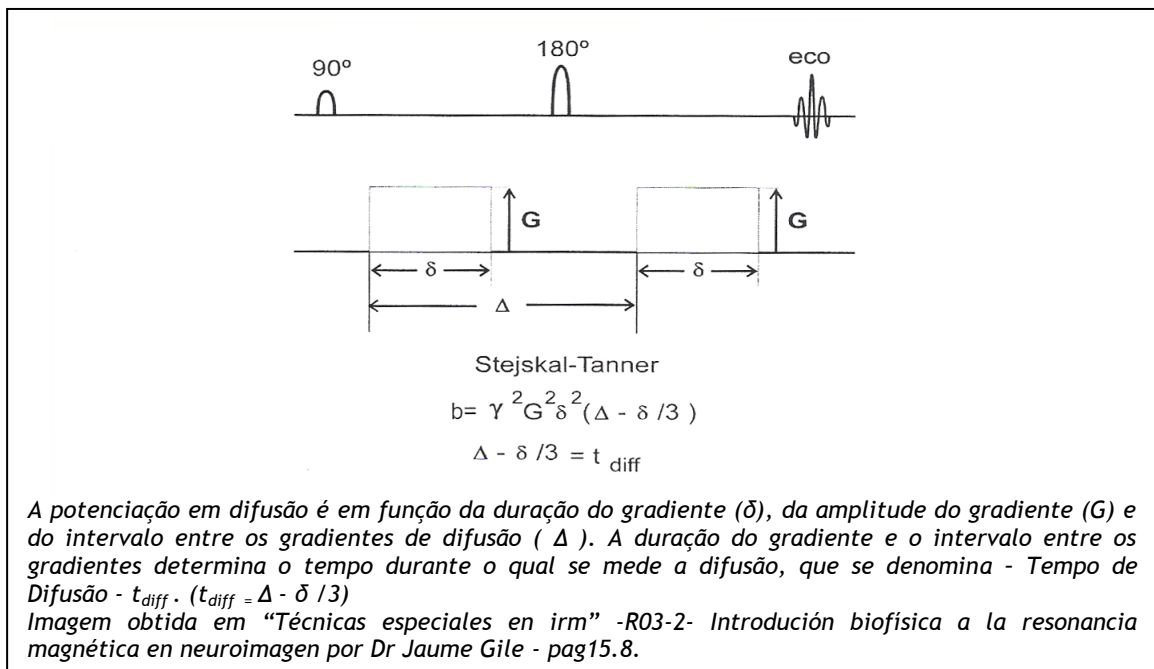


Figura 4: diagrama da sequência de STEJSKAL e TANNER para o cálculo da difusão.

Stejskal e Tanner publicaram em 1965 (Stejskal and Tanner J,1965), para o cálculo de imagens ponderadas em difusão (DWI), uma sequência baseada na SE, à qual se acrescentavam dois pulsos extra de gradiente (gradientes de difusão), de valor "G", os quais actuavam como um gradiente bipolar e portanto sem efeito sobre a fase dos núcleos estacionários. Estes dois pulsos de gradiente colocavam-se de forma simétrica, em volta do pulso de refasagem de 180° da sequência, separados por um intervalo de tempo "Δ". A duração dos pulsos de gradiente é regulável por um valor denominado "δ" (fig 4).

Na técnica de Stejskal e Tanner, o factor "b" da expressão:

$$S = S(0) \cdot \text{EXP}(-b \cdot D)$$

Vem definido por:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta / 3)$$

Onde:

G é o valor do gradiente

γ é a constante giromagnética

δ é a amplitude de pulso do gradiente

($\Delta - \delta / 3$) recebe o nome de tempo de difusão t_{diff}

Conhecendo b e obtendo os dois sinais S e $S(0)$, é possível calcular D (Coeficiente de difusão)

Há que ter presente que a atenuação depende do valor do gradiente G e de dois parâmetros de função de forma dos pulsos de gradiente, mas não depende do TE (tempo de excitação). Em consequência, a atenuação pode ser controlada por um parâmetro “ b ” (s/mm^2), que depende da amplitude e da forma dos pulsos de gradiente utilizados.

Há ainda que ter presente que:

- A sequência SE de base tem que ter um TE suficientemente longo por forma a poder intercalar os pulsos de gradiente, portanto a SE de excitação de base potenciar-se-á em T2. Em consequência, a intensidade do sinal resultante num voxel de tecido contendo protões móveis é igual ao sinal de uma imagem potenciada em T2, diminuída em um factor que depende do valor da difusão.
- Esta sequência é sensível à difusão unicamente na direcção em que se aplica o gradiente. Para obter uma ideia espacial do valor da difusão será necessário aplicar pelo menos três gradientes nas três direcções do espaço.
- O contraste na imagem final vem regulado pelo factor “ b ”. Quanto maior for o valor de b (s/mm^2), maior a potenciação da difusão. Neste estudo foram utilizados dois valores distintos de b (0 e 1000). Assim, b é a **potenciação da difusão** e TE é a **potenciação em T2**.

O valor de b pode aumentar-se:

- Aumentando o valor do gradiente G
- Aumentando a duração do gradiente δ
- Aumentando o intervalo entre os gradientes Δ

Estas últimas aumentam o TE, e portanto a potenciação em T2, facto que se denomina por *efeito residual T2 ou brilho T2 ou ainda “T2 shine through”* (Provenzale JM et al., 1999; Pamela W. et al., 2000)

Se o valor de b é pequeno, a sensibilidade aos movimentos de difusão é mínima e o contraste T2 domina.

Para eliminar a contaminação T2, torna-se necessário obter imagens calculadas com diferentes valores de b , preferivelmente com diferentes valores de amplitude de gradiente (G).

Para que a atenuação por difusão seja mensurável, o produto $b.D$ tem que ser na ordem da unidade. Como o valor típico de D no tecido cerebral é de $10^{-5}\text{cm}^2/\text{s}$ (ou $0,001\text{mm}^2/\text{s}$), b tem que ter um valor típico de 1000 s/mm^2 . Neste estudo aplicaram-se valores de b na ordem dos 0 e 1000 s/mm^2 .

2.2.2. ADC - Coeficiente aparente de difusão

A equação básica da difusão livre interpreta o movimento unicamente devido à variação da concentração (a um gradiente de concentração), que implica uma tendência geral de movimento de moléculas, dos sítios de maior concentração para os de menor (em um meio infinito).

Quando se aplica esta equação a meios biológicos a mesma não é praticável, já que o movimento da água livre esta restringida pela presença de barreiras naturais, como as membranas celulares, ou as longas cadeias proteicas.

Por outro lado, na IRM, o movimento molecular devido ao gradiente de concentração não pode diferenciar-se do movimento molecular devido a gradientes de pressão; pelo que em meios biológicos deve-se falar de **COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSÃO** do inglês **APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT: ADC** (Pamela W. et al., 2000).

Em consequência da atenuação de sinal em meios biológicos, deve-se expressar o ADC por:

$$S = S(0). \text{EXP} (-b.ADC)$$

Interessa estudar em particular a queda de sinal devido à difusão propriamente dita, da queda de sinal devido aos núcleos de hidrogénio da água livre, que se movem na rede de micro-capilares no volume estudado.

Com efeito, a rede vascular pode considerar-se como uma trama de vasos orientados aleatoriamente, nos quais circulam núcleos de hidrogénio em qualquer direcção, pelo que ao aplicar pulsos de gradiente, existirá uma queda de sinal devido à desfasagem nos núcleos de hidrogénio da rede capilar.

Não obstante, dado que os deslocamentos no sangue são muito maiores (habitualmente: 1 mm/s), que os que ocorrem na difusão, o sinal do sangue decresce muito mais rapidamente, que o sinal dos tecidos extra-vasculares. Portanto, com tempos de medida

adequados, o efeito da micro-circulação desaparecerá e a queda de sinal será devida unicamente aos processos de difusão extra-celulares.

Le Bihan (Le Bihan et al., 1995) desenvolveu a teoria do INTRAVOXEL INCOHERENT MOTIONS (IVIM), levando em consideração a queda de sinal devido a fenômenos de difusão e micro-circulação.

A micro-circulação pode traduz-se imagiologicamente (no voxel) como um movimento incoerente similar ao da difusão, ou como um movimento coerente, dependendo por um lado da geometria e condições da circulação e por outro dos parâmetros de aquisição.

Estas duas condições extremas definem-se como INTRAVOXEL INCOHERENT MOTION (IVIM) ou INTRAVOXEL COHERENT MOTION (IVCM).

Esta causa adicional de atenuação (devido à micro-circulação) que ocorre IVIM pode levar a uma sobre-estimação do coeficiente de difusão nas imagens ponderadas em difusão, quando não se tem suficientemente em conta a contribuição da componente não difusional.

A micro-circulação na rede capilar pode ser observada como um movimento incoerente à escala do voxel, surgindo então como um movimento arbitrário que se pode interpretar como uma pseudo-difusão. O factor D^* (*factor de pseudo-difusão*) experimentalmente comprova-se que é maior que D (em ordem de magnitude).

Segundo esta teoria, pode-se assumir que um *voxel* está formado por dois compartimentos: o formado pelo fluxo capilar e o estático, onde apenas se manifesta a difusão. O compartimento formado pela micro-circulação (fluxo capilar) contribui muito pouco para o volume do *voxel* (menos de 5% no cérebro). Tendo em conta estes dois factores presentes no *voxel* (fluxo capilar/micro-circulação e estático), pode demonstrar-se que o efeito da contribuição da micro-circulação perante a atenuação do sinal, manifesta-se apenas pelos valores de b baixos. No entanto, a partir de certos valores de b apenas se manifesta a difusão (pelo facto de D^* - *pseudo-difusão* - ser maior e a fracção que corresponde à micro-circulação ser pequena).

Por este motivo o ADC é um parâmetro que “mistura” difusão e perfusão, mas com valores de b altos, reflecte unicamente a influência da difusão.

2.2.3. Isotropia/Anisotropia da difusão

Tal como já foi referido, as possibilidades de movimento de água livre nos meios biológicos não é a mesma em todas as direcções. Como consequência não se pode descrever o fenómeno de difusão nos meios biológicos como sendo de *difusão livre*. Se se considerar que a difusão possa ocorrer com igual probabilidade em qualquer direcção, o fenómeno poder-se-á considerar com uma simples constante de difusão (ADC).

Este tipo de difusão é conhecido como “*difusão isotrópica*”. Nos meios biológicos as probabilidades de difusão dependem da direcção em que se medem. A esta variação nas possibilidades de difusão segundo a direcção denomina-se por “*difusão anisotrópica*”. Por exemplo, na substância branca, as moléculas de água livre têm maior facilidade em mover-se na direcção dos axónios, que perpendicularmente às bainhas mielínicas (Nomura Y et al., 1994; Wimberger DM et al., 1995).

O contraste de difusão medido numa direcção varia segundo o eixo de medida, até alterações na posição da cabeça, que equivalem a alterações nos eixos de medida, alteram o valor dos movimentos de difusão.

A anisotropia da difusão, implica que para que seja possível caracteriza-la/medi-la, não sirva apenas um valor escalar, como ocorreria na difusão isotrópica. Pelo contrário, é necessário um conjunto de valores que descrevam a dependência das direcções de media. Este conjunto de valores é conhecido por “*tensor de difusão*” ou “*tensor do ADC*”.

O tensor de difusão consiste num conjunto de nove valores que incorporam os índices da direcção da difusão x, y e z, relacionados com o sistema de referência em que se realizam as medidas que geralmente são eixos ortogonais do cilindro de gradientes da máquina. Cada um dos elementos individuais que constituem o tensor, dependem da orientação do “indivíduo” em torno dos eixos dos gradientes e da direcção do gradiente.

Se se activasse uma única direcção do gradiente, e este coincidisse com o eixo x de medida, obter-se-ia um valor que se denominaria ADC sobre o eixo x ou ADC_{xx} . Se se activassem dois gradientes em duas direcções perpendiculares, por exemplo, o eixo x e o eixo y, gerar-se-iam quatro valores: além do ADC_{xx} , ADC_{yy} que indicariam as repercussões sobre o eixo x e o eixo y. Se os gradientes actuassem de forma individualizada teriam que se considerar os valores ADC_{xy} e ADC_{yx} que indicariam a repercussão de um eixo de gradiente sobre o outro. Se se gerassem três gradientes, nas três direcções ortogonais do espaço x, y e z obter-se-ia um conjunto de nove valores.

Estes valores representam-se de forma matricial:

$$ADC = \begin{bmatrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{yx} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{zx} & ADC_{zy} & ADC_{zz} \end{bmatrix}$$

Os valores da diagonal do tensor $-ADC_{xx}$, ADC_{yy} , ADC_{zz} , descrevem a difusão como se de forma individualizada actuassem, por separado e independentemente dos gradientes x , y e z . Os elementos fora da diagonal expressam a inter-relação entre os eixos das suas índices.

Propriedades do Tensor de ADC

- As repercussões entre os eixos são equivalentes, pelo que existe simetria:
 - $D_{xy} = D_{yx}$; $D_{xz} = D_{zx}$ e $D_{yz} = D_{zy}$
- Em cada ponto do espaço existe um sistema de referência na qual o tensor de difusão tem valores não nulos unicamente na diagonal, ou seja $ADC_{ij} = 0$ se $i \neq j$. Os vectores que definem este sistema constituem os vectores do próprio tensor de difusão. Tomando como sistema de referência os vectores próprios, o tensor de difusão diagonaliza-se.
- O tensor de difusão permite a descrição completa das propriedades de difusão em um volume de tecido. O inconveniente é calcular os seus 6 valores imprescindíveis, que implica tempo. Portanto, seria benéfico obter uma quantidade que fosse independente da orientação. Tal é possível do chamado **índice do tensor**.
- O índice do tensor do ADC consiste no valor obtido a partir soma dos elementos da diagonal do tensor, que não varia na direcção, e portanto equivale à soma dos valores próprios. A partir do índice do tensor de difusão em cada voxel, podem obter-se imagens ADC médio (ADCaverage: ADC_{av}) que se calcula:
 - $ADC_{av} = 1/3(\text{índice ADC}) = 1/3 (ADC_{xx} + ADC_{yy} + ADC_{zz})$

2.3. Imagens Ponderadas em Difusão

A utilização de sequências sensíveis à difusão implica que também tenhamos sensibilidade a qualquer movimento. Alguns como o fluxo sanguíneo podem-se minimizar mediante o uso de sincronismos cardíacos. Há no entanto que considerar os artefactos devido aos movimentos macroscópicos. Os movimentos translacionais dos tecidos no sentido do gradiente implicam variações de fase que se repercutem sobre as linhas do espaço K , onde se digitaliza o sinal, e por isso se encontra justificada a presença de artefactos na imagem. Para os evitar, em parte, o mais conveniente é a utilização de sequências ultra rápidas, na qual todos os ecos sejam lidos depois de uma única excitação, já que o movimento macroscópico repercutir-se-á de igual forma em todas as linhas do espaço K . Por tal facto, recomenda-se a utilização de sequências tipo *Single Shot EPI* preparadas em difusão (Dr Jaume Gile et al.).

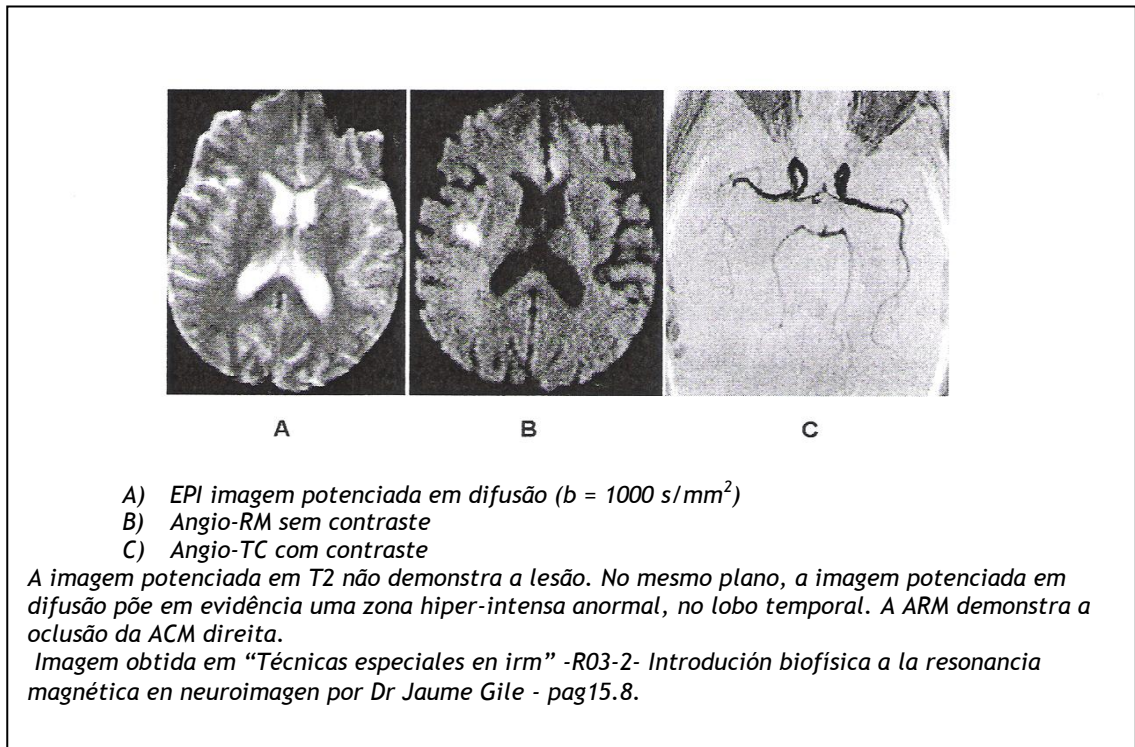
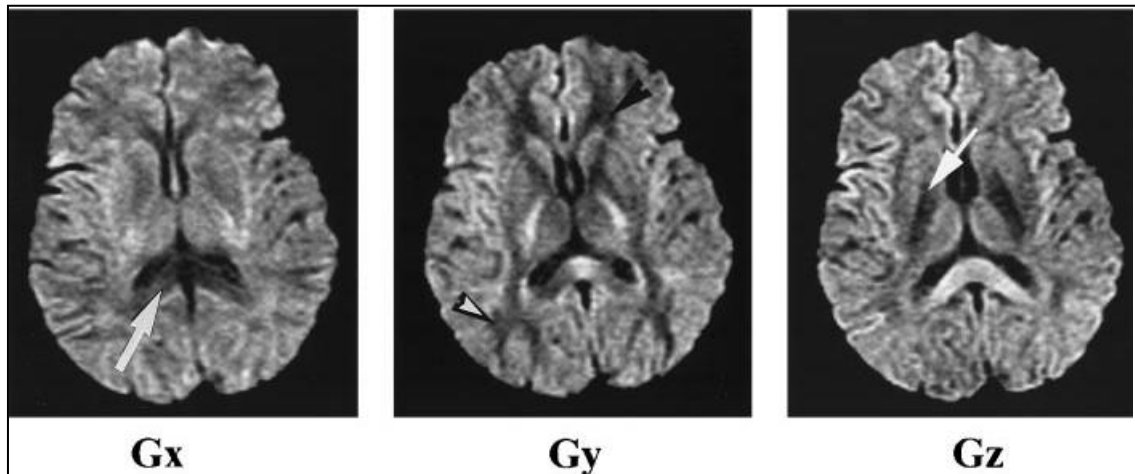


Figura 5: Imagem potenciada em T2



Imagens que demonstram a natureza anisotrópica do cérebro, obtidas por RM ponderada em difusão ($b = 1,000 \text{ sec/mm}^2$; gradiente efectivo, 14 mTm; tempo de repetição, 7,500 msec; tempo mínimo de eco; matriz, 128 x 128; campo de visão 200 x 200 mm; espessura da secção 6 mm com 1-mm "gap") com gradientes de difusão aplicados ao longo dos eixos x (Gx à esquerda), y (Gy ao meio) e z (Gz à direita), demonstrando a anisotropia. A intensidade do sinal decai quando os feixes de matéria branca se dispõem na mesma direcção do gradiente de difusão, já que os prótons de água se movem preferencialmente nesta direcção. De notar que no corpus callosum (seta na imagem esquerda) é hipointenso, quando o gradiente é aplicado na direcção x (da direita para a esquerda), a matéria branca frontal e posterior (pontas das setas) são hipointensas quando o gradiente é aplicado na direcção de y (anterior para posterior) e os tractos cortico-espinhais (seta na imagem direita) são hipointensos quando o gradiente é aplicado na direcção de z (superior para inferior).

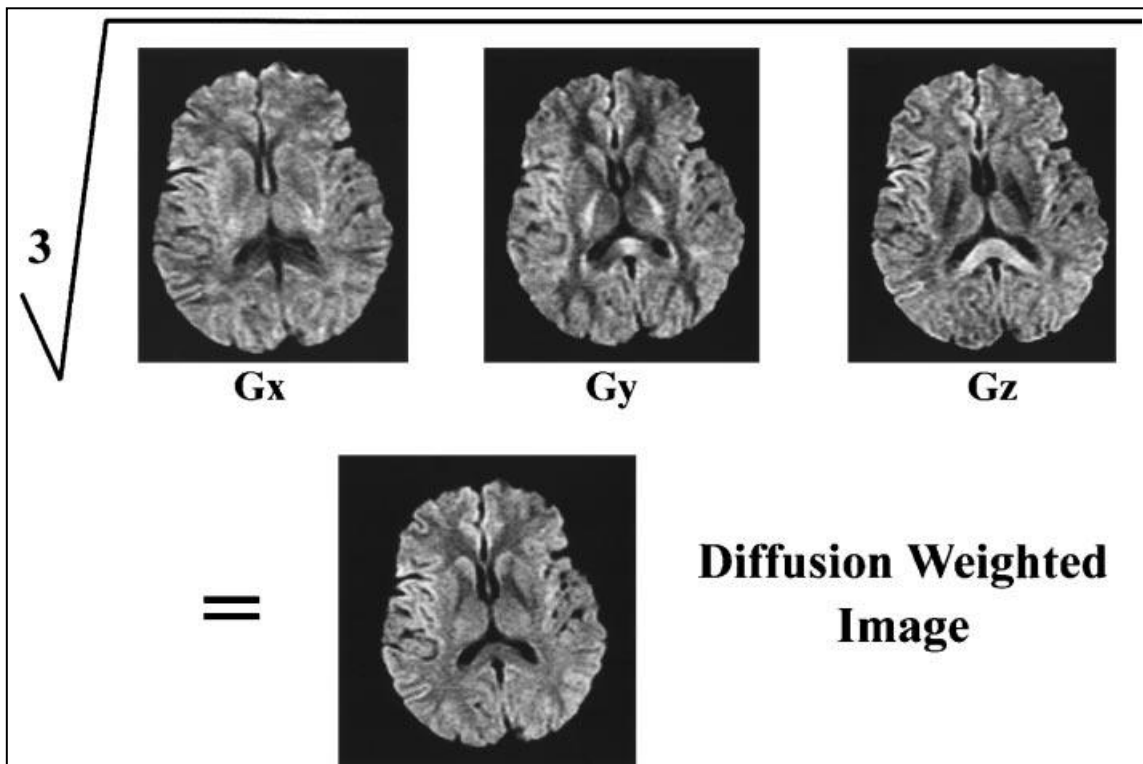
Imagem disponível no artigo - Pamela W. Schaefer, MD, P. Ellen Grant, MD and R. Gilberto Gonzalez, MD, PhD. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. November 2000 Radiology, 217, 331-345.

Figura 6: Natureza anisotrópica do cérebro

O primeiro tipo de imagem que podemos obter é a imagem potenciada em difusão sobre um eixo. Por exemplo o eixo z (crânio-caudal do paciente). Para obter tal efeito, é necessário activar o gradiente da técnica de Stejskal e Tanner, na direcção do eixo z. O sinal obtido de cada voxel, é o sinal obtido pela sequência T2 diminuída num factor que depende da difusão na direcção do gradiente z. Obtém-se assim uma imagem ponderada em difusão - *Diffusion Weighted Image: (DWI)*.

Podem-se obter as três DWI, activando os três gradientes nas três direcções do espaço com o mesmo valor de *b*. Obtém-se assim **(DWI)_x**, **(DWI)_y** e **(DWI)_z**. As imagens anisotrópicas mostram-se assim úteis para valorizar a integridade das vias mielínicas, por exemplo, nas patologias desmielinizantes. Na figura 6 demonstram-se as imagens anisotrópicas obtidas no mesmo plano tomográfico, activando os três gradientes ortogonais.

A imagem obtida, activando um determinado gradiente leva à informação relativa ao ADC, mas relacionada com a direcção (x, y ou z). Para obter uma imagem independente da orientação, e que esteja unicamente relacionada com o ADC, realiza-se em cada pixel o cálculo da média geométrica, ou média aritmética dos valores obtidos nas três imagens geradas com os três gradientes ortogonais.



Cálculo da intensidade do sinal numa imagem isotrópica obtida por RM ponderada em difusão ($b = 1,000 \text{ sec/mm}^2$; gradiente efectivo, 14 mTm ; tempo de repetição, $7,500 \text{ msec}$; tempo mínimo de eco; matriz, 128×128 ; campo de visão $200 \times 200 \text{ mm}$; espessura da secção 6 mm com 1-mm "gap"). A intensidade do sinal das 3 imagens transversas (Gx, Gy e Gz), cada uma com um gradiente de difusão aplicado nas 3 direcções ortogonais, são multiplicadas juntas. Nestas imagens o gradiente de difusão foi aplicado ao longo dos eixos: x, y e z. A intensidade do sinal da imagem isotrópica ponderada em difusão (no fundo) é essencialmente a raiz cúbica do produto da intensidade de sinal de cada uma. De notar que tanto o contraste T2 e taxa de difusão contribuem para a intensidade de sinal da imagem isotrópica ponderada em difusão.

Imagem disponível no artigo - Pamela W. Schaefer, MD, P. Ellen Grant, MD and R. Gilberto Gonzalez, MD, PhD. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. November 2000 Radiology, 217, 331-345.

Figura 7: Obtenção da imagem isotrópica

$$\text{Média geométrica em cada pixel} = \text{DWI} = \sqrt[3]{(\text{DWI})_x * (\text{DWI})_y * (\text{DWI})_z}$$

$$\text{Média aritmética em cada pixel} \text{DWI} = ((\text{DWI})_x + (\text{DWI})_y + (\text{DWI})_z) / 3$$

Estas imagens calculadas tomam o nome de *imagens isotrópicas de ADC* ou simplesmente, *imagens ponderadas em difusão (DWI)*.

As imagens isotrópicas do ADC, ao serem obtidas mediante a sequência SE com tempos de eco compridos, podem apresentar sobretudo para valores de b baixos, artefactos de contaminação por T2 residual (*T2 shine through*), (Pamela W. et al., 2000). Por forma a ultrapassar este inconveniente, recorre-se aos *mapas de ADC*.

Os mapas de ADC obtêm-se também por cálculo de pixel a pixel mediante duas imagens isotrópicas de ADC, obtidos com valores de b diferentes. Segundo a fórmula fundamental de difusão:

$$S = S(0). \text{EXP} (-b.ADC)$$

Sendo $S(0)$ o valor da sequência T2 sem a aplicação dos gradientes de difusão ($b = 0$).

Se se aplicar dois valores de b : b_1 e b_2 , obtêm-se dois valores:

$$S_1 = S(0). \text{EXP} (-b_1.ADC)$$

$$S_2 = S(0). \text{EXP} (-b_2.ADC)$$

A partir destas duas equações, pode-se calcular o valor de ADC em cada pixel.

$$S_1 / S_2 = \text{EXP} (b_2 - b_1) \text{ADC}$$

$$\text{ADC} = (\ln S_1 - \ln S_2) / (b_2 - b_1)$$

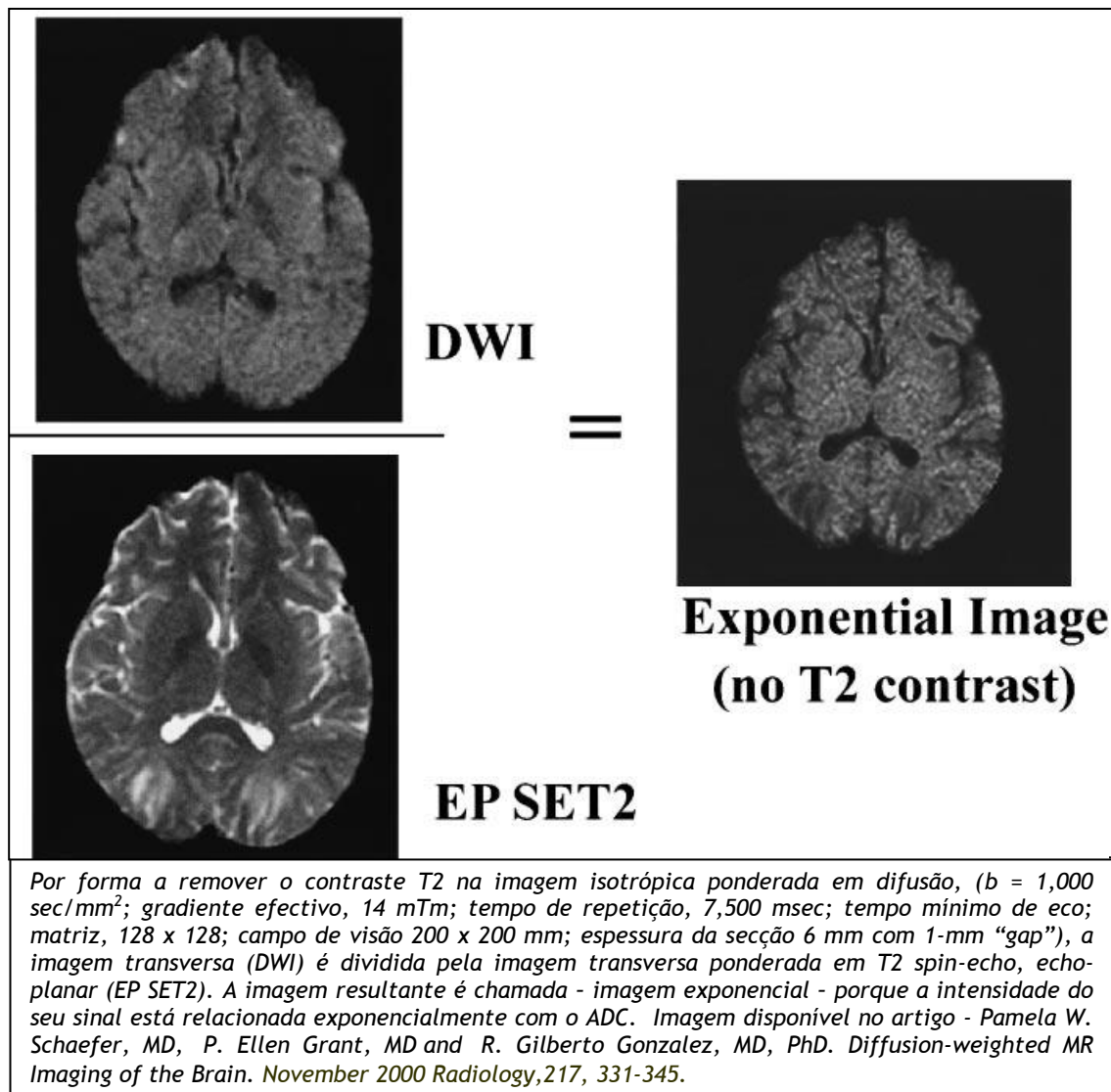


Figura 8: Remoção do contraste T2.

A imagem obtida mediante a representação em cada pixel do valor calculado de ADC denomina-se **MAPA DE ADC**. Os mapas de ADC calculam-se mediante duas imagens isotrópicas com dois valores de b . Uma das desvantagens do cálculo destas imagens é o processamento posterior, ainda que a vantagem consista no facto destas não serem mascaradas quer pelo “T1”, pelo “T2” ou direcção (Pamela W. et al., 2000).

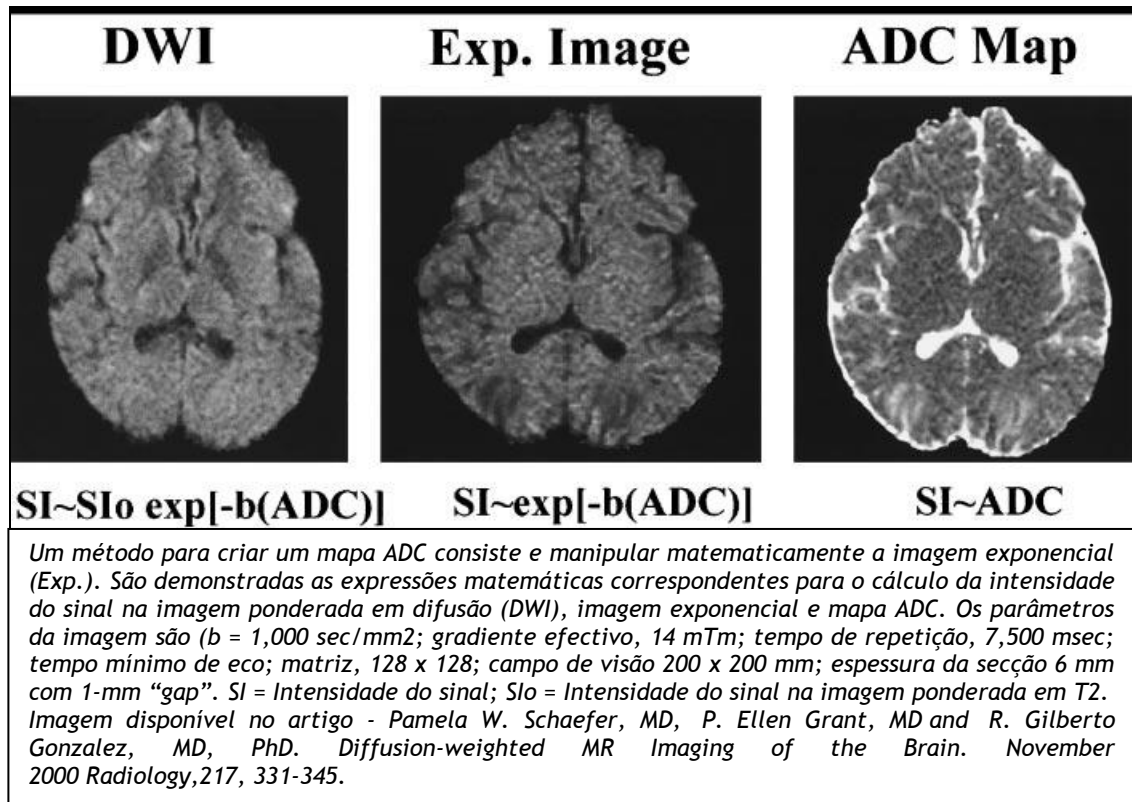


Figura 9: Criação de Mapa ADC

O cálculo dos valores ADC necessita de pelo menos dois valores de b . A dependência dos valores eleitos implica variação no cálculo do ADC do voxel. A maneira mais exacta de obter o valor do ADC num voxel seria recorrendo ao gráfico $\ln S$ (figura 10) em função de b , que se obtém mediante a aquisição de imagens isotrópicas com vários valores de b . Tal equivale portanto a adquirir amostragens em um domínio “ b ” potenciado em difusão. As medições quantitativas do ADC requerem em cada voxel duas medidas no domínio b .

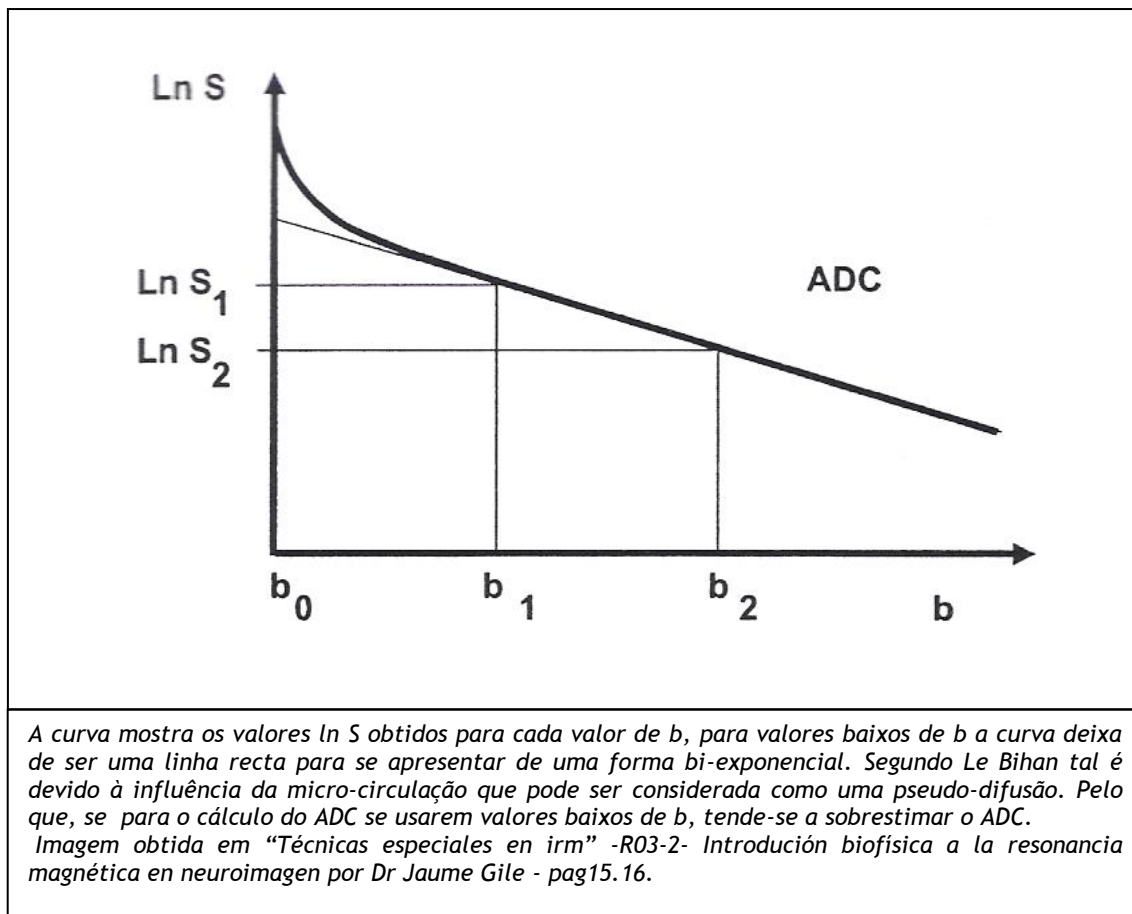


Figura 10: gráfico $\ln S$ em função de b

2.3.1. Aplicações clínicas da Difusão

As imagens ponderadas em difusão podem demonstrar trocas de sinal antes de serem detectadas em imagens T2. A detecção depende da obtenção (por exemplo do factor b) e da representação, ou seja, mediante imagens isotrópicas, ou mediante mapas ADC. A sensibilidade da difusão indica-se mediante o factor b . Um factor b baixo implica uma perda mínima de sinal, devido à difusão e a imagem assemelha-se a uma imagem potenciada em T2. Aumentando o valor de b (p. exemplo para 1000 s/mm^2) em áreas sem restrições no seu movimento de difusão, como no líquido céfalo-raquidiano, ocorre uma queda de sinal (Mark C. DeLano et al., 2000).

Após um AVC isquémico torna-se possível distinguir as seguintes fases representadas na figura 11:

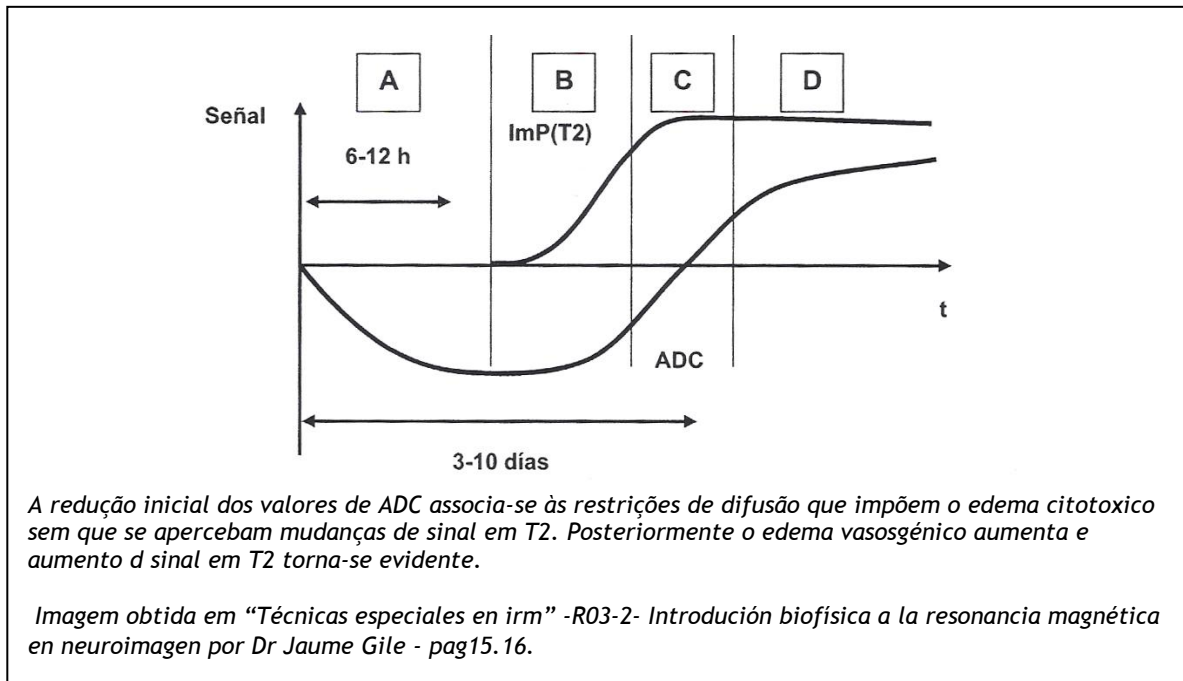


Figura 11: Esquema representativo da evolução com o tempo depois de um AVC agudo dos valores de ADC e do sinal em imagens ponderadas em T2.

- a) Fase aguda do edema citotóxico (zona proximal A)
- b) Fase sub-aguda - com duas zonas diferenciadas: zona intermédia B - com ADC baixo e T2 que vai aumentando à medida que a necrose celular aumenta e zona de pseudo-normalização - C -; com ADC normais e T2 elevados. O retorno a valores normais de ADC não significa um retorno à normalidade do tecido, mas sim a uma progressão no sentido de um enfarte.
- c) Fase crónica, corresponde à zona distal D, apresentando como características:
 - Em potenciação T2 ocorre aumento de sinal T2 devido à necrose, com maior espaço acelular e maior mobilidade de água livre.
 - Em DWI, demonstra-se uma zona hipo-intensa devido à maior difusão de água livre, embora se deva levar em conta a contaminação por T2.
 - No mapa ADC - obtêm-se valores mais elevados devido ao maior grau de difusão.

Dentro da área afectada, o compartimento tanto em valores como em tempo, pode ser heterogéneo, dependendo da área, demonstrando diferentes envolvimentos no processo patológico.

3. Objectivos da investigação

Apesar da aplicação (fundamental) da difusão ser neste momento importante para as neurociências, no AVC hiper-agudo, neste estudo o que se pretende é aplicar o ADC e a isotropia nas fases que o antecedem, bem como “medir” o cérebro através da RMq por forma a realizar uma sondagem bio-estrutural *in vivo* das suas componentes mais básicas, o axónio, a membrana mielínica e a água.

A partir dos resultados encontrados, pretende-se correlacionar o potencial risco de enfarte lacunar que se relaciona eventualmente com uma baixa perfusão em regiões como os centros semi-ovais, bem como o potencial risco cognitivo do idoso, através da medição dos parâmetros de carácter semiológico da substância branca do lobo frontal.

Neste trabalho investiga-se ainda o comportamento segundo os parâmetros da RMq, no envelhecimento, das regiões associadas à cognição do lobo frontal (nomeadamente as regiões orbito-frontal, fronto-calosa e fronto-polar), tentando-se encontrar uma relação entre as alterações na difusão e isotropia, com o potencial grau de edema ou gliose.

Para esta investigação foram comparadas populações jovens e idosas com RMs convencionais normais, com populações com status lacunar basal comprovado (por RM convencional). Toda a amostra foi estudada por RM ponderada em difusão e RM quantitativa.

4. Materiais e Métodos

4.1. Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, em que se procedeu à recolha de dados, sendo estes disponibilizados pelo Centro De Radiologia de Tomar (entre Maio de 2009 e Agosto de 2010) de Ressonâncias Magnéticas crânio-encefálicas e outras informações clínicas do processo (exemplo: presença de status lacunar basal, idade e sexo).

4.2. Amostra estudada

Estudaram-se 46 casos, variando a idade dos indivíduos entre os 28 e 82 anos, da região do Médio Tejo. Não foi considerado o sexo, excluindo em todos, lesões devido a neoplasmas, infecções intra-cranianas, lesões traumáticas e processos desmielinizantes).

A amostra foi escolhida aleatoriamente, que por sua vez foi dividida em 3 grupos, consoante a informação clínica fundamentada pela RM convencional.

- Grupo I - 21 indivíduos com menos de 60 anos (RM T1 e T2 consideradas normais);
- Grupo II - 10 indivíduos com mais de 60 anos (RM T1 e T2 consideradas normais);
- Grupo III - 15 com *status lacunar basal* (comprovado por RM convencional).

O grupo I serviu de grupo de controlo, já que possuía um número maior de indivíduos, tendo estes menos de 60 anos, com RM convencional considerada normal.

4.3. Técnicas de medição

Na RM utilizaram-se técnicas de aquisição de imagem convencionais (imagens ponderadas em T1, T2 e T2 spin-echo e *FLAIR*), e RM ponderada em difusão utilizando o ADC editado a $b0$ e $b1000$ e isotropia ($b1000$) (os coeficientes $<15\%$ foram considerados arbitrariamente significativos, os valores foram adquiridos em eco de spin "multishot", e os gradientes pulsados foram bipolares, em paralelo, com aplicação sucessiva em x, y e z; os dois gradientes tiveram igual intensidade, mas foram aplicados em direcções opostas por forma a obter desfasagem e de seguida, a refocagem dos protões em movimento; a optimização dos gradientes fez-se em $b = 0 \text{ s/mm}^2$ e $b = 1000 \text{ s/mm}^2$). A isotropia foi calculada através da raiz cúbica das anisotropias dos diferentes planos ortogonais - x, y e z -. O ADC utilizado, nunca anisotrópico, foi calculado a partir da isotropia através da fórmula $(ADC_{xx}+ADC_{yy}+ADC_{zz})/3$. O estudo focou-se em 4 regiões cerebrais específicas (substância branca do lobo frontal - região orbito-frontal, fronto-calosa e fronto-polar, o centro semi-oval, o esplénio caloso e o tálamo).

4.4. Análise dos dados

Foi utilizado o programa Excel e o programa de *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 19) para fazer uma análise estatística e descritiva dos dados e dos resultados, recorrendo ao cálculo da média do ADC e da isotropia nas diferentes regiões cerebrais.

Como referido anteriormente os principais objectivos deste estudo prendem-se com a necessidade de compreender ressonância magnética, com técnicas de difusão (e respectivos elementos quantitativos como a Isotropia e Coeficiente Aparente de Difusão) são úteis para relacionar o status lacunar basal com a suposta gliose subcortical frontal. Objectiva-se ainda verificar se os fundamentos técnicos e semiológicos contidos na ressonância magnética, permitem avaliar o risco micro-vascular, bem como correlacionar este com o potencial risco cognitivo do idoso.

Assim foram efectuados testes estatísticos que nos permitam inferir com uma certeza de 95% a existência destas relações.

Quando se pretende inferir sobre as diferenças dos parâmetros em análise, nomeadamente o ADC em b0 e em b1000, Isotropia e queda de sinal T2, nos grupos considerados optou-se por efectuar o teste de *Kruskal-Wallis*. Este teste não paramétrico testa a influência de uma dada variável (neste caso Grupos de idades) nos valores observados para a variável quantitativa. Assim temos como hipótese “H0”: a média da variável quantitativa não é alterada significativamente por diferentes valores da variável quantitativa, e hipótese “H1”: o valor da variável qualitativa influencia o valor médio da variável quantitativa. Neste sentido sempre que um valor de p seja inferior a 0,05 rejeita-se a hipótese “H0” com um nível de confiança de 95%.

Por outro lado quando se pretende verificar se existem diferenças significativas entre os valores médios dentro de cada grupo foi efectuado um teste *T-Student* para aferir se existem diferenças significativas entre as médias de idades dos três grupos (dois a dois) e um teste de *Levene* para assegurar a homogeneidade das variâncias. No entanto, antes de proceder à realização deste teste, é necessário garantir a normalidade da variáveis dentro de cada grupo uma vez que o numero de pacientes é inferior a 30. Com este objectivo então realizado um teste de *Kolmogorov-Smirnov* onde se aceita a hipótese “H0”: os dados seguem uma distribuição normal para um valor de p superior a 0,05.

Quando é desejável compreender a relação entre variáveis quantitativas calculou-se “ ρ de Pearson”. Este mede o grau da correlação (e a direcção dessa correlação - se positiva ou negativa) entre duas variáveis quantitativas.

Este coeficiente, normalmente representado por ρ assume apenas valores entre -1 e 1.

$\rho = 1$ Significa uma correlação perfeita positiva entre as duas variáveis.

$\rho = -1$ Significa uma correlação negativa perfeita entre as duas variáveis - Isto é, se uma aumenta, a outra sempre diminui.

$\rho = 0$ Significa que as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra. No entanto, pode existir uma dependência não linear. Assim, o resultado $\rho = 0$ deve ser investigado por outros meios.

5. Resultados

5.1. Caracterização genérica da amostra

A variável que prepondera este item é a idade, neste sentido foi esta a variável descrita em pormenor. Assim tem-se que a idade está compreendida entre os 28 e 82 anos sendo a média de 58,72 anos +/-15,41 (desvio padrão - DP) e mediana de 62 anos. Da análise dos percentis pode-se analisar a distribuição desta variável e pode-se concluir que 50% dos casos estão compreendidos entre os 28 e 62 anos e os restantes 50% entre os 62 e 82 anos.

Idade	
N	46
Média	58.72
Mediana	62.00
Moda	45
Desvio Padrão	15.41
Variância	237.5
Skewness	-0.27(0,35)
Kurtosis	-1.16(0,69)
Mínimo	28
Máximo	82
Percentis	
25	45.00
50	62.00
75	72.00

Tabela 1: Principais medidas estatísticas da variável Idade

A figura 12 apresenta a distribuição da variável Idade por frequência por idade.

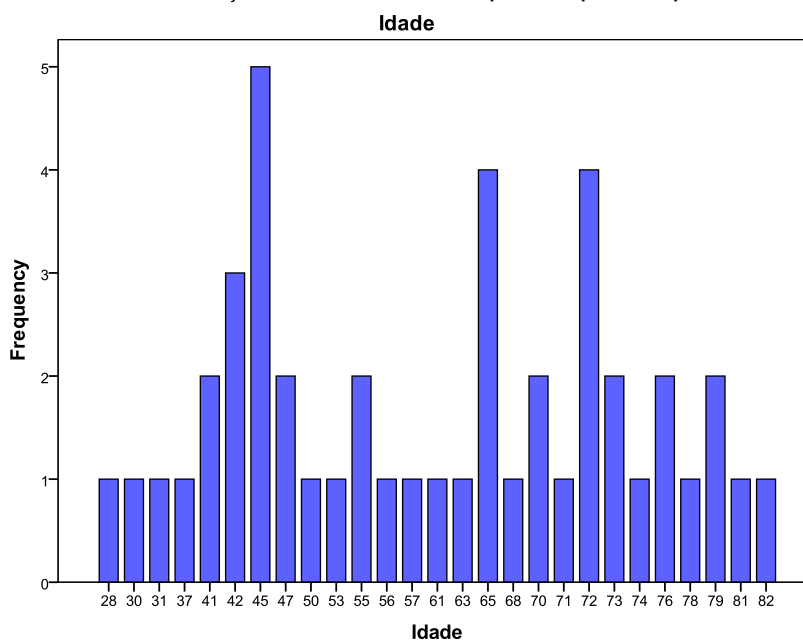


Figura 12: Distribuição da variável idade (em frequência)

Analisando a amostra pelos 3 grupos definidos anteriormente (*vide secção 4.2*), tem-se que 45.7% dos casos (n=21) casos pertencem ao grupo I, 21.7% (n=10) ao grupo II e 32.6% (n=15) ao grupo III.

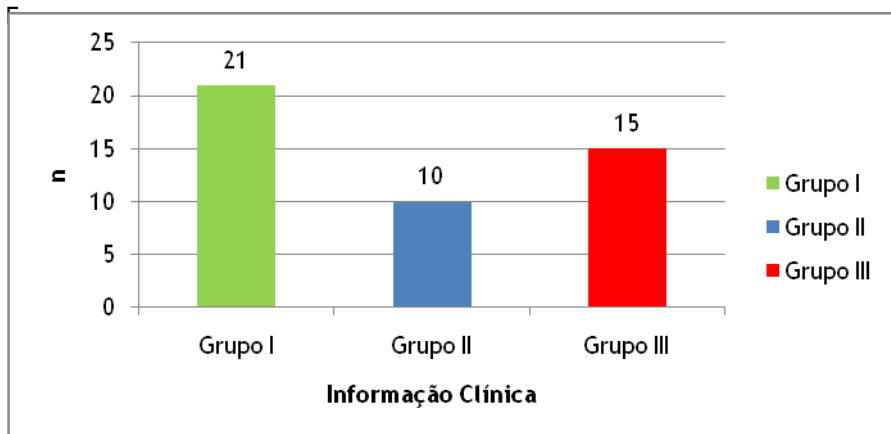


Figura 13: Distribuição dos indivíduos da amostra pelos três grupos segundo a I.C.

5.2. Relação da Informação Clínica com a Idade

Uma vez que o objectivo desta tese visa identificar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em análise interessa começar por concluir se existem diferenças significativas entre as idades que compreendem estes grupos.

Grupo I	Média		44,00
	IC 95%	Limite Inferior	40,37
		Limite Superior	47,63
	Mediana		45,00
	Variância		63,700
	Desvio Padrão		7,981
	Mínimo		28
	Máximo		57
Grupo II	Média		68,40
	IC 95%	Limite Inferior	65,09
		Limite Superior	71,71
	Mediana		67,50
	Variância		21,378
	Desvio Padrão		4,624
	Mínimo		63
	Máximo		78
Grupo III	Média		72,87
	IC 95%	Limite Inferior	68,86
		Limite Superior	76,87
	Mediana		73,00
	Variância		52,267

Desvio Padrão	7,230
Mínimo	55
Máximo	82

Tabela 2: Principais medidas estatísticas da variável Idade por grupos

De uma primeira análise parece existir uma tendência de aumento progressiva entre os grupos I e o grupo III, no entanto é necessário concluir estatisticamente esta tendência. Assim e uma vez que a amostra é composta por menos de 30 indivíduos ir-se-á realizar um teste *T-Student* para aferir se existem diferenças significativas entre as médias de idades dos três grupos (dois a dois) e um Teste de *Levene* para assegurar a homogeneidade das variâncias.

No entanto, antes de proceder à realização deste teste, é necessário garantir a normalidade da variável idade dentro de cada grupo. Foi então realizado um teste de *Kolmogorov-Smirnov* onde se conclui que para todos os grupos o valor de *p* é superior a 0,05, aceitando assim a hipótese de que a variável segue uma distribuição Normal para todos os grupos.

	N	21
Grupo I	Z	0,747
	Valor p	0,632
	N	10
Grupo II	Z	0,850
	Valor p	0,465
	N	15
Grupo III	Z	0,977
	Valor p	0,295

Tabela 3: Resultado do Teste à Normalidade da variável Idade (*Kolmogorov-Smirnov*)

Da análise das tabelas 4, 5 e 6 podemos concluir que o teste de *Levene* não é significativo (uma vez que é sempre superior a 0,05) o que assegura a homogeneidade das variâncias.

No que concerne ao teste *T-Student* pode-se concluir que o valor *p* é inferior a 0,05 para a comparação dos grupos I e II e grupos I e III existindo uma evidência estatística que as idades dos indivíduos entre estes grupos é significativamente diferente.

Grupo I e II		Teste <i>Levene</i> (igualdade das variâncias)	Teste <i>T Student</i> (igualdade das médias)		
		valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	valor <i>p</i>
Idade	Igualdade das Variâncias assumida	0,234	-8,931	29	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		-10,730	27,629	0,000

Tabela 4: Teste T-Student Grupos I e II

Grupo I e III		Teste <i>Levene</i> (igualdade das variâncias)	Teste <i>T Student</i> (igualdade das médias)		
		valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	valor <i>p</i>
Idade	Igualdade das Variâncias assumida	0,591	-11,117	34	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		-11,307	32,006	0,000

Tabela 5: Teste T-Student Grupos I e III

No entanto quando comparados os grupos II e III o mesmo não se pode concluir uma vez que p é superior a 0,05 não sendo possível afirmar que as idades dos doentes dos grupos I e III sejam significativamente diferentes.

Grupo II e III		Teste <i>Levene</i> (igualdade das variâncias)	Teste <i>T-Student</i> (igualdade das médias)		
		valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	valor <i>p</i>
Idade	Igualdade das Variâncias assumida	0,508	-1,726	23	0,098
	Igualdade das Variâncias não assumida		-1,884	22,988	0,072

Tabela 6: Teste *T-Student* Grupos II e III

Interessa agora compreender se existe uma relação entre a variável Grupo (informação clínica) e a Idade. Pode-se assim considerar a procura de uma correlação entre uma variável qualitativa (Grupo) e quantitativa (Idade).

Para avaliar da existência ou não de alguma relação entre as variáveis qualitativas e quantitativas optou-se por efectuar um teste de *Kruskal-Wallis*. Este teste não paramétrico, testa a influência de uma dada variável (factor) nos valores observados para a variável quantitativa, com hipótese “H0”: a média da variável quantitativa não é alterada significativamente por diferentes valores da variável quantitativa, e hipótese “H1”: o valor da variável qualitativa influencia o valor médio da variável quantitativa. Neste sentido sempre que um valor p seja inferior a 0,05 rejeita-se a hipótese “H0” com um nível de confiança de 95%.

Efectuando o teste conclui-se que o valor de qui-quadrado é de 34,47 (com dois graus de liberdade - GL) com um p inferior a 0,05.

Idade	
Qui-quadrado	34.427
GL	2
valor <i>p</i>	0.000

Tabela 7: Teste *Kruskal-Wallis* em relação à variável idade

Assim é então possível concluir que o grupo altera a média de idade, ou seja, a tendência de aumento progressiva entre os grupos I e o grupo III inicialmente observada é agora confirmada por este conjunto de testes, podendo então concluir que a idade aumenta com o grupo (ou seja os pacientes no grupo I são significativamente mais novos do que os do grupo II e III).

5.3. Correlação entre os grupos de informação clínica com os parâmetros quantitativos - ADC (médio b0 e b1000), Isotropia e quantificação da queda de T2 .

5.3.1. ADC (médio, b0 e b1000) nos grupos I, II e III, nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.

Interessa analisar a relação entre o ADC_{médio} editado em b0 e em b1000 para os diferentes grupos e nas diferentes regiões uma vez que este parâmetro permite avaliar o grau de difusão de água no cérebro do paciente, podendo assim fornecer informações acerca de regiões em risco de isquémia, nas populações idosas, ou ainda identificá-las com precisão

Observando os valores apresentados na Figura 14, média valores do ADC_{médio} em b0, parece existir uma tendência de aumento do valor do ADC_{médio} do grupo I para o grupo II e para o grupo III para todas as regiões consideradas.

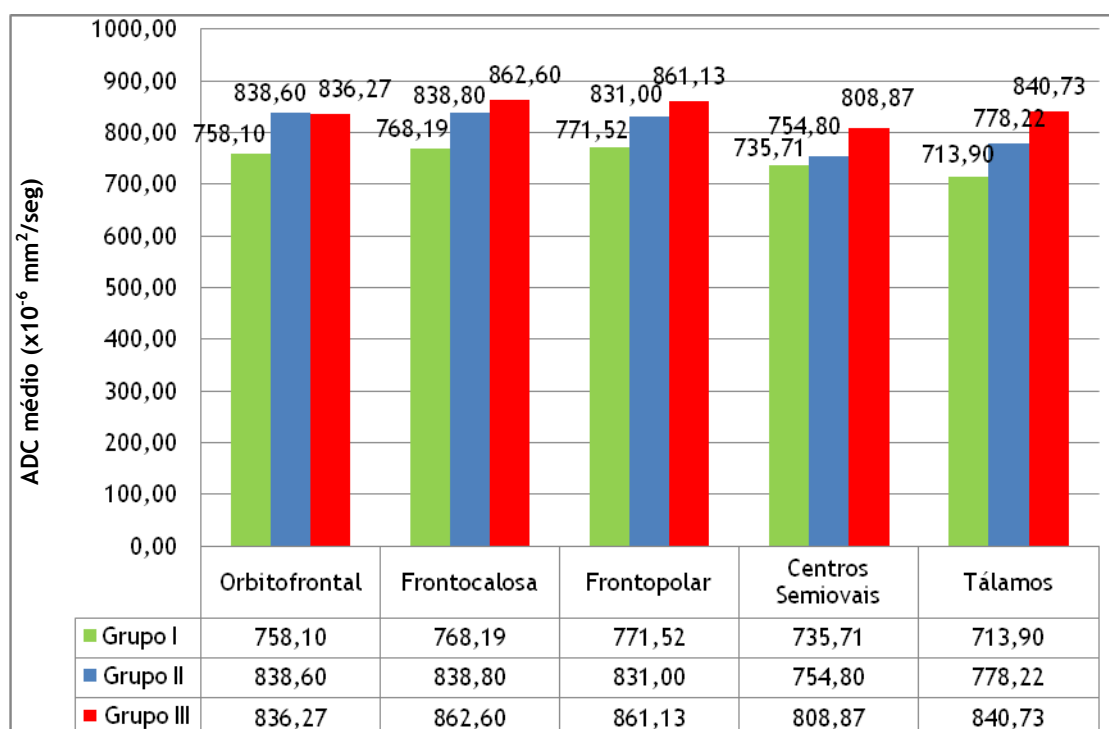


Figura 14: Histograma com a comparação da média do ADC_{médio} b0 nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.

Pelo contrário quando observados os valores apresentados na Figura 15 parece existir uma relação exactamente contrária, ou seja, um decréscimo dos valores da média do $ADC_{\text{médio}}$ em b1000 quando se passa do grupo I para o II e para o III, para todas as regiões consideradas.

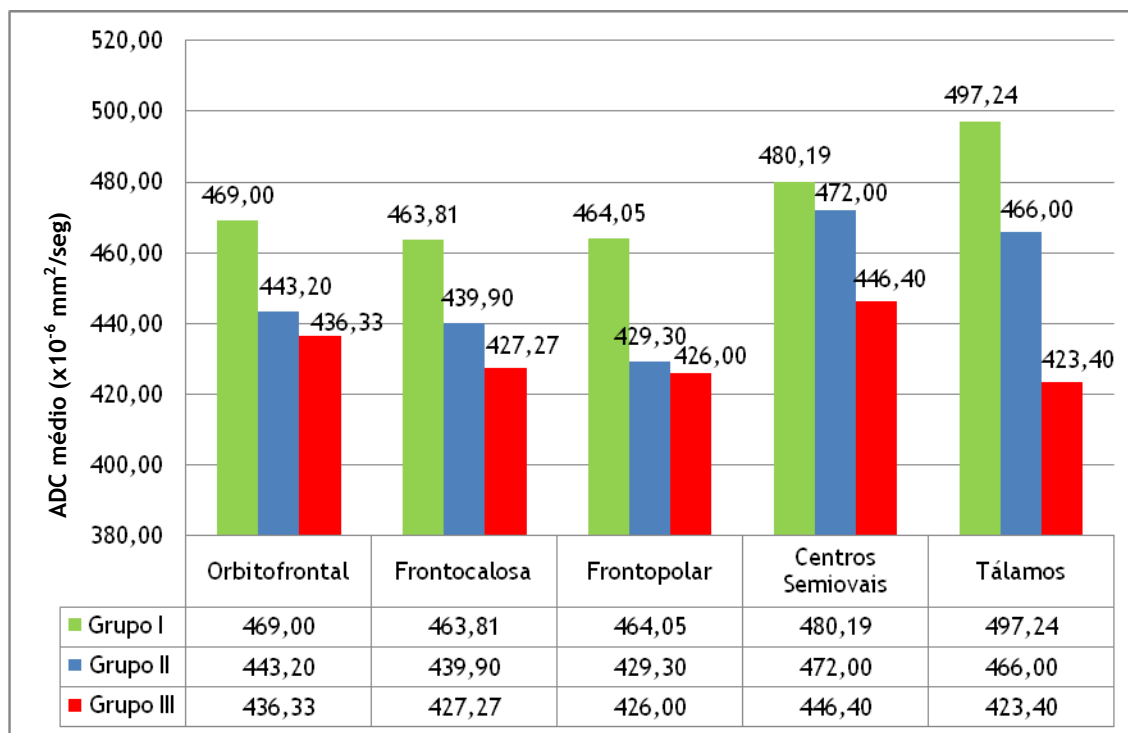


Figura 15: Histograma com a comparação da média do $ADC_{\text{médio}}$ b1000 nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T.

A tabela 8 apresenta as principais estatísticas para o $ADC_{\text{médio}}$ editado em b0 por região e por Grupo considerados. Daqui pode aferir-se que, por exemplo, para o grupo I existe um decréscimo dos valores de $ADC_{\text{médio}}$ em b0 mínimos e máximos quando avançamos da região Orbito-frontal para a Fronto-calosa e assim sucessivamente. Pode-se ainda concluir que o desvio padrão também diminui neste percurso ao contrário do que acontece com a Moda.

	OF	FC	FP	CSO	T	
Grupo I	Média b0	Média b0	Média b0	Média b0	Média b0	
N	21	21	21	21	21	
Média	758,10	768,19	771,52	735,71	741,10	
Mediana	749,00	768,00	775,00	734,00	733,00	
Moda	719	697	728	750	723,00	
Desvio Padrão	38,054	36,139	29,231	28,676	20,323	
Variância	1448,090	1306,062	854,462	822,314	413,29	
Mínimo	696	697	726	693	717,00	
Máximo	854	839	827	798	792,00	
Percentis	25	728,00	744,50	748,50	715,50	726,50
	50	749,00	768,00	775,00	734,00	733,00
	75	787,50	792,50	791,00	751,50	753,00

Grupo II	N	10	10	10	10	10	
	Média	838,60	838,80	831,00	754,80	783,40	
	Mediana	836,50	840,00	845,50	749,50	785,50	
	Moda	751	773	749	725	709,00	
	Desvio Padrão	67,003	50,281	38,445	26,549	43,257	
	Variância	4489,378	2528,178	1478,000	704,844	1871,156	
	Mínimo	751	773	749	725	709,00	
	Máximo	973	923	867	805	836,00	
	Percentis						
		25	782,00	789,50	810,75	728,25	748,50
		50	836,50	840,00	845,50	749,50	785,50
		75	876,00	872,75	859,50	776,75	824,75
Grupo III	N	15	15	15	15	15	
	Média	836,27	862,60	861,13	808,87	840,73	
	Mediana	828,00	874,00	865,00	795,00	830,00	
	Moda	862	798	746	772	745,00	
	Desvio Padrão	58,302	42,485	65,879	42,037	66,187	
	Variância	3399,067	1804,971	4339,981	1767,124	4380,781	
	Mínimo	773	798	746	757	745	
	Máximo	939	949	1013	882	943	
	Percentis						
		25	783,00	822,00	815,00	775,00	793,00
		50	828,00	874,00	865,00	795,00	830,00
		75	868,00	891,00	894,00	840,00	908,00

Tabela 8: Principais medidas estatísticas com a comparação $ADC_{\text{médio}}$ b0 nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T

		OF	FC	FP	CSO	T	
		Média b1000	Média b1000	Média b1000	Média b1000	Média b1000	
Grupo I	N	21	21	21	21	21	
	Média	181,48	463,81	464,05	480,19	470,05	
	Mediana	188,00	464,00	461,00	480,00	479,00	
	Moda	199	446	450	471	479	
	Desvio Padrão	39,774	12,258	12,584	13,273	59,704	
	Variância	1581,962	150,262	158,348	176,162	3564,548	
	Mínimo	108	445	443	444	221,00	
	Máximo	296	483	485	501	551	
	Percentis						
		25	164,50	453,50	453,00	472,00	473,50
		50	188,00	464,00	461,00	480,00	479,00
		75	200,00	475,50	475,50	490,00	486,50
Grupo II	N	10	10	10	10	10	
	Média	156,00	439,90	429,30	472,00	463,20	
	Mediana	154,00	432,00	435,50	470,50	466,00	
	Moda	108	408	340	469	438	
	Desvio Padrão	30,847	20,014	34,513	12,605	18,925	

Variância		951,556	400,544	1191,122	158,889	358,178
Mínimo		108	408	340	452	438,00
Máximo		202	469	473	488	494,00
Percentis	25	131,75	427,00	425,50	465,00	441,250
	50	154,00	432,00	435,50	470,50	466,00
	75	186,00	459,00	444,00	485,25	476,50
Grupo III	N	15	15	15	15	15
	Média	164,67	427,27	426,00	446,40	423,40
	Mediana	171,00	425,00	431,00	446,00	444,00
	Moda	137	411	351	451	218
	Desvio Padrão	20,328	24,037	28,653	17,864	64,169
	Variância	413,238	577,781	821,000	319,114	4117,686
	Mínimo	137	367	351	416	218
	Máximo	194	460	469	478	485
Percentis	25	141,00	411,00	413,00	430,00	400,00
	50	171,00	425,00	431,00	446,00	444,00
	75	181,00	447,00	445,00	462,00	457,00

Tabela 9: Principais medidas estatísticas com a comparação $ADC_{\text{médio}}$ b1000 nos 3 grupos e nas regiões OF, FC, FP, CSO e T

Interessa então analisar se existem diferenças significativas dos valores do $ADC_{\text{médio}}$ b0 e do $ADC_{\text{médio}}$ b1000 para cada um dos grupos e por região considerada. Por outro lado é interessante compreender se existe uma correlação significativa entre o $ADC_{\text{médio}}$ b0 e b1000 uma vez se verifica um padrão inverso.

Assim para o primeiro objectivo ir-se-á proceder ao teste de *Kruskal-Wallis* para verificar se a variável qualitativa (factor) grupo ou região influenciam, o valor da variável quantitativa, $ADC_{\text{médio}}$ b0 e $ADC_{\text{médio}}$ b1000.

	OF	FC	FP	CSO	T
ADC médio b0					
Qui-quadrado	18,698	25,181	22,143	23,170	23,483
GL	2	2	2	2	2
Valor <i>p</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ADC médio b1000					
Qui-quadrado	6,083	21,787	24,681	23,898	18,296
GL	2	2	2	2	2
Valor <i>p</i>	0,048	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabela 10: Resultados do Teste *Kruskal-Wallis* para as regiões OF, FC, FP, CSO e T

Da análise da tabela 10 é possível concluir que os valores médios do $ADC_{\text{médio}}$ em b0 e em b1000 nas diferentes regiões, são estatisticamente diferentes entre os grupos, ou seja é possível concluir com uma certeza de 95% que o aumento verificado para b0 em função do grupo e a diminuição em b1000 em função do grupo, é significativo.

Relativamente à correlação existente entre a média do $ADC_{\text{médio}}$ b0 e b1000 para as regiões por grupo considerado, como se pode verificar através dos gráficos de linhas presentes na figura 16, e como concluído anteriormente existe uma inversão do $ADC_{\text{médio}}$ quando editado em b0 (esquerda na figura) e em b1000 (direita na figura).

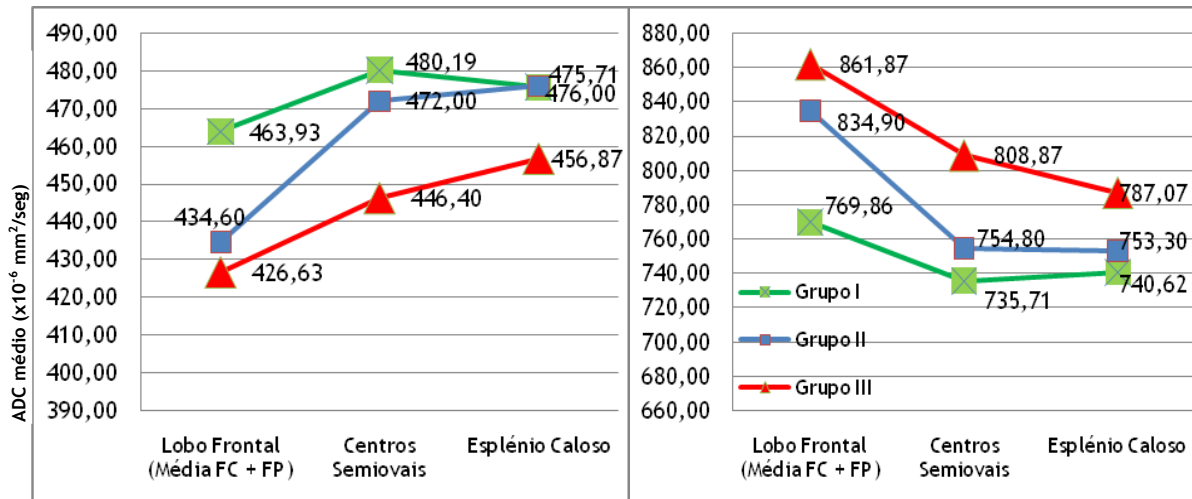


Figura 16: Gráficos de linhas com o $ADC_{\text{médio}}$ b0 à esquerda e $ADC_{\text{médio}}$ b1000 à direita, medido nos 3 grupos e nas diferentes regiões: Substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E. Caloso.

Como se pode observar na tabela seguinte as correlações encontradas entre as médias do $ADC_{\text{médio}}$ em b0 e o $ADC_{\text{médio}}$ em b1000 para o grupo I são elevadas, nomeadamente no que concerne às relações existentes ente a média a b1000 na região fronto-calosa e todas as médias em b0 para as diferentes regiões. Estas correlações são negativas, o que significa que quanto maior é a média do $ADC_{\text{médio}}$ em b0 menor é a média do $ADC_{\text{médio}}$ em b1000. Por exemplo, quando analisada a correlação entre o média em b1000 na região fronto-calosa com a média em b0 da região fronto-polar, temos um valor de -0,839 o que significa que quando a média em b0 da região fronto-polar aumenta uma unidade, a média da região fronto-calosa diminui 0,839.

			Média b0	Média b0	Média b0	Média b0	Média b0
			OF	FC	FP	CSO	T
Grupo I	Média b1000	Correlação	-0,283	-0,009	-0,236	-0,213	0,122
		<i>Pearson</i>					
	OF	Valor <i>p</i>	0,214	0,969	0,304	0,354	0,598
		N	21	21	21	21	21
Média b1000	FC	Correlação	-0,577	-0,785	-0,839	-0,656	-0,337
		<i>Pearson</i>					
	FC	Valor <i>p</i>	0,006	0,000	0,000	0,001	0,135
		N	21	21	21	21	21
Média b1000	FP	Correlação	-0,423	-0,553	-0,717	-0,314	-0,206
		<i>Pearson</i>					
	FP	Valor <i>p</i>	0,056	0,009	0,000	0,166	0,370

		N	21	21	21	21	21
Média b1000 CSO	Correlação		-0,771	-0,571	-0,651	-0,672	-0,419
	<i>Pearson</i>						
	Valor <i>p</i>		0,000	0,007	0,001	0,001	0,058
Média b1000 T	Correlação		-0,101	0,068	-0,090	-0,031	-0,524
	<i>Pearson</i>						
	Valor <i>p</i>		0,664	0,769	0,697	0,893	0,015
		N	21	21	21	21	21

Tabela 11: Correlação de *Pearson* dos $ADC_{médio}$ a b0 e b1000 para o grupo I e regiões OF, FC, FP, CSO e T

No que concerne ao grupo II temos igualmente correlações estatisticamente significativas e negativas entre as médias do $ADC_{médio}$ em b1000 e em b0 para a maior parte das regiões. De salientar que não existem correlações significativas entre a média do $ADC_{médio}$ a b1000 da região fronto-polar e as médias $ADC_{médio}$ em b0 para todas as regiões.

			Média b0	Média b0	Média b0	Média b0	Média b0
			OF	FC	FP	CSO	T
Grupo II b1000 OF	Média	Correlação	-0,768	-0,645	-0,407	-0,445	-0,178
		<i>Pearson</i>					
		Valor <i>p</i>	0,010	0,044	0,243	0,197	0,623
b1000 FC	Média	Correlação	-0,586	-0,820	-0,882	-0,630	-0,249
		<i>Pearson</i>					
		Valor <i>p</i>	0,075	0,004	0,001	0,051	0,488
b1000 FP	Média	Correlação	-0,177	-0,485	-0,625	-0,566	0,101
		<i>Pearson</i>					
		Valor <i>p</i>	0,625	0,156	0,054	0,088	0,781
b1000 CSO	Média	Correlação	-0,299	-0,564	-0,692	-0,633	0,238
		<i>Pearson</i>					
		Valor <i>p</i>	0,402	0,089	0,027	0,050	0,507
b1000 T	Média	Correlação	0,143	0,172	-0,011	0,330	-0,724
		<i>Pearson</i>					
		Valor <i>p</i>	0,693	0,634	0,977	0,352	0,018
			N	10	10	10	10

Tabela 12: Correlação de *Pearson* para os $ADC_{médios}$ a b0 e b1000 para o grupo II e regiões OF, FC, FP, CSO e T

Relativamente ao grupo III encontram-se correlações ainda mais fortes, chegando a obter valores de -0,928 (relação quase perfeitamente inversa) entre o valor médio do $ADC_{médio}$ em b1000 da região fronto-polar e a média do $ADC_{médio}$ em b0 da mesma região.

		Média b0	Média b0	Média b0	Média b0	Média b0	
		OF	FC	FP	CSO	T	
Grupo III	Média b1000	Correlação	0,140	0,304	0,309	0,321	0,451
		<i>Pearson</i>					
	OF	Valor <i>p</i>	0,620	0,271	0,262	0,244	0,091
		N	15	15	15	15	15
	Média b1000	Correlação	-0,601	-0,887	-0,844	-0,818	-0,352
		<i>Pearson</i>					
	FC	Valor <i>p</i>	0,018	0,000	0,000	0,000	0,199
		N	15	15	15	15	15
	Média b1000	Correlação	-0,775	-0,907	-0,928	-0,709	-0,395
		<i>de Pearson</i>					
	FP	Valor <i>p</i>	0,001	0,000	0,000	0,003	0,145
		N	15	15	15	15	15
	Média b1000	Correlação	-0,765	-0,724	-0,882	-0,808	-0,553
		<i>de Pearson</i>					
	CSO	Valor <i>p</i>	0,001	0,002	0,000	0,000	0,033
		N	15	15	15	15	15
	Média b1000	Correlação	-0,515	-0,673	-0,710	-0,637	-0,537
		<i>de Pearson</i>					
T	Valor <i>p</i>	0,050	0,006	0,003	0,011	0,039	
	N	15	15	15	15	15	

Tabela 13: Correlação de Pearson para os ADCmédio a b0 e a b1000 para o grupo III e regiões OF, FC, FP, CSO e T

5.3.2. Correlação entre os valores da Isotropia nas regiões da substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E.Caloso.

Para este item interessa analisar a Isotropia entre grupos uma vez que se acredita que este parâmetro semiológico de carácter quantitativo, reflecte, segundo os seus valores, o grau de perfusão para uma determinada região cerebral.

Pela análise da figura abaixo apresentada, é esboçada a diferença de isotropia entre os três grupos em particular no lobo frontal e no esplénio caloso. Neste sentido a baixa isotropia do esplénio caloso pode servir de marcador em relação ao normal, na população abaixo dos 60, mas não entre os idosos e o status lacunar basal.

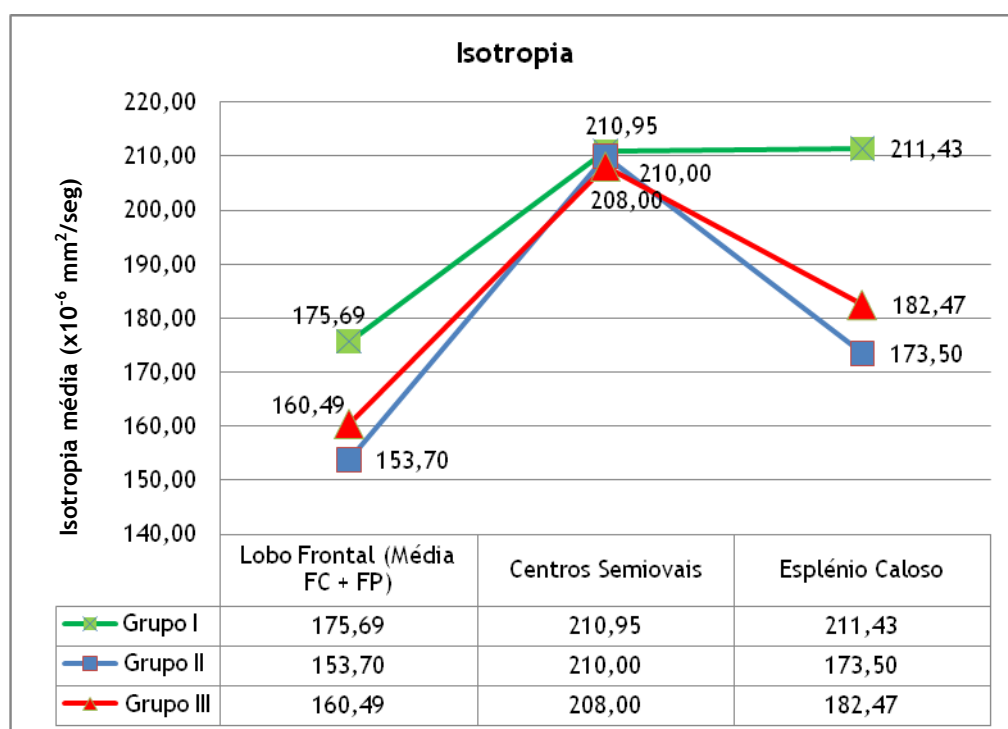


Figura 17: Gráfico de linhas com a Isotropia medida nos 3 grupos e nas diferentes regiões: Substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E. Caloso.

A tabela abaixo apresenta as principais medidas estatísticas para o valor da isotropia por grupo. Pode-se observar um aumento da média do valor da isotropia.

		Média isotropia FC	Média isotropia FP	Média isotropia CSO	Média isotropia E. Caloso
Grupo I	N	21	21	21	21
	Média	252,95	179,38	210,952	211,43
	Mediana	188,00	191,00	229,000	217,00
	Moda	191	216	235,0	251
	Desvio Padrão	371,376	38,975	42,0838	42,388

	Variância	137920,048	1519,048	1771,048	1796,757
	Mínimo	89	97	122,0	115
	Máximo	1867	229	266,0	267
	Percentis	25	153,00	179,500	191,00
		50	188,00	229,000	217,00
		75	195,50	238,000	251,00
Grupo II	N	10	10	10	10
	Média	148,10	159,30	185,700	173,50
	Mediana	144,50	153,50	190,000	170,50
	Moda	176	107	120,0	110
	Desvio Padrão	26,109	34,468	34,8459	41,897
	Variância	681,656	1188,011	1214,233	1755,389
	Mínimo	104	107	120,0	110
	Máximo	179	229	226,0	237
	Percentis	25	128,25	161,250	141,00
		50	144,50	190,000	170,50
		75	176,00	217,000	210,00
Grupo III	N	15	15	15	15
	Média	159,87	161,11	201,133	182,47
	Mediana	155,00	173,00	203,000	188,00
	Moda	147	185	147,0	124
	Desvio Padrão	20,739	46,592	24,5731	27,596
	Variância	430,124	2170,856	603,838	761,552
	Mínimo	123	16	147,0	124
	Máximo	199	218	246,0	223
	Percentis	25	147	189,0	159
		50	155,00	203,000	188,00
		75	177,00	219,000	208,00

Tabela 14: principais medidas estatísticas para o valor da isotropia por grupo e e regiões OF, FC, FP, CSO e T

De seguida, ir-se-á realizar um teste *T-Student* para aferir se existem diferenças significativas entre as médias de idades dos três grupos (dois a dois) e um teste de *Levene* para assegurar a homogeneidade das variâncias uma vez que a amostra é composta por menos de 30 indivíduos.

Para garantir a normalidade dos dados foi realizado um teste de *Kolmogorov-Smirnov* onde se conclui que para todos os grupos o valor de p é superior a 0,05, aceitando assim a hipótese de que a variável segue uma distribuição normal para todos os grupos por região considerada.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III
Média Isotropia	N	21	10	15
FC	Z	2.269	0.630	0.488

	Valor <i>p</i>	0.060	0.822	0.971
Média Isotropia	N	21	10	15
FP	Z	1.165	0.542	0.959
	Valor <i>p</i>	0.133	0.930	0.316
Média Isotropia	N	21	10	15
CSO	Z	0.978	0.537	0.429
	Valor <i>p</i>	0.294	0.936	0.993
Média Isotropia	N	21	10	15
E. Caloso	Z	0.613	0.480	0.437
	Valor <i>p</i>	0.846	0.975	0.991

Tabela 15: Resultado do Teste à Normalidade da variável Isotropia (*Kolmogorov-Smirnov*) nas regiões OF, FC, FP, CSO e T

Assim efectuando um teste às médias dos valores da isotropia por grupo e região podemos concluir que o teste de *Levene* não é significativo (uma vez que é sempre superior a 0,05) o que assegura a homogeneidade das variâncias. Assim comparando os grupos 2 a 2 temos que:

No que concerne ao teste *T-Student* pode-se concluir que o valor de *p* é superior a 0,05 o que significa que para o qual não existe uma evidência estatística que permita afirmar que existam diferenças significativas para o valor da média da isotropia entre os grupos I e III à excepção do esplénio caloso onde se comprovam estatisticamente as diferenças das médias da isotropia por grupo.

		Teste <i>Levene</i> (igualdade das variâncias)	Teste <i>T Student</i> (igualdade das médias)		
		Valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	valor <i>p</i>
Média Isotropia FC	Igualdade das Variâncias assumida	0,126	0,966	34	0,341
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,146	20,174	0,265
Média Isotropia FP	Igualdade das Variâncias assumida	0,835	1,279	34	0,210
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,240	26,805	0,226
Média Isotropia CSO	Igualdade das Variâncias assumida	0,065	0,809	34	0,424
	Igualdade das Variâncias não assumida		0,880	32,931	0,385
Média Isotropia E. Caloso	Igualdade das Variâncias assumida	0,212	2,314	34	0,027
	Igualdade das Variâncias não assumida		2,480	33,784	0,018

Tabela 16: Teste T-Student Grupos I e III para a Isotropia nas regiões FC, FP, CSO e E. Caloso

Verifica-se precisamente o mesmo que o anteriormente apresentado quando comparamos as médias da isotropia nos grupos II e III.

		Teste <i>Levene</i> (igualdade das variâncias)	Teste <i>T Student</i> (igualdade das médias)		
		Valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	Valor <i>p</i>
Média Isotropia FC	Igualdade das Variâncias assumida	0,230	0,884	29	0,384
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,287	20,412	0,212
Média Isotropia FP	Igualdade das Variâncias assumida	0,567	1,389	29	0,175
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,452	19,966	0,162
Média Isotropia CSO	Igualdade das Variâncias assumida	0,451	1,644	29	0,111
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,760	21,234	0,093
Média Isotropia E.Caloso	Igualdade das Variâncias assumida	0,798	2,337	29	0,027
	Igualdade das Variâncias não assumida		2,347	17,988	0,031

Tabela 17: Teste T-Student Grupos I e II para a Isotropia nas regiões FC, FP, CSO e E. Caloso

No entanto quando comparados os grupos II e III não é possível inferir estatisticamente que existam diferenças significativas entre qualquer valor da isotropia por região.

		Teste <i>Levene</i> (igualdade das variâncias)	Teste <i>T Student</i> (igualdade das médias)		
		Valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	Valor <i>p</i>
Média Isotropia FC	Igualdade das Variâncias assumida	0,277	-1,254	23	0,223
	Igualdade das Variâncias não assumida		-1,196	16,309	0,249
Média Isotropia FP	Igualdade das Variâncias assumida	0,827	-0,105	23	0,918
	Igualdade das Variâncias não assumida		-0,111	22,663	0,912
Média Isotropia CSO	Igualdade das Variâncias assumida	0,106	-1,302	23	0,206
	Igualdade das Variâncias não assumida		-1,214	14,904	0,244
Média Isotropia E.Caloso	Igualdade das Variâncias assumida	0,097	-0,648	23	0,524
	Igualdade das Variâncias não assumida		-0,596	14,196	0,561

Tabela 18: Teste T-Student - Grupos II e III para a Isotropia nas regiões FC, FP, CSO e E. Caloso

Assim, apenas existe uma diferença significativa no valor da Isotropia para o esplénio caloso entre os grupo I e II e I e III. Ou seja é estatisticamente relevante a diminuição do valor da isotropia no esplénio caloso em função da idade e do status lacunar basal (respectivamente), no entanto relativamente às outras regiões consideradas nada se pode concluir.

5.3.3. Rácio do ADC e queda de T2 na substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E.Caloso

Da análise da tabela e gráfico a baixo (tabela 19 e figura 18 respectivamente) verifica-se um decréscimo do valor da rácio do ADC b0 e b1000 nas regiões da substância branca do lobo frontal (média FC+FP), CSO e E.Caloso, para os diferentes grupos.

	Lobo Frontal (Média FC+FP)	Semi-ovais	E.Caloso
Grupo I	0,303	0,31	0,259
Grupo II	0,395	0,40	0,295
Grupo III	0,423	0,42	0,321

Tabela 19: Rácio do ADC b0 e b1000 no lobo frontal (média FC+FP) e Esplénio Caloso. Rácio - ((ADC b0 - ADC b1000)/1000)

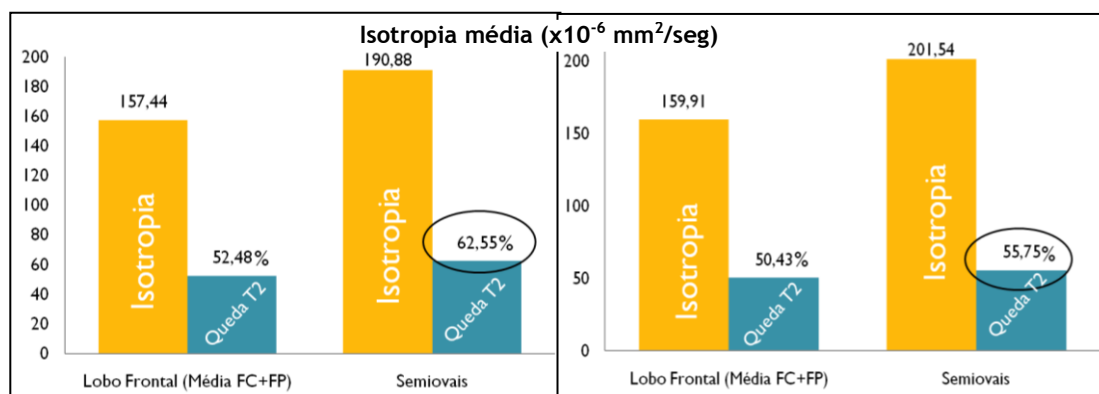


Figura 18: Histogramas da isotropia e quantificação da queda de sinal T2 no grupo II à esquerda e no grupo III à direita, na substância branca do lobo frontal (média FC+FP e SCO)

Através da análise dos histogramas da figura 18, no grupo II, a queda de T2 é maior que no grupo III, ao nível dos centros semi-ovais.

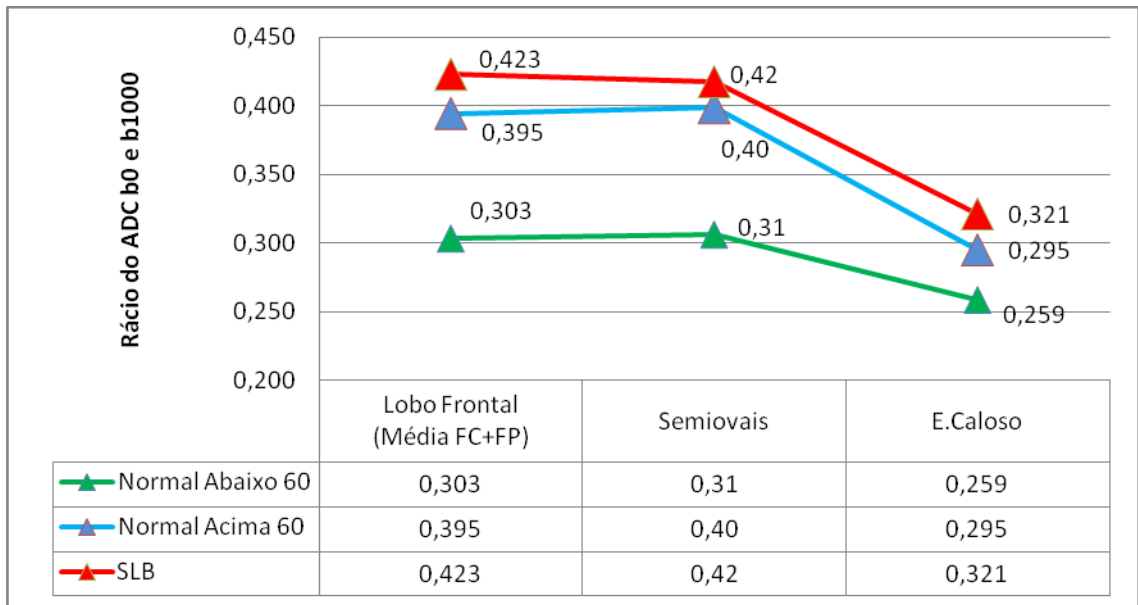


Figura 19: Gráfico de linhas com relação ADC b0 e b1000 nos 3 grupos e nas diferentes regiões

Por forma a obter os resultados na tabela 19, bem como o gráfico de linhas presente na figura 18, calculou-se a rácio do ADC b0 e b1000 das diferentes regiões da seguinte forma “ADC b0 - ADC b1000)/1000”, sendo calculado o valor médio do ADC b0 e b1000 das regiões frontais (médias entre os valores da região fronto-calosa e fronto-polar).

5.3.4. Correlacionar nos 3 grupos a Isotropia com a queda de T2 na região frontal (regiões OF, FC e FP), CSO, E. Caloso e Tálamo.

Foi efectuada uma correlação de *Pearson* com o objectivo de aferir se existe alguma correlação entre os valores da isotropia e a queda de T2, por região considerada e por grupo.

No entanto só foram encontradas correlações com significado estatístico para o grupo I, no esplénio caloso (com uma correlação positiva de 53,5% entre a isotropia e a queda de T2) e uma correlação negativa de 65,2% para a isotropia e a queda de T2 na região dos tálamos.

			E. Caloso Média Isotropia	OF Média Isotropia	FC Média Isotropia	FP Média Isotropia	CSO Média Isotropia	T Média Isotropia
Grupo I	E. Caloso queda T2	Correlação de Pearson	0,53	-0,06	-0,36	-0,04	-0,02	0,28
		Valor <i>p</i>	0,01	0,81	0,11	0,87	0,92	0,22
	OF queda T2	Correlação de Pearson	0,01	0,08	-0,44	-0,16	-0,13	0,03
		Valor <i>p</i>	0,96	0,73	0,04	0,49	0,56	0,90
	FC queda T2	Correlação de Pearson	-0,14	0,33	-0,38	-0,24	-0,21	-0,11
		Valor <i>p</i>	0,56	0,14	0,09	0,29	0,37	0,63
FP queda T2	Correlação de Pearson	-0,17	0,21	-0,12	-0,16	-0,23	-0,13	
	Valor <i>p</i>	0,46	0,35	0,60	0,48	0,32	0,57	
CSO queda T2	Correlação de Pearson	0,12	0,08	-0,56	0,03	0,10	-0,02	
	Valor <i>p</i>	0,61	0,72	0,01	0,91	0,66	0,94	
T queda T2	Correlação de Pearson	-0,10	0,12	-0,08	-0,18	-0,21	-0,65	
	Valor <i>p</i>	0,66	0,60	0,74	0,43	0,36	0,00	
Grupo II	E. Caloso queda T2	Correlação de Pearson	0,36	-0,59	0,35	0,26	0,29	0,22
		Valor <i>p</i>	0,31	0,07	0,32	0,46	0,42	0,54
	OF queda T2	Correlação de Pearson	0,77	0,27	0,57	0,66	0,67	0,66
		Valor <i>p</i>	0,01	0,46	0,08	0,04	0,03	0,04
	FC queda T2	Correlação de Pearson	0,71	-0,03	0,52	0,64	0,68	0,67
		Valor <i>p</i>	0,02	0,93	0,12	0,05	0,03	0,03
FP queda T2	Correlação de Pearson	0,20	-0,08	-0,04	0,11	0,11	0,07	
	Valor <i>p</i>	0,59	0,84	0,91	0,77	0,76	0,85	
CSO queda T2	Correlação de Pearson	0,51	-0,18	0,21	0,39	0,41	0,35	
	Valor <i>p</i>	0,13	0,63	0,56	0,27	0,23	0,32	
T queda T2	Correlação de Pearson	0,13	0,30	0,09	0,37	0,11	0,22	
	Valor <i>p</i>	0,73	0,39	0,81	0,30	0,76	0,54	
Grupo III	E. Caloso queda T2	Correlação de Pearson	0,28	0,05	0,09	0,11	0,16	0,34
		Valor <i>p</i>	0,31	0,87	0,76	0,70	0,58	0,21
	OF queda T2	Correlação de Pearson	-0,15	0,19	-0,29	-0,31	-0,18	-0,14
Valor <i>p</i>		0,61	0,51	0,29	0,26	0,53	0,63	
FC queda T2	Correlação de Pearson	-0,13	0,14	-0,29	-0,32	-0,10	-0,08	
	Valor <i>p</i>	0,63	0,62	0,30	0,24	0,72	0,79	

	FP queda T2	Correlação de Pearson	-0,22	0,14	-0,41	-0,31	-0,23	-0,17
		Valor <i>p</i>	0,42	0,61	0,13	0,25	0,40	0,54
	CSO queda T2	Correlação de Pearson	-0,18	0,19	-0,18	-0,25	-0,08	0,05
		Valor <i>p</i>	0,53	0,50	0,52	0,37	0,77	0,86
	T queda T2	Correlação de Pearson	-0,11	0,19	-0,38	-0,36	-0,24	0,09
		Valor <i>p</i>	0,70	0,49	0,17	0,18	0,39	0,74

Tabela 20: Correlação Pearson entre as variáveis “Isotropia” e “Queda T2”, por grupo de IC, nas diferentes regiões: E. Caloso, OF, FC-, FP , CSO e T

Da análise da tabela e gráficos seguintes parece existir um decréscimo dos valores de queda de T2 quando avançamos do grupo I para o grupo II e para o grupo III, para todas as regiões consideradas neste estudo.

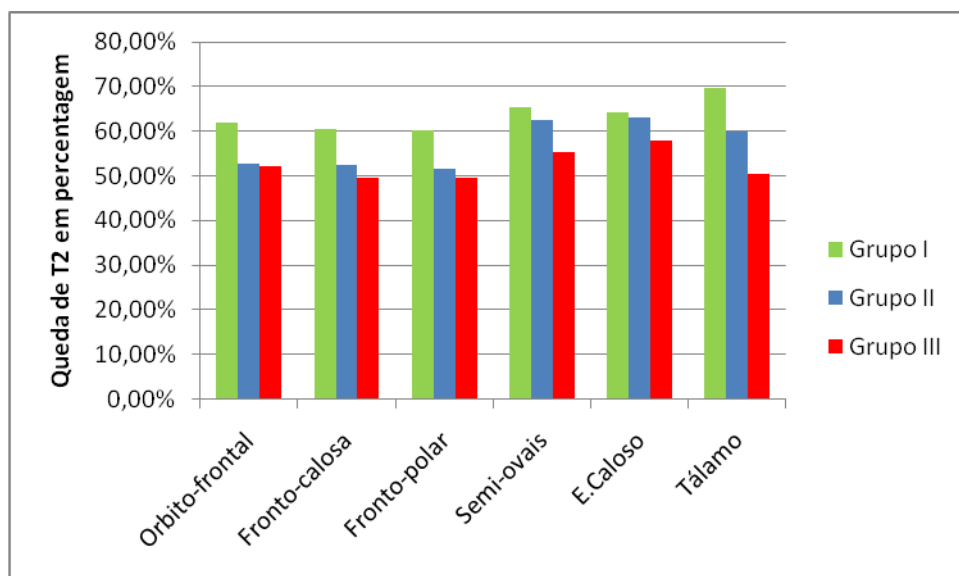


Figura 20: Histograma com a queda de T2 por Grupo de IC nas regiões OF, FC, FP, CSO e T

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Orbito-frontal	61,87%	52,85%	52,18%
Fronto-calosa	60,38%	52,44%	49,53%
Fronto-polar	60,15%	51,66%	49,47%
Semi-ovais	65,27%	62,53%	55,19%
E.Caloso	64,23%	63,19%	58,05%
Tálamo	69,65%	59,88%	50,36%

Tabela 21: Queda de T2 por grupo de IC nas regiões OF, FC, FP, CSO e T

Assim, e com o objectivo de verificar se esta tendência é estatisticamente significativa para o valor de queda de T2, nas regiões consideradas, entre grupos efectuou-se um teste *T-Student* para os três grupos (dois a dois) e um teste de *Levene* para assegurar a homogeneidade das variâncias.

Como referido anteriormente é primeiramente necessário garantir a normalidade das variáveis tendo sido efectuado um teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Como podemos observar na tabela abaixo aceitamos a hipótese nula desde teste para todas as regiões nos grupos considerados concluindo assim que todos os valores médios de queda de T2 seguem uma distribuição normal.

		EC queda T2	OF queda T2	FC queda T2	FP queda T2	CSO queda T2	T queda T2
Grupo I	K-S: Z	0,397	0,504	0,322	0,730	0,485	1,463
	Valor p	0,997	0,961	1,000	0,661	0,973	0,068
Grupo II	K-S: Z	0,526	0,632	0,451	0,611	0,595	0,617
	Valor p	0,945	0,820	0,987	0,850	0,871	0,842
Grupo III	K-S: Z	0,533	0,492	0,693	0,400	0,613	0,605
	Valor p	0,939	0,969	0,723	0,997	0,846	0,858

Tabela 22: Teste Kolmogorov-Smirnov (K-S) para a queda de T2 por grupo de IC nas regiões OF, FC, FP, CSO e T

No que diz respeito ao teste T-Student garante-se por um lado a homogeneidade das variâncias e por outro encontramos diferenças significativas nos grupos I e II para os valores de queda de T2 na região fronto-calosa, fronto.polar e orbito-frontal.

Grupo I e II		Teste Levene (igualdade das variâncias)	Teste T Student (igualdade das médias)		
		valor p	t	Df	valor p
FC - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,304	4,433	29	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		4,070	14,566	0,001
FP - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,356	4,783	29	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		4,017	12,211	0,002
CSO - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,935	1,893	29	0,068
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,976	19,860	0,062
OF - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,192	4,125	29	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		3,816	14,806	0,002
T - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,899	1,410	29	0,169
	Igualdade das Variâncias não assumida		1,652	26,398	0,110
E. Caloso - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,963	0,452	29	0,655
	Igualdade das Variâncias não assumida		0,454	18,058	0,655

Tabela 23: Teste T Student - grupos I e II para a queda de T2 para as regiões FC, FP, OF, T e E. Caloso

No que diz respeito à comparação do Grupo I com o Grupo III pode-se concluir que a diferença do valor de queda de T2 é altamente significativa para todas as regiões consideradas, ou seja a queda de T2 diminui com significância quando comparamos o grupo I com o grupo III.

Grupo I e III		Teste Levene (igualdade das variâncias)	Teste T Student (igualdade das médias)		
		valor <i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	valor <i>p</i>
FC - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,415	6,997	34	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		6,796	26,942	0,000
FP - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,078	5,887	34	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		5,357	19,860	0,000
CSO - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,350	6,913	34	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		6,704	26,760	0,000
OF - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,263	4,930	34	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		4,750	25,985	0,000
T - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,186	4,013	34	0,000
	Igualdade das Variâncias não assumida		3,895	26,842	0,001
E. Caloso - Queda de T2	Igualdade das Variâncias assumida	0,444	2,447	34	0,020
	Igualdade das Variâncias não assumida		2,332	24,755	0,028

Tabela 24: Teste T Student - grupos I e III para a queda de T2 para as regiões FC, FP, OF, T e E. Caloso

5.3.5. Médias e Desvios padrão dos parâmetros do ADC b0, ADC b1000 e Isotropia pelos três grupos de IC nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T.

De seguida, seguem-se as tabelas que consideram os diferentes grupos de informação clínica, definidas anteriormente na secção 4.2, (grupo I, grupo II e grupo III), relativas à média do ADC editado a b0 e a b1000, bem como a isotropia. Nestas tabelas são ainda considerados os desvios padrão (DP) médios para cada parâmetro, o dobro deste mesmo argumento, bem como a sua divisão pela média de cada parâmetro considerado.

Pretende-se nesta secção inferir se podemos definir valores “normais”, utilizando como referência o grupo I, para uma determinada região através do cálculo da média de cada parâmetro quantitativo e o seu desvio padrão respectivo, considerando-se significativo quando a divisão da média pelo dobro do seu desvio padrão tem um valor inferior a 15%.

Grupo I	ADC médio b0				
	Média	DP	Médio	2 DP	DP/Média
Esplénio caloso	740,62	96,42	192,85	13,02%	26,04%
Orbito-frontal	758,1	120,03	240,06	15,83%	31,67%
Fronto-calosa	768,19	84,98	169,95	11,06%	22,12%
Fronto-polar	771,52	81,86	163,72	10,61%	21,22%
Centros semi-ovais	735,71	80,02	160,04	10,88%	21,75%
Tálamos	741,1	114,26	228,52	15,42%	30,84%

Tabela 25: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b0, no grupo I nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo I	ADC médio b1000				
	Média	DP	Médio	2DP	DP/Média
Esplénio caloso	475,71	51,32	102,65	10,80%	21,60%
Orbito-frontal	469	44,22	88,43	9,40%	18,80%
Fronto-calosa	463,81	43	86	9,30%	18,60%
Fronto-polar	464,05	36,13	72,27	7,80%	15,60%
Centros semi-ovais	480,19	37,42	74,83	7,80%	15,60%
Tálamos	470,05	40,26	80,52	8,60%	17,20%

Tabela 26: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b1000, no grupo I nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo I	Isotropia				
	Média	DP	Médio	2DP	DP/Média
Esplénio caloso	211,43	14,06	28,12	6,70%	13,40%
Orbito-frontal	181,48	21,74	43,48	12,00%	24,00%
Fronto-calosa	252,95	10,5	21	4,20%	8,40%
Fronto-polar	179,38	9,44	18,88	5,30%	10,60%
Centros semi-ovais	210,95	15,67	31,34	7,40%	14,80%
Tálamos	208,91	17,17	34,34	8,20%	16,40%

Tabela 27: Média e desvios padrão do parâmetro da Isotropia, no grupo I nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

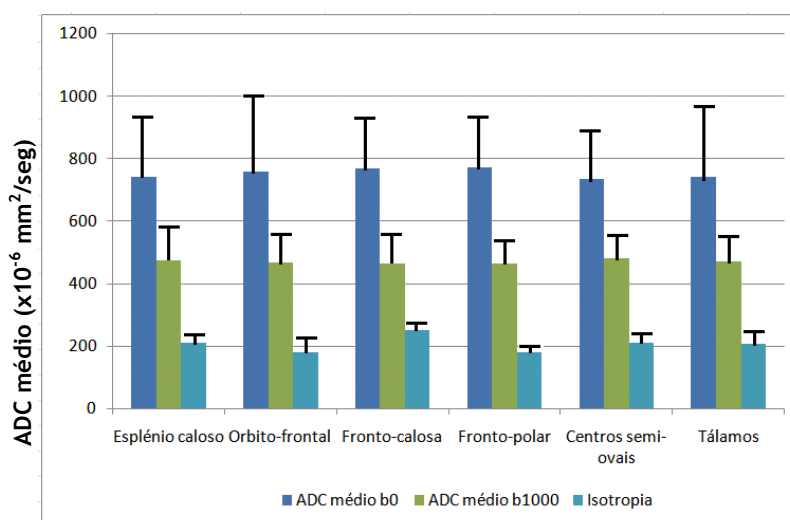


Figura 21: Valores médios do ADC (b0e b1000) e Isotropia para o Grupo I nas regiões E. Caloso, OF, FC, FP, CSO e T e respectivos 2DP.

Grupo II	ADC médio b0				
	Média	DP Médio	2DP	DP/Média	2 DP/Média
Esplénio caloso	753,3	106,84	213,68	14,18%	28,37%
Orbito-frontal	838,6	98,52	197,04	11,75%	23,50%
Fronto-calosa	838,8	88,51	177,02	10,55%	21,10%
Fronto-polar	831	84,95	169,9	10,22%	20,45%
Centros semi-ovais	754,8	76,62	153,24	10,15%	20,30%
Tálamos	783,4	84,54	169,08	10,79%	21,58%

Tabela 28: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b0, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo II	ADC médio b1000				
	Média	DP Médio	2DP	DP/Média	2 DP/Média
Esplénio caloso	476	56,91	113,82	11,96%	23,91%
Orbito-frontal	443,2	36,91	73,82	8,33%	16,66%
Fronto-calosa	439,9	37,89	75,78	8,61%	17,23%
Fronto-polar	429,3	34,99	69,98	8,15%	16,30%
Centros semi-ovais	472	34,3	68,6	7,27%	14,53%
Tálamos	463,2	41,08	82,16	8,87%	17,74%

Tabela 29: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b1000, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo II	Isotropia				
	Média	DP Médio	2DP	DP/Média	2 DP/Média
Esplénio caloso	173,5	9,65	19,3	5,56%	11,12%
Orbito-frontal	156	18,68	37,36	11,97%	23,95%
Fronto-calosa	148,1	8,46	16,92	5,71%	11,42%
Fronto-polar	159,3	8,47	16,94	5,32%	10,63%
Centros semi-ovais	185,7	11,93	23,86	6,42%	12,85%
Tálamos	176	11,05	22,1	6,28%	12,56%

Tabela 30: Média e desvios padrão do parâmetro da Isotropia, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo III	ADC médio b0				
	Média	DP Médio	2DP	DP/Média	2 DP/Média
Esplénio caloso	787,07	114,23	228,46	14,51%	29,03%
Orbito-frontal	836,27	112,08	224,16	13,40%	26,80%
Fronto-calosa	862,6	98,22	196,44	11,39%	22,77%
Fronto-polar	861,13	96,74	193,48	11,23%	22,47%
Centros semi-ovais	808,87	106,22	212,44	13,13%	26,26%
Tálamos	840,73	131,05	262,1	15,59%	31,18%

Tabela 31: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b0, no grupo III nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo III	ADC médio b1000				
	Média	DP Médio	2DP	DP/Média	2 DP/Média
Esplénio caloso	456,87	58,05	116,1	12,71%	25,41%
Orbito-frontal	436,33	47,46	94,92	10,88%	21,75%
Fronto-calosa	427,27	41,16	82,32	9,63%	19,27%
Fronto-polar	426	44,81	89,62	10,52%	21,04%
Centros semi-ovais	446,4	38,51	77,02	8,63%	17,25%
Tálamos	423,4	54,46	108,92	12,86%	25,73%

Tabela 32: Média e desvios padrão do parâmetro ADC médio b1000, no grupo III nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

Grupo III	Isotropia				
	Média	DP Médio	2DP	DP/Média	2 DP/Média
Esplénio caloso	182,47	12,83	25,66	7,03%	14,06%
Orbito-frontal	164,67	12,64	25,28	7,68%	15,35%
Fronto-calosa	159,87	10,53	21,06	6,59%	13,17%
Fronto-polar	161,11	10,47	20,94	6,50%	13,00%
Centros semi-ovais	201,13	15,7	31,4	7,81%	15,61%
Tálamos	182,33	15,26	30,52	8,37%	16,74%

Tabela 33: Média e desvios padrão do parâmetro da Isotropia, no grupo II nas regiões: E.Caloso, OF, FC, FP, CSO e T

6. Discussão dos Resultados

Engelter et al. reportaram que com o envelhecimento, existe um pequeno aumento, mas estatisticamente significativo, na difusão de moléculas de água livre na substância branca aparentemente normal do cérebro humano. No presente estudo, foi possível observar esta mesma tendência, nomeadamente no grupo II (indivíduos com mais de 60 anos com RM convencional normal) quando comparados com o grupo I (indivíduos com menos de 60 anos com RM convencional normal), para todas as regiões estudadas. O aumento do ADC consoante a idade, é possivelmente um precursor dos focos hiper-intensos da matéria branca, detectadas pela RM ponderada em T2. Tais focos são comuns na população idosa e estão correlacionados com uma variedade de alterações histológicas, incluindo o aumento do espaço peri-vascular, gliose e desmielinização resultante de danos peri-vasculares menores (Awad IA et al., 1987; Braffman BH et al., 1988).

No que concerne ao grupo III (grupo com SLB), as lacunas detectadas por RM convencional, estão provavelmente correlacionadas com isquémia crónica da região, o que leva à perda axonal e ao aumento da proliferação das células de glia (gliose), (Akiguchi I et al., 1997). O aumento do ADC, para $b = 0 \text{ s/mm}^2$, comprovado pela análise dos dados neste grupo, deve-se fundamentalmente à perda de células axonais, o que leva a um aumento do conteúdo de água nos tecidos, o que conseqüentemente provoca um aumento da difusão desta, para tempos curtos. Tanto a gliose como o edema intra-celular podem ser comprovadas quando aplicamos um $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. Uma vez calculado o ADC utilizando este valor de b, a contaminação por T2 é menor, embora residual (Delano et al., 2000) e a sensibilidade aos movimentos de difusão é alta. O valor mais baixo do ADC é então explicado pelo facto de existir maior restrição dos movimentos moleculares de água. A correlação de Pearson revelou uma relação de -0,928 (relação quase perfeitamente inversa) entre o valor médio do ADC em b1000 da região fronto-polar e a média do ADC em b0 da mesma região, o que permite afirmar que nesta região, neste grupo, haverá um grau de edema intra-celular e de gliose elevados, sendo potencial o risco cognitivo.

A mesma argumentação aplica-se ao grupo II, já que o valor do ADC é maior no CSO neste grupo. É válido então sugerir que o CSO do idoso (grupo II) terá mais água intra-celular, sem edema vasogénico, que o CSO da população jovem (grupo I), podendo-se inferir tal sugestão pela análise dos valores médios do ADC b1000 nos CSOs destes grupos.

Temos igualmente correlações estatisticamente significativas e negativas entre as médias do ADC em b1000 e em b0 para a maior parte das regiões. No entanto não foi possível inferir correlações significativas entre a média do ADC a b1000 da região fronto-polar e as médias do ADC em b0 para todas as regiões.

Já que o presente estudo utiliza parâmetros de carácter quantitativo, os valores absolutos do ADC fornecem informações acerca da viabilidade das estruturas cerebrais, pois pequenas alterações podem ser difíceis de visualizar na imagem da RM convencional (Johanna H. et al., 2001).

Para o Grupo I existe um decréscimo dos valores de ADC médios em b0, mínimos e máximos, quando se avança da região orbito-frontal para a fronto-calosa e assim sucessivamente. Tal deve-se ao comportamento dos feixes da substância branca, que se dispõem, consoante a estrutura, de forma distinta.

Assim, quando correlacionamos a variação do valor do ADC médio editado nestes dois valores de b, é possível concluir que os valores médios do ADC em b0 e em b1000 nas regiões, são estatisticamente diferentes entre os grupos. Existe portanto uma certeza de 95% que o aumento verificado para b0 em função do grupo e a diminuição em b1000 em função do grupo, é significativo. Esta correlação acentua-se no grupo I especialmente ao nível dos centros semi-ovais, onde p foi sempre inferior a 0,05, revelando a correlação de Pearson sempre valores negativos, o que reflecte uma relação inversa entre o ADC editado a um gradiente de $b = 0 \text{ s/mm}^2$ e um ADC editado a um gradiente de $b = 1000 \text{ s/mm}^2$.

No que concerne ao parâmetro da isotropia, a análise estatística revela apenas uma diferença significativa para o esplénio caloso entre os grupo I e II e I e III. Ou seja é estatisticamente relevante a diminuição do valor da isotropia no esplénio caloso em função da idade e do status lacunar basal, no entanto relativamente às outras regiões consideradas nada se pôde concluir.

Apesar da isotropia ser baixa nas regiões frontais dos 3 grupos, o valor médio da isotropia achado para o grupo I ao nível do esplénio caloso ($211,43 \pm 14,06 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{seg}$; sendo o dobro do desvio padrão inferior a 15% da média) pode servir de marcador “normal” quando comparado com as populações idosas (grupo II) e com status lacunar basal (grupo III), podendo assim constituir um marcador fiável e com acuidade diagnóstica se for igualmente fundamentada a atrofia do corpo caloso na TC, e houver de base uma doença desmielinizante, já que vários estudos correlacionam a atrofia desta região com o declínio cognitivo no idoso (Biegon et al., 1994; Janowsky et al., 1996; Lyoo et al., 1997; Pantel et al., 1998; Vermersch et al., 1996; Hampel et al., 1998; Teipel et al., 1999; Stefan et al., 2002).

Feita a análise da queda de T2 por região, nos diferentes grupos, 2 a 2, realizando o teste T-student, obtiveram-se, quando comparados os grupos I e III, valores de p sempre inferiores a 0,05, para todas as regiões em estudo, o que revela uma relação altamente significativa. Servindo o grupo I como grupo de controlo, e o grupo III, o grupo com patologia micro-vascular comprovada, será válido explicar tais resultados obtidos, mediante o potencial risco

de hipo-perfusão e edema intracelular ao nível dos CSO, bem como um grau de perfusão menor ao nível da substância branca do lobo frontal no grupo III, o que poderá estar associado a um grau de cognição menor. No entanto, não existem estudos que comprovem tal inferência, podendo os resultados obtidos advirem apenas do comportamento normal no envelhecimento da substância branca aparentemente normal.

Por fim, quando se correlacionou, a isotropia com a queda de T2 nos 3 grupos foram apenas encontradas correlações com significado estatístico para o Grupo I no esplénio caloso (com uma correlação positiva de 53,5% entre a isotropia e a queda de T2, e um p inferior a 0,05) e uma correlação negativa de 65,2% com p inferior a 0,05) para a isotropia e a queda de T2 na região do tálamo. Desta maneira, e apesar de ter havido uma queda de T2 de 62% no grupo II (idosos), e de 55% no grupo III (SLB), ao nível dos CSOs, não se conseguiram obter resultados significativamente estatísticos que pudessem relacionar tais valores com o potencial grau de gliose ou edema do CSO, embora se possa admitir que estejam a iniciar-se (na substância branca do lobo frontal, bem como no CSO do idoso, a hipo-perfusão, edema e potencial gliose). Como não foram feitos ainda estudo que correlacionassem estas duas variáveis, o presente estudo revela então apenas uma tendência, sendo necessário abordar mais exaustivamente em futuros ensaios clínicos estas hipótese por forma a valorizar os parâmetros de carácter semiológico presentes na RMq.

7. Considerações Finais

É possível admitir que a RMq é importante para o estudo bio-estrutural in vivo do sistema nervoso central, devendo integrar a rotina do risco micro-vascular do idoso, já que esta técnica possui parâmetros de carácter quantitativo, nomeadamente o ADC, editado a diferentes gradientes de difusão e Isotropia, que são relevantes para relacionar a doença micro-vascular com o potencial risco cognitivo no idoso.

A revisão bibliográfica feita no presente estudo revela que a aplicação por rotina da RMq é essencial para o campo das neurociências, no que diz respeito ao AVC hiper-agudo. Uma vez que quantifica “lesões” representativas do edema citotóxico, antes de serem possíveis de visualizar por RM convencional. Serve assim esta técnica como um futuro método a aplicar atempadamente no AVC hiper-agudo, permitindo realizar um intervenção clínica precoce que melhore o prognóstico nestes casos.

Assim, torna-se possível “medir” e até prever a involução cerebral no idoso, bem como relacionar directamente a neurobiologia com a clínica, pois estes parâmetros são quantitativos, sem T1 nem T2.

A nossa análise, corrobora estudos feitos anteriormente no que diz respeito às alterações da difusão consoante a idade e patologia micro-vascular no idoso, na substância branca aparentemente normal.

No que concerne à região do esplénio caloso (parte posterior do corpo caloso), onde as diferenças foram mais acentuadas no que diz respeito à isotropia, conclui-se que esta é provavelmente a área mais susceptível a alterações do foro vascular e cognitivo. No entanto, não se encontrou uma correlação específica entre alterações nesta região e alterações na substância branca do lobo frontal e dos centros semi-ovais.

Nesta curta dissertação, reforçou-se ainda a importância semiológica dos parâmetros quantitativos que compõem a RMq, podendo assim servir estabelecer-se uma ponte, não só no advento de um AVC, mas também no que diz respeito ao estudo de outras doenças desmielinizantes agudas ou primárias, por exemplo: esclerose múltipla, ou pós encefalite viral aguda.

Os dados presentes neste estudo são ainda representativos, já que incluímos nele indivíduos jovens, sem alterações cognitivas e sem alterações na RM convencional, podendo estes ser usados como referência para estudos e ensaios clínicos futuros.

8. Limitações do estudo

Este trabalho de investigação é um estudo retrospectivo e como tal esteve dependente da informação clínica recolhida no passado que nem sempre estava presente de acordo com os parâmetros propostos a avaliar neste estudo.

O tamanho da amostra é pequeno (apenas 46 casos), não sendo ainda feita uma análise estatística com outros métodos paramétricos/não paramétricos, por forma a inferir relações estatísticas mais explícitas.

A ausência de estudo neuropsicológico e o facto de se ter incluído no estudo a medicação dos participantes, bem como outras informações clínicas acerca de doenças de base, sem ser o enfarte lacunar prévio, como sendo a presença de hipertensão, diabetes e outras, constitui também uma importante limitação. Seria importante ainda poder correlacionar os resultados com outros factores de risco presentes na vida do paciente, como o tabagismo, sedentarismo ou tipo de dieta.

Outra limitação presente é o alto custo do equipamento que permite realizar a RM e RMq, no entanto ausente de risco no que diz respeito à saúde do paciente.

De notar ainda que não estiveram disponíveis os valores da anisotropia para cada região em estudo, apenas a isotropia (já calculada), podendo tal parâmetro fornecer pormenores mais discriminados acerca da substância branca em estudo.

9. Bibliografía

- Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients. *Stroke*. 1997; 28: 1423-1429.
- Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Williams, F Jr, Carey R. Incidental lesions noted on magnetic resonance imaging of the brain: prevalence and clinical significance in various age groups. *Neurosurgery* 1987;20:222-227.
- Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke*. Dec 1999;30(12):2644-50.
- Bogousslavsky J, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Hacke W, Orgogozo JM. Risk factors and stroke prevention. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis*. 2000;10 Suppl 3:12-21.
- Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *AJR* 1988;151:559-566.
- Buxton R. B., Frank L.R. and Prasad P.V. in *Principles of diffusion and Perfusion MRI*; 1990.
- Callaghan PT. Principles of nuclear magnetic resonance microscopy. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, et al. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke*. Feb 1991;22(2):175-81.
- Cory DG, Garroway AN. Measurement of translational displacement probabilities by NMR: an indicator of compartmentation. *Magn Reson Med* 1990;14(3):435-444.
- Dr Jaume Gile, Dr Julio Alonso - Técnicas especiales en IRM -V: 03-2- Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen - pag 15.13, Registro de propiedad intelectual: B-5124-02. Barcelona.
- FISHER CM, COLE M. HOMOLATERAL ATAXIA AND CRURAL PARESIS: A VASCULAR SYNDROME. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 1965;28:48-55.
- FISHER CM, CURRY HB. PURE MOTOR HEMIPLEGIA OF VASCULAR ORIGIN. *Arch Neurol*. Jul 1965;13:30-44.
- Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol*. Feb 1979;36(2):65-73.
- Fisher CM. Lacunar infarcts: a review. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:311-20.
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. Aug 1982;32(8):871-6.
- FISHER CM. LACUNES: SMALL, DEEP CEREBRAL INFARCTS. *Neurology*. Aug 1965;15:774-84.
- Futrell N, Watson BD, Dietrich WD, Prado R, Millikan C, Ginsberg MD. A new model of embolic stroke produced by photochemical injury to the carotid artery in the rat. *Ann Neurol*. Mar 1988;23(3):251-7.
- Gorsselink EL, Peeters HP, Lodder J. Causes of small deep infarcts detected by CT. *Clin Neurol Neurosurg*. 1984;86(4):271-3.

Gorsselink EL, Peeters HP, Lodder J. Causes of small deep infarcts detected by CT. *Clin Neurol Neurosurg*. 1984;86(4):271-3.

Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger JM, Rudolph SH. Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke*. Mar 1992;23(3):325-7.

Interventional MRI Vol 1, 2001.

Johanna Helenius, MD; Lauri Soine, MD; Oili Salonen, MD, PhD; Markku Kaste, MD, PhD; Turgut Tatlisumak, MD. Leukoaraiosis, Ischemic Stroke, and Normal White Matter on Diffusion-Weighted MRI. *Stroke*. 2002;33:45-50.

Kohler J, Kern U, Kasper J, Rhese-Küpper B, Thoden U. Chronic central nervous system involvement in Lyme borreliosis. *Neurology*. Jun 1988;38(6):863-7.

Launay M, N'Diaye M, Bories J. X-ray computed tomography (CT) study of small, deep and recent infarcts (SDRIs) of the cerebral hemispheres in adults. Preliminary and critical report. *Neuroradiology*. 1985;27(6):494-508.

Le Bihan D. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: applications to functional MRI. New York, NY: Raven, 1995.

Marie P. [Des foyers lacunaire de desintegration et des differentes autres etats cavitaires du cerveau] [French]. *Rev Med (Paris)*. 1991;21:281.

Mark C. DeLano, Thomas G. Cooper, James E. Siebert, Michael J. Potchen, and Karthik Kuppusamy; High-b-value Diffusion-weighted MR Imaging of Adult Brain: Image Contrast and Apparent Diffusion Coefficient Map Features; *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1830-1836, November/December 2000.

Millikan C, Futrell N. The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke*. Sep 1990;21(9):1251-7.

Nomura Y, Sakuma H, Takeda K, Tagami T, Okuda Y, Nakagawa T. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion weighted MR: relation with normal brain development and aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 231-238.

Pamela W. Schaefer, MD, P. Ellen Grant, MD and R. Gilberto Gonzalez, MD, PhD. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. November 2000 *Radiology*,217, 331-345.

Provenzale JM, Engelster ST, Petrella JR, Smith JS, MacFall JR. Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 "shine-through" effect. *AJR*1999; 172:537 -539.

R.R. Edelman, J.R. Hessenlink and M.B. Zaltkin in *CLINICAL MAGNETIC RESSONANCE IMAGING*; Vol 1 Cap 8.:233. Saunders 1990 ISBN 0-7216-5221-2.

Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288 292.

Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke*. Aug 1989;20(8):990-9.

Wimberger DM, Roberts TP, Barkovich AJ, Prayer LM, Moseley ME, Kucharczyk J. Identification of "premyelination" by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:28-33.