



Vanessa Sofia Gomes Leitão

Licenciatura em Bioengenharia – Ramo Biomédica

Imagem por Curtose de Difusão em Doenças Neurodegenerativas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador: Dra. Rita Nunes, Investigadora Auxiliar, Faculdade de
Ciências da Universidade de Lisboa

Dr. Hugo Ferreira, Professor Auxiliar, Faculdade de Ciências da
Universidade de Lisboa

Co-orientador: Dra. Sofia Reimão, Médica, Assistente Hospitalar do
Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria e Assistente
Convidada de Imagiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de
Lisboa

Juri:

Presidente: Doutora Carla Maria Quintão Pereira

Vogais: Doutor Mário António Basto Forjaz Secca

Doutora Rita Gouveia Nunes



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Dezembro 2014



Vanessa Sofia Gomes Leitão

Licenciatura em Bioengenharia – Ramo Biomédica

Imagem por Curtose de Difusão em Doenças Neurodegenerativas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa para obtenção do
Grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

A presente dissertação foi desenvolvida em
colaboração com o Instituto de Biofísica e Engenharia
Biomédica (IBEB/FCUL) e com o serviço de Neurologia do
Hospital de Santa Maria (HSM).

Orientadores: Doutora Rita Nunes
Professor Doutor Hugo Ferreira

Co-orientador: Doutora Sofia Reimão



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Dezembro 2014

Imagem por Curtose de Difusão em Doenças Neurodegenerativas

Copyright © Vanessa Sofia Gomes Leitão, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

A presente dissertação foi realizada na Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Nova de Lisboa e no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, onde foi possível contar com o apoio de diversas pessoas.

Primeiramente gostaria de agradecer às duas instituições pelas oportunidades que me proporcionaram, foi um longo período de aprendizagem que abriu grandes horizontes e curiosidades acerca da imagem médica.

À Doutora Rita Nunes agradeço a sempre disponibilidade e paciência, e ao Professor Doutor Hugo Ferreira, os meus orientadores, quero agradecer a oportunidade que me proporcionaram de integrar uma equipa que sempre me ajudou, me lançou desafios e me apoiou em todas as etapas para a realização da presente dissertação.

À Doutora Sofia Reimão por todo o apoio, todas as sugestões e disponibilidade, em especial na temática das patologias em estudo, tremor essencial (ET), doença de Parkinson (DP) e atrofia dentatorubro-palidoluysiana (DRPLA). Um agradecimento essencial à Dr. Daisy de Abreu pela ajuda na parte da estatística.

Também gostaria de agradecer a todos os colegas do IBEB pela ajuda prestada nas técnicas de processamento de imagem médica, em especial a João Sousa, Rafael Henriques e Francisco Fernandes.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram dando-me força e coragem nesta etapa: Filipa Pita, Inês Reis, Isabel Martins, André Valério e Ana Teresa Neves. Um agradecimento especial ao meu namorado Miguel Pereira por todo o apoio e paciência e à minha melhor amiga Silvana Duarte pela sempre boa disposição e por estar sempre ao meu lado.

Aos meus companheiros da Filarmónica União Sardoalense (FUS) por me ajudarem a relaxar através da música quando mais precisei.

Para terminar, e não menos importante a toda a minha família, em especial aos meus tios Teresa e Américo Rafael pelo apoio prestado, aos meus irmãos Joana e Telmo Leitão pela motivação e por me apoiarem mesmo em momentos mais difíceis, e aos meus pais Maria Leitão e António Leitão por me tornarem a pessoa que sou hoje e por todo o apoio pois sem eles nada seria possível.

Investigação suportada parcialmente pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e Ministério da Ciência e Educação (MCE) Portugal (PIDDAC) no âmbito das bolsas PTDC/SAU-ENB/120718/2010 e PEst-OE/SAU/UI0645/2014.

A todos estes quero expressar o meu muito Obrigada.

Resumo

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP), caracterizam-se essencialmente pela degeneração dos neurónios que irá resultar numa perda progressiva das atividades motoras. As patologias em estudo na presente dissertação foram o Tremor essencial (ET), em que se observa tremor principalmente nos membros superiores e representando uma família de doenças, e a Atrofia Dentato-rubro-palido-luysiana (DRPLA) resultante de um defeito num gene (cromossoma 12). Como ocorre degeneração neuronal nos três casos, a imagem ponderada em difusão permite obter informação sobre as alterações causadas pelas mesmas a partir das respetivas métricas de difusão.

O objetivo foi confirmar o potencial da DKI (imagem por curtose de difusão) na deteção de alterações estruturais em ET e DRPLA, recorrendo a diversos parâmetros de curtose de difusão. Para tal foi feita uma comparação destes parâmetros entre voluntários saudáveis e grupos de doentes com ET e DRPLA.

Neste estudo onde a amostra possui dimensões reduzidas, os resultados indicam que não há muitas diferenças nos parâmetros de difusão medidos em pacientes com ET relativamente aos controlos. Foram observadas diferenças mais acentuadas no grupo “DRPLA”, consistentes com o envolvimento do núcleo rubro, globo pálido e núcleo caudado nesta doença.

A mais-valia de recorrer à imagem de curtose por difusão relativamente à imagem de tensor por difusão é considerar uma distribuição não-gaussiana, mais realista relativamente ao meio, traduzindo assim resultados mais fidedignos.

Palavras-chave: Imagem por curtose de difusão; Tremor essencial; Atrofia Dentato-rubro-palido-luysiana; Imagem por ressonância magnética.

Abstract

Neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease (PD), characterized essentially by the degeneration of brain cells that will result in a progressive loss of motor activities. The diseases under study in this dissertation: essential Tremor (ET), in which case tremor occurs mostly in upper limbs and represents a family of diseases, and Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) resulting from a defect in a gene (chromosome 12). As neuronal degeneration occurs in all three cases, diffusion weighted imaging allows us to obtain information about on these changes from the respective diffusion metrics.

The goal was to confirm the potential of DKI in detection of structural changes in ET and DRPLA, using parameters of kurtosis of diffusion. For such a comparison was made of these parameters between healthy volunteers and patients ' groups with ET and DRPLA.

In this study, where the sample has reduced dimensions, the results indicate that there are not many differences in the measured diffusion parameters in patients with ET compared to control subjects. More marked differences were observed in the group "DRPLA", consistent with the involvement of the Red nucleus, globus pallidus and caudate nucleus in this disease.

The added value of diffusion kurtosis imaging is that it a non-Gaussian distribution, more realistic regarding biological media, accomplishing more reliable results.

Keywords: image by kurtosis of diffusion; Essential Tremor; Dentatorubral-pallidoluysian atrophy; Magnetic resonance imaging.

Índice de Conteúdos

Resumo	vii
Abstract	xi
Lista de acrónimos e abreviaturas	xix
1 Introdução	1
1.1 Enquadramento	1
1.2 Estrutura da tese	2
2 Princípios físicos da IRM e Difusão	5
2.1 Conceitos Teóricos	5
2.1.1 Introdução	5
2.1.2 Ressonância magnética	6
2.1.3 Imagem por Difusão	10
2.1.4 Imagem por tensor de difusão - DTI	11
2.1.5 Parâmetros principais da DTI	13
2.1.6 A imagem por curtose de difusão - DKI	15
3 Neuroanatomia e Patologias	19
3.1 Neuroanatomia	19
3.2 Tremor Essencial (ET)	20
3.3 DRPLA	21
3.4 Doença de Parkinson	21
3.5 Estado de arte	21
3.5.1 Tremor Essencial	21
3.5.2 DRPLA	23
3.5.3 Neuroimagem no ET – DWI e DTI	25
3.6 PD e ET	26
4 Materiais e Métodos	27
4.1 Recrutamento	27
4.2 Critérios de inclusão	28
4.3 Critérios de exclusão	28
4.4 Aquisição de Imagens	28
4.5 Processamento de imagem	29
4.5.1 Pré-processamento	29
4.5.2 Processamento	29
4.6 Marcação das ROIs	32

4.7 Estatística	35
4.7.1 Teste de Kruskal-Wallis	36
5 Resultados Experimentais	37
5.1 Teste de comparação das métricas de DTI	37
5.2 Teste de comparação da métrica de DKI	41
6 Discussão de Resultados	43
6.1 Teste de comparação da métrica de DTI	43
6.2 Teste de comparação da métrica de DKI	44
6.3 Limitações do estudo e Trabalhos Futuros	45
7 Conclusão	47
Referências Bibliográficas	49
Anexos	53

Lista de Figuras

Figura 2.1 - Movimento de precessão, resultantes da ação de um campo magnético externo. Neste caso há um maior número de prótons orientados de acordo com o campo magnético, resultando um magnetização longitudinal M_0 [9].	7
Figura 2.2 - Mecanismo de recuperação da magnetização Longitudinal (à esquerda) mecanismo de relaxação da magnetização transversal (à direita) [14].	8
Figura 2.3 - Exemplo do fenómeno de difusão anisotrópica, onde se visualiza uma difusão rápida ao longo do axónio e restrita nas outras direções [25].	10
Figura 2.4 - Difusão representada por uma elipsóide. Relação entre difusão e meio isotrópico e anisotrópico (linha superior), elipsóides de difusão (linha do meio), tensor de difusão (linha inferior).	12
Figura 2.5- Índices extraídos da imagem de difusão.	14
Figura 2.6 - Visualização dos parâmetros da DKI (MD, FA, MK e RK) de acordo com o plano transversal (Tra), coronal (Cor) e sagital (Sag), onde se verifica um melhor contraste com a projeção de FA [30].	16
Figura 3.1- Visualização de algumas regiões referidas acima como a SN e putamen [35].	20
Figura 3.2- Valores de ADC obtidos no estudo de Martinelli et al. para diversas ROIs, onde se verifica que não existem diferenças significativas entre pacientes com ET e controlos, de acordo com o p-value [39].	22
Figura 3.3- Valores médios de FA e ADC obtidos no estudo de Liu Jia et al. nas diversas ROIs, onde se observa a significância no valor de ADC no NR entre pacientes com ET e controlos [40].	22
Figura 3.4- Resultados dos valores de FA e MD (medidos em $\text{mm}^2 \text{seg}^{-1} 10^{-3}$) entre controlos e pacientes com ET, nos lados direito e esquerdo da SCP (pedúnculo cerebeloso superior), MCP (pedúnculo cerebeloso médio) e ICP (pedúnculo cerebeloso inferior) [41].	23
Figura 3.5- Resultados obtidos no estudo de Tim et al. onde se verificam diferenças significativas ($p < 0.05$) no cerebelo e GP entre pacientes com DRPLA e controlos. Não existem diferenças significativas no tálamo [44].	24
Figura 3.6 - Imagem com ponderação em T1 onde se verifica atrofia do cerebelo, cérebro e tronco cerebral [45].	24
Figura 3.7 - Imagem ponderada em T2 onde se visualiza um elevado sinal na substância branca [45].	25
Figura 4.1 - Apresentação da toolbox utilizada- DKlu [20].	30

Figura 4.2 - Mapas paramétricos da DTI obtidos através da toolbox, FA, MD e RD.	31
Figura 4.3 – Mapas paramétricos de DKI obtidos através da toolbox, MK, RK e AK.....	32
Figura 4.4 – Representação das ROIs correspondentes ao ND.	33
Figura 4.5 – Representação das ROIs correspondentes ao NR e STN.	33
Figura 4.6 – Representação das ROIs correspondentes ao GP.	34
Figura 4.7 – Representação das ROIs correspondentes ao NC e NL.	34
Figura 5.1 – Representação gráfica da média do valor de MD (mm^2/s) na ROI GP, de acordo com o grupo.	38
Figura 5.2 - Representação gráfica da média do valor de MD (mm^2/s) na ROI NC, de acordo com o grupo.	38
Figura 5.3 – Representação gráfica da média do valor de RD (mm^2/s) na ROI GP, de acordo com o grupo.	39
Figura 5.4 - Representação gráfica da média do valor de RD (mm^2/s) na ROI NL, de acordo com o grupo.	39
Figura 5.5 – Representação gráfica da média do valor de RD (mm^2/s) na ROI NC, de acordo com o grupo.	40
Figura 5.6 – Representação gráfica da média do valor de AD (mm^2/s) na ROI GP, de acordo com o grupo.	41
Figura 5.7 - Representação gráfica da média do valor de AD (mm^2/s) na ROI NR, de acordo com o grupo.	41
Figura 5.8 – Representação gráfica da média do valor de AD (mm^2/s) na ROI NC, de acordo com o grupo.	41
Figura 5.9 – Representação gráfica da média do valor de MK na ROI NC, de acordo com o grupo.	42

Lista de Tabelas

Tabela 5.1 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica MD.	38
Tabela 5.2 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica RD.	39
Tabela 5.3 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica AD.	40
Tabela 5.4 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica MK.	42
Tabela 8.1 – Resultados obtidos para a métrica FA.	53
Tabela 8.2 – Resultados obtidos para a métrica MD.	54
Tabela 8.3 – Resultados obtidos para a métrica RD.	54
Tabela 8.4 – Resultados obtidos para a métrica AD.	54
Tabela 8.5 – Resultados obtidos para a métrica MK.	55
Tabela 8.6 – Resultados obtidos para a métrica RK.	55
Tabela 8.7 – Resultados obtidos para a métrica AK.	56

Lista de acrónimos e abreviaturas

ADC	– <i>apparent diffusion coefficient</i> (coeficiente de difusão aparente)
AK	– <i>axial kurtosis</i> (curtose axial)
BET	– <i>Brain Extraction Tool</i>
CSF	– <i>cerebrospinal fluid</i> (líquido cefalorraquidiano)
D	– coeficiente de difusão
DRPLA	– dentatorubral-pallidoluysian atrophy (atrofia Dentato-rubro-palido-luysiana)
DKI	– <i>diffusion kurtosis imaging</i> (imagem por curtose de difusão)
DP	– Doença de Parkinson
DTI	– <i>diffusion tensor imaging</i> (imagem por tensor de difusão)
DWI	– <i>diffusion weighted imaging</i> (imagem ponderada em difusão)
EPI	– <i>echo planar imaging</i> (imagem ecoplanar)
ET	– <i>essential tremor</i> (tremor essencial)
FA	– <i>fractional anisotropy</i> (anisotropia fracional)
FOV	– <i>field-of-view</i> (campo de visão)
FSL	– <i>FIRMB Software Library</i>
FWHM	– <i>Full width at half maximum</i> (largura à meia altura)
ICP	– pedúnculo cerebeloso inferior
IRM	– imagem por ressonância magnética
MCP	– pedúnculo cerebeloso médio
MD	– <i>mean diffusivity</i> (difusibilidade média)
MK	– <i>mean kurtosis</i> (curtose média)
RA	– anisotropia relativa
RD	– <i>radial diffusivity</i> (difusibilidade radial)
RF	– radiofrequência
RGB	– <i>Red, Green, Blue</i>
RM	– ressonância magnética
RK	– <i>radial kurtosis</i> (curtose radial)
ROI	– <i>region of interest</i> (região de interesse)
SCP	– pedúnculo cerebeloso superior
TE	– tempo de eco
TR	– tempo de repetição

1

Introdução

1.1 Enquadramento

Na presente dissertação foram estudadas duas doenças neurodegenerativas: - tremor essencial (ET) e Atrofia Dentato-rubro-palido-luysiana (DRPLA) que é uma ataxia progressiva tardia, de causa genética e que se caracteriza pelo envolvimento de vias específicas, condicionando alterações no controlo e coordenação de movimentos [1]. O ET é uma doença neurológica que se pensa ser progressiva e cuja caracterização clínica é o tremor de ação, simétrico, que mais frequentemente atinge os braços e as mãos [2;3;4].

A fisiopatologia do ET é ainda desconhecida, havendo alguns estudos que identificaram alterações estruturais que podem indicar neurodegeneração, nomeadamente na substância nigra, núcleo dentado (ND), núcleo rubro (NR), tálamo e tronco cerebral. A DRPLA caracteriza-se pelo atingimento específico das vias que ligam o ND, NR, globo pálido (GP), núcleo lenticular (NL) e núcleo subtalâmico (STN).

Recorrendo à técnica de DTI (imagem por tensor de difusão) é possível investigar alterações microscópicas em tecidos, partindo da hipótese de que a difusão das moléculas de água seguiria uma distribuição gaussiana [1]. Foi demonstrado que esta hipótese não estava correta pois o movimento das moléculas de água é limitado devido, por exemplo, à presença

de paredes celulares o que resulta num desvio da distribuição do movimento em relação à distribuição gaussiana. A DKI foi a técnica utilizada neste estudo, trata-se de uma extensão da DTI onde o tensor de difusão é estimado juntamente com o tensor de curtose, sendo este responsável por caracterizar a não-gaussianidade de difusão nos meios anisotrópicos, proporcionando assim melhores resultados relativamente à DTI.

O objetivo da presente dissertação é confirmar o potencial da utilização da imagem DKI na deteção de alterações estruturais nas doenças em estudo (ET e DRPLA), recorrendo a diversos parâmetros de curtose de difusão [5]. As imagens obtidas foram analisadas com recurso a programas já desenvolvido no IBEB, pacotes de programa de acesso livre como o *FSL (FMRIB Software Library)* [6], ferramentas desenvolvidas em ambiente *Matlab*. Os valores dos parâmetros de curtose foram comparados entre voluntários saudáveis e um grupo de doentes com ET e DRPLA.

Ambas as doenças já foram estudadas recorrendo as imagens de IRM (imagem por ressonância magnética) como os valores de ADC (coeficiente de difusão aparente), FA (anisotropia fracional) e T2* obtendo-se diferenças significativas em certas ROIs (região de interesse) de acordo com as doenças (tema abordado no capítulo 3). A presente dissertação é inovadora no sentido em que, tanto quanto se saiba, é a primeira vez que se estudam ET e DRPLA recorrendo a imagens DKI.

Inicialmente o objetivo seria estudar a imagem DKI em doentes de Parkinson mas pela dificuldade em recrutar um número suficiente de doentes com DP (doença de Parkinson), e pelo tempo de aquisição foi impossível a introdução desta sequência no protocolo de estudo, daí ter sido sugerido alargar a base de recrutamento para incluir outras doenças neurodegenerativas, optando-se assim pelo ET e DRPLA.

A presente dissertação foi desenvolvida em colaboração com o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB/FCUL) e o Hospital de Santa Maria.

1.2 Estrutura da tese

Para uma melhor compreensão da tese serão enunciados abaixo os vários capítulos e uma breve descrição dos mesmos:

Primeiro capítulo: enquadramento da tese bem como um resumo do estado de arte das duas patologias em estudo, o Tremor Essencial e a DRPLA.

Segundo capítulo: considerações gerais acerca da ressonância magnética, assim como das técnicas em estudo, a DTI e a DKI bem como as suas métricas.

Terceiro capítulo: descrição da neuroanatomia relevante e patologias em estudo. Estado de arte das doenças em estudo, Tremor essencial e DRPLA.

Quarto capítulo: descrição de toda a metodologia aplicada no estudo, desde a aquisição de imagem, seleção dos doentes, processamento das imagens e análise de resultados.

Quinto capítulo: representação dos resultados estatisticamente significativos obtidos neste estudo, sendo que os restantes testes encontram-se em anexo.

Sexto capítulo: discussão dos resultados obtidos.

Sétimo capítulo: conclusões retirados dos resultados obtidos no estudo.

Oitavo capítulo: anexos do estudo tais como tabelas completas dos resultados estatísticos.

2

Princípios físicos da IRM e Difusão

2.1 Conceitos Teóricos

2.1.1 Introdução

A imagem por ressonância magnética (IRM) tem mostrado cada vez mais utilidade em diversas áreas. Os processos de difusão estão fortemente dependentes de características microscópicas dos tecidos, pelo que, através do estudo e medida do movimento microscópico aleatório (difusão) das moléculas de água e do seu grau de anisotropia, é possível obter informação relativa aos tecidos circundantes. A ressonância magnética com ponderação em difusão apresenta grande potencial para revelar as alterações microscópicas. No ano de 1994, Basser, Le Bihan e Marttiello introduziram uma nova técnica para efetuar medidas de difusão especificamente em tecidos anisotrópicos (por exemplo a substância branca), denominada por imagem por tensor de difusão ou *diffusion tensor imaging* – DTI [7].

A DTI recorre à utilização de tensores para caracterizar a dependência espacial da difusão, em vez de um único escalar, partindo do pressuposto que a difusão de moléculas de água pode ser descrita por uma distribuição gaussiana, algo que já se demonstrou não estar correto [8]. Com a continuação dos estudos tem-se mostrado que existem desvios

relativamente a esta distribuição, relacionados nomeadamente com a presença de barreiras ao movimento das moléculas de água, tais como as membranas celulares [9]. Para abordar este problema foi introduzida uma expansão da DTI, onde para além do tensor de difusão é estimado o tensor de curtose, que permite avaliar o grau de não-gaussianidade da difusão [10;11;12]. Esta técnica é denominada imagem por curtose de difusão ou *diffusion kurtosis imaging* – DKI. Através desta nova técnica é possível colmatar algumas das limitações da DTI, sendo a desvantagem a necessidade de prolongar o tempo de aquisição.

2.1.2 Ressonância magnética

Com o aparecimento da imagiologia, a deteção e monitorização de patologias no corpo humano melhoraram bastante. Com o desenvolvimento da técnica de ressonância magnética que tem por base a aplicação de pulsos de radiofrequência (RF), tornou-se possível estudar, de forma não-invasiva, as características intrínsecas dos tecidos. O núcleo mais frequentemente estudado é o de hidrogénio pois existe em maior abundância nos tecidos humanos, nomeadamente na água e gordura [13;14;15].

Com a aplicação dos pulsos de RF o equilíbrio dos spins é perturbado, sendo que o seu regresso ao equilíbrio reflete a estrutura do tecido através dos mecanismos de relaxação. Para obter informação espacial é necessário utilizar gradientes de campo magnético, com o principal objetivo de modificar a frequência de precessão dos prótons, alterando localmente o campo magnético. Dependendo do tipo de estudo a realizar são utilizadas diferentes sequências de pulsos [13; 14].

2.1.2.1 Princípios físicos

Na presença de um campo magnético estático, os prótons são orientados segundo dois eixos correspondentes a níveis de energia (mais e menos $\frac{1}{2}$): predominantemente na direção paralela ao campo magnético estático (Figura 2.1), pois esta orientação corresponde ao estado de energia mais baixa, logo mais provável, e segundo a direção antiparalela [15; 16; 17].

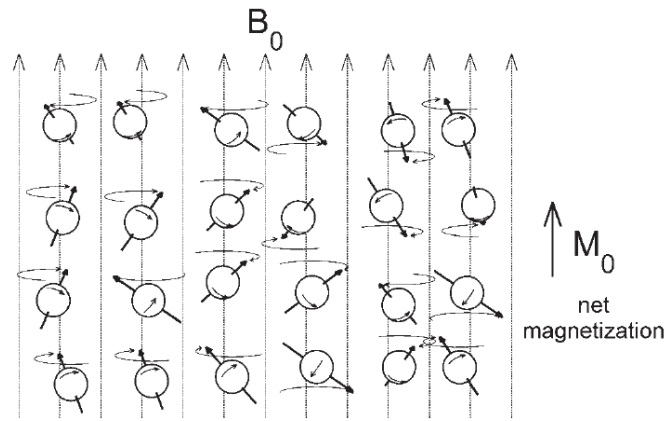


Figura 2.1 - Movimento de precessão, resultantes da ação de um campo magnético externo. Neste caso há um maior número de prótons orientados de acordo com o campo magnético, resultando um magnetização longitudinal M_0 [9].

Depois de perturbado o equilíbrio dos prótons, estes não se orientam instantaneamente com a direção do campo magnético externo, desenvolvendo um movimento de precessão próprios. A frequência de Larmor na qual o próton gira em torno do eixo do campo magnético estático é determinado pela seguinte equação:

$$\omega = \gamma \times B_0 \quad (2.1)$$

Onde ω é frequência de Larmor (Hertz), γ a constante giromagnética e B_0 a amplitude do campo magnético externo aplicado (Tesla) [15;18;19].

A frequência é proporcional ao campo aplicado e depende do núcleo utilizado. Tendo em conta a ordem de grandeza da constante giromagnética dos núcleos de hidrogênio e a amplitude dos campos aplicados (normalmente entre 0,5 T a 3 T), a frequência de Larmor encontra-se situada na gama das RF. Desta forma, o pulso de RF permite a transição dos núcleos para um estado superior de energia e a magnetização total roda para uma direção distinta da longitudinal, passando a existir a componente xy [16; 20].

O vetor magnetização total não apresenta componente transversal quando os spins estão em equilíbrio, resultante da soma vetorial dos momentos magnéticos individuais dos spins. Este não apresenta componente transversal pois não existe coerência de fase entre os spins individuais, mas possui uma componente longitudinal alinhada com B_0 resultante de uma maior ocupação do estado de energia mínimo (Figura 8). De modo a interferir com o

equilíbrio dos spins, é necessário emitir um pulso de RF cujo campo magnético B_1 possua uma componente transversal, com uma frequência igual à de Larmor. A duração e intensidade do pulso permite controlar o *flip angle* (ou ângulo de ntação definido como uma medida da extensão com que o vetor de magnetização é desviado do seu alinhamento de equilíbrio pela aplicação do campo magnético) da magnetização longitudinal para o plano xy [16;18;20].

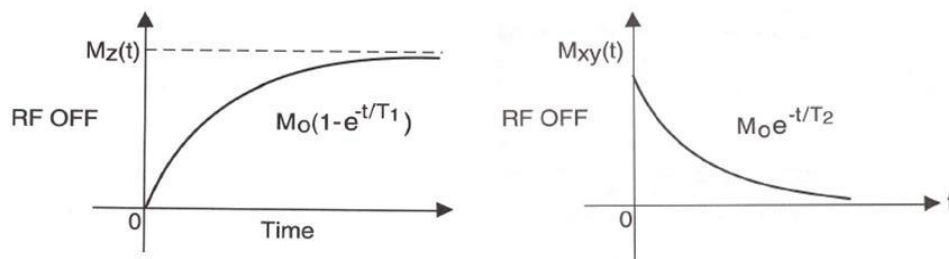


Figura 2.2 - Mecanismo de recuperação da magnetização Longitudinal (à esquerda) mecanismo de relaxação da magnetização transversal (à direita) [14].

Existem dois tipos de relaxação distintos relativamente ao mecanismo de relaxação – processo de retorno ao estado de equilíbrio (Figura 2.2), após o final do pulso de RF:

- T_1 ou relaxação spin-rede definido como o tempo necessário para 63% da magnetização longitudinal recuperar, após a aplicação do pulso.
- T_2 ou relaxação spin-spin definido como a relaxação da magnetização transversal. Se a velocidade de desfaseamento dos spins é elevada, T_2 é pequeno, e por outro lado, se o desfaseamento leva mais tempo, o valor de T_2 é grande. Se também tivermos em conta a heterogeneidade do campo, teremos T_2^* menor do que T_2 .

2.1.2.2 Parâmetros de imagem

Seja qual for o tipo de sequência utilizada existem diversos parâmetros que podem ser definidos e que irão influenciar a aquisição de imagens [15;19]:

- Parâmetros de tempo como tempo de eco (TE), tempo de repetição (TR), tempos de inversão (TI);
- Parâmetros de espaço como o campo de visão ou *field-of-view* (FOV - definido como o tamanho da área de codificação espacial), a espessura do corte e o tamanho da matriz que especificam a resolução de imagem tanto no plano (número de pixels) como em termos de

espessura [14].

2.1.2.3 Contraste de imagem

O objetivo dos processos de contraste é o de capacitar a distinção das estruturas do objeto examinado, com máxima precisão e nitidez possível.

Na IRM, o facto de serem encontrados vários níveis de cinzento em regiões adjacentes, depende apenas do nível do sinal em determinada posição. A esta variação é dado o nome de contraste, o qual resulta, em imagens convencionais, principalmente das três propriedades seguintes: a densidade protónica, ρ ; o tempo de relaxação spin-rede, T_1 ; e o tempo de relaxação spin-spin, T_2 . Consoante a IRM requerida, são selecionados certos padrões de pulsos de sequência por forma a serem realçadas as características de contraste da mesma imagem. Deste modo, as imagens podem ser ponderadas em T_1 , em T_2 ou em densidade protónica [11;13;21].

As imagens ponderadas em T_1 são obtidas através da aplicação de pulsos com um TR curto e um TE curto também (na sequência eco de spin). Nestas, o brilho dos tecidos com baixos valores de T_1 , tais como a gordura, ou mesmo moléculas de maiores dimensões, é destacado, surgindo mais intensos nas imagens. Quanto a tecidos como o osso cortical ou substâncias ricas em água (o líquido cefalorraquidiano ou o sangue), estas surgem menos intensas. Concluindo-se que as imagens ponderadas em T_1 são importantes para a observação e análise dos tecidos moles constituintes do corpo, tais como os tecidos da estrutura cerebral [11;15;21].

Já no caso das imagens com ponderação em T_2 , utiliza-se um TR e um TE longos. Nas imagens ponderadas em T_2 é evidenciado o brilho em tecidos cuja quantidade de água elevada, tal como o líquido cefalorraquidiano. Os tecidos que contenham na sua constituição ferro, tal como o sangue, aparecem num tom mais escuro pois apresentam um T_2 mais curto, consequência do campo ser menos homogéneo havendo perda de coerência de fase [15].

Relativamente às imagens ponderadas em densidade protónica a sua dependência relativamente aos tempos de relaxação T_1 e T_2 é pouco evidente, sendo que são adquiridas com TR longos e TE curtos. Nas imagens adquiridas por densidade de protões é destacada a densidade dos protões móveis, e consequentemente os fluidos como o líquido cefalorraquidiano, e também as substâncias branca e cinzenta [11;15;21].

2.1.3 Imagem por Difusão

2.1.3.1 Difusão

A difusão foi observada por Robert Brown, em 1828, como o movimento aleatório de partículas num fluido. Foi descrito matematicamente por Adolf Fick, que afirmou que a difusão da matéria é proporcional ao gradiente de concentração com um fator de proporcionalidade D , que depende da natureza das substâncias produzindo movimento de regiões de elevadas concentrações para baixas concentrações. O movimento browniano e o coeficiente de difusão (D) podem ser quantificados e calculados avaliando o deslocamento quadrático médio das partículas $\langle r^2 \rangle$ ao longo do tempo (t) através da seguinte equação de Einstein [22;23]:

$$D = \frac{\langle r^2 \rangle}{6t}$$

(2.2)

No cérebro humano, as moléculas de água difundem-se maioritariamente ao longo dos axónios (difusão não isotrópica), sendo a constante de difusão maior no eixo longitudinal dos mesmos, relativamente ao eixo transversal sendo que a difusão no sentido transversal é dificultada pela presença de bainha de mielina (Figura 2.3). Em imagens com ponderação em difusão, observa-se uma perda de sinal maior quando o gradiente é aplicado na direção das fibras e menor quando aplicado perpendicularmente ao seu eixo [24]. A partir dos parâmetros de difusão é possível avaliar alterações na mobilidade das moléculas, consequência da destruição de tecidos.

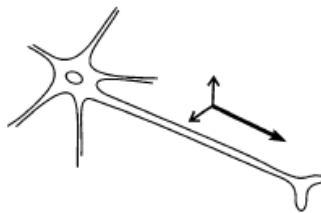


Figura 2.3 - Exemplo do fenómeno de difusão anisotrópica, onde se visualiza uma difusão rápida ao longo do axónio e restrita nas outras direções [25].

2.1.4 Imagem por tensor de difusão - DTI

A difusão num meio isotrópico pode ser caracterizada por um único escalar D . No entanto, no caso de um meio anisotrópico torna-se necessário usar um tensor para descrever o movimento das moléculas nas diferentes direções. A DTI permite determinar o tensor de difusão, estimar a difusibilidade média ou grau de anisotropia em cada voxel, bem como as principais direções de difusão. A expressão para o sinal obtido é:

$$\ln \frac{S}{S_0} = - \sum_i^3 \sum_j^3 b_{ij} D_{ij} \quad (2.3)$$

Onde b_{ij} é a matriz b , D_{ij} o tensor de difusão, S o sinal ponderado em difusão e S_0 o sinal sem ponderação em difusão.

Para tecidos anisotrópicos, a orientação física dos tecidos, como a direção das fibras, e a direção do gradiente aplicado irão determinar a intensidade do sinal. Na maioria dos casos as propriedades da difusão são descritas matematicamente por um tensor, definido pela matriz D [18;24].

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

A matriz b é calculada a partir dos gradientes usados na sequência sendo necessário apenas 6 gradientes não colineares para estimar um tensor de difusão, uma vez que este, por ser simétrico, possui apenas seis parâmetros independentes. No entanto, com a finalidade de melhorar a estimativa do tensor de difusão é usual adquirir mais de seis direções [18;22;26;27].

Numa imagem ponderada em difusão, as zonas escuras surgem onde a direção preferencial da difusão coincide com a direção do gradiente aplicado. Assim, repetindo a medição para várias direções dos gradientes, é possível medir a difusão em qualquer direção.

A forma mais simples de representar o tensor de difusão é por elipsóides de difusão na qual os eixos principais fornecem as direções principais da difusão para aquele voxel, e a sua excentricidade traduz o grau de anisotropia bem como a sua simetria (Figura 2.4). O seu comprimento é calculado tendo em conta o deslocamento das moléculas de água, no caso de o ambiente ser isotrópico o tensor apenas assume valores das diagonais e é um elipsóide

esférico de diâmetro D , no caso de o ambiente ser anisotrópico o elipsóide é alongado. A imagem resultante mostra grandes semelhanças entre fibras reais e tratos. Com esta metodologia é possível determinar a conectividade entre diferentes partes do cérebro [18].

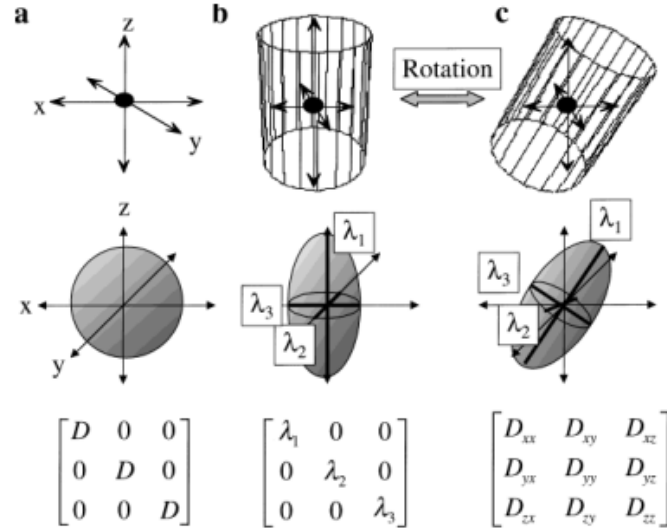


Figura 2.4 - Difusão representada por uma elipsóide. Relação entre difusão e meio isotrópico e anisotrópico (linha superior), elipsóides de difusão (linha do meio), tensor de difusão (linha inferior).

Na figura 2.4, quando o meio é isotrópico (a), as moléculas difundem de igual forma nas várias direções, sendo o elipsóide de difusão uma esfera e a difusão é descrita por uma constante D . Quando o meio é anisotrópico, o elipsóide de difusão é alongado e tem três eixos λ_1, λ_2 e λ_3 . A forma de caracterizar este sistema é com um tensor de elementos 3 x 3 e os valores dos nove elementos dependem da orientação do eixo principal [20].

Os elementos da diagonal principal do tensor correspondem à difusibilidade segundo os três eixos ortogonais, e os restantes elementos correspondem a correlação entre deslocamentos ao longo desses eixos ortogonais. Convencionalmente, o primeiro valor próprio λ_1 traduz a direção com maior grau de difusão, enquanto λ_2 e λ_3 quantificam a difusibilidade radial (perpendicular à direção principal da difusão) [13].

Não sendo conhecida a direção do eixo principal, as direções dos gradientes aplicados (v) não coincidem, normalmente, com o sistema de eixos principal. Daí a necessidade de aplicar uma matriz de rotação (A) que descreve a orientação do eixo principal do tensor de difusão em relação ao sistema de referência.

$$D(v,A)_{app} = v^T A^T \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} A v$$

(2.5)

A principal desvantagem da DTI reside no fato dos dados experimentais não se ajustarem bem ao modelo gaussiano, e em regiões de cruzamento de fibras a DTI não conseguir refletir o índice de orientação anisotrópica pois não existe apenas uma orientação.

2.1.5 Parâmetros principais da DTI

Para uma melhor caracterização da difusão existem vários parâmetros que podem ser calculados a partir do tensor, como o traço do tensor (Tr) [25], a difusibilidade média (MD), difusibilidade axial ($\lambda_{||}$), difusibilidade radial (λ_{\perp}), a anisotropia relativa (RA) e a anisotropia fracional (FA). A primeira medida é a soma dos três valores próprios e traduz a invariância rotacional (traduz o mesmo valor independentemente do conjunto de direções escolhido para efetuar as medições) [24].

Anisotropia fracional (FA): é uma medida do grau de anisotropia da difusão. Contém informações acerca da forma do tensor de difusão, variando entre 0 (difusão isotrópica, $\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$) e 1 (difusão anisotrópica – máximo de anisotropia, $\lambda_1 \gg \lambda_2=\lambda_3=0$). Este valor reflete a integridade da substância branca pois indica quão direcional é a difusão em cada voxel [11;20;24;28].

- Anisotropia relativa (RA): representa a relação entre a componente anisotrópica e isotrópica do tensor de difusão.

- Difusibilidade axial (AD): representa a magnitude da difusão ao longo do eixo principal da elipsóide [17].

$$\lambda_{||} = \lambda_1$$

- Difusibilidade radial (RD): representa a MD das componentes ortogonais relativamente ao eixo principal da elipsóide [17].

$$\lambda_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

(2.6)

- Difusibilidade média (MD) (equação 2.9): média de ADC em todas as direções, em

que o seu aumento está associado a um aumento de espaço extracelular que poderá ocorrer devido a morte celular.

$$Tr(D) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} \quad (2.7)$$

E está relacionado com a MD, dada por:

$$MD = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} \quad (2.8)$$

$$RA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\bar{\lambda}}} \quad (2.9)$$

$$FA = \frac{\sqrt{3} \sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.10)$$

Os numeradores existentes em RA e FA estão relacionados com a variação dos três valores próprios, sendo λ_1 a MD da direção principal. Para termos uma visualização direta da direção da difusão é possível criar um mapa de cores em que a intensidade é dada pelo valor de FA e a cor codificada usando o sistema RGB (*Red, Green, Blue*), sendo que azul corresponde a difusão inferior-superior, o vermelho a difusão no eixo lateral-medial e a componente verde a difusão segundo o eixo anterior-posterior (Figura 2.5) [24].

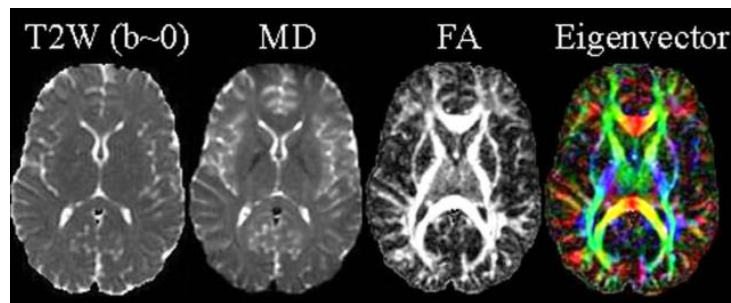


Figura 2.5- Índices extraídos da imagem de difusão.

A imagem inclui a ponderação em T2, com $b=0$; a MD onde a região CSF (líquido cefalorraquidiano) surge híper-intensa; a FA onde a região da SW surge híper-intensa; a direção principal da difusão, dada pelos valores próprios mais elevados, dado pelas cores vermelho, azul e verde.

2.1.6 A imagem por curtose de difusão - DKI

Investigações recentes provam que a DKI fornece informação adicional sobre os tecidos biológicos permitindo melhores caracterização e identificação de patologias. Esta nova técnica não supõe que o movimento de difusão das moléculas de água apresentem uma distribuição gaussiana, podendo sofrer desvios relacionados com a presença de barreiras. Portanto, o desvio relativamente a essa distribuição, curtose, ajuda a obter informação que não se obtém na DTI [12]. Estudos em indivíduos saudáveis mostraram que os valores médios de curtose são significativamente superiores na substância branca em comparação com os da substância cinzenta. Esta técnica tem sido utilizada para avaliar doenças neurológicas como acidente vascular cerebral, epilepsia e esclerose múltipla (ambas associadas a defeitos na substância branca) [10;12].

A DKI é uma extensão do método DTI que ainda está em investigação para a prática clínica e que requer a utilização de pelo menos três valores de b e 15 direções de difusão, tendo como desvantagem o tempo de aquisição de cerca de 17 minutos. A curtose apresenta sensibilidade relativamente à heterogeneidade difusional.

Com esta nova técnica de difusão é possível obter, além de parâmetros de DTI, medições relacionadas com o tensor de curtose de 4ª ordem em 3D. A curtose - K , permite avaliar desvios relativamente a uma distribuição gaussiana (para $K=0$ a distribuição é gaussiana). Se este valor for positivo, o movimento apresenta uma distribuição mais estreita e com um pico mais elevado, se o valor for negativo o pico da distribuição será menos acentuado. A curtose pode matematicamente assumir valores negativos, contudo nos tecidos biológicos apenas têm fundamento físico os valores positivos. Estudos de simulação concluíram que a DKI conseguia resolver cruzamento de fibras a 90° , sendo o mesmo possível para ângulos entre 45° e 90° através da NDKI [17;29].

Analogamente ao tensor de difusão, o tensor de curtose, K_{app} , apresenta simetria podendo assim ser descrito com apenas 15 elementos independentes, sendo D_{app} a difusibilidade aparente e W cada membro da curtose:

$$K_{app} = \frac{MD^2}{D_{app}^2} [n_1^4 W_{1111} + n_2^4 W_{2222} + n_3^4 W_{3333} + 4n_1^3 n_2 W_{1112} + 4n_1^3 n_3 W_{1113} + 4n_1 n_2^3 W_{1222} + 4n_2^3 n_3 W_{2223} + 4n_1 n_3^3 W_{1333} + 4n_2 n_3^3 W_{2333} + 6n_1^2 n_2^2 W_{1122} + 6n_1^2 n_3^2 W_{1133} + 6n_2^2 n_3^2 W_{2233} + 12n_1^2 n_2 n_3 W_{1123} + 12n_1 n_2^2 n_3 W_{1223} + 12n_1 n_2 n_3^2 W_{1233}] \quad (2.11)$$

Para realizar DKI é necessário estimar 22 parâmetros desconhecidos (seis elementos independentes para o tensor de difusão, 15 para o tensor de curtose e um relativo ao valor da ponderação em T2), sendo necessárias pelo menos 22 DWI (imagem ponderada em difusão) com 15 direções de gradiente distintas e três valores b para a caracterização do tensor de curtose.

2.1.7.1 Medidas invariantes DKI

Existem quatro parâmetros invariáveis em relação ao tensor de curtose [30]: (Figura 2.8)

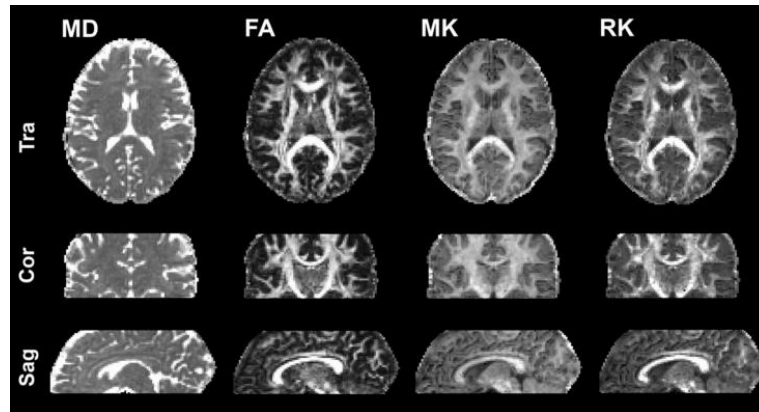


Figura 2.6 - Visualização dos parâmetros da DKI (MD, FA, MK e RK) de acordo com o plano transversal (Tra), coronal (Cor) e sagital (Sag), onde se verifica um melhor contraste com a projeção de FA [30].

- Curtose média (MK): parâmetro adimensional que reflete o grau de restrição à difusão.
- Curtose radial (k_{\perp} ou RK): parâmetro adimensional que reflete o grau de curtose na componente radial.
- Curtose axial (k_{\parallel} ou AK): parâmetro adimensional que reflete o grau de curtose na componente axial.
- Anisotropia fracional da curtose (FA_k).

Sendo estes parâmetros de extrema importância para extrair informação relativa ao tensor de curtose.

Tal como a MD, a MK fornece uma medida global de curtose que pode ser calculada como a média direcional da curtose:

$$MK = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (K_{app})_i \quad (2.13)$$

Analogamente à difusibilidade axial e radial ($\lambda_{||}$ e λ_{\perp} (AD e RD)) na DTI, a curtose axial e radial ($k_{||}$ e k_{\perp} (AK e RK)) são parâmetros relativos à curtose, nas direções paralela e perpendicular ao eixo principal do elipsóide, de grande interesse nas regiões de substância branca. Primeiramente, para estimar a curtose direcional é necessário estimar $k_{||}$ e k_{\perp} devemos encontrar os valores de curtose para cada direção dos eixos principais da elipsóide de difusão ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3 , através da rotação do tensor de curtose K no sistema de coordenadas cartesiana para o sistema formado pelos três vetores próprios ortogonais de D.

Onde e_{ij} são os elementos da rotação da matriz 3D definido pelos vetores próprios da difusão ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3 :

$$e = \begin{pmatrix} \epsilon_{1x} & \epsilon_{2x} & \epsilon_{3x} \\ \epsilon_{1y} & \epsilon_{2y} & \epsilon_{3y} \\ \epsilon_{1z} & \epsilon_{2z} & \epsilon_{3z} \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

A curtose radial (k_{\perp}) pode ser calculado pela média dos valores próprios dos dois relacionados com os menores valores de difusão:

$$k_{\perp} = \frac{k_2 + k_3}{2} \quad (2.15)$$

Tal como a FA, a FA_k (anisotropia fracional da curtose) pode ser estimada de acordo com:

$$FA_k = \frac{\sqrt{3[(k_1 - \langle k \rangle)^2 + (k_2 - \langle k \rangle)^2 + (k_3 - \langle k \rangle)^2]}}{\sqrt{2(k_1^2 + k_2^2 + k_3^2)}} \quad (2.16)$$

Onde,

$$\langle k \rangle = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 k_i \quad (2.17)$$

O valor de FA_k é próximo da unidade se um valor for muito maior que os outros e zero se todos os valores forem semelhantes entre si.

3

Neuroanatomia e Patologias

3.1 Neuroanatomia

O estudo em causa foca essencialmente os gânglios da base. Abaixo será feita uma pequena descrição destes bem como de algumas das regiões específicas estudadas na presente dissertação.

- Mesencéfalo [31;32], área do tronco cerebral onde se localiza a SN que tem como função nomeadamente a manutenção do tônus muscular e da coordenação dos movimentos [32].

- Núcleos da base [31;32;33], estruturas de substância cinzenta (bilaterais) envolvidos no controlo do movimento e da postura [34]. O *striatum* (Figura 16) é constituído pelo núcleo caudado e pelo *putamen* (controlo do movimento), *globus pallidus* (manutenção do equilíbrio) e o *núcleo accumbens* (regulação motivacional), o núcleo subtalâmico (STN) [32].

- Núcleos subtalâmicos [31;32], localizados abaixo do tálamo [32], estão envolvidos no controlo das funções motoras. Qualquer patologia destes núcleos irá originar movimentos desordenados.

- Núcleos rubros, localizado no mesencéfalo, sendo assim designados por apresentarem uma coloração avermelhada, têm como finalidade a regulação e coordenação motora [32].

As principais regiões acima enunciadas podem ser visualizadas na figura seguinte (Figura 3.1):

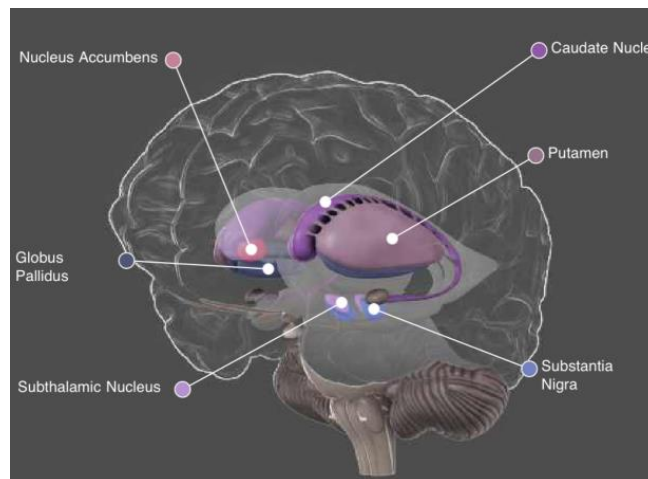


Figura 3.1- Visualização de algumas regiões referidas acima como a SN e putamen [35].

3.2 Tremor Essencial (ET)

Tremor essencial trata-se de uma doença neurológica que se pensa ser progressiva e cuja caracterização clínica mais evidente é o tremor de ação de predomínio nas mãos e nos braços mas também podendo atingir a cabeça e, com frequências que variam entre 4 e 8 Hz. Além do tremor também pode ocorrer disfunção na marcha e no equilíbrio, ansiedade e depressão. O ET poderá representar uma família de doenças e não uma doença única [2;3;4].

Apesar da sua prevalência, a sua fisiopatologia ainda não é compreendida. Tal como acontece com outro distúrbio neurológico progressivo (a Doença de Parkinson), ET pode representar uma família de doenças relacionadas invés de uma única doença, e as suas manifestações neurológicas num paciente podem depender da localização. Ainda não existem certezas quanto à morbilidade desta doença [3], embora alguns estudos demonstrem que o risco de mortalidade apresenta um aumento significativo em casos de ET, em comparação com controlos [3].

A sua incidência e prevalência aumenta exponencialmente com a idade, sendo que pode ter uma prevalência de cerca de 25 % em indivíduos acima dos 90 anos possuem ET [2].

3.3 DRPLA

DRPLA é uma ataxia progressiva tardia, causada pelo defeito num gene que resulta no atingimento específico das vias que ligam o núcleo dentado ao núcleo rubro e o globo pálido ao núcleo subtalâmico, provocando alterações no controlo e coordenação de movimentos. O gene anormal está localizado no cromossoma 12 e a doença caracteriza-se pela expansão do triplete CAG neste gene.

A doença apresenta diversos sintomas como demência, perda progressiva de memória e movimentos corporais (ataxia), convulsões e distúrbios psíquicos, cujo aparecimento e frequência variam entre pacientes. Trata-se de uma doença autossómica dominante [7].

3.4 Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, com alterações características na *substantia nigra* (SN) *pars compacta*. As manifestações clínicas características são o tremor, bradicinesia e rigidez [36;37;38] e surgem tipicamente quando há perda de cerca de 70 a 80% dos neurónios dopaminérgicos da SNpc. Esta perda de neurónios dopaminérgicos traduz-se numa redução dos níveis de dopamina.

3.5 Estado de arte

3.5.1 Tremor Essencial

- Em 2007, Martinelli et al. [39] estudaram os valores de ADC nas seguintes ROIs: pedúnculo cerebeloso, núcleo dentado, núcleo rubro, tálamo, núcleo caudado, *putamen* não tendo encontrado diferenças significativas entre pacientes com ET e controlos, como se verifica na figura abaixo (Figura 3.2) [39].

ROIs	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)		<i>P</i> *
	Controls	ET patients	
Pons	0.90 \pm 0.13	0.9 \pm 0.12	0.85
Middle cerebellar peduncle	0.77 \pm 0.07	0.81 \pm 0.12	0.63
Cerebellar white matter	0.72 \pm 0.08	0.74 \pm 0.13	0.85
Caudate	0.75 \pm 0.04	0.77 \pm 0.03	0.31
Putamen	0.70 \pm 0.02	0.74 \pm 0.08	0.27
Globus pallidus	0.74 \pm 0.08	0.80 \pm 0.08	0.19
Thalamus	0.76 \pm 0.05	0.79 \pm 0.09	0.91
Frontal white matter	0.80 \pm 0.03	0.79 \pm 0.04	0.43
Dentate nucleus	0.80 \pm 0.17	0.86 \pm 0.28	0.39
Red nucleus	0.78 \pm 0.13	0.81 \pm 0.11	0.43

Figura 3.2– Valores de ADC obtidos no estudo de Martinelli et al. para diversas ROIs, onde se verifica que não existem diferenças significativas entre pacientes com ET e controles, de acordo com o *p*-value [39].

No ano de 2011, Liu Jia et al. [40] estudaram as métricas de FA e ADC em doentes com ET, tendo delimitado diversas ROIs como os gânglios da base, tálamo, NR e SN. Os resultados obtidos demonstram que os valores de ADC para doentes com ET são superiores aos controles no NR, não sendo a diferença significativa para valores de FA e ADC nas outras estruturas em estudo (Figura 3.3). Nesse estudo é sugerido que valores superiores de ADC no NR em pacientes com ET seria consistente com perda neuronal, levando a crer que a ET é uma doença neurodegenerativas [40].

	Patients	Controls	<i>P</i> Value
FA value			
Putamen and pallidum	.39 \pm .05	.37 \pm .07	.7147
Caudate	.37 \pm .06	.38 \pm .08	.3874
Thalamus	.45 \pm .02	.45 \pm .03	.4566
Red nucleus	.50 \pm .07	.47 \pm .05	.1399
Substantia nigra	.55 \pm .04	.54 \pm .06	.2126
ADC value			
Putamen and pallidum	.82 \pm .09	.81 \pm .08	.9309
Caudate	.94 \pm .11	.92 \pm .21	.6013
Thalamus	.85 \pm .09	.82 \pm .05	.1791
Red nucleus	.90 \pm .12	.77 \pm .09	*.000
Substantia nigra	.80 \pm .11	.79 \pm .06	.5963

**P* < .05.

Figura 3.3– Valores médios de FA e ADC obtidos no estudo de Liu Jia et al. nas diversas ROIs, onde se observa a significância no valor de ADC no NR entre pacientes com ET e controles [40].

Em 2011 Johannes C. Klein et al [41] estudaram o possível envolvimento da substância branca (SW) no ET, para isso compararam valores de FA e MD em pacientes com ET e controles. As ROIs em estudo incidiram essencialmente nos pedúnculos cerebelosos. Concluiu-se que existiam diferenças significativas nos valores da MD na ROI correspondentes ao

pedúnculo cerebeloso inferior (ICP) em ambos os lados ($p=0.035$ e $p=0.034$), e diferença significativa no valor de FA apenas no lado direita do ICP ($p=0.046$) [41]. Os resultados encontram-se na figura abaixo (Figura 3.4):

	Controls		ET patients		P values	
	FA	MD	FA	MD	FA	MD
Left SCP	0.67 (0.089)	0.99 (0.155)	0.70 (0.054)	0.91 (0.092)	0.259	0.075
Right SCP	0.64 (0.094)	1.0 (0.162)	0.68 (0.072)	0.94 (0.157)	0.168	0.306
Left MCP	0.72 (0.064)	0.63 (0.020)	0.71 (0.068)	0.63 (0.043)	0.474	0.785
Right MCP	0.68 (0.042)	0.67 (0.053)	0.66 (0.065)	0.67 (0.037)	0.299	0.798
Left ICP	0.59 (0.073)	0.73 (0.074)	0.56 (0.082)	0.79 (0.074)	0.334	0.035*
Right ICP	0.60 (0.049)	0.74 (0.063)	0.56 (0.053)	0.78 (0.059)	0.046*	0.034*

Figura 3.4– Resultados dos valores de FA e MD (medidos em $\text{mm}^2 \text{seg}^{-1} 10^{-3}$) entre controlos e pacientes com ET, nos lados direito e esquerdo da SCP (pedúnculo cerebeloso superior), MCP (pedúnculo cerebeloso médio) e ICP (pedúnculo cerebeloso inferior) [41].

Em 2012, Jitender Saini et al. [42] estudaram as métricas de DTI em pedúnculos cerebelosos, nos pacientes com tremor tardio e tremor precoce, concluindo que os pacientes com tremor tardio apresentam valores de FA significativamente mais baixos e valores de RD significativamente mais elevados que os pacientes com tremor precoce [6].

3.5.2 DRPLA

Em 1995 Eiichiro Uyama et al. [43] recorreu a IRM, mais especificamente à imagem ponderada em $T2^*$, para estudar a DRPLA numa família japonesa para clarificar as características clínicas e neurorradiológicas da doença. Observaram em imagens $T2^*$ um elevado sinal na região do GP, refletindo uma perda neuronal característica desta neuropatologia [43].

No ano de 2006, T. Kin et al [44] tentou quantificar a neurodegeneração na DRPLA usando os coeficientes ADC, tendo observado valores significativamente superiores no GP e cerebelo em pacientes com DRPLA relativamente a controlos (Figura 3.5). No tálamo os valores de ADC não diferiam entre pacientes com DRPLA e controlos [44].

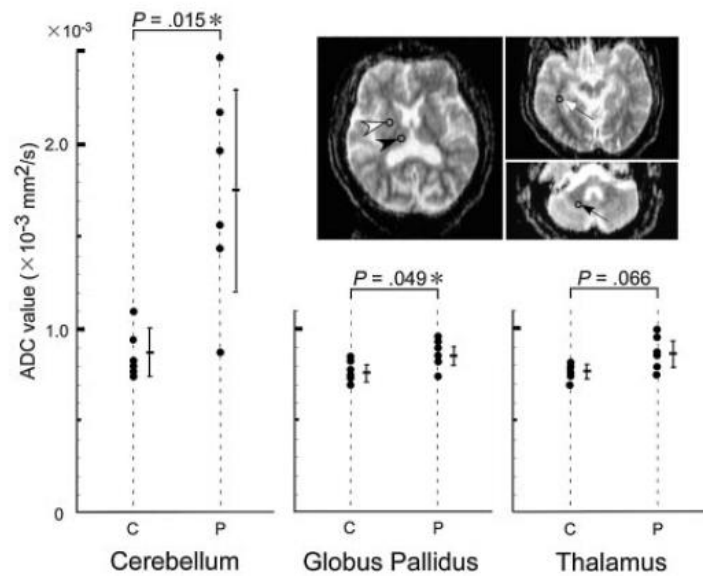


Figura 3.5— Resultados obtidos no estudo de Tim et al. onde se verificam diferenças significativas ($p < 0.05$) no cerebelo e GP entre pacientes com DRPLA e controles. Não existem diferenças significativas no tálamo [44].

No ano de 2010, Mitsunori Yamada [45] estudou a DRPLA recorrendo à IRM. Conclui que existiam alterações atroficas no cerebelo, tronco cerebral e cérebro (Figura 3.6) na imagem T1.

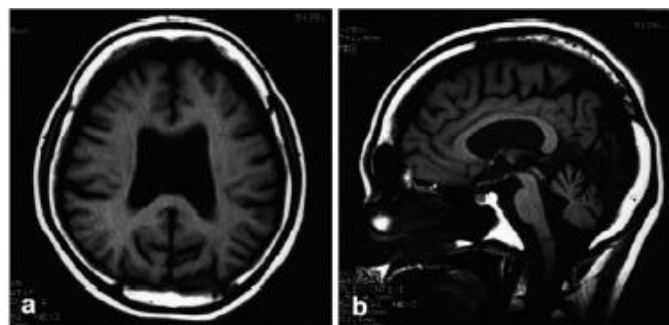


Figura 3.6 – Imagem com ponderação em T1 onde se verifica atrofia do cerebelo, cérebro e tronco cerebral [45].

Na imagem com ponderação em T2 verificaram-se lesões na substância branca (SW), GP, tálamo e mesencéfalo (Figura 3.7).

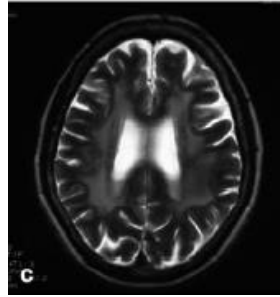


Figura 3.7 – Imagem ponderada em T2 onde se visualiza um elevado sinal na substância branca [45].

Em 2012 Won Tae Yoon et al[46] estudou o envolvimento da substância branca na DRPLA, concluindo que ocorrem alterações na substância branca em estádios iniciais da doença, não ocorrendo alterações adicionais. Este foi o primeiro estudo em que foi detetado envolvimento da substância branca na fase inicial de DRPLA, o que ajudaria a diferenciar entre a DRPLA, ataxia espinho-cerebral (SCA) e ataxia múltipla (MSA) [46].

3.5.3 Neuroimagem no ET – DWI e DTI

A DP e suas síndromas neurodegenerativas tais como a ET podem estar associados a alterações nas métricas de anisotropia e difusibilidade. No ET poderia detetar-se alterações nomeadamente degeneração da *substância nigra* e no cerebelo e vias da substância branca, daí recorre-se às técnicas de DTI para estudar a doença [47].

Ao longo dos anos foram realizados diversos estudos comparando doentes de ET e controlos. Em 2007, num estudo de Martinelli et al. [48] usando DWI, concluíram não existir diferenças nos coeficientes de difusão entre estes dois grupos. Alguns estudos adicionais como Shin et al. em 2008 [49], concluíram que os pacientes com ET apresentam uma redução de FA na região bilateral do cerebelo, relativamente ao grupo de controlo. Em 2010 Nicoletti et al. [50] verificaram uma redução no valor de FA no núcleo dentado nos pacientes com ET, sendo que este valor diminuiu com a duração da doença. Em 2011 Jia et al. [51] concluíram que os valores de ADC nos núcleos rubros são superiores nos pacientes com ET, concluindo que a ET pode ser uma doença neurodegenerativa. Em 2012 Saini et al. [52] conclui que os indivíduos doentes apresentam um maior valor de difusibilidade em diversas regiões cerebrais tais como tálamo e tronco cerebral. Também verificou que não existiam diferenças significativas no valor de FA na substância branca [47].

Em 2013, Buijink et al. [53] não encontraram diferenças significativas nos valores de FA no cerebelo entre os grupos, pacientes com ET e controlos [47].

3.6 PD e ET

Usando a DTI, estudos de Nicolletti G. et al no ano de 2010, concluíram que os valores de FA em pacientes com ET (mediana 0.19) são inferiores aos pacientes de PD (mediana 0.37) no núcleo dentado [54].

4

Materiais e Métodos

Neste capítulo será abordada a metodologia para o estudo. Inicialmente será descrita a amostra em estudo, bem como o procedimento para a aquisição das imagens de RM, de seguida será descrito o pré-processamento e processamento das imagens. Para finalizar a técnica usada para a marcação das ROIs nas diversas regiões e uma introdução à estatística utilizada.

4.1 Recrutamento

Os doentes com ET e os controlos deste estudo foram recrutados do Hospital de Santa Maria (HSM) em Lisboa. E faziam parte do estudo de Investigação de Doutoramento em Imagiologia da Dra. Sofia Reimão da Faculdade de Medicina de Lisboa

Este estudo realizou-se após aprovação por parte da comissão de ética do HSM e com o consentimento dos participantes. O grupo de participantes continha três controlos, dois doentes com DRPLA e cinco doentes com ET.

Os doentes com DRPLA foram identificados após estudo de um indivíduo e a caracterização dos membros da família permitiu a sua identificação. Estes doentes foram

estudados geneticamente e foi confirmado o diagnóstico.

4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de seleção de doentes para este estudo foram:

1. Indivíduos sem doenças do movimento, recrutados de forma voluntária e emparelhados quanto ao sexo e idade.
2. Doentes com o diagnóstico de Tremor Essencial de acordo com os critérios da *Movement Disorder Society on Tremor* [55].
3. Os doentes com DRPLA foram incluídos após estudo de um doente e sua família após confirmação genética do diagnóstico.

4.3 Critérios de exclusão

Todos os indivíduos, independentemente do grupo correspondente, que cumprissem o seguinte critério:

1. Existência de contraindicação para a realização de RM em aparelho de alto campo (3.0T).
2. Existência de outra doença neurológica ou psiquiátrica prévia.

4.4 Aquisição de Imagens

A aquisição de imagens foi realizada num equipamento de RM Philips *Achieva 3.0T IRM* no Centro Hospitalar Lisboa Norte, EP - Hospital Santa Maria. O protocolo consistia na execução de diversos tipos de sequência de IRM, sendo necessários para este estudo os conjuntos de imagens: estrutural e de difusão. O primeiro conjunto foi adquirido utilizando uma sequência *Spoiled Gradient Echo*, ponderada em T1, com os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) = 9.6 ms, tempo de eco (TE) = 4.6 ms, *field of view* (FOV)= 240 ×240 mm², espessura de corte = 1 mm e matriz de aquisição de 336×289. As imagens de difusão foram adquiridas com uma sequência DWI-SS-EPI de 33 volumes. Nesta aquisição, procedeu-se à recolha de uma imagem sem ponderação em difusão ($b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$) e 32 imagens ponderadas

em difusão, com gradientes de difusão aplicados em direções não-colineares ($b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$). Os restantes parâmetros de aquisição foram $TE = 64 \text{ ms}$, $TR = 7703 \text{ ms}$, $b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$ e $b = 2000 \text{ s.mm}^{-2}$, $FOV = 240 \times 240$, espessura de corte = 1.5 mm , espaçamento entre cortes = 0 mm , matriz de reconstrução = 256 , número de cortes = 60 .

Após a sua aquisição, os dados foram transferidos para instalações independentes para processamento e análise com recurso a vários *softwares* que serão, posteriormente descritos.

4.5 Processamento de imagem

4.5.1 Pré-processamento

Foi necessário realizar um tratamento das imagens em diversos passos, primeiramente foi necessário converter as imagens do formato *DICOM* para o formato *Nifti*, recorrendo-se a um programa do Matlab (*dcim2gui*).

De seguida correu-se um script para corrigir artefactos e pequenas translações como distorções geométricas devido à presença de *eddy currents* (provocadas por variações rápidas de gradientes de campo magnético) que geram campos magnéticos adicionais, induzindo artefactos nas imagens ponderadas em difusão, provocando distorções geométricas nas imagens e por vezes também perda de intensidade [19]. Estas distorções são diferentes para diferentes direções de gradientes de difusão. É utilizada a função *eddy* do *FSL* [56].

Também foram realizadas correções de movimento que tenham ocorrido entre as aquisições dos vários volumes (translações e rotações). Simultaneamente foi gerada uma máscara do cérebro a partir da imagem sem ponderação em difusão utilizando a função *BET* (*Brain Extraction Tool*) do *FSL* [56].

4.5.2 Processamento

Esta etapa foi realizada numa toolbox em Matlab desenvolvida pelo Mestre Rafael Neto Henriques denominada *DKlu* [20], sendo que a sua interface se encontra na figura abaixo (Figura 4.1). Este programa permite estimar o tensor de curtose em conjunto com o tensor de difusão, sendo que a curtose caracteriza o grau de não gaussianidade da difusão.

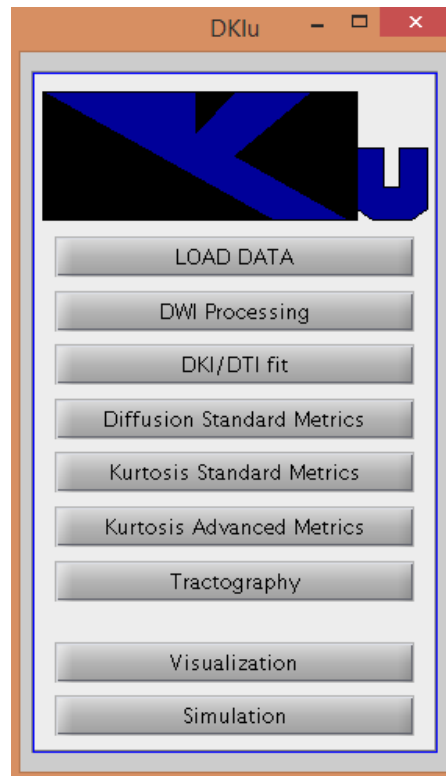


Figura 4.1 – Apresentação da toolbox utilizada- DKlu [20].

Através desta toolbox [20] fez-se o processamento das imagens de cada indivíduo obtendo-se as métricas de DTI e DKI, bem como um ficheiro .trk que permite a visualização da tractografia através da ferramenta TrackVis [57]. O processamento das imagens é realizado através de várias etapas descritas abaixo:

1. Load Data – início do processamento onde é indicada a localização da imagem pré-processada (já no formato NIfTI), bem como os seus ficheiros bvals.bval (com os valores de bvals) – valores próprios, e o ficheiro bvecs.bvec – vetores próprios (com as três linhas correspondentes às coordenadas dos *b-vectores*).

2. DWI Processing – devido à elevada sensibilidade da imagem DKI ao ruído, é necessário aplicar um filtro gaussiano para suavizar as imagens reduzindo o efeito do ruído. Nesta etapa é aplicado um filtro gaussiano com um FWHM (largura a meia altura) de 1,25, cuja aplicação é particularmente para obtenção de valores de curtose mais robustos e menos sensíveis ao ruído [20].

3. DKI/DTI fit – é escolhido um método de ajuste (OLS DKI) e são estimadas a imagem ponderada em B_0 , o tensor de difusão (DT), o tensor de curtose (KT), bem como os vetores próprios do tensor. OLS DKI ou método dos mínimos quadrados é um algoritmo que tem como objetivo estimar os tensores de curtose (equação 2.12) e difusão (equação 2.4).

4. Diffusion Standard Metrics – etapa onde são criados mapas paramétricos das métricas de DTI, tais como FA, MD, RD, as três direções principais (v1.v2 e v3). Os resultados são visíveis na figura abaixo (Figura 4.2).

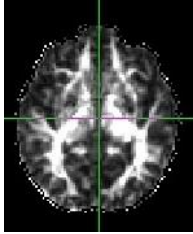
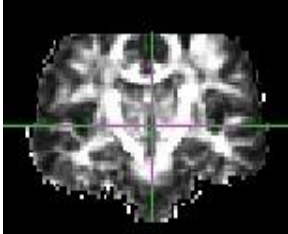
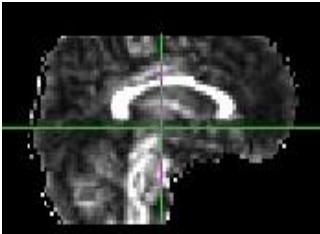
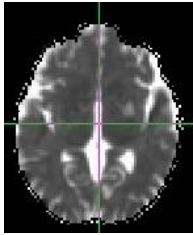
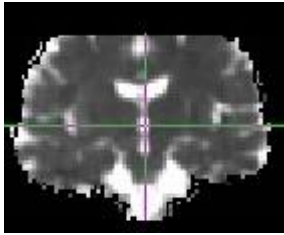
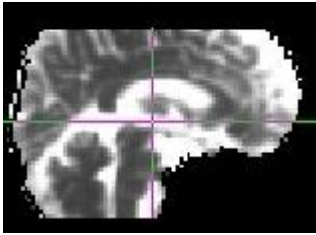
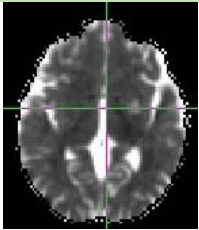
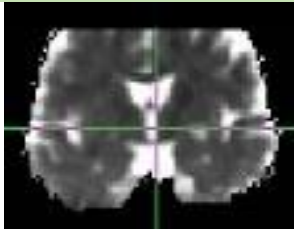
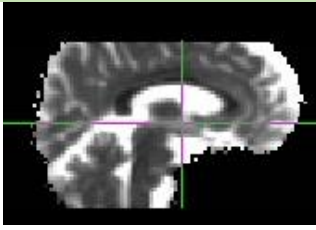
Mapas da DTI			
	Plano Transversal	Plano Coronal	Plano Sagital
FA			
MD			
RD			

Figura 4.2 - Mapas paramétricos da DTI obtidos através da toolbox, FA, MD e RD.

5. Kurtosis Standard Metrics - etapa onde são criados mapas paramétricos das métricas de DKI, como a MK, RK e AK). Os resultados são visíveis na figura abaixo (Figura 4.3).

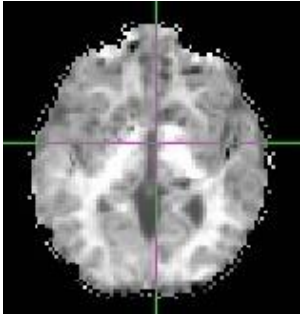
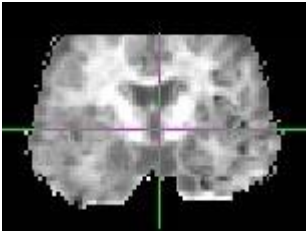
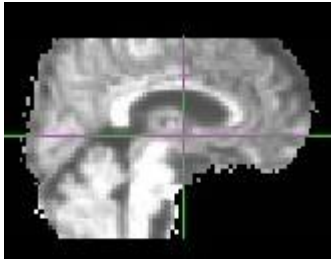
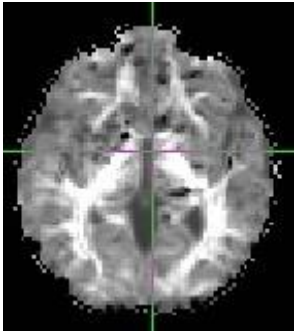
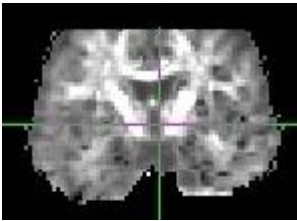
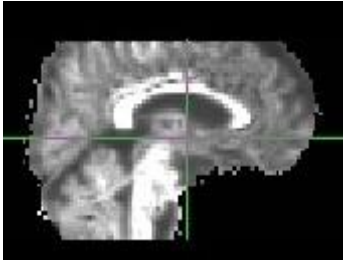
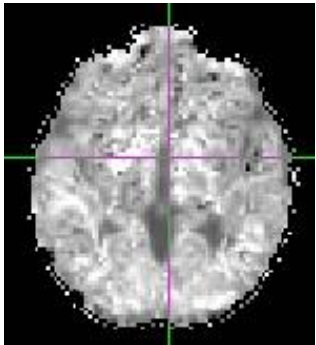
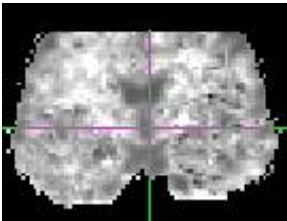
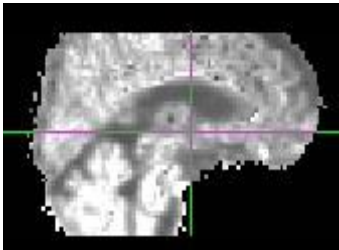
Mapas da DKI			
	Plano Transversal	Plano Coronal	Plano Sagital
MK			
RK			
AK			

Figura 4.3 – Mapas paramétricos de DKI obtidos através da toolbox, MK, RK e AK.

4.6 Marcação das ROIs

Para a realização da marcação das ROIs recorreu-se ao FSL através da ferramenta *fslview* [56]. A marcação foi elaborada na imagem sem ponderação em difusão obtida após filtragem através da toolbox. A marcação das ROIs foi realizada manualmente e sempre pelo mesmo utilizador.

O tamanho de todas as ROIs foi semelhante e definido de acordo com as estruturas

em estudo, sendo a sua dimensão típica de 2 x 2 pixels. As regiões para marcação das ROIs foram definidas tendo em atenção a doença em estudo e tendo em conta conhecimento prévio das regiões que se sabem ser afetadas, sendo as regiões marcadas em pacientes com DRPLA e controlos as seguintes:

- Núcleo dentado (ND), a ROI deve estar localizada na região central e no corte onde a região fosse mais hipointensa (Figura 4.4);

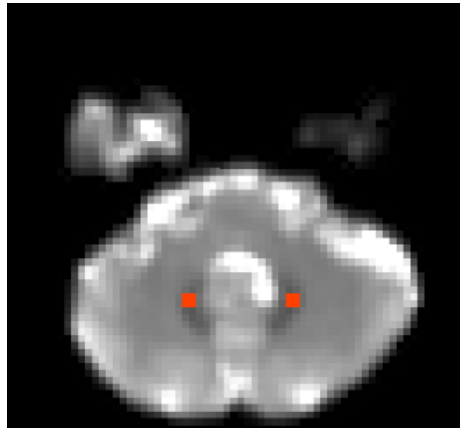


Figura 4.4 – Representação das ROIs correspondentes ao ND.

- Núcleo rubro (NR) (Figura 4.5 - ROIs anteriores), a ROI deve estar localizada na região central e no corte onde a região fosse mais hipointensa. O NR está localizado em cortes acima do ND (Figura 4.4).

- Núcleo subtalâmico (STN) (Figura 4.5 - ROIs posteriores), a ROI deve estar localizada na região central e no corte onde a região fosse mais hipointensa. Estas ROIs foram normalmente marcadas no mesmo corte do NR, embora existissem exceções.

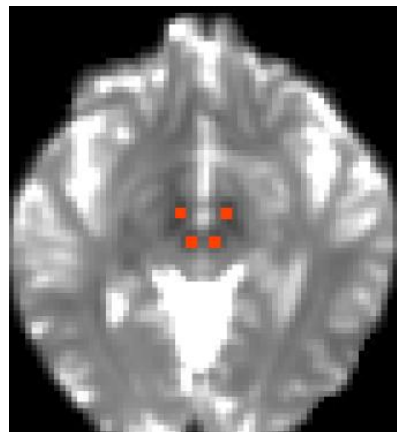


Figura 4.5 – Representação das ROIs correspondentes ao NR e STN.

- Globo pálido (GP), a ROI deve estar localizada na região central e no corte onde a região for mais hipointensa (Figura 4.6). Estas ROIs foram normalmente marcadas em cortes acima do NR.

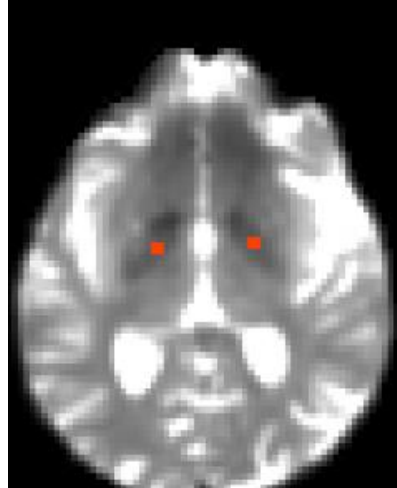


Figura 4.6 – Representação das ROIs correspondentes ao GP.

- Núcleo caudado (NC) (Figura 4.7 - ROIs anteriores), a ROI deve estar localizada na região central e no corte onde a região fosse mais evidenciada. Estas ROIs foram normalmente marcadas em cortes acima do GP.

- Núcleo lenticular (NL) (Figura 4.7 - ROIs posteriores), a ROI deve estar localizada na região central e no corte onde a região fosse mais hipointensa. Estas ROIs foram normalmente marcadas no mesmo corte do NC, embora pudessem existir exceções.

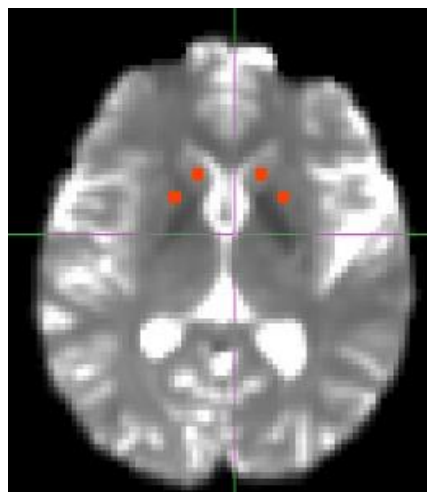


Figura 4.7 – Representação das ROIs correspondentes ao NC e NL.

Em doentes com ET não foi feita a marcação de ROIs no NR, ND e STN. Em todas as ROIs a marcação foi efetuada na região hipointensa de forma a se identificar o maior volume da estrutura anatómica a estudar.

4.7 Estatística

Para a análise estatística dos dados obtidos foi necessário ter em atenção diversos aspetos abaixo descritos como o tipo de testes a utilizar de acordo com a amostra.

Existem testes paramétricos e não-paramétricos. Os testes paramétricos são caracterizados por exigir que a distribuição da população em estudo seja gaussiana e requerer amostras de tamanho igual ou inferior a 30.

Os testes não-paramétricos exigem poucas suposições acerca da distribuição da população em estudo, daí a sua utilização ser adequada quando os pressupostos dos testes paramétricos forem violados, isto é, se a distribuição não for gaussiana. São os mais indicados para amostras mais reduzidas [58;59].

Existem diversas vantagens para os teste não-paramétricos, tais como maior facilidade de aplicar relativamente aos testes paramétricos, mas apresenta desvantagens não ser tão eficaz relativamente aos testes paramétricos pois podem existir diferenças significativas nos dados e os testes não-paramétricos não detetarem as mesmas [58].

Apesar dos testes paramétricos permitirem obter conclusões mais fidedignas relativamente aos testes não-paramétricos, é essencial garantir as condições de aplicabilidade dos mesmos.

Após se ter estabelecido o melhor teste a ser aplicado de acordo com o tipo de dados em estudo é necessário definir o nível de significância. O nível de significância reflete a probabilidade de rejeição da hipótese nula face à alternativa, sendo este valor representado pelo p-value. O recorrente é escolher como nível de significância um valor de 0.05, isto é, se o p-value for superior a 0.05 os resultados são definidos como não significativos. Se o p-value for inferior ao valor de 0.05 não é possível rejeitar a hipótese nula e o resultado é estatisticamente significativo [58;59].

Para a realização da análise estatística na presente dissertação foi utilizado a programação R, com a versão *R version 3.1.0*, onde foi implementado um script de acordo com

os testes necessários a realizar.

Como o número de amostra é bastante reduzido e não é conhecida a distribuição dos dados foram utilizados testes não-paramétricos.

4.7.1 Teste de Kruskal-Wallis

Este tipo de teste é usado em alternativa ao teste ANOVA no caso não-paramétrico, podendo ter diferentes tamanhos e a distribuição não necessita de ser normal, com k igual ou superior a três [58].



Resultados Experimentais

De seguida serão descritos os resultados dos testes estatísticos realizados. O número de elementos em cada grupo foi semelhante: dois pacientes com DRPLA, três Controlos e cinco pacientes com ET. À exceção das ROIs ND, NR, STN, em que a amostra estudada se restringiu aos dois pacientes com DRPLA e Controlos.

5.1 Teste de comparação das métricas de DTI

No teste em questão foi realizada a comparação entre todos os grupos (Controlos, DRPLA e Tremor), da média do valor da métrica de FA, MD, RD e AD independentemente do lado, para a diferentes ROIs.

A partir da tabela (ver anexo) conclui-se que o valor da média da métrica FA não é significativamente diferente entre três grupos (Controlo, DRPLA e Tremor) nas diferentes ROIs.

Para a média do valor da métrica de MD, os resultados apresentam-se na tabela 5.1:

Média do valor da métrica de MD (mm ² /s)				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.01	Controlo	8.0x10 ⁻⁴	2.0x10 ⁻⁴
		DRPLA	1.3x10 ⁻³	3.0x10 ⁻⁴
		Tremor	8.0x10 ⁻⁴	5.0x10 ⁻⁴

NC	0.02	Controlo	7.7×10^{-4}	9.0×10^{-5}
		DRPLA	7.7×10^{-4}	4.0×10^{-5}
		Tremor	8.4×10^{-4}	3.0×10^{-4}

Tabela 5.1 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica MD.

A partir da tabela (Tabela 5.1) conclui-se que o valor da média da métrica MD é significativamente diferente nas ROIs GP (Figura 5.1), (p-value=0.01), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos DRPLA-Tremor (p-value=0.01) e entre os grupos Controlo-DRPLA (p-value=0.02). E na ROI NC (Figura 5.2), (p-value=0.02), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos Controlo-Tremor (p-value=0.02).

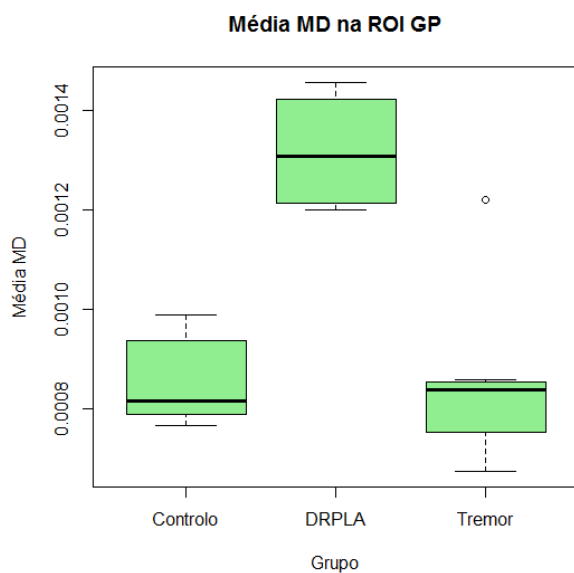


Figura 5.1 – Representação gráfica da média do valor de MD (mm^2/s) na ROI GP, de acordo com o grupo.

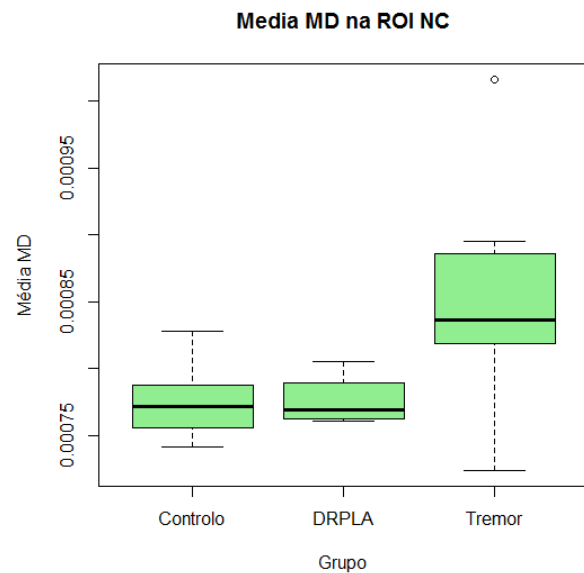


Figura 5.2 - Representação gráfica da média do valor de MD (mm^2/s) na ROI NC, de acordo com o grupo.

Relativamente a média do valor da métrica de RD, os resultados apresentam-se na tabela 5.2:

Média do valor da métrica de RD (mm ² /s)				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.01	Controlo	7.0x10 ⁻⁴	2.0x10 ⁻⁴
		DRPLA	1.2x10 ⁻³	1.3x10 ⁻⁴
		Tremor	7.2x10 ⁻⁴	5.3x10 ⁻⁴
NL	0.03	Controlo	6.5x10 ⁻⁴	1.5x10 ⁻⁴
		DRPLA	6.7x10 ⁻⁴	1.1x10 ⁻⁴
		Tremor	7.3x10 ⁻⁴	2.6x10 ⁻⁴
NC	0.05	Controlo	6.8x10 ⁻⁴	1.4x10 ⁻⁴
		DRPLA	6.9x10 ⁻⁴	8.0x10 ⁻⁵
		Tremor	7.4x10 ⁻⁴	2.8x10 ⁻⁴

Tabela 5.2 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica RD.

A partir da tabela (Tabela 5.2) conclui-se que o valor da média da métrica RD é significativamente diferente nas ROIs GP (p-value=0.01), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos DRPLA-Tremor (p-value=0.01) e entre os grupos Controlo-DRPLA (p-value=0.02). Na ROI NL (p-value=0.03), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos Controlo-Tremor (p-value=0.03) e entre os grupos DRPLA-Tremor (p-value=0.05). E na ROI NC (p-value=0.05), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos Controlo-Tremor (p-value=0.05).

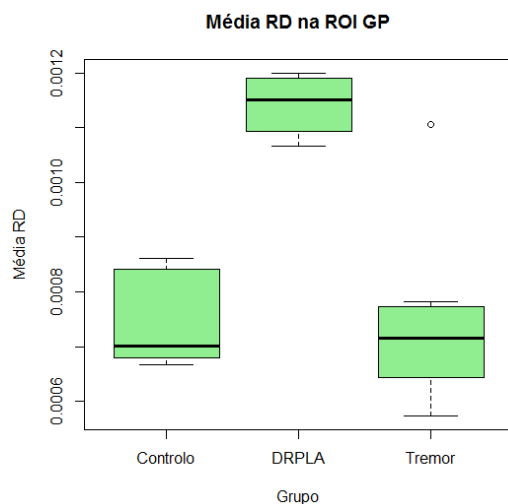


Figura 5.3 – Representação gráfica da média do valor de RD (mm²/s) na ROI GP, de acordo com o grupo.

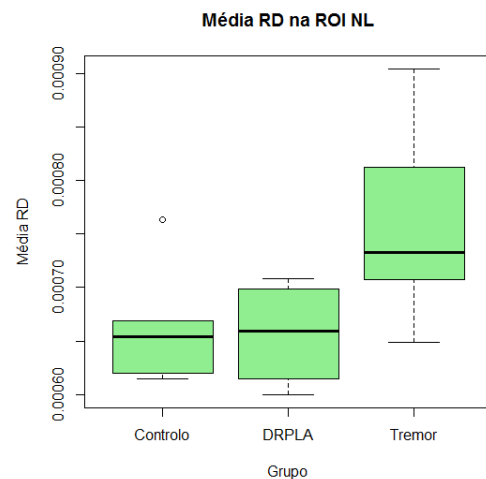


Figura 5.4 - Representação gráfica da média do valor de RD (mm²/s) na ROI NL, de acordo com o grupo.

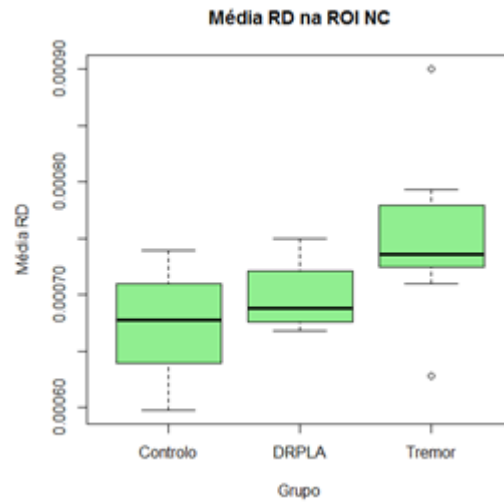


Figura 5.5 – Representação gráfica da média do valor de RD (mm^2/s) na ROI NC, de acordo com o grupo.

Para a média do valor da métrica de AD, os resultados apresentam-se na tabela 5.3:

Média do valor da métrica de AD (mm^2/s)				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.01	Controlo	1.1×10^{-3}	3.0×10^{-4}
		DRPLA	1.6×10^{-3}	5.0×10^{-4}
		Tremor	1.0×10^{-3}	6.0×10^{-4}
NR	0.06	Controlo	1.0×10^{-3}	2.3×10^{-4}
		DRPLA	1.2×10^{-3}	2.2×10^{-4}
NC	0.01	Controlo	9.8×10^{-4}	8.0×10^{-5}
		DRPLA	9.3×10^{-4}	3.0×10^{-5}
		Tremor	1.0×10^{-3}	3.3×10^{-4}

Tabela 5.3 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica AD.

A partir da tabela (Tabela 5.3) conclui-se que o valor da média da métrica AD é significativamente diferente nas ROIs GP ($p\text{-value}=0.01$), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos DRPLA-Tremor ($p\text{-value}=0.004$) e entre os grupos Controlo-DRPLA ($p\text{-value}=0.03$). Na ROI NR ($p\text{-value}=0.06$), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos Controlo-DRPLA ($p\text{-value}=0.05$). E na ROI NC ($p\text{-value}=0.01$), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos DRPLA-Tremor ($p\text{-value}=0.01$).

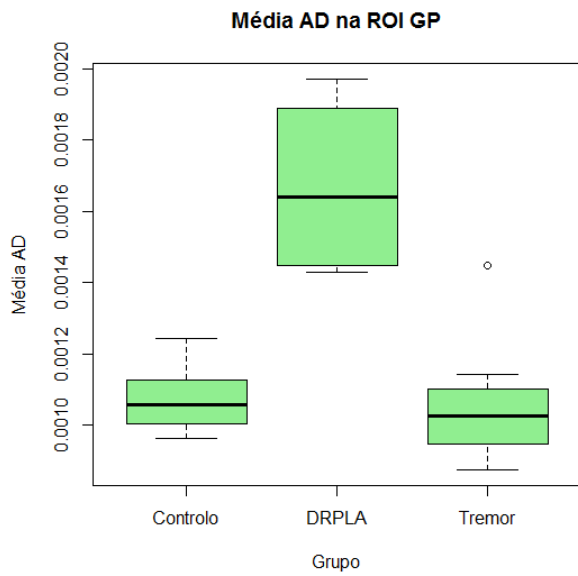


Figura 5.6 – Representação gráfica da média do valor de AD (mm^2/s) na ROI GP, de acordo com o grupo.

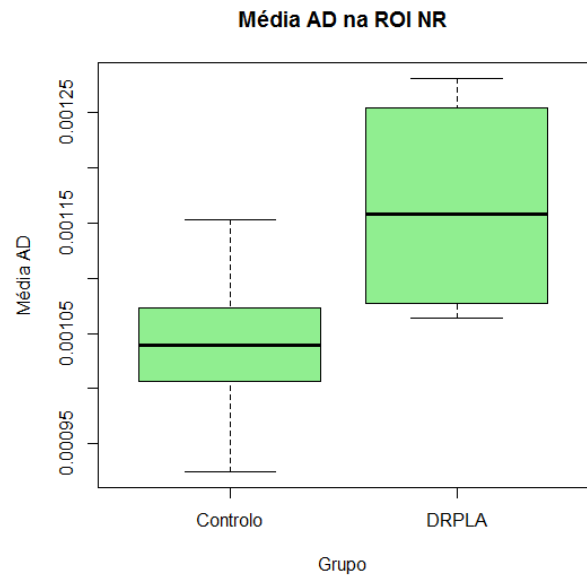


Figura 5.7 – Representação gráfica da média do valor de AD (mm^2/s) na ROI NR, de acordo com o grupo.

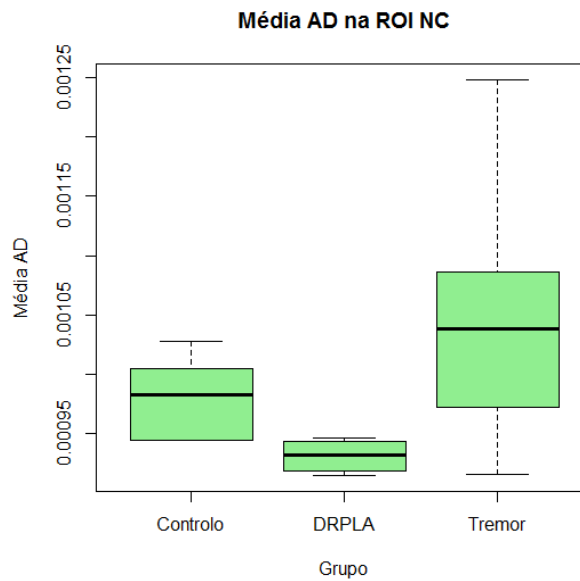


Figura 5.8 – Representação gráfica da média do valor de AD (mm^2/s) na ROI NC, de acordo com o grupo.

5.2 Teste de comparação da métrica de DKI

No teste em questão foi realizada a comparação entre todos os grupos (Controlos, DRPLA e Tremor), da média do valor da métrica de MK, RK e AK, independentemente do lado, para as diferentes ROIs.

Média do valor da métrica de MK				
ROI	p-value		Mediana	Range
NC	0.03	Controlo	0.61	0.22
		DRPLA	0.61	0.09
		Tremor	0.73	0.41

Tabela 5.4 – Resultados estatisticamente significativos obtidos para a métrica MK.

A partir da tabela (Tabela 5.4) conclui-se que o valor da média da métrica MK é significativamente diferente na ROI NC (p-value=0.03), sendo esta diferença significativa na comparação entre os grupos DRPLA-Tremor (p-value=0.05) e entre os grupos Controlo-Tremor (p-value=0.06).

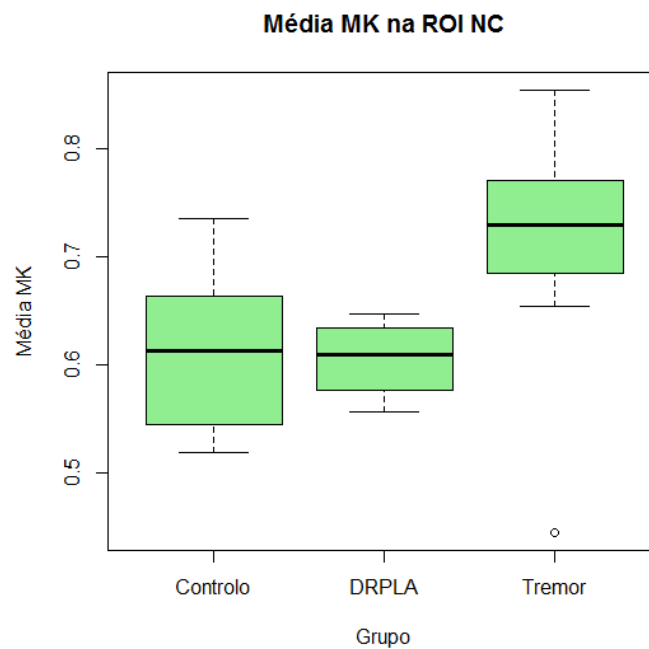


Figura 5.9 – Representação gráfica da média do valor de MK na ROI NC, de acordo com o grupo.

Na média da métrica de RK, partir da tabela (ver anexo), conclui-se que o valor não é significativamente diferente entre três grupos (Controlo, DRPLA e Tremor) nas diferentes ROIs. O mesmo se verifica para a média da métrica AK (ver tabela em anexo).

6

Discussão de Resultados

Neste capítulo serão discutidos todos os resultados obtidos de acordo com as métricas em estudo (FA, MD, RD, AD, MK, RK e AK). Uma vez que não existem estudos de imagem DKI aplicados às doenças em questão, os resultados obtidos irão ser discutidos tendo em conta estudos realizados com imagem DTI.

6.1 Teste de comparação da métrica de DTI

No teste em questão foi realizada a comparação entre todos os grupos (Controlos, DRPLA e Tremor), da média do valor da métrica de FA, independentemente do lado, para a diferentes ROIs. Conclui-se que o valor da média da métrica FA não é significativamente diferente entre três grupos (Controlo, DRPLA e Tremor) nas diferentes ROIs (ver anexo).

De acordo com os estudos de Lui Jia et al [40] para a métrica de FA em doentes com ET, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nas diversas ROIs, sendo os resultados aqui obtidos consistentes, uma vez que para a métrica de FA não existiram diferenças estatisticamente significativas.

Estudos de Martinelli et al. [48] usando DWI, também concluíram não existir diferenças nos coeficientes de difusão entre estes dois grupos, doentes com ET e controlos.

Concluiu-se que o valor da média da métrica MD é estatisticamente significativo nas

ROIs GP e NC, sendo mais significativa na ROI GP para o grupo “DRPLA”. Um aumento de MD poderá estar relacionado com um aumento da fração extracelular. O aumento observado para pacientes com DRPLA na ROI GP, que apresentaram uma mediana de MD aumentada relativamente aos restantes grupos poderá apontar para um grau de morte celular mais elevado do que nas outras patologias. Na ROI NC o grupo “Tremor” apresenta valor mais reduzido relativamente aos restantes grupos.

Relativamente à média da métrica RD conclui-se que existem diferenças estatisticamente significativas nas ROIs GP, NL e NC. Na ROI GP é mais evidente a diferença entre grupos, possuindo o grupo DRPLA uma mediana mais elevada. Na ROI NL a mediana RD é maior no grupo “Controlo” e menor no grupo “Tremor”, a mesma situação é verificada na ROI NC.

Na média da métrica AD é possível concluir que existem diferenças estatisticamente significativas nas ROIs GP, NR e NC. AD mede a difusibilidade ao longo do eixo principal do elipsóide, encontrando-se aumentada na ROI GP no caso do grupo DRPLA relativamente aos controlos. Na ROI NR o valor da mediana AD é maior no grupo “DRPLA”, e na ROI NC o valor é maior no grupo “Tremor” e mais baixo no grupo “DRPLA”.

Na ROI GP a mediana AD e RD apresenta-se aumentada relativamente aos restantes grupos, daí o valor de FA ser semelhante nos grupos.

6.2 Teste de comparação da métrica de DKI

No teste em questão foi realizada a comparação entre todos os grupos (Controlos, DRPLA e Tremor), da média do valor da métrica de MK, RK e AK, independentemente do lado (pois realizou-se o teste Kruskal-Wallis e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas), para as diferentes ROIs.

Foram observadas diferenças significativas na ROI NC. Refletindo MK o grau de restrição à difusão, e possuindo o grupo ET um valor mais elevado, conclui-se que no NC existem maiores restrições à difusão que nos restantes grupos.

Relativamente à média da métrica RK e AK não se registaram diferenças estatisticamente significativas.

6.3 Limitações do estudo e Trabalhos Futuros

A principal limitação no presente estudo foi a dimensão da amostra. O ideal seria realizar o estudo com uma maior amostra a fim de confirmar os resultados obtidos pois com um número tão pequeno de sujeitos os resultados não poderão ser generalizados. Seria ainda interessante ter acesso a dados histológicos que pudessem ajudar a interpretar as alterações observadas nas métricas de DTI e DKI.

No futuro seria ainda desejável estudar também métricas de conectividade, a partir da realização de tractografia com DTI e DKI.

7

Conclusão

A presente dissertação teve como objetivo confirmar o potencial da utilização da imagem DKI na deteção de alterações estruturais nas doenças em estudo (ET e DRPLA), recorrendo a diversos parâmetros derivados do tensor de curtose de difusão.

Apesar de a amostra ser bastante reduzida as regiões com diferenças mais significativas entre os três grupos foram GP e NC, confirmando-se pela imagem DKI que estas regiões são as mais afetadas pelas doenças neurodegenerativas em estudo.

Em relação às métricas de difusão (MD) são evidentes aumentos do espaço extracelular nas ROIs GP e NC no grupo “DRPLA”. Também é possível verificar uma maior anisotropia estatisticamente significativa na ROI NL.

Relativamente à média da métrica de FA não existem diferenças significativas entre o grupo “Tremor” e “Controlo”, sendo assim consistente com estudos anteriores recorrendo à imagem DTI. Também no grupo “DRPLA” confirma-se, pela métrica AD, que a região do NR é afetada apresentando esta uma maior magnitude de difusão relativamente ao grupo “Controlo”.

Entre os grupos “Tremor” e “Controlo” registaram-se diferenças significativas nas métricas MD para a ROI NC, e na métrica RD para as ROIs NC e NL. Entre os grupos “DRPLA” e “Controlo” registaram-se diferenças significativas na métrica AD para a ROI NR. Entre os

grupos “DRPLA” e “Tremor” registaram-se diferenças significativas nas métricas MD para a ROI GP, RD para a ROI NL, AD para as ROIs GP e NC, e MK para a ROI NC.

Referências Bibliográficas

- [1] Y. Sunami et al. *DENTATORUBRAL PALLIDOLUYSIAN ATROPHY (DRPLA) e Radiologic and Neuropathologic Findings in Patients in a Family with Dentatorubral- Pallidoluysian Atrophy*. Clinical report. AJNR Am J Neuroradiology 32:109–14. 2011.
- [2] Mark Hallett. *Tremor: Pathophysiology*. Parkinsonism and Related Disorders 20S1 (2014) S118–S122
- [3] Elan D Louis. *Essential tremor*. Lancet Neurology 2005; 4: 100–10.
- [4] Ketaki S. Bhalsing et al. *Understanding the pathophysiology of essential tremor through advanced neuroimaging: A review* Journal of the Neurological Sciences 335 (2013) 9–13.
- [5] Catherine Westbrook, Carolyn Kaut. *IRM in Praticce*. Blackwell Science. Second edition. Germany. 1998.
- [6] Mark Jenkinson, Christian F Beckmann, Timothy E J Behrens, Mark W Woolrich, and Stephen M Smith. FSL. *NeuroImage*, 62(2):782–790, 2012.
- [7] Peter J. Basser, James Mattiello, Denis Le Bihan. *Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo*. Journal of Magnetic Resonance, Serie B 103, 247-254 (1994).
- [8] Stefan T. Schwarz, Maryam Abaei, et al. *Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: A region-of-interest and voxel-based study at 3T and systematic review with meta-analysis*. Elsevier. NeuroImage: Clinical 3 (2013) 481-488.
- [9] Prasad V. Porttumarthi. *Magnetic Resonance Imaging Methods and Biologic Application*, Humana Press, New Jersey. 2006.
- [10] Jensen, J. H., Helpert, J. A., Ramani, A., Lu, H., & Kaczynski, K. (2005). *Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, 53(6), 1432-1440 (2005).
- [11] Tabesh, A., Jensen, J. H., Ardekani, B. A., & Helpert, J. A. (2011). *Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, 65(3), 823–836.
- [12] Jens H. Jensen, Joseph A. Helpert. *IRM quantification of non-gaussian water diffusion by kurtosis analysis*. NMR IN BIOMEDICINE. 2010.

- [13] Vanessa Mendes. *Correlação de Tractografia por DTI com Imagem Funcional em Epilepsia*. PhD thesis. Universidade Nova de Lisboa. 2008.
- [14] Luís Lacerda. *HARDI Methods – Tractography Reconstructions and Automatic Parcellation of Brain Connectivity*. Master thesis, Universidade de Lisboa, 2012.
- [15] Catherine Westbrook, Carolyn Kaut. *IRM in Praticce*. Blackwell Science. Second edition. Germany. 1998.
- [16] Jensen, J. H., Helpern, J. A., Ramani, A., Lu, H., & Kaczynski, K. (2005). *Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6), 1432-1440 (2005).
- [17] R. Neto-Henriques, L. Lacerda, R. Nunes, M. M. Correia, H. A. Ferreira. *Diffusion kurtosis imaging based tractography*. Joint Annual Meeting ISMRMESMRMB 2014, 10-16 May. Milan. Italy.
- [18] Donald W. Robbie, Elizabeth A. Moore, Martin J. Graves and Martin R. Prince. *IRM. From Picture to Proton*. Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- [19] Dominik Weishaupt, Vitor D. Kochli, Borut Marincek. *How Does IRM Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Springer. Second Edition. 2006.
- [20] Rafael Henriques. *Diffusion Kurtosis Imaging of the Healthy Human Brain*. Master thesis, Universidade de Lisboa, 2012.
- [21] Peter Rinck. *Magnetic Resonance in Medicine*. Blackwell Science. Berlin. 2001.
- [22] H Johansen-Berg and TEJ Behrens. *Diffusion IRM: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Elsevier's Science & Technology, first edition, 2009.
- [23] D. M. Koh and H. C. Thoeny, editors. *Diffusion-Weighted MR Imaging: Applications in the body*. Medical Radiology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [24] Andrew L. Alexander, Jee Eun Lee, et al. *Diffusion Tensor Imaging of the Brain*. *Neurotherapeutics*. 2007 July; 4(3): 316-329.
- [25] HS Chrysikopoulos. *Clinical MR Imaging and Physics*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [26] D. M. Koh and H. C. Thoeny, editors. *Diffusion-Weighted MR Imaging: Applications in the body*. Medical Radiology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [27] Susumu Mori and Peter B Barker. *Diffusion Magnetic Resonance Imaging*. Pages 102–109, 1999.
- [28] D.E. Vaillancourt, M.B. Spaker, et al. *High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of the novo Parkinson disease*. University of Illinois at Chicago. 2008.
- [29] R. Neto-Henriques, M. Correia, R. Nunes, J. Ramalho, H. Ferreira. *Advances on*

- multicompartment model simulations to interpret the 3D geometry of diffusion Kurtosis*. Organization for Human Brain Mapping 2013 Conference, 16-20 June 2013. Seattle. USA.
- [30] Filip Szczepankiewicz, Jimmy Latt, et al. *Variability in diffusion Kurtosis imaging: Impact in study design, statistical power and interpretation*. Elsevier. NeuroImage 76 (2013) 145-154.
- [31] João Sousa. *Análise da Conectividade Estrutural na Doença de Parkinson*. Tese de Mestrado. Universidade Nova de Lisboa. 2013.
- [32] Rod Seeley, Trent Stephens, et al. *Anatomy & Physiology*. McGraw- Hill Higher Education. Sixth-edition. 2003.
- [33] L-L Chan, H. Rumpel, et al. *Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1383-1386.
- [34] José A. Obeso et al. *The Basal Ganglia and Disorders of Movement: Pathophysiological Mechanisms*. News Physiol Sci 17: 51_55, 2002.
- [35] <http://www.hela03.es/2012/09/ganglios-basales-areas-y-funciones/>
- [36] Patrice Péran, Andrea Cherubini, Francesca Assogna, Fabrizio Piras, Carlo Quattrocchi, Antonella Peppe, Pierre Celsis, Olivier Rascol, Jean-François Démonet, Alessandro Stefani, Mariangela Pierantozzi, Francesco Ernesto Pontieri, Carlo Caltagirone, Gianfranco Spalletta, and Umberto Sabatini. *Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature*. Brain : a journal of neurology, 133(11):3423–33, November 2010.
- [37] Ricarda a Menke, Jan Scholz, Karla L Miller, Sean Deoni, Saad Jbabdi, Paul M Matthews, and Mojtaba Zarei. *IRM characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study*. NeuroImage, 47(2):435– 41, August 2009.
- [38] Oraporn Sitburana, William G. Ondo. *Brain magnetic resonance imaging (IRM) in parkinsonian disorders*. Parkinsonism and Related Disorders 15 (2009) 165-174.
- [39] Paolo Martinelli et al. *Diffusion-Weighted Imaging Study of Patients With Essential Tremor*. Movement Disorders, Vol. 22, No. 8. 2007.
- [40] Liu Jia et al. *A Diffusion Tensor Imaging Study in Essential Tremor*. J Neuroimaging. 2011.
- [41] Johannes C. Klein et al. *Diffusion Tensor Imaging of White Matter Involvement in Essential Tremor*. Human Brain Mapping 32:896–904. 2011.
- [42] Jitender Saini et al. *Diffusion tensor imaging: Tract based spatial statistics study in essential tremor*. Parkinsonism and Related Disorders 18 (2012) 477 a 482.
- [43] Eiichiro Uyama et al. *Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) : clinical, genetic, and neuroradiologic studies in a family*. Journal of the Neurological Sciences 130 (1995) 146-153.

- [44] T. Kin et al. *Global and Region-Specific Analyses of Apparent Diffusion Coefficient in Dentatorubral- Pallidoluysian Atrophy*. J Neuroradiol 27:1463– 66. 2006.
- [45] Mitsunori Yamada. *Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)*. Neuropathology 2010; 30, 453–457.
- [46] Won Tae Yoon et al. *Is cerebral white matter involvement helpful in the diagnosis of dentatorubral-pallidoluysian atrophy?*. J Neurology (2012) 259:1694–1697.
- [47] Elan D. Louis. Chaorui C. Huang et al. *Neuroimaging Studies of Essential Tremor: How Well Do These Studies*. The Center for Digital Research and Scholarship Columbia University Libraries/Information Services. 2014.
- [48] Martinelli P, Rizzo G, Manners D, et al. *Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor*. Mov Disord 2007;22:1182–1185.
- [49] Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. *Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor*. AJNR Am J Neuroradiology 2008;29:151–153.
- [50] Nicoletti G, Manners D, Novellino F, et al. *Diffusion tensor IRM changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor*. Neurology 2010;74:988–994.
- [51] Jia L, Jia-Lin S, Qin D, Qing L, Yan Z. *A diffusion tensor imaging study in essential tremor*. J Neuroimaging 2011;21:370–374.
- [52] Saini J, Bagepally BS, Bhatt MD, et al. *Diffusion tensor imaging: Tract based spatial statistics study in essential tremor*. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:477–482.
- [53] Buijink AW, Caan MW, Tijssen MA, Hoogduin JM, Maurits NM, van Rootselaar AF. *Decreased cerebellar fiber density in cortical myoclonic tremor but not in essential tremor*. Cerebellum 2013;12:199–204.
- [54] Janey Prodoehl et al. *Diffusion Tensor Imaging of Parkinson's Disease, Atypical Parkinsonism, and Essential Tremor*. Movement Disorders, Vol. 28, No. 13. 2013.
- [55] Deuschl G, Bain P, Brin M. *Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor*. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord 1998;13(suppl 3):2–23
- [56] M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith. FSL. NeuroImage, 62:782-90, 2012.
- [57] R Wang and T Benner. *Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography*. Martinos Center for Biomedical Imaging, MGH, Charlestown, MA, United States.
- [58] B. Weaver. *Nonparametric Tests*. 2002. Available at: <http://www.angelfire.com/wv/bwhomedir/notes/nonpar.pdf>.
- [59] Sidney Siegel. *Nonparametric Statistics*. The American Statistician, Vol. 11, No. 3 (Jun., 1957), pp. 13-19.

Anexos

1. Teste de comparação da métrica FA entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de FA				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.95	Controlo	0.25	0.08
		DRPLA	0.25	0.13
		Tremor	0.26	0.24
ND	0.29	Controlo	0.25	0.13
		DRPLA	0.27	0.04
NR	0.29	Controlo	0.31	0.16
		DRPLA	0.33	0.06
NL	0.16	Controlo	0.23	0.28
		DRPLA	0.18	0.12
		Tremor	0.19	0.15
STN	0.40	Controlo	0.42	0.15
		DRPLA	0.40	0.13
NC	0.46	Controlo	0.21	0.15
		DRPLA	0.20	0.07
		Tremor	0.22	0.09

Tabela 8.1 – Resultados obtidos para a métrica FA.

2. Teste de comparação da métrica MD entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de MD (mm ² /s)				
ROI	p-value		Mediana	Range
ND	0.28640	Controlo	9.0x10 ⁻⁴	1.6x10 ⁻⁴
		DRPLA	8.7x10 ⁻⁴	5.0x10 ⁻⁵
NR	0.08808	Controlo	7.9x10 ⁻⁴	9.3x10 ⁻⁵
		DRPLA	8.5x10 ⁻⁴	9.3x10 ⁻⁵
NL	0.06132	Controlo	7.8x10 ⁻⁴	1.6x10 ⁻⁴
		DRPLA	7.3x10 ⁻⁴	7.0x10 ⁻⁵
		Tremor	8.0x10 ⁻⁴	2.5x10 ⁻⁴
STN	0.52240	Controlo	8.8x10 ⁻⁴	1.9x10 ⁻⁴

		DRPLA	9.7×10^{-4}	1.7×10^{-4}
--	--	-------	----------------------	----------------------

Tabela 8.2 – Resultados obtidos para a métrica MD.

3. Teste de comparação da métrica RD entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de RD				
ROI	p-value		Mediana	Range
ND	0.20080	Controlo	7.7×10^{-4}	1.7×10^{-4}
		DRPLA	7.5×10^{-4}	4.3×10^{-5}
NR	0.28640	Controlo	6.8×10^{-4}	1.1×10^{-4}
		DRPLA	7.0×10^{-4}	5.0×10^{-5}
STN	0.13560	Controlo	7.0×10^{-4}	1.2×10^{-4}
		DRPLA	7.6×10^{-4}	2.1×10^{-4}

Tabela 8.3 – Resultados obtidos para a métrica RD.

4. Teste de comparação da métrica AD entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de AD				
ROI	p-value		Mediana	Range
ND	0.6698	Controlo	1.1×10^{-3}	2.0×10^{-4}
		DRPLA	1.1×10^{-3}	7.0×10^{-5}
NL	0.0962	Controlo	1.0×10^{-3}	5.0×10^{-4}
		DRPLA	9.0×10^{-4}	8.0×10^{-5}
		Tremor	1.0×10^{-3}	4.0×10^{-4}
STN	0.8312	Controlo	1.3×10^{-3}	5.0×10^{-4}
		DRPLA	1.3×10^{-3}	2.0×10^{-4}

Tabela 8.4 – Resultados obtidos para a métrica AD.

5. Teste de comparação da métrica MK entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de MK				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.92	Controlo	0.91	0.33
		DRPLA	0.94	0.08
		Tremor	0.93	0.40

ND	0.83	Controlo	1.21	0.12
		DRPLA	1.18	0.26
NR	0.14	Controlo	1.04	0.33
		DRPLA	1.16	0.06
NL	0.11	Controlo	0.74	0.62
		DRPLA	0.59	0.23
		Tremor	0.73	0.32
STN	0.67	Controlo	1.14	0.29
		DRPLA	1.17	0.12

Tabela 8.5 – Resultados obtidos para a métrica MK.

6. Teste de comparação da métrica RK entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de RK				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.32	Controlo	0.83	0.67
		DRPLA	1.04	0.05
		Tremor	0.93	0.59
ND	0.39	Controlo	1.27	0.17
		DRPLA	1.37	0.62
NR	0.08	Controlo	1.1	0.7
		DRPLA	1.4	0.3
NL	0.2	Controlo	0.9	0.9
		DRPLA	0.6	0.3
		Tremor	0.8	0.3
STN	0.83	Controlo	1.46	0.54
		DRPLA	1.48	0.16
NC	0.24	Controlo	0.74	0.27
		DRPLA	0.71	0.23
		Tremor	0.82	0.64

Tabela 8.6 – Resultados obtidos para a métrica RK.

7. Teste de comparação da métrica AK entre todos os grupos nas diversas ROIs:

Média do valor da métrica de AK				
ROI	p-value		Mediana	Range
GP	0.14	Controlo	1.01	0.37
		DRPLA	0.82	0.25
		Tremor	0.99	0.33

ND	0.39	Controlo	1.03	0.199
		DRPLA	1.02	0.12
NR	0.09	Controlo	0.97	0.23
		DRPLA	0.86	0.22
NL	0.35	Controlo	0.67	0.40
		DRPLA	0.65	0.12
		Tremor	0.75	0.40
STN	0.39	Controlo	0.94	0.22
		DRPLA	0.88	0.11
NC	0.24	Controlo	0.65	0.26
		DRPLA	0.61	0.03
		Tremor	0.70	0.31

Tabela 8.7 – Resultados obtidos para a métrica AK.