



Ana Leonor dos Santos Morgado

Licenciatura em Ciências da Engenharia Biomédica

**Estudo da variabilidade dos parâmetros
derivados do tensor de difusão na Doença de
Parkinson e no Tremor Essencial**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientadora : Doutora Rita Gouveia Nunes, Investigadora Au-
xiliar, FCUL

Co-orientadora : Doutora Sofia Cristina Reimão, Médica Neuror-
radiologista, FMUL/CHLN-HSM

Júri:

Presidente: Doutora Carla Maria Quintão Pereira

Arguente: Doutor Alexandre da Rocha Freire de Andrade

Vogal: Doutora Rita Gouveia Nunes



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Dezembro, 2014

Estudo da variabilidade dos parâmetros derivados do tensor de difusão na Doença de Parkinson e no Tremor Essencial

Copyright © Ana Leonor dos Santos Morgado, 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 objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*Aos meus pais, ao meu namorado, à minha irmã e ao meu
cunhado por terem acreditado em mim e me terem encorajado a ir
mais longe e a nunca desistir.*

Agradecimentos

A presente dissertação decorreu na Faculdade de Ciências e Tecnologia 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 a colaboração de várias pessoas.

Desde já agradeço às duas instituições pelas oportunidades que me proporcionaram durante a realização deste projeto.

Às minhas orientadoras, Dr.^a Rita Nunes e Dr.^a Sofia Reimão, o meu mais sincero agradecimento pela paciência, simpatia, orientação e disponibilidade prestada durante a realização deste projeto. Quero também agradecer-lhes por terem-me dado a oportunidade de participar neste projeto que permitiu-me desenvolver diversas competências na área da imagem por ressonância magnética.

À Sra.^a Daisy de Abreu do CHLN-HSM, agradeço pelo auxílio prestado na análise estatística.

Gostaria também de agradecer ao Prof. Mário Secca por todo o entusiasmo e dedicação que demonstrou nas suas aulas de Imagiologia, que permitiram aprofundar os meus conhecimentos nesta área tão vasta e excepcional. Se não tivesse sido por estas aulas, talvez tivesse perdido a oportunidade de realizar este projeto.

Agradeço também à equipa de Coordenação de CTCT 2013/2014, por integrarem-me na equipa de monitores desta cadeira, o que permitiu-me desenvolver uma série de competências que foram fundamentais para a concretização deste projeto.

Quero também agradecer a todos os meus amigos e colegas que acompanharam-me nesta etapa da vida. Um muito obrigado especialmente à Inês Neiva, Maria Gomes, Rita Martins, João Sousa e Duarte Gonçalves, por toda a amizade e apoio prestado ao longo destes 5 anos de curso.

Ao meu grande amigo João Proença, um muito obrigado pela amizade, motivação, companheirismo e por todas as dicas fantásticas de LaTeX que foram sem dúvida de grande ajuda. Sem ele estes 5 anos de curso não teriam sido tão magníficos.

Um agradecimento especial, aos meus pais, ao meu namorado, à minha irmã e ao meu cunhado, por todo o carinho, incentivo, compreensão, apoio incondicional e por

terem acreditado em mim quando eu tantas vezes duvidei das minhas capacidades. Sem eles estes 5 anos de curso teriam sido impossíveis e sem eles eu não teria conseguido ultrapassar todos os obstáculos que foram surgindo ao longo desta caminhada. É a estas pessoas fantásticas que dedico este trabalho.

"The only people who never fail are
those who never try", Ilka Chase

Resumo

A Doença de Parkinson (PD) e o Tremor Essencial (ET) são duas doenças neurológicas, crónicas e progressivas. Mundialmente, estima-se que a PD afete cerca de 1% da população com mais de 65 anos e que o ET afete até 5% da população com mais de 40 anos. A PD é o principal diagnóstico diferencial do ET, sendo que o diagnóstico se baseia em critérios clínicos cuja sensibilidade e especificidade em fase precoce da doença pode ser baixa. Como tal, é necessário descobrir biomarcadores que auxiliem o diagnóstico destas doenças e a sua diferenciação.

Com recurso à técnica de imagem de RM com tensores de difusão (DTI) e à análise com regiões de interesse, este estudo teve como principal objetivo avaliar se os valores de anisotropia fracional (FA) e de difusibilidade média (MD) medidos em 11 regiões neuroanatômicas, podem ser biomarcadores precoces da PD e do ET. Teve também como objetivos estudar a reprodutibilidade destas medições, a sua evolução no espaço de 1 ano e se nos doentes com diagnóstico inicial de PD esses valores eram influenciados pela medicação anti-parkinsoniana.

Como resultado deste estudo foram encontradas alterações nos valores de FA ao nível do pedúnculo cerebeloso médio e nos valores de MD ao nível do núcleo lenticular (NL), pedúnculo cerebeloso superior e núcleo dentado. Foi também verificado que na *substantia nigra*, núcleo caudado e NL, os valores de FA e MD são satisfatoriamente reprodutíveis, não se alteram com o início da medicação anti-parkinsoniana e que de uma forma geral não variam significativamente no espaço de 1 ano.

Estes resultados comprovam que os valores de FA e MD medidos nas referidas regiões neuroanatômicas podem constituir potenciais biomarcadores que auxiliem os clínicos no diagnóstico precoce e diferencial da PD e do ET, bem como na monitorização da progressão destas doenças.

Palavras-chave: Imagem por Tensor de Difusão, Doença de Parkinson, Tremor Essencial, Anisotropia Fracional, Difusibilidade Média.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) and Essential Tremor (ET) are two neurological, chronic and progressive diseases. Worldwide, it is estimated that PD affects about 1% of the population over 65 years old and that ET affects up to 5% of the population with over 40 years of age. The PD is the main differential diagnosis of ET, and the diagnosis is based on clinical criteria whose sensitivity and specificity for early stage disease are low. As such, it is necessary to identify biomarkers to aid with the diagnosis of these diseases and their differentiation.

Using the imaging technique of diffusion tensor imaging (DTI) and the method of analysis in regions of interest, this study aimed to evaluate whether fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) values estimated in 11 neuroanatomical regions are good early biomarkers for PD and ET. It also aimed to study the reproducibility of these measurements, their evolution within 1 year and if in patients with an initial diagnosis of PD these values were influenced by anti-parkinsonian medication.

As a result of this study, changes were found in FA values of the middle cerebellar peduncle and in the values of MD at the lenticular nucleus (NL), superior cerebellar peduncle and dentate nucleus level. FA and MD values in the *substantia nigra*, caudate nucleus, NL, were found to be satisfactorily reproducible, not to change with anti-parkinsonian drugs, and in general not to vary significantly within 1 year.

These results show that the measurement of FA and MD values in these neuroanatomical regions may be potential biomarkers to aid clinicians in early and differential diagnosis of PD and ET, and help monitoring the progression of these diseases.

Keywords: Diffusion Tensor Imaging, Parkinson's Disease, Essential Tremor, Fractional Anisotropy, Mean Diffusivity.

Conteúdo

Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxii
Lista de Acrónimos	xxiv
1 Introdução	1
1.1 Enquadramento e Estado de Arte	1
1.2 Estrutura da Tese	2
2 Imagem de Difusão por Ressonância Magnética	5
2.1 Imagem Ponderada em Difusão	5
2.1.1 Difusão e Movimento Browniano	5
2.1.2 Espaço K	6
2.1.3 Sequência SE-EPI e Imagem Ecoplanar	6
2.1.4 <i>Pulsed Gradient Spin Echo</i>	7
2.1.5 Coeficiente de Ponderação em Difusão	8
2.1.6 Coeficiente de Difusão Aparente	9
2.1.7 Isotropia e Anisotropia	9
2.2 Imagem por Tensor de Difusão	10
3 Doença de Parkinson e Tremor Essencial	13
3.1 Tremor	13
3.2 Doença de Parkinson	14
3.2.1 Epidemiologia	14
3.2.2 Etiologia e Fisiopatologia	14
3.2.3 Diagnóstico	14
3.2.4 Terapêutica	15
3.3 Tremor Essencial	15
3.3.1 Epidemiologia	15

3.3.2	Etiologia e Fisiopatologia	16
3.3.3	Diagnóstico Clínico e Terapêutica	16
3.4	Diagnóstico diferencial entre a PD e o ET	17
4	Anatomia e Fisiologia do Controle do Movimento	19
4.1	Sistema Nervoso	19
4.2	Telencéfalo	20
4.3	Cerebelo	20
4.4	Mesencéfalo	21
4.5	Núcleos da Base	22
4.6	Córtex Motor	24
4.7	Substância Branca	25
4.8	Substância Cinzenta	26
5	Testes Estatísticos Utilizados	27
5.1	Testes de Normalidade	27
5.2	Testes Não-Paramétricos	28
5.2.1	Teste H de Kruskal-Wallis	28
5.2.2	Teste de Friedman	29
5.2.3	Teste <i>post hoc</i> de Bonferroni	29
5.2.4	Teste de Postos Sinalizados de Wilcoxon para amostras emparelhadas	29
5.3	Coefficiente de Correlação Intraclasse	30
5.4	Método de Bland-Altman	30
6	Materiais e Métodos	33
6.1	Recrutamento	33
6.1.1	Crítérios de Seleção	34
6.1.2	Crítérios de Exclusão	34
6.2	Caracterização da Amostra	34
6.2.1	Sujeitos	34
6.2.2	Sessões de RM	34
6.3	Aquisição das Imagens de RM	35
6.4	Análise das Imagens de RM	36
6.4.1	Pré-processamento	36
6.4.2	Marcação das Regiões de Interesse e Análise das DTIs	36
6.4.3	Seleção das Regiões de Interesse	38
6.5	Estudos Realizados	39
6.5.1	E1: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com e sem distinção de hemisférios	40
6.5.2	E2: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN	40
6.5.3	E3: Estudo da reprodutibilidade	40

6.5.4	E4: Estudo do efeito da terapêutica	41
6.5.5	E5: Estudo da evolução temporal dos parâmetros de difusão	41
7	Resultados Experimentais	43
7.1	Resultados dos testes de aderência à normalidade	43
7.2	E1: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos	44
7.2.1	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, sem distinção de hemisférios	44
7.2.2	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com distinção de hemisférios	45
7.3	E2: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN	49
7.4	E3: Estudo da Reprodutibilidade	50
7.4.1	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, sem distinção de grupos	50
7.4.2	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, com distinção de grupos	51
7.5	E4: Estudo do Efeito da Terapêutica	53
7.6	E5: Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão	53
8	Discussão de Resultados	55
8.1	E1/E2: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com e sem distinção de hemisférios e nas sub-regiões da SN	55
8.1.1	Núcleo Lenticular	56
8.1.2	Núcleo Dentado	57
8.1.3	Pedúnculos Cerebelosos Médio e Superior	57
8.1.4	<i>Substantia Nigra</i>	58
8.1.5	Núcleo Caudado, Putamen e Globo Pálido	58
8.1.6	Núcleo Rubro	59
8.1.7	Cápsula Interna	59
8.1.8	Substância Branca Cerebelosa	60
8.2	E3: Estudo da reprodutibilidade	60
8.2.1	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, sem distinção de grupos	60
8.2.2	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, com distinção de grupos	60
8.3	E4: Estudo do Efeito da Terapêutica	61
8.4	E5: Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão	61
9	Conclusões	63
9.1	Sumário da tese e objetivos atingidos	63
9.2	Limitações e Trabalho Futuro	64

Bibliografia	64
A Apêndice A	75
B Apêndice B	77
C Apêndice C	81
C.1 E1: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos	81
C.1.1 Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, sem distinção de hemisférios	82
C.1.2 Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com distinção de hemisférios	84
C.2 Resultados dos testes de aderência à Normalidade	87
C.3 E3: Estudo da Reprodutibilidade - Gráficos de Bland-Altman	90

Lista de Figuras

2.1	O espaço K e a IRM correspondente, obtida após a aplicação da transformada de Fourier bidimensional (TF 2D).	6
2.2	Diagrama simplificado de uma sequência SE-EPI.	7
2.3	PGSE: (a) Diagrama simplificado de uma sequência PGSE para a ponderação em difusão. (b) Esquema com a relação entre o movimento da água e a aplicação dos gradientes de sensibilização à difusão.	8
2.4	Princípios da DTI.	11
4.1	Pedúnculos cerebelosos.	21
4.2	Triângulo de Guillain-Mollaret.	21
4.3	Secção transversal do mesencéfalo.	22
4.4	Núcleos da base no interior do hemisfério esquerdo.	23
4.5	Corte transversal, vista superior dos núcleos da base.	23
4.6	Áreas funcionais da superfície externa do córtex cerebral esquerdo.	24
4.7	Substância branca cerebral. Encéfalo visto em secção coronal, mostrando as fibras de associação, comissurais e de projeção.	25
5.1	Gráfico de Bland-Altman.	31
6.1	Marcação das ROIs na SN, com a indicação dos subconjuntos de ROIs considerados na determinação dos valores médios de FA e de MD.	37
7.1	Distribuição dos valores de MD por grupo ao nível do NL1, ND, NL2 e PCS.	45
7.2	Distribuição dos valores de FA por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do PCM.	47
7.3	Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do NL1.	47
7.4	Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do NL2.	48

7.5	Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do PCS.	48
7.6	Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do ND.	48
7.7	Distribuição dos valores de FA por grupo, ao nível das sub-regiões da SN.	49
7.8	Distribuição dos valores de MD por grupo, ao nível das sub-regiões da SN.	49
7.9	Distribuição dos valores de FA por sessão, ao nível da SN.	50
7.10	Distribuição dos valores de MD por sessão, ao nível do NL1.	50
7.11	Distribuição dos valores de MD por sessão e por grupo, ao nível do NL1.	54
B.1	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no NC1 e no NL1.	77
B.2	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no NC2, no PM, no NL2, no GP e na CI.	78
B.3	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no NR e a indicação do NST.	78
B.4	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas na SN e a indicação do pedúnculo cerebral.	78
B.5	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no PCS.	79
B.6	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no PCM.	79
B.7	Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no ND e na SBC.	79
C.1	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, sem distinção de hemisférios.	83
C.2	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com distinção de hemisférios.	86
C.3	Estudo da Reprodutibilidade sem distinção de grupos: Gráficos de Bland-Altman obtidos para a SN.	91
C.4	Estudo da Reprodutibilidade sem distinção de grupos: Gráficos de Bland-Altman obtidos para o NC1.	92
C.5	Estudo da Reprodutibilidade sem distinção de grupos: Gráficos de Bland-Altman obtidos para o NL1.	93

Lista de Tabelas

3.1	Diagnóstico diferencial entre a PD e o ET.	17
6.1	Resumo dos dados dos sujeitos considerados no estudo, distribuídos por grupo.	34
6.2	Identificação e descrição das ROIs consideradas neste estudo.	38
7.1	Comparação dos valores de FA e de MD entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, sem distinção de hemisférios.	44
7.2	Comparação dos valores de FA e de MD entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios.	46
7.3	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN.	50
7.4	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões, sem distinção de grupos.	51
7.5	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões, sem distinção de grupos. Coeficientes de correlação intraclasse.	51
7.6	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões, com distinção de grupos.	52
7.7	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões, com distinção de grupos. Coeficientes de correlação intraclasse.	53
7.8	Estudo do Efeito da Terapêutica: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões.	53
7.9	Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões, com distinção de grupos.	54
A.1	Sessões de RM realizadas por cada sujeito do grupo Controlos.	75
A.2	Sessões de RM realizadas por cada sujeito dos grupos (a) PDdeNovo, (a) PD2-5anos e (b) ET.	76
C.1	Comparação dos valores de FA e de MD entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, sem distinção de hemisférios.	82

C.2	Comparação dos valores de FA entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios.	84
C.3	Comparação dos valores de MD entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios.	85
C.4	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, sem distinção de hemisférios. <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	87
C.5	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios: <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	88
C.6	Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN. <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	89
C.7	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, sem distinção de grupos. <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	89
C.8	Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, com distinção de grupos. <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	89
C.9	Estudo do Efeito da Terapêutica: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões. <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	90
C.10	Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, com distinção de grupos. <i>Valores p</i> resultantes do teste de S-W.	90

Lista de Acrónimos

ADC Coeficiente de Difusão Aparente

CHLN-HSM Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria

CI Cápsula Interna

CT Tomografia Axial Computorizada

DTI Imagem por Tensor de Difusão

DWI Imagem Ponderada em Difusão

ET Tremor Essencial

FA Anisotropia Fracional

GP Globo Pálido

IBEB Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica

IRM Imagem por Ressonância Magnética

LCR Líquido Cefalorraquidiano

MD Difusibilidade Média

MDST *Movement Disorder Society on Tremor*

NBs Núcleos da Base

NC Núcleo Caudado

ND Núcleo Dentado

NL Núcleo Lenticular

NR Núcleo Rubro

NST Núcleo Subtalâmico

PCM Pedúnculo Cerebeloso Médio

PCS Pedúnculo Cerebeloso Superior

PD Doença de Parkinson

PET Tomografia por Emissão de Positrões

PM Putamen

RF Radiofrequência

RM Ressonância Magnética

ROIs Regiões de Interesse

SB Substância Branca

SBC Substância Branca Cerebelosa

SC Substância Cinzenta

SN *Substantia Nigra*

SNc *Substantia Nigra pars compacta*

SPECT Tomografia Computorizada de Emissão de Fotão Único

SPRM Sociedade Portuguesa de Ressonância Magnética

TE Tempo de Eco

TETRAS *The Essential Tremor Rating Assessment Scale*

TR Tempo de Repetição

UKBBC *United Kingdom Brain Bank Criteria*

UPDRS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*



Introdução

1.1 Enquadramento e Estado de Arte

A Doença de Parkinson (PD)¹ e o Tremor Essencial (ET)² são patologias neurológicas crónicas, progressivas e incuráveis [1, 2]. Mundialmente, estima-se que a PD afete cerca de 1% da população com mais de 65 anos e que o ET afete até 5% da população com mais de 40 anos [1, 2].

A PD é a segunda doença neurodegenerativa mais comum a seguir à doença de Alzheimer [3]. É clinicamente caracterizada por rigidez muscular, bradicinésia (acinésia ou hipocinésia), tremor em repouso e instabilidade postural [4]. A PD caracteriza-se pela degenerescência de neurónios dopaminérgicos da *Substantia Nigra pars compacta* (SNc) no mesencéfalo, com presença de corpos intracitoplasmáticos de Lewy e de neuritos distróficos de Lewy [4, 5].

O ET é a desordem do movimento mais comum e tem sido tema de discussão se esta doença é ou não neurodegenerativa [6]. É uma doença heterogénea, clinicamente caracterizada por tremor de ação (cinético e postural), cuja etiologia e fisiopatologia ainda não são totalmente conhecidas [2]. Alguns estudos sugerem que ela está associada a alterações no triângulo de Guillain-Mollaret (núcleo rubro, núcleo olivar inferior e cerebelo), à presença de corpos de Lewy no tronco encefálico e à presença de alterações no cerebelo, resultantes da perda das células de Purkinje e do aumento da quantidade de torpedos axonais [2, 7].

Atualmente, o diagnóstico da PD e do ET é clínico, sendo o paciente avaliado por neurologistas ao longo da execução de tarefas para avaliar se são ou não cumpridos

¹Do inglês, *Parkinson's Disease*

²Do inglês, *Essential Tremor*

determinados critérios. No caso da PD, os doentes são diagnosticados de acordo com os critérios da *United Kingdom Brain Bank Criteria* (UKBBC) e classificados segundo a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [8, 9]. No caso do ET, os doentes são diagnosticados de acordo com os critérios da *Movement Disorder Society on Tremor* (MDST) e podem ser classificados segundo *The Essential Tremor Rating Assessment Scale* (TETRAS) [2, 10].

Os critérios de diagnóstico da PD e do ET são de baixa especificidade e sensibilidade, havendo a necessidade de descobrir biomarcadores não invasivos que possam ser implementados de uma forma simples e rápida no meio clínico. O uso destes biomarcadores terá como objetivo permitir um diagnóstico precoce e diferencial, para além da monitorização da progressão destas doenças [11, 12].

Com recurso à técnica de imagem de RM com tensores de difusão, vários estudos têm encontrado possíveis marcadores da PD e do ET. No entanto, a multiplicidade de resultados nestes estudos faz com que a DTI ainda não seja usada na prática clínica [13].

A Imagem por Tensor de Difusão (DTI)³ é uma técnica de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), que permite quantificar o grau de direccionalidade do movimento de difusão das moléculas de água a partir da Anisotropia Fracional (FA)⁴ e a mobilidade global das moléculas a partir da Difusibilidade Média (MD)⁵ e do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC)⁶. Esta técnica de IRM é tipicamente usada na avaliação da integridade e orientação dos tratos de Substância Branca (SB) *in vivo*, através da medição da difusão de moléculas de água condicionada por barreiras de mielina nos axónios [14, 15, 16, 17].

A aplicação da técnica DTI, com recurso ao método de análise de Regiões de Interesse (ROIs)⁷, na procura de biomarcadores que possam ajudar no diagnóstico precoce, na diferenciação e no estudo da evolução da PD e do ET, é o que dá origem ao tema desta dissertação: *Estudo da variabilidade dos parâmetros derivados do tensor de difusão na Doença de Parkinson e no Tremor Essencial*.

Esta investigação foi proposta à Faculdade de Ciências e Tecnologia, contando com a colaboração do Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB), e tendo por base o projeto de Doutoramento da Dra. Sofia Reimão na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL), com a colaboração do Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria (CHLN-HSM) e Sociedade Portuguesa de Ressonância Magnética (SPRM).

1.2 Estrutura da Tese

A presente dissertação encontra-se organizada em nove capítulos, para uma melhor compreensão do tema em estudo e posterior interpretação dos resultados obtidos. Esta dissertação inicia-se com a apresentação de alguns conceitos sobre as duas patologias

³Do inglês, *Diffusion Tensor Imaging*

⁴Do inglês, *Fractional Anisotropy*

⁵Do inglês, *Mean Diffusivity*

⁶Do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*

⁷Do inglês, *Regions of Interest*

que serão estudadas e sobre a técnica utilizada no estudo destas, explicando-se ainda a motivação deste trabalho.

No segundo capítulo, são apresentados alguns conceitos teóricos sobre a imagem de difusão por ressonância magnética.

O terceiro capítulo, é dedicado à PD e ao ET, onde é apresentada uma breve descrição destas patologias e é realizada a comparação entre elas.

No quarto capítulo, é apresentada uma breve descrição quanto à anatomia e fisiopatologia de algumas regiões neuroanatômicas associadas à PD e ao ET.

No quinto capítulo, são descritos os testes estatísticos que foram utilizados na análise estatística dos dados obtidos ao longo desta dissertação.

No sexto capítulo, é descrita a metodologia utilizada neste trabalho e o procedimento experimental. Sendo que, os resultados obtidos são apresentados no sétimo capítulo.

No oitavo capítulo, é apresentada a análise de todos os resultados obtidos ao longo deste estudo.

Por fim, no nono capítulo são apresentadas as conclusões finais desta dissertação e as perspectivas futuras.



Imagem de Difusão por Ressonância Magnética

2.1 Imagem Ponderada em Difusão

A Imagem Ponderada em Difusão (DWI)¹ destaca-se como uma técnica de IRM não invasiva, que permite quantificar o movimento das moléculas de água nas microestruturas tecidulares segundo qualquer direção de deslocamento [18].

2.1.1 Difusão e Movimento Browniano

A difusão é uma propriedade física das moléculas, definida como a capacidade destas se moverem aleatoriamente devido à sua energia térmica, estando em constante movimento, exceto para uma temperatura absoluta nula [19, 20].

Em água pura, as colisões entre moléculas causam o movimento aleatório, sem uma direção preferencial, denominado movimento Browniano e que foi observado pela primeira vez por Robert Brown (Brown, 1827). Este movimento pode ser modelado como um “passeio aleatório” no qual uma partícula viaja uma determinada distância ao longo de um dado tempo, antes de colidir com outra e mudar de direção [19, 21].

A relação entre o deslocamento e o tempo de difusão foi formalizada por Albert Einstein (Einstein, 1905) na equação de Einstein - Equação 2.1:

$$\langle r^2 \rangle = 6D\tau \quad (2.1)$$

¹Do inglês, *Diffusion Weighted Imaging*

Onde $\langle r^2 \rangle$ é o deslocamento quadrático médio (unidade SI: mm^2), D é o coeficiente de difusão do meio (unidade SI: mm^2/s) e τ é o tempo de difusão (unidade SI: s). A Equação 2.1 permite concluir que a média da raiz quadrada do deslocamento de uma partícula em difusão num meio é diretamente proporcional ao tempo [19, 21, 22].

2.1.2 Espaço K

Em IRM, o sinal de RM captado pelas bobinas de RF é codificado através de gradientes e a informação obtida no processo de codificação do sinal é armazenada num espaço virtual, designado espaço K. O espaço K, pode ser representado graficamente como uma matriz bidimensional, cujos eixos correspondem aos gradientes de codificação de frequência (eixo k_x) e de fase (eixo k_y) [23, 24].

A aquisição da imagem é feita no domínio das frequências espaciais (o espaço K) e depois é convertida para o domínio espacial de modo a construir a IRM, por meio da transformada de Fourier bidimensional (TF 2D) - Figura 2.1 [23, 24].

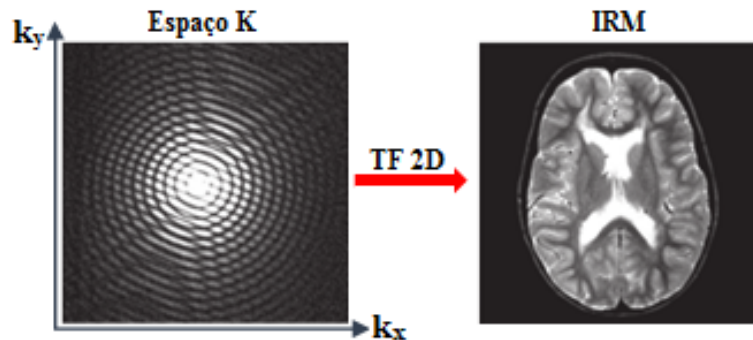


Figura 2.1: O espaço K e a IRM correspondente, obtida após a aplicação da transformada de Fourier bidimensional (TF 2D). Figura adaptada de [24].

2.1.3 Sequência SE-EPI e Imagem Eco planar

A sequência eco de spin (SE^2) é uma das sequências mais usadas em RM, sendo iniciada com um impulso de Radiofrequência (RF) de 90° , seguido de um impulso de RF de 180° que dá origem a um eco. Nesta sequência, o tempo medido entre a aplicação do impulso de 90° e a amplitude máxima do eco é designado de Tempo de Eco (TE) e o tempo medido entre dois impulsos de 90° é designado de Tempo de Repetição (TR) [18, 21, 23].

Numa sequência SE, durante cada TR é preenchida uma linha do espaço K, correspondente a um valor de codificação de fase diferente até que todas as linhas tenham sido preenchidas [23].

A Imagem Eco Planar (EPI^3) é um método de aquisição rápido de imagens usado em IRM, em que todo o espaço K necessário para formar a imagem pode ser adquirido num único TR (*single shot*) [23, 25].

²Do inglês, *Spin Echo*

³Do inglês, *Echo Planar Imaging*

A sequência de impulsos SE-EPI⁴ 2D é gerada pela aplicação de um impulso inicial de RF de 90° e um impulso de refocagem de 180° , sendo que este último dá origem a um eco. Durante a janela de tempo em torno do eco, os gradientes de codificação fase (G_{pe}) e de frequência (G_{fe}), são ativados por forma a produzir uma série de ecos de gradiente codificados espacialmente – Figura 2.2. A sequência SE-EPI é muito usada em DWI e DTI, visto ser uma técnica de aquisição extremamente rápida e por isso com baixa sensibilidade ao movimento [23, 25].

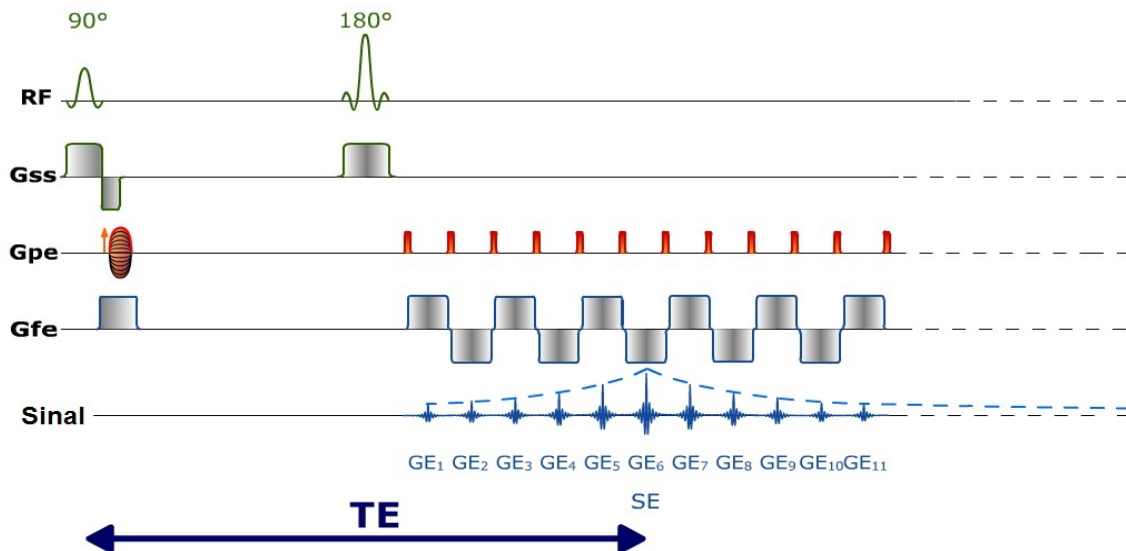


Figura 2.2: Diagrama simplificado de uma sequência SE-EPI. Figura adaptada de [26].

2.1.4 Pulsed Gradient Spin Echo

O método mais usado para produzir DWIs é o *Pulsed Gradient Spin Echo* (PGSE) de Stejskal e Tanner (1965), que é uma extensão da sequência SE. Sendo que, a ponderação em difusão pode ser gerada através da adição de dois gradientes de sensibilização à difusão, de igual magnitude (G) e duração (δ), colocados antes e depois do impulso de refocagem de 180° , tal como pode ser observado na Figura 2.3 [21, 23, 27].

Se as moléculas de água estivessem estáticas, o primeiro gradiente de sensibilização à difusão induziria o desfasamento preciso dos *spins* (dos prótons dos átomos de hidrogénio) de cada *pixel*. Após um tempo $TE/2$, a aplicação do impulso de refocagem levaria a uma compensação de fase proporcional às heterogeneidades dos campos externos. Depois de um intervalo de tempo (Δ), desde o início da aplicação do primeiro gradiente, seria aplicado o segundo gradiente que levaria ao refasamento dos *spins*, fazendo com que os *spins* voltassem à sua posição inicial [18, 19].

No entanto, dado que as moléculas de água se movem (devido ao processo de difusão) durante a aplicação dos gradientes de sensibilização à difusão, os seus *spins* não ficam perfeitamente refasados. Este refasamento imperfeito leva à perda de sinal, porque o sinal

⁴Do inglês, *Spin Echo - Echo Planar Imaging*

de cada *pixel* representa a soma dos sinais de todas as moléculas de água presentes nesse *pixel* [18, 19].

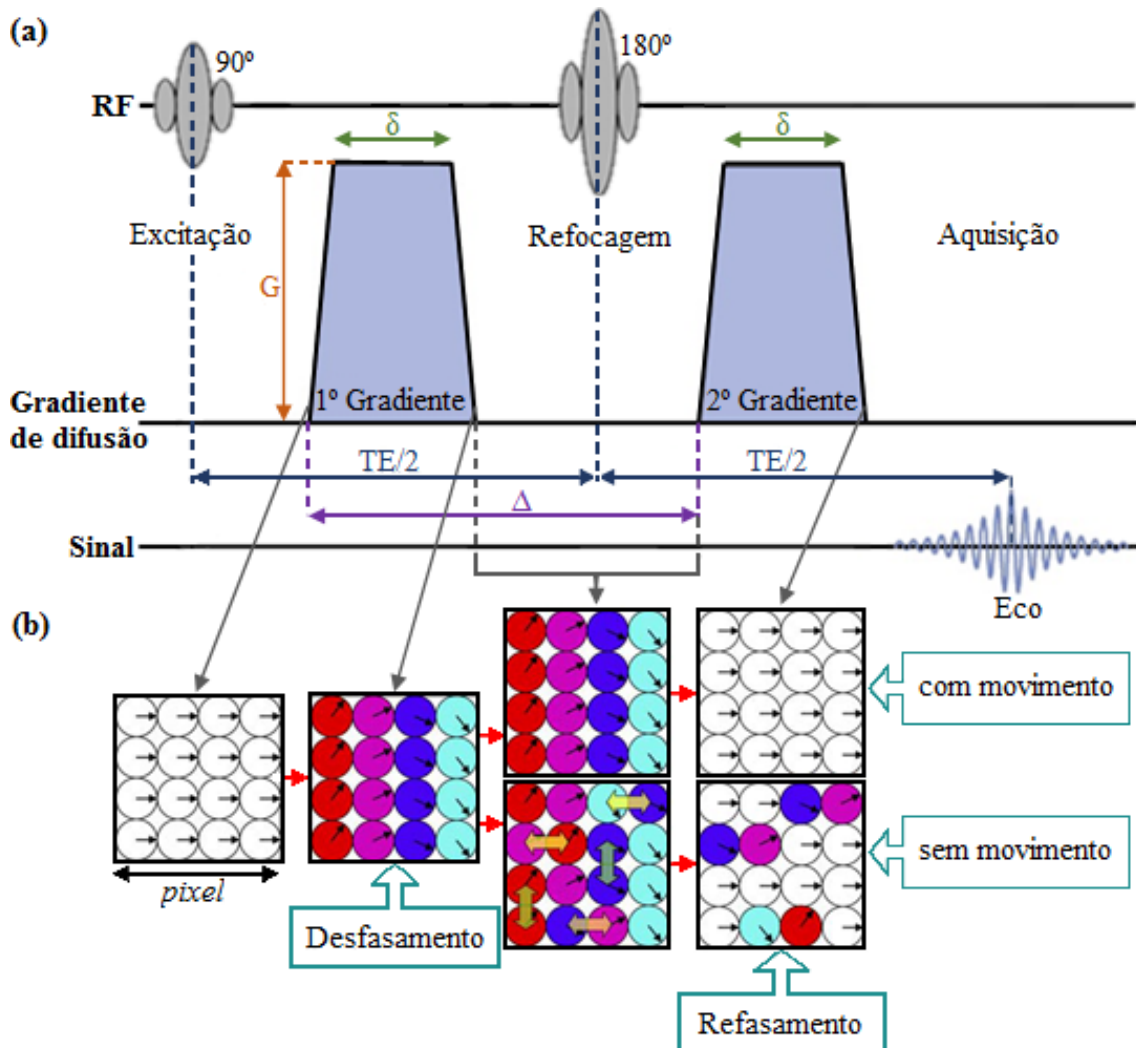


Figura 2.3: PGSE: (a) Diagrama simplificado de uma sequência PGSE para a ponderação em difusão. (b) Esquema com a relação entre o movimento da água e a aplicação dos gradientes de sensibilização à difusão. Os círculos representam as moléculas de água, com diferentes localizações dentro do pixel. Os vetores dentro dos círculos indicam as fases do sinal em cada local. Neste exemplo, o movimento horizontal (seta amarela) leva à perda do sinal, enquanto o movimento vertical (seta verde) não afeta a intensidade do sinal. Figura adaptada de [18, 27].

2.1.5 Coeficiente de Ponderação em Difusão

Na sequência PGSE, o coeficiente de ponderação em difusão é designado por valor b (unidade SI: s/mm^2) que é determinado a partir da Equação 2.2:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (2.2)$$

Onde γ é a razão giromagnética, G a intensidade do gradiente, δ a largura do gradiente, Δ o intervalo entre os gradientes e $(\Delta - \frac{\delta}{3})$ o tempo de difusão τ . Para obter-se um bom contraste é necessário um valor b até 1000 s.mm^{-2} . Elevados valores de G (vulgarmente da ordem de 40 mT.m^{-1} , mas podem ir até 100 mT.m^{-1}) são vantajosos para minimizar os parâmetros de temporização, de modo a evitar TEs muito longos [21, 27, 28].

Na DWI o valor b é ajustado para cada sequência SE-EPI em particular e para cada corte são obtidas pelo menos duas imagens, uma com um gradiente elevado ($b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$, imagem ponderada em difusão) e outra sem gradiente ($b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, imagem ponderada em T2) [23, 25].

A intensidade do sinal numa sequência SE é afetada pelo efeito de difusão molecular devido ao movimento Browniano, como tal esta intensidade pode ser determinada a partir da Equação 2.3:

$$S(b) = S(0)e^{-bD} \quad (2.3)$$

Onde $S(b)$ é a intensidade do sinal para um valor de b em particular e D é a constante de auto-difusão do tecido. Sendo que, $S(b)$ é obtido a partir do equipamento de IRM, enquanto que TR, TE e b são parâmetros da sequência que podem ser modificados de modo a alterar as contribuições de T1, T2 e do coeficiente de difusão (D) [18, 23, 27, 29].

2.1.6 Coeficiente de Difusão Aparente

O Coeficiente de Difusão (D) medido *in vivo* em IRM tem uma contribuição do chamado movimento incoerente *intra-voxel* (ex.: microcirculação em sistemas capilares pseudoaleatórios presentes no *voxel*) e não só da difusão dos tecidos. Portanto, o coeficiente de difusão medido em IRM é denominado ADC e pode ser obtido a partir da Equação 2.4:

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln \left(\frac{S(b)}{S(0)} \right) \quad (2.4)$$

Onde $S(b)$ é a intensidade do sinal da DWI, $S(0)$ a intensidade do sinal da imagem não ponderada em difusão e b o fator que depende da intensidade e duração do gradiente de codificação de difusão [19, 21, 27, 30].

Para cada *voxel* da imagem pode-se desenhar um gráfico a partir do qual é possível obter o valor de ADC. Com os valores de ADC para cada *voxel* pode-se construir um mapa ADC em escala de cinzento (preto representa baixos valores de ADC e branco representa altos valores de ADC) ou de cores (vermelho representa baixos valores de ADC e azul representa altos valores de ADC) [19, 21].

2.1.7 Isotropia e Anisotropia

A água pura tem propriedades de difusão isotrópicas, isto é, as moléculas de água percorrem em média distâncias idênticas nas diferentes direções. Logo, os gradientes de difusão podem ser aplicados em qualquer orientação física, sem que ocorram alterações no sinal de IRM [27, 30].

Em muitos tecidos biológicos, particularmente naqueles que têm uma microestrutura ordenada e regular, a difusão é anisotrópica e o coeficiente de difusão depende da direção ao longo do qual é medido. A IRM só pode medir a difusão ao longo de uma direção de cada vez, logo diferentes componentes direcionalmente dependentes devem ser medidos separadamente [27, 30].

No cérebro, a Substância Cinzenta (SC) e o Líquido Cefalorraquidiano (LCR) são isotrópicos, pelo menos à escala do *voxel*, enquanto a SB é fortemente anisotrópica [30].

Se a difusão for isotrópica, ela é descrita por um único parâmetro escalar, D . Mas se a difusão for anisotrópica é necessário utilizar um tensor de difusão (\vec{D}) para descrever a mobilidade e a correlação entre as moléculas nas diferentes direções [27, 30].

2.2 Imagem por Tensor de Difusão

Para tecidos anisotrópicos a orientação física do tecido, em combinação com a direção do gradiente aplicado, determina a intensidade do sinal. Geralmente, estas duas direções não são iguais o que faz com que as propriedades de difusão tenham de ser descritas matematicamente através de um tensor de difusão, \vec{D} [29].

O tensor de difusão \vec{D} é uma matriz 3×3 (Equação 2.5), em que os elementos da diagonal principal (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) correspondem aos coeficientes de difusão ao longo dos três eixos ortogonais, enquanto os elementos fora da diagonal correspondem à correlação entre os deslocamentos ao longo desses eixos. Uma vez que o \vec{D} é simétrico, apenas seis elementos da matriz são independentes (D_{xy} , D_{xz} , D_{yx} , D_{yz} , D_{zx} , D_{zy}), o que faz com que para estimar o \vec{D} seja necessário adquirir seis imagens pela aplicação de gradientes de difusão em direções não-colineares, além de uma imagem ponderada em T2 (imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$) [27, 30, 31].

$$\vec{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

O tensor de difusão \vec{D} pode ainda ser representado por um elipsoide, cujos três eixos principais são dados pelos vetores próprios do tensor, os comprimentos são dados pela distância de difusão num dado momento t e os eixos elipsoidais são dimensionados de acordo com a raiz quadrada dos valores próprios - Figura 2.4 [27, 32].

Na DTI existe uma grande quantidade de parâmetros quantitativos que podem ser analisados de diferentes modos, sendo que os principais parâmetros são a MD e a FA [19].

A MD é a média dos ADCs medidos ao longo de todas as direções num *voxel* ou região e é determinada a partir da Equação 2.6 [19, 20, 21].

$$MD = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.6)$$

A FA permite verificar o quão direcional é a difusão e obter informações sobre a forma do tensor de difusão em cada *voxel*, assumindo valores compreendidos entre zero

(movimento isotrópico) e um (movimento anisotrópico). A FA é determinada a partir da Equação 2.7 [19, 20, 21].

$$FA = \sqrt{\frac{(D_{xx} - D_{yy})^2 + (D_{yy} - D_{zz})^2 + (D_{zz} - D_{xx})^2}{2(D_{xx}^2 + D_{yy}^2 + D_{zz}^2)}} \quad (2.7)$$

Nos mapas de FA a intensidade da imagem representa a difusão anisotrópica e é obtida a partir dos valores de FA, enquanto a cor é codificada de acordo com o modelo RGB⁵ e indica a direção de difusibilidade. O vermelho representa a direção direita-esquerda, o verde a direção anterior-posterior e o azul a direção superior-inferior [33, 34].

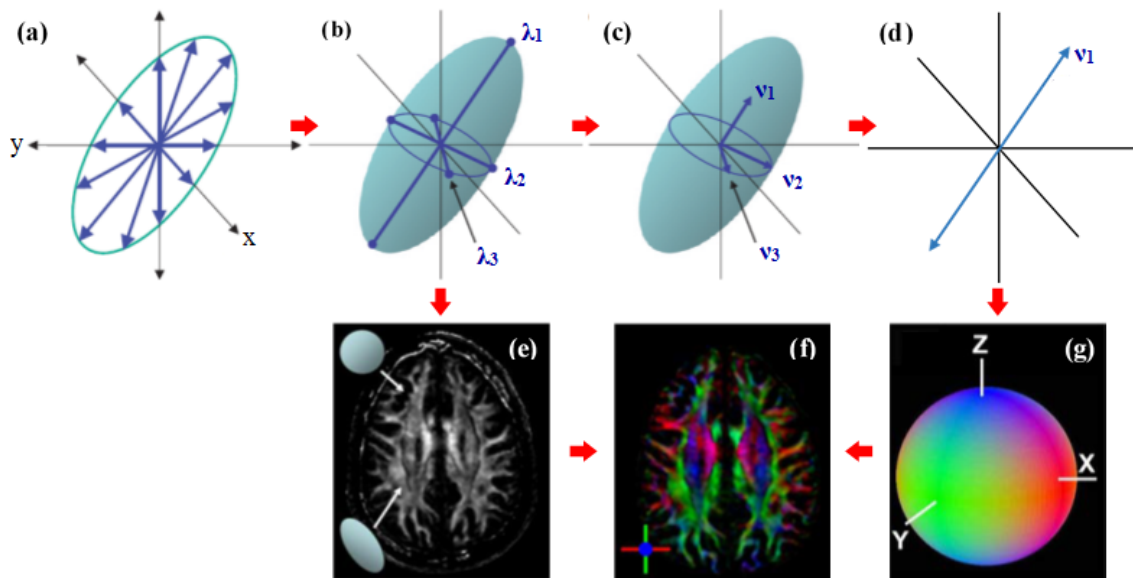


Figura 2.4: **Princípios da DTI:** (a) São necessários seis parâmetros independentes para definir o elipsoide, (b) três valores próprios ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) para definir a sua forma e (c) três vetores próprios (ν_1, ν_2, ν_3) para definir a sua orientação. A partir das medições de difusão ao longo de múltiplos eixos (> 6) a forma e a orientação do elipsoide são estimadas e a informação pode ser reduzida ao (d) vetor do eixo mais longo (vetor próprio ν_1), considerando que o eixo preferencial de difusão coincide com a orientação da fibra local. (e) O mapa de FA é criado a partir da forma do elipsoide, em que as regiões escuras são isotrópicas (esféricas) e as regiões mais claras são anisotrópicas (alongadas). (g) A informação da orientação do elipsoide é convertida para o espaço de cor. (f) Pela combinação da intensidade do mapa de FA (e) e da cor (g), é possível criar um mapa de orientação codificado em cores (f), isto é, uma imagem que codifica a direção principal do tensor de difusão através de cores. Na orientação baseada no código de cores, a intensidade da imagem representa a difusão anisotrópica e o código de cores indica a orientação do feixe [18, 33]. Figura adaptada de [18, 22].

⁵Do inglês, *Red-Green-Blue*



Doença de Parkinson e Tremor Essencial

3.1 Tremor

O tremor é definido como um distúrbio do movimento caracterizado por uma oscilação involuntária e rítmica de uma determinada parte do corpo, que resulta de contrações síncronas ou alternadas dos músculos antagonistas [2, 7, 35].

Este distúrbio resulta de um processo fisiológico (por exemplo, o tremor exacerbado que ocorre devido à ansiedade ou fadiga) ou patológico (por exemplo, o tremor que ocorre devido à PD ou ao ET) e pode ser classificado quanto à sua etiologia ou fenomenologia (isto é, condições que o desencadeiam), frequência e localização [7, 35, 36].

Quanto à fenomenologia, o tremor pode ser classificado em: tremor de repouso (ocorre quando o segmento corporal afetado é totalmente suportado contra a ação da gravidade, sem ativação muscular voluntária), tremor de ação (ocorre durante qualquer contração muscular voluntária e pode incluir qualquer combinação de tremor postural, cinético, de tarefa ou posição específica e isométrico), tremor postural (é um tremor de ação que ocorre quando o segmento corporal afetado é sustentado contra a ação da gravidade), tremor cinético (é um tremor de ação que ocorre em qualquer forma de movimento voluntário), tremor de tarefa ou posição específica e tremor isométrico [7, 36, 37].

No âmbito desta dissertação, apenas serão considerados o tremor de repouso e o tremor de ação (tremor postural acompanhado ou não de tremor cinético), que são respectivamente, sintomas característicos da PD e do ET [2, 36].

3.2 Doença de Parkinson

3.2.1 Epidemiologia

Mundialmente, estima-se que a Doença de Parkinson (PD) afete cerca de 1% da população com mais de 65 anos. Só na Europa, estima-se que esta patologia tenha uma incidência média de 15 a 20 casos por cada 100.000 habitantes/ano e uma prevalência de 100 a 263 casos por cada 100.000 habitantes/ano. Em Portugal, a prevalência da PD é de 130 casos por cada 100.000 habitantes/ano [5, 38].

Estudos consideram que a PD não apresenta distinção entre raças ou classes sociais e que afeta ambos os sexos de forma aproximadamente igual, sendo mais prevalente nos homens (relação de aproximadamente 3:2) [1, 5, 8, 39].

Esta doença manifesta-se com maior frequência na faixa etária entre os 55 e os 65 anos [1, 8].

3.2.2 Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da PD é ainda desconhecida, apesar de vários estudos assumirem que esta se deve a uma combinação complexa de fatores ambientais e genéticos e que os processos patológicos associados envolvem disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo, inflamação e excitotoxicidade [8, 40].

As manifestações clínicas que caracterizam a PD estão associadas à depleção do neurotransmissor dopamina na via nigroestriatal, que ocorre devido à degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos da SNc do mesencéfalo. Esta degeneração está associada à presença de inclusões citoplasmáticas formadas pela acumulação de proteínas anómalas (a α -sinucleína) denominadas corpos de Lewy. A dopamina controla a atividade dos núcleos da base, responsáveis pelo controle das funções motoras, cognitivas e emocionais e, assim, a depleção de dopamina leva ao desenvolvimento de sintomas motores e não motores [1, 4, 8, 40, 41].

3.2.3 Diagnóstico

Os sintomas motores são caracterizados pelos quatro sinais cardinais da PD, que são o tremor em repouso, a bradicinesia (acinesia ou hipocinesia), a rigidez muscular e a instabilidade postural. Estes sintomas só se tornam evidentes quando ocorre a neurodegeneração de cerca de 50% dos neurónios dopaminérgicos do mesencéfalo e a depleção de cerca de 80-90% da dopamina estriatal [4, 40].

O diagnóstico da PD é, atualmente, clínico e de acordo com a UKBBS baseia-se na presença de bradicinesia e de pelo menos mais outro sinal cardinal da PD (tremor, rigidez e instabilidade postural). O tremor em repouso é particularmente importante e está presente em 85% dos casos de PD [1, 4, 36].

Atualmente, não existe nenhum exame ou biomarcador que permita diagnosticar esta doença com elevada sensibilidade e especificidade, sendo que o diagnóstico absoluto é

anatomopatológico e resulta da observação de corpos de Lewy no cérebro, apenas visíveis *post-mortem* [1, 4, 41, 42].

As principais técnicas de imagem médica usadas no diagnóstico da PD são a Tomografia por Emissão de Positrões (PET)¹, a Tomografia Computorizada de Emissão de Fóton Único (SPECT)² com administração do fármaco ¹²³I-Ioflupano (designado DaTSCAN), a Tomografia Axial Computorizada (CT)³ e a IRM. A PET quando usada com fluorodopa permite localizar o déficit de dopamina nos núcleos da base. As técnicas CT e IRM são normalmente aplicadas em pacientes que não respondem ao tratamento com levodopa durante 12 semanas e/ou revelam sintomas secundários raros da PD [8, 42].

3.2.4 Terapêutica

A PD é uma doença neurodegenerativa incurável, que possui vários tratamentos que visam não a sua cura, mas o atenuar dos seus sintomas e o retardamento da sua progressão [8, 42].

Um dos fármacos mais utilizados no tratamento dos sintomas motores da PD é a L-dopa (designada levodopa), uma precursora natural de dopamina, que no cérebro é convertida em dopamina pela enzima dopa-descarboxilase. A L-dopa pode ser combinada com carbidopa, impedindo que esta seja absorvida por outros tecidos que não os do encéfalo [1, 8, 43].

Dado que o tratamento com L-dopa, muitas vezes leva ao aparecimento de complicações motoras, recorre-se por vezes, ao tratamento cirúrgico com estimulação cerebral profunda (ECP) que apesar de não parar a progressão da doença, ajuda a melhorar as complicações motoras e permite reduzir a medicação, conseguindo por isso melhorar a qualidade de vida dos pacientes com PD [8, 42].

3.3 Tremor Essencial

3.3.1 Epidemiologia

O tremor essencial (ET) é a forma mais comum de tremor e uma das doenças neurológicas mais frequentes, atingindo 0.08 a 200 indivíduos por cada 1000 habitantes [2].

A incidência e a prevalência do ET aumentam com a idade. Sendo que, na população com idades superiores a 40 anos o ET tem uma prevalência de até 5% e na população com idades inferiores a 40 anos, a prevalência pode variar de 2.2% até 3.3% [2].

Esta doença manifesta-se com maior frequência em pessoas na faixa etária entre os 60 e os 65 anos e afeta igualmente ambos os sexos [44].

¹Do inglês, *Positron Emission Tomography*

²Do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography*

³Do inglês, *Computed Tomography*

3.3.2 Etiologia e Fisiopatologia

O ET pode ocorrer de forma esporádica ou hereditária (esta variante do ET é designada ET familiar). Sendo que, cerca de 50% a 80% dos casos de ET têm origem hereditária, de transmissão autossômica dominante [7, 35].

Alguns estudos genéticos permitiram identificar três *loci* cromossômicos que estão relacionados com o ET familiar, sendo eles: o 3q13 (denominado ETM1), 2p22 (denominado ETM2) e 6p23 [2, 35].

Recentemente, foi colocada a hipótese do ET dever-se a fatores ambientais e não a fatores hereditários [44].

Todavia, os mecanismos fisiopatológicos do ET ainda não são bem compreendidos, apesar de alguns estudos colocarem a hipótese de que esta patologia está associada a alterações na via dentado-rubro-olivar, também designada triângulo de Guillain-Mollaret, à presença de corpos de Lewy no tronco encefálico e à presença de anormalidades no cerebelo resultantes da perda das células de Purkinje e do aumento da quantidade de torpedos axonais [2, 7].

3.3.3 Diagnóstico Clínico e Terapêutica

O ET caracteriza-se por um tremor rápido (com frequência de oscilação entre 4-12 Hz), predominantemente de ação (tremor postural com ou sem tremor cinético) e que surge normalmente de forma bilateral e simétrica [2, 35]. Esta doença pode afetar qualquer parte do corpo, embora afete com maior frequência as mãos, os antebraços e o segmento cefálico [2].

Os critérios de diagnóstico mais utilizados são os propostos pela MDST e baseiam-se no histórico clínico e familiar do paciente, na realização de um exame físico e neurológico e em exames complementares (por exemplo a CT, a IRM convencional e a Ultrassonografia) [2, 45].

Têm sido realizados vários estudos utilizando as técnicas DTI e DWI, com o objetivo de avaliar se estas constituem um método de diagnóstico fiável para o ET. Sendo que, em alguns desses estudos, a comparação de pacientes com ET e controlos saudáveis tem detetado a presença de alterações ao nível da SB dos pedúnculos cerebelosos (inferior, médio e superior), do núcleo dentado e da SC do núcleo rubro [46].

Assim, pode afirmar-se que o ET é uma doença heterogénea, crónica, progressiva e incurável, que possui vários tratamentos que visam não a sua cura, mas o atenuar dos seus sintomas e o retardamento da sua progressão [2, 35]. Sendo que, o tratamento do ET é medicamentoso e os medicamentos mais utilizados são o propranolol e primidona [2]. Em casos mais graves pode recorrer-se ao tratamento cirúrgico, com estimulação cerebral profunda do núcleo ventral intermédio do tálamo [2].

3.4 Diagnóstico diferencial entre a PD e o ET

A PD é o principal diagnóstico diferencial do ET e na Tabela 3.1 são apresentadas as principais diferenças clínicas entre estas duas doenças [7].

Tabela 3.1: Diagnóstico diferencial entre a PD e o ET [7, 37, 47].

Doença de Parkinson	Tremor Essencial
Tremor de repouso	Tremor de ação (postural e cinético)
Diminui com a atividade voluntária	Aumenta com a atividade voluntária
Baixa frequência (4 – 6 Hz)	Alta frequência (4 – 12 Hz)
Inicia-se normalmente entre os 55 – 65 anos	Inicia-se normalmente entre os 45 – 50 anos
Histórico familiar positivo em 5% - 10% dos casos, com padrão de herança autossômico dominante	Histórico familiar positivo em 50% – 80% dos casos, com padrão de herança autossômico dominante
Os principais sintomas são bradicinesia, rigidez e instabilidade postural ou de marcha	O principal sintoma é o tremor e normalmente não envolve bradicinesia, rigidez e instabilidade postural ou de marcha
Normalmente surge de um lado do corpo e progride para o outro lado, mas tende a permanecer assimétrico por vários anos	Normalmente surge de ambos os lados do corpo e tende a permanecer simétrico ou com ligeira assimetria
O consumo de álcool não melhora os sintomas e pode intensificá-los	O consumo de álcool melhora os sintomas temporariamente
Responde ao tratamento com dopaminérgicos (levodopa) e anticolinérgicos	Responde ao tratamento com betabloqueadores (propranolol) e primidona
Afeta predominantemente as pernas, a voz e quase nunca a cabeça	Afeta predominantemente as mãos, mas também afeta a cabeça, a voz e quase nunca as pernas

4

Anatomia e Fisiologia do Controlo do Movimento

O sistema nervoso é constituído por neurónios (que recebem estímulos e conduzem os potenciais de ação) e células não neuronais designadas células gliais (que dão suporte e proteção aos neurónios) [48].

Quando os movimentos são voluntários, os neurónios do *striatum* estimulam a atividade dos neurónios talâmicos e do córtex cerebral, de modo a facilitar a execução dos movimentos. No entanto, quando os movimentos são involuntários, ocorre a ativação dos neurónios da *Substantia Nigra* (SN), que inibem as células talâmicas e corticais, de modo a inibir os movimentos [48].

A PD e o ET são duas desordens do movimento involuntário, sendo que algumas das estruturas neuroanatômicas que tem sido consideradas como estando na origem destas patologias, se encontram descritas neste capítulo.

4.1 Sistema Nervoso

O sistema nervoso é constituído por duas subdivisões anatómicas: o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP) [48].

O SNC é constituído pelo encéfalo (localizado na cavidade craniana) e pela medula espinhal (alojada no interior do canal raquidiano), que estão em continuidade um com o outro através do buraco occipital [48, 49].

O encéfalo é constituído pelo tronco cerebral (inclui o bulbo raquidiano, a protuberância e o mesencéfalo), o cerebelo, o diencefalo ou cérebro intermédio (inclui o tálamo, o

subtálamo, o epitálamo e o hipotálamo) e o telencéfalo ou cérebro hemisférico (inclui os hemisférios cerebrais, os núcleos da base e o sistema límbico) [48, 49].

O SNP é exterior ao SNC e é composto por recetores sensoriais, nervos (cranianos se tiverem origem no encéfalo e raquidianos se tiverem origem na medula espinhal), gânglios e plexos. Este compreende duas subdivisões, a divisão aferente ou sensorial (responsável pela transmissão dos potenciais de ação dos recetores sensoriais ao SNC) e a divisão eferente ou motora (responsável pela transmissão dos potenciais de ação do SNC aos órgãos efetores) [48, 49].

4.2 Telencéfalo

O telencéfalo constitui a porção mais volumosa do encéfalo e é formado pelo córtex cerebral [48].

O telencéfalo divide-se em hemisfério direito e hemisfério esquerdo pela fenda inter-hemisférica, encontrando-se os lobos separados por sulcos [48, 49].

O sulco de Rolando (ou central) separa o lobo frontal (relacionado com a função motora voluntária, a motivação, o humor e o sentido do olfato) do lobo parietal (o principal centro de receção e avaliação dos estímulos sensoriais, com exceção do olfato, audição e visão), que por sua vez, estão separados do lobo temporal (envolvido na receção e avaliação dos estímulos olfativos e auditivos, para além de desempenhar um papel essencial na memória, pensamento abstrato e capacidade de julgamento) através da vala sílvica [48].

O sulco parieto-occipital separa o lobo occipital (importante na receção e integração dos estímulos visuais) do lobo parietal e temporal [48, 49].

4.3 Cerebelo

O cerebelo constitui a zona posterior e inferior no encéfalo e liga-se ao tronco cerebral através de três feixes nervosos: os pedúnculos cerebelosos superior, médio e inferior. Estes ligam o cerebelo, respetivamente, ao mesencéfalo, à protuberância e ao bulbo - Figura 4.1 [48].

Quanto à composição do cerebelo, este possui uma camada central de SB, rodeada por uma fina camada de SC, designada córtex cerebeloso. Imersos na camada de SB encontram-se quatro pares de núcleos de SC, que são designados núcleos cerebelosos profundos [48, 50].

Os núcleos cerebelosos profundos, de medial para lateral, são designados núcleo do fastígio, núcleo globoso, núcleo emboliforme e núcleo dentado (núcleo de maior dimensão que recebe fibras aferentes do núcleo olivar inferior do bulbo e é responsável pela coordenação dos movimentos voluntários) [48, 50].

Anatomicamente, o cerebelo divide-se em três partes: o lobo floclunodular, o vermis e dois hemisférios cerebelosos laterais. O lobo floclunodular está envolvido no equilíbrio e nos movimentos oculares. O vermis e a porção mediana dos hemisférios cerebelosos

estão envolvidos na locomoção, na coordenação motora (grosseira e fina) e no controlo postural [48].

A maior parte dos hemisférios cerebelosos em conjunto com o córtex cerebral do lobo frontal, está envolvida no planeamento, execução e aprendizagem de movimentos complexos [48].

O núcleo dentado em conjunto com os núcleos olivar inferior e rubro constituem a via dentado-rubro-olivária, também designada triângulo de Guillain-Mollaret - Figura 4.2. O ET, inicialmente tinha sido associado a alterações no triângulo de Guillain-Mollaret e no cerebello. No entanto, atualmente considera-se que existem outras vias também implicadas na génese do ET [50].

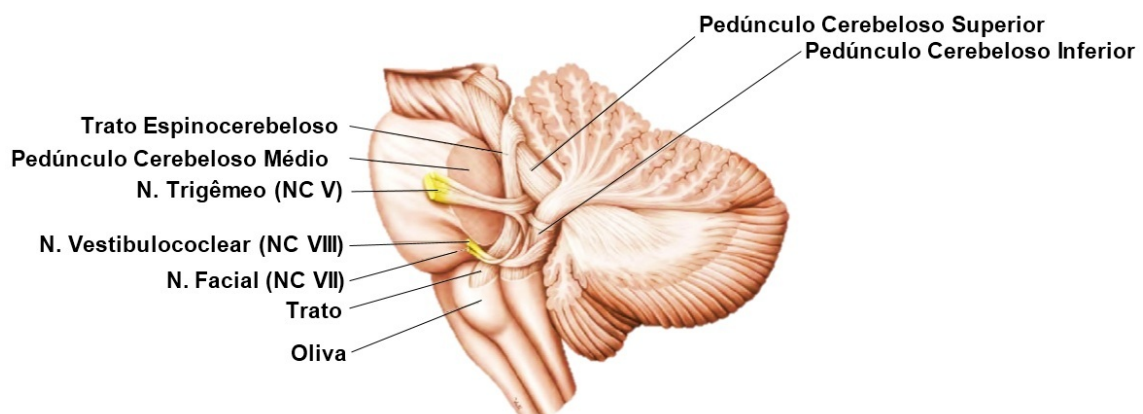


Figura 4.1: Pedúnculos cerebelosos. Figura adaptada de [51].

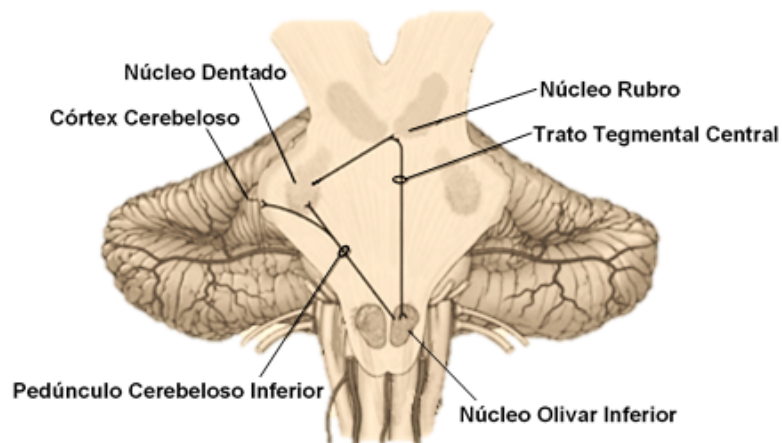


Figura 4.2: Triângulo de Guillain-Mollaret. Figura adaptada de [52].

4.4 Mesencéfalo

O mesencéfalo é a área mais pequena do tronco cerebral e situa-se acima da protuberância, contendo os núcleos dos nervos cranianos III (oculomotor comum), IV (patético) e

V (trigêmeo) - Figura 4.3 [48].

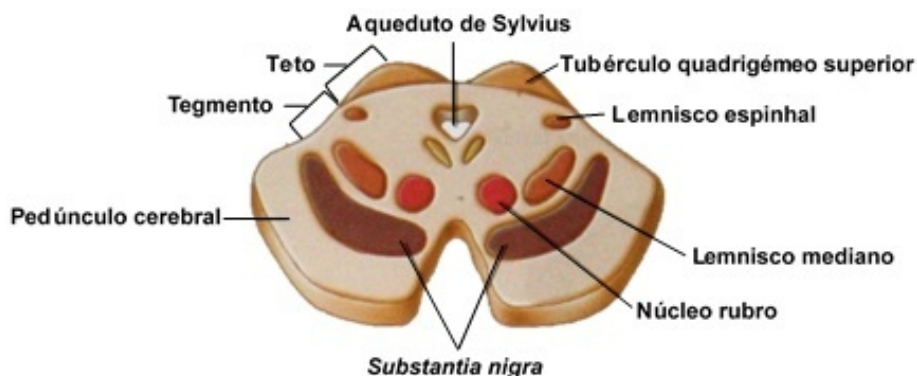


Figura 4.3: Secção transversal do mesencéfalo. Figura adaptada de [48].

O teto é constituído pelos tubérculos quadrigêmeos superiores (envolvidos nos reflexos visuais) e inferiores (envolvidos na audição). O tectum é constituído por feixes ascendentes, que se estendem da medula espinhal ao cérebro. Os núcleos rubros estão envolvidos na regulação e coordenação inconsciente das atividades motoras [48].

A calote dos pedúnculos cerebrais consiste essencialmente em vias descendentes do cérebro para o troco cerebral e para a medula, constituindo a principal via motora descendente do SNC [48].

A SN possui grânulos de melanina (neuromelanina) no citoplasma dos seus corpos neuronais, que é produzida nos neurónios dopaminérgicos e noradrenérgicos. Esta encontra-se envolvida na manutenção do tónus muscular e na coordenação dos movimentos, localizando-se entre o tectum e os pedúnculos cerebrais e dividindo-se em duas áreas anatómicas e funcionais distintas, sendo elas a SN *pars compacta* (SNc) e SN *pars reticulata* (SNr) [13, 48, 53].

Os neurónios da SNc têm como neurotransmissor a dopamina e projetam-se para o *striatum* (núcleo caudado e putamen), globo pálido (interno e externo), núcleo subtalâmico, núcleos talâmicos anteriores e córtex pré-frontal. Os neurónios da SNr têm como neurotransmissor o GABA (ácido gamma-aminobutírico) e projetam-se para os núcleos talâmicos ventrais e córtex pré-frontal e ainda recebem aferências do *striatum*, globo pálido e núcleo subtalâmico [48].

A PD está associada à degenerescência de neurónios dopaminérgicos da SNc do mesencéfalo, o que leva à hiperatividade do *striatum*, dificultando o controlo dos movimentos. No entanto, o atingimento encefálico na PD é difuso [48, 54].

4.5 Núcleos da Base

Os núcleos da base (NB) ou gânglios da base, de acordo com a sua localização dividem-se em núcleos telencefálicos, diencefálicos e mesencefálicos - Figura 4.4-4.5 [48].

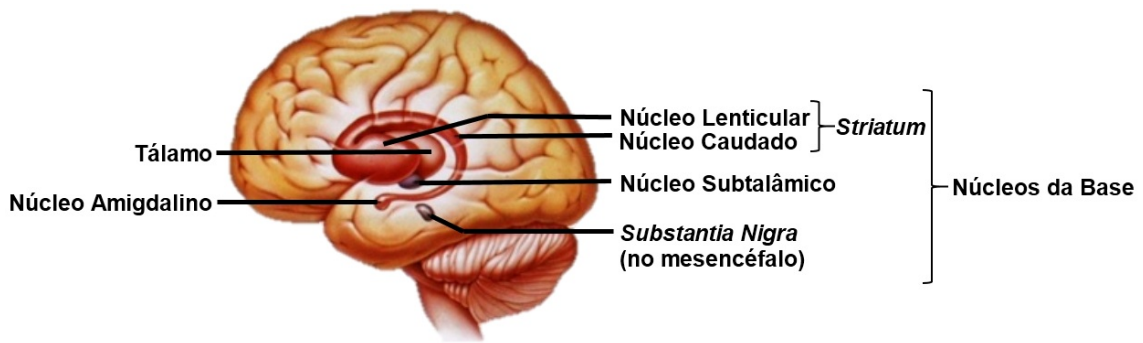


Figura 4.4: Núcleos da base no interior do hemisfério esquerdo. Figura adaptada de [48].

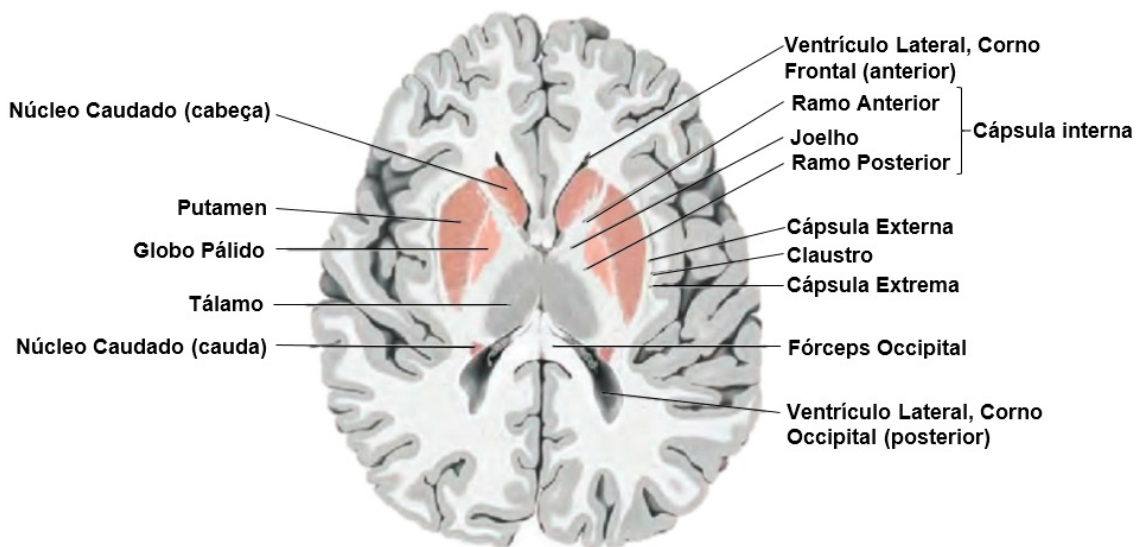


Figura 4.5: Corte transversal, vista superior dos núcleos da base. Figura adaptada de [51].

Os núcleos telencefálicos localizam-se na região subcortical do telencéfalo e dividem-se em núcleo caudado e núcleo lenticular, compondo o *striatum* [48].

O núcleo lenticular é dividido em putamen e globo pálido (divide-se em interno e externo), por uma fina lâmina de SB, designada lâmina medular lateral. Sendo que, o núcleo lenticular está separado do tálamo por um conjunto de fibras de projeção, designado cápsula interna [48, 55].

Os núcleos diencefálicos localizam-se no diencefalo (região situada entre o telencéfalo e o mesencéfalo) e são constituídos pelos núcleos subtalâmicos e núcleos talâmicos [48, 55].

Os núcleos mesencefálicos localizam-se no mesencéfalo e são constituídos, essencialmente, pela SN [48, 55].

Os NBs estão ligados uns com os outros, com o tálamo e com o córtex cerebral a partir de circuitos neuronais excitatórios e inibitórios. Os circuitos excitatórios facilitam a atividade muscular, sobretudo no início do movimento voluntário. Os circuitos inibitórios inibem a atividade muscular nos músculos antagonistas e diminuem o tónus muscular

principalmente, quando em repouso [48].

Os NBs são responsáveis pelo controlo da atividade motora (planeamento, organização e coordenação dos movimentos e da postura), cognitiva e emocional através das suas ligações internas e na sua inter-relação com o tálamo e o córtex motor [4, 48, 55].

4.6 Córtex Motor

O córtex motor, com o apoio dos NBs e do cerebelo é responsável pela motricidade somática voluntária e consciente. O córtex motor localiza-se no lobo frontal e divide-se em três subáreas, a área motora primária, área pré-motora e a área motora suplementar - Figura 4.6 [48].

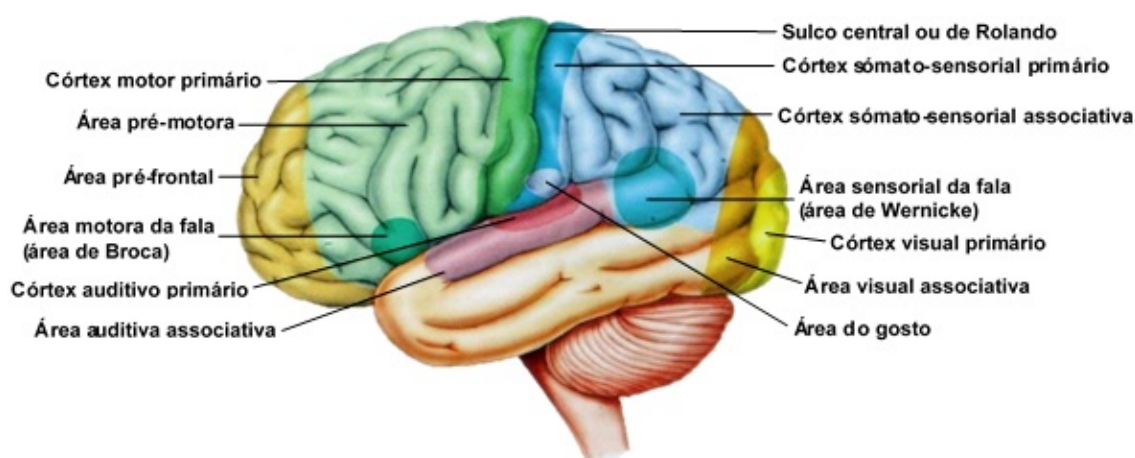


Figura 4.6: Áreas funcionais da superfície externa do córtex cerebral esquerdo. Figura adaptada de [48].

A área motora primária localiza-se na circunvolução pré-central e os potenciais de ação iniciados nesta área controlam a maior parte dos movimentos voluntários que levam à estimulação dos primeiros neurónios motores (localizam-se no córtex cerebral, cerebelo e tronco cerebral), cujos axónios formam vias nervosas descendentes e estimulam os segundos neurónios motores (localizam-se nos núcleos cranianos ou no corno anterior da SC da medula espinhal) que, por sua vez, estimulam a contração muscular [48].

A área pré-motora localiza-se anteriormente às porções laterais do córtex motor primário e é o local onde as funções motoras são planeadas antes de serem iniciadas no córtex motor [48].

A área motora suplementar localiza-se superiormente à área pré-motora sobre o sulco longitudinal e está relacionada com sequências complexas de movimentos e coordenação bilateral [48].

As vias nervosas motoras descendentes possuem axónios que transportam os potenciais de ação provenientes das mais variadas áreas do encéfalo para o tronco cerebral e para a medula. Estas vias dividem-se em vias diretas (ou vias piramidais) e indiretas (ou vias extrapiramidais) [48].

As vias diretas estão envolvidas na regulação do tónus muscular e no controlo da velocidade e precisão dos movimentos conscientes e especializados da face e parte distal dos membros [48].

As vias indiretas estão envolvidas na postura, no equilíbrio e no controlo dos movimentos musculares inconscientes e conscientes do tronco e porção proximal dos membros [48].

Vários estudos têm demonstrado que muitos dos sintomas da PD se devem à redução da ativação do córtex primário, córtex pré-motor e área motora suplementar, decorrentes da hiperatividade do globo pálido interno (GPI), que leva a uma descarga excitatória excessiva do núcleo subtalâmico [50].

4.7 Substância Branca

Em qualquer parte do SNC a Substância Branca (SB) é composta por feixes de axónios mielinizados de cor esbranquiçada, que constituem as vias pelas quais os impulsos elétricos percorrem as diferentes áreas do SNC e se encontram organizadas formando tratos ou fascículos - Figura 4.7 [48, 49].

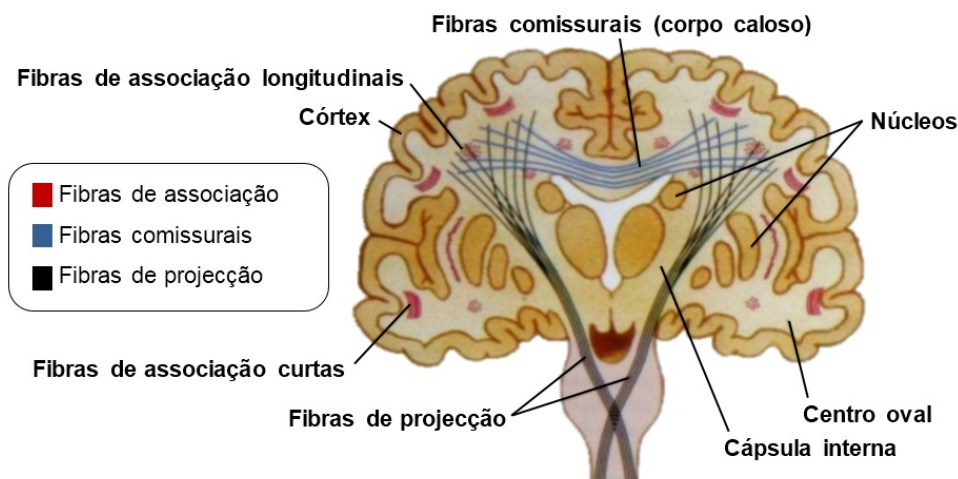


Figura 4.7: Substância branca cerebral. Encéfalo visto em secção coronal, mostrando as fibras de associação, comissurais e de projeção. Figura adaptada de [48].

As fibras que compõem a SB do cérebro podem ser agrupadas em três sistemas constituídos por fibras de projeção, fibras de associação e fibras comissurais [48, 49].

Os sistemas constituídos por fibras de passagem (ou de projeção) são formados por fibras ascendentes ou descendentes, que se estendem entre o córtex cerebral e os núcleos basais, ou entre o córtex cerebral e os núcleos cinzentos situados noutras áreas do cérebro. Sendo que, os núcleos cinzentos são aglomerados de SC separada por feixes de SB [48, 49].

Os sistemas constituídos por fibras de associação intra-hemisféricas são formados por fibras curtas ou longitinais, que unem dois pontos do mesmo hemisfério cerebral [48, 49].

Os sistemas constituídos por fibras comissurais são formados por fibras que compõem as comissuras inter-hemisféricas (estabelecem a ligação entre os dois hemisférios) e por fibras das comissuras diencefálicas (estabelecem a ligação entre os núcleos de SC e o diencéfalo). Existem ainda, sistemas que são constituídos por fibras de passagem e por fibras de associação intra-hemisféricas e inter-hemisféricas, que constituem o centro semioval. O centro semioval está localizado na porção central dos hemisférios cerebrais [48, 49].

4.8 Substância Cinzenta

A substância cinzenta (SC) é constituída por corpos neuronais e axónios não mielinizados de cor acinzentada, tomando a forma de um eixo central contínuo que se encontra envolto por SB na medula e se apresenta fragmentada no sentido longitudinal, ântero-posterior e látero-lateral, formando os núcleos dos nervos cranianos e outros núcleos próprios do encéfalo no tronco cerebral [48, 54].

No cérebro, é possível distinguir-se uma massa de SB revestida externamente por uma fina camada de SC, que forma o córtex cerebral que no seu interior tem massas de SC que constituem os NBs. No cerebelo, tal como no cérebro, é possível distinguir-se uma massa de SB revestida externamente por uma fina camada de SC, que forma o córtex cerebeloso que no seu centro tem áreas de SC que constituem os núcleos centrais [48, 54].



Testes Estatísticos Utilizados

Nos testes estatísticos, são sempre formuladas duas hipóteses contraditórias. A primeira hipótese a ser formulada é designada hipótese nula (H_0), esta sugere que a afirmação realizada acerca dos parâmetros é verdadeira e estabelece a ausência de diferença entre estes. A segunda hipótese a ser formulada é designada hipótese alternativa (H_1) e consiste na hipótese contrária à hipótese H_0 [56, 57].

Tendo sido formuladas as hipóteses H_0 e H_1 é estabelecido um limite superior para a probabilidade de ocorrer um erro tipo I (consiste em rejeitar a hipótese H_0 quando ela é verdadeira). Esse limite é designado nível de significância (n.s.) e é representado por α_0 , $\alpha_0 \in (0; 1)$. Sendo que, o teste estatístico é delineado de modo a que $\alpha = P(\text{Erro tipo I}) = P(\text{Rejeitar } H_0 \mid H_0 \text{ é verdadeira}) \leq \alpha_0$ [58, 59].

Num teste de hipóteses, o *valor p* (ou simplesmente p) corresponde ao maior n.s. que leva ou não à rejeição da hipótese H_0 . Logo, se $\alpha_0 \geq p$ a hipótese H_0 é rejeitada e decide-se a favor da hipótese H_1 . Os valores mais comuns para o n.s. são 10%, 5%, 1% e 0.1% [59, 60].

5.1 Testes de Normalidade

Os testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) e de Shapiro-Wilk (S-W) são os mais utilizados para testar a aderência das variáveis à normalidade, ou seja, para testar se a amostra populacional segue uma distribuição normal [60].

O teste de K-S é utilizado quando a média e o desvio-padrão da distribuição normal são conhecidos e não estimados por meio dos dados da amostra. No entanto, quando a média e o desvio padrão da distribuição normal são desconhecidos e estimados a partir dos dados da amostra, normalmente é aplicado ao teste de K-S o índice de correção de

Lilliefors [61, 62].

O teste de S-W é usado para amostras de dimensão inferior a 50 e apresenta maior eficácia no teste de aderência das variáveis à normalidade, do que o teste de K-S com correção Lilliefors [60].

Para o teste de K-S e de S-W, se *valor* $p < 0.05$ conclui-se que a variável em estudo não segue uma distribuição normal (decide-se a favor da hipótese H_1). Se, pelo contrário, o *valor* $p \geq 0.05$ conclui-se que a variável em estudo segue uma distribuição normal (decide-se a favor da hipótese H_0) [63].

5.2 Testes Não-Paramétricos

Em estatística inferencial, existem fundamentalmente dois tipos de testes estatísticos, designados por testes paramétricos e testes não-paramétricos [64, 65].

Os testes paramétricos só são utilizados quando são cumpridos os seguintes pressupostos: **(a)** as variáveis em estudo são quantitativas, isto é, são mensuradas em escala intervalar ou de rácios; **(b)** as amostras em estudo são extraídas de uma ou mais populações com distribuição normal (pressuposto de normalidade); **(c)** as populações de onde são extraídas as amostras, têm a mesma variância (pressuposto de homocedasticidade); **(d)** as observações de uma amostra são independentes entre si. Normalmente, os testes de K-S e de S-W são usados para testar o pressuposto de normalidade e o teste de Levene é usado para testar o pressuposto de homocedasticidade [64, 65].

Os testes não-paramétricos são usados quando os pressupostos dos testes paramétricos não são cumpridos ou quando as variáveis em estudo são qualitativas, isto é, quando as variáveis são mensuradas em escala ordinal ou nominal [64]. Estes são mais recomendados para amostras pequenas ($n < 30$) e são mais poderosos (isto é, possuem maior probabilidade de rejeitar a hipótese H_0 quando ela é realmente falsa) do que os testes paramétricos, quando não pode ser assumida a normalidade dos dados [58].

No âmbito desta dissertação, foram considerados os seguintes testes não paramétricos: teste H de Kruskal-Wallis (teste de K-W), teste de Friedman e teste T de Wilcoxon. Nestes testes, se o resultado obtido for significativo (*valor* $p < 0.05$) decide-se a favor da hipótese H_1 , caso contrário (*valor* $p \geq 0.05$), decide-se a favor da hipótese H_0 [63].

5.2.1 Teste H de Kruskal-Wallis

O teste de K-W é usado para testar se k (com $k > 2$) amostras aleatórias independentes provêm de populações com a mesma distribuição [66]. Sendo que, as hipóteses testadas, são:

H_0 : As k amostras provêm da mesma população ou de populações com a mesma distribuição;

H_1 : Nem todas as populações têm a mesma distribuição [66].

Quando $k = 2$, o teste de K-W é semelhante ao teste de Mann-Whitney-Wilcoxon e

quando $k > 2$ constitui uma alternativa não-paramétrica à análise de variância com um fator (do inglês, *One-way ANOVA*) [66, 67].

5.2.2 Teste de Friedman

O teste de Friedman é usado para verificar se existem diferenças entre três ou mais condições experimentais, tendo como base k amostras dependentes. Sendo que, as hipóteses testadas são as mesmas que as do teste de K-W [66, 67].

Quando $k = 2$, o teste de Friedman é semelhante ao teste T de Wilcoxon e quando $k > 2$ constitui uma alternativa não-paramétrica à análise de variância com dois fatores (do inglês, *two-way ANOVA*) sem repetição [66, 67].

O teste de Friedman pode ser usado para analisar os resultados de um delineamento experimental em blocos casualizados, com k condições experimentais (por exemplo, tratamentos) e b blocos (por exemplo, sujeitos ou grupos de sujeitos). No entanto, requer que as amostras tenham a mesma dimensão e que as condições experimentais estejam distribuídas aleatoriamente dentro dos blocos [58, 66].

5.2.3 Teste *post hoc* de Bonferroni

Nos testes de K-W e de Friedman, em que são comparadas k amostras ($k > 2$), quando a hipótese H_0 é rejeitada, apenas sabe-se que pelo menos uma das amostras é diferente das restantes [58].

Quando se pretende saber como as k amostras diferem entre si, podem ser realizadas comparações múltiplas entre amostras (as amostras são comparadas duas a duas), aplicando o teste *post hoc* de Bonferroni (também designado correção de Bonferroni) [58].

O teste *post hoc* de Bonferroni é um procedimento estatístico que consiste em corrigir o valor de α selecionado para minimizar a probabilidade de erro tipo I, quando são realizadas comparações múltiplas. Sendo que, esta correção é realizada a partir da Equação 5.1:

$$\alpha_{Bonf} = \frac{\alpha}{m} \quad (5.1)$$

Onde α_{Bonf} = alfa corrigido de Bonferroni, α = nível de significância global do estudo e m = número de comparações a serem realizadas [58].

5.2.4 Teste de Postos Sinalizados de Wilcoxon para amostras emparelhadas

O teste de postos sinalizados de Wilcoxon para amostras emparelhadas (também designado teste T de Wilcoxon) permite efetuar a comparação entre duas amostras dependentes ou emparelhadas. Sendo que, as amostras devem ser dependentes dentro do par (isto é, emparelhadas) e independentes entre os pares, para além de que as diferenças intrapares, devem constituir uma variável contínua, de distribuição simétrica em torno da mediana [56, 58].

As hipóteses testadas no teste T de Wilcoxon, são:

$H_0: Md = 0$ (as distribuições das duas amostras são idênticas);

$H_1: Md \neq 0$ (as distribuições das duas amostras diferem na localização);

Onde Md é a mediana das diferenças intrapares e zero é o valor de referência [56, 58].

O teste T de Wilcoxon constitui uma alternativa não-paramétrica ao teste t de Student para amostras emparelhadas [66].

5.3 Coeficiente de Correlação Intraclasse

O coeficiente de correlação intraclasse (ICC^1) é um método estatístico de avaliação da fiabilidade de medições, muito usado para variáveis contínuas. Sendo que, o ICC expressa a proporção da variabilidade total das medições, que ocorre devido à variabilidade entre os sujeitos [68].

Os valores do ICC variam entre 0 e 1. Se $ICC = 0$, conclui-se que o estudo não é reprodutível, isto é, existe uma grande variabilidade intra-observador, mas não existe variabilidade inter-observador. Se $ICC = 1$, conclui-se que o estudo é reprodutível ao máximo, isto é, não existe variabilidade intra-observador, mas existe uma grande variabilidade inter-observador [69].

Na interpretação dos valores do ICC, pode ainda ser considerada a escala de valores proposta por J.L. Fleiss (1981), a partir da qual a reprodutibilidade é caracterizada como sendo: excelente, se $ICC \geq 0.75$; satisfatória a boa, se $0.4 \leq ICC < 0.75$; pobre, se $ICC < 0.4$ [70, 71].

O ICC tem como vantagens o facto de não requerer o mesmo número de observadores por sujeito e o facto de poder ser usado para avaliar a concordância entre dois ou mais observadores ou entre várias medidas realizadas pelo mesmo observador [70].

Existem diferentes tipos de ICC e eles podem ser estimados de diversas formas. No âmbito desta dissertação, apenas será considerado o “caso 3” (ICC[3,3]) segundo a classificação de Shrout e Fleiss (1979), que avalia a concordância entre observadores, isto é, cada sujeito (alvo) é avaliado por um único observador (juiz) em três ocasiões, que são os únicos julgamentos de interesse [72, 73].

5.4 Método de Bland-Altman

O método proposto por J.M. Bland e D.G. Altman (1983), consiste num procedimento gráfico e estatístico que permite avaliar a concordância entre dois métodos de medição [74, 75].

Se o viés apresentar uma distribuição normal, é esperado que 95% das diferenças situem-se entre $\mu_d \pm 2SD$ (μ_d = média das diferenças; SD = desvio padrão das diferenças) e se o intervalo entre os dois limites de concordância for grande, conclui-se que não existe concordância entre os dois métodos [74, 75].

¹Do inglês, *Intraclass Correlation Coefficient*

Considerando que as medidas obtidas pelos dois métodos em estudo são representadas pelas variáveis X e Y, o correspondente gráfico de Bland-Altman assume a forma:

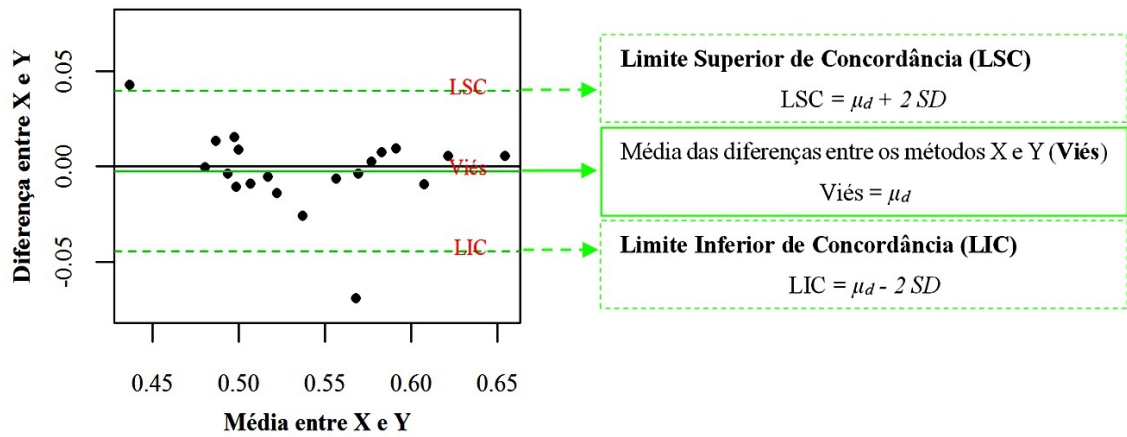


Figura 5.1: Gráfico de Bland-Altman.



Materiais e Métodos

Esta dissertação possui como principal objetivo a análise e a comparação dos valores de FA e de MD entre diferentes grupos de sujeitos diagnosticados com PD e ET.

Nas secções que se seguem será definida a amostra em estudo e os critérios de seleção e exclusão dos exames analisados. Será também feita uma descrição dos métodos utilizados na aquisição e na análise das DTIs.

Por fim, será apresentada a descrição dos estudos que compõem esta dissertação, com a indicação dos testes estatísticos utilizados em cada um deles.

6.1 Recrutamento

O presente estudo está englobado no projeto de Doutoramento em Imagiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, realizado pela Dra. Sofia Reimão e intitulado “Ressonância Magnética com Tensores de Difusão na Doença de Parkinson e outros síndromas parkinsónicos”.

Neste estudo, todos os participantes foram recrutados da Unidade de Doenças do Movimento do CHLN-HSM. Sendo que, todos os doentes e controlos foram diagnosticados/avaliados por um neurologista especialista em doenças do movimento.

Este estudo foi concretizado após ser aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHLN-HSM e de ter sido obtido o consentimento informado por parte de todos os participantes.

6.1.1 Critérios de Seleção

No presente estudo, foram considerados os seguintes critérios de seleção de participantes:

1. Controlos que não apresentavam doenças do movimento, emparelhados quanto ao sexo e idade.
2. Doentes diagnosticados com PD de acordo com os critérios da UKBBC [76]. Estes foram divididos em dois grupos:
 - Um grupo de doentes com diagnóstico inicial de PD que nunca tinham tomado medicação anti-parkinsoniana (designado grupo PDdeNovo);
 - Um segundo grupo de doentes com PD com mais de 2 anos após diagnóstico e menos de 5 anos de evolução da doença (designado grupo PD2-5anos).
3. Doentes diagnosticados com ET (designado grupo ET) de acordo com os critérios da MDST [77].

6.1.2 Critérios de Exclusão

Deste estudo, foram excluídos todos os sujeitos que possuíam contraindicações para a realização de Ressonância Magnética (RM) em aparelho de alto campo (3.0T) e/ou outra doença neurológica ou psiquiátrica prévia.

6.2 Caracterização da Amostra

6.2.1 Sujeitos

Tendo em conta os critérios de seleção, foram incluídos 47 sujeitos (10 Controlos, 12 PDdeNovo, 10 PD2-5anos e 15 ET), apresentando-se na Tabela 6.1 alguns dados clínicos relevantes acerca de cada um dos grupos.

Tabela 6.1: Resumo dos dados dos sujeitos considerados no estudo, distribuídos por grupo.

Grupo	Número (F / M)	Idade (anos)	UPDRS Total
Controlos	10 (4/6)	61.20 ± 7.30	8.1 ± 21.4
PDdeNovo	12 (7/5)	63.23 ± 11.9	44.7 ± 27.2
PD2-5anos	10 (2/8)	67.00 ± 6.00	47.0 ± 14.7
ET	15 (8/7)	70.46 ± 12.5	-

6.2.2 Sessões de RM

Neste estudo, foram consideradas seis sessões de RM, sendo elas:

- (I) RM 1a – corresponde à primeira sessão de RM realizada por cada sujeito;

- (II) RM *Inscanner* – corresponde à segunda aquisição de RM, tendo sido realizada apenas por alguns sujeitos dos grupos Controlos, PDdeNovo e PD2-5anos. Esta aquisição foi realizada na mesma sessão do que RM 1a, tendo os sujeitos sido reposicionados no interior do equipamento de RM, sem terem saído deste;
- (III) RM 15dias – corresponde à terceira sessão de RM, tendo sido realizada 15 dias após a RM 1a, apenas por alguns sujeitos dos grupos Controlos, PDdeNovo e PD2-5anos;
- (IV) RM 2meses – corresponde à quarta sessão de RM, tendo sido realizada apenas por alguns sujeitos do grupo PDdeNovo, 2 meses após terem começado a tomar medicação anti-parkinsoniana.
- (V) RM 1ano – corresponde à quinta sessão de RM, tendo sido realizada 1 ano após a RM 1a, apenas por alguns sujeitos dos grupos Controlos, PDdeNovo e PD2-5anos.

Alguns sujeitos dos grupos Controlos, PDdeNovo e PD2-5anos, realizaram ainda uma sexta sessão de RM 6 meses após a RM 1a. Esta sessão só foi considerada nos casos em que os sujeitos não efetuaram a RM 1ano, isto porque se assumiu que no espaço de tempo entre estas duas sessões de RM, não existiam alterações significativas nos parâmetros de difusão (FA e MD).

No Apêndice A, encontram-se indicadas as sessões de RM realizadas por cada sujeito de cada um dos grupos.

6.3 Aquisição das Imagens de RM

As imagens de RM foram adquiridas entre 2011 e 2014, em equipamentos *Philips Achieva*® 3.0T X-series MRI no CHLN-HSM e SPRM.

O protocolo de aquisição consistia na execução de diversos tipos de sequências de IRM, a partir das quais foram adquiridas diversas imagens. No entanto, no âmbito desta dissertação, apenas foram analisadas as DTIs.

O protocolo de aquisição das DTIs consistia na aquisição de 32 imagens ponderadas em difusão e uma imagem sem ponderação em difusão (imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$). As DTIs, foram adquiridas com recurso a uma sequência *single-shot* de base eco de *spin* com leitura ecoplanar (DW SS SE-EPI¹), com gradientes de difusão aplicados ao longo de 32 direções não-colineares, sendo utilizada a técnica de saturação espectral de gordura (SPIR²).

Os principais parâmetros de aquisição considerados foram: tempo de repetição (TR) = 7703 ms, tempo de eco (TE) = 64 ms, $b = 0$ e 1000 s.mm^{-2} , matriz de reconstrução = 256×256 , campo de visão (FOV³) = $240 \times 240 \text{ mm}$, volume total = 120 mm, número de cortes = 60, espessura de corte = 1.5 mm, espaçamento entre cortes = 0 mm, número

¹Do inglês, *Diffusion-Weighted Single-Shot Echo-Planar Imaging*

²Do inglês, *Spectral Presaturation with Inversion Recovery*

³Do inglês, *Field of View*

de excitações (NEX^4) = 1 e ângulo de nutação (*flip angle*) = 90° .

Os parâmetros do tensor de difusão foram calculados *voxel a voxel* com as dimensões $0.836 \times 0.836 \times 2 \text{ mm}^3$.

O tempo total de aquisição incluindo todas as sequências foi de 45 minutos e o tempo de aquisição da sequência DTI foi de aproximadamente 4 minutos e 54 segundos.

As imagens de RM adquiridas foram transferidas para instalações independentes, o IBEB, de modo a serem processadas e analisadas com recurso a vários programas que serão, posteriormente enunciados.

6.4 Análise das Imagens de RM

6.4.1 Pré-processamento

Todas as imagens de RM foram transferidas para uma estação de trabalho Linux de modo a serem processadas.

O pré-processamento e a análise dos dados de difusão foram realizados com recurso a ferramentas do *FMRIB Software Library* (FSL, Oxford, UK, *version* 4.0.1) [78, 79].

As imagens de DTI foram exportadas do equipamento de RM no formato DICOM⁵. No entanto, uma vez que o programa FSL só lê imagens no formato NIfTI⁶, foi necessário converter as imagens do formato DICOM para o formato NIfTI. Para tal, utilizou-se a ferramenta *dcm2niigui* do programa *MRICron* [80].

Com o objetivo de corrigir os artefactos de movimento e as distorções geométricas devido a *eddy currents*, todas as imagens foram processadas com recurso à ferramenta *Eddy* do FSL [81].

Em seguida, procedeu-se à remoção do tecido não cerebral de uma forma automatizada, com recurso à *Brain Extraction Tool* (BET) do FSL e a partir da imagem sem ponderação em difusão obteve-se uma máscara binária que foi aplicada a todas as imagens, possibilitando a diferenciação entre o cérebro e a calote craniana [82].

Posteriormente, a cada *voxel* da imagem foi aplicada a função *dtifit* da *FMRIB's Diffusion Toolbox* (FDT) do FSL, para o cálculo do tensor de difusão e dos parâmetros de difusão tais como, a FA e a MD, obtendo-se desta forma os mapas de FA, MD e V1 RGB (imagem que codifica a direção principal do tensor de difusão, através de cores) para cada uma das sessões de RM de cada sujeito [83].

6.4.2 Marcação das Regiões de Interesse e Análise das DTIs

A marcação de todas as ROIs consideradas neste estudo foi realizada com recurso à ferramenta *FSLView* do programa FSL.

⁴Do inglês, *Number of Excitations*

⁵Do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine*

⁶Do inglês, *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*

Para cada uma das imagens de RM pré-processadas, procedeu-se à visualização da imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$ e dos mapas FA e V1 RGB, com a ferramenta FSLView. Sendo que, a imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$ foi obtida diretamente a partir do equipamento de RM e os três mapas (FA, MD e V1 RGB) resultaram do pré-processamento anteriormente referido na subsecção 6.4.1.

Nesta ferramenta, procedeu-se à criação de uma máscara para cada uma das ROIs e efetuou-se a marcação destas no plano axial da imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, conforme demonstrado nas Figuras B.1 - B.7 (no Apêndice B). No entanto, nos casos em que nessa imagem não foi possível identificar-se com exatidão algumas das estruturas neuroanatômicas, teve-se também em conta os mapas FA e/ou V1 RGB, de modo a avaliar se as ROIs, marcadas na imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, estavam corretamente posicionadas.

Neste estudo, utilizaram-se ROIs de forma quadrada com número variável de *voxels*, de região para região. Estas ROIs foram marcadas manualmente em cada uma das regiões neuroanatômicas sem se intersetarem e sempre pelo mesmo investigador.

Após ter sido realizada a marcação das ROIs em cada uma das regiões neuroanatômicas, aplicou-se um *script* desenvolvido em linguagem *bash*, onde foram utilizadas as funções *fslmaths* e *fslstats* do FSL. Com base na imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$ e nos mapas de FA e de MD, este *script* permitiu calcular os valores médios e respetivos desvios padrão dos parâmetros derivados do tensor de difusão (FA e MD), para cada uma das ROIs. De modo a efetuar-se o tratamento estatístico dos valores de FA e de MD medidos em cada uma das regiões neuroanatômicas, para cada sessão de RM procedeu-se ao cálculo do valor médio de FA (ou MD) de todas as ROIs marcadas em cada uma das regiões para o mesmo sujeito (esta variável assumiu a designação *méd*, por exemplo *SNméd*).

Dado que em cada uma das regiões efetuou-se a marcação das ROIs nos dois hemisférios (esquerdo e direito), procedeu-se também ao cálculo do valor médio de FA (ou MD) das ROIs marcadas no hemisfério esquerdo (esta variável assumiu a designação *esq*, por exemplo *SNesq*) e no hemisfério direito (esta variável assumiu a designação *dto*, por exemplo *SNdto*), separadamente.

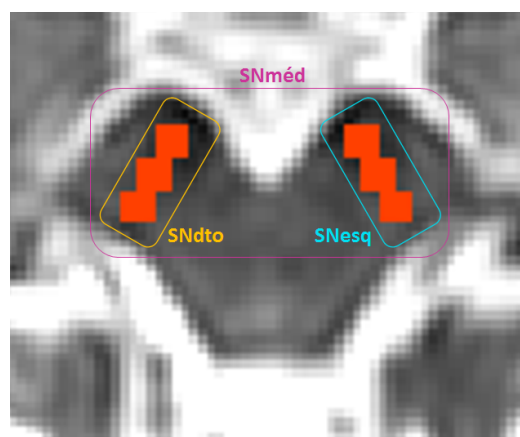


Figura 6.1: Marcação das ROIs na SN, com a indicação dos subconjuntos de ROIs considerados na determinação dos valores médios de FA e de MD.

Tomando como exemplo as ROIs marcadas na SN, os valores médios dos parâmetros de difusão foram determinados do seguinte modo:

- Em cada uma das DTIs, efetuou-se a marcação da ROIs e a partir do *script*, obtiveram-se os valores médios e respetivos desvios padrão dos valores de FA e de MD de todos os *voxels* de cada uma das ROIs;
- Depois para cada um dos subconjuntos apresentados na Figura 6.1, calcularam-se os valores médios de FA e de MD de todas as ROIs que faziam parte desse subconjunto e procedeu-se à análise estatística.

6.4.3 Seleção das Regiões de Interesse

Neste estudo, foram utilizadas ROIs com um formato quadrado, a partir das quais foram analisados os parâmetros de difusão (FA e MD) nos Núcleos da Base (NBs), Cápsula Interna (CI), Núcleo Rubro (NR) e cerebelo.

Na Tabela 6.2, encontra-se uma descrição mais pormenorizada das ROIs selecionadas para cada uma destas regiões neuroanatômicas. Nesta tabela, observa-se ainda que foram utilizados dois métodos de marcação de ROIs, no Núcleo Caudado (NC) e no Núcleo Lenticular (NL).

Tabela 6.2: Identificação e descrição das ROIs consideradas neste estudo.

Região Neuroanatômica	Nome da ROI	Nr. de ROIs	Nr. de Voxels
<i>Substantia Nigra</i>	SN ^{1(NB)α}	6	16
Núcleo Caudado	NC1 ^{3(NB)α}	2	16
	NC2 ^{1(NB)β}	6	4
Núcleo Lenticular	NL1 ^{3(NB)α}	2	16
	NL2 ^{3(NB)β}	4	4
Putamen	PM ^{2(NB)β}	6	4
Globo Pálido	GP ^{2(NB)β}	6	4
Cápsula Interna	CI ^{3β}	6	4
Núcleo Rubro	NR ^{2β}	2	9
Pedúnculo Cerebeloso Superior	PCS ^{2(C)β}	4	4
Pedúnculo Cerebeloso Médio	PCM ^{2(C)β}	2	16
Núcleo Dentado	ND ^{2(C)β}	2	16
Substância Branca Cerebelosa	SBC ^{3(C)β}	2	9

Notas:

- 1 ROIs selecionadas de acordo com os estudos realizados por Vaillancourt et al.[84, 85];
- 2 ROIs selecionadas com base nos estudos realizados por Vaillancourt et al. e J. Prodoehl et al.[85, 86];
- 3 ROIs selecionadas sob a orientação de um médico neurorradiologista;

NB Região neuroanatômica pertencente aos NBs;

C Região neuroanatômica pertencente ao cerebelo;

α ROIs consideradas ao longo de todo o estudo;

β ROIs consideradas apenas na análise das diferenças dos parâmetros de difusão entre grupos com e sem distinção de hemisférios.

A marcação das ROIs no NC e no NL, de acordo com os dois métodos de marcação indicados na Tabela 6.2, foi efetuada no corte onde se verificou que o NC estava mais definido e possuía maiores dimensões – Figuras B.1 - B.2 (no Apêndice B).

Nesse mesmo corte, foram ainda marcadas as ROIs no Putamen (PM), CI e Globo Pálido (GP) – Figura B.2 (no Apêndice B). No entanto, observou-se que por vezes nesse corte o GP apresentava reduzidas dimensões ou não era muito hipointenso, como tal, nesses casos a marcação das ROIs no GP, foi efetuada no corte imediatamente abaixo. Dada a proximidade da CI e do GP, por vezes recorreu-se aos mapas FA e V1 RGB (também denominado mapa de cor), de modo a avaliar o correto posicionamento das ROIs marcadas na CI.

No NR a marcação das ROIs foi realizada no corte onde se visualizavam mais proeminentemente o NR e o Núcleo Subtalâmico (NST) – Figura B.3 (no Apêndice B). A marcação das ROIs na SN foi normalmente realizada no corte imediatamente abaixo, onde o NR já não está presente ou, se estiver, é pouco visível. Todavia, observou-se que por vezes, nesse corte ainda é bastante visível o NR, como tal, nesses casos a marcação das ROIs na SN foi efetuada dois cortes abaixo do corte onde foram marcadas as ROIs no NR.

Em ambos os lados da SN, a primeira ROI foi marcada na zona hipointensa da porção rostral (ROIs denominadas SNrostral), a segunda ROI foi marcada abaixo da primeira na porção medial (ROIs denominadas SNmedial) e a terceira ROI foi marcada abaixo da segunda na porção caudal (ROIs denominadas SNcaudal) – Figura B.4 (no Apêndice B) [84].

A marcação das ROIs no Pedúnculo Cerebeloso Superior (PCS) e no Pedúnculo Cerebeloso Médio (PCM) foi realizada em cortes diferentes, onde estas estruturas neuroanatômicas encontravam-se mais visíveis – Figura B.5 e Figura B.6 (no Apêndice B).

No Núcleo Dentado (ND) e na Substância Branca Cerebelosa (SBC) a marcação das ROIs foi efetuada no corte onde o ND se encontrava mais hipointenso e apresentava maiores dimensões. Dada a proximidade das duas regiões, por vezes foi necessário recorrer-se aos mapas FA e V1 RGB, de modo a avaliar-se o correto posicionamento das ROIs marcadas na SBC – Figura B.7 (no Apêndice B).

6.5 Estudos Realizados

Os parâmetros de difusão foram analisados a partir de cinco estudos, sendo eles:

E1 - Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com e sem distinção de hemisférios;

E2 - Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN;

E3 - Estudo da reprodutibilidade;

E4 - Estudo do efeito da terapêutica;

E5 - Estudo da evolução temporal dos parâmetros de difusão.

6.5.1 E1: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com e sem distinção de hemisférios

Este estudo tem como principal objetivo verificar se a análise dos parâmetros de difusão medidos nas onze regiões mencionadas na secção 6.4.3, constitui um bom método de diagnóstico para a PD e o ET e um bom método de diferenciação destas em fase inicial da doença.

Neste estudo, foram considerados 47 sujeitos (10 Controlos, 12 PDdeNovo, 10 PD2-5anos e 15 ET) e uma única sessão de RM (RM 1a).

No grupo PD2-5anos só foram estudadas três regiões neuroanatômicas (SN, NC1 e NL1), dado que são as regiões que foram consideradas nos restantes estudos. Não foi considerado relevante o estudo das outras regiões neuroanatômicas neste grupo, uma vez que este estudo focava-se predominantemente no diagnóstico da PD e do ET em fase inicial da doença.

De modo a avaliar-se de que forma a PD e o ET afetam os parâmetros de difusão, efetuou-se a comparação dos valores médios de FA e de MD entre grupos, com e sem distinção de hemisférios.

Os valores médios de FA e de MD foram obtidos para onze regiões neuroanatômicas, no entanto, só foram observadas diferenças estatisticamente significativas para cinco dessas regiões (NL1, NL2, PCS, PCM e ND), pelo que no próximo capítulo só são apresentados os resultados obtidos para essas cinco regiões. Os resultados obtidos para todas as regiões neuroanatômicas estudadas são apresentados no Apêndice C.

6.5.2 E2: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN

Este estudo tem como principal objetivo, verificar se a análise dos parâmetros de difusão medidos nas três sub-regiões da SN (SNrostral, SNmedial e SNcaudal) constitui um bom método de diagnóstico para a PD e o ET em fase inicial da doença.

Neste estudo, foram considerados 47 sujeitos (10 Controlos, 12 PDdeNovo, 10 PD2-5anos e 15 ET) e uma única sessão de RM (RM 1a).

De modo a avaliar-se de que forma a PD e o ET afetam os parâmetros de difusão, medidos em cada uma das sub-regiões da SN (sem fazer distinção entre hemisférios), efetuou-se a comparação dos valores médios de FA e de MD medidos em cada uma delas, com distinção de grupos.

6.5.3 E3: Estudo da reprodutibilidade

Pretende-se com este estudo analisar a reprodutibilidade das medições dos parâmetros de difusão obtidos em três regiões neuroanatômicas (SN, NC1 e NL1).

Neste estudo, foram considerados 20 sujeitos (6 Controlos, 7 PDdeNovo e 7 PD2-5anos) e três sessões de RM (I - RM 1a, II - RM *Inscanner* e III - RM 15dias). Sendo que, dos 32

sujeitos que inicialmente faziam parte do estudo, 10 sujeitos (4 Controlos, 3 PDdeNovo e 3 PD2-5anos) não compareceram à sessão RM *Inscanner* ou RM 15 dias e por isso não foram considerados no estudo da reprodutibilidade.

De modo a avaliar-se a reprodutibilidade dos parâmetros de difusão entre as três sessões de RM, efetuou-se a comparação dos valores médios de FA e de MD, com e sem distinção de grupos. A análise foi feita para cada grupo individualmente para investigar se a reprodutibilidade das medições poderia piorar com a evolução da doença.

6.5.4 E4: Estudo do efeito da terapêutica

Neste estudo, apenas foi considerado o grupo PDdeNovo e dos 12 sujeitos que faziam parte deste grupo apenas foram considerados 10 sujeitos, dado que 2 dos sujeitos não compareceram à sessão RM 2meses.

Tendo em conta que duas das RMs apresentam menos cortes, nessas RMs não foi possível efetuar a marcação das ROIs no NC1 e no NL1. Como tal, na análise da SN foram considerados 10 sujeitos e na análise do NC1 e do NL1 foram considerados 8 sujeitos.

Foram consideradas duas sessões de RM (I – RM 1a; IV – RM 2meses), a RM 1a que foi realizada na altura do diagnóstico e a RM 2meses que foi realizada 2 meses após estes pacientes terem iniciado a medicação anti-parkinsoniana.

Obtiveram-se os valores médios de FA e de MD medidos em três regiões neuroanatômica (SN, NC1 e NL1), de modo a avaliar como o início da toma de medicação afeta os parâmetros de difusão, tendo-se efetuado em seguida a comparação dos valores médios de FA e de MD entre sessões.

6.5.5 E5: Estudo da evolução temporal dos parâmetros de difusão

Neste estudo, foram considerados 30 sujeitos (10 Controlos, 11 PDdeNovo e 9 PD2-5anos) e duas sessões de RM (I – RM 1a e V – RM 1ano). Sendo que, dos 32 sujeitos que inicialmente faziam parte do estudo, 2 sujeitos (1 PDdeNovo e 1 PD2-5anos) desistiram do estudo ou não compareceram à sessão RM 1ano ou RM 6meses. Como tal, estes dois sujeitos não foram considerados no estudo da evolução temporal.

Obtiveram-se os valores médios de FA e de MD em três regiões neuroanatômica (SN, NC1 e NL1) e de modo a avaliar-se, de que forma os parâmetros de difusão variavam no espaço de um ano, efetuou-se a comparação dos valores médios de FA e de MD entre sessões com distinção de grupos.

Nos cinco estudos referidos acima, a distribuição de todas as variáveis dependentes era desconhecida e a dimensão das amostras populacionais era inferior a 50. Como tal, recorreu-se ao teste de Shapiro-Wilk (referido na secção 5.1) para testar a normalidade de todas as variáveis, correspondentes às medidas de difusão (FA e MD).

O teste H de Kruskal-Wallis (referido na subsecção 5.2.1) com correção de Bonferroni (referida na subsecção 5.2.3) foi utilizado nos estudos E1 (referido na subsecção 6.5.1) e E2

(referido na subsecção 6.5.2), que envolviam a comparação de 3 grupos (ou 4, nos casos em que também considerou-se o grupo PD2-5anos) independentes.

O teste de Friedman (referido na subsecção 5.2.2) e o teste de comparações múltiplas de Wilcoxon com correção de Bonferroni (referida na subsecção 5.2.3), foram utilizados no estudo **E3** (referido na subsecção 6.5.3), que envolvia a comparação de três sessões de RM, que foram consideradas dependentes por terem sido realizadas pelos mesmos sujeitos.

No estudo **E3** (referido na subsecção 6.5.3), analisou-se a reprodutibilidade das medidas de difusão (FA e MD), com e sem distinção de grupos, através do coeficiente de correlação intraclasse (referido na secção 5.3) e avaliou-se a concordância entre as três sessões de RM, sem distinção de grupos, por meio dos gráficos de Bland-Altman (referido na secção 5.4).

Nos estudos **E4** (referido na subsecção 6.5.4) e **E5** (referido na subsecção 6.5.5), foi utilizado o teste T de Wilcoxon (referido na subsecção 5.2.4), dado que envolviam a comparação de 2 sessões de RM que foram consideradas dependentes por terem sido realizadas pelos mesmos sujeitos.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software R versão 3.1.0, considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0.05$).



Resultados Experimentais

Neste capítulo, são apresentados os resultados obtidos em cada um dos estudos referidos na secção 6.5 e a sua análise estatística, realizada de acordo com o capítulo 5. Para todos os estudos, são apresentadas tabelas com a estatística descritiva na forma “Mediana (*Range*)” (a mediana será referida como *Md*) e os *valores p* resultantes dos testes não-paramétricos referidos na secção 5.2. Sendo que, a negrito encontram-se assinalados os valores *p* correspondentes aos casos em que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Nestas tabelas os valores *p* estão ainda assinalados de acordo com:

- $0.05 \leq p < 0.10$, existem diferenças pouco significativas;
- * $p < 0.05$, existem diferenças significativas;
- ** $p < 0.01$, existem diferenças muito significativas;
- *** $p < 0.001$, existem diferenças extremamente significativas.

Em todos os estudos, nos casos em que se verificam diferenças estatisticamente significativas são apresentadas *boxplots*, de modo a colocar em evidência essas diferenças.

7.1 Resultados dos testes de aderência à normalidade

Nos cinco estudos anteriormente mencionados, verificou-se que algumas das variáveis correspondentes às medidas de difusão (FA e MD) não seguiam uma distribuição normal para o teste de S-W (resultados disponíveis nas Tabelas C.4 - C.10 do Apêndice C), pois o valor *p* obtido a partir do teste de S-W foi inferior a 0.05.

Tendo em conta que o pressuposto de normalidade não foi cumprido para todas as variáveis testadas e dado que a dimensão das amostras era reduzida, não foi necessário testar se era cumprido o pressuposto de homocedasticidade pelo teste de Levene e optou-se por adotar uma abordagem não-paramétrica em todos os estudos.

7.2 E1: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos

Nesta secção, só serão apresentados e analisados os resultados referentes às seguintes regiões neuroanatómicas: NL1, NL2, PCM, PCS e ND. Os resultados para todas as regiões estudadas encontram-se tabelados e representados graficamente no Apêndice C (Tabelas C.1 - C.3 e Figuras C.1 - C.2).

7.2.1 Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, sem distinção de hemisférios

Para as medições de FA realizadas em cada uma das regiões, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos – Tabela 7.1.

Tabela 7.1: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3}$ mm²/s) entre grupos para cada uma das regiões neuroanatómicas, sem distinção de hemisférios. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores *p* (*p*) resultantes do teste de K-W.

	Região	Mediana (<i>Range</i>)			<i>p</i>	
		Controlos	PDdeNovo	PD2-5anos		ET
FA	NL1méd	0.24 (0.15)	0.22 (0.11)	0.22 (0.20)	0.24 (0.20)	0.384
	NL2méd	0.23 (0.17)	0.20 (0.12)		0.22 (0.11)	0.405
	PCSméd	0.81 (0.10)	0.81 (0.12)		0.82 (0.14)	0.857
	PCMméd	0.65 (0.17)	0.70 (0.17)		0.67 (0.15)	0.179
	NDméd	0.38 (0.18)	0.39 (0.25)		0.34 (0.21)	0.348
MD	NL1méd	0.67 (0.07)	0.65 (0.14)	0.68 (0.30)	0.71 (0.24)	0.029*
	NL2méd	0.65 (0.11)	0.68 (0.25)		0.72 (0.20)	0.017*
	PCSméd	0.69 (0.08)	0.65 (0.23)		0.65 (0.24)	0.026*
	PCMméd	0.65 (0.10)	0.67 (0.09)		0.65 (0.07)	0.374
	NDméd	0.70 (0.17)	0.71 (0.21)		0.78 (0.24)	0.026*

Quanto às medições de MD, foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao nível do NL1 ($H(3) = 9.039$, $p_{MD:NL1} = 0.029$), NL2 ($H(2) = 8.147$, $p_{MD:NL2} = 0.017$), PCS ($H(2) = 7.289$, $p_{MD:PCS} = 0.026$) e ND ($H(2) = 7.336$, $p_{MD:ND} = 0.026$) – Tabela 7.1.

No NL1 ($p_{MD:C vs. ET} = 0.067$ e $p_{MD:PDN vs. ET} = 0.066$) e no ND ($p_{MD:C vs. ET} = 0.056$ e $p_{MD:PDN vs. ET} = 0.052$), existem diferenças pouco significativas entre os grupos Controlos e ET e entre os grupos PDdeNovo e ET, tal como pode ser confirmado pelas Figuras 7.1(a) - 7.1(b).

No NL2 ($p_{MD:C vs. ET} = 0.010$), existem diferenças significativas entre os grupos Controlos e ET. Sendo que, o grupo ET ($Md = 0.72 \times 10^{-3}$ mm²/s) apresenta valores de MD superiores aos do grupo Controlos ($Md = 0.65 \times 10^{-3}$ mm²/s), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.1(c).

No PCS ($p_{MD:C vs. PDN} = 0.019$), existem diferenças significativas entre os grupos Controlos e PDdeNovo. Sendo que, o grupo Controlos ($Md = 0.69 \times 10^{-3}$ mm²/s)

apresenta valores de MD superiores aos do grupo PDdeNovo ($MD = 0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.1(d).

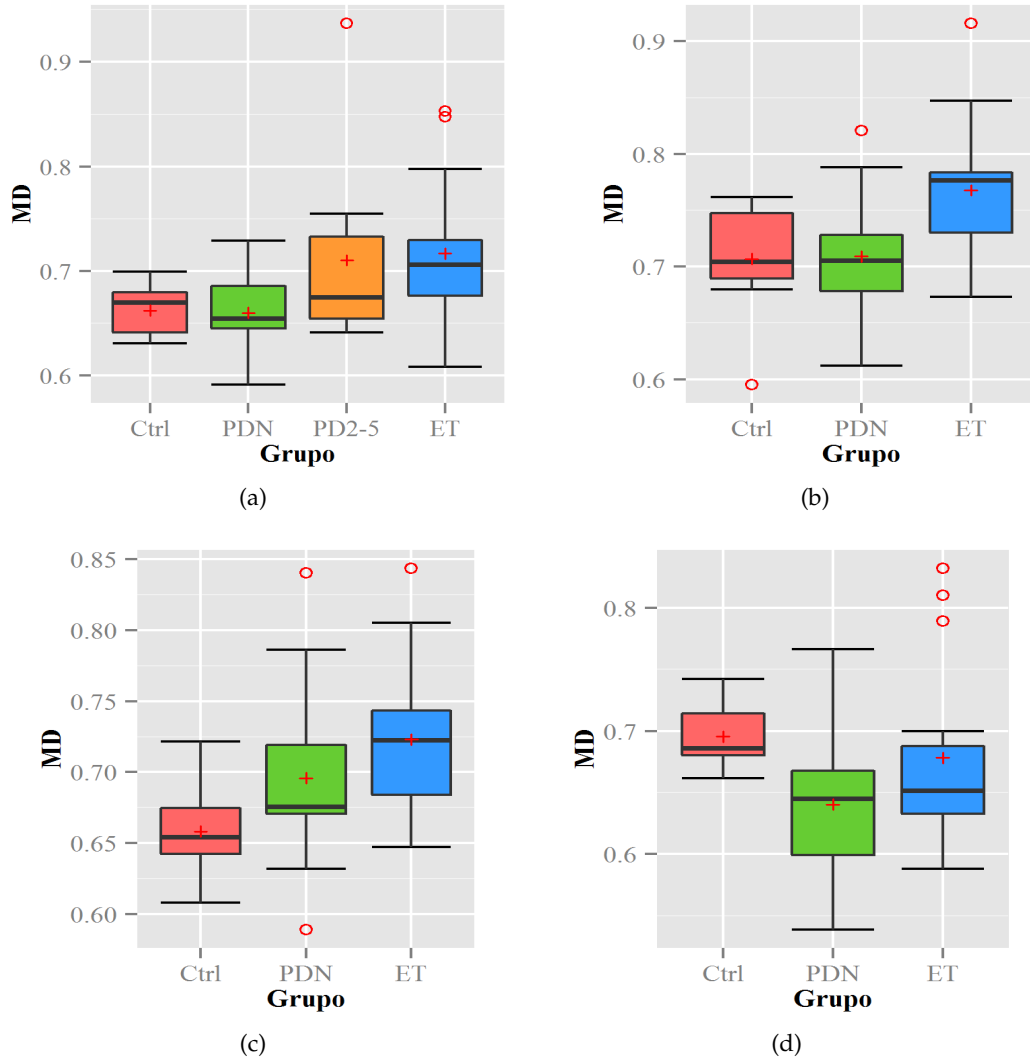


Figura 7.1: Distribuição dos valores de MD por grupo ao nível do (a) NL1 ($p_{MD:NL1} = 0.029$), (b) ND ($p_{MD:ND} = 0.026$), (c) NL2 ($p_{MD:NL2} = 0.017$) e (d) PCS ($p_{MD:PCS} = 0.026$).

7.2.2 Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com distinção de hemisférios

Para as medições de FA foram observadas diferenças significativas entre os grupos, ao nível do PCMdto ($H(2) = 6.691$, $p_{FA:PCMdto} = 0.035$) – Tabela 7.2. No PCMdto ($p_{FA:PDN \text{ vs. } ET} = 0.031$) existem diferenças significativas entre os grupos PDdeNovo e ET. Sendo que, o grupo PDdeNovo ($FA = 0.72$) apresenta valores de FA superiores aos do grupo ET ($FA = 0.65$), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.2.

Tabela 7.2: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3}$ mm²/s) entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores *p* (*p*) resultantes do teste de K-W.

	Região	Mediana (<i>Range</i>)				<i>p</i>
		Controlos	PDdeNovo	PD2-5anos	ET	
FA	NL1esq	0.25 (0.20)	0.22 (0.11)	0.24 (0.32)	0.24 (0.21)	0.467
	NL1dto	0.22 (0.17)	0.20 (0.13)	0.23 (0.16)	0.24 (0.25)	0.475
	NL2esq	0.22 (0.32)	0.19 (0.16)		0.20 (0.16)	0.261
	NL2dto	0.20 (0.18)	0.21 (0.13)		0.19 (0.19)	0.755
	PCsesq	0.82 (0.24)	0.80 (0.19)		0.81 (0.19)	0.479
	PCSdto	0.81 (0.12)	0.83 (0.11)		0.8 (0.150)	0.566
	PCmesq	0.64 (0.21)	0.66 (0.17)		0.67 (0.16)	0.549
	PCmdto	0.68 (0.16)	0.72 (0.19)		0.65 (0.19)	0.035*
	NDesq	0.38 (0.19)	0.34 (0.24)		0.33 (0.27)	0.517
	NDdto	0.38 (0.19)	0.42 (0.33)		0.34 (0.39)	0.149
MD	NL1esq	0.67 (0.18)	0.66 (0.24)	0.65 (0.41)	0.73 (0.33)	0.072●
	NL1dto	0.64 (0.15)	0.65 (0.17)	0.70 (0.20)	0.68 (0.28)	0.010*
	NL2esq	0.68 (0.18)	0.67 (0.25)		0.72 (0.39)	0.036*
	NL2dto	0.64 (0.10)	0.70 (0.27)		0.70 (0.18)	0.169
	PCsesq	0.69 (0.12)	0.67 (0.22)		0.68 (0.30)	0.224
	PCSdto	0.68 (0.13)	0.62 (0.27)		0.64 (0.30)	0.041*
	PCmesq	0.66 (0.10)	0.69 (0.11)		0.66 (0.09)	0.434
	PCmdto	0.64 (0.11)	0.65 (0.15)		0.64 (0.12)	0.698
	NDesq	0.70 (0.19)	0.69 (0.15)		0.77 (0.32)	0.006**
	NDdto	0.71 (0.18)	0.72 (0.35)		0.78 (0.38)	0.049*

Quanto às medições de MD foram observadas diferenças significativas entre os grupos, ao nível do NL1dto ($H(3) = 11.452$, $p_{MD: NL1dto} = 0.010$), NL2esq ($H(2) = 6.636$, $p_{MD: NL2esq} = 0.036$), PCSdto ($H(2) = 6.383$, $p_{MD: PCSdto} = 0.041$), NDesq ($H(2) = 10.105$, $p_{MD: NDesq} = 0.006$) e NDdto ($H(2) = 6.025$, $p_{MD: NDdto} = 0.049$) – Tabela 7.2.

No NL1dto ($p_{MD: C vs. PD2-5} = 0.020$, $p_{MD: C vs. ET} = 0.056$ e $p_{MD: PDN vs. PD2-5} = 0.080$) existem diferenças significativas entre os grupos Controlos e PD2-5anos e diferenças pouco significativas entre os grupos Controlos e ET e entre os grupos PDdeNovo e PD2-5anos. Sendo que, o grupo PD2-5anos ($Md = 0.70 \times 10^{-3}$ mm²/s) apresenta valores de MD superiores aos do grupo Controlos ($Md = 0.64 \times 10^{-3}$ mm²/s), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.3.

No entanto, no NL2esq ($p_{MD: C vs. ET} = 0.036$), existem diferenças significativas entre os grupos Controlos e ET. Sendo que, o grupo ET ($Md = 0.72 \times 10^{-3}$ mm²/s) apresenta valores de MD superiores aos do grupo Controlos ($Md = 0.68 \times 10^{-3}$ mm²/s), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.4.

No PCSdto ($p_{MD: C vs. PDN} = 0.034$), existem diferenças significativas entre os grupos Controlos e PDdeNovo. Sendo que, o grupo Controlos ($Md = 0.68 \times 10^{-3}$ mm²/s) apresenta valores de MD superiores aos do grupo PDdeNovo ($Md = 0.62 \times 10^{-3}$ mm²/s), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.5.

No NDesq ($p_{MD: PDN vs. ET} = 0.004$ e $p_{MD: C vs. ET} = 0.088$), existem diferenças significativas entre os grupos PDdeNovo e ET e diferenças pouco significativas entre os grupos Controlos e ET. Sendo que, o grupo ET ($Md = 0.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) apresenta valores de MD superiores aos do grupo PDdeNovo ($Md = 0.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.6.

No entanto, no NDdto ($p_{MD: C vs. ET} = 0.048$), existem diferenças significativas entre os grupos Controlos e ET. Sendo que, o grupo ET ($Md = 0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) apresenta valores de MD superiores aos do grupo Controlos ($Md = 0.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.6.

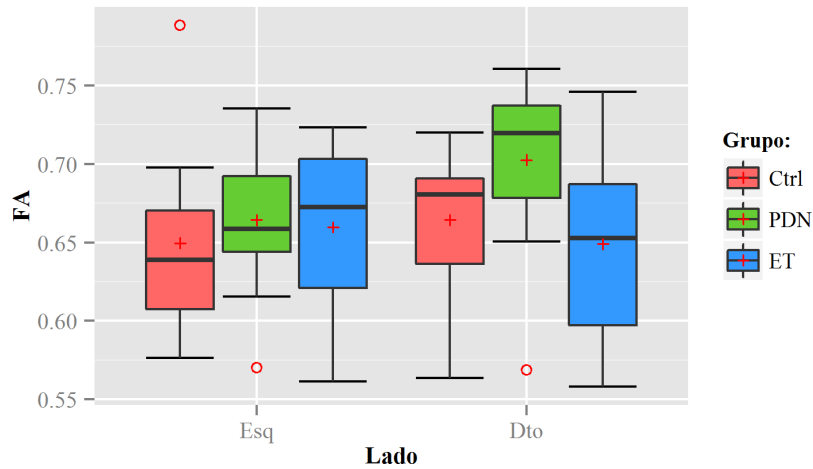


Figura 7.2: Distribuição dos valores de FA por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do PCM ($p_{FA: PCM_{esq}} = 0.549$ e $p_{FA: PCM_{dto}} = 0.035$).

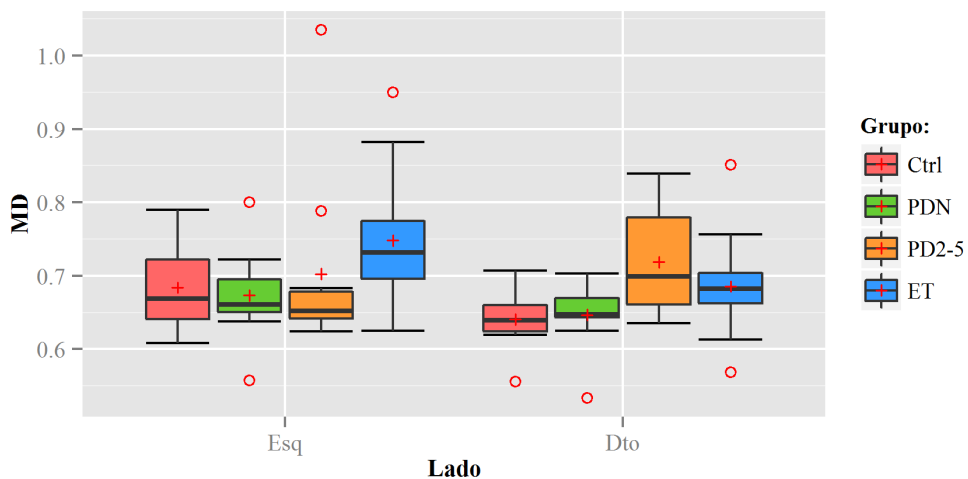


Figura 7.3: Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do NL1 ($p_{MD: NL1_{esq}} = 0.072$ e $p_{MD: NL1_{dto}} = 0.010$).

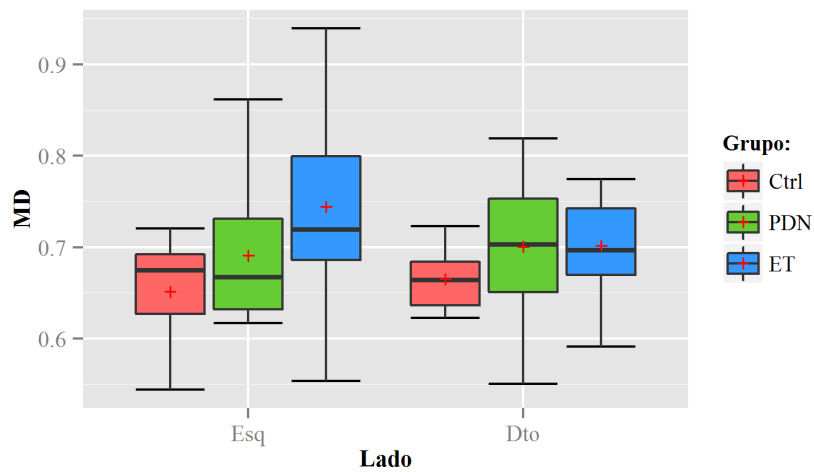


Figura 7.4: Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do NL2 ($p_{MD: NL2esq} = 0.036$ e $p_{MD: NL2dto} = 0.169$).

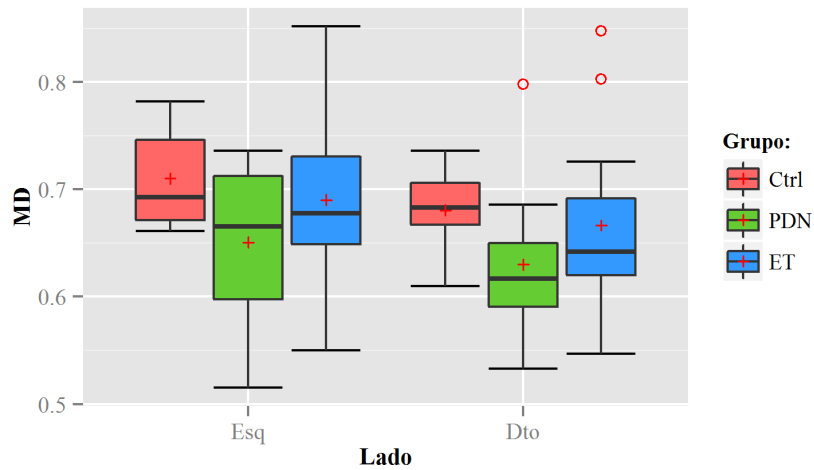


Figura 7.5: Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do PCS ($p_{MD: PCSesq} = 0.566$ e $p_{MD: PCSdto} = 0.041$).

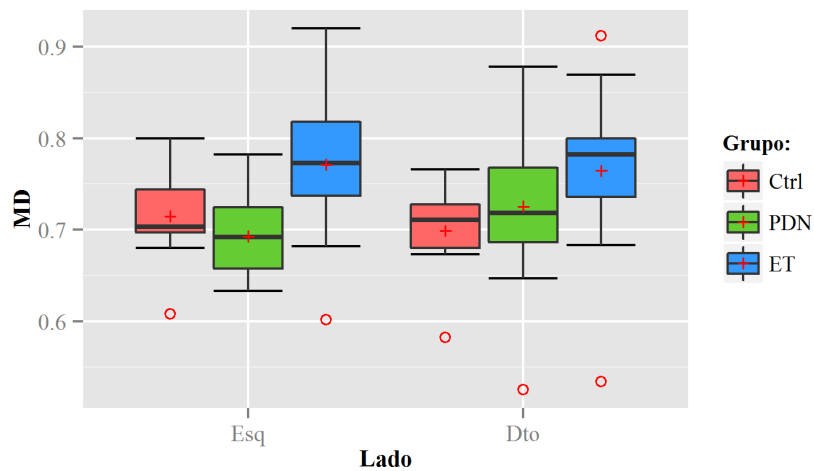


Figura 7.6: Distribuição dos valores de MD por grupo, com distinção de hemisférios, ao nível do ND ($p_{MD: NDesq} = 0.006$ e $p_{MD: NDdto} = 0.049$).

7.3 E2: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, nas sub-regiões da SN

Para as medições de FA realizadas em cada uma das sub-regiões da SN, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, tal como pode ser confirmado pela Figura 7.7 – Tabela 7.3.

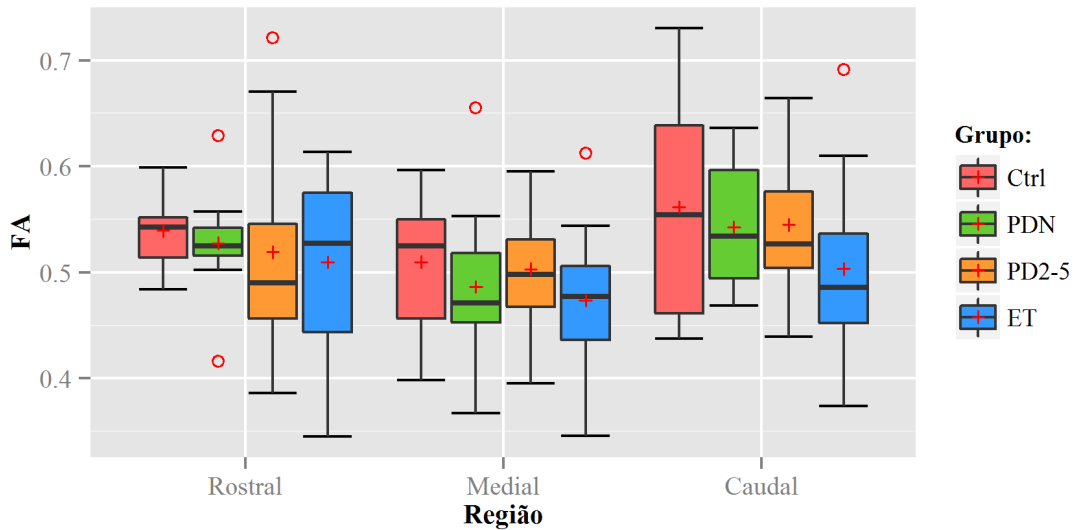


Figura 7.7: Distribuição dos valores de FA por grupo, ao nível das sub-regiões da SN ($p_{FA}: SN_{rostral} = 0.696$, $p_{FA}: SN_{medial} = 0.450$ e $p_{FA}: SN_{caudal} = 0.299$).

Também para as medições de MD realizadas em cada uma das sub-regiões da SN, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, tal como pode ser confirmado pela Figura 7.8 – Tabela 7.3.

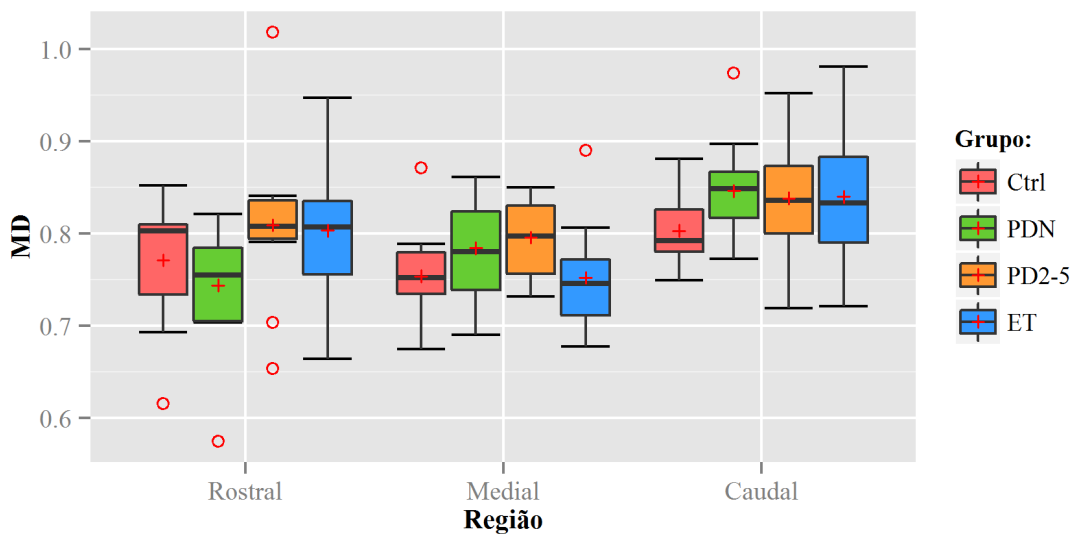


Figura 7.8: Distribuição dos valores de MD por grupo, ao nível das sub-regiões da SN ($p_{MD}: SN_{rostral} = 0.150$, $p_{MD}: SN_{medial} = 0.125$ e $p_{MD}: SN_{caudal} = 0.375$).

Tabela 7.3: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) entre grupos, nas sub-regiões da SN. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores p resultantes do teste de K-W.

Sub-região	Mediana (<i>Range</i>)				p	
	Controlos	PDdeNovo	PD2-5anos	ET		
FA	SNrostral	0.54 (0.12)	0.53 (0.21)	0.49 (0.34)	0.53 (0.27)	0.696
	SNmedial	0.53 (0.20)	0.47 (0.29)	0.50 (0.20)	0.48 (0.27)	0.450
	SNcaudal	0.55 (0.29)	0.53 (0.17)	0.53 (0.23)	0.49 (0.32)	0.299
MD	SNrostral	0.80 (0.24)	0.76 (0.25)	0.82 (0.37)	0.82 (0.28)	0.150
	SNmedial	0.75 (0.20)	0.78 (0.17)	0.80 (0.12)	0.75 (0.21)	0.125
	SNcaudal	0.79 (0.13)	0.85 (0.20)	0.84 (0.23)	0.83 (0.26)	0.375

7.4 E3: Estudo da Reprodutibilidade

7.4.1 Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, sem distinção de grupos

Para as medições de FA foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM ao nível da SN ($\chi(2) = 9.3$, $p_{FA:SN} = 0.010$) – Tabela 7.4. Na SN existem diferenças significativas entre a RM 1a e a RM *Inscanner* ($p_{FA:I \text{ vs. } II} = 0.048$) e entre a RM 1a e a RM 15dias ($p_{FA:I \text{ vs. } III} = 0.035$), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.9.

Quanto às medições de MD, foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM ao nível do NL1 ($\chi(2) = 8.4$, $p_{MD:NL1} = 0.015$) – Tabela 7.4. Sendo que, no NL1 existem diferenças muito significativas entre a RM *Inscanner* e a RM 15dias ($p_{MD:II \text{ vs. } III} = 0.003$), tal como pode ser confirmado pela Figura 7.10.

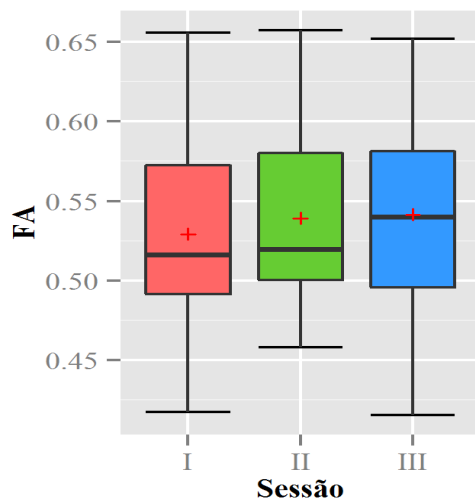


Figura 7.9: Distribuição dos valores de FA por sessão, ao nível da SN ($p_{FA:SN} = 0.010$).

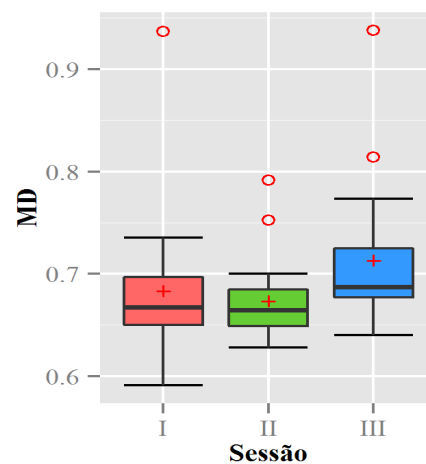


Figura 7.10: Distribuição dos valores de MD por sessão, ao nível do NL1 ($p_{MD:NL1} = 0.015$).

Tabela 7.4: Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3}$ mm²/s) entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), sem distinção de grupos. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores *p* (*p*) resultantes do teste de Friedman.

	Região	Mediana (<i>Range</i>)			<i>p</i>
		I	II	III	
FA	SNméd	0.52 (0.24)	0.52 (0.20)	0.54 (0.24)	0.010**
	NC1méd	0.19 (0.12)	0.20 (0.10)	0.19 (0.08)	0.819
	NL1méd	0.23 (0.15)	0.23 (0.16)	0.22 (0.15)	0.951
MD	SNméd	0.78 (0.16)	0.79 (0.25)	0.78 (0.16)	0.165
	NC1méd	0.71 (0.23)	0.72 (0.16)	0.72 (0.15)	0.915
	NL1méd	0.67 (0.35)	0.67 (0.16)	0.69 (0.30)	0.015*

Na análise da reprodutibilidade dos valores de FA obtidos nas três sessões de RM, observa-se uma reprodutibilidade excelente na SN ($ICC = 0.97$), no NC1 ($ICC = 0.91$) e no NL1 ($ICC = 0.97$) – Tabela 7.5.

Quanto à análise da reprodutibilidade dos valores de MD obtidos nas três sessões de RM, observa-se uma reprodutibilidade excelente no NC1 ($ICC = 0.76$) e uma boa reprodutibilidade na SN ($ICC = 0.74$) e no NL1 ($ICC = 0.58$) – Tabela 7.5.

Tabela 7.5: Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), sem distinção de grupos. Coeficientes de correlação intraclassa (ICC), com respectivo intervalo de confiança de 95% ($IC95\%$) e valor *p* (*p*).

	FA		MD	
	ICC [$IC95\%$]	<i>p</i>	ICC [$IC95\%$]	<i>p</i>
SNméd	0.97 [0.94; 0.99]	<0.001	0.74 [0.46; 0.89]	<0.001
NC1méd	0.91 [0.80; 0.96]	<0.001	0.76 [0.48; 0.90]	<0.001
NL1méd	0.97 [0.93; 0.99]	<0.001	0.58 [0.15; 0.82]	0.008

As médias das diferenças e os limites de concordância obtidos pelo método de Bland-Altman, para as medições de FA e de MD realizadas nas três regiões neuroanatômicas, encontram-se indicados nas Figuras C.3 - C.5 (no Apêndice C). De modo geral, tanto para as medições de FA como para as medições de MD, realizadas nas três regiões neuroanatômicas, verifica-se uma boa concordância entre todos os pares de sessões, dado que os gráficos de Bland-Altman apresentam um viés próximo de zero e limites de concordância de pequena amplitude.

7.4.2 Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, com distinção de grupos

Para todos os grupos, não foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM, no que diz respeito às medições de FA realizadas em cada uma das regiões neuroanatômicas - Tabela 7.6.

Apenas para os grupos PDdeNovo e Controlos foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM, no que diz respeito às medições de MD realizadas em cada uma das regiões neuroanatômicas - Tabela 7.6.

Para o grupo PDdeNovo ($\chi(2) = 7.714$, $p_{MD:SN,PDN} = 0.021$), foram observadas diferenças significativas entre sessões ao nível da SN. No entanto, utilizando o teste de comparações múltiplas de Wilcoxon com correção de Bonferroni não foram detetadas diferenças significativas entre as sessões.

Quanto ao grupo Controlos ($\chi(2) = 7$, $p_{MD:NL1,Ctrl} = 0.03$), foram observadas diferenças significativas entre sessões ao nível do NL1. Sendo que, o teste de comparações múltiplas de Wilcoxon com correção de Bonferroni mostrou diferenças pouco significativas entre a RM 1a e a RM *Inscanner* ($p_{MD:I vs. II} = 0.067$).

Tabela 7.6: Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), com distinção de grupos (Ctrl: Controlos; PDN: PDdeNovo; PD2-5: PD2-5anos). Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores p (p) resultantes do teste de Friedman.

Região	Grupo	Mediana (<i>Range</i>)			p	
		I	II	III		
FA	SNméd	Ctrl	0.53 (0.13)	0.54 (0.12)	0.54 (0.13)	0.135
		PDN	0.53 (0.16)	0.53 (0.14)	0.56 (0.19)	0.277
		PD2-5	0.50 (0.21)	0.52 (0.17)	0.53 (0.16)	0.180
	NC1méd	Ctrl	0.19 (0.09)	0.21 (0.10)	0.21 (0.06)	0.607
		PDN	0.16 (0.08)	0.17 (0.09)	0.17 (0.05)	0.368
		PD2-5	0.21 (0.08)	0.21 (0.09)	0.21 (0.08)	0.277
	NL1méd	Ctrl	0.25 (0.15)	0.26 (0.15)	0.25 (0.15)	0.513
		PDN	0.22 (0.09)	0.22 (0.12)	0.21 (0.10)	0.651
		PD2-5	0.23 (0.09)	0.24 (0.08)	0.23 (0.07)	1.000
MD	SNméd	Ctrl	0.78 (0.09)	0.75 (0.12)	0.76 (0.09)	0.607
		PDN	0.78 (0.14)	0.83 (0.11)	0.81 (0.13)	0.021*
		PD2-5	0.81 (0.09)	0.76 (0.25)	0.78 (0.14)	0.180
	NC1méd	Ctrl	0.71 (0.10)	0.71 (0.10)	0.71 (0.08)	0.847
		PDN	0.70 (0.10)	0.74 (0.16)	0.73 (0.12)	0.368
		PD2-5	0.72 (0.23)	0.68 (0.10)	0.70 (0.14)	0.254
	NL1méd	Ctrl	0.68 (0.06)	0.69 (0.13)	0.70 (0.26)	0.030*
		PDN	0.65 (0.12)	0.66 (0.04)	0.68 (0.12)	0.368
		PD2-5	0.66 (0.30)	0.66 (0.12)	0.69 (0.12)	0.156

Na análise da reprodutibilidade dos valores de FA obtidos nas três sessões de RM, observa-se uma reprodutibilidade excelente em todas as regiões neuroanatômicas para todos os grupos – Tabela 7.7.

No entanto, na análise da reprodutibilidade dos valores de MD obtidos nas três sessões de RM, observa-se uma reprodutibilidade de boa (para o grupo PD2-5anos) a excelente (para os grupos Controlos e PDdeNovo) na SN, de pobre (para grupo Controlos) a excelente (para os grupos PDdeNovo e PD2-5anos) no NC1 e boa no NL1 (para todos os grupos) – Tabela 7.7.

Tabela 7.7: Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos valores de FA e de MD entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), com distinção de grupos (Ctrl: Controlos; PDN: PDdeNovo; PD2-5: PD2-5anos). Coeficientes de correlação intraclasse (ICC), com respetivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e *valor p* (*p*).

Região	Grupo	FA		MD	
		ICC [IC95%]	<i>p</i>	ICC [IC95%]	<i>p</i>
SNméd	Ctrl	1.00 [0.99; 1.00]	<0.001	0.86 [0.35; 0.98]	0.007
	PDN	0.96 [0.87; 0.99]	<0.001	0.79 [0.22; 0.96]	0.009
	PD2-5	0.97 [0.90; 1.00]	<0.001	0.60 [-0.40; 0.92]	0.075
NC1méd	Ctrl	0.79 [0.01; 0.97]	0.024	0.35 [-3.60; 0.91]	0.289
	PDN	0.95 [0.83; 0.99]	<0.001	0.78 [0.19; 0.96]	0.012
	PD2-5	0.90 [0.61; 0.98]	<0.001	0.84 [0.45; 0.97]	0.002
NL1méd	Ctrl	0.99 [0.98; 1.00]	<0.001	0.59 [-0.25; 0.93]	0.064
	PDN	0.98 [0.91; 1.00]	<0.001	0.58 [-0.73; 0.97]	0.074
	PD2-5	0.79 [0.12; 0.96]	0.017	0.66 [-0.14; 0.94]	0.040

7.5 E4: Estudo do Efeito da Terapêutica

Para as medições de FA e de MD realizadas nas três regiões neuroanatômicas, não foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM - Tabela 7.8.

Tabela 7.8: Estudo do Efeito da Terapêutica: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3}$ mm²/s) entre sessões (I: RM 1a; IV: RM 2meses). Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e *valores p* (*p*) resultantes do teste T de Wilcoxon.

	Região	Mediana (<i>Range</i>)		<i>p</i>
		I	IV	
FA	SNméd	0.53 (0.16)	0.53 (0.17)	0.846
	NC1méd	0.18 (0.10)	0.18 (0.07)	0.742
	NL1méd	0.22 (0.11)	0.22 (0.10)	0.641
MD	SNméd	0.79 (0.14)	0.80 (0.52)	0.492
	NC1méd	0.71 (0.12)	0.72 (0.12)	0.250
	NL1méd	0.67 (0.14)	0.68 (0.13)	0.078

7.6 E5: Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão

Para todos os grupos não foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM, no que diz respeito às medições de FA realizadas em cada uma das regiões neuroanatômicas - Tabela 7.9.

Apenas para o grupo Controlos foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM, no que diz respeito às medições de MD - Tabela 7.9. Para o grupo Controlos ($W = 2$, $p_{MD: NL1, Ctrl} = 0.005$), foram observadas diferenças significativas entre sessões ao nível do NL1. Sendo que, os valores de MD medidos na RM 1ano foram superiores aos da RM 1a, tal como pode ser observado pela Figura 7.11.

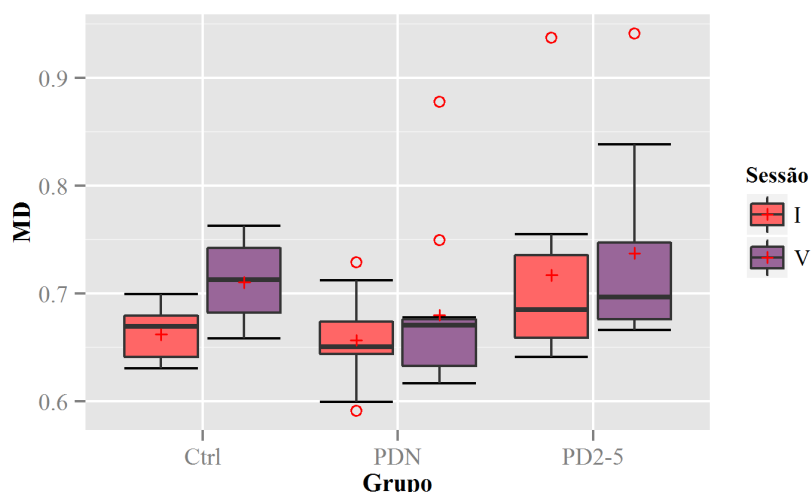


Figura 7.11: Distribuição dos valores de MD por sessão e por grupo, ao nível do NL1 ($p_{MD: NL1, Ctrl} = 0.005$, $p_{MD: NL1, PDN} = 0.465$ e $p_{MD: NL1, PD2-5} = 0.359$).

Tabela 7.9: Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) entre sessões (I: RM 1a; V: RM 1ano), com distinção de grupos (Ctrl: Controlos; PDN: PDdeNovo; PD2-5: PD2-5anos). Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores p (p) resultantes do teste T de Wilcoxon.

	Região	Grupo	Mediana (<i>Range</i>)		p
			I	V	
FA	SNméd	Ctrl	0.56 (0.14)	0.52 (0.14)	0.275
		PDN	0.52 (0.16)	0.54 (0.08)	0.067
		PD2-5	0.50 (0.21)	0.54 (0.19)	0.301
	NC1méd	Ctrl	0.20 (0.09)	0.20 (0.06)	0.557
		PDN	0.19 (0.10)	0.20 (0.09)	0.831
		PD2-5	0.21 (0.08)	0.21 (0.08)	0.910
	NL1méd	Ctrl	0.24 (0.15)	0.23 (0.13)	1.000
		PDN	0.22 (0.11)	0.22 (0.10)	0.966
		PD2-5	0.21 (0.10)	0.23 (0.08)	0.496
MD	SNméd	Ctrl	0.79 (0.11)	0.77 (0.16)	0.846
		PDN	0.79 (0.14)	0.81 (0.21)	0.278
		PD2-5	0.81 (0.09)	0.83 (0.13)	0.301
	NC1méd	Ctrl	0.71 (0.10)	0.70 (0.10)	0.084
		PDN	0.70 (0.12)	0.71 (0.37)	0.365
		PD2-5	0.72 (0.23)	0.73 (0.22)	1.000
	NL1méd	Ctrl	0.67 (0.07)	0.71 (0.11)	0.005**
		PDN	0.65 (0.14)	0.67 (0.26)	0.465
		PD2-5	0.69 (0.30)	0.70 (0.28)	0.359



Discussão de Resultados

A técnica DTI permite quantificar o grau de direccionalidade do movimento de difusão das moléculas de água a partir da FA e a mobilidade global das moléculas a partir da MD e do ADC. Esta técnica de IRM é tipicamente usada na avaliação da integridade e orientação dos feixes de SB *in vivo*, através da medição da difusão de moléculas de água. A degeneração das estruturas cerebrais leva a um aumento da mobilidade das moléculas de água, o que resulta numa diminuição da FA e num aumento da MD [14, 16, 87, 88].

Atualmente, têm sido realizados vários estudos em reportam que os pacientes com PD e ET, quando comparados com controlos saudáveis, apresentam uma diminuição da FA e um aumento da MD em várias regiões encefálicas [46, 89].

8.1 E1/E2: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com e sem distinção de hemisférios e nas sub-regiões da SN

Da análise dos resultados apresentados no capítulo anterior, da comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre grupos, com e sem distinção de hemisférios, apenas foram observadas diferenças significativas ao nível das seguintes regiões: NL2méd, PCSméd, NL1dto, NL2esq, PCSdto, PCMdto, NDesq e NDdto. Sendo que, as diferenças encontradas entre grupos ao nível destas regiões, envolviam o parâmetro de difusão MD, com exceção do PCMdto que envolvia o parâmetro de difusão FA.

Observou-se que existiam diferenças significativas entre os grupos ET e Controlos, ao nível das medições de MD realizadas no NL2méd, no NL2esq e no NDdto. Sendo que, nestas regiões o grupo ET apresentava valores de MD superiores aos do grupo Controlos.

Verificou-se ainda, que existiam diferenças significativas entre os grupos PDdeNovo e

Controlos, ao nível das medições de MD realizadas no PCSméd e no PCSdto. Sendo que, nestas regiões o grupo PDdeNovo apresentava valores de MD superiores aos do grupo Controlos.

E por fim, foram observadas diferenças significativas entre os grupos PDdeNovo e ET, ao nível das medições de FA realizadas no PCMdto e ao nível das medições de MD realizadas no NDesq. Sendo que, no PCMdto verificou-se que o grupo PDdeNovo apresentava valores de FA superiores aos do grupo ET, enquanto no NDesq, o grupo PDdeNovo apresentava valores de MD inferiores aos do grupo ET.

É importante ter em conta que vários fatores podem influenciar a capacidade de diferenciar controlos saudáveis de pacientes com PD ou ET utilizando a técnica DTI. Esses fatores incluem a intensidade do campo magnético do equipamento de RM (neste estudo utilizou-se um equipamento de 3T, enquanto alguns outros estudos utilizaram equipamentos de 1.5T), a resolução espacial, a relação sinal-ruído, os artefactos de imagem, a dimensão dos *voxels*, o número de direções em que são aplicados os gradientes de difusão, a metodologia adotada na análise das regiões (análise de ROIs ou análise baseada no *voxel*, VBA¹) e o posicionamento das ROIs [16, 84, 90].

Outros fatores como a dimensão da amostra populacional (este estudo assim como na maioria dos estudos encontrados, considerou amostras populacionais reduzidas), o grau de severidade da doença e o histórico clínico e familiar dos pacientes (principalmente no caso dos pacientes com ET), também podem estar na origem de algumas das incoerências entre estudos [15, 16, 90].

8.1.1 Núcleo Lenticular

No NL1dto e no NL2esq foram observadas diferenças significativas ao nível das medições de MD. No NL1dto observou-se que o grupo PD2-5anos apresentava valores de MD superiores aos do grupo Controlos e no NL2esq observou-se que o grupo ET também apresentava valores de MD superiores aos do grupo Controlos.

É de recordar que no presente estudo, os dois métodos de marcação de ROIs utilizados no NL foram indicados pelo neurorradiologista e não foram encontrados outros estudos que tenham utilizado o mesmo método de marcação de ROIs e que tenham envolvido a comparação entre controlos e pacientes com PD ou ET.

Pesquisando na literatura, foi encontrado um único estudo semelhante a este em que não foram observadas diferenças significativas nas medições de FA e de ADC no NL de pacientes com ET face a controlos saudáveis [91]. No referido estudo, apesar de também terem utilizado a técnica DTI, o tensor de difusão apenas foi medido ao longo de 15 direções, enquanto no presente estudo foi medido ao longo de 32 direções, o que aumentou a sensibilidade para discriminar mudanças estruturais mais subtis.

¹Do inglês, *Voxel-based Analysis*

8.1.2 Núcleo Dentado

Neste estudo, quanto à medição dos parâmetros de difusão no ND, apenas para as medições de MD foram observadas diferenças significativas entre o grupo ET e os grupos Controlos e PDdeNovo. Sendo que, no NDesq o grupo ET apresentava valores de MD superiores aos do grupo PDdeNovo e no NDdto o grupo ET apresentava valores de MD superiores aos do grupo Controlos.

O ND tem sido referenciado na literatura como uma estrutura de interesse no ET, uma vez que esta região do cerebelo faz parte do triângulo de Guillain-Mollaret (também designado via dentado-rubro-olivar, que envolve a ligação do núcleo rubro, núcleo olivar inferior e cerebelo) e vários estudos *post-mortem* indicam que no ET este triângulo sofre alterações, devido à perda das células de Purkinje e ao aumento da quantidade de torpedos axonais [2, 46].

G. Nicoletti et al. [88] num estudo envolvendo a medição dos valores de FA e de MD no ND de controlos saudáveis, pacientes com ET familiar (FET²) e pacientes com PD, observaram que o grupo FET apresentava valores de FA inferiores aos dos grupos controlos e PD (FET < PD < controlos). No entanto, no referido estudo não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao nível dos valores de MD.

À semelhança dos resultados obtidos no presente estudo, G. Nicoletti et al. [88] também não observaram diferenças significativas entre os grupos controlos e PD, quanto às medições de FA e de MD no ND.

8.1.3 Pedúnculos Cerebelosos Médio e Superior

No PCSdto, foram observadas diferenças significativas ao nível das medições de MD, entre os grupos PDdeNovo e Controlos. Sendo que, nesta região o grupo Controlos apresentava valores de MD superiores aos do grupo PDdeNovo.

No estudo de J. Prodoehl et al. [86], não foram observadas diferenças significativas entre os grupos controlos, PD e ET, ao nível das medições de FA e de MD no PCS. No entanto, no estudo de G. Nicoletti et al. [88] reportaram que os pacientes com FET apresentavam reduzida FA e elevada MD quando comparados com controlos saudáveis e que não eram observadas diferenças significativas nas medições de FA e de MD entre os grupos controlos e PD.

Quanto às medições de FA e de MD no PCM, no presente estudo, apenas foram observadas diferenças significativas entre os grupos PDdeNovo e ET ao nível das medições de FA no PCMdto. Sendo que, nesta região o grupo PDdeNovo apresentava valores de FA superiores aos do grupo ET. Todavia, não foram encontrados estudos anteriores que sustentassem este resultado.

Em três outros estudos, que envolviam a medição dos valores de FA e de MD no PCM de controlos e pacientes com ET, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, no que diz respeito às referidas medições [92, 93, 94].

²Do inglês, *Familial Essential Tremor*

No estudo de J. Prodoehl et al. [86] e de G. Nicoletti et al. [88], não foram observadas diferenças significativas nas medições de FA e de MD realizadas no PCM, entre os grupos controlos, ET e PD.

8.1.4 *Substantia Nigra*

No presente estudo, quanto à medição dos parâmetros de difusão na SN não foram observadas diferenças significativas entre os quatro grupos, considerando a SN como um todo, com distinção de hemisférios ou com distinção de sub-regiões.

Neste estudo utilizou-se o método de marcação de ROIs, descrito por D.E. Vaillancourt et al. [84], tendo sido reportado nesse estudo que os pacientes com PD em fase inicial da doença, apresentavam reduzida FA quando comparados com controlos saudáveis e que a diferença entre os dois grupos era maior na região caudal do que na região rostral. Apesar de neste estudo não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas quanto às medições de FA na SN, tal como no estudo de D.E. Vaillancourt et al., verificou-se que os pacientes com PD apresentam reduzida FA quando comparados com controlos e que a diferença entre estes dois grupos também era maior na região caudal quando comparada com as regiões medial e rostral.

A SN têm sido referenciada na literatura como uma região de interesse na PD, dado que esta patologia está associada à perda de neurónios dopaminérgicos na SNc do mesencéfalo. Sendo que, alguns estudos *post-mortem* reportaram que esta perda é mais significativa nos segmentos ventrolateral e caudal da SNc [84].

Quanto às medições de FA e de MD na SN, existem ainda algumas inconsistências entre estudos. Alguns estudos reportaram reduzida FA [15, 87, 95, 96] e elevada MD [97, 98], enquanto outros reportaram não terem detetado diferenças nos valores de FA e de MD medidos na SN de pacientes com PD quando comparados com controlos saudáveis [14, 17, 99, 100, 101].

Quanto às medições de FA e de MD na SN de pacientes com ET, também existem algumas inconsistências entre estudos. No estudo realizado por L. Jia et al. [91] não foram observadas diferenças significativas nas medições de FA e de ADC na SN de pacientes com ET face a controlos saudáveis. No entanto, no estudo de J. Prodoehl et al. [86] em que foi utilizado o mesmo método de marcação de ROIs do que o usado no presente estudo, reportam que a medição dos valores FA na SN permite diferenciar controlos saudáveis de pacientes com PD e ET, e que a medição dos valores de MD nessa região não permite essa diferenciação.

8.1.5 *Núcleo Caudado, Putamen e Globo Pálido*

Neste estudo, quanto às medições de FA e de MD realizadas no NC, PM e GP, não foram observadas diferenças significativas entre controlos saudáveis e pacientes com PD e ET.

Os resultados obtidos para estas três regiões neuroanatômicas, são concordantes com

os obtidos noutros estudos em que reportaram não terem sido observadas diferenças na medição dos valores de FA [15, 95, 96, 101] e de MD [96, 97, 101] em pacientes com PD face a controlos.

Quanto à medição dos parâmetros de difusão nestas três regiões de pacientes com ET e controlos, foi encontrado um estudo em que não observaram diferenças ao nível das medições de ADC nas três regiões [102] e outro estudo em que não observaram diferenças ao nível das medições de FA e de ADC no NC [91].

No estudo de J. Prodoehl et al. [86] em que foi usado o mesmo método de marcação de ROIs, do que o utilizado no presente estudo, observaram que as medições de MD no NC, PM e GP não permitem distinguir controlos saudáveis de pacientes com PD e ET, assim como as medições de FA no GP também não permitem essa distinção. No entanto, de acordo com o referido estudo, as medições de FA no NC permitem distinguir controlos de pacientes com PD e ET, enquanto as medições de FA no PM apenas permitem distinguir controlos de pacientes com PD.

8.1.6 Núcleo Rubro

No presente estudo, quanto às medições de FA e de MD realizadas no NR não foram observadas diferenças significativas entre controlos saudáveis e pacientes com PD e ET.

Ao nível das medições de FA e de MD no NR, foi encontrado um estudo em que não foram observadas diferenças entre os grupos PD e controlos [96] e um outro estudo em que também não foram observadas diferenças entre os grupos ET e controlos [88]. No entanto, no estudo de J. Prodoehl et al. [86] foi observado que a medição dos valores de MD no NR apenas permite distinguir controlos saudáveis de pacientes com PD, enquanto a medição dos valores de FA não permite distinguir controlos de pacientes com PD ou ET.

8.1.7 Cápsula Interna

Quanto à medição dos valores de FA e de MD na CI, foi encontrado um estudo que envolvendo a comparação entre controlos saudáveis e pacientes com ET, sugeria que a MD é elevada nos pacientes com ET face aos controlos, não tendo sido detetadas alterações nas medições de FA entre os dois grupos [92]. Também tendo em conta as medições de FA e de MD na CI, mas envolvendo a comparação entre controlos e pacientes com PD, foi encontrado um estudo no qual observaram que os pacientes com PD apresentavam valores de FA inferiores aos dos controlos e não detetaram alterações nas medições de MD [87].

Os resultados obtidos neste estudo, não estão totalmente de acordo com os resultados reportados nos estudos anteriormente referidos, dado que não foram encontradas diferenças entre o grupo Controlos e os grupos de pacientes com PD e ET, quanto às medições de FA e de MD realizadas na CI.

8.1.8 Substância Branca Cerebelosa

Neste estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os Controlos e os pacientes com PD e ET, quanto às medições de FA e de MD realizadas na SBC. Estes resultados são concordantes com os reportados no estudo de G. Nicoletti et al. [88] em que foram comparados controlos saudáveis e pacientes com FET e PD.

8.2 E3: Estudo da reprodutibilidade

Não foram encontrados estudos anteriores, que com recurso à técnica DTI e à análise de ROIs, tenham analisado a reprodutibilidade das medições de FA e de MD realizadas na SN, no NC1 e no NL1, de controlos saudáveis e de pacientes com PD.

8.2.1 Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, sem distinção de grupos

No presente estudo, foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM, quanto às medições de FA realizadas na SN e às medições de MD realizadas no NL1. Sendo que, na SN foram observadas diferenças significativas entre a RM1a e as outras duas sessões de RM, enquanto no NL1 foram observadas diferenças significativas entre a RM *Inscanner* e a RM 15 dias.

Para as medições de FA realizadas nas três regiões neuroanatômicas em estudo (SN, NC1 e NL1) e para as medições de MD realizadas no NC1, verificou-se uma excelente reprodutibilidade ($ICC \geq 0.75$) entre as três sessões de RM. No entanto, para as medições de MD realizadas na SN e no NL1, apenas verificou-se uma boa reprodutibilidade ($0.4 \leq ICC < 0.75$) entre as sessões.

De acordo com o método de Bland-Altman, para as medições de FA e de MD realizadas nas três regiões neuroanatômicas, observou-se uma boa concordância entre as sessões RM.

8.2.2 Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão entre sessões, com distinção de grupos

Neste estudo, não foram observadas diferenças significativas entre as sessões de RM, para as medições de FA e de MD realizadas nas três regiões neuroanatômicas.

Quanto às medições de FA realizadas nas três regiões neuroanatômicas, em todos os grupos observou-se uma reprodutibilidade excelente. No entanto, para as medições de MD na SN verificou-se uma reprodutibilidade de boa a excelente, no NC verificou-se uma reprodutibilidade excelente exceto para o grupo Controlos em que se verificou uma reprodutibilidade pobre e por fim no NL observou-se uma boa reprodutibilidade.

O facto de não ter sido verificada uma reprodutibilidade tão boa para os valores de MD no NC pode estar relacionado com a dimensão deste. Em alguns exames, verificou-se que nos cortes onde foi realizada a marcação das ROIs, o NC apresentava reduzidas dimensões

e como tal é possível que as ROIs marcadas nesta estrutura possam ter incluindo outras estruturas circundantes ao NC, que tenham influenciado as medições de MD.

8.3 E4: Estudo do Efeito da Terapêutica

No estudo do efeito da terapêutica, não foram observadas diferenças significativas entre as sessões RM 1a e RM 2meses, no que diz respeito às medições de FA e de MD realizadas na SN, no NC1 e no NL1, de pacientes com diagnóstico inicial de PD. Sendo que, a RM 1a foi realizada na altura do diagnóstico e a RM 2meses foi realizada 2 meses após os pacientes terem iniciado a medicação anti-parkinsoniana.

Os resultados obtidos neste estudo, permitem formular as seguintes suposições: a medicação anti-parkinsoniana não influencia significativamente os parâmetros de difusão medidos nas três regiões neuroanatômicas em estudo, num tão curto espaço de tempo; com a técnica de DTI e a análise de ROIs, poderá não ser possível identificar o efeito da medicação; a medicação poderá não ter influência nos processos degenerativos das regiões neuroanatômicas em estudo. No entanto, não foram encontrados outros estudos, que tenham investigado esta questão e que envolvessem a medição dos valores de FA e de MD nas três regiões neuroanatômicas estudadas, de controlos saudáveis e de pacientes com PD.

8.4 E5: Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão

No estudo da evolução temporal dos parâmetros de difusão, quanto aos valores de FA medidos nas três regiões neuroanatômicas (SN, NC1, NL1), para nenhum dos grupos foram observadas diferenças significativas entre as sessões RM1a e RM 1ano.

No entanto, quanto aos valores de MD medidos nas três regiões neuroanatômicas, apenas para o grupo Controlos foram observadas diferenças significativas entre as sessões RM 1a e RM 1ano, ao nível do NL1. Neste grupo, verificou-se que os valores de MD aumentaram no espaço de um ano.

Para o grupo Controlos, não seria expectável observar-se qualquer variação dos valores de MD. As alterações verificadas podem estar relacionadas com a presença de artefactos de imagem e com o posicionamento das ROIs. Quanto aos artefactos, verificou-se que na RM 1ano de dois Controlos existiam artefactos de imagem nos cortes onde as ROIs tiveram que ser posicionadas. Quanto ao posicionamento das ROIs, tentou-se que estas ficassem posicionadas na periferia do globo pálido, fora das regiões mais hipointensas deste e que incluíssem mais putamen. No entanto, em duas RMs 1a observou-se a presença de enfarto lacunar ou de ectasia de espaços perivascular no local onde deveriam ser posicionadas as ROIs, o que fez com que estas fossem posicionadas mais afastadas do GP incluindo quase na sua totalidade PM.

Quanto à medição dos valores de MD na SN e no NC [96] e à medição dos valores de FA na SN [96, 103], foram encontrados estudos em que reportaram não terem observado

uma correlação entre essas medições e o grau de severidade da doença. No entanto, também foram encontrados dois estudos que sugeriram que a diminuição dos valores de FA na SN, poderá estar relacionada com o grau de severidade da doença [17, 87].

Não foram encontrados estudos anteriores, relacionados com a evolução temporal dos parâmetros de difusão (FA e MD) medidos no NL1.

9

Conclusões

9.1 Sumário da tese e objetivos atingidos

Com recurso à técnica DTI e à análise de ROIs, realizou-se a medição dos parâmetros de difusão (FA e MD) em onze regiões neuroanatômicas, de quatro grupos de sujeitos: controlos saudáveis (grupo Controlos), pacientes com PD em fase mais avançada da doença (grupo PD2-5anos) e pacientes com diagnóstico inicial de PD (grupo PDdeNovo) e ET (grupo ET).

Neste estudo, foram consideradas quatro fases, nas quais pretendia-se:

- Primeira fase, avaliar se as medições de FA e de MD realizadas em onze regiões neuroanatômicas (SN, NC, NL, PM, GP, CI, NR, PCS, PCM, ND e SBC), constituíam bons métodos de diagnóstico precoce e diferencial para a PD e o ET.
- Segunda fase, analisar a reprodutibilidade das medições de FA e de MD realizadas em três regiões neuroanatômicas (SN, NC e NL) de controlos saudáveis e de pacientes com PD;
- Terceira fase, observar se as medições de FA e de MD realizadas em três regiões neuroanatômicas (SN, NC e NL) de pacientes com PD em fase inicial da doença, alteravam-se com o início da medicação anti-parkinsoniana;
- Quarta fase, avaliar se os valores de FA e de MD medidos em três regiões neuroanatômicas (SN, NC e NL) de controlos saudáveis e pacientes com PD, alteravam-se com a evolução da doença, no espaço de um ano.

Na primeira fase, apesar de terem sido estudadas onze regiões neuroanatômicas, apenas em cinco destas foram observadas diferenças significativas nas medições de FA e MD, entre os grupos. Como tal, nesta fase foi possível formular as seguintes conclusões:

- A medição dos valores de MD no NL e no ND, permite distinguir controlos saudáveis de pacientes com diagnóstico inicial de ET e de pacientes com PD em fase mais avançada da doença. Sendo que, tanto ao nível do NL quanto ao nível do ND, os grupos de doentes apresentam valores de MD superiores aos do grupo Controlos.
- A medição da FA no PCM e da MD no ND, permite distinguir pacientes com PD de pacientes com ET, em fase inicial destas patologias. Sendo que, no PCM os pacientes com ET apresentam valores de FA inferiores aos dos pacientes com PD, enquanto no ND os pacientes com ET apresentam valores de MD superiores aos dos pacientes com PD.

A segunda fase deste estudo, permitiu verificar que de modo geral, as medições de FA e de MD realizadas nas três regiões neuroanatômicas estudadas (SN, NC e NL), apresentam uma boa reprodutibilidade.

Na terceira fase, para o grupo PDdeNovo não foram observadas diferenças significativas nos valores de FA e de MD, após o início da medicação anti-parkinsoniana.

A quarta fase deste estudo, permitiu observar que nos pacientes com PD, as medições de FA e de MD realizadas nas três regiões neuroanatômicas estudadas (SN, NC e NL), não sofrem alterações significativas, no espaço de um ano.

A nível global, considera-se que a DTI constitui uma técnica promissora, que poderá vir a ser aplicada ao meio clínico, de modo a possibilitar o diagnóstico e a monitorização da evolução de doenças como a PD e o ET.

Considera-se ainda, que a medição dos valores de MD ao nível do NL e do ND poderão vir a constituir bons biomarcadores para o ET em fase inicial da doença e que a medição dos valores de MD no NL poderá vir a constituir um bom biomarcador para a PD em fase mais avançada da doença.

9.2 Limitações e Trabalho Futuro

A principal limitação deste estudo foi o tamanho da amostra populacional. Seria desejável a realização de outro estudo com um maior número de indivíduos, para confirmar-se os resultados obtidos e permitir a identificação de biomarcadores de diagnóstico precoce para a PD e o ET.

Como trabalho futuro seria interessante:

- Aumentar o tamanho da amostra populacional, de modo a confirmar-se os resultados obtidos;
- Estudar outras regiões neuroanatômicas de interesse para a PD e o ET;
- Aplicar o estudo da reprodutibilidade e da evolução temporal a pacientes com ET e às outras regiões neuroanatômicas estudadas;
- Realizar a comparação dos resultados obtidos por dois observadores, de modo a reduzir a variabilidade entre observadores quanto ao posicionamento das ROIs.

Bibliografia

- [1] E. M. Steidl e J. R. Ziegler. "Doença de Parkinson: Revisão Bibliográfica". Em: *Ciências da Saúde* 8.1 (2007), pp. 115–29.
- [2] A. V. D. Albuquerque. "Tremor Essencia". Em: *Revista Neurociências* 18.3 (2010), pp. 401–405.
- [3] K. Kamagata, H. Tomiyama, Y. Motoi, M. Kano, O. Abe, K. Ito, K. Shimoji, M. Suzuki, M. Hori, A. Nakanishi, R. Kuwatsuru, K. Sasai, S. Aoki e N. Hattori. "Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: Comparison with conventional diffusion tensor imaging". Em: *Magnetic resonance imaging* 31.9 (nov. de 2013), pp. 1501–6.
- [4] M. G. Correia, A. O. Paixão, A. V. Jesus, F. S. Silva, G. M. Messias, T. L. Nunes, T. L. G. Nunes, T. B. Santos e M. Z. Gomes. "Doença de Parkinson: Uma desordem neurodegenerativa". Em: *Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde* 1.6 (1980), pp. 57–65.
- [5] K. A. Jellinger. "Parkinson's Disease". Em: *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Ed. por D. W. Dickson e R. O. Weller. 2ª ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, set. de 2011, pp. 194–223.
- [6] E. D. Louis. "Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders?" Em: *Archives of neurology* 66.10 (out. de 2009), pp. 1202–8.
- [7] H. A. G. Teivei. "Tremores". Em: *Revista Brasileira de Medicina* 68.1 (2011), pp. 288–293.
- [8] J. Massano. "Doença de Parkinson actualização clínica". Em: *Acta Médica Portuguesa - Revista Científica da Ordem dos Médicos* 24.4 (2011), pp. 827–34.
- [9] F. Goulart e L. X. Pereira. "Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia". Em: *Fisioterapia e Pesquisa* 11.1 (2006), pp. 49–56.

- [10] R. Elble, C. Comella, S. Fahn, M. Hallett, J. Jankovic, J. L. Juncos, P. Lewitt, K. Lyons, W. Ondo, R. Pahwa, K. Sethi, N. Stover, D. Tarsy, C. Testa, R. Tintner, R. Watts e T. Zesiewicz. "Reliability of a new scale for essential tremor". Em: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 27.12 (out. de 2012), pp. 1567–9.
- [11] D. J. Brooks. "Imaging approaches to Parkinson disease". Em: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 51.4 (abr. de 2010), pp. 596–609.
- [12] L. Vedolin, E. Marchiori e C. Rieder. "Avaliação da doença de Parkinson pela ressonância magnética". Em: *Radiologia Brasileira* 37.2 (2004), pp. 83–90.
- [13] S. Lehéricy, M. A. Sharman, C. L. Santos, R. Paquin e C. Gallea. "Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease". Em: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27.7 (jun. de 2012), pp. 822–30.
- [14] R. A. Menke, J. Scholz, K. L. Miller, S. Deoni, S. Jbabdi, P. M. Matthews e M. Zarei. "MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study". Em: *NeuroImage* 47.2 (ago. de 2009), pp. 435–41.
- [15] L.-L. Chan, H. Rumpel, K. Yap, E. Lee, H.-V. Loo, G.-L. Ho, S. Fook-Chong, Y. Yuen e E.-K. Tan. "Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease". Em: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78.12 (dez. de 2007), pp. 1383–6.
- [16] C. J. Cochrane e K. P. Ebmeier. "Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis". Em: *Neurology* 80.9 (fev. de 2013), pp. 857–64.
- [17] B. D. Prakash, Y.-Y. Sitoh, L. C. S. Tan e W. L. Au. "Asymmetrical diffusion tensor imaging indices of the rostral substantia nigra in Parkinson's disease". Em: *Parkinsonism & related disorders* 18.9 (nov. de 2012), pp. 1029–33.
- [18] S. Mori e J. Zhang. "Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research". Em: *Neuron* 51.5 (set. de 2006), pp. 527–39.
- [19] E. H. Figueiredo, A. F. Borgonovi e T. M. Doring. "Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging". Em: *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 19.1 (fev. de 2011), pp. 1–22.
- [20] S. Sotiropoulos e J. Andersson. *Diffusion MRI Processing and Analysis [Em linha]*. [Consult. 5 Mar. 2014]. Disponível em URL: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/lectures/fdt1.pdf>.
- [21] M. F. Secca. *Imagiologia - Aulas 14 e 15: Advanced Techniques - Diffusion*. FCT-UNL, Monte da Caparica, 2013.
- [22] J. H. Gillard, A. D. Waldman e P. B. Barker, eds. *Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion and Spectroscopy*. 1ª ed. New York: Cambridge University Press, 2005, pp. 54–98.

- [23] A. A. Mazzola. "Ressonância Magnética: Princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional". Em: *Revista Brasileira de Física Médica* 3.1 (2009), pp. 117–29.
- [24] Y. Zhou, G. B. Tefera e P. A. Narayana. "Diffusion Imaging - Basic Principles". Em: *Magnetic Resonance Imaging of Neurological Diseases in Tropics*. Ed. por R. K. Gupta e S Kumar. 1ª ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014. Cap. 6, pp. 58–79.
- [25] A. I. Nóbrega. *Técnicas em Ressonância Magnética Nuclear*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006, pp. 1–15.
- [26] D. Hoa. *Echo planar (EPI) [Em linha]*. [Consult. 5 Mar. 2014]. Disponível em URL: <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/MRI-Sequences/echo-planar-imaging>.
- [27] D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves e M. R. Prince. *MRI From Picture to Proton*. 2ª ed. New York: Cambridge University Press, 2006, pp. 329–35.
- [28] National Institutes of Health. *NIH Blueprint for Neuroscience Research: the Human Connectome Project [Em linha]*. [Consult. 5 Mar. 2014]. Disponível em URL: <https://www.humanconnectome.org/about/project/MR-hardware.html>.
- [29] A. F. Constantino, V. Lacerda, R. B. Santos, S. J. Greco, R. C. Silva, A. C. Neto, L. L. Barbosa, E. V. Castro e J. C. Freitas. "Análise do teor e da qualidade dos lipídeos presentes em sementes de oleaginosas por RMN de baixo campo". Em: *Química Nova On-Line* 37.1 (2014), pp. 10–7.
- [30] M. Cercignani e M. A. Horsfield. "The physical basis of diffusion-weighted MRI". Em: *Journal of the neurological sciences* 186.1 (mai. de 2001), pp. 11–4.
- [31] D. Le Bihan, J. F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko e H. Chabriat. "Diffusion tensor imaging: concepts and applications". Em: *Journal of magnetic resonance imaging* 13.4 (abr. de 2001), pp. 534–46.
- [32] H. Johansen-Berg e T. E. J. Behrens, eds. *Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. 1ª ed. London: Academic Press, 2009, pp. 3–49.
- [33] E. Engelhardt e D. M. Moreira. "A substância branca cerebral. Dissecção virtual dos principais feixes: tractografia". Em: *Revista Brasileira de Neurologia* 44.1 (2008), pp. 19–34.
- [34] E. S. Ribas e M. J. Teixeira. "Tractografia: Definição e aplicação na ressecção de tumores cerebrais". Em: *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia* 30.1 (2011), pp. 30–3.
- [35] V. Borges e H. B. Ferraz. "Tremores". Em: *Revista Neurociências* 14.1 (2006), pp. 43–47.
- [36] S. Camargos, M. Costa, I. Filog e F. Cardoso. *Manual para o diagnóstico dos distúrbios de movimento*. 1ª ed. São Paulo: Omnifarma, 2012, pp. 35–71.
- [37] M. L. F. Chaves, A. Finkelsztejn e M. A. Stefani. *Rotinas em neurologia e neurocirurgia*. Porto Alegre: Artemed, 2008, pp. 245–253.

- [38] S. Campenhausen, B. Bornschein, R. Wick, K. Botzel, C. Sampaio, W. Poewe, W. Oertel, U. Siebert, K. Berger e R. Dodel. "Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe". Em: *European Neuropsychopharmacology* 15.1 (2005), pp. 473–90.
- [39] M. G. Baker e L. Graham. "The journey: Parkinson's disease". Em: *BMJ* 329.7466 (set. de 2004), pp. 611–614.
- [40] C. F. M. Souza, H. C. P. Almeida, J. Batista, P. H. Costa, Y. S. S. Silveira e J. C. L. Bezerra. "A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura". Em: *Revista Neurociências* 19.4 (2011), pp. 718–723.
- [41] E. R. Barbosa e F. A. Sallem. "Doença de Parkinson - Diagnóstico". Em: *Revista Neurociências* 13.3 (2005), pp. 158–165.
- [42] European Brain Council. *Parkinson's disease fact sheet [Em linha]*. [Consult. 5 Mar. 2014]. Disponível em URL: <http://www.europeanbraincouncil.org/pdfs/Documents/Parkinson%27s%20fact%20sheet%20July%202011.pdf>.
- [43] M. Coelho e J. Ferreira. "Estimular para melhorar". Em: *Parkinson: Revista da associação portuguesa de doentes de Parkinson* 31 (2013), p. 18.
- [44] M. A. A. Leite. "Tremor Essencial". Em: *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ* 9.1 (2010), pp. 20–27.
- [45] F. B. Nahab e N. Hattori, eds. *Neuroimaging of Movement Disorders*. New York: Springer Science & Business Media, 2013.
- [46] L. Passamonti, A. Cerasa e A. Quattrone. "Neuroimaging of essential tremor: what is the evidence for cerebellar involvement?" Em: *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)* 2.5 (jan. de 2012), pp. 797–8.
- [47] A. Herekar, J. Jankovic e K. Lyons. "ET vs Parkinson's disease: How do they differ?" Em: *Tremor Talk - International Essential Tremor Foundation* 9 (2012), pp. 8–9.
- [48] R. R. Seeley, T. D. Stephens e P. Tate. *Anatomia & Fisiologia*. 6ª ed. Loures: Lusodidacta, 2005, pp. 374–473.
- [49] J. A. E. Pina. *Anatomia Humana da Relação*. 4ª ed. Lisboa: Lidel, 2009.
- [50] L. Laurie-Ekman. *Neurociência: fundamentos para reabilitação*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, pp. 213–215.
- [51] A. M. Gilroy, B. R. MacPherson e L. M. Ross. *Atlas de Anatomia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, pp. 628–630.
- [52] A. Albanese e J. Jankovic, eds. *Hyperkinetic Movement Disorders*. 1ª ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, abr. de 2012.
- [53] D. Bassitt e M. Neto. *Discinesia Tardia*. 1ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltd, 1999, pp. 37–46.

- [54] J. G. Dangelo e C. A. Fattini. *Anatomia Humana Básica*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002, pp. 52–65.
- [55] L. T. Gobbi, F. P. Faria, C. R. Silveira e M. J. Caetano. “Núcleos da base e controle locomotor: Aspectos neurofisiológicos e evidências experimentais”. Em: *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte* 20.5 (2006), pp. 97–101.
- [56] S. M. Callegari-jacques. *Bioestatística: Princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- [57] P. J. Ogliari e D. F. Andrade. “Estatística básica para as ciências agrônômicas e biológicas”. Santa Catarina, 2005.
- [58] D. P. Doane e L. L. Seward. *Estatística Aplicada à Administração e à Economia*. Porto Alegre: McGraw Hill Brasil, 2008.
- [59] M. L. Morgado. “Métodos numéricos e estatísticos parte II - Métodos estatísticos: Testes de hipóteses”. Vila Real, 2009.
- [60] A. Ghasemi e S. Zahediasl. “Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians”. Em: *International journal of endocrinology and metabolism* 10.2 (jan. de 2012), pp. 486–489.
- [61] C. Lourenço. “ESTATÍSTICA II. Testes Não-Paramétricos”. Lisboa, 2004.
- [62] P. R. B. Guimarães. *Métodos quantitativos estatísticos*. 1ª ed. Curitiba: IESDE Brasil S.A, 2008.
- [63] E. Esteves e C. Sousa. “Análise Dados e Planeamento Experimental: Testes da qualidade de ajustamento”. Faro, 2007.
- [64] F. N. Mattar. *Pesquisa de Marketing - Edição Compacta*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- [65] A. Field. *Descobrendo a estatística usando o SPSS*. 2ª ed. Porto Alegre: Artemed, 2009.
- [66] S. Vieira. *Bioestatística, tópicos avançados*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- [67] A. M. Ferreira. “Textos de Apoio às Aulas de Métodos estatísticos e delineamento experimental: Testes Não-Paramétricos”. Castelo Branco, 2006.
- [68] H. P. C. Artese, M. d. S. Rabelo, A. M. Foz, A. C. R. T. Horliana, G. A. Romito e C. M. Pannuti. “Como estabelecer confiabilidade e evitar erros de mensuração nas pesquisas clínicas periodontais?” Em: *Brazilian Society of Periodontology* 22.3 (2012), pp. 36–40.
- [69] L. B. Luquetti e J. Laguardia. “Confiabilidade dos dados de atendimento odontológico do Sistema de Gerenciamento de Unidade Ambulatorial Básica (Sigab) em Unidade Básica de Saúde do Município do Rio de Janeiro”. Em: *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 18.3 (2009), pp. 255–264.

- [70] D. A. S. Matos. "Estratégias de Verificação da Confiabilidade e Concordância Entre Juízes: aplicações na área educacional". Em: *VII Reunião da ABAVE – Avaliação e currículo: um diálogo necessário*. 2013, pp. 255–264.
- [71] J. L. Fleiss. *Statistical methods for rates and proportions*. 2ª ed. New York: John Wiley e Sons, 1981.
- [72] P. E. Shrout e J. L. Fleiss. "Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability". Em: *Psychological bulletin* 86.2 (mar. de 1979), pp. 420–428.
- [73] M. J. Müller, M Mazanek, C Weibrich, P. R. Dellani, P Stoeter e A Fellgiebel. "Distribution characteristics, reproducibility, and precision of region of interest-based hippocampal diffusion tensor imaging measures". Em: *AJNR. American journal of neuroradiology* 27.2 (fev. de 2006), pp. 440–446.
- [74] M. F. Minicucci, P. S. Azevedo, D. R. Duarte, B. B. Matsubara, L. S. Matsubara, A. O. Campana, S. A. R. Paiva e L. A. M. Zornoff. "Comparação de Diferentes Métodos para Medida do Tamanho do Infarto Experimental Crônico em Ratos". Em: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 89.2 (2007), pp. 93–98.
- [75] V. N. Hirakata e S. A. Comey. "Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman". Em: *Revista HCPA* 29.3 (2009), pp. 261–268.
- [76] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L Kilford e A. J. Lees. "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases". Em: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55.3 (mar. de 1992), pp. 181–4.
- [77] G. Deuschl, P. Bain e M. Brin. "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee". Em: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 13.3 (jan. de 1998), pp. 2–23.
- [78] FMRIB Software Library. *FSL and FreeSurfer Course [Em linha]*. [Consult. 5 Mar. 2014]. Disponível em URL: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/>.
- [79] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich e S. M. Smith. "FSL". Em: *NeuroImage* 62.2 (ago. de 2012), pp. 782–90.
- [80] C. Rorden's. *MRICron. dcm2nii DICOM to NIfTI conversion [Em linha]*. [Consult. 5 Mar. 2014]. Disponível em URL: <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/mricron/dcm2nii.html>.
- [81] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews e T. E. J. Behrens. "Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data". Em: *NeuroImage* 31.4 (jul. de 2006), pp. 1487–1505.
- [82] S. M. Smith. "Fast robust automated brain extraction". Em: *Human brain mapping* 17.3 (nov. de 2002), pp. 143–155.

- [83] T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. G. Nunes, S. Clare, P. M. Matthews, J. M. Brady e S. M. Smith. "Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging". Em: *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 50.5 (nov. de 2003), pp. 1077–1088.
- [84] D. E. Vaillancourt, M. B. Spraker, J. Prodoehl, I. Abraham, D. M. Corcos, X. J. Zhou, C. L. Comella e D. M. Little. "High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease". Em: *Neurology* 72.16 (abr. de 2009), pp. 1378–84.
- [85] D. E. Vaillancourt. "Diffusion Tensor Imaging: Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism". Em: *Biomedical Technology Research Center 2011 Workshop*. San Francisco, CA: Biomedical Technology Research Center, 2011.
- [86] J. Prodoehl, H. Li, P. J. Planetta, C. G. Goetz, K. M. Shannon, R. Tangonan, C. L. Comella, T. Simuni, X. J. Zhou, S. Leurgans, D. M. Corcos e D. E. Vaillancourt. "Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, atypical parkinsonism, and essential tremor". Em: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28.13 (nov. de 2013), pp. 1816–1822.
- [87] W. Zhan, G. A. Kang, G. A. Glass, Y. Zhang, C. Shirley, R. Millin, K. L. Possin, M. Nezamzadeh, M. W. Weiner, W. J. Marks e N. Schuff. "Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging". Em: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27.1 (jan. de 2012), pp. 90–7.
- [88] G. Nicoletti, D. Manners, F. Novellino, F. Condino, E. Malucelli, B. Barbiroli, C. Tonon, G. Arabia, M. Salsone, L. Giofre, C. Testa, P. Lanza, R. Lodi e A. Quattrone. "Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor". Em: *Neurology* 74.12 (mar. de 2010), pp. 988–94.
- [89] D. H. Shin, B. S. Han, H. S. Kim e P. H. Lee. "Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor". Em: *AJNR. American journal of neuroradiology* 29.1 (jan. de 2008), pp. 151–3.
- [90] R. Klaming e J. Annese. "Functional anatomy of essential tremor: lessons from neuroimaging". Em: *AJNR. American journal of neuroradiology* 35.8 (ago. de 2014), pp. 1450–7.
- [91] L. Jia, S. Jia-Lin, D. Qin, L. Qing e Z. Yan. "A diffusion tensor imaging study in essential tremor". Em: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 21.4 (out. de 2011), pp. 370–4.
- [92] J. Saini, B. S. Bagepally, M. D. Bhatt, V. Chandran, R. D. Bharath, C. Prasad, R. Yadav e P. K. Pal. "Diffusion tensor imaging: tract based spatial statistics study in essential tremor". Em: *Parkinsonism & related disorders* 18.5 (jun. de 2012), pp. 477–82.

- [93] A. W. G. Buijink, M. W. A. Caan, M. F. Contarino, P. R. Schuurman, P. van den Munckhof, R. M. A. de Bie, S. D. Olabarriaga, J. D. Speelman e A.-F. van Rootselaar. "Structural changes in cerebellar outflow tracts after thalamotomy in essential tremor". Em: *Parkinsonism & related disorders* 20.5 (mai. de 2014), pp. 554–7.
- [94] J. C. Klein, B. Lorenz, J.-S. Kang, S. Baudrexel, C. Seifried, S. van de Loo, H. Steinmetz, R. Deichmann e R. Hilker. "Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor". Em: *Human brain mapping* 32.6 (jun. de 2011), pp. 896–904.
- [95] K. Yoshikawa, Y. Nakata, K. Yamada e M. Nakagawa. "Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI". Em: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75.3 (mar. de 2004), pp. 481–4.
- [96] P. Péran, A. Cherubini, F. Assogna, F. Piras, C. Quattrocchi, A. Peppe, P. Celsis, O. Rascol, J.-F. Démonet, A. Stefani, M. Pierantozzi, F. E. Pontieri, C. Caltagirone, G. Spalletta e U. Sabatini. "Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature". Em: *Brain : a journal of neurology* 133.11 (nov. de 2010), pp. 3423–33.
- [97] G. Gattellaro, L. Minati, M. Grisoli, C. Mariani, F. Carella, M. Osio, E. Ciceri, A. Albanese e M. G. Bruzzone. "White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study". Em: *AJNR. American journal of neuroradiology* 30.6 (jun. de 2009), pp. 1222–6.
- [98] S. T. Schwarz, M. Abaei, V. Gontu, P. S. Morgan, N. Bajaj e D. P. Auer. "Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: A region-of-interest and voxel-based study at 3 T and systematic review with meta-analysis". Em: *NeuroImage. Clinical* 3 (jan. de 2013), pp. 481–8.
- [99] C. R. V. Blain, G. J. Barker, J. M. Jarosz, N. A. Coyle, S Landau, R. G. Brown, K. R. Chaudhuri, A Simmons, D. K. Jones, S. C. R. Williams e P. N. Leigh. "Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI". Em: *Neurology* 67.12 (dez. de 2006), pp. 2199–205.
- [100] R. A. Menke, S. Jbabdi, K. L. Miller, P. M. Matthews e M. Zarei. "Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease". Em: *NeuroImage* 52.4 (out. de 2010), pp. 1175–80.
- [101] N. K. Focke, G. Helms, P. M. Pantel, S. Scheewe, M. Knauth, C. G. Bachmann, J. Ebentheuer, P. Dechent, W. Paulus e C. Trenkwalder. "Differentiation of typical and atypical Parkinson syndromes by quantitative MR imaging". Em: *AJNR. American journal of neuroradiology* 32.11 (dez. de 2011), pp. 2087–92.
- [102] P. Martinelli, G. Rizzo, D. Manners, C. Tonon, F. Pizza, C. Testa, C. Scaglione, B. Barbiroli e R. Lodi. "Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor". Em: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22.8 (jun. de 2007), pp. 1182–5.

- [103] G. Du, M. M. Lewis, S. Sen, J. Wang, M. L. Shaffer, M. Styner, Q. X. Yang e X. Huang. "Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease". Em: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27.13 (nov. de 2012), pp. 1636–43.



Apêndice A

Encontra-se neste Apêndice, a indicação das sessões de RM realizadas por todos os sujeitos considerados neste estudo.

Tabela A.1: Sessões de RM realizadas por cada sujeito do grupo Controlos.

ID	Sessões de RM			
	I	II	III	V
S01	✓	✓	✓	✓
S02	✓	✓	✓	✓
S03	✓	✓	✓	✓
S04	✓	✓	✓	✓
S05	✓	✓	✓	✓
S06	✓	✓	✓	✓
S07	✓	✓	✗	✓
S08	✓	✓	✗	✓
S09	✓	✗	✗	✓
S10	✓	✗	✗	✓

Notas:

- **Sessões:** I – RM 1a; II – RM *Inscanner*; III – RM 15 dias; V – RM 1ano.
- **Legenda dos Símbolos:** ✗ – Não compareceu à sessão de RM; ✓ – Realizou a sessão de RM; ✓ – Não fez RM 1ano, usou-se RM 6meses; ✓ – RM 1ano com artefactos, usou-se RM 6 meses; ✓ – RM 1ano com artefactos.

Tabela A.2: Sessões de RM realizadas por cada sujeito dos grupos (a) PDdeNovo, (a) PD2-5anos e (b) ET.

		(a)						
Grupo	ID	Sessões de RM					ID	Sessões de RM
		I	II	III	IV	V		
PDdeNovo	S11	✓	✓	✓	✓	✓		
	S12	✓	✓	✓	✓	✓		
	S13	✓	✓	✓	✓	✓		
	S14	✓	✓	✓	✓	✓		
	S15	✓	✓	✓	✓	✓		
	S16	✓	✓	✓	✓	✓		
	S17	✓	✓	✗	✓	✓		
	S18	✓	✗	✗	✗	✓		
	S19	✓	✗	✗	✗	✓		
	S20	✓	✗	✓	✓	✓		
	S21	✓	✗	✗	✓	✓		
	S22	✓	✓	✓	✓	✗		
PD2-5anos	S23	✓	✓	✓		✓	S33	✓
	S24	✓	✓	✓		✓	S34	✓
	S25	✓	✓	✓		✓	S35	✓
	S26	✓	✓	✓		✓	S36	✓
	S27	✓	✓	✓		✓	S37	✓
	S28	✓	✓	✓		✓	S38	✓
	S29	✓	✓	✓		✓	S39	✓
	S30	✓	✗	✗		✓	S40	✓
	S31	✓	✓	✗		✓	S41	✓
	S32	✓	✓	✗		✗	S42	✓
							S43	✓
						S44	✓	
						S45	✓	
						S46	✓	
						S47	✓	

Notas:

- **Sessões:** I – RM 1a; II – RM *Inscanner*; III – RM 15 dias; IV - RM 2meses; V – RM 1ano.
- **Legenda dos Símbolos:** ✗ – Não compareceu à sessão de RM; ✓ – Realizou a sessão de RM; ✓ – Não fez RM 1ano, usou-se RM 6meses; ✓ – RM com menos cortes; ✗ – Não compareceu à sessão de RM 1ano ou desistiu do estudo.

B

Apêndice B

Neste Apêndice, são apresentadas imagens com o método de marcação de ROIs adotado para cada uma das estruturas neuroanatômicas.

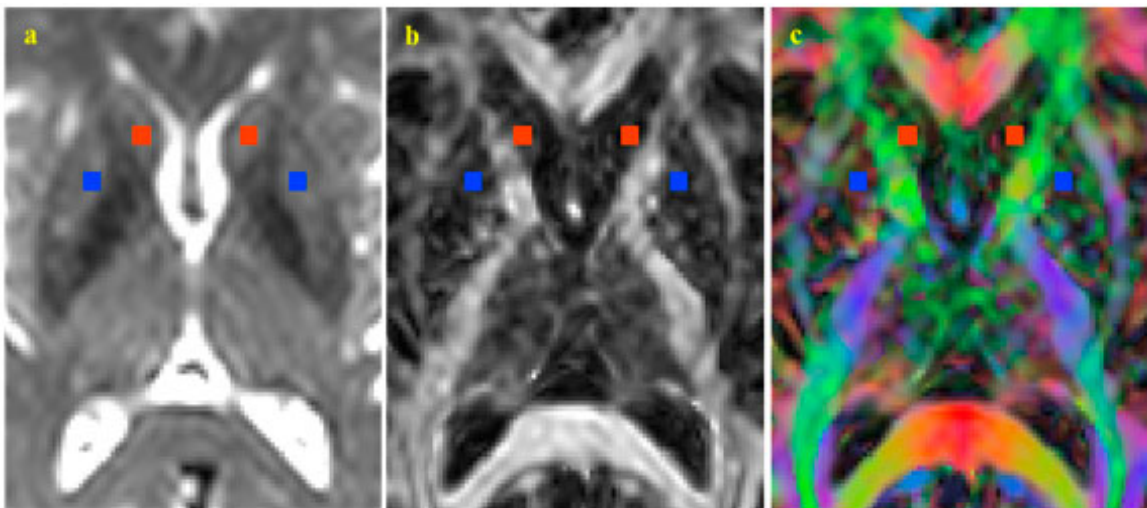


Figura B.1: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no NC1 (quadrados a vermelho) e no NL1 (quadrados a azul).

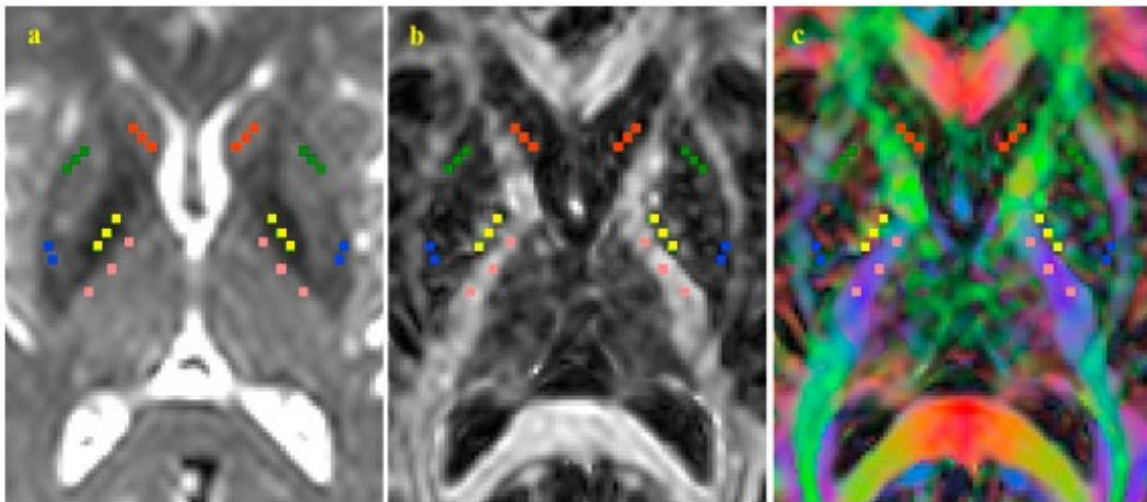


Figura B.2: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no NC2 (quadrados a vermelho), no PM (quadrados a verde), no NL2 (quadrados a azul) e na CI (quadrados a cor-de-rosa).

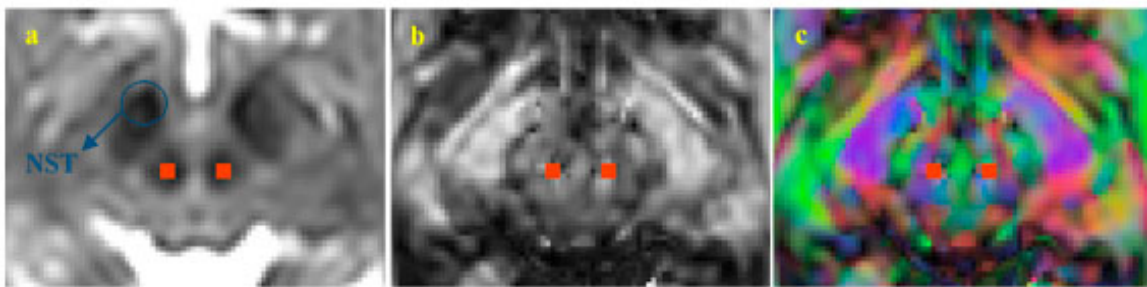


Figura B.3: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no NR (quadrados a vermelho) e a indicação do NST.

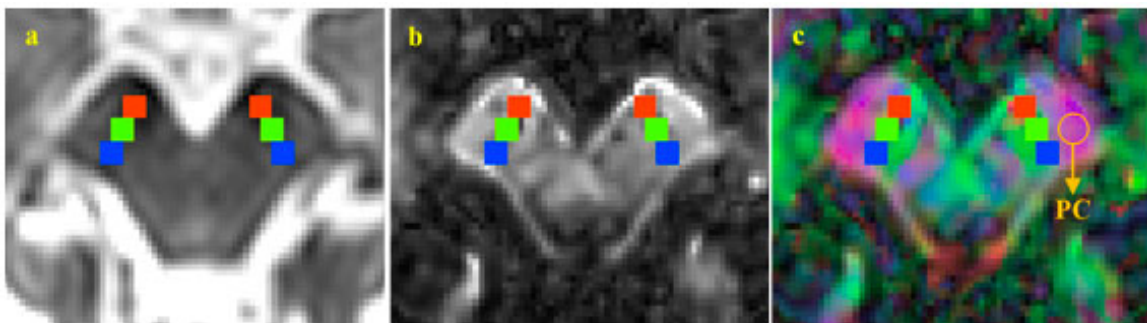


Figura B.4: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas na SN (SNrostral: quadrados a vermelho; SNmedial: quadrados a verde; SNcaudal: quadrados a azul) e a indicação do pedúnculo cerebral (PC).

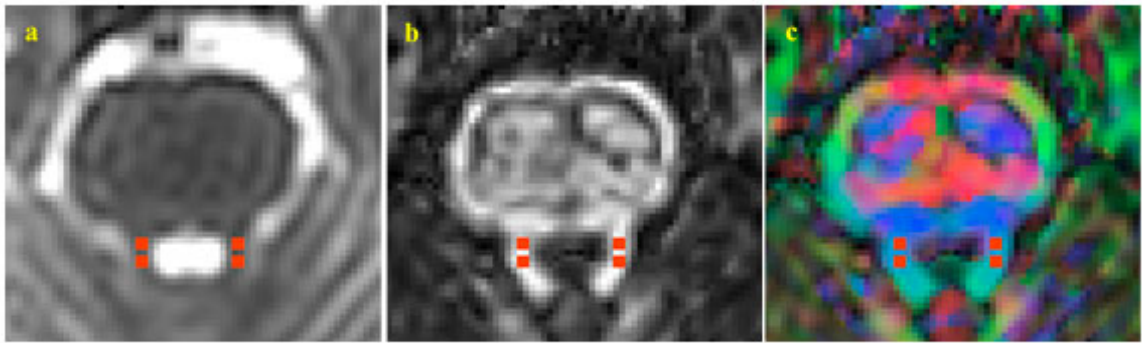


Figura B.5: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no PCS (quadrados a vermelho).

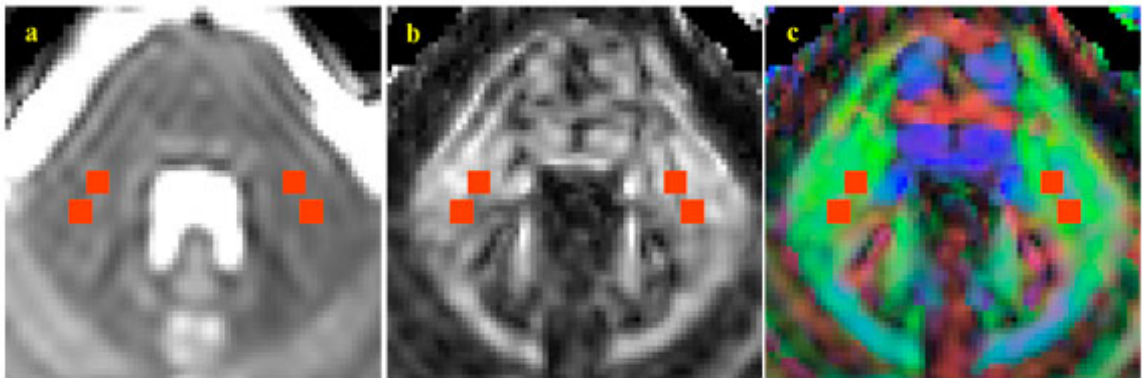


Figura B.6: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no PCM (quadrados a vermelho).

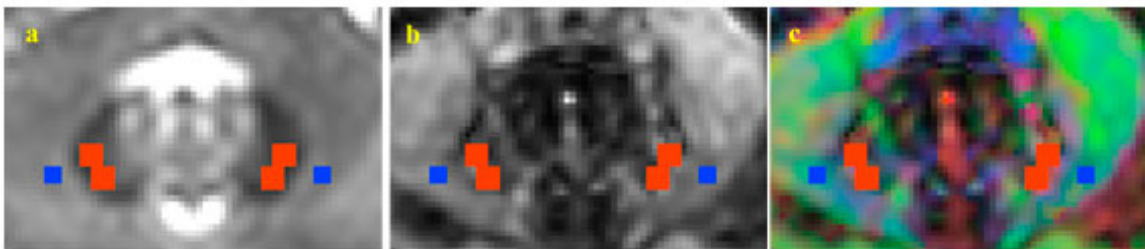


Figura B.7: Representação de um corte axial na (a) imagem com $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, no (b) mapa FA e no (c) mapa de cor, com a ilustração das ROIs marcadas no ND (quadrados a vermelho) e na SBC (quadrados a azul).



Apêndice C

Encontra-se neste Apêndice, tabelas e gráficos relativos ao Capítulo 7.

C.1 E1: Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos

Nesta secção, são apresentadas tabelas relativas ao estudo “Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com e sem distinção de hemisférios”, com a estatística descritiva na forma “Mediana (*Range*) ” e os *valores p* resultantes do teste de Kruskal-Wallis (K-W) para cada uma das variáveis consideradas neste estudo. Sendo que, a negrito estão assinalados os *valores p* correspondentes aos casos em que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Nestas tabelas, os *valores p* (*p*) são ainda assinalados de acordo com:

- $0.05 \leq p < 0.10$, existem diferenças pouco significativas;
- * $p < 0.05$, existem diferenças significativas;
- ** $p < 0.01$, existem diferenças muito significativas;
- *** $p < 0.001$, existem diferenças extremamente significativas.

Nesta secção, são ainda apresentados os gráficos relativos ao referido estudo, considerando todas as regiões neuroanatômicas analisadas.

C.1.1 Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, sem distinção de hemisférios

Tabela C.1: Comparação dos valores de FA e de MD ($\times 10^{-3}$ mm²/s) entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, sem distinção de hemisférios. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores p (p) resultantes do teste de K-W.

Região	Mediana (<i>Range</i>)				p
	Controlos	PDdeNovo	PD2-5anos	ET	
SNméd	0.56 (0.14)	0.53 (0.16)	0.50 (0.21)	0.51 (0.24)	0.407
NC1méd	0.20 (0.09)	0.18 (0.10)	0.21 (0.08)	0.20 (0.13)	0.351
NL1méd	0.24 (0.15)	0.22 (0.11)	0.22 (0.20)	0.24 (0.20)	0.384
NC2méd	0.19 (0.13)	0.18 (0.12)		0.21 (0.06)	0.276
PMméd	0.20 (0.10)	0.19 (0.09)		0.21 (0.10)	0.615
NL2méd	0.23 (0.17)	0.20 (0.12)		0.22 (0.11)	0.405
GPméd	0.32 (0.13)	0.34 (0.19)		0.33 (0.16)	0.871
CI méd	0.74 (0.14)	0.74 (0.18)		0.73 (0.13)	0.731
NRméd	0.49 (0.34)	0.50 (0.39)		0.55 (0.35)	0.644
PCSméd	0.81 (0.10)	0.81 (0.12)		0.82 (0.14)	0.857
PCMméd	0.65 (0.17)	0.70 (0.17)		0.67 (0.15)	0.179
NDméd	0.38 (0.18)	0.39 (0.25)		0.34 (0.21)	0.348
SBCméd	0.44 (0.26)	0.49 (0.22)		0.50 (0.21)	0.745
SNméd	0.78 (0.11)	0.79 (0.14)	0.81 (0.19)	0.79 (0.17)	0.325
NC1méd	0.71 (0.10)	0.70 (0.12)	0.72 (0.23)	0.74 (0.25)	0.256
NL1méd	0.67 (0.07)	0.65 (0.14)	0.68 (0.30)	0.71 (0.24)	0.029*
NC2méd	0.70 (0.12)	0.71 (0.10)		0.72 (0.24)	0.474
PMméd	0.68 (0.10)	0.66 (0.09)		0.69 (0.35)	0.073●
NL2méd	0.65 (0.11)	0.68 (0.25)		0.72 (0.20)	0.017*
GPméd	0.70 (0.23)	0.72 (0.20)		0.70 (0.24)	0.657
CI méd	0.70 (0.09)	0.72 (0.10)		0.70 (0.16)	0.533
NRméd	0.60 (0.25)	0.60 (0.16)		0.62 (0.33)	0.723
PCSméd	0.69 (0.08)	0.65 (0.23)		0.65 (0.24)	0.026*
PCMméd	0.65 (0.10)	0.67 (0.09)		0.65 (0.07)	0.374
NDméd	0.70 (0.17)	0.71 (0.21)		0.78 (0.24)	0.026*
SBCméd	0.69 (0.10)	0.64 (0.10)		0.68 (0.19)	0.112

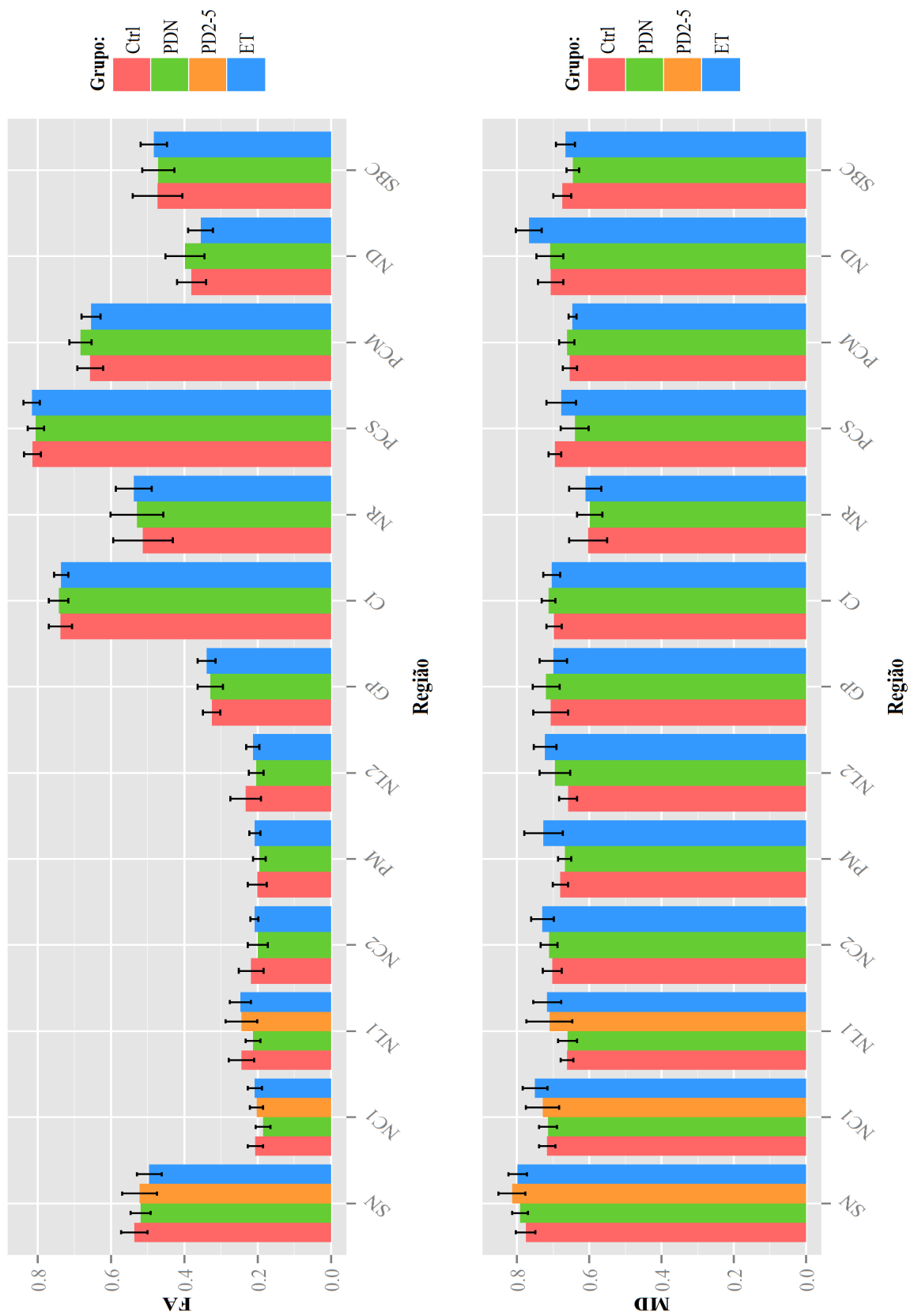


Figura C.1: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre grupos, sem distinção de hemisférios.

C.1.2 Comparação dos parâmetros de difusão entre grupos, com distinção de hemisférios

Tabela C.2: Comparação dos valores de FA entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores *p* (*p*) resultantes do teste de K-W.

Região	Mediana (<i>Range</i>)				<i>p</i>
	Controlos	PDdeNovo	PD2-5anos	ET	
SNesq	0.55 (0.21)	0.53 (0.18)	0.50 (0.21)	0.52 (0.29)	0.443
SNdto	0.53 (0.14)	0.52 (0.18)	0.50 (0.22)	0.51 (0.21)	0.324
NC1esq	0.21 (0.12)	0.18 (0.16)	0.23 (0.13)	0.20 (0.14)	0.344
NC1dto	0.195 (0.13)	0.17 (0.11)	0.19 (0.13)	0.21 (0.18)	0.142
NL1esq	0.25 (0.20)	0.22 (0.11)	0.24 (0.32)	0.24 (0.21)	0.467
NL1dto	0.22 (0.17)	0.20 (0.13)	0.23 (0.16)	0.24 (0.25)	0.475
NC2esq	0.21 (0.15)	0.19 (0.23)		0.21 (0.15)	0.586
NC2dto	0.19 (0.15)	0.17 (0.13)		0.21 (0.12)	0.160
PMesq	0.19 (0.14)	0.20 (0.14)		0.21 (0.15)	0.459
PMdto	0.17 (0.16)	0.20 (0.09)		0.20 (0.14)	0.642
NL2esq	0.22 (0.32)	0.19 (0.16)		0.20 (0.16)	0.261
NL2dto	0.20 (0.18)	0.21 (0.13)		0.19 (0.19)	0.755
GPesq	0.35 (0.22)	0.35 (0.21)		0.32 (0.31)	0.838
GPdto	0.33 (0.11)	0.33 (0.24)		0.33 (0.19)	0.709
C1esq	0.75 (0.15)	0.74 (0.23)		0.73 (0.17)	0.701
C1dto	0.73 (0.16)	0.75 (0.13)		0.74 (0.17)	0.891
NResq	0.48 (0.43)	0.57 (0.60)		0.55 (0.30)	0.633
NRdto	0.54 (0.36)	0.50 (0.26)		0.56 (0.39)	0.681
PCSesq	0.82 (0.24)	0.80 (0.19)		0.81 (0.19)	0.479
PCSdto	0.81 (0.12)	0.83 (0.11)		0.80 (0.15)	0.566
PCMesq	0.64 (0.21)	0.66 (0.17)		0.67 (0.16)	0.549
PCMdto	0.68 (0.16)	0.72 (0.19)		0.65 (0.19)	0.035*
NDesq	0.39 (0.19)	0.34 (0.24)		0.33 (0.27)	0.517
NDdto	0.38 (0.19)	0.42 (0.33)		0.34 (0.39)	0.149
SBCesq	0.44 (0.30)	0.44 (0.29)		0.49 (0.30)	0.784
SBCdta	0.47 (0.34)	0.49 (0.21)		0.50 (0.23)	0.931

Tabela C.3: Comparação dos valores de MD ($\times 10^{-3}$ mm²/s) entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios. Estatística descritiva apresentada na forma Mediana (*Range*) e valores *p* (*p*) resultantes do teste de K-W.

Região	Mediana (<i>Range</i>)				<i>p</i>
	Controlos	PDdeNovo	PD2-5anos	ET	
SNesq	0.79 (0.17)	0.78 (0.14)	0.81 (0.26)	0.79 (0.26)	0.597
SNdto	0.77 (0.17)	0.79 (0.21)	0.79 (0.13)	0.80 (0.16)	0.508
NC1esq	0.70 (0.15)	0.70 (0.17)	0.74 (0.21)	0.76 (0.21)	0.062
NC1dto	0.73 (0.10)	0.71 (0.15)	0.69 (0.28)	0.73 (0.30)	0.674
NL1esq	0.67 (0.18)	0.66 (0.24)	0.65 (0.41)	0.73 (0.33)	0.072●
NL1dto	0.64 (0.15)	0.65 (0.17)	0.70 (0.20)	0.68 (0.28)	0.010*
NC2esq	0.69 (0.16)	0.71 (0.12)		0.72 (0.16)	0.120
NC2dto	0.71 (0.10)	0.69 (0.18)		0.70 (0.34)	0.964
PMesq	0.68 (0.22)	0.67 (0.20)		0.70 (0.40)	0.400
PMdto	0.68 (0.10)	0.67 (0.19)		0.70 (0.42)	0.173
NL2esq	0.68 (0.18)	0.67 (0.25)		0.72 (0.39)	0.036*
NL2dto	0.64 (0.10)	0.70 (0.27)		0.70 (0.18)	0.169
GPesq	0.73 (0.25)	0.71 (0.19)		0.67 (0.29)	0.273
GPdto	0.66 (0.22)	0.74 (0.31)		0.72 (0.43)	0.507
CIesq	0.70 (0.19)	0.71 (0.11)		0.72 (0.20)	0.891
CIdto	0.69 (0.13)	0.72 (0.09)		0.70 (0.13)	0.384
NResq	0.59 (0.26)	0.60 (0.35)		0.63 (0.30)	0.933
NRdto	0.58 (0.29)	0.62 (0.31)		0.61 (0.37)	0.694
PCsesq	0.69 (0.12)	0.67 (0.22)		0.68 (0.30)	0.224
PCSdto	0.68 (0.13)	0.62 (0.27)		0.64 (0.30)	0.041*
PCMesq	0.66 (0.10)	0.69 (0.11)		0.66 (0.09)	0.434
PCMdto	0.64 (0.11)	0.65 (0.15)		0.64 (0.12)	0.698
NDesq	0.70 (0.19)	0.69 (0.15)		0.77 (0.32)	0.006**
NDdto	0.71 (0.18)	0.72 (0.35)		0.78 (0.38)	0.049*
SBCesq	0.68 (0.10)	0.65 (0.11)		0.69 (0.26)	0.073●
SBCdta	0.69 (0.21)	0.64 (0.14)		0.66(0.18)	0.119

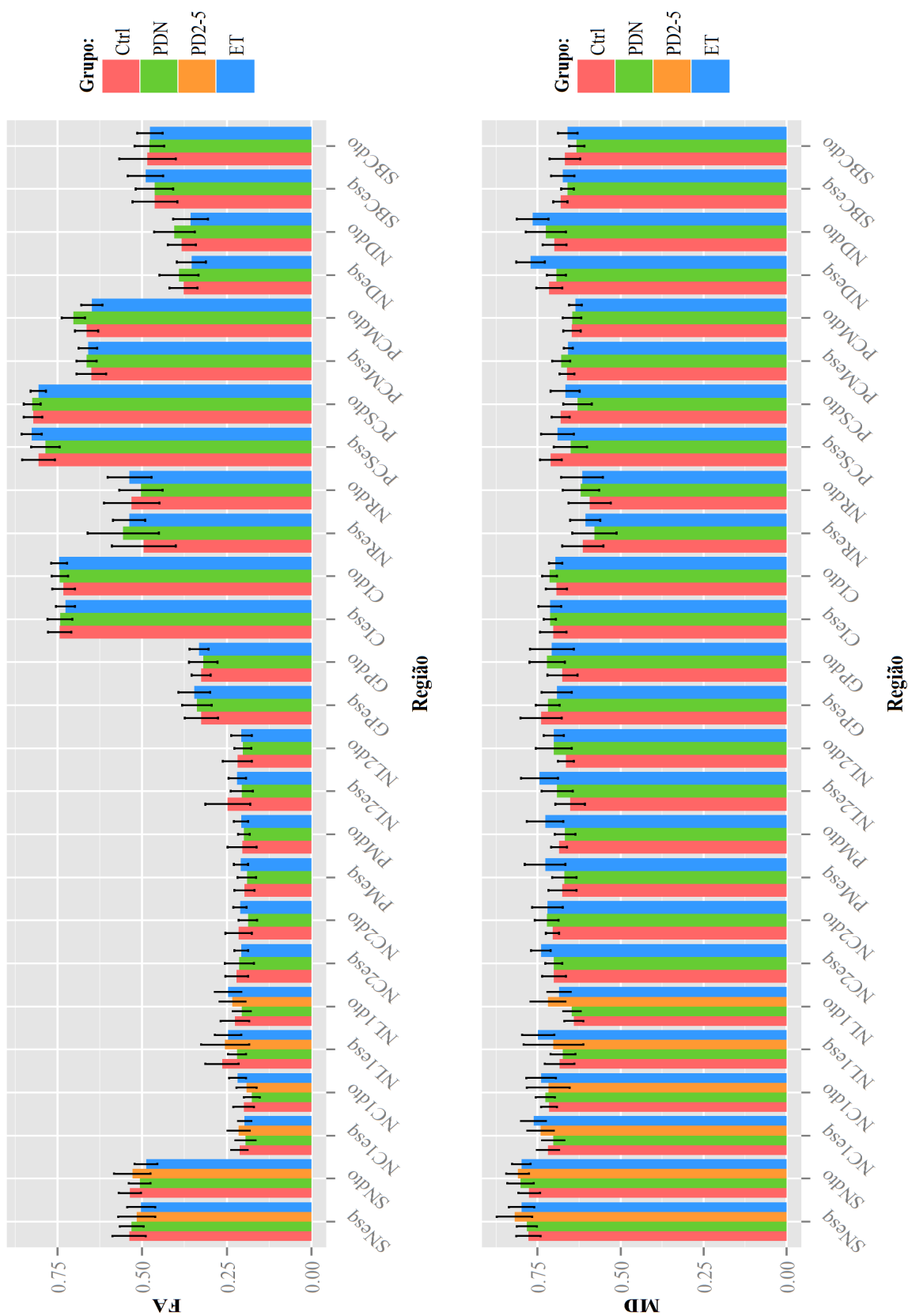


Figura C.2: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre grupos, com distinção de hemisférios.

C.2 Resultados dos testes de aderência à Normalidade

Nesta secção, são apresentados os *valores p* resultantes do teste de aderência à normalidade de Shapiro-Wilk (S-W), para todas as variáveis consideradas em cada um dos estudos referidos na secção 6.5. Sendo que, a negrito estão assinalados os *valores p* correspondentes aos casos em que a condição de aderência à normalidade não foi satisfeita. Nestas tabelas, os *valores p* (*p*) são ainda assinalados de acordo com:

- $0.05 \leq p < 0.10$, rejeita-se a hipótese de normalidade ao nível de significância de 10%;
- * $p < 0.05$, rejeita-se a hipótese de normalidade ao nível de significância de 5%;
- ** $p < 0.01$, rejeita-se a hipótese de normalidade ao nível de significância de 1%;
- *** $p < 0.001$, rejeita-se a hipótese de normalidade ao nível de significância de 0.1%.

Tabela C.4: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, sem distinção de hemisférios. *Valores p* (*p*) resultantes do teste de S-W.

Região	S-W (<i>p</i>)							
	Controlos		PDdeNovo		PD2-5anos		ET	
	FA	MD	FA	MD	FA	MD	FA	MD
SNméd	0.100	0.319	0.460	0.319	0.160	0.074●	0.130	0.360
NC1méd	0.261	0.030*	0.765	0.204	0.061●	0.198	0.011*	0.033*
NL1méd	0.719	0.289	0.825	0.800	0.067●	0.003**	0.364	0.124
NC2méd	0.033*	0.770	0.023*	0.084●		0.303	0.004**	
PMméd	0.182	0.215	0.887	0.198		0.897	0.006**	
NL2méd	0.528	0.900	0.784	0.335		0.788	0.538	
GPméd	0.455	0.266	0.979	0.682		0.113	0.522	
CI méd	0.790	0.791	0.156	0.738		0.256	0.599	
NRméd	0.548	0.972	0.277	0.583		0.005**	0.391	
PCSméd	0.468	0.137	0.291	0.969		0.808	0.012*	
PCMméd	0.764	0.999	0.094●	0.257		0.650	0.523	
NDméd	0.633	0.139	0.357	0.650		0.160	0.321	
SBCméd	0.038*	0.153	0.765	0.868		0.517	0.040*	

Tabela C.5: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre grupos para cada uma das regiões neuroanatômicas, com distinção de hemisférios. Valores p (p) resultantes do teste de S-W.

Região	S-W (p)							
	Controlos		PDdeNovo		PD2-5anos		ET	
	FA	MD	FA	MD	FA	MD	FA	MD
SNesq	0.394	0.734	0.134	0.543	0.199	0.141	0.174	0.938
SNdto	0.756	0.528	0.165	0.658	0.029*	0.224	0.440	0.612
NC1esq	0.169	0.032*	0.442	0.613	0.181	0.894	0.392	0.061
NC1dto	0.456	0.681	0.355	0.384	0.811	0.050●	0.768	0.013*
NL1esq	0.363	0.231	0.136	0.359	0.637	<0.001***	0.202	0.284
NL1dto	0.671	0.671	0.722	0.013*	0.663	0.162	0.126	0.211
NC2esq	0.145	0.679	0.006**	0.224			0.990	0.272
NC2dto	0.085●	0.868	0.037*	0.040*			0.644	0.005**
PMesq	0.808	0.072●	0.190	0.999			0.389	0.014*
PMdto	0.012*	0.338	0.512	0.909			0.878	0.004**
NL2esq	0.905	0.038*	0.155	0.111			0.027*	0.400
NL2dto	0.139	0.692	0.325	0.669			0.004**	0.418
GPesq	0.620	0.313	0.406	0.694			0.171	0.261
GPdto	0.683	0.027*	0.266	0.190			0.979	0.847
C1esq	0.427	0.669	0.292	0.930			0.962	0.509
C1dto	0.092●	0.440	0.841	0.172			0.345	0.464
NResq	0.889	0.352	0.349	0.222			0.021*	0.683
NRdto	0.935	0.653	0.068●	0.991			0.459	0.815
PCSesq	0.336	0.139	0.038*	0.097●			0.846	0.515
PCSdto	0.614	0.835	0.088●	0.182			0.522	0.120
PCMesq	0.267	0.736	0.888	0.080●			0.239	0.173
PCMdto	0.332	0.878	0.028*	0.648			0.690	0.136
NDesq	0.648	0.678	0.034*	0.747			0.094●	0.959
NDdto	0.818	0.155	0.670	0.688			<0.001***	0.116
SBCesq	0.453	0.430	0.820	0.816			0.287	<0.001***
SBCdto	0.361	0.066●	0.174	0.597			0.089●	0.562

Tabela C.6: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre grupos, nas sub-regiões da SN. *Valores p (p)* resultantes do teste de S-W.

Sub-região	S-W (<i>p</i>)							
	Controlos		PDdeNovo		PD2-5anos		ET	
	FA	MD	FA	MD	FA	MD	FA	MD
SNrostral	0.615	0.085●	0.063●	0.072●	0.205	0.118	0.202	0.819
SNmedial	0.465	0.367	0.711	0.694	0.844	0.246	0.990	0.201
SNcaudal	0.307	0.506	0.303	0.238	0.808	0.933	0.321	0.852

Tabela C.7: Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), sem distinção de grupos. *Valores p (p)* resultantes do teste de S-W.

Região	S-W (<i>p</i>)					
	I		II		III	
	FA	MD	FA	MD	FA	MD
SNméd	0.852	0.916	0.228	0.963	0.857	0.233
NC1méd	0.779	0.004**	0.051●	0.338	0.138	0.914
NL1méd	0.499	< 0.001***	0.841	0.003**	0.728	< 0.001***

Tabela C.8: Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), com distinção de grupos (Ctrl: Controlos; PDN: PDdeNovo; PD2-5: PD2-5anos). *Valores p (p)* resultantes do teste de S-W.

Região	Grupo	S-W (<i>p</i>)					
		I		II		III	
		FA	MD	FA	MD	FA	MD
SNméd	Ctrl	0.167	0.153	0.084	0.198	0.189	0.451
	PDN	0.490	0.474	0.969	0.808	0.404	0.033*
	PD2-5	0.248	0.544	0.022*	0.630	0.235	0.771
NC1méd	Ctrl	0.254	0.026*	0.204	0.397	0.077●	0.773
	PDN	0.295	0.111	0.797	0.870	0.326	0.740
	PD2-5	0.132	0.227	0.236	0.260	0.151	0.869
NL1méd	Ctrl	0.848	0.651	0.245	0.039*	0.395	0.051●
	PDN	0.665	0.632	0.826	0.592	0.918	0.311
	PD2-5	0.215	0.009**	0.877	0.232	0.840	0.310

Tabela C.9: Estudo do Efeito da Terapêutica: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre sessões (I: RM 1a; IV: RM 2meses). *Valores p (p)* resultantes do teste de S-W.

Região	S-W (<i>p</i>)			
	I		IV	
	FA	MD	FA	MD
SNméd	0.516	0.451	0.317	< 0.001***
NC1méd	0.617	0.561	0.083●	0.500●
NL1méd	0.742	0.913	0.823	0.604

Tabela C.10: Estudo da Evolução Temporal dos Parâmetros de Difusão: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre sessões (I: RM 1a; V: RM 1ano), com distinção de grupos (Ctrl: Controlos; PDN: PDdeNovo; PD2-5: PD2-5anos). *Valores p (p)* resultantes do teste de S-W.

Região	Grupo	S-W (<i>p</i>)			
		I		V	
		FA	MD	FA	MD
SNméd	Ctrl	0.100	0.319	0.561	0.922
	PDN	0.581	0.203	0.268	0.709
	PD2-5	0.328	0.208	0.747	0.247
NC1méd	Ctrl	0.261	0.030*	0.156	0.218
	PDN	0.907	0.325	0.065●	0.009**
	PD2-5	0.168	0.360	0.124	0.268
NL1méd	Ctrl	0.719	0.289	0.429	0.275
	PDN	0.793	0.620	0.927	0.001**
	PD2-5	0.226	0.010*	0.256	0.013*

C.3 E3: Estudo da Reprodutibilidade - Gráficos de Bland-Altman

Nesta secção são apresentados os gráficos de Bland-Altman relativos ao “Estudo da Reprodutibilidade: Comparação dos parâmetros de difusão (FA e MD) entre sessões (I: RM 1a; II: RM *Inscanner*; III: RM 15dias), sem distinção de grupos”.

Em cada um dos gráficos de Bland-Altman encontra-se indicada a média das diferenças entre sessões (viés) e os limites de concordância (LSC: limite superior de concordância; LIC: limite inferior de concordância).

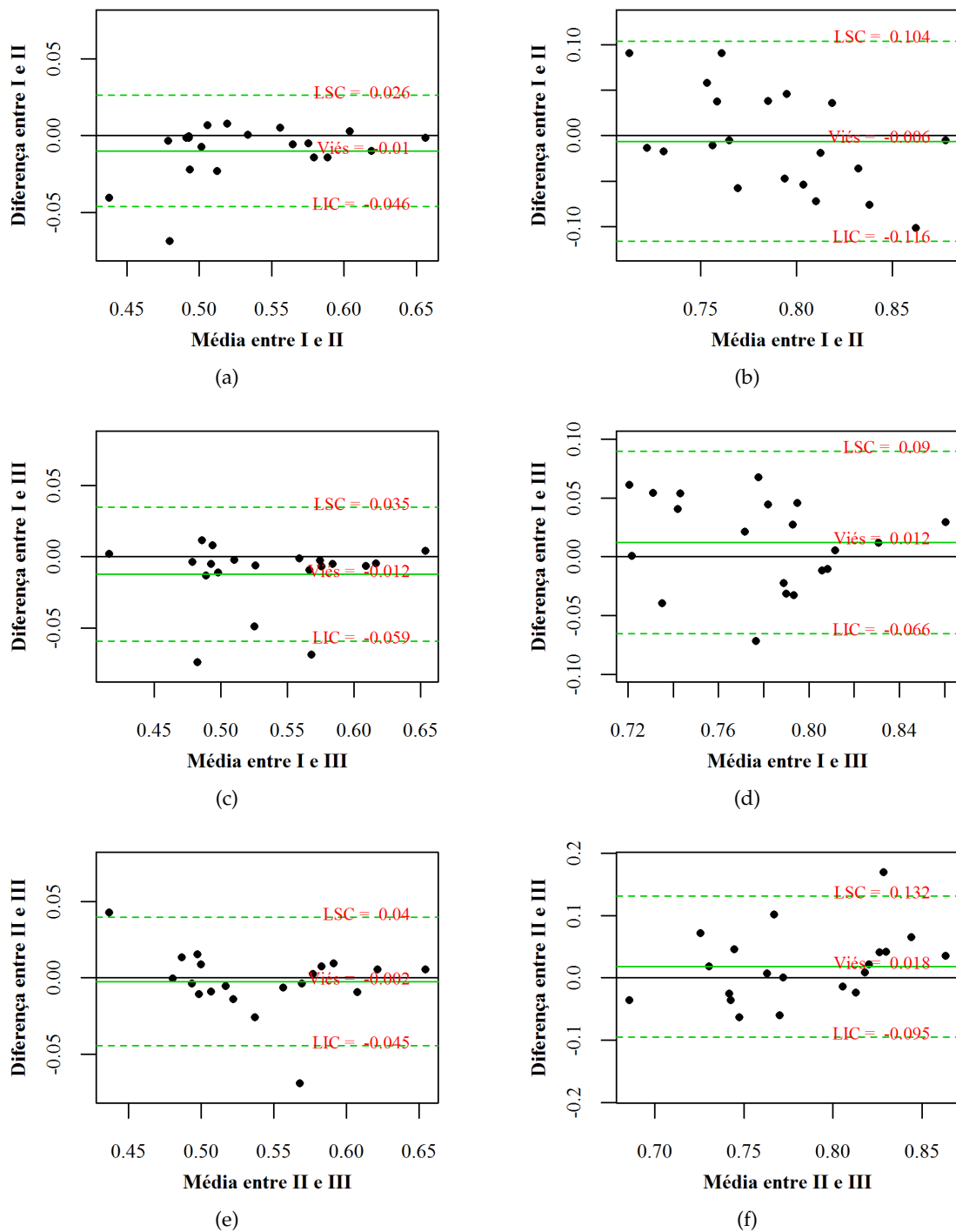


Figura C.3: Estudo da Reprodutibilidade sem distinção de grupos: Gráficos de Bland-Altman obtidos para a SN.

(a, c, e) Análise de concordância de Bland-Altman entre os valores de FA obtidos nas sessões de RM;

(b, d, f) Análise de concordância de Bland-Altman entre os valores de MD obtidos nas sessões de RM.

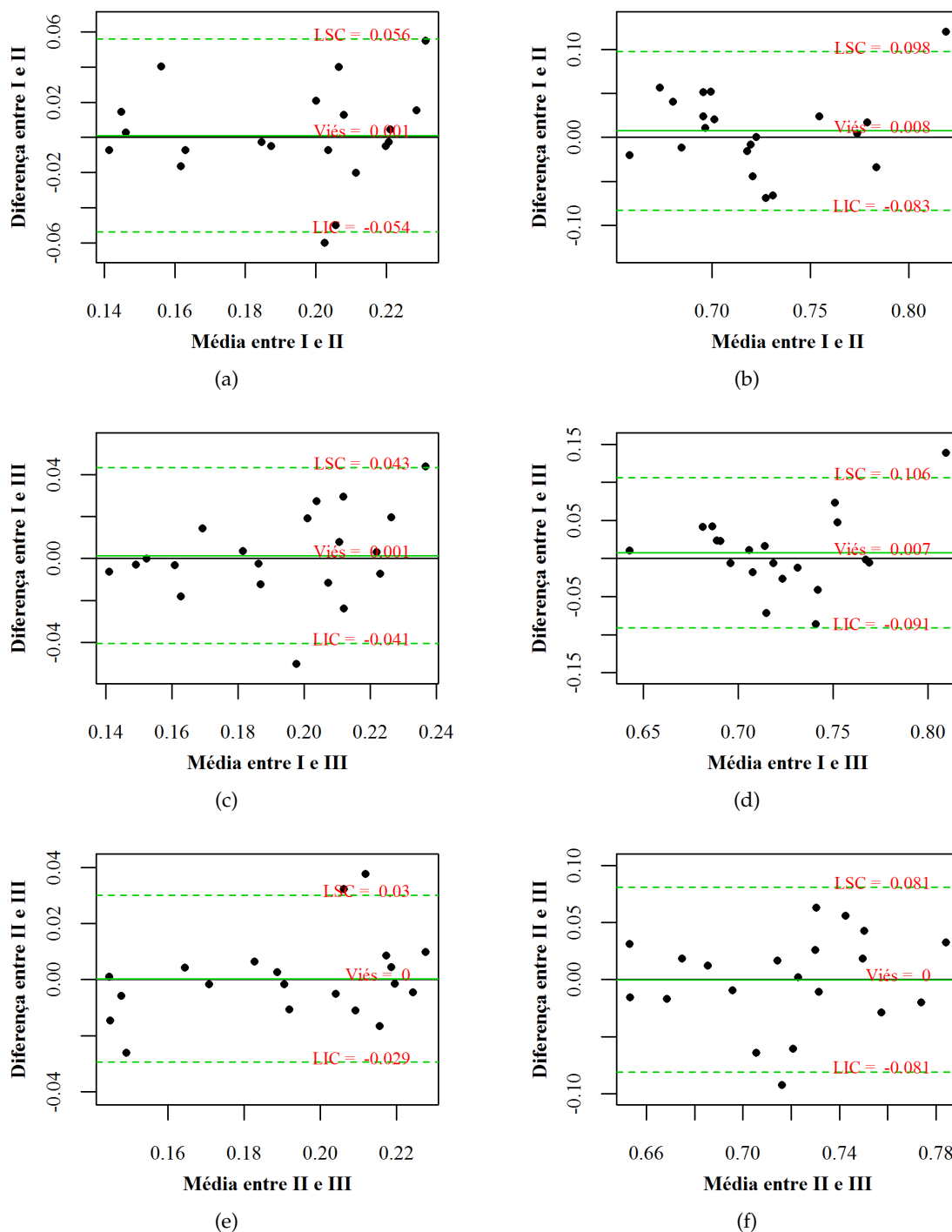


Figura C.4: Estudo da Reprodutibilidade sem distinção de grupos: Gráficos de Bland-Altman obtidos para o NC1.

(a, c, e) Análise de concordância de Bland-Altman entre os valores de FA obtidos nas sessões de RM;

(b, d, f) Análise de concordância de Bland-Altman entre os valores de MD obtidos nas sessões de RM.

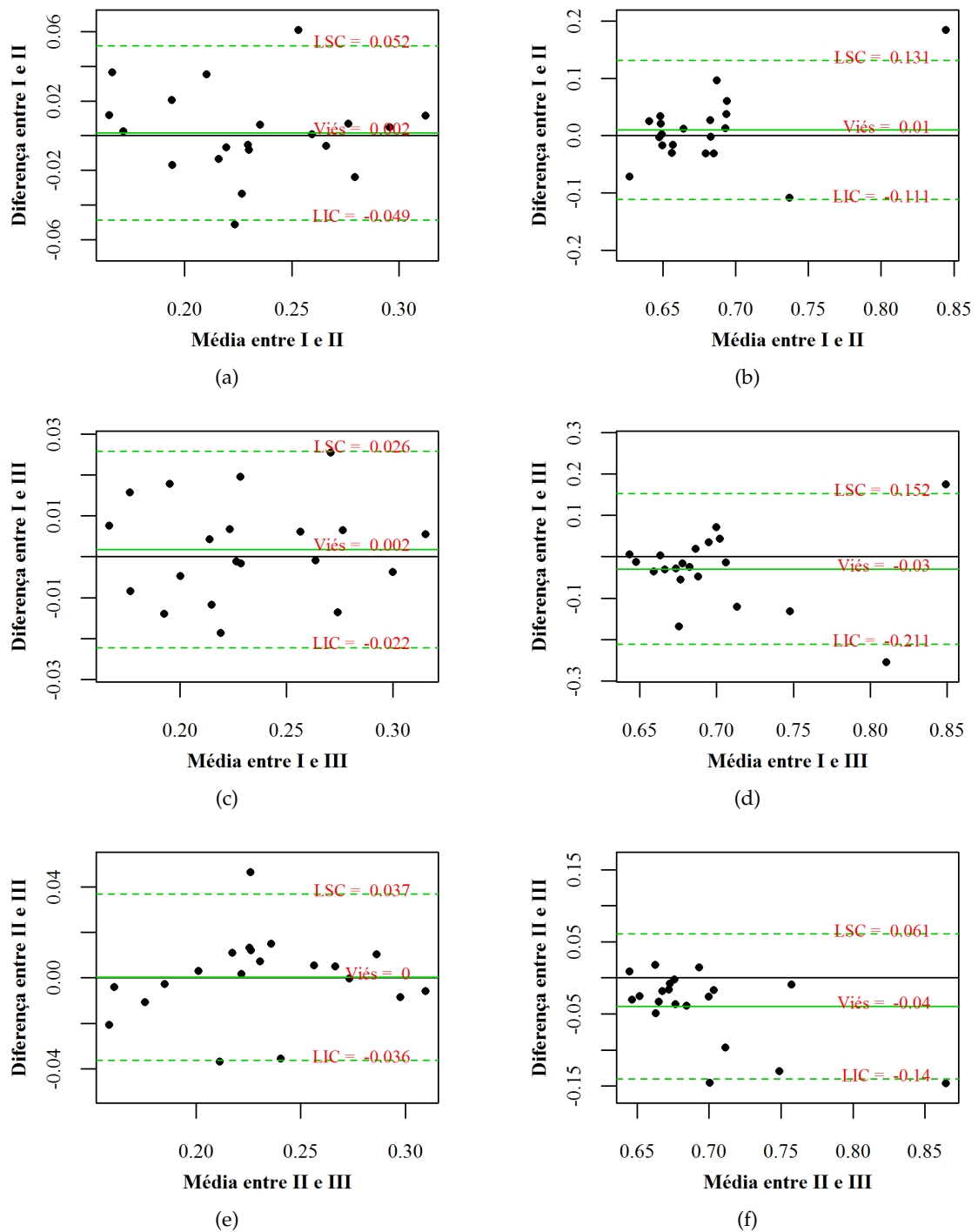


Figura C.5: Estudo da Reprodutibilidade sem distinção de grupos: Gráficos de Bland-Altman obtidos para o NL1.

(a, c, e) Análise de concordância de Bland-Altman entre os valores de FA obtidos nas sessões de RM;

(b, d, f) Análise de concordância de Bland-Altman entre os valores de MD obtidos nas sessões de RM.