



Tuberosklerozda İntrakranyal Lezyonların Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

Diffusion Tensor Imaging Findings of Intracranial Lesions in Tuberos Sclerosis

Dilek Hacer ÇEŞME

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Dilek Hacer Çeşme 0000-0002-3869-0524

Bu makaleye yapılacak atf: Çeşme DH. Tuberosklerozda İntrakranyal Lezyonların Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları . Med J West Black Sea. 2021;5(2):261-265.

Sorumlu Yazar

Dilek Hacer Çeşme

E-posta

dhcesme@bezmialem.edu.tr

Geliş Tarihi

12.02.2021

Revizyon Tarihi

31.03.2021

Kabul Tarihi

01.04.2021

ÖZ

Amaç: Tuberoskleroz'lu (TSC) olgularda kortikal/subkortikal yerleşimli tuberler ile beyaz cevher lezyonlarının (BCL) normal görünen karşı serebral hemisfer (NGP) ve korpus kallozum genu (KKG) ile KK splenium (KKS), ADC (görünür difüzyon katsayısı) ve FA (fraksiyonel anizotropi) değerleri açısından farklılık gösterip göstermediğini ve aralarındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: TSC'li 23 olgunun beyin MRG ve DTG (Difüzyon Tensör Görüntüleme) bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Tuberler, BCL, NGP, KKG ve KKS'nin ADC ve FA değerleri ölçülerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Tuber ve BCL'nin ADC değerleri, NGP, KKG ve KKS'a göre belirgin yüksek izlenirken, FA değerlerinde azalma saptandı (Herbiri için; $p=0.001$). Tuber ADC değerleri ile KKS FA değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.003$, $r=-0.304$). BCL'nin FA değerleri ile KKS ADC değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=-0.395$).

Sonuç: TSC'li olgularda ADC ve FA değerlerindeki değişiklikler hamartomatöz proliferasyona ve miyelin kılıf bozukluklarına bağlı yapısal değişikliklerle açıklanabilir. DTG, TSC'li olgularda beyin lezyonlarının oluşum mekanizmasını hücrese düzeyde daha iyi anlamamıza katkıda bulunacağı görüşündeyiz.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz, Tuber, Korpus kallozum, Difüzyon tensör görüntüleme

ABSTRACT

Aim: To investigate whether there is a difference in ADC (apparent diffusion coefficient) and FA (fractional anisotropy) values between cortical / subcortical tubers, white matter lesions (WML) and normal appearing contralateral cerebral hemisphere (NAP) and corpus callosum (CC) in patients with Tuberos sclerosis (TSC) and the correlation between them.

Material and Methods: Brain MRI and DTI (Diffusion Tensor Imaging) findings of 23 patients TSC were evaluated retrospectively. ADC and FA values of tubers, WML, NAP, CC genu (CCG) and splenium (CCS) were measured and compared.

Results: While ADC values of tuber and WML were significantly higher than NAP, CCG and CCS, FA values were decreased (for each; $p=0.001$). There was a negative correlation between tuber ADC values and CCS FA values ($p=0.003$, $r=-0.304$). There was a negative correlation between FA values of WML and CCS ADC values ($p=0.02$, $r=-0.395$).

Conclusion: Changes in ADC and FA values in patients with TSC can be explained by structural changes due to hamartomatous proliferation and myelin sheath disorders. We are of the opinion that DTI will contribute to our better understanding of the mechanism of brain lesions formation at the cellular level in patients with TSC.

Keywords: Tuberos sclerosis complex, Tuber, Corpus callosum, Diffusion tensor imaging



GİRİŞ

Tuberoskleroz kompleksi (TSC), beyin, böbrek, kalp, göz, akciğer ve deri gibi organlarda hamartomatöz lezyonlara neden olan otozomal dominant geçişli nörokutanöz hastalıktır (1, 2). Klinik olarak epilepsi, mental retardasyon, davranış bozuklukları ve otizm gibi nörolojik belirtiler eşlik etmektedir (1, 3-5).

Kortikal proliferasyon, migrasyon ve organizasyon bozukluklarının neden olduğu kortikal tuberler ve subependimal nodüllerin saptanmasında ana görüntüleme yöntemi MRG'dir (1, 2). Hamartomatöz lezyonlardan kortikal-subkortikal yerleşimli tuberler olguların %90'ında görülmektedir (5). Hastalığın histopatolojisinde serebral beyaz cevherde myelinizasyon veya migrasyon bozuklukları bulunmaktadır. TSC'li hastalarda beyaz cevherde radyal glial bantlar ve periventriküler kist benzeri lezyonlar izlenmektedir. Radyal glial bantlar, ventriküler ependimal yüzeyden kortekse ulaşabilen ve bazen tuberlerde sonlanan doğrusal ve/veya kama şeklindeki lezyonlardır. Tuberler ve beyaz cevher lezyonları T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde ise hiperintens sinyal özelliği göstermektedir. Kalsifikasyonun eşlik ettiği lezyonlarda tüm sekanslarda belirgin hipointensite görülmektedir.

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), su moleküllerinin dokuda yayılma kabiliyetini karakterize ederek beyin mikroyapısal özellikleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır (3, 6). DTG'de değerlendirilen ana parametreler ADC (görünür difüzyon katsayısı) ve FA (fraksiyonel anizotropi)'dir. TSC'li hastalarda beyaz cevher yolaklarındaki difüzyon değişiklikleri ve klinik bulgular ile ilişkisi değerlendirilebilmektedir (3, 6). DTG, TSC'nin patofizyolojinin daha detaylı anlaşılmasına ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rehberlik edebilir. Lezyonlarda artmış ADC değerleri, miyelin kılıfının hasarlanmasına bağlı akson sayısının azalmasını ve ekstrasellüler sıvı artışını gösterebilir. FA değerleri, beyaz cevherdeki lif yoğunluğunu, akson çapını ve miyelinasyonu yansıtmaktadır. FA değerlerindeki azalma aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde, TSC'li olgularda kortikal/subkortikal tuberler ve beyaz cevher lezyonlarının (BCL) DTG bulgularını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (5, 7-9). Bildiğimiz kadarıyla, tuberler ve BCL ile korpus kallozum arasındaki ilişkiyi araştıran DTG çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda, TSC'li olgularda kortikal/subkortikal yerleşimli tuberler ile BCL, normal görünen karşı serebral hemisfer parankimi (NGP) ve korpus kallozum genu (KKG)/korpus kallozum splenium (KKS) ADC ve FA değerleri açısından farklılık gösterip göstermediği ve aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu tarafından 2020/15510 sayılı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Pediyatrik Nöroloji ve Genetik Anabilim Dalı tarafından TSC tanısı ile takip edilen ve görüntüleme arşiv sistemimizde (PACS) rutin konvansiyonel MRG ve DTG'si bulunan 12 erkek ve 11 kadın olmak üzere toplam 23 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastanemizde MRG'si çekilmemiş veya DTG'si bulunmayan olgular ile kafa travması veya serebrovasküler hadise hikayesi bulunan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu.

TSC'li olgularda rutin MRG ve DTG bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. TSC'li olguların MRG incelemesi maksimum 43 mT / m gradyan gücü olan 1.5T MRG cihazı (Siemens, Avanto, Erlangen, Almanya) ile 18 kanallı baş sarmalı kullanılarak yapıldı.

MRG'de aşağıdaki parametreler kullanılmıştır; aksiyel ve sagittal T2 (TR/TE: 4.280/91 ms, kesit kalınlığı 5 mm), aksiyel T1 (TR/TE: 500/87 ms; kesit kalınlığı 5 mm), aksiyel ve koronal FLAIR görüntüler (TR/TE/TI: 8.000/118/23.687 ms; kesit kalınlığı 5 mm) elde edildi. Aksiyel planda DTG protokolü uygulandı (TR=6.000 ms, TE=89 ms, 30 yönlü, b=1000 s/mm², 5-mm kesit kalınlığı, 230 mm FOV ve matris: 128x128). ADC ve renkli FA haritaları iş istasyonunda (Leonardo, Siemens, Almanya, yazılım sürümü 2.0) yeniden oluşturuldu. ADC ve FA haritalarında ROI (region of interest) kortikal/subkortikal yerleşimli tuberlere, beyaz cevher lezyonlarına, NGP ve KKG/KKS'ye yerleştirilerek ölçümler elde edildi. Kalsifiye lezyonlar ve 5 mm'den küçük lezyonlar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp). Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup içerisindeki ADC ve FA değerlerinin karşılaştırılması Bootstrap Robust Paired t testi ile yapıldı. Ayrıca gruplar içerisindeki korelasyonlarda Pearson korelasyon testi uygulandı. P değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

TSC'li olgularda kortikal/subkortikal tuberler, BCL, NGP ve KKG/KKS ADC ve FA değerlerini gösteren veriler Tablo 1'de sunulmaktadır.

TSC'li 23 olgunun yaş ortalaması 9.52±3.77 idi. Total 126 lezyon değerlendirildi. Doksan üç tuber ve 33 BCL lezyonu tespit edildi. Lezyonların dağılımı 49 frontal, 60 parietal, 9 temporal ve 8 oksipital lob yerleşimli idi.

Tuberlerden elde edilen ADC değerleri NGP ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (p=0.001). Tuber FA değerleri NGP'ye göre belirgin düşüktü (p= 0.001) (Şekil 1). Tuber ADC değerleri KKG ve KKS ADC değerlerine göre anlamlı yüksekti (Herbiri için; p=0.001). Tuber FA değerleri ise KKG ve KKS'a göre anlamlı azalmıştı (Herbiri için; p=0.001).

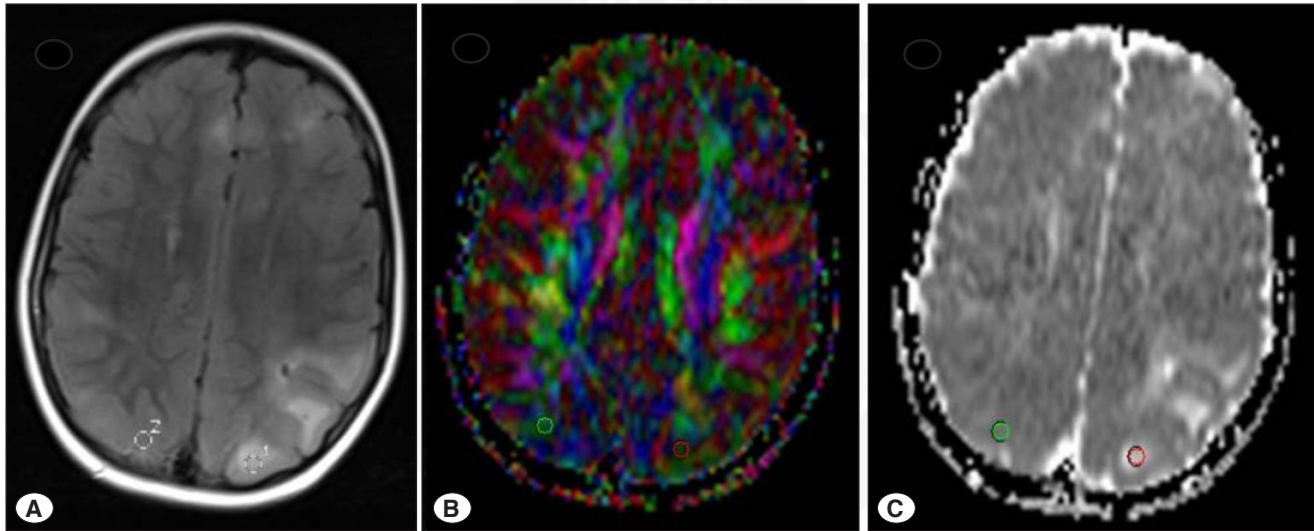
Tuberlerin ADC ile FA değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.008$, $r= -0.275$). Tuber ADC değerleri ile KKS FA değerleri arasında negatif korelasyon izlendi ($p=0.003$, $r= -0.304$). Tuber FA değerleri ile KKS FA değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0.02$, $r=0.232$).

BCL'nin ADC değerleri NGP ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek iken ($p=0.001$) FA değerleri ise belirgin düşük bulundu ($p=0.001$) (Şekil 2). Aynı şekilde KKG ve KKS ile karşılaştırıldığında ADC değerlerinde anlamlı yükseklik izlenirken FA değerleri belirgin düşüktü (Herbiri için; $p=0.001$). Ayrıca BCL FA değerleri ile KKS ADC değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.02$, $r= -0.395$).

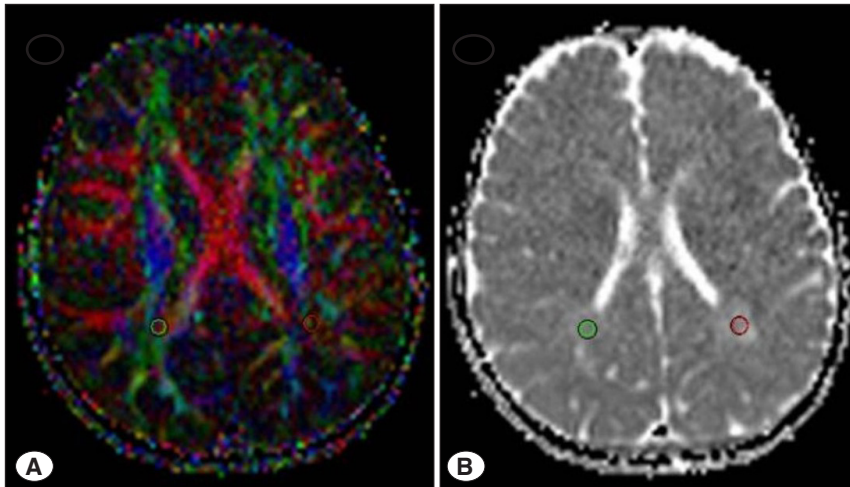
Tablo 1: Tuberosklerozlu olgularda kortikal/subkortikal tuberlerin ve beyaz cevher lezyonların karşı taraf normal görünen parankim ve korpus kallozum genu ve splenium ADC ve FA değerleri ile karşılaştırmasını gösteren veriler sunulmaktadır.

	Kortikal/subkortikal Tuber (n=93)		Beyaz cevher lezyonları (n=33)		KKG	KKS
	Tuber	NGP	BCL	NGP		
ADC	1.449±0.254	0.849±0.62	1.410±0.366	0.824±0.62	0.864±0.75	0.837±0.97
FA	0.158±0.44	0.296±0.108	0.207±0.67	0.338±0.100	0.761±0.82	0.737±141

NGP: Normal görünen karşı serebral hemisfer parenkim, **KKG:** Korpus kallozum genu, **KKS:** Korpus kallozum splenium, **FA:** Fractional anisotropy, **ADC:** apparent diffusion coefficient ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)



Şekil 1: 10 yaşında Tuberoskleroz'lu erkek olgu. Aksiyel FLAIR görüntülerde multipl tuber izlenmektedir (A). FA (B) ve ADC (C) haritalarında sol parietalde izlenen tuber'e (kırmızı daire) ve normal görünen karşı serebral hemisfere (yeşil daire) ROI yerleştirilmesi görülmektedir.



Şekil 2: 11 yaşında kız olgu. FA (A) ve ADC (B) haritalarında sol parietal beyaz cevher lezyonu (kırmızı daire) ve normal görünen karşı hemisfere (yeşil daire) ROI yerleştirilmesi izlenmektedir.

TARTIŞMA

TSC'li hastalarda MRG'de subependimal nodüller, kortikal-subkortikal tuberler, subependimal dev hücreli astrositomlar ve beyaz cevher lezyonları görülmektedir (2, 4). Hastalığın histopatolojisinde hücresel düzeyde görülen mikrodizogeneze, heterotopik gri cevher ve laminasyon kusurları genellikle MRG'de görülmez (10, 11). Tuberler, düzensiz kortikal laminasyon ve kötü yönelimli nöronlar, atipik dev astrositler ve dev hücreli nöronal ve glial elementler içeren hamartomatöz lezyonlardır. Periventriküler beyaz cevher lezyonlarını temsil eden radyal glial bantlar kortikal göç esnasındaki duraksamaya bağlı heterotopik nöronal ve glial elementleri temsil etmektedir (10, 11). Subkortikal beyaz cevher lezyonları ise anormal kortikal göçün neden olduğu gliozis ve heterotopik glial nöronlardaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkabilir (5-7). Beyaz cevher değişiklikleri nörokognitif işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir (10-12).

DTG, TSC'de görülen lezyonların fizyopatolojisini daha ayrıntılı anlamamız açısından önemli bilgiler sunmaktadır. ADC ve FA değerleri, beyaz cevherdeki hücresel düzeydeki değişiklikler hakkında önemli bilgi sağlayabilir. ADC değerleri sadece su moleküllerinin difüzyonunun büyüklüğünü yansıtır. FA değerleri ise beynin miyelinasyonu ve mikroyapısal bütünlüğü hakkında bilgi verir. Ayrıca, lif yoğunluğu, aksonal çap, miyelin kılıflarının kalınlığı ve fiberlerin yönü gibi bazı doku özelliklerine oldukça duyarlıdır. Fırat ve ark. (8) TSC'li olgulardaki tuberlerde yüksek ADC değerleri rapor etmişlerdir. Piao ve ark. (9) ise kortikal tuberlerde ve beyaz cevher lezyonlarında karşı serebral hemisfere göre yüksek ADC değerleri ve düşük FA değerleri bildirmişlerdir. Karadağ ve ark. (7) ise tuberlerde ve beyaz cevher lezyonlarında yüksek ADC değerlerinin yanında perilezyonel beyaz cevherde karşı serebral hemisfere ve kontrol grubuna göre yüksek ADC ve düşük FA değerleri rapor etmişlerdir. Dogan ve ark. nın (5) yaptığı çalışmada ise tuberler ve NGP arasında DTG parametreleri açısından anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, beyaz cevher lezyonları ve NGP arasında ise sadece FA değerleri açısından farklılık olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak hem tuberler hem de beyaz cevher lezyonları NGP ile karşılaştırıldıklarında ADC değerleri belirgin artarken, FA değerleri azalmaktadır. TSC'li olgularda BCL'de izlenen ADC ve FA değişiklikleri anormal hücresel bileşimi, miyelin kaybı/demyelinizasyon ve gliozisin varlığını yansıtabilir (7, 13, 14). Çalışmamızdaki TSC'li olgulardaki DTG bulguları, su moleküllerinin hareketinde yapısal engellerin kaybolmasına neden olabilecek hipomyelinizasyon, gliozis ve heterotopik hücrelerin bu değişikliklerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Korpus kallozum (KK) her iki serebral hemisfer arasındaki ana bağlantı yoludur. Nörodejeneratif olaylarda beyaz cevherin etkilenmesi KK üzerinde olumsuz etki oluşturmaktadır.

KKG prefrontal ve premotor bölgeden beyaz madde yolları içerirken, KKS ise parietal, temporal ve oksipital loblardan beyaz cevher yollarını içermektedir. Yapılan bir çalışmada TSC'li olgularda beyaz cevher yollarından KK ve internal kapsül FA değerlerinin sağlıklı kontrole göre belirgin azalma gösterdiğini rapor edilmiştir (11). Diğer bazı çalışmalarda aynı şekilde KK'da ADC artış ve FA'da azalma tespit etmişlerdir (13, 15). Çalışmamızda, tuber ve BCL'nin ADC değerleri KKG ve KKS'a göre belirgin artış gösterirken FA değerlerinde azalma mevcuttu. Tuberlerin ADC değerleri artarken KKS FA değerleri azalmaktaydı. Ayrıca tuberlerin FA değerlerinin azalmasıyla KKS FA değerlerindeki azalma paralellik göstermekteydi. Diğer taraftan BCL'nin FA değerlerinin azalmasıyla KKS ADC değerlerinin artması arasında belirgin korelasyon saptandı. TSC'li olgularda lezyonlarda ve beyaz cevher yollarındaki ADC artışı ve FA azalması hamartomatöz proliferasyona ve miyelin kılıf bozukluklarına bağlı yapısal değişikliklerle açıklanabilir.

Diğer taraftan tuber ve BCL'nin şiddeti ile KKS arasındaki ADC ve FA değerleri arasında belirgin ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki 126 lezyonun 76'sı KKS ile bağlantılı loblarda yerleşimli idi. Bunun sebebinin KKS'nin parietal, temporal ve oksipital loblardan gelen beyaz cevher yolları ile ilişkili olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın birkaç sınırlaması bulunmaktadır. Birincisi, olgu sayısının nispeten az olmasıdır. İkinci sınırlama olarak ROI'nin manuel yerleştirilmesi söylenebilir. Tuberlere, BCL, NGP, KKG ve KKS'ye ROI yerleştirilmesinin manuel yapılması dezavantaj olarak görülebilir. Voksel tabanlı otomatik ROI ölçümleri ile hata payı minimize edilebilir. Üçüncü sınırlamamız ise çalışmamızın retrospektif olması ve dolayısıyla değerlendirilmesinin geriye dönük verilerden elde edilmesini söyleyebiliriz.

TSC'li olgularda ADC ve FA değerlerindeki değişiklikler hamartomatöz proliferasyona ve miyelin kılıf bozukluklarına bağlı yapısal değişikliklerle açıklanabilir. DTG bulguları, beyin lezyonlarının hücresel düzeyde oluşum mekanizmasını daha iyi anlamamıza katkıda bulunabilir. TSC'li olgularda beyaz cevher değişikliklerinin değerlendirilmesinde ADC ve FA değerlerinin biyobelirteç olarak kullanılabilir olması tedavi planlanması ve yönetimi açısından gelecek süreçte oldukça önemli olacaktır.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel analizleri yapan Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı Dr Öğretim Üyesi Ömer Uysal'a emekleri için teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarım, veri ve literatür taraması, kaynak arama, makale yazma ve analiz yazar tarafından yapılmıştır.

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu tarafından 2020/15510 sayı ile etik kurul onayı almıştır.

Hakemlik Süreci

Yazı kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Taoka T, Aida N, Fujii Y, Ichikawa K, Kawai H, Nakane T, Ito R, Naganawa S. White matter microstructural changes in tuberous sclerosis: evaluation by neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) and diffusion tensor images. *Sci Rep* 2020;16:10:436.
2. Simao G, Chuang S, Go C, Snead OC, Widjaja E. Diffusion tensor imaging of commissural and projection white matter in tuberous sclerosis complex and correlation with tuber load. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1273-1277.
3. Baumer FM, Peters JM, Clancy S, Prohl AK, Prabhu SP, Scherrer B, Jansen FE, Braun KPJ, Sahin M, Stamm A, Warfield SK. Corpus callosum white matter diffusivity reflects cumulative neurological comorbidity in tuberous sclerosis complex. *Cerebral Cortex* 2018;28:3665-3672.
4. Moavero R, Napolitano A, Cusmai R, Vigevano F, Figà-Talamanca L, Calbi G, Curatolo P, Bernardi B. White matter disruption is associated with persistent seizures in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2016;60:63-67.
5. Dogan MS, Gumus K, Koc G, Doganay S, Per H, Gorkem SB, Canpolat M, Bayram AK, Coskun A. Brain diffusion tensor imaging in children with tuberous sclerosis. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:171-176.
6. Peters JM, Struyven RR, Prohl AK, Vasung L, Stajduhar A, Taquet M, Bushman JJ, Lidov H, Singh JM, Scherrer B, Madsen JR, Prabhu SP, Sahin M, Afacan O, Warfield SK. White matter means diffusivity correlates with myelination in tuberous sclerosis complex. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1178-1190.
7. Karadag D, Mentzel HJ, Gullmar D, Rating T, Löbel U, Brandl U, Jürgen R Reichenbach, Werner A Kaiser. Diffusion tensor imaging in children and adolescents with tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2005;35:980-983.
8. Firat AK, Karakaş HM, Erdem G, Yakinci C, Biçak U. Diffusion weighted MR findings of brain involvement in tuberous sclerosis. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:57-60.
9. Piao C, Yu A, Li K, Wang Y, Qin W, Xue S. Cerebral diffusion tensor imaging in tuberous sclerosis. *Eur J Radiol* 2009;71:249-252.
10. Zikou AK, Xydis VG, Astrakas LG, Nakou I, Tzarouchi LC, Tzoufi M, Argyropoulou MI. Diffusion tensor imaging in children with tuberous sclerosis complex: Tract-based spatial statistics assessment of brain microstructural changes. *Pediatr Radiol* 2016;46:1158-1164.
11. Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, Harris RJ, Wu JY, Yudovin SL, Linetsky M, Mathern GW, Ellingson BM, Salamon N. DTI of tuber and perituberal tissue can predict epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2015;85:2011-2015.
12. Baumer FM, Song JW, Mitchell PD, Pienaar R, Sahin M, Grant PE, Takahashi E. Longitudinal changes in diffusion properties in white matter pathways of children with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2015;52:615-623.
13. Widjaja E, Simao G, Mahmoodabadi SZ, Ochi A, Snead OC, Rutka J, Otsubo H. Diffusion tensor imaging identifies changes in normal-appearing white matter within the epileptogenic zone in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2010;89:246-253.
14. Makki MI, Chugani DC, Janisse J, Chugani HT. Characteristics of abnormal diffusivity in normal-appearing White matter investigated with diffusion tensor MR imaging in tuberous sclerosis complex. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1662-1667.
15. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy. *J Child Neurol* 2008;23:268-273.