

• U



C •

FCTUC FACULDADE DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Diferenciação de síndromes parkinsónicas recorrendo a imagens PET com ^{11}C -raclopride

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica na Especialidade de Imagem e Radiação.

Autor

Rita Costa Bastos

Orientadores

Francisco Paulo Marques de Oliveira

Miguel Sá Sousa Castelo Branco

Coimbra, 2017

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:

Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde



Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

“Life is like riding a bicycle. To keep your balance,
you must keep moving.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Esta dissertação encerra a conclusão de uma etapa importante da minha vida, a minha formação académica, não podendo deixar de agradecer a inúmeras pessoas que marcaram este percurso.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Paulo Marques de Oliveira, por todo o apoio, disponibilidade, paciência, entusiasmo e suporte ao longo deste trabalho. Foi um privilégio ter trabalhado consigo. Ao meu co-orientador, Professor Doutor Miguel Sá Sousa Castelo Branco, pela disponibilidade, conhecimentos e orientações prestadas.

Agradeço também ao Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) em particular à Dra. Cristina Januário, ao Dr. Fradique Moreira e ao Dr. Mário Sousa por acolherem este projeto e pela colaboração, disponibilidade e apoio.

Um obrigada especial à minha amiga e colega Alexandra Pinto por todo o percurso ao meu lado na realização deste projeto, pela amizade, apoio, conselhos, conversas e gargalhadas mesmo naqueles dias mais difíceis.

A todos os meus amigos que fiz em Coimbra, pela amizade, apoio e incentivo constantes. Foram cinco anos inesquecíveis!

Às minhas amigas do norte por todos os momentos de alegria que me proporcionaram, por estarem sempre ao meu lado independentemente dos quilómetros que nos separavam.

Um agradecimento gigante aos meus pais e à minha irmã a quem devo tudo o que sou, pelas oportunidades, amor, apoio incondicional, compreensão e princípios que me transmitiram sempre. Sem vocês esta etapa não seria possível. À Titia, ao Titio, à Sara, ao Hélder e à minha avó. São a melhor família que podia ter, obrigada por estarem sempre lá. Sou parte de todos vocês. Não há nada que pague as memórias que tenho dos nossos momentos, o amor, carinho e orgulho que sinto por todos.

Resumo

O Parkinsonismo é uma síndrome neurológica caracterizada por bradicinésia, rigidez e tremor. As formas mais predominantes de parkinsonismo neurodegenerativo estudadas nesta dissertação são a doença de Parkinson idiopática (DP), a atrofia de múltiplos sistemas (AMS), a demência com corpos de Lewy (DCL) e a degenerescência corticobasal (DCB). A degenerescência progressiva dos neurónios dopaminérgicos nigroestriatais pode ser avaliada com o uso de radiotraçadores, nomeadamente moléculas marcadas para estudar transportadores de dopamina (DAT) nos neurónios pré-sinápticos e marcadores de recetores D₂ de dopamina nos neurónios pós-sinápticos, e captação por imagiologia. O raclopride é um antagonista sintético dos recetores dopaminérgicos do tipo D₂, de elevada especificidade e afinidade. A radiomarcção com ¹¹C e o seu uso em PET (*Positron Emission Tomography*) permite o mapeamento *in vivo* destes neurorreceptores que estão associados a determinadas alterações morfofuncionais neurológicas e psiquiátricas.

O objetivo deste projeto foi estudar abordagens de diferenciação de síndromes parkinsónicas, aplicando métodos quantitativos usados para entender a cinética do traçador dentro do sistema biológico, nomeadamente a forma como flui e se liga especificamente nos recetores cerebrais. Para tal, foi usado um dataset, disponibilizado pelo ICNAS, constituído por 75 conjuntos de imagens de ¹¹C-raclopride PET (correspondentes a 15 indivíduos controlo saudáveis, 27 doentes diagnosticados com doença de Parkinson, 12 doentes diagnosticados com atrofia de múltiplos sistemas, 9 doentes com degenerescência corticobasal e 12 doentes com demência com corpos de Lewy).

Foram obtidos os valores médios e mínimos dos seguintes parâmetros: BP (*Binding Potential*), DVR (*Distribution Volume Ratio*) e SUVR (*Standardized Uptake Value Ratio*) nas ROI (*Region Of Interest*) globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, caudado e putâmen usando o cerebelo e o lobo occipital como regiões de referência.

Posteriormente, realizou-se uma análise estatística dos três parâmetros supracitados, para averiguar quais os conjuntos (agrupando controlos, DP, AMS, DCB e

DCL dois a dois) apresentam diferenças estatisticamente significativas e em que ROI se verificam essas diferenças.

Foi ainda usado o algoritmo *Support Vector Machine* (SVM) para uma classificação binária baseada no reconhecimento de padrões para diferenciar indivíduos controlo saudáveis de cada uma das síndromes e síndromes entre si, obtendo-se valores de precisão balanceada, sensibilidade e especificidade e recorreu-se à biblioteca LIBSVM para uma classificação multiclasse *all against all*.

As ROI e região de referência com diferenças estatisticamente significativas para Controlo *versus* Síndrome foram, maioritariamente, núcleo accumbens, caudado e putâmen usando o cerebelo como região de referência e para Síndrome *versus* Síndrome globo pálido externo, caudado e putâmen com o lobo occipital como região de referência.

Os resultados indicam percentagens de precisão balanceada entre 66% e 93% na classificação binária, à exceção do caso Controlo *versus* DP no qual a classificação não é significativa, e valores de precisão num intervalo de 48-55% na classificação multiclasse com quatro classes de doentes.

Este trabalho representa um modesto mas relevante contributo na diferenciação de síndromes parkinsonianas com potencial de aplicação diagnóstica e consequente optimização terapêutica.

Palavras-chave: PET, ^{11}C -Raclopride, Doença de Parkinson (DP), Síndromes Parkinsonianas, SVM.

Abstract

Parkinsonism is a neurological syndrome characterized by bradykinesia, rigidity and tremor. The most prevalent forms of neurodegenerative Parkinsonism studied in this thesis are idiopathic Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration (CBD) and Lewy bodies dementia (LBD). The progressive degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons can be assessed with the use of radiotracers in imaging-based approaches, including labelled molecules suitable for studying dopamine transporters (DAT) in the presynaptic neurons and markers of dopamine D₂ receptors in the postsynaptic neurons, and capture by imaging. Raclopride is a synthetic antagonist of the dopaminergic receptors, with a high level of specificity and affinity. Radiolabelling with ¹¹C and its use in PET (Positron Emission Tomography) allows in vivo mapping of these neuroreceptors, which are associated with neuropsychiatric and morphofunctional changes.

The goal of this project was to distinguish the different parkinsonian syndromes through quantitative methods used to understand the kinetic of the radiotracer within the biological system, including the way it flows and connects specifically in the brain receptors. In order to do that, a dataset from ICNAS was used, consisting of 75 ¹¹C-raclopride PET images (corresponding to 15 healthy control subjects, 27 patients diagnosed with Parkinson's disease, 12 patients diagnosed with multiple system atrophy, 9 patients with corticobasal degeneration and 12 patients with dementia with Lewy bodies).

BP (Binding Potential), DVR (Distribution Volume Ratio) and SUVR (Standardized Uptake Value Ratio) were obtained in ROI (Region Of Interest): external globus pallidus, internal globus pallidus, accumbens nucleus, caudate and putamen using cerebellum and occipital lobe as reference regions.

Afterwards, a statistical analysis of the three parameters was performed to determine which sets (grouping controls, DP, AMS, DCB and DCL pairwise) present statistically significant differences and in which ROI these differences are verified.

The Support Vector Machine (SVM) algorithm was used to reach a binary classification based on the recognition of patterns, in order to distinguish healthy control subjects from each and every single one of the syndromes, obtaining numbers of balanced

precision, sensibility and specificity and resorted to the LIBSVM library for a multiclass classification all against all.

ROI and reference regions with statistically significant differences for Control versus Syndrome were the nucleus accumbens, caudate and putamen with the cerebellum as reference region and for Syndrome versus Syndrome, globus pallidus, caudate and putamen with the occipital lobe as reference region.

The results indicate percentages of balanced precision between 66% and 93% in the binary classification, with the exception of the Control *versus* PD case in which the classification is not significant, and accuracy values ranging between 48-55% in the multiclass classification with four classes of patients.

This project represents a modest but hopefully relevant contribution in the differentiation of parkinsonian syndromes which may improve diagnostic and consequent therapeutic optimization.

Keywords: PET, ^{11}C -Raclopride, Parkinson's disease (PD), Parkinsonian syndromes, SVM.

ÍNDICE

Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xiii
Simbologia e Siglas	xv
Simbologia.....	xv
Siglas	xvi
1. Introdução.....	1
1.1. Enquadramento e Apresentação da Dissertação	1
1.2. Objetivos da Dissertação	2
1.3. Organização da Dissertação	3
2. Estruturas Anatómicas e Funcionais Associadas ao Parkinsonismo – Descrição da Síndrome.....	5
2.1. Núcleos da Base e as suas Conexões	5
2.1.1. Modelo Clássico da Ansa Corticobasal Talamocortical.....	7
2.1.2. Lesões nos Núcleos da Base	9
2.2. Parkinsonismo.....	9
2.2.1. Síndrome de Parkinson Idiopático.....	10
2.2.2. Síndromes Parkinsónicas Atípicas.....	12
2.2.2.1. Atrofia de Múltiplos Sistemas	12
2.2.2.2. Degenerescência Corticobasal.....	13
2.2.2.3. Demência com Corpos de Lewy	14
3. Neuroimagem	17
3.1. <i>Positron Emission Tomography</i>	17
3.1.1. PET/CT.....	20
3.2. Imagem do Sistema Dopaminérgico Pré-Sináptico e Pós-Sináptico	20
3.2.1. ¹¹ C-Raclopride	22
4. Materiais e Métodos	25
4.1. Descrição do <i>dataset</i> em estudo.....	25
4.1.1. Aquisições PET	26
4.1.2. Processamento da Imagens e Algoritmos Implementados	26
4.2. Métodos Quantitativos de Análise dos dados PET	27
4.2.1. Obtenção do Valor de BP	28
4.2.2. Obtenção do Valor de DVR	29
4.2.3. Obtenção do Valor de SUVR	30
4.3. Comparação Estatística dos Valores de BP, DVR e SUVR	30
4.3.1. Escolha do Teste de Hipóteses	31
4.3.2. Testes Estatísticos Multivariados	32
4.3.3. Teste Estatísticos Univariados.....	32
4.4. Classificação Binária	33
4.4.1. <i>Support Vector Machine</i>	33

4.4.2.	Seleção de <i>Features</i>	34
4.4.3.	Validação da Metodologia	34
4.4.4.	Avaliação da Precisão do Classificador	35
4.5.	Classificação Multiclasse	36
4.6.	Avaliação Estatística dos Classificadores.....	37
5.	Resultados	39
5.1.	Análise Estatística.....	39
5.1.1.	Estatística Descritiva e Inferencial	39
5.2.	Análise da Classificação	66
5.2.1.	Resultados da Classificação Binária	66
5.2.2.	Análise da Classificação Multiclasse	68
6.	Discussão.....	71
7.	Conclusões e Sugestões de Trabalho Futuro.....	81
	Referências Bibliográficas	83
	Anexo A	91
	Anexo B.....	127
	Anexo C.....	139

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 2.1 Cortes (A) – axial, (B) – sagital, (D) – coronal do cérebro e (C) – imagem das ROI globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, putâmen e caudado destacadas a cores diferentes com respetiva legenda, obtidas no programa ITK-SNAP..... 6
- Figura 2.2 Esquema simplificado do modelo da ansa corticobasal talamocortical dos núcleos da base com via direta e indireta a partir do corpo estriado. Linha a tracejado: neurónios de projeção inibitória GABAérgicos; Linha contínua: neurónios de projeção excitatória glutamatérgicos; Linha verde: neurónios de projeção dopaminérgica (Adaptado de ⁷⁴)..... 7
- Figura 2.3 Efeito da doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento. Estão representadas as duas vias principais nos núcleos da base que regulam o movimento: a via indireta, que inibe o movimento, e a via direta, que permite a realização do mesmo. SNC: parte compacta da substância negra. As vias excitatórias estão representadas a azul e as vias inibitórias a preto. Os neurónios das vias direta e indireta no putâmen recebem influxos do sistema dopaminérgico do SNC (seta azul a tracejado) e dos sistemas glutamatérgicos corticais (seta azul contínua), que processam esses influxos no contexto de influências colinérgicas locais (ACh) e transmitem um efluxo GABAérgico (não ilustrado). A seta cinzenta a tracejado indica uma atividade diminuída causada pela estimulação deficiente, enquanto a seta preta grossa indica aumento de atividade produzido pela inibição insuficiente (Retirado de ⁵)..... 8
- Figura 3.1 Geometria de aquisição típica em PET convencional de corpo inteiro, onde as linhas de resposta unem pares de detetores. Uma vez detetada a coincidência, assume-se que o evento se localiza ao longo da LOR com probabilidade uniforme (Retirado de ²³). 18
- Figura 3.2 Assume-se que dois fótons são detetados em coincidência se forem originados no mesmo evento de aniquilação. A coincidência pode ser de três tipos: verdadeira, dispersa ou aleatória. A LOR (linha de resposta – *Line of Response*) é o segmento de reta que une os dois detetores e corresponde à direção de emissão do par de fótons no evento de aniquilação (Retirado de ²³). 19
- Figura 3.3 Equipamento PET/CT PHILIPS GEMINI GXL (Retirado de ⁷⁵)..... 20
- Figura 3.4 Esquema simplificado da sinapse e neurotransmissão dopaminérgica (Adaptado de ^{28,29})..... 21
- Figura 3.5 Imagem paramétrica BP num corte axial do cérebro relativo a um PET-raclopride de um indivíduo (a) controlo saudável e (b) com AMS..... 23
- Figura 4.1 Diagrama esquemático do modelo cinético (Adaptado de ³³). CRt é a concentração na região de referência ao longo do tempo em (kBq/mL), CTt é o concentração na região alvo ao longo do tempo em (kBq/mL), K'1, k'2, K1, k2, k3 e k4 são as constantes das taxas de transferência entre os diferentes compartimentos em (min⁻¹

¹), $C_P(t)$ é a concentração no plasma ao longo do tempo em (kBq/mL), $C_F(t)$ é a concentração de radiofármaco livre (ligação livre e não específica) ao longo do tempo em (kBq/mL) e $C_B(t)$ é a concentração de radiofármaco ligado especificamente ao longo do tempo em (kBq/mL). 27

Figura 4.12 Ilustração do modelo SVM e as definições acima apresentadas, sendo que + indica os pontos de uma classe e - indica os pontos de outra classe. Retirada de ⁴⁶. 34

Figura 5.1 Distribuição dos valores médios de BP nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência. 40

Figura 5.2 Distribuição dos valores médios de BP nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência. 42

Figura 5.3 Distribuição dos valores médios de DVR nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência. 44

Figura 5.4 Distribuição dos valores médios de DVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência. 46

Figura 5.5 Distribuição dos valores médios de SUVR nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência. 48

Figura 5.6 Distribuição dos valores médios de SUVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência. 50

Figura 5.7 Distribuição dos valores mínimos de BP nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência. 52

Figura 5.8 Distribuição dos valores mínimos de BP nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência. 54

Figura 5.9 Distribuição dos valores mínimos de nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência. 56

Figura 5.10 Distribuição dos valores mínimos de DVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência. 58

Figura 5.11 Distribuição dos valores mínimos de SUVR nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência. 60

Figura 5.12 Distribuição dos valores mínimos de SUVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência. 62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1 Exemplos de marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos e pós-sinápticos mais frequentemente usados em PET e SPECT (Adaptado de ^{28,29}).	22
Tabela 4.1 Dados relativos aos indivíduos participantes no estudo.	25
Tabela 5.1 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de BP, sendo o cerebelo a região de referência.	41
Tabela 5.2 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de BP, sendo o lobo occipital a região de referência.	42
Tabela 5.3 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de DVR, sendo o cerebelo a região de referência.	45
Tabela 5.4 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de DVR, sendo o lobo occipital a região de referência.	47
Tabela 5.5 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de SUVR, sendo o cerebelo a região de referência.	49
Tabela 5.6 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de SUVR, sendo o lobo occipital a região de referência.	51
Tabela 5.7 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de BP, sendo o cerebelo a região de referência.	53
Tabela 5.8 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de BP, sendo o lobo occipital a região de referência.	55
Tabela 5.9 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respectivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não	

paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de DVR, sendo o cerebello a região de referência.	57
Tabela 5.10 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de DVR, sendo o lobo occipital a região de referência.	59
Tabela 5.11 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de SUVR, sendo o cerebello a região de referência.	61
Tabela 5.12 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de SUVR, sendo o lobo occipital a região de referência.	63
Tabela 5.13 Contagens do número de ROI com diferenças estatisticamente significativas para cada um dos valores médios e mínimos dos parâmetros BP, DVR e SUVR, usando cada uma das regiões de referência, cerebello e lobo occipital, para Controlo vs Síndrome. Dentro do círculo azul estão os dois maiores valores obtidos.	64
Tabela 5.14 Contagens do número de ROI com diferenças estatisticamente significativas para cada um dos valores médios e mínimos dos parâmetros BP, DVR e SUVR, usando cada uma das regiões de referência, cerebello e lobo occipital, para Síndrome vs Síndrome. Dentro do círculo azul estão os dois maiores valores obtidos.	64
Tabela 5.15 Contagens de cada uma das ROI, Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, tendo em conta todos os casos estudados, para Controlo vs Síndrome e Síndrome vs Síndrome. Dentro do círculo azul estão os três maiores valores obtidos.	65
Tabela 5.16 Tabela resumo dos conjuntos de Diagnósticos (“Diagn.”), Parâmetros, ROI, Região de referência, percentagens de Especificidade (“Espec. (%)”), Sensibilidade (“Sens. (%)”) e Precisão Balanceada (“Precisão Balanc. (%)”) com Dados originais e À sorte para os quais se obtiveram resultados superiores de precisão balanceada.	66
Tabela 5.17 Precisão com dados originais e precisão balanceada à sorte, obtidas da classificação com o LIBSVM, usando os respetivos parâmetros, ROI e região de referência.	68

SIMBOLOGIA E SIGLAS

Simbologia

R_1	Taxa local de transferência do radiofármaco em relação à região de referência
C_B	Concentração de radiofármaco ligado especificamente
C_F	Concentração de radiofármaco livre (ligação livre não específica)
C_P	Concentração de radiofármaco no plasma
C_R	Concentração de radiofármaco na região de referência
C_T	Concentração de radiofármaco na região alvo
K'_1	Taxa constante de transferência do radiofármaco do plasma para a região de referência
k'_2	Taxa constante de transferência do radiofármaco da região de referência para o plasma
K_1	Taxa constante de transferência do radiofármaco do plasma para o compartimento livre
k_2	Taxa constante de transferência do radiofármaco do compartimento livre para o plasma
k_3	Taxa constante de transferência do radiofármaco do compartimento livre para o compartimento de ligação
k_4	Taxa constante de transferência do radiofármaco do compartimento de ligação para o compartimento livre
V	Distribuição total de volume na região alvo
V'	Distribuição total de volume na região de referência
b	Termo de interceção
$\overline{K}_2^{C_R}$	Constante que traduz a média de efluxo dos tecidos para o plasma ao longo do tempo
H_0	Hipótese nula

H_1 Hipótese alternativa

Siglas

AMS	Atrofia de Múltiplos Sistemas
AMS-C	Atrofia de Múltiplos Sistemas-Cerebelar
AMS-P	Atrofia de Múltiplos Sistemas-Parkinsoniana
BP	<i>Binding Potential</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DCB	Degeneração Corticobasal
DCL	Demência com Corpos de Lewy
DP	Doença de Parkinson
DVR	<i>Distribution Volume Ratio</i>
ICGs	Inclusões Citoplasmáticas Gliais
LOOCV	<i>Leave One Out Cross Validation</i>
LOR	<i>Line of Response</i>
MANOVA	<i>Multivariate Analysis of Variance</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRTM	<i>Multilinear Reference Tissue Model</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>

1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo descreve-se o projeto que está na base da presente dissertação. Apresentam-se também os objetivos e organização da mesma.

1.1. Enquadramento e Apresentação da Dissertação

Em 1817, James Parkinson forneceu a primeira descrição médica da doença de Parkinson, depois atualizada por Jean-Martin Charcot no final do século 19 para incluir as síndromes parkinsónicas atípicas. Hoje, a doença de Parkinson representa o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum com uma prevalência global estimada de mais de 10 milhões. Por outro lado, as síndromes parkinsónicas atípicas englobam um grupo de transtornos relativamente heterogéneos que podem partilhar algumas características clínicas com a doença de Parkinson idiopática, mas são doenças clinico-patológicas distintas e incomuns. Décadas de progressos científicos melhoraram amplamente a compreensão destes distúrbios, incluindo melhorias na imagem *in vivo* para identificação de biomarcadores. A imagem multimodal para a visualização de alterações cerebrais, estruturais e funcionais, é especialmente importante e tem sido usada por diversos autores até agora na diferenciação de síndromes parkinsónicas, pois permite perceber as alterações fisiopatológicas subjacentes ¹. Neste sentido, o ICNAS e o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) têm vindo a trabalhar num projeto para diferenciar os doentes com síndromes parkinsónicas. É neste contexto que surge a presente dissertação: ajudar nesta diferenciação implementando métodos quantitativos de análise dos dados PET e técnicas de classificação supervisionadas com base em biomarcadores de neuroimagem.

1.2. Objetivos da Dissertação

Esta dissertação de mestrado tem como principal objetivo estudar as potencialidades do uso de imagens PET recorrendo a ^{11}C -raclopride na diferenciação de síndromes parkinsonianas.

Para tal, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Análise estatística dos valores médios e mínimos dos parâmetros BP (*Binding Potential*), DVR (*Distribution Volume Ratio*) e SUVR (*Standardized Uptake Value Ratio*) para investigar a presença de diferenças estatisticamente significativas entre grupos de indivíduos controlo, doentes com DP (Doença de Parkinson), AMS (Atrofia de Múltiplos Sistemas), DCB (Degenerescência Corticobasal) e DCL (Demência com Corpos de Lewy) e em que ROI de interesse (globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, putâmen e caudado) se verificam essas diferenças, usando como regiões de referência o cerebelo e o lobo occipital;
- Classificação binária e multiclasse de cada indivíduo recorrendo aos valores dos três parâmetros mencionados no ponto anterior.

Com vista à realização dos objetivos mencionados, foram definidas as seguintes etapas:

- Familiarização com a literatura de neurociências clínicas que aborda a doença de Parkinson e síndromes parkinsonianas atípicas;
- Familiarização com a modalidade de imagem PET e com o biomarcador usado no estudo, o ^{11}C -raclopride;
- Aplicação da MANOVA não paramétrica e o teste de Mann-Whitney no SPSS *Statistics*;
- Desenvolvimento da classificação binária e multiclasse recorrendo ao algoritmo SVM (*Support Vector Machine*) e à biblioteca LIBSVM, respetivamente, implementados no *software* MATLAB R2013b.

1.3. Organização da Dissertação

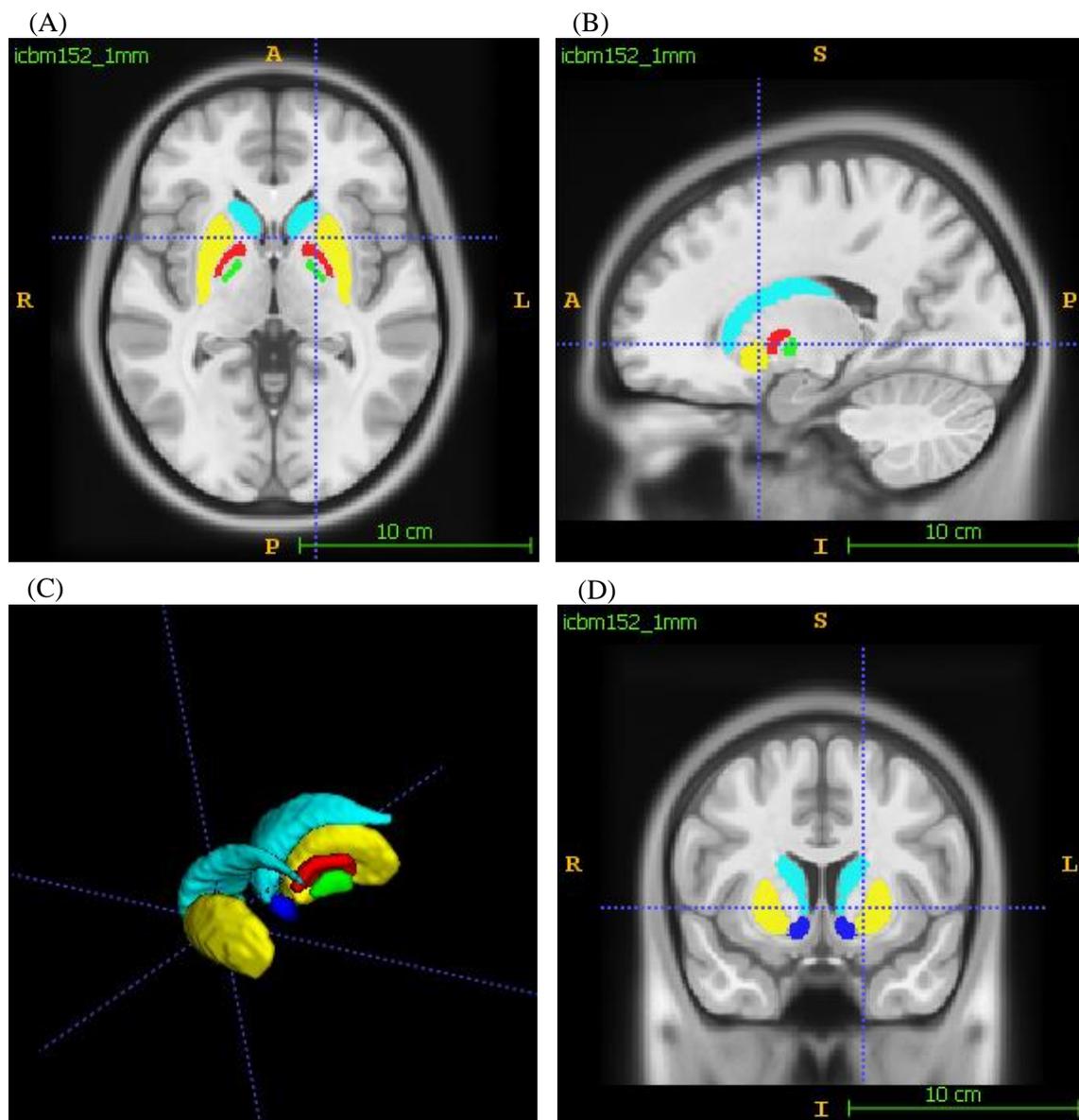
Esta dissertação, *Diferenciação de síndromes parkinsonianas recorrendo a imagens PET com ^{11}C -raclopride*, encontra-se dividida em 7 capítulos. O vigésimo capítulo apresenta o projeto, define os objetivos e descreve a organização adotada no desenvolvimento do mesmo. O capítulo 2 tem início com uma breve introdução às estruturas anatómicas e funcionais associadas ao parkinsonismo, nomeadamente os núcleos da base, assim como um resumo da síndrome, seguindo-se uma abordagem da descrição da síndrome de Parkinson idiopático e das várias síndromes parkinsonianas atípicas. No capítulo 3 aborda-se o tema da neuroimagem, explicando a técnica de imagem nuclear usada, a PET, e resumindo e enumerando exemplos de imagem do sistema dopaminérgico pré-sináptico e pós-sináptico, dando destaque ao ^{11}C -raclopride, radiofármaco usado neste projeto. No capítulo 4, sobre os materiais e métodos, estão descritas a metodologia e as várias técnicas usadas no desenvolvimento da dissertação, nomeadamente a descrição do *dataset*, os métodos quantitativos de análise para a obtenção dos parâmetros BP, DVR e SUVR, a análise estatística destes e classificação binária e multiclasse. Nos capítulos 5, 6 e 7 apresentam-se os resultados, discussão e conclusões e sugestões de trabalho futuro, respetivamente.

2. ESTRUTURAS ANATÓMICAS E FUNCIONAIS ASSOCIADAS AO PARKINSONISMO – DESCRIÇÃO DA SÍNDROME

2.1. Núcleos da Base e as suas Conexões

Os núcleos da base são um grupo de núcleos subcorticais responsáveis principalmente pelo controlo motor, mas também estão relacionados com a aprendizagem motora e funções não motoras, como a executiva e a cognição emocional². Estão localizados na região mais profunda dos hemisférios cerebrais e incluem o caudado, putâmen, núcleo accumbens, globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico³. Estas estruturas têm uma função extremamente importante pois recebem impulsos do córtex cerebral, processam essa informação no contexto do influxo dopaminérgico da substância negra e devolvem a informação ao córtex através do tálamo. O circuito interno dos núcleos basais é constituído por vários componentes. O estriado (núcleo caudado e putâmen) é o núcleo de influxo primário do sistema, e recebe informação de áreas associativas do neocórtex e do córtex sensorio-motor; o núcleo accumbens recebe informação do córtex orbitofrontal e outras áreas corticais límbicas bem como do hipocampo e da amígdala, enquanto o globo pálido interno e a parte reticulada da substância negra são os núcleos de *output*. São interconectados através do núcleo subtalâmico, globo pálido externo e parte compacta da substância negra^{2,4,5}.

Os núcleos da base usados neste estudo, como regiões de interesse (ROI), foram o globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, putâmen e caudado, que estão representados na **Figura 2.1**.



- Globus pálido externo
- Globus pálido interno
- Núcleo accumbens
- Putâmen
- Caudado

Figura 2.1 Cortes (A) – axial, (B) – sagital, (D) – coronal do cérebro e (C) – imagem das ROI globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, putâmen e caudado destacadas a cores diferentes com respetiva legenda, obtidas no programa ITK-SNAP.

2.1.1. Modelo Clássico da Ansa Corticobasal Talamocortical

Grande parte do processamento da informação efetuada pelos núcleos basais ocorre no estriado. Os neurónios no estriado recebem impulsos através de axónios do córtex devido à libertação do transmissor excitatório glutamato, libertando posteriormente o neurotransmissor inibitório GABA, e emitem as suas projeções para dois alvos distais, formando a via direta e a via indireta (**Figura 2.2**). O estriado também contém interneurónios, incluindo neurónios que libertam acetilcolina, que participam na intercomunicação entre as vias direta e indireta. O equilíbrio da atividade entre estas vias regula o movimento.

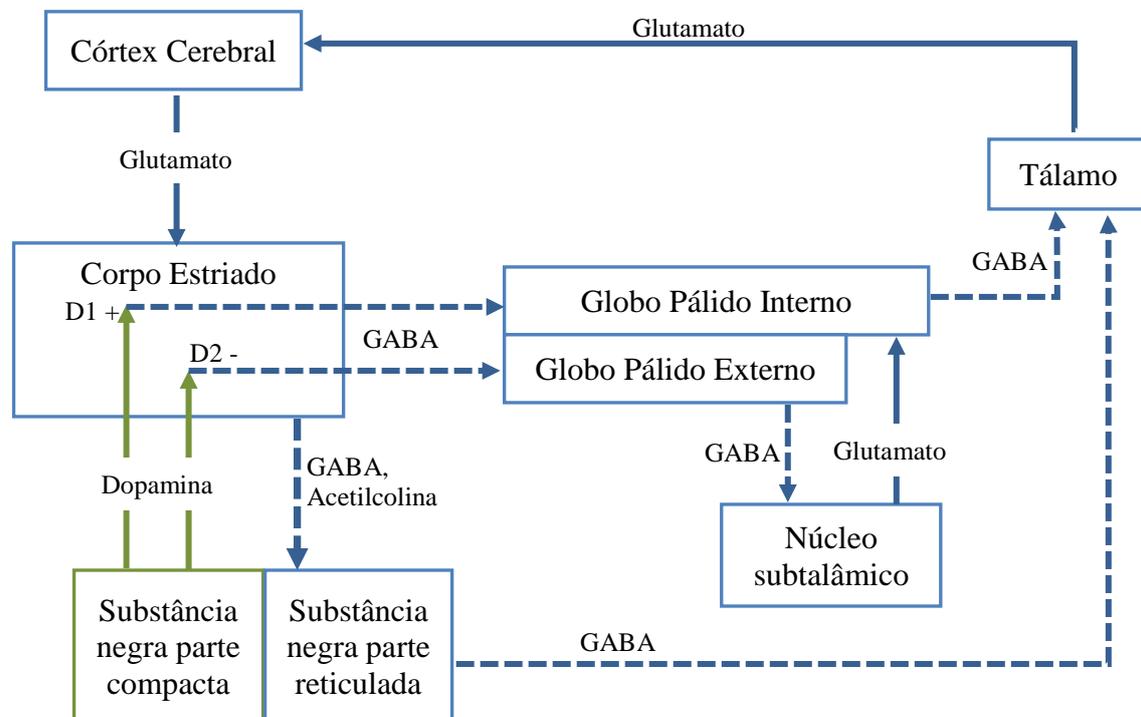


Figura 2.2 Esquema simplificado do modelo da ansa corticobasal talamocortical dos núcleos da base com via direta e indireta a partir do corpo estriado. Linha a tracejado: neurónios de projeção inibitória GABAérgicos; Linha contínua: neurónios de projeção excitatória glutamatérgicos; Linha verde: neurónios de projeção dopaminérgica (Adaptado de ⁷⁴).

A **via direta**, formada por neurónios estriatais que expressam primariamente recetores D₁ de dopamina, projeta-se diretamente no globo pálido interno. Estes neurónios inibem tonicamente o tálamo, que, por sua vez, envia projeções excitatórias ao córtex. Deste modo, a ativação da via direta desinibe o tálamo, estimulando, assim, o movimento ⁵.

A **via indireta**, formada por neurónios estriatais que expressam predominantemente recetores D₂, projeta-se para o globo pálido externo, que, por sua vez, inibe neurónios no núcleo subtalâmico. Os neurónios no núcleo subtalâmico são neurónios glutamatérgicos excitatórios que se projetam para o globo pálido interno. A ativação da via indireta desinibe os neurónios do núcleo subtalâmico, os quais estimulam neurónios no segmento interno do globo pálido, originando a inibição do tálamo, isto é, a via indireta inibe o movimento ⁵.

A expressão diferencial dos recetores D₁ e D₂ nas duas vias leva a diferentes efeitos da estimulação dopaminérgica. A presença de níveis aumentados de dopamina no estriado tende a ativar neurónios que expressam D₁ na via direta, enquanto inibe os neurónios da via indireta que expressam D₂ ⁵. Na doença de Parkinson ocorre uma perda seletiva de neurónios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra, o que resulta numa deficiência de dopamina: a via direta apresenta uma redução de atividade, enquanto a via indireta encontra-se hiperativa, conduzindo à redução do movimento (**Figura 2.3**).

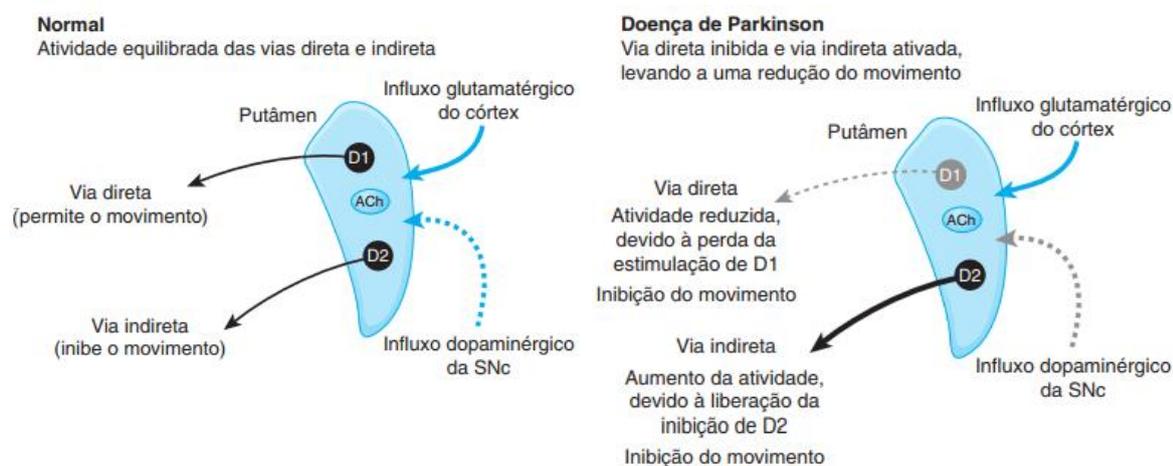


Figura 2.3 Efeito da doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento. Estão representadas as duas vias principais nos núcleos da base que regulam o movimento: a via indireta, que inibe o movimento, e a via direta, que permite a realização do mesmo. SNc: parte compacta da substância negra. As vias excitatórias estão representadas a azul e as vias inibitórias a preto. Os neurónios das vias direta e indireta no putâmen recebem influxos do sistema dopaminérgico do SNc (seta azul a tracejado) e dos sistemas glutamatérgicos corticais (seta azul contínua), que processam esses influxos no contexto de influências colinérgicas locais (ACh) e transmitem um efluxo GABAérgico (não ilustrado). A seta cinzenta a tracejado indica uma atividade diminuída causada pela estimulação deficiente, enquanto a seta preta grossa indica aumento de atividade produzido pela inibição insuficiente (Retirado de ⁵).

Estas duas vias, direta e indireta, funcionam em conjunto, permitindo comportamentos coordenados, mantidos e focados, mas também modificados e alterados de acordo com os estímulos externos e internos apropriados. De facto, tanto a capacidade de concentração no planeamento e execução de comportamentos específicos, como a capacidade de adaptação a estímulos externos e internos, são deficitários nas doenças dos núcleos da base que afetam o controlo motor, cognição e motivação ⁶.

2.1.2. Lesões nos Núcleos da Base

As lesões dos núcleos da base resultam em alterações no tónus muscular (rigidez muscular), tremor de repouso fino e distúrbios posturais. Outros distúrbios do movimento involuntário incluem sintomas como hiperatividade e discinesia, dependendo da posição da lesão nos núcleos da base ⁷. Algumas alterações degenerativas (no núcleo caudado e putâmen) estão associadas a movimentos involuntários bruscos, rápidos e sem propósito, e movimentos lentos, sinuosos e sem objetivo ⁴.

Como as funções dos núcleos da base incluem aspetos cognitivos e emocionais, a sintomatologia clínica não se restringe ao sistema motor. Algumas alterações comportamentais tais como distúrbios do humor, distúrbios do pensamento, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo acompanham os sintomas motores da doença ^{4,8}.

O núcleo caudado também participa em processos de memória, aprendizagem e comportamento. Uma lesão nesta região causa alterações de linguagem, apatia e reduz a iniciativa e a espontaneidade ⁴.

2.2. Parkinsonismo

O Parkinsonismo é uma síndrome neurológica caracterizada pela combinação de bradicinesia com rigidez, tremor e instabilidade postural. A combinação destes sinais é a base para definir clinicamente parkinsonismo provável e possível ^{9,10}.

A **bradicinesia** é caracterizada pela lentificação da iniciação e execução de movimentos voluntários, como movimentos dos membros, expressão facial ou marcha. A capacidade de realizar movimentos alternativos rápidos geralmente é retardada. Este é o sinal

clínico mais significativo para o diagnóstico de parkinsonismo e o seu reconhecimento clínico requer a identificação de movimentos de pequena amplitude que afetam o controlo dos membros, fala, deglutição, marcha, expressão facial ou postura ^{10,11}.

A **rigidez** é causada por um aumento involuntário do tónus muscular e é comum na DP e nas outras síndromes parkinsonianas ¹².

O **tremor** característico é um tremor de repouso de baixa frequência (4-6 Hz), mas outras formas de tremor, como o tremor de ação ou o tremor postural, podem ocorrer à medida que a doença progride. O tremor não está associado à idade do doente, idade de início ou duração da doença ^{11,12}.

A **instabilidade postural** e as perturbações da marcha resultam de alterações do ajustamento postural, perda de reflexos posturais, rigidez e acinesia (dificuldade em iniciar e executar planos motores) e aparecem regularmente no decurso da doença, na maioria das vezes em estados mais avançados ^{11,12}.

A marcha dos doentes parkinsonianos caracteriza-se essencialmente por hesitação inicial, pequenos passos e arrastar dos pés. Com a perda dos reflexos posturais, existe maior tendência à ocorrência de quedas ^{11,12}.

Para além da Síndrome de Parkinson Idiopático (ou DP - Doença de Parkinson) existem outros tipos de Parkinsonismo, nomeadamente as chamadas Síndromes Parkinsonianas Atípicas: AMS (Atrofia de Múltiplos Sistemas), DCB (Degenerescência Corticobasal) e DCL (Demência com Corpos de Lewy) ⁹.

2.2.1. Síndrome de Parkinson Idiopático

A forma mais comum de parkinsonismo é a doença de Parkinson, que, apesar de incomum antes dos 40 anos, se torna mais frequente com a idade, afetando aproximadamente 2% da população com idade superior a 65 anos ¹⁰.

A DP inclui-se no grupo de doenças claramente associadas à idade, prevendo-se que, com o aumento da longevidade da população mundial, os valores de incidência e de prevalência desta doença tendam a aumentar significativamente nas próximas décadas ¹³.

A doença de Parkinson é uma doença neurológica degenerativa, crónica e progressiva das mais precoces. Embora as suas causas sejam desconhecidas, muitos investigadores acreditam que a doença surge de uma interação entre fatores genéticos e

ambientais que levam à degenerescência de neurónios dopaminérgicos na substância negra e formação de corpos de Lewy ^{14,15}.

Os sintomas motores associados a esta doença apresentam-se correlacionados com a degenerescência dos neurónios dopaminérgicos mesencefálicos, mas a DP atinge múltiplos sistemas neuronais. Vias ascendentes colinérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas, os núcleos pedúnculo-pônticos e o próprio córtex cerebral são afetados ao longo do curso da doença. Como tal, outros sintomas “não-motores” são expressos, tais como apatia, depressão, alterações autonómicas, perturbações do sono, visuais e do olfato e disfunção cognitiva, que estarão presentes em alguma fase da doença ¹⁶.

Tipicamente, a DP apresenta uma progressão lenta, manifestando-se habitualmente através de sintomas ligeiros (isto é, alteração da escrita, tremor de repouso assimétrico). Nas fases iniciais, durante os primeiros 3 a 5 anos, a maioria dos doentes não apresenta uma incapacidade significativa, apesar de poder existir alguma interferência na execução de tarefas da vida diária ou na atividade profissional. Paralelamente, muitos doentes desenvolvem, ao fim de 5 a 10 anos, problemas motores, caracterizados por flutuações e discinésias, o que obriga a uma alteração da estratégia terapêutica em curso. 10 a 12 anos após o início dos tratamentos, os doentes apresentam marcha típica, com postura inclinada, braços fletidos e quase sempre um agravamento dos sinais axiais, o que se traduz num agravamento do desequilíbrio e quedas. Alguns dos distúrbios de humor encontrados na DP são a depressão, a ansiedade e a apatia, e estes afetam a maioria dos doentes em determinado ponto do desenvolvimento da doença. Os sintomas de tipo psicótico manifestam-se na DP através de delírios paranóides, alucinações visuais, ilusões e sensação de falsa presença. As alucinações visuais são a manifestação mais comum, estando presentes em cerca de 25-50% dos doentes. Em média, a morte ocorre 15 anos após o início dos sintomas ^{10,17}.

A demência é comum na DP e a sua prevalência ronda os 30%, sendo a incidência quatro a seis vezes superior à de controlos saudáveis. Em doentes parkinsonianos com mais de 10 anos de doença, cerca de 75% já têm demência. Fatores para o risco de demência são, entre outros, idade avançada, sintomas motores incapacitantes e alucinações visuais ¹².

Os critérios do UKPDSBB (*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*) ¹² são os critérios clínicos mais utilizados para o diagnóstico da DP. São divididos em

três partes: diagnóstico da síndrome parkinsoniana, exclusão de outros diagnósticos e três ou mais critérios positivos, prospectivos de suporte do diagnóstico.

2.2.2. Síndromes Parkinsonianas Atípicas

As síndromes parkinsonianas atípicas caracterizam-se por apresentarem progressão rápida, instabilidade postural precoce e resposta fraca ou transitória à terapêutica farmacológica dopaminérgica, para além de sinais adicionais sugestivos do envolvimento de outros sistemas neuronais, tais como disautonomia, paralisia supranuclear do olhar, sinais piramidais, sinais cerebelosos, demência, síndrome da mão alheia ou apraxia. Estes sinais são conhecidos como sinais de alerta para o diagnóstico.

Cerca de 15% a 25% dos doentes com parkinsonismo que recorrem a uma consulta especializada em doenças do movimento apresentam uma síndrome parkinsoniana atípica. As que foram objeto de estudo neste trabalho foram a AMS, DCB e DCL¹⁸.

2.2.2.1. Atrofia de Múltiplos Sistemas

A atrofia de múltiplos sistemas é um distúrbio esporádico rapidamente progressivo, com parkinsonismo pouco responsivo à levodopa combinado com falência autonómica, ataxia cerebelar e sintomas piramidais, em várias combinações possíveis¹⁰.

A taxa de incidência anual é de cerca de 5 por 100000 habitantes/ano. A idade média do aparecimento da doença é aos 60 anos, podendo iniciar-se a partir dos 30, e a frequência aumenta com a idade, afetando igualmente ambos os sexos. Trata-se de uma doença progressiva, de evolução variável, com uma média de sobrevivência de 6 a 10 anos, com a qual os doentes morrem, principalmente por aspiração ou paragem cardiorrespiratória noturna. A ocorrência de morte súbita é uma causa relativamente frequente de mortalidade na AMS, podendo acontecer mesmo em fases iniciais e pouco incapacitantes da doença^{9,18}.

As alterações neuropatológicas consistem numa alta densidade de inclusões citoplasmáticas gliais (ICGs) aliada a alterações degenerativas nas seguintes estruturas: putâmen, caudado, globo pálido, substância negra, células de Purkinje, entre outras. As ICGs são inclusões oligodendrogliais positivas para ubiquitina, tau e α -sinucleína¹⁹.

As características clínicas da AMS incluem uma combinação heterogénea de sinais: disautonomia, parkinsonismo, disfunção cerebelosa e disfunção corticoespinhal. A

disautonomia é uma característica universal nos doentes com AMS. Disfunção erétil ou impotência surgem em praticamente todos os homens com AMS. Incontinência urinária ou retenção urinária constituem manifestações precoces ou mesmo formas de apresentação da doença.

A AMS é subclassificada em AMS-P (variante parkinsoniana) e AMS-C (variante cerebelosa). Os doentes com AMS-P apresentam uma síndrome parkinsoniana acinético-rígida que pode manifestar tremor. O tremor de repouso é menos comum, sendo normalmente postural e irregular, a distonia orofacial associada a uma grave disartria é frequente e os reflexos posturais estão desde cedo comprometidos. Por sua vez, nos doentes com AMS-C predominam os sinais e sintomas que traduzem o envolvimento cerebeloso como a ataxia da marcha, dismetria, disartria escândida e alterações da oculomotricidade cerebelosas¹⁸.

2.2.2.2. Degenerescência Corticobasal

A DCB é um distúrbio esporádico que apresenta características neuropatológicas distintas, no entanto, clinicamente, é um distúrbio heterogêneo. Este distúrbio pode ser associado a uma grande variedade de sintomas motores, sensoriais, comportamentais e cognitivos¹⁰.

A prevalência da DCB é de cerca de 1/100000. Geralmente afeta pessoas com 60 a 70 anos e afeta ambos os sexos de igual modo. Os doentes morrem após uma média de oito anos com a doença, principalmente por aspiração por disfagia⁹.

A DCB é caracterizada por deposição de tau hiperfosforilada nos neurónios e glia, com formação de placas astrocíticas em áreas topográficas específicas^{9,20}. É uma doença de prevalência desconhecida, que afeta o sistema motor nigroestriado e outras estruturas subcorticais (tálamo, núcleo subtalâmico, globo pálido, núcleos vermelhos, dentado e núcleos do tronco cerebral)¹⁸.

O termo degenerescência corticobasal é usado para o diagnóstico neuropatológico. Clinicamente, a DCB manifesta-se principalmente como uma síndrome corticobasal (SCB) que surge em cerca de 50% dos casos, no entanto, doentes com DCB podem apresentar outras síndromes clínicas para além da SCB^{9,18}. Esta síndrome apresenta sintomas relacionados com danos funcionais nos núcleos da base e no córtex cerebral e aparecem assimetricamente. Caracteriza-se, portanto, por distúrbios de movimento

(acinésia, rigidez, instabilidade postural, distonia dos membros, mioclonia cortical, e tremor postural/intenção) e por sinais corticais (perda cortical sensorial, apraxia, e fenómeno do membro fantasma)¹⁰.

Em 2013, Armstrong *et al*²⁰ propuseram duas classificações de diagnóstico de DCB: critérios de pesquisa clínica provável e possível para DCB. Os critérios possíveis irão diagnosticar mais casos de DCB, mas também produzirão mais falsos positivos, incluindo doentes que também cumpram critérios para outras condições neurodegenerativas²⁰.

As técnicas de imagem podem ser usadas para demonstrar atrofia parietal assimétrica e hipometabolismo, bem como a degenerescência nigroestriatal pré-sináptica e pós-sináptica.

Tal como nas outras síndromes parkinsonianas, não existe um teste laboratorial ou neurorradiológico de diagnóstico para a DCB. Contudo, cerca de metade dos doentes apresentam uma atrofia assimétrica do córtex cerebral, mais acentuada no lado clinicamente mais afetado¹⁸.

2.2.2.3. Demência com Corpos de Lewy

A DCL é a segunda forma mais comum de declínio cognitivo progressivo na velhice devido à neurodegenerescência na população com idade superior a 65 anos, estimando-se uma prevalência entre 15% a 25% dos casos. O aparecimento de sintomas geralmente ocorre entre os 50 e os 80 anos, sendo os homens um pouco mais afetados do que as mulheres^{9,18}.

Do ponto de vista neuropatológico, a DCL pertence ao grupo das sinucleinopatias (que inclui também a DP e a AMS), caracterizando-se pela presença de numerosos corpos de Lewy no sistema límbico e paralímbico, regiões neocorticais, substância negra mesencefálica e outros núcleos do tronco cerebral, como acontece na DP¹⁸.

Os sintomas iniciais consistem numa redução do desempenho cognitivo. Os défices envolvem a nomeação de objetos, fluência verbal, capacidades visuoespaciais e funções executivas. Problemas de execução tornam-se evidentes em tarefas que exigem planeamento e organização com relevância para as atividades da vida diária. Alucinações visuais são frequentes e bem formadas (os temas típicos são pessoas e animais intrusos na casa do doente), assim como delírios, falta de iniciativa e motivação, depressão e ansiedade.

Défices de memória marcados ou persistentes não ocorrem necessariamente nos estados iniciais, mas tornam-se evidentes com a evolução. As perturbações de comportamento do sono REM (*Rapid Eye Movement*) são características e podem preceder a demência e parkinsonismo muitos anos antes. Caracterizam-se por sonhos vívidos e pesadelos durante o sono REM, com movimentos bruscos dos membros e vocalizações.

A resposta à terapia com levodopa é muito variável e os agentes dopaminérgicos podem desencadear ou agravar um quadro psicótico^{9,18}.

Em 2005, os critérios clínicos foram revistos por McKeith *et al*¹⁸, baseando-se na presença de demência progressiva, associada a um ou mais critérios principais e a um ou mais critérios sugestivos (DCL provável), ou na ausência de qualquer característica principal, demência progressiva associada a um ou mais critérios sugestivos (DCL possível). Nestes critérios foram incluídos estudos de imagem e neurofisiológicos nas características sugestivas, para além das características de suporte.

3. NEUROIMAGEM

3.1. *Positron Emission Tomography*

A PET é uma técnica de imagem nuclear que permite realizar estimativas *in vivo* de parâmetros fisiológicos importantes, como o metabolismo da glicose e a ligação de neurorreceptores, permitindo uma maior compreensão da fisiopatologia do parkinsonismo. Os radioisótopos ligados a traçadores específicos são administrados a um indivíduo através de uma injeção intravenosa, permitindo estimar a distribuição do radiotraçador nas regiões de interesse ²¹. Trata-se de um exame inócuo, não invasivo, indolor e de simples execução, cujo resultado pode ser determinante na orientação do diagnóstico, bem como na programação terapêutica do doente ²².

Num tomógrafo PET são detetados fótons individuais que abandonam o indivíduo após serem produzidos em eventos de aniquilação (colisão de um elétron com um pósitron) que ocorrem no mesmo. A detecção é feita por um conjunto de detetores distintos posicionados usualmente em círculo em torno do doente. Se dois desses fótons são detetados dentro de intervalo de tempo muito curto, o sistema considera que o par foi detetado em coincidência, ou seja, que ambos os fótons tiveram origem no mesmo evento de aniquilação. Tendo em conta que a aniquilação produz dois fótons que se deslocam segundo a mesma direção mas em sentidos opostos e conhecida a localização dos dois detetores atuados, é possível reconstruir a direção de emissão do par de fótons detetados, através do segmento de reta (ou linha de resposta – LOR (*Line of Response*)) que une os dois detetores ²³.

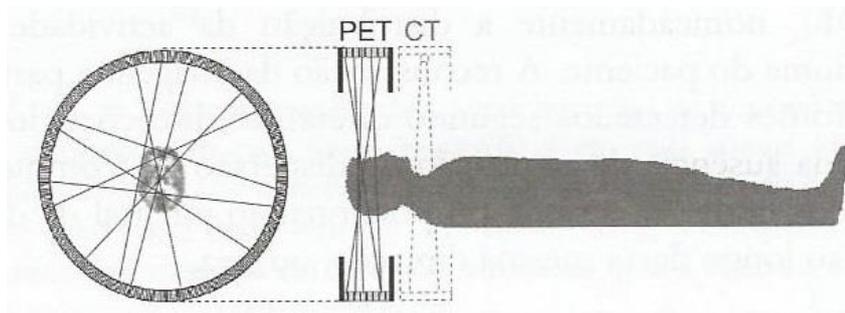


Figura 3.1 Geometria de aquisição típica em PET convencional de corpo inteiro, onde as linhas de resposta unem pares de detetores. Uma vez detetada a coincidência, assume-se que o evento se localiza ao longo da LOR com probabilidade uniforme (Retirado de ²³).

O tomógrafo PET tem assim, como função, a contagem do número de pares de fótons de 511 keV que são detetados em coincidência para cada LOR possível de definir no sistema. Devido ao facto de a emissão dos fótons numa dada aniquilação ser aleatória, é possível gerar projeções da distribuição de atividade do indivíduo segundo direções perpendiculares a LORs paralelas, adquirindo-se, desta forma, informação posicional a partir da deteção dos fótons (característica designada por colimação eletrónica). Deste modo, podem ser contados eventos vindos de todas as direções e não apenas aqueles que resultam na emissão de fótons segundo a gama estreita de direções permitidas pelo colimador físico ²³.

É de salientar que as coincidências verdadeiras são as únicas que possuem informação posicional válida, dado que correspondem à deteção de dois fótons efetivamente emitidos segundo a LOR dessa coincidência. Contrariamente, as coincidências dispersas e aleatórias registadas numa LOR geram contagens com fótons que não foram emitidos segundo essa LOR, contribuindo apenas para a adição de ruído à imagem final. Assim, o princípio físico de formação da imagem na PET baseia-se na contagem do número de coincidências verdadeiras detetadas em cada LOR ²³.

A sensibilidade da PET é, por isso, muito superior à das restantes técnicas de medicina nuclear, podendo administrar-se uma menor quantidade de radiofármaco ao indivíduo sem danificar a imagem, o que diminui potenciais efeitos para a saúde deste e o próprio custo do exame.

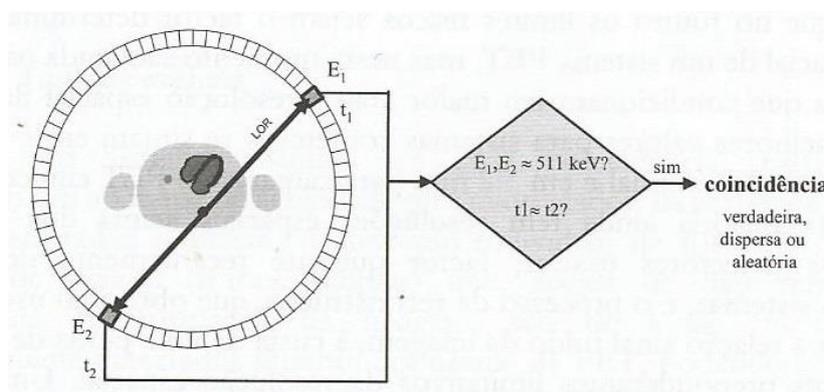


Figura 3.2 Assume-se que dois fótons são detetados em coincidência se forem originados no mesmo evento de aniquilação. A coincidência pode ser de três tipos: verdadeira, dispersa ou aleatória. A LOR (linha de resposta – *Line of Response*) é o segmento de reta que une os dois detetores e corresponde à direção de emissão do par de fótons no evento de aniquilação (Retirado de ²³).

Existem, no entanto, limites físicos para a resolução espacial em PET. A resolução espacial de um sistema é um parâmetro de grande importância em imagiologia, correspondendo à menor distância entre dois pontos que permite que eles sejam observados como dois pontos de imagem distintos. Esta limitação em PET deve-se a dois aspectos físicos independentes: o alcance do pósitron e a não-colinearidade dos dois fótons de aniquilação. A energia média com que o pósitron é emitido depende do radioisótopo utilizado e determina o percurso médio que ele vai ter no meio, antes de aniquilar. Como consequência, o local da aniquilação difere ligeiramente do local de emissão, resultando numa indeterminação na posição do radionuclídeo, limitando assim a resolução espacial que pode ser obtida numa câmara PET. O outro limite provém da possibilidade do par pósitron-eletrão ter uma quantidade de movimento relativamente importante quando se dá a aniquilação. Neste caso, os dois fótons são emitidos com algum desvio relativamente aos 180°, resultando num erro na localização do radionuclídeo ^{23,24}.

No entanto, neste momento, os limites de ordem técnica são os que condicionam em maior grau a resolução espacial das câmaras PET sendo eles a dimensão dos detetores usados, processo de reconstrução (obrigando ao uso de filtros para melhor a relação sinal ruído da imagem, à custa de uma perda da resolução), posição da fonte (sendo, geralmente pior na periferia do campo de visão – FOV (*Field of View*) – devido à curvatura da câmara e ao efeito de profundidade de interação) e movimentos do indivíduo ²³.

3.1.1. PET/CT

Este equipamento é constituído por uma câmara PET e uma câmara CT (*Computed Tomography*), numa configuração em linha, onde o indivíduo entra num túnel de uma câmara CT seguido do túnel de uma câmara PET ²³.



Figura 3.3 Equipamento PET/CT PHILIPS GEMINI GXL (Retirado de ⁷⁵).

As vantagens da junção da informação morfológica (localização precisão de órgão e lesões) da CT com a informação funcional (função do tecido) da PET são preponderantes na rotina clínica, sendo possível realizar a correção de atenuação em PET com a informação da CT, proporcionando maior rapidez, menor ruído e melhor contraste. A imagem combinada de PET/CT facilita a separação da absorção fisiológica normal da absorção patológica, permite uma localização precisa de anomalias funcionais e reduz a incidência de estudos de imagem falsos positivos e falsos negativos ²⁵.

3.2. Imagem do Sistema Dopaminérgico Pré-Sináptico e Pós-Sináptico

Estudos de neuroimagem com técnicas funcionais como a PET e a SPECT são úteis na avaliação da degenerescência neuronal no parkinsonismo ²⁶. A PET utiliza uma variedade de radionuclídeos para avaliar a integridade do sistema dopaminérgico, o metabolismo cerebral, a acumulação patológica de proteínas e a inflamação no cérebro. A

SPECT é predominantemente utilizada em síndromes parkinsonianas para avaliar a integridade do sistema dopaminérgico nigroestriatal, bem como para detetar alterações de perfusão cerebral *in vivo* ¹.

A utilidade de um radiotraçador para estudos de PET e SPECT é determinada por características de ligação tais como a elevada seletividade e alta afinidade para o recetor de interesse e uma baixa ligação não específica ²⁷ (ver Capítulo 4, **Figura 4.1**).

Para investigar a função da dopamina estriatal pré-sináptica na DP e nos parkinsonismos atípicos, podem ser realizadas abordagens que incluem a medição: (1) da atividade da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (AADC) com ¹⁸F-DOPA; (2) da densidade do transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2) com ¹¹C-DTBZ e ¹⁸F-AV133, que é o transportador vesicular responsável pelo transporte de dopamina do citoplasma das vesículas secretoras; (3) da disponibilidade de transportadores pré-sinápticos de dopamina (DAT) responsáveis pela absorção e elevada afinidade de dopamina na fenda sináptica, com traçadores análogos de cocaína. Estudos de imagem de recetores de dopamina pós-sináptica tem sido mais focados em recetores D₂ ^{15,28}. A sinapse e a neurotransmissão dopaminérgica estão ilustradas esquematicamente na **Figura 3.4**, destacando os radiotraçadores de PET e SPECT mais amplamente utilizados para esses sistemas na **Tabela 3.1** ²⁹.

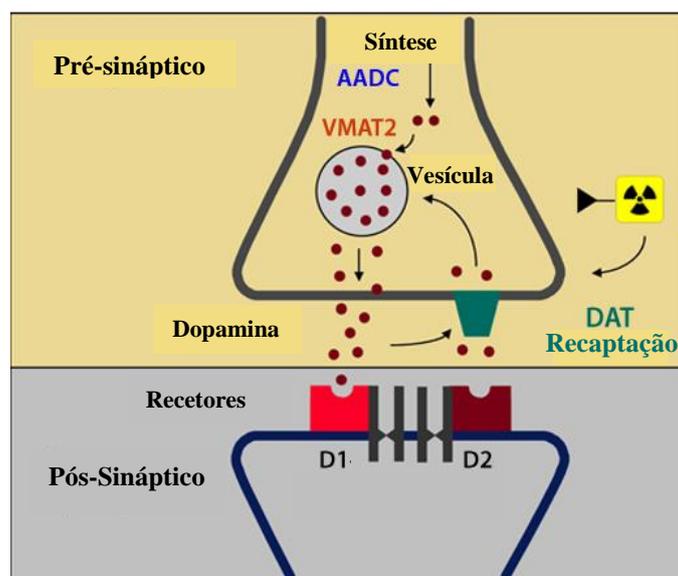


Figura 3.4 Esquema simplificado da sinapse e neurotransmissão dopaminérgica (Adaptado de ^{28,29}).

Tabela 3.1 Exemplos de marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos e pós-sinápticos mais frequentemente usados em PET e SPECT (Adaptado de ^{28,29}).

Marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos	Marcadores dopaminérgicos pós-sinápticos
PET	
AADC: ^{18}F -DOPA VMAT2: ^{11}C -DTBZ ^{18}F -AV133 DAT: ^{11}C -Cocaína ^{18}F -FE/FP-CIT ^{11}C -CFT ^{11}C -PE21	D1: ^{11}C -Sch23390 ^{11}C -NNC112 D2: ^{11}C -NMSP ^{11}C -Raclopride ^{18}F -DMFP
SPECT	
^{123}I - β -CIT ^{123}I -FP-CIT ^{123}I -IPT ^{123}I -Altropano ^{123}I -PE2I	D2: ^{123}I -IBZM ^{123}I -Lisurido ^{123}I -IBF ^{123}I -Epideprido

3.2.1. ^{11}C -Raclopride

O raclopride (^{11}C -raclopride) é um radiofármaco marcado com Carbono 11 ($T_{1/2} = 20,41$ min.), antagonista dos recetores dopaminérgicos do tipo D_2 e D_3 , de elevada afinidade e especificidade a fluxos de dopamina sináptica. A realização de estudos *in vivo* por PET com ^{11}C -Raclopride permite a observação e análise destes neurorecetores com importantes aplicações em neurociências, nomeadamente no estudo do parkinsonismo ^{15,30}.

Os dados obtidos com PET reportam-se à concentração do marcador em causa, não discriminando entre os diversos tipos de ligação. A discriminação pode ser conseguida recorrendo a modelos compartimentais ³⁰.

O ^{11}C -raclopride, assim como outros marcadores dopaminérgicos pós-sinápticos, é sensível ao aumento dos níveis de dopamina fisiológica sináptica, evidenciados como diminuições na disponibilidade do recetor D_2 . A ligação estriatal deste radiofármaco correlaciona-se inversamente com a quantidade de dopamina sináptica. Estima-se que uma redução de 10% na disponibilidade de recetores de D_2 para a ligação de ^{11}C -raclopride reflete um aumento de cinco vezes nos níveis de dopamina sináptica ¹⁵. Uma redução na

disponibilidade do recetor D_2 é visível num indivíduo com AMS comparativamente a um indivíduo controlo saudável, devido à inferior captação do ^{11}C -raclopride no estriado, como é possível verificar, num exemplo, pela **Figura 3.5**.

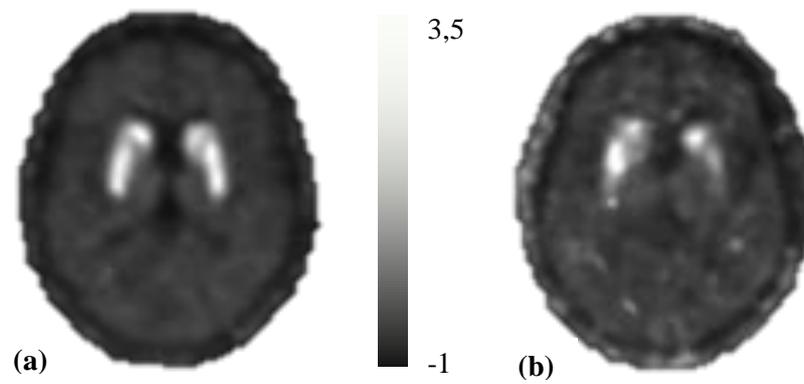


Figura 3.5 Imagem paramétrica BP num corte axial do cérebro relativo a um PET-raclopride de um indivíduo (a) controlo saudável e (b) com AMS.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Descrição do *dataset* em estudo

Foram realizados 75 exames PET-Raclopride a indivíduos do sexo feminino e masculino dos quais 15 correspondem a controlos saudáveis, 27 com DP, 12 com AMS, 9 com DCB e 12 com DCL.

Tabela 4.1 Dados relativos aos indivíduos participantes no estudo.

	Sexo		Média Idades	Média Peso
	Feminino	Masculino		
Controlos Saudáveis	10	5	62.43	72.4
DP	14	13	64.50	71.1
AMS	4	8	64.53	70.9
DCB	3	6	69.01	76
DCL	5	7	72.79	66

Todos os diagnósticos foram realizados por médicos do serviço de neurologia do CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra) seguindo os critérios da *Movement Disorders*, em vigor^{12,19,20,31}. É de salientar que, embora tenham sido seguidos os critérios clínicos mais recentes para o diagnóstico das síndromes parkinsonianas, os doentes poderão posteriormente ser reclassificados em função da evolução da doença e/ou utilização de novos biomarcadores.

4.1.1. Aquisições PET

Todas as aquisições PET com ^{11}C -raclopride foram feitas no mesmo equipamento (PET/CT Philips Gemini GXL). São caracterizadas como dinâmicas, com uma duração de 90 minutos (constituídas por 30 *frames* com os seguintes tempos: $4 \times 15\text{ s} + 4 \times 30\text{ s} + 3 \times 60\text{ s} + 2 \times 120\text{ s} + 5 \times 240\text{ s} + 12 \times 300\text{ s}$) e foram iniciadas logo após a injeção intravenosa de, aproximadamente, 555 MBq de ^{11}C -raclopride.

As imagens foram reconstruídas usando o algoritmo LOR RAMLA (Philips PET/CT Gemini GXL) com correção de atenuação e correção de dispersão, tendo sido definidos vóxeis cúbicos de 2 mm.

4.1.2. Processamento da Imagens e Algoritmos Implementados

O primeiro passo foi a normalização espacial das imagens pelo *template Montreal Neurological Institute* (MNI). Para cada indivíduo, uma imagem soma foi construída usando todas as *frames* e, de seguida, a imagem soma foi normalizada para o espaço MNI usando um *template* de imagem PET com ^{11}C -raclopride. Numa segunda fase, todas as *frames* da imagem dinâmica também foram normalizadas usando a mesma transformação geométrica.

O segundo passo foi a definição das regiões de interesse (ROI) e a região de referência. Este processo foi feito em duas etapas: primeiro foi realizada uma definição das regiões de interesse com base no *template* de regiões do espaço MNI. Posteriormente, foi feito um ajuste local da posição das ROI com base em otimização.

Estando as ROI e a região de referência definidas, o próximo passo foi calcular a concentração média por vóxel do radiofármaco em cada região ao longo do tempo e usá-la como *input* para os modelos matemáticos para calcular os três parâmetros (BP, DVR e SUVR).

Estes algoritmos de processamento e quantificação estão disponíveis no ICNAS. Foram implementados usando linguagem de programação C++. Os algoritmos de alinhamento de imagens foram parcialmente implementados usando a biblioteca de computacional *Insight Toolkit* (ITK), versão 3.20, e baseados na otimização da medida de

similaridade de informação mútua. Os parâmetros cinéticos (BP e DVR) foram quantificados usando os modelos matemáticos a seguir descritos e usando a biblioteca computacional *Vision Numerics Library* (VNL) disponível no ITK ³².

4.2. Métodos Quantitativos de Análise dos dados PET

Os métodos quantitativos baseiam-se em formulações matemáticas usadas para entender a cinética do traçador dentro do sistema biológico, nomeadamente a forma como o radiotraçador flui e se liga especificamente no cérebro. Uma formulação comum baseia-se no uso de modelos compartimentais, cuja escolha depende das propriedades químicas e biológicas do radiofármaco. O objetivo desses métodos é conseguir uma quantificação válida de certos parâmetros, exigidos para uma quantificação adequada dos dados PET paramétricos.

Neste trabalho, considera-se um modelo de região de referência para a quantificação da ligação do recetor ao radiofármaco no cérebro através da PET. Tal permite uma aplicação robusta ao nível do voxel, proporcionando imagens paramétricas de potencial de ligação (BP), volume de distribuição do radiofármaco (DVR) e a taxa local de administração do mesmo em relação à região de referência (R_1) para os dados de ^{11}C -raclopride.

O modelo compartimental utilizado está esquematizado na seguinte figura:

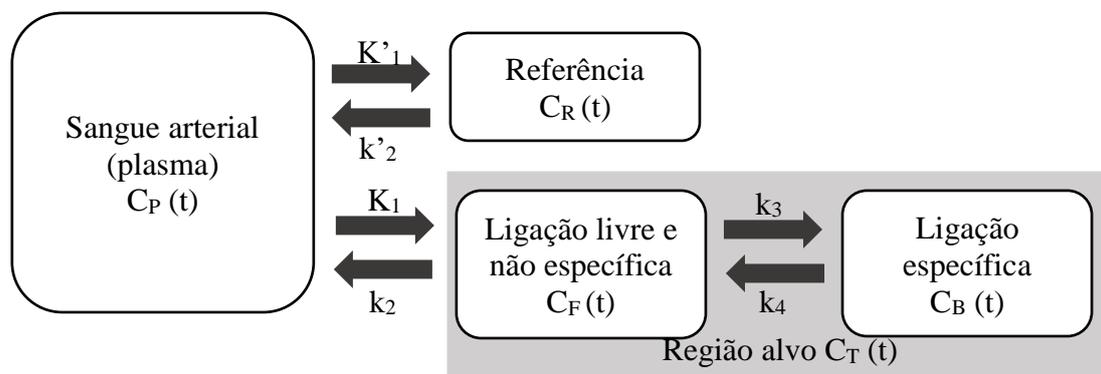


Figura 4.1 Diagrama esquemático do modelo cinético (Adaptado de ³³). $C_R(t)$ é a concentração na região de referência ao longo do tempo em (kBq/mL), $C_T(t)$ é o concentração na região alvo ao longo do tempo em (kBq/mL), $K'1$, $k'2$, $K1$, $k2$, $k3$ e $k4$ são as constantes das taxas de transferência entre os diferentes compartimentos em (min^{-1}), $C_P(t)$ é a concentração no plasma ao longo do tempo em (kBq/mL), $C_F(t)$ é a concentração de radiofármaco livre (ligação livre e não específica) ao longo do tempo em (kBq/mL) e $C_B(t)$ é a concentração de radiofármaco ligado especificamente ao longo do tempo em (kBq/mL).

O sangue arterial é assumido como o primeiro compartimento, à esquerda. O radiofármaco flui do sangue arterial para o compartimento livre, e vice-versa, de acordo com a taxa de transferência de K_1 e k_2 , respetivamente. A troca entre o compartimento livre, onde o marcador está no tecido cerebral, mas não vinculado, e o compartimento de ligação, onde o traçador está especificamente ligado às estruturas que provavelmente serão detetadas, é descrito pelas constantes de taxa k_3 e k_4 . O compartimento de referência também está incluído^{33,34}.

4.2.1. Obtenção do Valor de BP

Existem vários modelos matemáticos usando regiões de referência para estimar o valor de BP. Esses modelos são, em geral, uma adaptação de modelos cinéticos compartimentais tradicionais.

Numa fase inicial do trabalho, foi aplicado o *Multilinear Reference Tissue Model* (MRTM) nas cinco ROI (globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, putâmen e caudado), usando as regiões de referência, cerebelo e lobo occipital, baseado na seguinte equação³⁵:

$$C_T(T) = -\frac{V}{V'b} \int_0^T C_R(t) dt + \frac{1}{b} \int_0^T C_T(t) dt - \frac{V}{V'k'_2b} C_R(t) \quad (4.1)$$

Onde $C_T(t)$ e $C_R(t)$ são as concentrações na região alvo e referência, respetivamente (kBq/mL); V e V' são as correspondentes distribuições totais de volumes (mL/mL); k'_2 (min^{-1}) é a taxa constante de transferência da região de referência para o plasma e b é o termo de interceção³⁵.

Esta equação permite estimar o valor ótimo de três parâmetros:

$$\gamma_1 = -\frac{V}{(V'b)} \quad (4.2)$$

$$\gamma_2 = \frac{1}{b} \quad (4.3)$$

$$\gamma_3 = - \frac{V}{(V'k'_2b)} \quad (4.4)$$

De modo a minimizar a diferença entre o valor real $C_T(T)$ estimado pela equação e o valor real obtido da imagem, foi utilizada a técnica dos mínimos quadrados lineares.

O valor de BP pode então ser calculado a partir da razão dos dois coeficientes de regressão como:

$$BP = - \left(\frac{\gamma_1}{\gamma_2} + 1 \right) \quad (4.5)$$

Para o modelo 1T (1 Tissue) ³⁵:

$$R_1 = \frac{K_1}{K'_1} = \gamma_3 \quad (4.6)$$

$$k_2 = -\gamma_2 \quad (4.7)$$

Assume-se o modelo de 1T pois a transferência de radiofármaco entre os compartimentos é muito rápida.

4.2.2. Obtenção do Valor de DVR

O DV (*Distribution Volume*) é uma função linear da concentração livre do recetor e é, portanto, frequentemente usada como um parâmetro de comparação para estudos com radiofármacos de ligação reversível.

O DVR (*Distribution Volume Ratio*) pode ser obtido usando métodos gráficos baseados no uso da curva tempo-atividade (*Time-Activity Curve - TAC*) de uma região de referência, sem ligação específica ao radiofármaco, e da TAC de uma região com recetores, de ligação específica a este ³⁶, como mostrado na seguinte equação:

$$\frac{\int_0^T C_T(t) dt}{C_T(T)} = DVR \left[\frac{\int_0^T C_R(t) dt + C_R(t)/\bar{k}'_2^{CR}}{C_T(T)} \right] + int' \quad (4.8)$$

\bar{k}_2^{CR} é uma constante que traduz a taxa média de efluxo da região de referência para o plasma.

Os valores de DVR foram calculados para ambas as regiões de referência: cerebelo e lobo occipital, para posterior comparação.

4.2.3. Obtenção do Valor de SUVR

Os valores de SUV (*Standardized Uptake Value*) podem ser calculados para determinadas regiões de interesse, numa imagem, num determinado período de tempo t .

O SUV é definido por ³⁷:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentração de radioatividade no tecido} \left(\frac{\text{MBq}}{\text{mL}}\right)}{\frac{\text{Dose injetada}(\text{MBq/mL})}{\text{Massa Corporal (g)}}} \quad (4.9)$$

Neste projeto, os valores de SUV foram determinados pelas médias das aquisições feitas entre os 40-60 minutos após a injeção do radiofármaco, sendo posteriormente normalizados em relação aos valores de SUV na região de referência usada, dando origem a razões de SUV (SUVR). Foram novamente usadas as duas regiões de referência.

O intervalo de tempo no qual foram quantificados os SUVR foi selecionado segundo o facto de já haver uma eliminação do radiofármaco no sangue e ainda haver um número significativo de decaimentos, pois a semi-vida do ^{11}C é curta (aproximadamente 20 minutos).

4.3. Comparação Estatística dos Valores de BP, DVR e SUVR

Após a obtenção dos dados, procedeu-se à organização dos mesmos em tabelas no Excel, as quais apresentavam o número do indivíduo, o seu diagnóstico clínico e os valores de BP, DVR e SUVR em cinco ROI diferentes para ambos os hemisférios, esquerdo e direito, (globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo accumbens, putâmen e

caudado) usando as duas regiões de referência. Dado que há dois valores para cada ROI, um para cada hemisfério, foram determinados os valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR dos hemisférios para cada ROI (Ver **Anexo A**).

De seguida, recorreu-se ao SPSS *Statistics* para uma análise estatística³⁸, sendo este *software* uma referência nesta área.

Para cada conjunto de valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR de cada uma das duas regiões de referência em estudo, retiraram-se os valores médios, intervalo de confiança a 95%, mediana, desvio padrão de cada ROI, e construíram-se gráficos de cada ROI associados a cada diagnóstico (Ver **Anexo B**).

4.3.1. Escolha do Teste de Hipóteses

O teste de hipóteses tem como finalidade refutar (ou não) uma determinada hipótese relativa a um ou mais parâmetros da população a partir de estimativas obtidas nas amostras. Sendo assim, é possível definir duas hipóteses: a hipótese nula (H_0) e a hipótese alternativa (H_1)³⁹.

Para tal, é necessário ter em consideração um parâmetro, o valor de p , sendo p a probabilidade de obter o valor da estatística de teste assumindo que a hipótese nula é verdadeira. Para um nível de significância α , a hipótese nula rejeita-se se $p < \alpha$, tendo-se considerado nesta dissertação um valor de $\alpha = 0,05$. É importante salientar que se não se rejeitar a mesma hipótese, não é correto concluir que esta é verdadeira. Quanto menor for o valor de p , mais forte é a evidência indutiva contra a hipótese nula⁴⁰.

Estes testes são, geralmente, subdivididos em dois grupos: **testes paramétricos** e **testes não paramétricos**.

Os testes paramétricos exigem, de uma forma geral, variáveis dependentes quantitativas e a verificação simultânea das seguintes condições: (i) que a variável dependente possua distribuição normal e que (ii) as variâncias populacionais sejam homogêneas caso estejamos a comparar duas ou mais populações. Por outro lado, os testes não paramétricos podem ser usados quer com variáveis qualitativas, quer com variáveis quantitativas, não exigindo que a distribuição da variável dependente seja conhecida. Estes testes devem ser utilizados quando não é possível validar as condições de aplicação dos testes paramétricos^{39,41}.

A decisão sobre o tipo de teste a utilizar depende do número de variáveis dependentes, do tipo de amostra (independente ou emparelhada) e da verificação dos pressupostos de aplicação dos diferentes testes estatísticos ³⁹.

4.3.2. Testes Estatísticos Multivariados

O teste estatístico multivariado usado neste estudo para avaliar os resultados foi a MANOVA (*Multivariate Analysis of Variance*). A MANOVA permite incorporar duas ou mais variáveis dependentes quantitativas e o objetivo é fazer uma comparação entre grupos ⁴². Neste teste, a hipótese nula é que, para qualquer uma das variáveis dependentes, não há diferença entre as médias dos diversos grupos. Os principais requisitos para a sua aplicação são: variáveis quantitativas, observações independentes, normalidade da distribuição de todas as variáveis dependentes em todos os grupos, homogeneidade das variâncias-covariâncias das variáveis dependentes e ausência de multicolinearidade entre as variáveis dependentes.

Sempre que não se verificar os pressupostos do teste MANOVA, aplica-se o teste equivalente não paramétrico: MANOVA não paramétrica. ⁴¹. A hipótese nula neste teste é que, para cada uma das variáveis dependentes, as distribuições são iguais em todos os grupos ^{40,43}. Este teste não está implementado no SPSS *Statistics*, pelo que é necessário realizar uma série de testes intermédios para obter o valor p ⁴³.

4.3.3. Teste Estatísticos Univariados

Após a aplicação dos testes multivariados, serão realizados testes *post hoc* univariados com o objetivo de identificar as ROI e os grupos de indivíduos que apresentam diferenças estatisticamente significativas. As escolhas são o teste *t-student*, sempre que os pressupostos da sua aplicação se verificarem, ou o teste de Mann-Whitney. O teste *t-student* compara médias e o teste de Mann-Whitney compara as distribuições.

4.4. Classificação Binária

4.4.1. *Support Vector Machine*

Um das técnicas de classificação mais usadas em neuroimagem é a *supervised machine learning*, uma área de inteligência artificial focada no desenvolvimento de algoritmos e técnicas para extração de informações dos dados.

Este método de classificação permite uma caracterização ao nível individual, permitindo assim um diagnóstico clínico mais preciso, e é sensível à distribuição espacial e de efeitos subtis no cérebro que, de outra forma, seriam indetetáveis usando métodos tradicionais univariados que se concentram em diferenças mais gerais ao nível do grupo ⁴⁴.

A classificação é feita com base no reconhecimento de padrões, estando isto relacionado com a descoberta de diferenças no *dataset*, levando o algoritmo à organização dos dados em diferentes categorias. Para realizar esta classificação, o algoritmo precisa de extrair características (*features*) que serão usadas para comparar os dados. Estas *features* são apenas características dos dados que podem ser comparadas em todo o *dataset*. Após a obtenção das *features*, uma seleção das mesmas deve ser feita para criar um modelo adequado. Esta seleção pode melhorar o desempenho do algoritmo, removendo todas as *features* irrelevantes e, portanto, todo o processo se torna mais rápido e mais preciso ⁴⁵.

O algoritmo usado neste trabalho foi o *Support Vector Machine* (SVM) implementado no *software* MATLAB R2013b. O SVM é um tipo de *supervised machine learning* cujo principal objetivo é decidir a qual grupo/classe pertence determinada observação, otimizando a separação entre as classes de valores. Este modelo é usado em processos de classificação binária.

As técnicas de classificação do SVM baseiam-se na criação de um modelo ótimo para um dado conjunto de treino já previamente classificado em controlo ou síndrome, ou seja, cria um modelo matemático que usa técnicas de otimização para determinar o hiperplano que melhor separa os pontos correspondentes aos dados de uma classe da outra classe. O melhor hiperplano corresponde àquele com maior margem entre as duas classes, ou seja, aquele com maior largura entre as margens ^{44,46}.

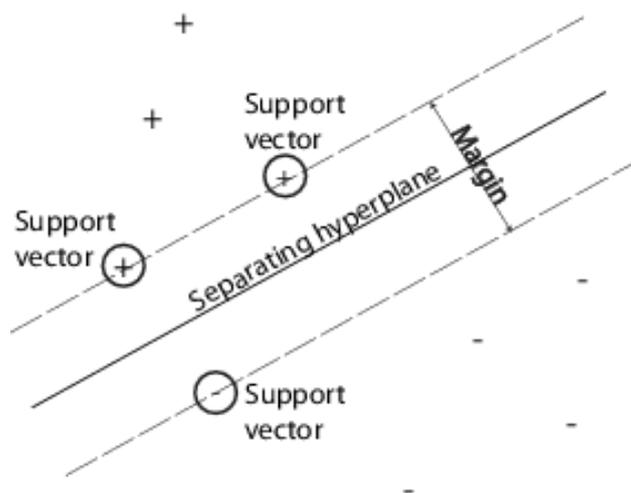


Figura 4.2 Ilustração do modelo SVM e as definições acima apresentadas, sendo que + indica os pontos de uma classe e - indica os pontos de outra classe. Retirada de ⁴⁶.

Posteriormente, classifica, ou seja, aplica o modelo criado anteriormente para classificar observações que não entraram para a construção do modelo ⁴⁴.

4.4.2. Seleção de *Features*

A seleção de *features* consiste na escolha de parâmetros que facilitem a *supervised machine learning* e na remoção daqueles que são redundantes para fins de classificação. No contexto deste estudo de neuroimagem, esta etapa consiste em selecionar os parâmetros (BP, DVR ou SUVR), ROI e região de referência que permitem uma maior diferenciação entre grupos.

Esta seleção é feita em função dos resultados da análise estatística dos índices de captação realizada para comparar os grupos.

4.4.3. Validação da Metodologia

Como referido acima, o SVM é um algoritmo que classifica observações individuais em classes distintas. Isso envolve a otimização de parâmetros do modelo criado pelo algoritmo usando um grupo de treino e, posteriormente, avalia o seu desempenho usando um grupo de teste.

O modelo obtido com a técnica SVM, após construído, é testado por validação cruzada *Leave One Out Cross Validation* (LOOCV), técnica usada para estimar a precisão

do classificador. A LOOCV, como o nome sugere, constrói o modelo com n-1 casos e, posteriormente, classifica o caso que ficou de fora com base no modelo construído. Este procedimento é repetido até que todos os dados tenham sido usados uma vez como dados de validação ^{44,47,48}. Com base nos resultados do classificador, são calculados os valores de precisão balanceada, sensibilidade e especificidade.

4.4.4. Avaliação da Precisão do Classificador

Avaliar o desempenho de um algoritmo de classificação de forma crítica exige o cálculo das medidas de sensibilidade, especificidade e precisão balanceada.

Tabela 4.2 Tabela de contingência da classificação ⁴⁹.

		Classe verdadeira	
		Positivos	Negativos
Classe prevista	Positivos	VP (Verdadeiros Positivos)	FP (Falsos Positivos)
	Negativos	FN (Falsos Negativos)	VN (Verdadeiros Negativos)

A sensibilidade é a percentagem de verdadeiros positivos classificados corretamente e pode ser obtida pela seguinte equação:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.10)$$

A especificidade refere-se à percentagem de verdadeiros negativos classificados corretamente, traduzida por:

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.11)$$

Na prática, a avaliação da precisão é estimada pela média obtida para cada iteração da validação cruzada. Este procedimento, no entanto, é incorreto quando o conjunto de treino é heterogéneo, isto é, composto por diferente número de elementos em ambas as

classes. Isto pode induzir a falsas conclusões e resultar num classificador que é mais tendencioso para a classe mais frequente, tendo como consequência uma estimativa de uma precisão otimista. Em caso extremo, o classificador pode atribuir cada valor de teste à maior classe, conseguindo assim uma precisão igual à fração dos casos da classe mais frequentes no conjunto de teste. Uma solução para este problema foi calcular a precisão balanceada que é definida como a média da sensibilidade e especificidade ^{49,50}:

$$\text{Precisão Balanceada} = \frac{\text{Sensibilidade} + \text{Especificidade}}{2} \quad (4.12)$$

Devido ao facto de o conjunto de treino ser desequilibrado, considerou-se o valor da precisão balanceada a métrica com mais peso na avaliação do classificador binário.

4.5. Classificação Multiclasse

Para a classificação multiclasse *all against all*, é usada a LIBSVM, uma biblioteca para *Support Vector Machines* (SVM), muito usada em *machine learning*. Esta biblioteca é usada para resolver questões de otimização de SVM, convergência teórica, classificação multiclasse, estimativa de probabilidades, entre outras ⁵¹.

A LIBSVM faz a classificação multiclasse usando a técnica *one against one* que consiste em construir um modelo SVM para cada par de classes. Assim, para um problema com x classes, $x(x - 1)/2$ modelos SVMs (neste caso dez pois existem cinco classes) são obtidos para distinguir as amostras de uma classe das amostras da outra classe ⁵². Assim, um novo caso é classificado sucessivamente por todos os modelos, atribuindo um voto à classe em que for classificado. No final, a classe que tiver mais votos é a que é atribuída ao caso em estudo.

Construindo a tabela de contingência é possível definir a precisão como sendo ⁴⁹:

$$\text{Precisão} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \quad (4.13)$$

4.6. Avaliação Estatística dos Classificadores

O objetivo desta etapa do estudo é verificar a validade do processo de classificação e a sua significância estatística, aplicando uma técnica que permite avaliar a proporção de classificações corretas que um classificador obtém se classificar à sorte e, deste modo, avaliar o quão melhor é o classificador do que o mesmo classificando à sorte. Por outras palavras, pretende-se avaliar se a precisão balanceada e precisão correspondentes à classificação binária e multiclasse, respetivamente, são significativamente superiores à precisão da classificação das mesmas à sorte.

Foram realizadas 200 classificações à sorte, recorrendo a um ciclo no qual são permutadas as *labels* que indicam a que classe as *features* pertencem, e posteriormente comparou-se os valores das proporções de classificações corretas obtidas à sorte com o valor da proporção de classificações corretas obtidas usando os dados originais⁵³.

Para averiguar as diferenças entre a proporção de classificações corretas obtidas dos dados originais e a proporção média de classificações corretas obtidas à sorte, foi aplicado o teste *t-student* para uma amostra, recorrendo novamente ao *software SPSS Statistics*, sendo o valor de teste a precisão balanceada e a precisão, na classificação binária e na classificação multiclasse, respetivamente, obtidas dos dados originais.

5. RESULTADOS

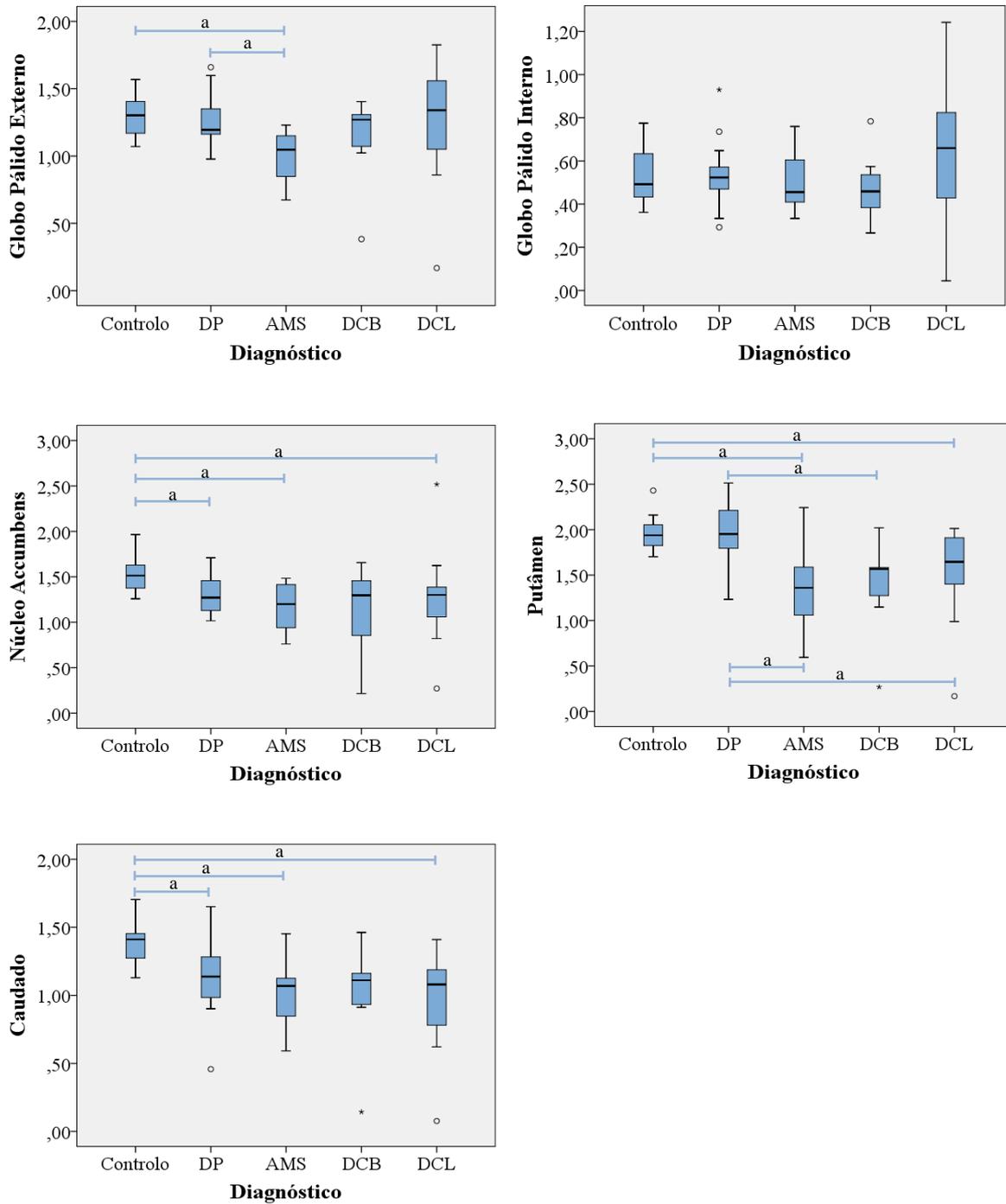
5.1. Análise Estatística

5.1.1. Estatística Descritiva e Inferencial

Nesta etapa do trabalho, os resultados importantes a examinar e retirar da análise da estatística são os valores médios ou mínimos de BP, DVR ou SUVR, ROI, região de referência e quais os conjuntos de diagnósticos que apresentam diferenças estatisticamente significativas e contribuem para uma maior diferenciação entre grupos. Para tal é necessário verificar se é possível distinguir indivíduos controlo saudáveis de cada um dos restantes grupos de síndromes assim como síndromes entre si e, caso se verifique, descobrir em que ROI se verificam essas diferenças.

Para tal, foram obtidos gráficos da distribuição dos valores médios e mínimos obtidos para cada parâmetro BP, DVR e SUVR para todos os diagnósticos, com as duas regiões de referência. Simultaneamente, foram calculados os valores de p , recorrendo ao teste MANOVA não paramétrica para os diferentes grupos controlo *vs* síndrome e síndrome *vs* síndrome. De seguida, se os valores de p anteriores apresentassem um valor inferior a 0,05, ou seja, se se verificassem diferenças estatisticamente significativas entre grupos, calculavam-se os valores de p para todas as ROI, pelo teste de Mann-Whitney. Apenas estão representados os valores de p para as combinações que apresentaram diferenças estatisticamente significativas no teste MANOVA não paramétrica. Estes resultados encontram-se representados nas **Tabela 5.1** a **Tabela 5.12** e nas **Figura 5.1** a **Figura 5.12**, para os doze casos em estudo.

No **Anexo B** estão organizados os dados relativos à estatística descritiva associados a cada diagnóstico para cada ROI, com valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR para as duas regiões de referência, cerebelo e lobo occipital.

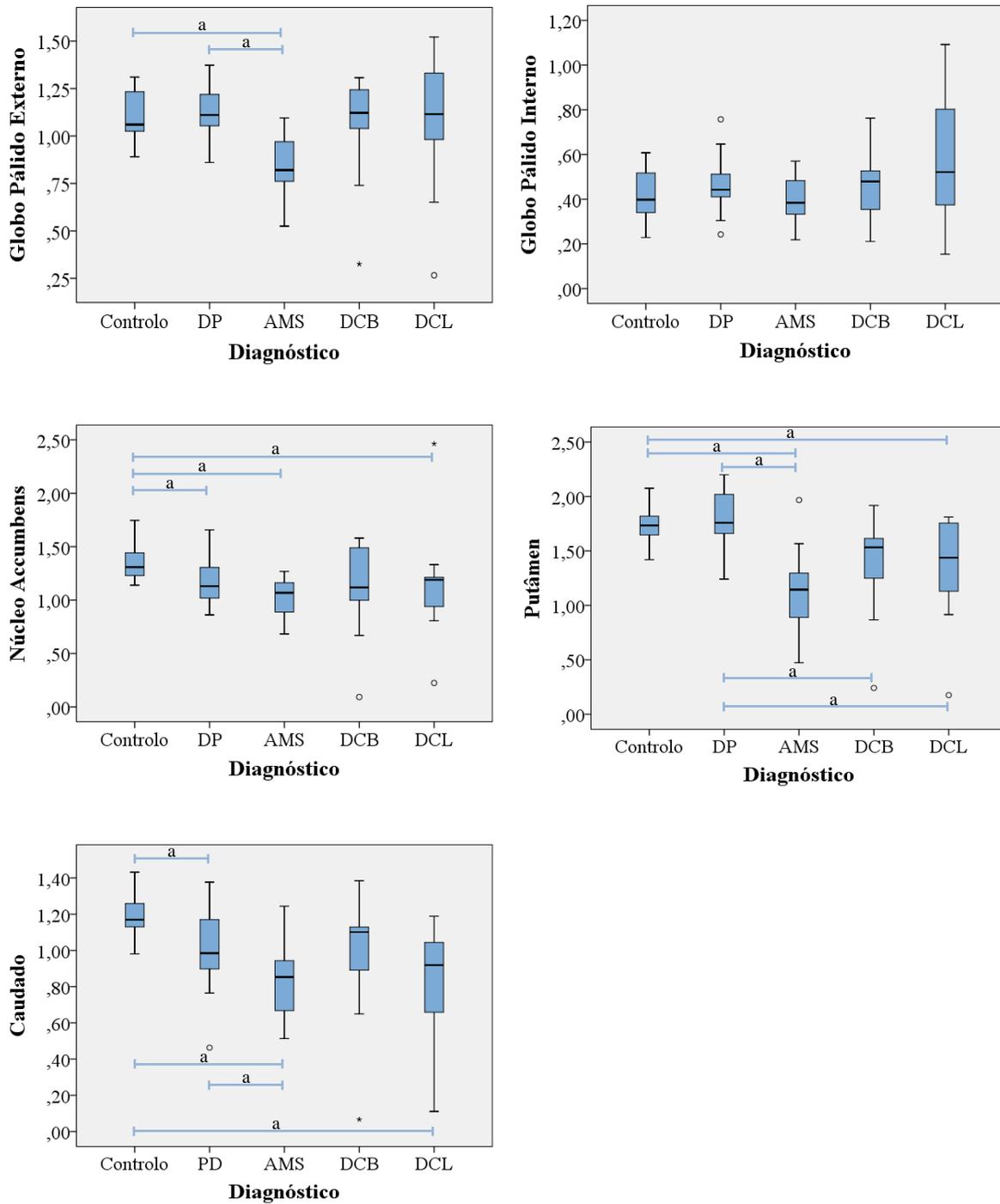


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.1 Distribuição dos valores médios de BP nas diferentes ROI, sendo o cerebello a região de referência.

Tabela 5.1 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de BP, sendo o cerebello a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney
Controlo	DP	<0,001	Núcleo Accumbens	0,003
			Caudado	<0,001
	AMS	0,007	Globo Pálido Externo	<0,001
			Núcleo Accumbens	0,001
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			Núcleo Accumbens	0,010
	DCL	0,006	Putâmen	0,007
			Caudado	<0,001
Globo Pálido Externo			0,001	
DP	AMS	<0,001	Putâmen	<0,001
DP	DCB	0,003	Putâmen	0,001
DP	DCL	0,024	Putâmen	0,006

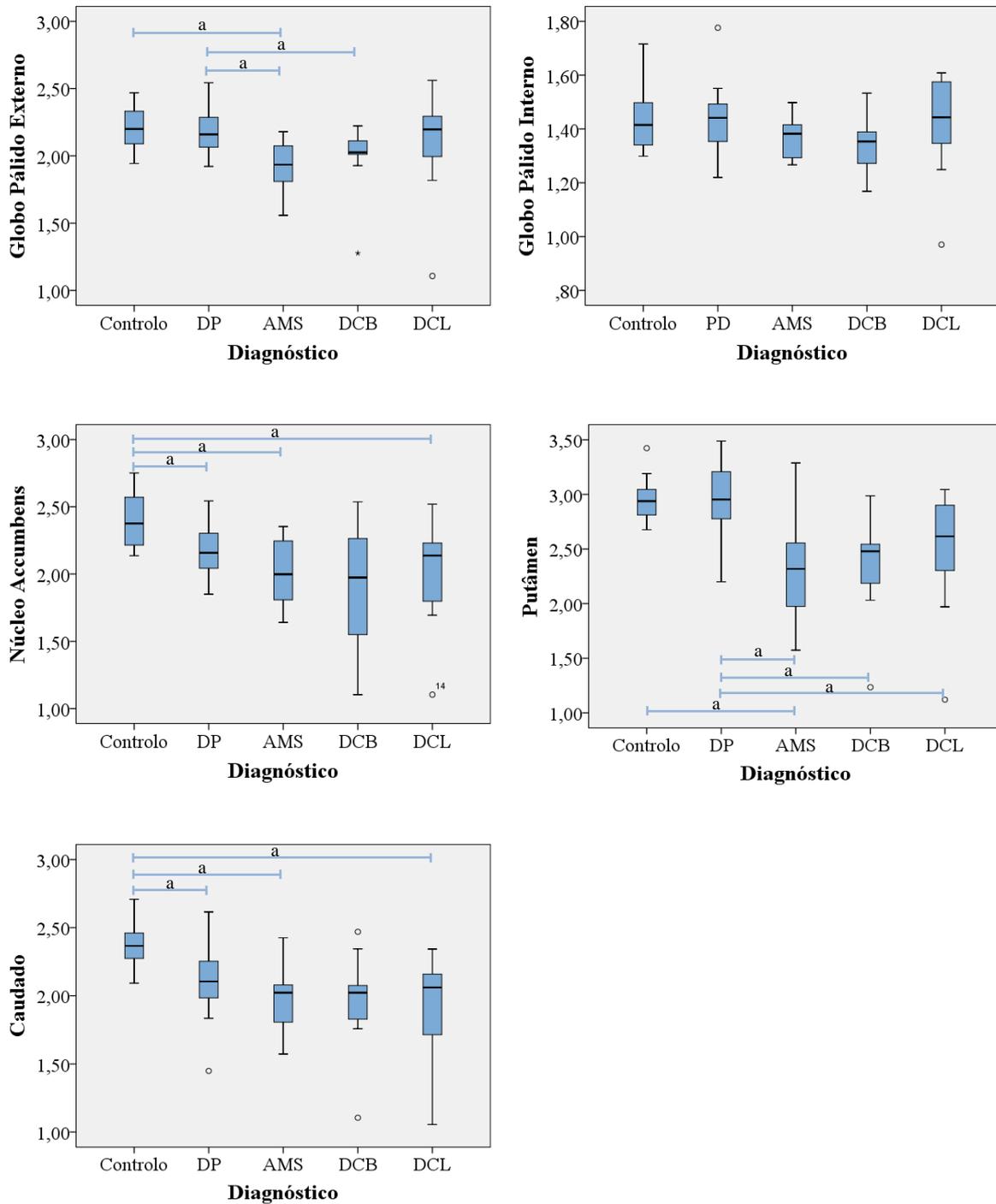


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.2 Distribuição dos valores médios de BP nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência.

Tabela 5.2 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de BP, sendo o lobo occipital a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo				
		Teste MANOVA	Teste de Mann-Whitney			
Controlo	DP	<0,001	Núcleo Accumbens	0,010		
			Caudado	0,002		
	AMS	0,005	Globo Pálido Externo	<0,001		
			Núcleo Accumbens	<0,001		
			Putâmen	<0,001		
			Caudado	<0,001		
			DCL	0,007	Núcleo Accumbens	0,025
					Putâmen	0,021
	Caudado	<0,001				
	DP	AMS	<0,001	Globo Pálido Externo	<0,001	
				Núcleo Accumbens	0,042	
				Putâmen	<0,001	
Caudado				0,013		
DP	DCB	0,005	Putâmen	0,005		
DP	DCL	0,036	Putâmen	0,002		

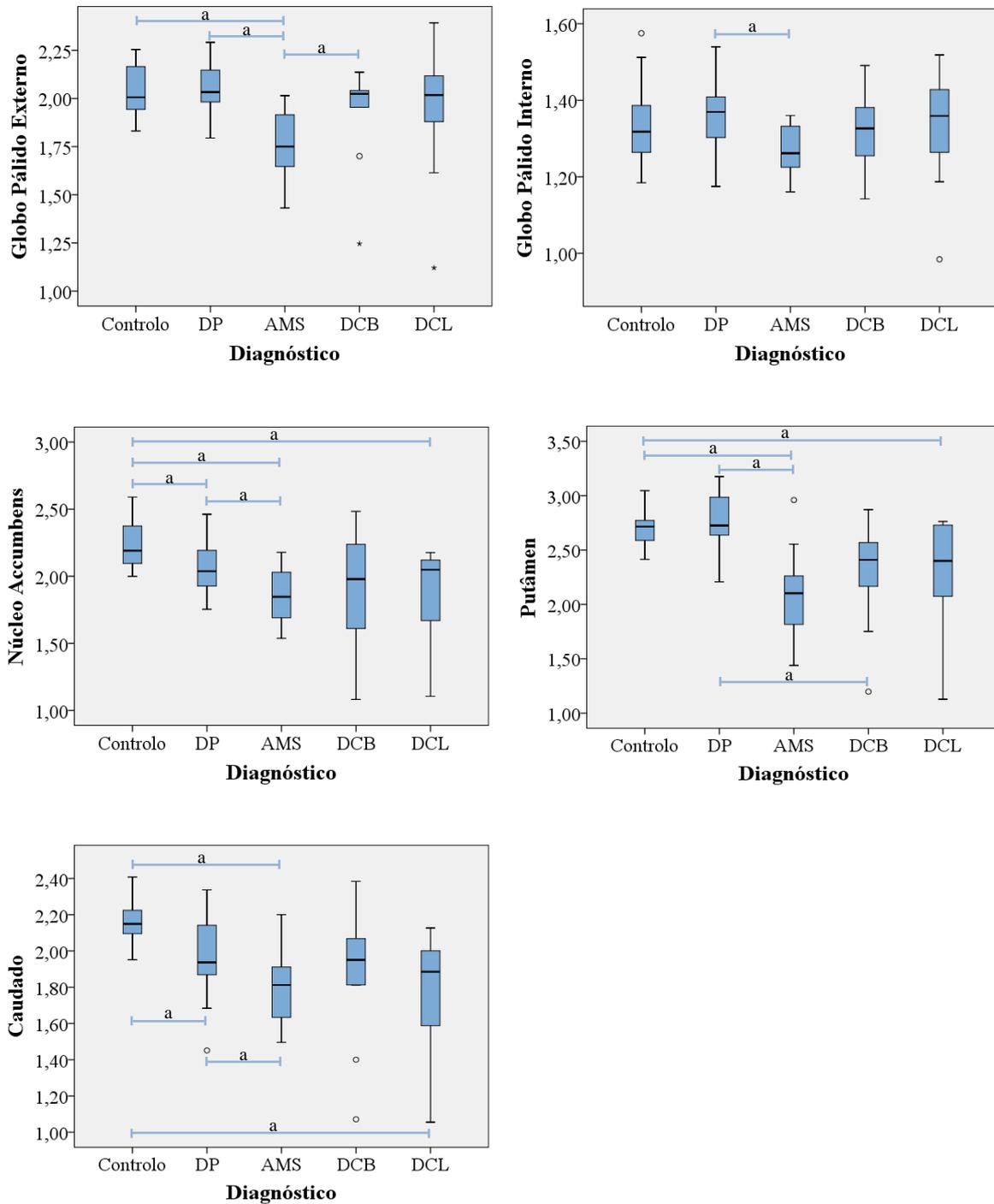


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.3 Distribuição dos valores médios de DVR nas diferentes ROI, sendo o cerebello a região de referência.

Tabela 5.3 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de DVR, sendo o cerebello a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney
Controlo	DP	<0,001	Núcleo Accumbens	0,002
			Caudado	<0,001
	AMS	0,009	Globo Pálido Externo	<0,001
			Núcleo Accumbens	0,001
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			Núcleo Accumbens	0,001
	DCL	0,006	Putâmen	0,007
			Caudado	<0,001
Globo Pálido Externo			<0,001	
DP	AMS	0,001	Putâmen	<0,001
			Globo Pálido Externo	0,043
DP	DCB	0,004	Putâmen	0,001
			Putâmen	0,002

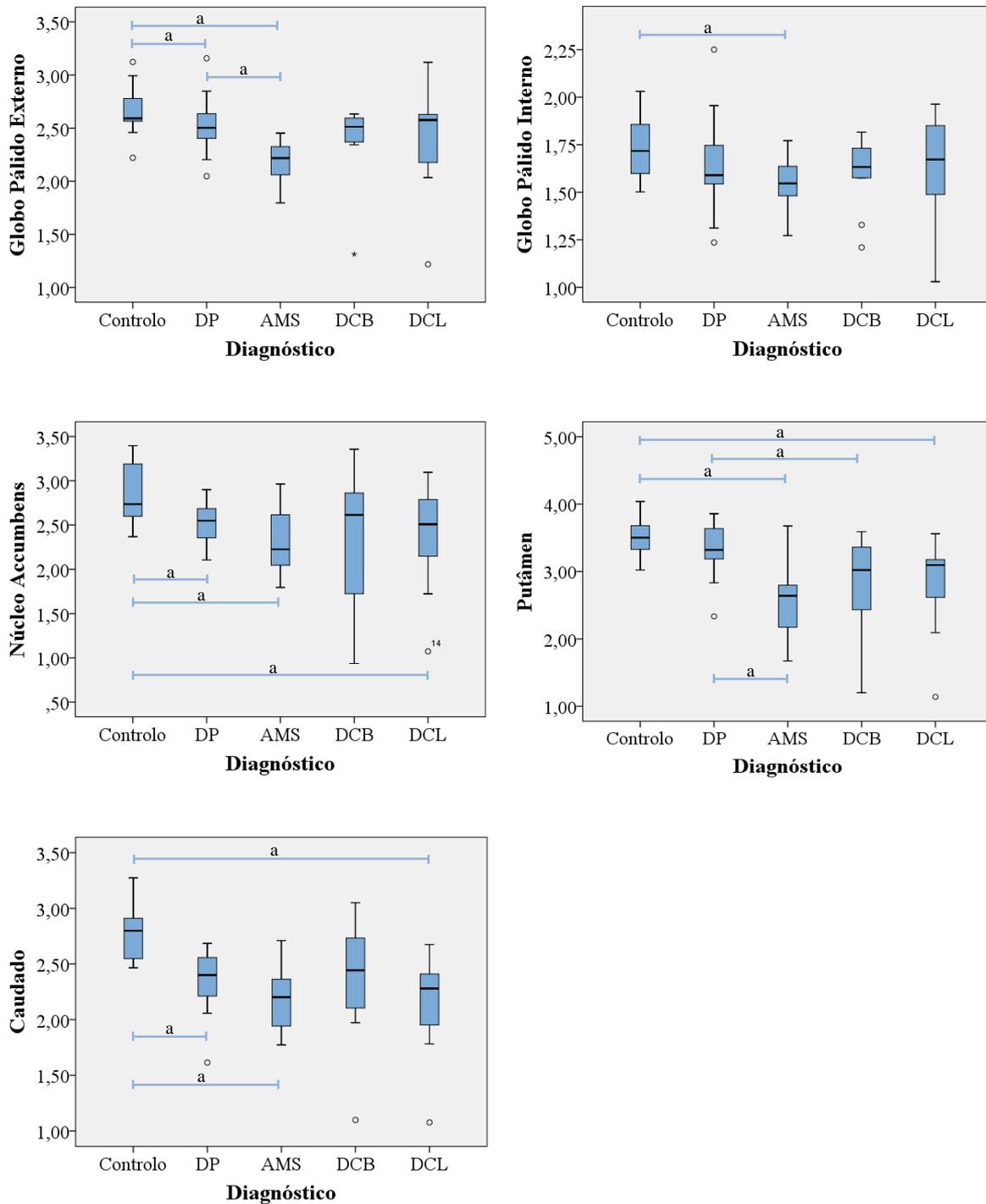


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.4 Distribuição dos valores médios de DVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência.

Tabela 5.4 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de DVR, sendo o lobo occipital a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo			
		Teste MANOVA	Teste de Mann-Whitney		
Controlo	DP	<0,001	Núcleo Accumbens	0,014	
			Caudado	0,002	
	AMS	0,007	Globo Pálido Externo	<0,001	
			Núcleo Accumbens	<0,001	
			Putâmen	<0,001	
			Caudado	<0,001	
			Núcleo Accumbens	0,004	
	DCL	0,005	Putâmen	0,021	
			Caudado	<0,001	
			Globo Pálido Externo	<0,001	
	DP	AMS	0,001	Globo Pálido Interno	0,004
				Núcleo Accumbens	0,007
Putâmen				<0,001	
Caudado				0,017	
Putâmen				0,004	
AMS	DCB	0,032	Globo Pálido Externo	0,028	

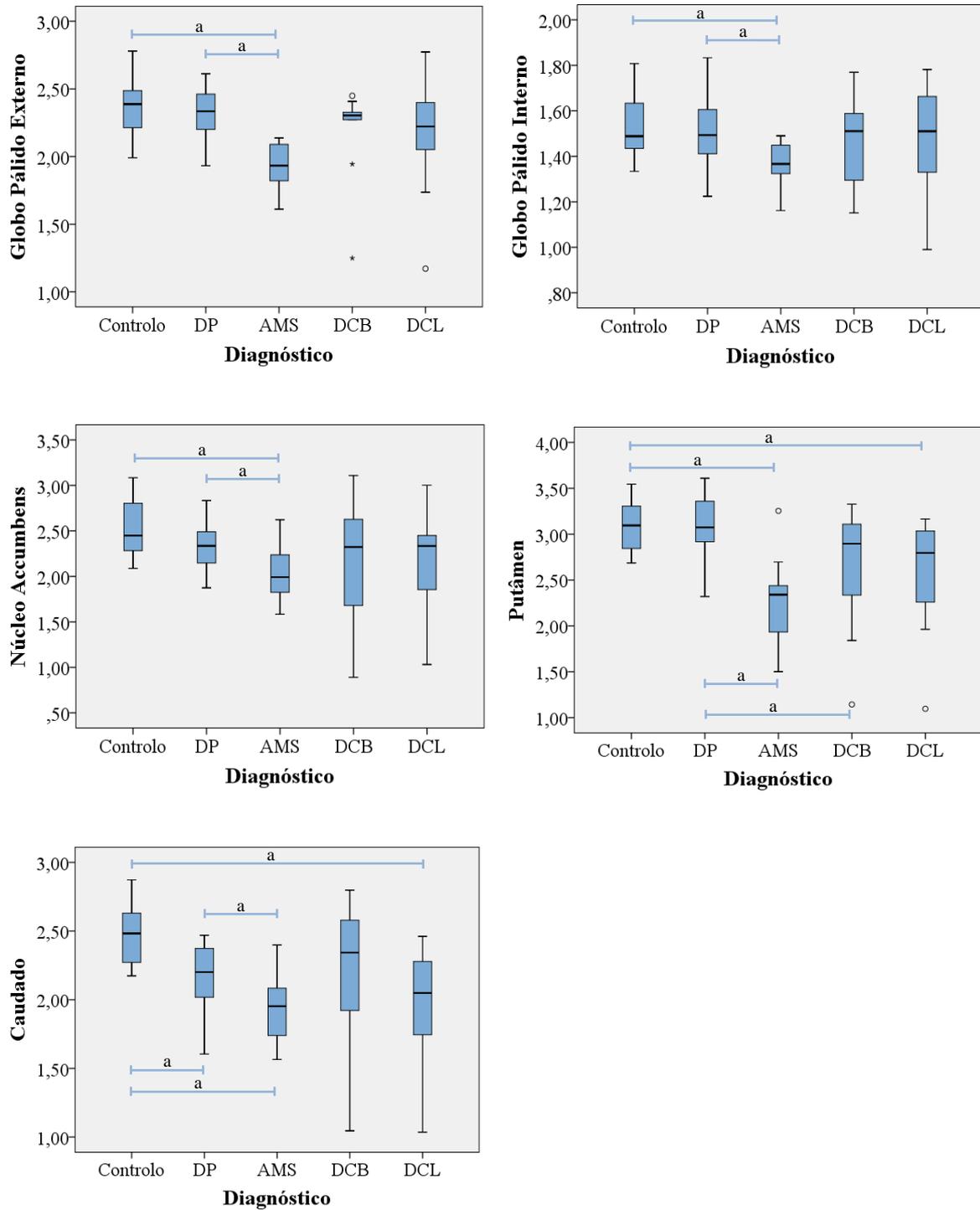


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.5 Distribuição dos valores médios de SUVR nas diferentes ROI, sendo o cerebello a região de referência.

Tabela 5.5 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de SUVR, sendo o cerebello a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney
Controlo	DP	<0,001	Globo Pálido Externo	0,027
			Núcleo Accumbens	0,008
			Caudado	<0,001
	AMS	0,003	Globo Pálido Externo	<0,001
			Globo Pálido Interno	0,021
			Núcleo Accumbens	0,002
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			DCL	0,005
			Putâmen	0,003
			Caudado	<0,001
	DP	AMS	0,001	Globo Pálido Externo
			Putâmen	<0,001
DP	DCB	0,044	Putâmen	0,019

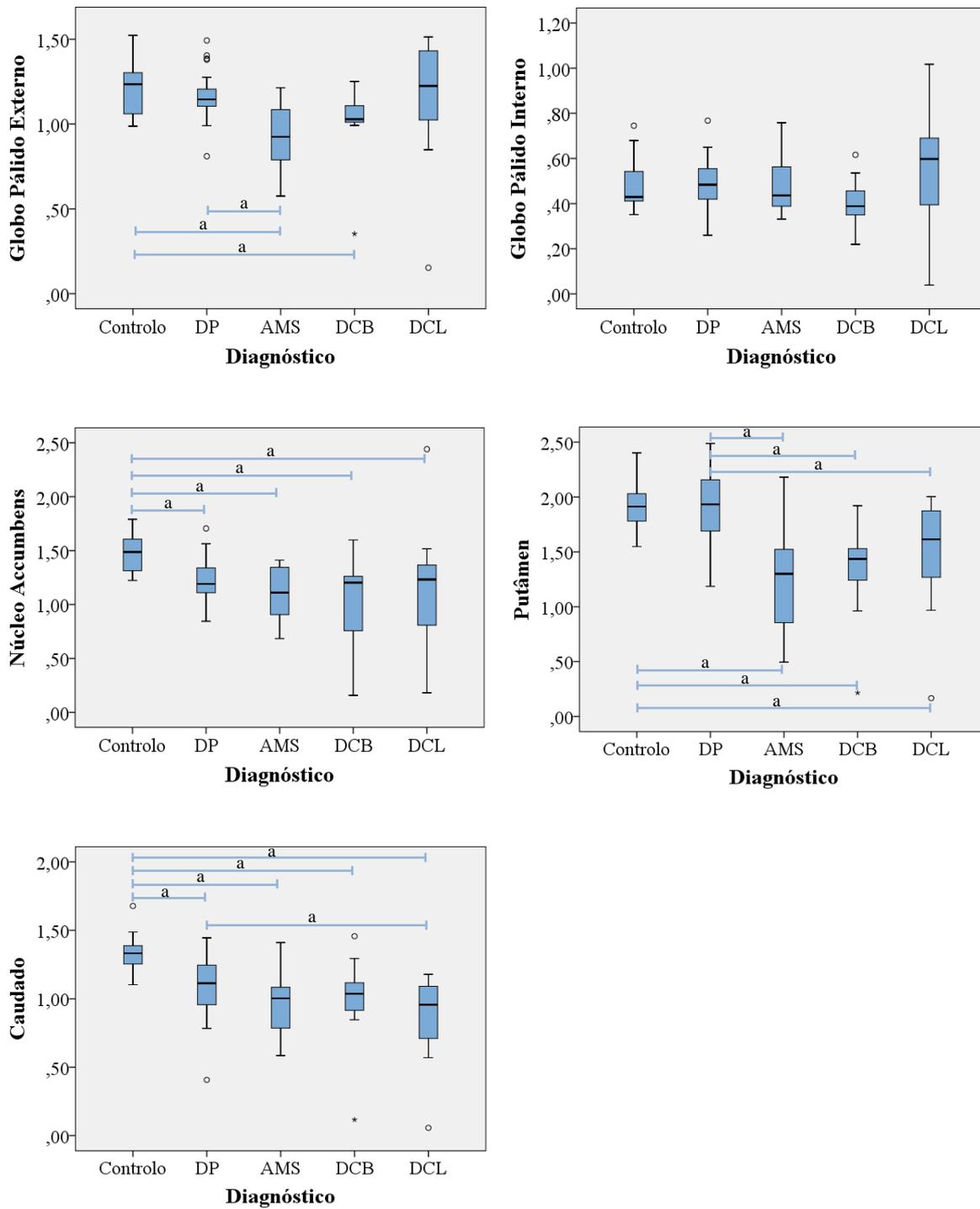


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.6 Distribuição dos valores médios de SUVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência.

Tabela 5.6 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores médios de SUVR, sendo o lobo occipital a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney
Controlo	DP	0,001	Caudado	0,001
			Globo Pálido Externo	<0,001
	AMS	0,005	Globo Pálido Interno	0,009
			Núcleo Accumbens	0,001
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
	DCL	0,020	Putâmen	0,010
			Caudado	<0,001
DP	AMS	<0,001	Globo Pálido Externo	<0,001
			Globo Pálido Interno	0,007
			Núcleo Accumbens	0,010
			Putâmen	<0,001
			Caudado	0,008
DP	DCB	0,032	Putâmen	0,047

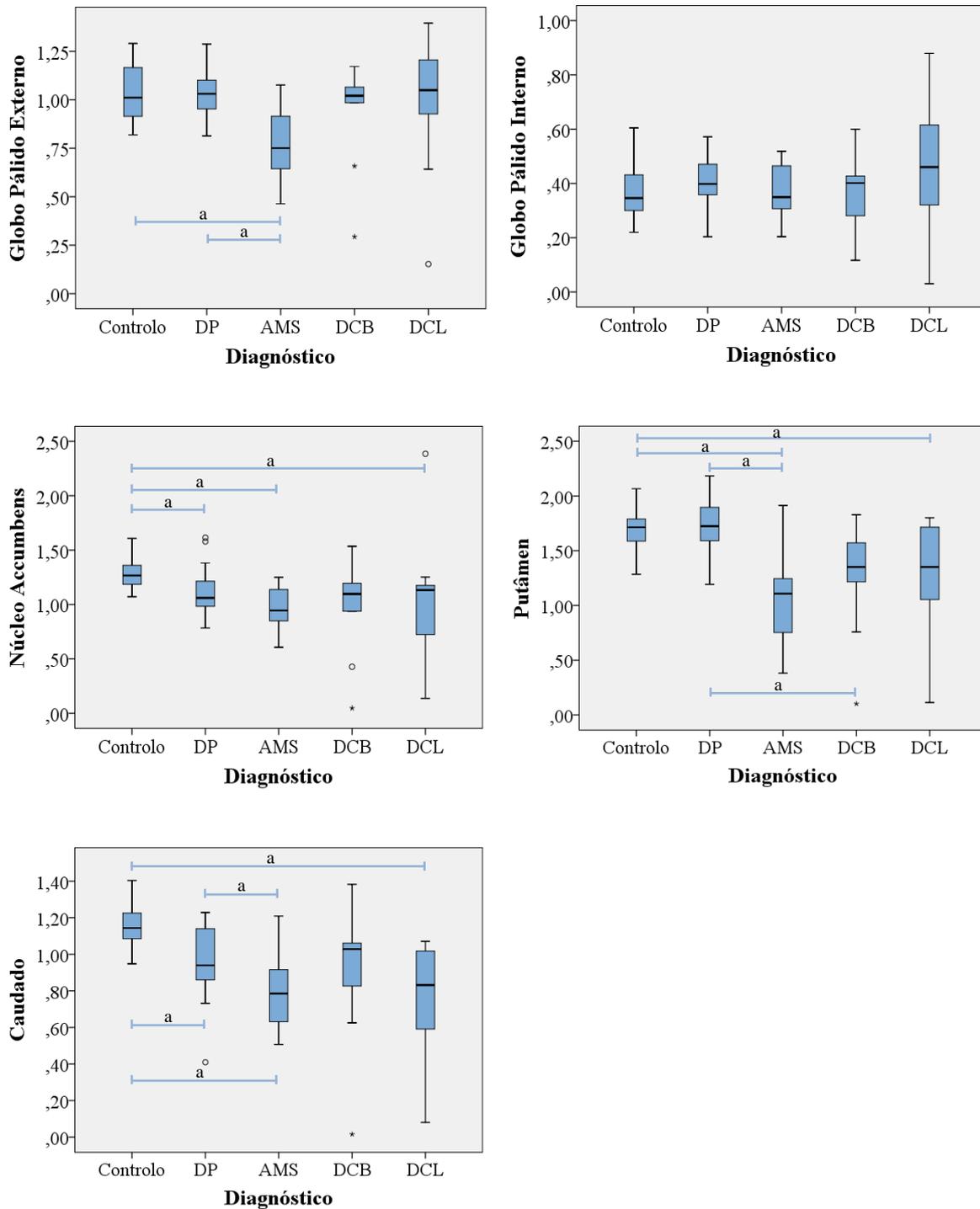


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.7 Distribuição dos valores mínimos de BP nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência.

Tabela 5.7 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de BP, sendo o cerebello a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney
Controlo	DP	<0,001	Núcleo Accumbens	<0,01
			Caudado	<0,001
	AMS	0,008	Globo Pálido Externo	0,001
			Núcleo Accumbens	0,001
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			Globo Pálido Externo	0,030
	DCB	0,049	Núcleo Accumbens	0,004
			Putâmen	0,001
			Caudado	0,002
			Núcleo Accumbens	0,010
	DCL	0,002	Putâmen	0,003
Caudado			<0,001	
Globo Pálido Externo			0,002	
DP	AMS	0,003	Putâmen	<0,001
DP	DCB	0,007	Putâmen	0,001
DP	DCL	0,025	Putâmen	0,005
			Caudado	0,033

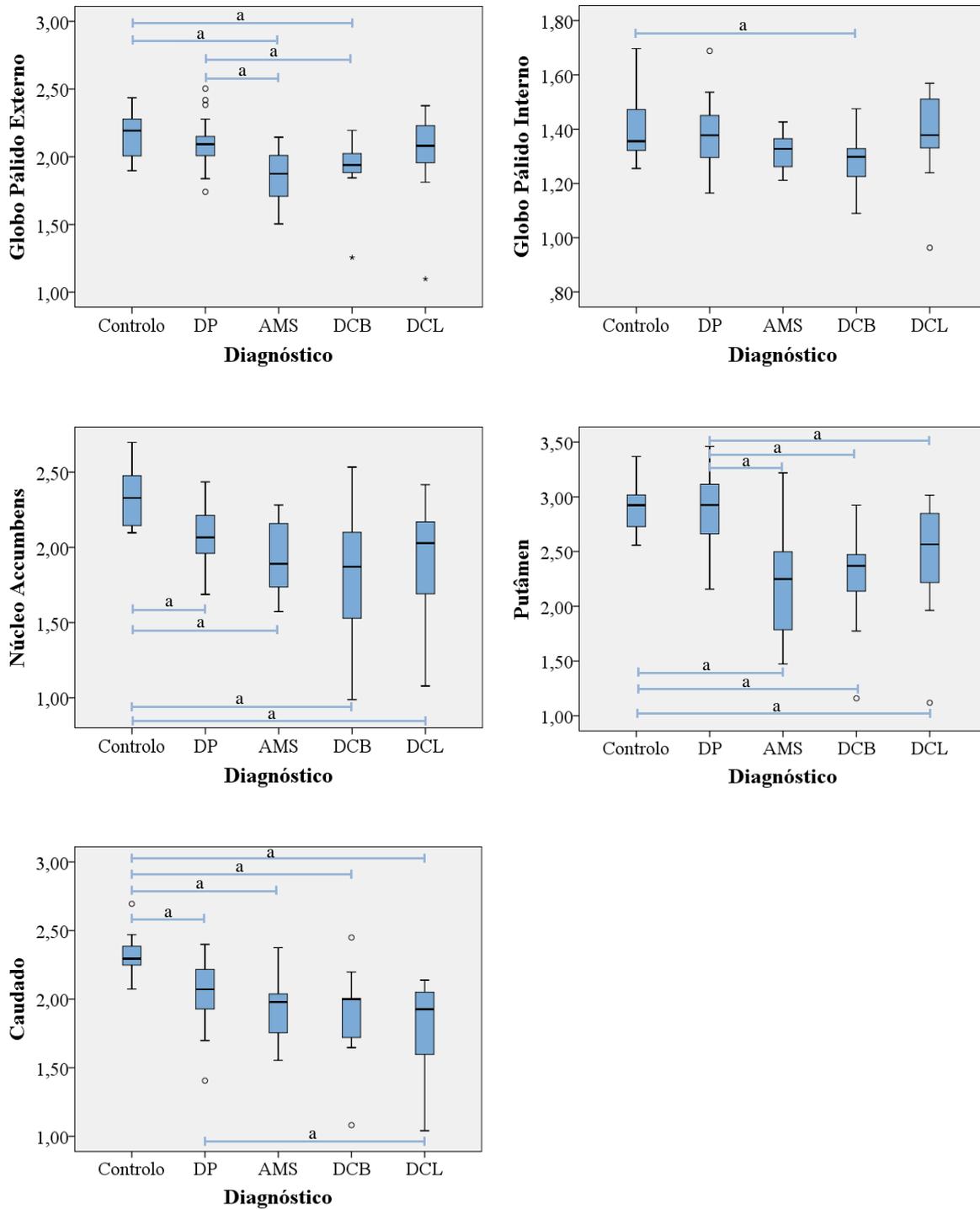


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.8 Distribuição dos valores mínimos de BP nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência.

Tabela 5.8 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de BP, sendo o lobo occipital a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney
Controlo	DP	0,001	Núcleo Accumbens	0,002
			Caudado	0,002
	AMS	0,007	Globo Pálido Externo	0,002
			Núcleo Accumbens	<0,001
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			Núcleo Accumbens	0,014
	DCL	0,002	Putâmen	0,016
			Caudado	<0,001
Globo Pálido Externo			<0,001	
DP	AMS	0,001	Putâmen	<0,001
			Caudado	0,017
DP	DCB	0,025	Putâmen	0,004

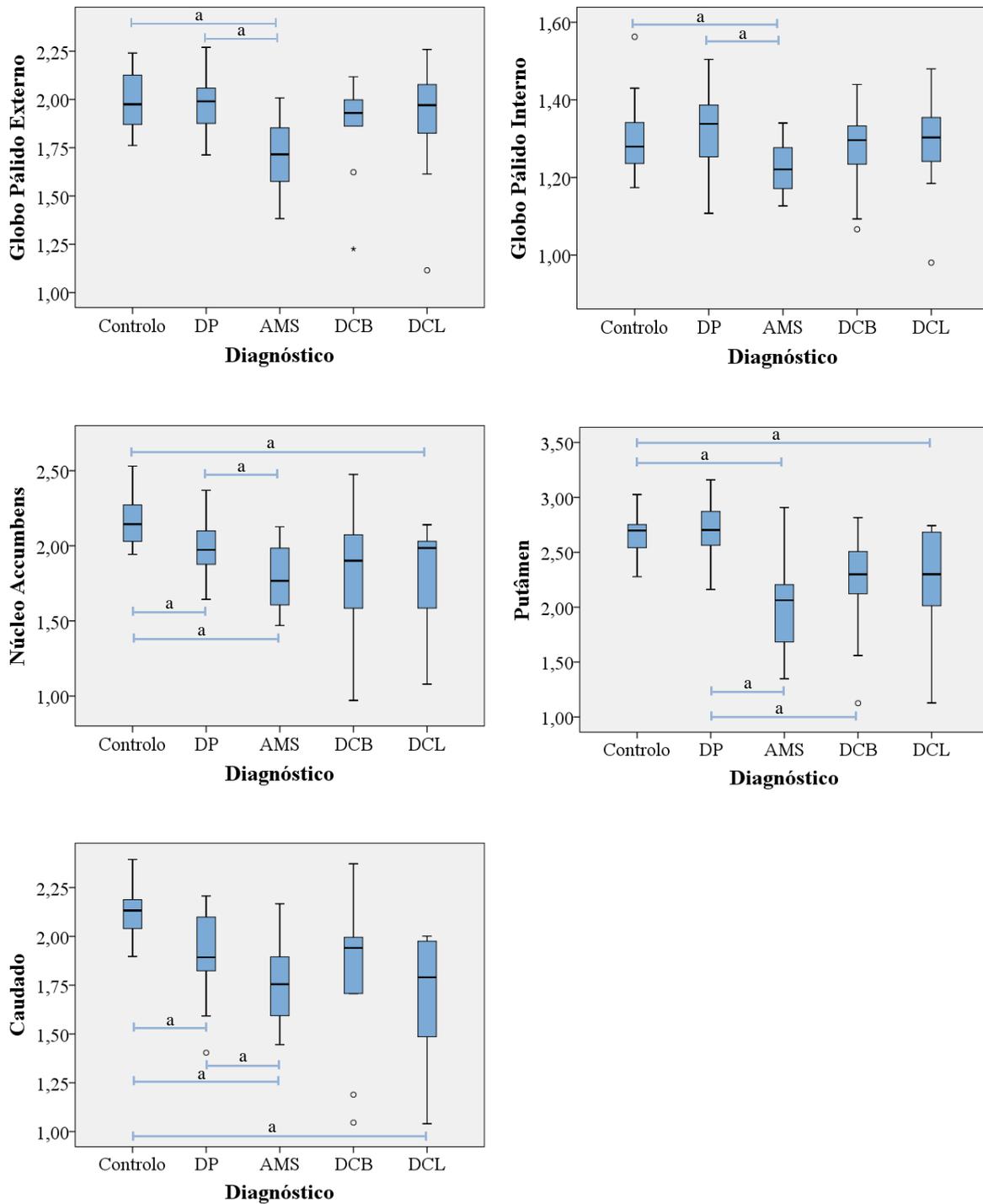


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.9 Distribuição dos valores mínimos de nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência.

Tabela 5.9 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de DVR, sendo o cerebello a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo		
		Teste MANOVA	ROI	
			p obtido pelo Teste de Mann-Whitney	
Controlo	DP	<0,001	Núcleo Accumbens	0,001
			Caudado	<0,001
	AMS	0,010	Globo Pálido Externo	0,001
			Núcleo Accumbens	<0,001
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			Globo Pálido Externo	0,008
	DCB	0,033	Globo Pálido Interno	0,041
			Núcleo Accumbens	0,002
			Putâmen	<0,001
			Caudado	0,001
	DCL	0,003	Núcleo Accumbens	0,002
			Putâmen	0,003
			Caudado	<0,001
	DP	AMS	0,003	Globo Pálido Externo
Putâmen				<0,001
DP	DCB	0,005	Globo Pálido Externo	0,024
			Putâmen	<0,001
DP	DCL	0,042	Putâmen	0,002
			Caudado	0,024

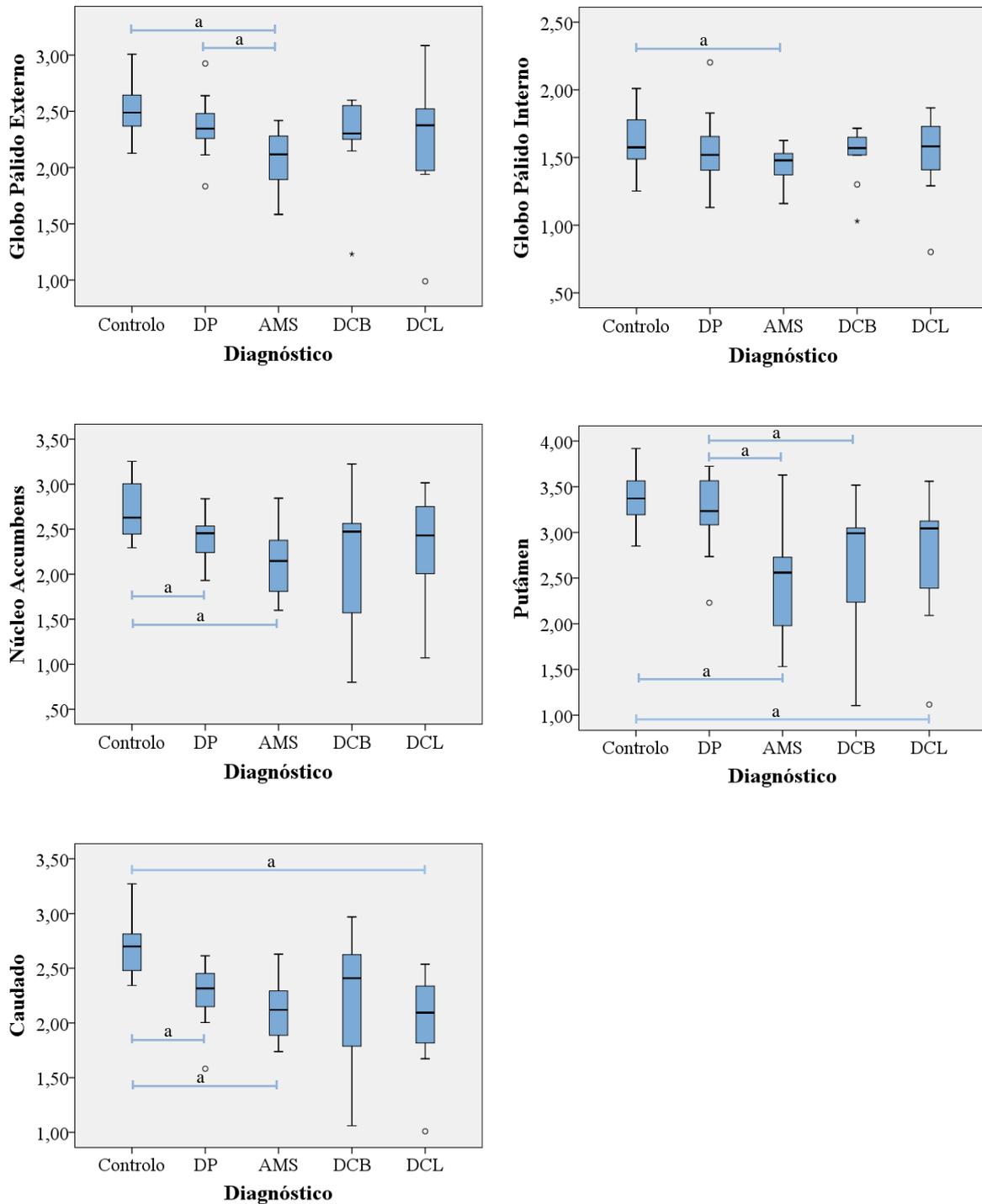


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.10 Distribuição dos valores mínimos de DVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência.

Tabela 5.10 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de DVR, sendo o lobo occipital a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo			
		Teste MANOVA	Teste de Mann-Whitney		
Controlo	DP	0,002	Núcleo Accumbens	0,006	
			Caudado	0,001	
	AMS	0,011	Globo Pálido Externo	0,001	
			Globo Pálido Interno	0,041	
			Núcleo Accumbens	<0,001	
			Putâmen	<0,001	
			Caudado	<0,001	
			DCL	0,002	Núcleo Accumbens
	DP	AMS	0,002	Putâmen	0,009
				Caudado	<0,001
				Globo Pálido Externo	<0,001
				Globo Pálido Interno	0,008
Núcleo Accumbens				0,020	
DP	DCB	0,032	Putâmen	<0,001	
			Caudado	0,018	
			Putâmen	0,002	

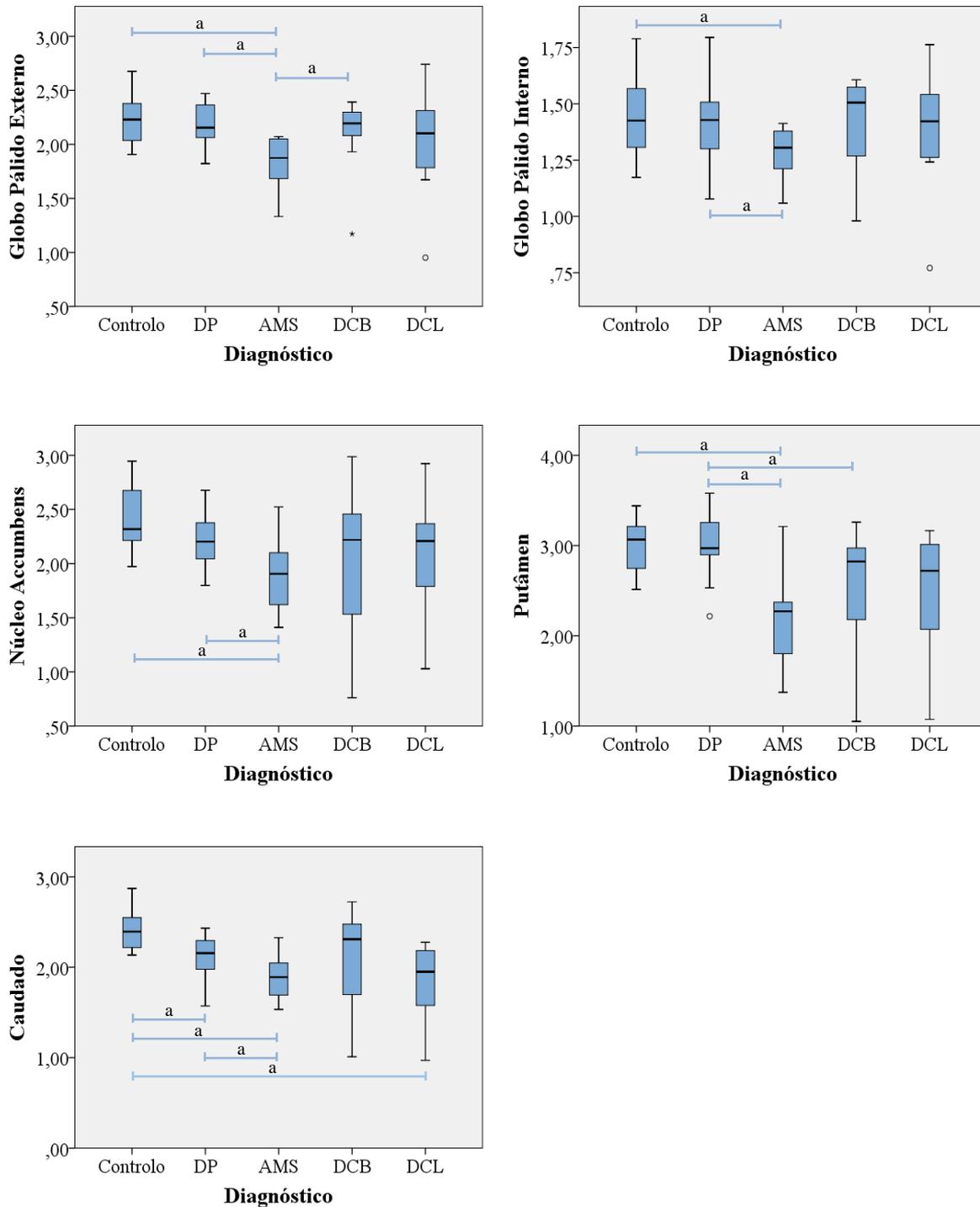


a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.11 Distribuição dos valores mínimos de SUVR nas diferentes ROI, sendo o cerebelo a região de referência.

Tabela 5.11 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de SUVR, sendo o cerebello a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo		
		Teste MANOVA	Teste de Mann-Whitney	
Controlo	DP	0,002	Núcleo Accumbens	0,007
			Caudado	<0,001
	AMS	0,006	Globo Pálido Externo	<0,001
			Globo Pálido Interno	0,037
			Núcleo Accumbens	0,002
			Putâmen	<0,001
			Caudado	<0,001
			Putâmen	0,004
	DCL	0,005	Caudado	<0,001
			Globo Pálido Externo	0,001
DP	AMS	0,004	Putâmen	<0,001
DP	DCB	0,031	Putâmen	0,006



a Diferença estatisticamente significativa (testes MANOVA não paramétrica e de Mann-Whitney).

Figura 5.12 Distribuição dos valores mínimos de SUVR nas diferentes ROI, sendo o lobo occipital a região de referência.

Tabela 5.12 Valores de p para cada um dos conjuntos de diagnósticos I e II e respetivo valor de p das ROI para os quais se verificou $p < 0,05$ no teste MANOVA não paramétrica, calculados a partir de valores mínimos de SUVR, sendo o lobo occipital a região de referência.

Diagnóstico I	Diagnostico II	p obtido pelo Teste MANOVA	ROI	p obtido pelo Teste de Mann- Whitney	
Controlo	DP	0,005	Caudado	0,002	
			Globo Pálido Externo	<0,001	
	AMS	0,008	Globo Pálido Interno	0,028	
			Núcleo Accumbens	0,001	
			Putâmen	<0,001	
			Caudado	<0,001	
	DCL	0,017	Putâmen	0,032	
			Caudado	<0,001	
	DP	AMS	0,001	Globo Pálido Externo	<0,001
				Globo Pálido Interno	0,013
Núcleo Accumbens				0,015	
Putâmen				<0,001	
Caudado				0,013	
DP	DCB	0,039	Putâmen	0,029	
AMS	DCB	0,049	Globo Pálido Externo	0,009	

Tendo em vista a necessidade de seleção das features que serão usadas no processo de classificação, procedeu-se à contagem do número de ROI com diferenças estatisticamente significativas recorrendo aos valores médios e mínimos dos três parâmetros, usando cada uma das regiões de referência (**Tabela 5.13** e **Tabela 5.14**) e fez-se a contagem do número de vezes que cada uma das cinco ROI aparecia nos estudos Controlo *vs* Síndrome e Síndrome *vs* Síndrome (**Tabela 5.15**).

Tabela 5.13 Contagens do número de ROI com diferenças estatisticamente significativas para cada um dos valores médios e mínimos dos parâmetros BP, DVR e SUVR, usando cada uma das regiões de referência, cerebelo e lobo occipital, para Controlo *vs* Síndrome. Dentro do círculo azul estão os dois maiores valores obtidos.

Controlo <i>vs</i> Síndrome						
Região Referência	Valores médios			Valores mínimos		
	BP	DVR	SUVR	BP	DVR	SUVR
Cerebelo	9	9	11	13	14	9
Lobo Occipital	9	9	8	9	10	8

Tabela 5.14 Contagens do número de ROI com diferenças estatisticamente significativas para cada um dos valores médios e mínimos dos parâmetros BP, DVR e SUVR, usando cada uma das regiões de referência, cerebelo e lobo occipital, para Síndrome *vs* Síndrome. Dentro do círculo azul estão os dois maiores valores obtidos.

Síndrome <i>vs</i> Síndrome						
Região Referência	Valores médios			Valores mínimos		
	BP	DVR	SUVR	BP	DVR	SUVR
Cerebelo	4	5	3	5	6	3
Lobo Occipital	6	7	6	4	6	7

Tabela 5.15 Contagens de cada uma das ROI, Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, tendo em conta todos os casos estudados, para Controlo vs Síndrome e Síndrome vs Síndrome. Dentro do círculo azul estão os três maiores valores obtidos.

Contagem de ROI		
ROI	Controlo vs Síndrome	Síndrome vs Síndrome
Globo Pálido Externo	15	16
Globo Pálido Interno	6	4
Núcleo Accumbens	33	5
Putâmen	26	29
Caudado	38	8

Tendo em conta estes resultados e observando o caso Controlo vs Síndrome, é possível verificar a presença de um maior número de diferenças estatisticamente significativas para valores mínimos de BP e DVR, com o cerebelo como região de referência, e para as ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado. Segundo esta análise estatística, os diagnósticos que apresentam diferenças estatisticamente significativas são Controlo vs DP (nos doze casos em estudo), Controlo vs AMS (nos doze casos em estudo), Controlo vs CBD (apenas para valores mínimos de BP e DVR, com o cerebelo como região de referência) e Controlo vs DCL (nos doze casos em estudo).

Para o estudo Síndrome vs Síndrome é possível presenciar um maior número de diferenças estatisticamente significativas para valores médios de DVR e para valores mínimos de SUVR, sendo o lobo occipital a região de referência para ambos os casos. As ROI com maior número de contagens são o globo pálido externo, putâmen e caudado. Neste caso, os diagnósticos com diferenças estatisticamente significativas, ou seja, com valor de $p < 0,05$, são DP vs AMS (nos doze casos em estudo), DP vs DCB (nos doze casos em estudo), DP vs DCL (apenas para valores médios de BP e DVR, com o cerebelo como região de referência e para valores médios de BP, com o lobo occipital como região de referência e para valores mínimos de BP e DVR, com o cerebelo como região de referência) e AMS vs DCB (apenas para valores médios de DVR e mínimos de SUVR, com o lobo occipital como região de referência).

5.2. Análise da Classificação

5.2.1. Resultados da Classificação Binária

Nas tabelas do **Anexo C** estão representados os resultados obtidos para as várias combinações realizadas de BP, DVR e SUVR, usando cerebelo ou lobo occipital como regiões de referência, de acordo com os resultados obtidos anteriormente na análise estatística. Ou seja, a partir dos três parâmetros, ROI e região de referência para os quais se obteve um maior número de contagens (**Tabela 5.13 - Tabela 5.15**) realizaram-se várias combinações, para as quais se poderiam obter resultados superiores de precisão balanceada.

As combinações para as quais se obtiveram resultados de precisão balanceada significativamente superiores à precisão balanceada à sorte ($p < 0,05$), após aplicação do teste *t-student* para uma amostra, estão representadas na **Tabela 5.16**.

Tabela 5.16 Tabela resumo dos conjuntos de Diagnósticos (“Diagn.”), Parâmetros, ROI, Região de referência, percentagens de Especificidade (“Espec. (%)”), Sensibilidade (“Sens. (%)”) e Precisão Balanceada (“Precisão Balanc. (%)”) com Dados originais e À sorte para os quais se obtiveram resultados superiores de precisão balanceada.

Diagn.	Parâmetros	ROI	Região de referência	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)	
						Dados originais	À sorte
Controlo vs DP		Classificação não significativa					
Controlo vs AMS	Valores mínimos de BP/DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Cerebelo	93	92	93	54
Controlo vs DCB	Valores mínimos de BP	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Cerebelo	82	86	84	47

Diagn.	Parâmetros	ROI	Região de referência	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)	
						Dados originais	À sorte
Controlo vs DCL	Valores mínimos de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Cerebelo	87	83	85	49
DP vs AMS	Valores mínimos de SUVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo Occipital	96	79	87	52
DP vs DCB	Valores médios de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo Occipital	100	75	88	47
DP vs DCL	Valores médios de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo Occipital	84	57	71	51
AMS vs DCB	Valores médios de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo Occipital	78	58	68	50
AMS vs DCL	Valores médios de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo Occipital	70	64	67	50

Diagn.	Parâmetros	ROI	Região de referência	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)	
						Dados originais	À sorte
DCB vs DCL	Valores mínimos de BP	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Cerebelo	60	73	66	51

Foram observados valores de especificidade, sensibilidade, precisão balanceada obtida com dados originais e precisão balanceada obtida à sorte contidos em intervalos de 60%-100%, 58%-92%, 66%-93% e 47%-54%, respetivamente, para a classificação binária, à exceção do caso Controlo vs DP, o qual não apresenta significância classificativa.

Verificou-se que os valores da média de precisão balanceada obtidos nas classificações à sorte são significativamente inferiores aos valores obtidos com os dados originais, sendo todas as classificações binárias estatisticamente significativas à exceção da classificação Controlo vs DP.

5.2.2. Análise da Classificação Multiclasse

As percentagens da precisão com dados originais e à sorte para a classificação multiclasse foram calculadas para as mesmas combinações que no caso da classificação binária (ver Anexo C), obtendo-se os resultados estatisticamente significativos (com valor de $p < 0,05$) representados na **Tabela 5.17**.

Tabela 5.17 Precisão com dados originais e precisão balanceada à sorte, obtidas da classificação com o LIBSVM, usando os respetivos parâmetros, ROI e região de referência.

Parâmetros	ROI	Região de Referência	Precisão com dados originais (%)	Precisão à sorte (%)
Valores mínimos de BP	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Cerebelo	55	35

Parâmetros	ROI	Região de Referência	Precisão com dados originais (%)	Precisão à sorte (%)
Valores mínimos de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Cerebelo	49	35
Valores médios de DVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo occipital	53	36
Valores mínimos de SUVR	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo accumbens • Putâmen • Caudado 	Lobo occipital	52	31
Valores mínimos de SUVR	<ul style="list-style-type: none"> • Globo pálido externo • Putâmen • Caudado 	Lobo occipital	48	33

Os valores de precisão da classificação com dados originais obtidos são todos muito próximos nas várias combinações, variando num intervalo de 48-55%, aproximadamente. Obteve-se uma maior percentagem para valores mínimos de BP nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado, sendo o cerebelo a região de referência. É possível verificar também que os valores de precisão da classificação à sorte são de 31-36%, aproximadamente.

A precisão da classificação com dados originais é significativamente superior à precisão à sorte em todas as combinações.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, analisámos a importância do ^{11}C -raclopride PET no diagnóstico diferencial de síndromes parkinsonianas, sendo este trabalho sobretudo de essência exploratória.

A análise estatística dos índices de captação relevou a presença de diferenças estatisticamente significativas em todos os conjuntos de diagnósticos à exceção de AMS *vs* DCL e DCB *vs* DCL, dependendo, os parâmetros e as ROI que apresentam essas diferenças, de cada caso em estudo, embora algumas dominem em termos de peso na classificação.

A classificação binária desenvolvida usando a técnica SVM originou precisões balanceadas elevadas de um modo geral. O pior caso conseguido foi uma classificação não significativa obtida para Controlo *vs* DP. No entanto, o menor valor de precisão balanceada obtido foi de 66% (DCB *vs* DCL) e o maior valor foi de 93% (Controlo *vs* AMS), apresentando todos os conjuntos estudados, à exceção de Controlo *vs* DP, classificações significativas, o que remete, no geral, para a possibilidade futura de diferenciação entre diversas entidades clinicopatológicas.

É essencial salientar que, na realidade, os resultados da precisão balanceada e precisão dos classificadores binário e multiclasse, respetivamente, obtidos não refletem a real capacidade de diferenciação devido ao facto de se ter usado o diagnóstico clínico como *gold standard*. Assim, os resultados traduzem a concordância entre a avaliação clínica e os dados quantitativos de imagem correspondentes aos valores de BP, DVR e SUVR nas várias ROI e em ambas as regiões de referência, usando análise estatística e classificação. Dado que a abordagem neuropatológica é importante, mas de difícil acesso, serão necessários estudos prospetivos em larga escala, provavelmente multicêntricos, para validar propostas como as apresentadas nesta dissertação.

Na literatura vários estudos foram encontrados onde os autores propunham a diferenciação entre Controlos *vs* DP, Controlos *vs* Síndromes atípicas e DP *vs* Síndromes atípicas com marcadores dopaminérgicos recorrendo ao PET e SPECT como também através de estudos de metabolismo com FDG-PET. Outros estudos foram encontrados para a

diferenciação entre DP e AMS com ¹¹C-raclopride mas o nosso estudo, daquilo que foi pesquisado, pode ser considerado pioneiro na diferenciação das várias síndromes parkinsónicas atípicas duas a duas assim como a diferenciação com base numa classificação multiclasse, recorrendo a imagem.

A comparação dos resultados obtidos nesta dissertação com os resultados encontrados na literatura permite concluir sobre a significância clínica e a contribuição deste estudo para um diagnóstico diferencial das síndromes parkinsónicas.

Controlo versus DP

Analisando a comparação estatística dos índices de captação, são verificadas diferenças estatisticamente significativas para valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR usando as duas regiões de referência, cerebelo e lobo occipital. As ROI para as quais se verificaram maioritariamente essas diferenças são o núcleo accumbens e caudado.

Relativamente à classificação binária, no presente estudo a classificação não é significativa porque não é significativamente superior à classificação à sorte, comparando controlos e DP. Estes resultados estão em concordância com um estudo realizado por Schreckenberger *et al*⁵⁴ em que recorreram a um marcador com uma afinidade e seletividade aos recetores de dopamina D₂ muito semelhante ao ¹¹C-raclopride, o ¹⁸F-DMFP, usando um *dataset* com 16 controlos saudáveis e 35 com parkinsonismo (entre os quais 16 DP). Foram calculadas as razões de captação deste radiotraçador no caudado, putâmen e no estriado total, sendo o cerebelo a região de referência. Apesar de a captação nestas ROI ter sido mais elevada para indivíduos controlo comparativamente a DP, essa diferença não foi significativa.

No entanto, num estudo realizado utilizando marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos, ¹⁸F-FP-CIT e ¹⁸F-DOPA⁵⁵, os autores conseguiram diferenciar DP de controlos saudáveis com valores de, aproximadamente, 90%-100% de especificidade e sensibilidade num *dataset* com 11 doentes numa fase inicial de DP, 17 doentes com fase avançada de DP e 20 indivíduos controlo saudáveis. Foram calculados valores de SOR (*Ratios of specific to non-specific binding*), obtidos dividindo a densidade da contagem no estriado pela densidade da contagem occipital e os valores de absorção média ponderada no caudado e no putâmen foram utilizados para calcular a ligação total média no estriado.

Outros investigadores recorreram a um marcador do fluxo sanguíneo regional cerebral, o ^{99m}Tc -ECD, ⁵⁶ e conseguiram diferenciar indivíduos controlo de DP, obtendo valores de precisão após validação cruzada de 94% (91,4% sensibilidade e 100% especificidade), num *dataset* com 140 indivíduos (dos quais 81 DP e 44 controlos saudáveis).

Noutro estudo, recorrendo a 654 imagens de ^{123}I -FP-CIT, foram obtidos valores de BP_{ND} utilizados posteriormente na classificação usando o SVM, apresentando resultados de 97,86% de precisão, 98,09% de especificidade e 97,75% de sensibilidade ⁴⁸.

Foram relatadas uma especificidade e uma sensibilidade, com base na avaliação clínica, de 98,6% e 91,1%, respetivamente, ⁵⁷ sendo, com base nos dados de imagem (DAT-SPECT), a especificidade na diferenciação dos casos de 100% e a sensibilidade entre 38% e 100% ⁵⁸. Esta discrepância entre os valores obtidos no diagnóstico clínico e os dados de imagem tem a ver com o facto de que, quando o DP se manifesta clinicamente, aproximadamente 80% da dopamina estriatal já foi perdida, havendo assim uma grande redução desta ⁵⁸.

É observada uma grande diferença entre os valores de precisão balanceada obtidos dos valores encontrados na literatura, usando marcador dopaminérgico pós-sináptico comparativamente ao uso de marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos, respetivamente. Este facto deve-se provavelmente às características bioquímica da DP. As fibras nervosas nigrostriatais pré-sinápticas degeneram, enquanto o lado pós-sináptico, o qual contém os recetores, permanece intacto, pelo menos inicialmente ou pode até aumentar compensatoriamente. Daí que a utilidade do marcador ^{11}C -raclopride seja provavelmente superior para diferenciação de tipos de parkinsonismo, mas não para o diagnóstico de base.

O facto de obtermos diferenças estatisticamente significativas na análise estatística dos índices de captação e não na classificação binária poderá ser justificada pelo facto de as diferenças, verificadas nos valores dos índices, serem pequenas entre controlos e indivíduos com DP (ver **Anexo B**).

Controlo versus AMS

Relativamente à diferenciação entre indivíduos controlo saudáveis e doentes com AMS, o facto dos valores dos três parâmetros calculados (BP, DVR e SUVR) para indivíduos com AMS serem inferiores aos valores calculados para os indivíduos controlo está coerente com estudos anteriores, os quais reportam para uma redução da ligação de ^{11}C -

raclopride ao recetor D_2 pós-sináptico no caudado, sendo ela significativa^{59,60,61}. Estudos patológicos mencionam perda neuronal, nomeadamente na substância negra, estriado e globo pálido. Na análise estatística dos índices de captação, comparando estes dois diagnósticos, foi detetada uma diferença significativa para valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR, usando o cerebelo como região de referência, principalmente nas regiões globo pálido externo, núcleo accumbens, putâmen e caudado (estando em concordância com os estudos patológicos). Deste modo, como era de esperar, foram obtidos valores de precisão balanceada na classificação binária elevados (93% precisão balanceada, 93% especificidade e 92% sensibilidade) para estes casos.

Segundo Joutsa *et al*⁶² a especificidade e a sensibilidade com base no diagnóstico clínico de AMS é de 99,0% e 64,3%, respetivamente. Como estes resultados se basearam apenas nos critérios de diagnóstico clínico (sugerindo até possível circularidade), não é possível comparar com os resultados do presente estudo.

Fakhri *et al*⁶³ realizaram estudos com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD e com ^{123}I -FP-CIT com um *dataset* de 19 indivíduos, entre os quais 9 controlos saudáveis e 5 AMS, tendo sido estimados valores de BP no caudado e no putâmen, menores em AMS relativamente aos controlos saudáveis, apresentando estes grupos diferenças estatisticamente significativas. Foi detetada também uma diminuição significativa da perfusão no núcleo lentiforme (putâmen + globo pálido) e no núcleo caudado em comparação com controlos saudáveis.

Este classificador quando aplicado a índices de captação de ^{11}C -raclopride em PET, poderá representar uma mais-valia na capacidade de diagnóstico diferencial, devido às elevadas percentagens de precisão balanceada e à capacidade de classificação significativa que apresenta. No entanto, não podemos comparar o presente estudo com o da literatura mencionado porque os doentes usados no nosso estudo foram diagnosticados segundo os critérios clínicos.

Controlo versus DCB

Numa primeira análise estatística dos índices de captação, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre estes grupos para valores mínimos de BP e DVR, sendo o cerebelo a região de referência, nomeadamente nas ROI globo pálido externo, núcleo accumbens, putâmen e caudado.

A tendência verificada nos resultados da classificação binária deste estudo é uma possível diferenciação entre indivíduos controlo saudáveis e indivíduos com DCB, tendo em conta que a precisão balanceada obtida na classificação é de 84% (82% especificidade e 86% sensibilidade), usando os valores mínimos de BP nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado, sendo o cerebelo a região de referência. Uma investigação anterior, recorreu a um *dataset* de 92 indivíduos, dos quais 14 são controlos saudáveis e 4 são DCB, foi realizada com ^{123}I - β -CIT⁶⁴. Sendo um marcador dopaminérgico pré-sináptico, a ligação deste marcador ao estriado foi inferior para indivíduos com DCB comparativamente com controlos. Hughes *et al*⁶⁵ avaliaram a capacidade de diagnóstico clínico da DCB obtendo valores de sensibilidade e especificidade de 25% e 98,6%, respetivamente

Nenhum estudo em imagem para comparar as percentagens de especificidade e sensibilidade obtidas, foi encontrado que se possa comparar aos elevados resultados obtidos. Porém, é possível inferir que a classificação realizada no nosso estudo para a comparação entre controlos e doentes com DCB, poderá permitir uma melhoria na capacidade de diagnóstico da DCB uma vez que apresenta valores de sensibilidade e especificidade superiores aos observados na literatura.

Controlo versus DCL

Analisando o estudo estatístico dos índices BP, DVR e SUVR efetuado na primeira parte do trabalho, a diferença entre estes grupos é sempre estatisticamente significativa, nos doze casos em estudo, nomeadamente nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado. É possível observar frequentemente nos gráficos das **Figura 5.1** a **Figura 5.12** uma elevada dispersão dos valores obtidos, dos vários parâmetros, nas ROI citadas para o diagnóstico DCL, ao contrário os indivíduos controlo assim como um valor de mediana muito diferente entre ambos.

Na diferenciação de indivíduos controlo saudáveis de doentes com DCL, foram obtidos valores de 85% de precisão balanceada (87% especificidade e 83% sensibilidade), usando os valores mínimos de DVR nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado, com o cerebelo como região de referência. Estudos anteriores^{31,66} revelaram, com base no diagnóstico clínico de DCL provável, que a especificidade é geralmente superior a 80% e a sensibilidade ronda os 50%. Numa investigação, Mckeith *et al*⁶⁷ usaram um *dataset* constituído por 326 doentes, 57 diagnosticados com DCL possível, 94 com provável e outra 147 com demência. Os autores recorreram a dados de imagem SPECT com ^{123}I -FP-CIT,

obtendo um valor médio de sensibilidade de 77,7% e um valor médio de especificidade de 90,4% para o diagnóstico de DCL provável.

Comparando os resultados obtidos neste estudo com os resultados descritos na literatura, podemos observar que os valores de sensibilidade e especificidade obtidos são semelhantes aos valores referidos em estudos anteriores.

DP versus AMS

Observando os resultados da análise estatística relativos aos índices de captação, é possível presenciar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos para valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR usando ambas as regiões de referência. As ROI para as quais se verificam essas diferenças são, maioritariamente, o globo pálido externo e o putâmen.

Na análise da classificação binária com o SVM, obtiveram-se valores de precisão balanceada de 87% (79% sensibilidade e 96% especificidade) para valores mínimos de SUVR, com o lobo occipital como região de referência.

Vários estudos já investigaram a capacidade do ¹¹C-raclopride para diferenciar DP e AMS-P^{59,68,69}. No entanto, existem diferenças entre o presente estudo e os anteriores, onde se incluiu os parâmetros de BP, DVR e SUVR, enquanto que nos anteriores foi usado apenas o parâmetro de BP e o lobo occipital como região de referência⁶⁸, assim como um índice de razão para o raclopride [(atividade da região alvo – atividade no cerebelo)/atividade no cerebelo], com o cerebelo como região de referência^{59,69}. Os autores Laere *et al*⁶⁸, recorrendo a um *dataset* de 29 indivíduos, os quais 9 apresentam AMS-P e 10 apresentam DP, utilizaram o lobo occipital como região de referência porque a degeneração cerebelar característica da AMS poderia dificultar o uso do cerebelo.

Segundo Oh *et al*⁷⁰, num estudo com ¹⁸F-FP-CIT, um marcador dopaminérgico pré-sináptico usado em imagem, num *dataset* com 113 indivíduos dos quais 49 foram diagnosticados com DP e 24 com AMS, os valores obtidos da sensibilidade e especificidade para diferenciar DP de AMS foram de 79% e 96%, respetivamente, tal como no presente estudo.

A aplicação do putâmen e caudado como regiões de interesse, para além do globo pálido externo, é consistente com estudos anteriores, sendo elas fatores de decisão para fazer um diagnóstico diferencial^{59,68}. Além disso, Brooks *et al*⁷¹ reportaram que os

doentes com AMS podem apresentar uma anomalia mais grave da neurotransmissão dopaminérgica no caudado comparativamente aos doentes com DP.

DP versus DCB

Numa primeira abordagem, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre estes grupos para os valores médios e mínimos de BP, DVR e SUVR usando as regiões de referência cerebelo e lobo occipital, maioritariamente no putâmen.

A classificação binária apresentou valores de precisão balanceada de 88% (100% especificidade e 75% sensibilidade) para valores médios de DVR nas ROI globo pálido externo, putâmen e caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Num estudo realizado com $^{123}\text{I-IBZM}$ ⁷², um marcador dopaminérgico pós-sináptico, recorrendo a um *dataset* de 72 indivíduos com síndromes parkinsonicas, foram calculados *binding ratios* (BRs) e usados seis *templates* de *volumes of interest* (VOIs), representando o núcleo caudado e putâmen, utilizando o lobo frontal como região de referência. Não foram encontradas diferenças significativas na ligação ao recetor D_2 na diferenciação DP vs DCB, sendo possível inferir, devido a uma capacidade de classificação superior do presente estudo, que o $^{11}\text{C-raclopride}$ é melhor para distinguir estes dois diagnósticos e que usando o lobo occipital como região de referência se obtém resultados superiores.

DP versus DCL

Analisando estatisticamente os índices de captação, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas para valores médios de BP e DVR, sendo o cerebelo a região de referência, para valores mínimos de BP, com o lobo occipital como região de referência, e para valores mínimos de BP e DVR, usando o cerebelo como região de referência, nomeadamente no putâmen.

O valor da precisão balanceada obtida da classificação binária com o SVM foi de 71% (84% especificidade e 57% sensibilidade) para valores médios de DVR com o lobo occipital como região de referência.

Noutro estudo de diferenciação entre DP e DCL, que recorreu a um marcador dopaminérgico pós-sináptico, o $^{123}\text{I-IBZM}$ ⁷³, com um *dataset* de 107 doentes com síndromes parkinsonicas, os autores obtiveram valores de BP_{ND} a partir da análise de *volume*

of interest (VOI) incluindo o estriado bilateral e o córtex frontal (região de referência), para ambos os diagnósticos, e verificaram que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre eles.

Uma vez que se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos na análise dos índices de captação assim como um valor de 71% de precisão balanceada, ao contrário do estudo encontrado na literatura onde não verificaram diferenças, é possível inferir que o classificador é robusto na diferenciação destes dois diagnósticos, tendo sido, provavelmente, as *features* de regiões de referência múltiplas e o diferente *dataset* usado um dos principais motivos para esta diferença de resultados obtidos.

AMS versus DCB

Foram reportadas diferenças estatisticamente significativas para valores médios de DVR e mínimos de SUVR, usando o lobo occipital como região de referência, nomeadamente no globo pálido externo.

A classificação binária para este conjunto apresentou valores de precisão balanceada, especificidade e sensibilidade de 68%, 78% e 58%, respetivamente.

Nenhum estudo na literatura foi encontrado para a diferenciação de doentes com AMS de doentes com DCB, usando ¹¹C-raclopride ou outro marcador dopaminérgico, sendo este estudo pioneiro, tanto quanto se sabe, para este diagnóstico.

AMS versus DCL / DCB versus DCL

Após a análise estatística dos índices de captação, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das ROI estudadas para estes dois conjuntos.

Na classificação binária foram obtidos valores de precisão balanceada para AMS vs DCL 67% (70% especificidade e 64% sensibilidade) e para DCB vs DCL 66% (60% especificidade e 73% sensibilidade).

Esta incoerência verificada entre a análise estatística dos índices de captação, na qual não foram obtidas diferenças estatisticamente significativas, e a classificação binária poderá estar relacionada com a presença recorrente de falsos positivos ou, em alternativa, com o maior poder estatístico da presente abordagem, o que terá que ser confirmado em estudos futuros.

Classificação Multiclasse

Relativamente à classificação multiclasse, foram obtidos valores de precisão de classificação estatisticamente significativos no intervalo 48-55%. Como não há estudos anteriores para este tipo de classificação é impossível efetuar uma análise e comparação dos resultados obtidos.

Desta forma, apenas poderá ser afirmado que a classificação multiclasse *all against all* apresenta significância estatística e que abordagens futuras poderão tentar melhorar este método de forma a que a aplicação clínica seja uma realidade.

Limitações do estudo

Várias limitações podem ser apontadas a este estudo, entre as quais o *dataset* usado ser pequeno e bastante heterogéneo e a falta de um *gold standard* neuropatológico no diagnóstico. O facto de ter sido usado como *gold standard* o diagnóstico clínico, que em muitos casos é apenas possível e nos restantes provável, é talvez a maior limitação deste estudo, bem como da maioria dos presentes na literatura. Deste modo, diagnósticos incorretos podem levar à existência muitos falsos positivos e falsos negativos na classificação. A reduzida dimensão do *dataset* tem como consequência não ser possível generalizar ainda os resultados aqui obtidos, pelo que futuros estudos confirmatórios são fundamentais.

7. CONCLUSÕES E SUGESTÕES DE TRABALHO FUTURO

O principal objetivo ao desenvolver este trabalho é diferenciar as várias síndromes parkinsonianas recorrendo a imagens PET com ^{11}C -raclopride.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na análise estatística dos índices de captação nos grupos Controlo *vs* DP, Controlo *vs* AMS, Controlo *vs* DCB, Controlo *vs* DCL, DP *vs* AMS, DP *vs* CBD, DP *vs* DCL e AMS *vs* DCB, ou seja, todos à exceção de AMS *vs* DCL e DCB *vs* DCL e na análise da classificação binária entre os grupos Controlo *vs* AMS, Controlo *vs* DCB, Controlo *vs* DCL, DP *vs* AMS, DP *vs* CBD, DP *vs* DCL, AMS *vs* DCB, AMS *vs* DCL e DCB *vs* DCL, ou seja, todos os conjuntos à exceção de Controlo *vs* DP. As regiões de interesse encontradas na análise estatística dos índices de captação que apresentaram diferenças estatisticamente significativas e que contribuíram para a obtenção de valores elevados de precisão balanceada foram, maioritariamente, o núcleo accumbens, putâmen e caudado, quando se analisou Controlo *vs* Síndrome e no globo pálido externo, putâmen e caudado, aquando da análise de Síndrome *vs* Síndrome. Relativamente à região de referência usada, foi obtida maior capacidade de classificação Controlo *vs* Síndrome quando se usou, maioritariamente, o cerebelo como região de referência e na classificação Síndrome *vs* Síndrome, o lobo occipital. Quanto à classificação multiclasse *all against all*, verificou-se que esta apresenta significância estatística.

Num trabalho futuro a ser desenvolvido é importante ter em consideração certos aspetos para aumentar a capacidade de diferenciação. Para tal, é necessário homogeneizar o *dataset* a utilizar, ou seja, criar grupos controlo, DP, AMS, DCB e DCL com, aproximadamente, o mesmo número de indivíduos, igualdade no número de indivíduos por género e com idêntica distribuição por idade, nos casos em que faça sentido.

Seria relevante, também, realizar um estudo em que fosse usado um marcador dopaminérgico pré-sináptico concumitaneamente com um marcador pós-sináptico, e deste modo integrar a informação complementar que estes fornecem. Possivelmente os

marcadores pós-sinápticos terão maior relevância na distinção entre síndromes do que no diagnóstico de DP.

Por fim, correlacionar os biomarcadores dopaminérgicos com biomarcadores obtidos de estudos com ressonância magnética estrutural e funcional. Deste modo, poder-se-ia aferir possíveis ligações/correlações entre ambos os tipos e melhor entender os biomarcadores de relevo nas doenças parkinsonianas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes : current and emerging concepts. *Transl Neurodegener.* 2017;6(8):1-25. doi:10.1186/s40035-017-0076-6.
2. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012:1-20.
3. Almeida S. Gait disorders in Parkinson's and Huntington's diseases. 2012.
4. Herrero M-T, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nerv Syst.* 2002;18:386-404. doi:10.1007/s00381-002-0604-1.
5. Golan, David; Galanter JM. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica Da Farmacologia.* 3rd ed. ; 2013:188-207.
6. Haber SN, Adler A, Bergman H. The Basal Ganglia. In: *The Human Nervous System.* 3rd ed. ; 2012:678-738. doi:10.1016/B978-0-12-374236-0.10020-3.
7. Bhatia KP, Lera G, Luthert PJ, Marsden CD. Vascular Chorea : Case Report with Pathology. *Mov Disord.* 1994;9(4):447-450.
8. Afifi AK. BasalGanglia : Functional Anatomy and Physiology . Part 1. *J Child Neurol.* 1994;9(3):249-260. doi:10.1177/088307389400900306.
9. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Medicine (Baltimore).* 2016;113:61-70. doi:10.3238/arztebl.2016.0061.
10. Cunha S. Parkinsonismo Atípico: diagnóstico diferencial. 2015.
11. Lingor P, Liman J, Kallenberg K, Sahlmann C, Bähr M. *Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson's Disease.*; 1999.
12. A. Bastos Lima CC. Avaliação Clínica e Critérios de Diagnóstico. In: *Doença de Parkinson - Manual Prático.* 2º. ; 2013:60-84.
13. Rita Almeida Freire JF. Incidência e Prevalência. In: *Doença de Parkinson: Manual Prático.* 2º. ; 2013:2-7.

14. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-1590. doi:10.1002/mds.25945.
15. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):614-628. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.08.009.
16. Januário C. Conceitos sobre Etiologia e Patogénese. In: *Doença de Parkinson: Manual Prático.* 2º. ; 2013:30-39.
17. Anabela Valadas JC e JF. História Natural. In: *Doença de Parkinson: Manual Prático.* 2º. ; 2013:8-28.
18. Marina Magalhães APC. Outras Síndromes Parkinsonianas. In: *Doença de Parkinson: Manual Prático.* 2º. ; 2013:85-112.
19. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1999;163:94-98.
20. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Am Acad Neurol.* 2013:496-503.
21. Loane C, Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res.* 2011;3(4):323-341.
22. PET. <https://www.saudecuf.pt/areas-clinicas/exames/medicina-nuclear/pet>. Accessed August 1, 2017.
23. Caramelo F, Guerreiro C, Ferreira N, Crespo P. Física em Medicina Nuclear: Temas e aplicações. In: *Física Em Medicina Nuclear: Temas E Aplicações.* Universidade de Coimbra; 2008:159-242.
24. Charlton DE. Radiation Research. *Radiat Res Soc.* 1981;88(2):420-425.
25. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: Form and Function 1. 2007;242(2).
26. Antonini A, DeNotaris R. PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2004;5:201-206. doi:10.1016/j.sleep.2003.10.013.
27. Farde L, Eriksson L, Blomquist G, Halldin C. Kinetic analysis of central [¹¹C]raclopride binding to D₂-dopamine receptors studied by PET- A comparison to the equilibrium analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989;9(5):696-708. doi:10.1038/jcbfm.1989.98.
28. Tatsch K. Positron Emission Tomography in Diagnosis and Differential Diagnosis of

- Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis.* 2010;7:330-340. doi:10.1159/000314499.
29. Tatsch K. Extrapiramidal Syndromes: PET and SPECT. *Neuroimaging Clin NA.* 2010;20(1):57-68. doi:10.1016/j.nic.2009.08.017.
30. ICNAS. Radiofármaco: 11C-Raclopride. https://www.uc.pt/icnas/quem_somos/organizacao/PET/pet_tipos_de_exam es_pet_raclopride/radiofarmaco_raclopride. Published 2014. Accessed August 4, 2017.
31. Mckeith I. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6:333-341.
32. L. Ibáñez et al. The ITK Software Guide. Second edition. <https://itk.org/>. Published 2005. Accessed June 22, 2017.
33. Lammertsma AA, Bench CJ, Hume SP, et al. Comparison of methods for analysis of clinical [11C]raclopride studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(1):42-52. doi:10.1097/00004647-199601000-00005.
34. Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis - compartmental model. *Ann Nucl Med.* 2006;20(9):583-588.
35. Ichise M, Liow J-S, Lu J-Q, et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [11C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(9):1096-1112. doi:10.1097/01.WCB.0000085441.37552.CA.
36. Tantawy MN, Jones CK, Baldwin RM, et al. [18F]fallypride dopamine D2 receptor studies using delayed microPET scans and a modified Logan plot. *Nucl Med Biol.* 2010;36(8):931-940. doi:10.1016/j.nucmedbio.2009.06.007.
37. Lowe VJ, Kemp BJ, Jack CR, et al. Comparison of 18F-FDG and PiB PET in cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2009;50(6):878-886. doi:10.2967/jnumed.108.058529.
38. IBM SPSS Statistics. <https://www.ibm.com/pt-en/marketplace/spss-statistics>. Accessed June 15, 2017.
39. Marôco J. Teoria da Decisão. In: *Análise Estatística Com O SPSS Statistics.* ; 2014:50-60.
40. Marôco J. P-values e Erros estatísticos. In: *Análise Estatística Com O SPSS Statistics.* ; 2014:55-58.
41. Marôco J. Condições de aplicação dos testes paramétricos. In: *Análise Estatística*

- Com O SPSS Statistics.* ; 2014:185-196.
42. Haase RF, Ellis M V. Multivariate Analysis of Variance. *J Couns Psychol.* 1987;34(4):404-413.
43. Marôco J. MANOVA não paramétrica. In: *Análise Estatística Com O SPSS Statistics.* ; 2014:345-355.
44. Orrù G, Pettersson-yeo W, Marquand AF, Sartori G, Mechelli A. Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(4):1140-1152. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.01.004.
45. Team D, Marquand A, Rondina J, Mourao-miranda J, Rocha-rego V, Giampietro V. Pattern Recognition of Brain Image Data PROBID.
46. Support Vector Machines for Binary Classification. <http://www.mathworks.com/help/stats/support-vector-machines-for-binary-classification.html>. Published 2017.
47. Focke NK, Helms G, Scheewe S, et al. Individual Voxel-Based Subtype Prediction can Differentiate Progressive Supranuclear Palsy from Idiopathic Parkinson Syndrome and Healthy Controls. *Hum Brain Mapp.* 2011;32:1905-1915. doi:10.1002/hbm.21161.
48. Oliveira FPM, Castelo-Branco M. Computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [123I] FP-CIT SPECT binding potential images , using the voxels- as-features approach and support vector machines. *J Neural Eng.* 2015;12(2):1-10. doi:10.1088/1741-2560/12/2/026008.
49. García V, Mollineda RA, Sanchez JS. *Index of Balanced Accuracy : A Performance Measure for Skewed Class Distributions.*
50. Brodersen KH, Ong CS, Stephan KE, Buhmann JM. The balanced accuracy and its posterior distribution. *IEE Comput Soc.* 2010:1051-4651. doi:10.1109/ICPR.2010.764.
51. Chang C-C, Lin C-J. *LIBSVM : A Library for Support Vector Machines.*; 2013.
52. Milgram J, Cheriet M, Sabourin R. "One Against One" or "One Against All": Which One is Better for Handwriting Recognition with SVMs? *HAL Arch.* 2006.
53. Westerhuis JA, Hoefsloot HCJ, Smit S, et al. Assessment of PLS-DA cross validation. *Open Access.* 2008;4:81-89. doi:10.1007/s11306-007-0099-6.

-
54. Schreckenberger M, Hägele S, Siessmeier T, Buchholz H, Armbrust-henrich H. The dopamine D2 receptor ligand 18 F-desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(8):1128-1135. doi:10.1007/s00259-004-1465-5.
 55. Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:454-462. doi:10.1007/s00259-008-0989-5.
 56. Bosman T, Laere K Van, Santens P. Anatomically standardised 99m Tc-ECD brain perfusion SPET allows accurate differentiation between healthy volunteers , multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):16-24. doi:10.1007/s00259-002-1009-9.
 57. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:75-86.
 58. Booth TC, Nathan M, Waldman A., Quigley AM, Schapira AH, Buscombe J. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes , Part 1. *Am Soc Neuroradiol*. 2014:1-7.
 59. Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain*. 1997;120:2187-2195.
 60. Juh R, Kim J, Moon D, Choe B, Suh T. Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18 F-FDG PET. *Eur J Radiol*. 2004;51:223-233. doi:10.1016/S0720-048X(03)00214-6.
 61. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Royen EA Van. Review article Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. 1999;26(2).
 62. Joutsa J, Gardberg M, Røyttä M, Kaasinen V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Park Relat Disord*. 2014:1-5. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.04.019.
 63. Fakhri G El, Habert M-O, Maksud P, et al. Quantitative simultaneous 99mTc-ECD/123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(1):1-6. doi:10.1007/s00259-005-1920-y.
-

64. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, et al. [123I] β -CIT SPECT in Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Degeneration. *Mov Disord Soc.* 2000;15(6):1158-1167.
65. Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning GK, Brandel JP. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration : A clinicopathologic study. *Am Acad Neurol.* 1997;(October 1995):119-126.
66. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for ... SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. *Mov Disord Soc Sci Issues Comm Rep.* 2013;18(5):467-486. doi:10.1002/mds.10459.
67. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies : a phase III , multicentre study. *Lancet Neurol.* 2007;6:305-313. doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1.
68. Laere K Van, Clerinx K, D'Hondt E, Groot T de, Vandenberghe W. Combined Striatal Binding and Cerebral Influx Analysis of Dynamic 11C-Raclopride PET Improves Early Differentiation Between Multiple-System Atrophy and Parkinson Disease. *J Nucl Med.* 2014;51(4):588-595. doi:10.2967/jnumed.109.070144.
69. Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Heiss W-D. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:517-523.
70. Oh M, Kim JS, Kim JY, et al. Subregional Patterns of Preferential Striatal Dopamine Transporter Loss Differ in Parkinson Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Multiple-System Atrophy. *J Nucl Med.* 2017;53(3):399-407. doi:10.2967/jnumed.111.095224.
71. Brooks DJ. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000;247:11-18.
72. Plotkin M, Amthauer H, Kaffke S, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes : study on 72 patients *. *J Neural Transm.* 2005;112:677-692. doi:10.1007/s00702-004-0208-x.
73. Winz O, Weiller C, Winkler C, Tüschler O. [F-18] FDG-PET is superior to [I-123]

- IBZM- SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*. 2012;79:1314-1322. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b0a.
74. Weingarten CP, Sundman MH, Hickey P, Chen N kwei. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:16-52. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.007.
75. Medical M. PHILIPS GEMINI GXL 16 SLICE. <http://www.monarchmedical.com/product/philips-gemini-gxl-16-slice/>. Accessed August 1, 2017.

ANEXO A

Tabela A.1 Número do indivíduo, diagnóstico e valores médios de BP correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cérebro a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	1,136	0,471	1,381	1,722	1,371
2	DP	1,194	0,443	1,396	1,887	0,924
3	AMS	1,043	0,759	1,472	1,054	1,102
4	Controlo	1,070	0,412	1,346	1,795	1,130
5	AMS	1,052	0,603	1,230	1,289	1,153
6	DCB	0,383	0,266	0,216	0,269	0,144
7	DCB	1,341	0,493	1,457	2,021	1,409
8	DCL	1,183	0,474	1,264	1,910	0,995
9	DCB	1,082	0,384	1,407	1,573	1,111
10	DCL	0,971	0,725	0,868	0,989	0,687
11	Controlo	1,367	0,478	1,626	1,938	1,448
12	DP	1,273	0,524	1,613	1,670	1,187
13	AMS	0,861	0,397	0,761	1,266	0,592
14	DCL	0,168	0,044	0,272	0,168	0,077
15	DP	1,302	0,578	1,347	2,192	1,230
16	AMS	0,955	0,459	1,378	1,444	1,079
17	DCL	1,275	0,546	1,343	2,013	1,196
18	AMS	0,813	0,688	0,857	0,776	0,757
19	DCB	1,288	0,574	1,656	1,971	1,462
20	DCB	1,023	0,352	0,855	1,583	1,129
21	DP	1,172	0,481	1,224	2,206	1,104
22	DP	1,175	0,522	1,132	1,676	0,968
23	DP	1,249	0,293	1,213	1,989	1,068
24	DP	1,137	0,528	1,016	1,843	1,080
25	DCB	1,404	0,536	1,132	1,568	1,162
26	Controlo	1,450	0,584	1,612	2,016	1,411
27	DP	1,025	0,479	1,405	1,902	0,918

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
28	DP	1,174	0,460	1,364	1,683	0,981
29	AMS	1,208	0,605	1,088	1,575	1,103
30	DP	1,179	0,482	1,126	1,951	1,235
31	DP	1,184	0,441	1,710	2,207	1,357
32	AMS	1,095	0,589	1,484	1,601	1,149
33	DP	1,108	0,499	1,111	1,654	0,917
34	AMS	1,050	0,452	1,171	1,664	1,059
35	DCL	1,541	0,923	2,518	1,709	1,136
36	AMS	1,205	0,445	1,359	1,432	1,024
37	DCB	1,270	0,784	1,562	1,274	0,912
38	DP	1,459	0,501	1,339	2,303	1,295
39	DP	1,274	0,422	1,052	1,817	0,901
40	DCL	1,406	0,688	1,341	1,912	1,180
41	DCL	1,578	0,631	1,624	1,893	1,410
42	DCL	1,826	1,242	1,432	1,574	1,043
43	DP	0,977	0,334	1,034	1,233	0,458
44	DP	1,344	0,563	1,127	1,555	1,022
45	DP	1,176	0,735	1,231	2,217	1,341
46	DP	1,028	0,410	1,026	1,947	0,988
47	Controlo	1,302	0,362	1,373	1,703	1,213
48	Controlo	1,569	0,701	1,875	2,430	1,705
49	Controlo	1,424	0,577	1,632	2,051	1,415
50	Controlo	1,252	0,551	1,598	2,055	1,493
51	DP	1,097	0,536	1,251	1,772	1,138
52	Controlo	1,201	0,492	1,422	1,938	1,280
53	DP	1,426	0,625	1,437	2,504	1,360
54	DP	1,659	0,638	1,512	2,513	1,652
55	Controlo	1,244	0,442	1,514	2,161	1,460
56	DP	1,535	0,617	1,536	1,953	1,083
57	DP	1,355	0,566	1,663	2,337	1,409
58	AMS	1,229	0,422	1,451	2,242	1,452
59	AMS	0,834	0,388	1,018	1,065	0,937

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
60	AMS	0,674	0,334	0,862	0,594	0,709
61	DCB	1,307	0,459	1,297	1,490	1,100
62	DCL	1,129	0,349	1,250	1,572	1,272
63	DCL	0,859	0,384	0,821	1,231	0,622
64	DCL	1,669	0,696	1,282	1,966	1,117
65	DCL	1,531	1,080	1,321	1,582	0,876
66	DP	1,390	0,648	1,272	2,124	1,270
67	DP	1,152	0,545	1,147	2,293	1,242
68	DP	1,598	0,930	1,480	2,381	1,225
69	Controlo	1,502	0,746	1,337	1,987	1,426
70	DCB	1,072	0,410	0,751	1,148	0,933
71	DP	1,207	0,558	1,484	2,125	1,309
72	Controlo	1,123	0,425	1,700	1,809	1,391
73	Controlo	1,137	0,396	1,259	1,840	1,269
74	Controlo	1,385	0,683	1,965	2,100	1,491
75	Controlo	1,341	0,775	1,474	1,885	1,209

Tabela A.2 Número do indivíduo, diagnóstico e valores mínimos de BP correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cérebro a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	1,064	0,403	1,366	1,692	1,328
2	DP	1,181	0,432	1,265	1,847	0,784
3	AMS	0,775	0,758	1,406	0,686	1,085
4	Controlo	1,009	0,366	1,258	1,768	1,102
5	AMS	0,950	0,570	1,205	1,210	1,126
6	DCB	0,353	0,220	0,158	0,215	0,117
7	DCB	1,028	0,456	1,262	1,855	1,295
8	DCL	1,139	0,431	1,249	1,862	0,981
9	DCB	1,019	0,353	1,353	1,529	1,008
10	DCL	0,936	0,579	0,755	0,968	0,671
11	Controlo	1,295	0,420	1,619	1,913	1,408
12	DP	1,185	0,425	1,563	1,597	1,130
13	AMS	0,836	0,335	0,685	1,223	0,585
14	DCL	0,153	0,039	0,182	0,167	0,057
15	DP	1,276	0,569	1,294	2,143	1,220
16	AMS	0,901	0,432	1,357	1,402	1,016
17	DCL	1,222	0,470	1,287	2,004	1,178
18	AMS	0,747	0,584	0,775	0,730	0,724
19	DCB	1,251	0,536	1,598	1,921	1,457
20	DCB	1,011	0,303	0,757	1,502	1,042
21	DP	1,128	0,400	1,111	2,163	0,976
22	DP	1,162	0,518	1,067	1,633	0,938
23	DP	1,145	0,260	1,116	1,976	1,048
24	DP	1,127	0,510	0,870	1,810	1,005
25	DCB	1,059	0,404	1,096	1,389	1,116
26	Controlo	1,426	0,535	1,551	2,008	1,353
27	DP	0,999	0,377	1,220	1,848	0,918
28	DP	1,145	0,430	1,294	1,630	0,977
29	AMS	1,156	0,556	1,016	1,492	0,990

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	1,103	0,434	1,112	1,784	1,197
31	DP	1,151	0,415	1,705	2,056	1,273
32	AMS	1,015	0,538	1,328	1,555	1,084
33	DP	1,057	0,488	1,055	1,640	0,850
34	AMS	0,959	0,440	0,989	1,582	0,993
35	DCL	1,456	0,806	2,440	1,685	1,025
36	AMS	1,173	0,393	1,333	1,378	1,013
37	DCB	1,108	0,616	1,203	1,242	0,847
38	DP	1,380	0,434	1,312	2,180	1,250
39	DP	1,011	0,349	0,845	1,555	0,895
40	DCL	1,400	0,680	1,313	1,886	1,169
41	DCL	1,413	0,630	1,518	1,667	0,930
42	DCL	1,514	1,017	1,420	1,353	0,933
43	DP	0,810	0,292	1,029	1,186	0,408
44	DP	1,210	0,540	1,108	1,490	0,994
45	DP	1,143	0,650	1,159	2,160	1,299
46	DP	0,990	0,288	0,955	1,903	0,933
47	Controlo	1,262	0,351	1,307	1,548	1,180
48	Controlo	1,523	0,680	1,728	2,403	1,678
49	Controlo	1,311	0,549	1,620	2,009	1,332
50	Controlo	1,235	0,448	1,593	2,051	1,485
51	DP	1,042	0,453	1,168	1,742	1,113
52	Controlo	0,987	0,422	1,223	1,911	1,245
53	DP	1,386	0,615	1,209	2,489	1,276
54	DP	1,203	0,588	1,405	2,155	1,445
55	Controlo	1,121	0,429	1,488	2,091	1,367
56	DP	1,493	0,587	1,381	1,933	1,055
57	DP	1,146	0,529	1,443	2,185	1,399
58	AMS	1,214	0,412	1,412	2,181	1,411
59	AMS	0,803	0,384	0,995	0,979	0,848
60	AMS	0,575	0,331	0,823	0,495	0,651
61	DCB	1,192	0,388	1,252	1,436	1,037

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	1,113	0,319	1,216	1,499	1,158
63	DCL	0,848	0,358	0,707	1,184	0,570
64	DCL	1,449	0,617	1,199	1,900	1,000
65	DCL	1,227	0,701	0,861	1,561	0,749
66	DP	1,234	0,589	1,191	2,028	1,242
67	DP	1,107	0,484	1,134	2,212	1,158
68	DP	1,404	0,768	1,435	2,296	1,171
69	Controlo	1,439	0,745	1,319	1,967	1,331
70	DCB	0,992	0,350	0,519	0,961	0,915
71	DP	1,128	0,487	1,367	2,092	1,283
72	Controlo	1,043	0,424	1,508	1,716	1,367
73	Controlo	1,113	0,373	1,251	1,825	1,264
74	Controlo	1,291	0,565	1,791	2,078	1,488
75	Controlo	1,057	0,513	1,468	1,794	1,145

Tabela A.3 Número do indivíduo, diagnóstico e valores médios de BP correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	0,955	0,357	1,207	1,499	1,169
2	DP	1,305	0,522	1,512	2,023	1,014
3	AMS	0,790	0,515	1,131	0,798	0,815
4	Controlo	1,019	0,397	1,309	1,729	1,073
5	AMS	0,873	0,493	1,075	1,101	0,967
6	DCB	0,325	0,211	0,093	0,241	0,067
7	DCB	1,272	0,527	1,402	1,917	1,336
8	DCL	1,103	0,416	1,191	1,792	0,901
9	DCB	1,113	0,479	1,489	1,614	1,129
10	DCL	0,900	0,749	0,806	0,915	0,622
11	Controlo	1,245	0,409	1,505	1,793	1,328
12	DP	1,317	0,568	1,657	1,731	1,226
13	AMS	0,766	0,333	0,683	1,151	0,513
14	DCL	0,266	0,154	0,224	0,175	0,111
15	DP	1,305	0,585	1,352	2,192	1,236
16	AMS	0,803	0,351	1,194	1,261	0,920
17	DCL	1,127	0,459	1,210	1,811	1,046
18	AMS	0,838	0,473	0,886	0,659	0,585
19	DCB	1,206	0,526	1,580	1,877	1,385
20	DCB	1,040	0,407	0,998	1,585	1,101
21	DP	1,068	0,413	1,129	2,047	1,000
22	DP	1,077	0,453	1,054	1,554	0,883
23	DP	1,132	0,242	1,112	1,838	0,963
24	DP	1,077	0,488	0,967	1,758	1,027
25	DCB	1,308	0,502	1,118	1,532	1,122
26	Controlo	1,310	0,500	1,464	1,845	1,275
27	DP	0,893	0,410	1,278	1,704	0,801
28	DP	1,121	0,429	1,310	1,614	0,931
29	AMS	0,966	0,430	0,890	1,282	0,852

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	1,020	0,368	0,976	1,729	1,068
31	DP	1,098	0,393	1,590	2,044	1,246
32	AMS	0,709	0,376	1,065	1,138	0,751
33	DP	1,162	0,542	1,197	1,739	0,985
34	AMS	0,974	0,392	1,072	1,567	0,984
35	DCL	1,483	0,869	2,464	1,657	1,108
36	AMS	1,095	0,570	1,254	1,312	0,917
37	DCB	1,244	0,763	1,538	1,249	0,891
38	DP	1,328	0,426	1,220	2,121	1,173
39	DP	1,116	0,413	0,978	1,628	0,764
40	DCL	1,251	0,584	1,190	1,721	1,042
41	DCL	1,098	0,334	1,194	1,369	0,936
42	DCL	1,412	1,092	1,218	1,326	0,877
43	DP	0,981	0,371	1,071	1,241	0,463
44	DP	1,177	0,459	0,983	1,373	0,878
45	DP	1,039	0,757	1,127	2,014	1,202
46	DP	0,861	0,304	0,870	1,691	0,823
47	Controlo	1,060	0,229	1,140	1,420	0,980
48	Controlo	1,294	0,535	1,608	2,076	1,432
49	Controlo	1,107	0,384	1,315	1,697	1,144
50	Controlo	1,032	0,398	1,337	1,755	1,242
51	DP	1,009	0,457	1,099	1,536	0,962
52	Controlo	1,052	0,402	1,251	1,740	1,125
53	DP	1,218	0,503	1,229	2,199	1,135
54	DP	1,373	0,521	1,303	2,156	1,377
55	Controlo	1,045	0,322	1,306	1,875	1,237
56	DP	1,255	0,441	1,263	1,620	0,862
57	DP	1,111	0,411	1,408	2,016	1,186
58	AMS	1,047	0,322	1,268	1,967	1,244
59	AMS	0,756	0,332	0,937	0,979	0,853
60	AMS	0,525	0,218	0,688	0,473	0,562
61	DCB	1,122	0,354	1,114	1,305	0,946

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	1,063	0,414	1,332	1,506	1,189
63	DCL	0,651	0,256	0,847	0,984	0,443
64	DCL	1,522	0,736	1,180	1,790	0,990
65	DCL	1,182	0,856	1,031	1,275	0,695
66	DP	1,073	0,442	0,979	1,711	0,970
67	DP	0,873	0,355	0,862	1,849	0,947
68	DP	1,220	0,647	1,130	1,887	0,912
69	Controlo	1,291	0,608	1,163	1,735	1,225
70	DCB	0,740	0,250	0,669	0,867	0,649
71	DP	1,073	0,458	1,335	1,931	1,167
72	Controlo	0,891	0,293	1,420	1,507	1,135
73	Controlo	1,012	0,323	1,154	1,694	1,147
74	Controlo	1,221	0,568	1,747	1,887	1,329
75	Controlo	1,118	0,595	1,280	1,598	1,005

Tabela A.4 Número do indivíduo, diagnóstico e valores mínimos de BP correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido	Globo Pálido	Núcleo	Putâmen	Caudado
		Externo	Interno	Accumbens		
1	Controlo	0,882	0,296	1,207	1,475	1,137
2	DP	1,288	0,505	1,382	1,978	0,871
3	AMS	0,597	0,502	1,104	0,503	0,799
4	Controlo	0,965	0,335	1,242	1,697	1,042
5	AMS	0,790	0,487	1,050	1,028	0,951
6	DCB	0,294	0,117	0,048	0,102	0,016
7	DCB	0,985	0,425	1,194	1,754	1,232
8	DCL	1,045	0,364	1,165	1,748	0,899
9	DCB	1,066	0,427	1,453	1,572	1,032
10	DCL	0,862	0,653	0,698	0,893	0,607
11	Controlo	1,187	0,353	1,495	1,770	1,295
12	DP	1,224	0,463	1,615	1,658	1,175
13	AMS	0,744	0,274	0,607	1,110	0,507
14	DCL	0,153	0,031	0,137	0,114	0,080
15	DP	1,274	0,572	1,287	2,140	1,229
16	AMS	0,758	0,331	1,173	1,223	0,865
17	DCL	1,088	0,387	1,158	1,802	1,039
18	AMS	0,634	0,442	0,859	0,606	0,560
19	DCB	1,172	0,489	1,535	1,829	1,382
20	DCB	1,021	0,320	0,938	1,515	1,028
21	DP	1,030	0,335	1,018	2,006	0,878
22	DP	1,065	0,437	0,996	1,521	0,861
23	DP	1,031	0,216	1,025	1,827	0,942
24	DP	1,071	0,478	0,839	1,722	0,962
25	DCB	1,053	0,401	1,097	1,352	1,061
26	Controlo	1,291	0,451	1,404	1,842	1,220
27	DP	0,866	0,311	1,105	1,658	0,800
28	DP	1,092	0,396	1,242	1,563	0,929
29	AMS	0,939	0,409	0,840	1,215	0,771

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido		Núcleo	Putâmen	Caudado
		Externo	Interno	Accumbens		
30	DP	0,956	0,319	0,962	1,582	1,039
31	DP	1,061	0,360	1,579	1,897	1,170
32	AMS	0,655	0,298	0,958	1,104	0,701
33	DP	1,112	0,511	1,138	1,725	0,915
34	AMS	0,891	0,369	0,931	1,488	0,931
35	DCL	1,396	0,755	2,386	1,633	1,002
36	AMS	1,076	0,518	1,250	1,269	0,900
37	DCB	1,085	0,600	1,176	1,216	0,826
38	DP	1,255	0,357	1,194	2,007	1,132
39	DP	0,907	0,374	0,784	1,413	0,732
40	DCL	1,247	0,577	1,162	1,695	1,033
41	DCL	0,992	0,330	1,109	1,163	0,575
42	DCL	1,165	0,879	1,188	1,194	0,781
43	DP	0,814	0,359	1,060	1,192	0,409
44	DP	1,064	0,444	0,970	1,311	0,854
45	DP	1,018	0,551	1,054	1,963	1,157
46	DP	0,830	0,204	0,806	1,652	0,775
47	Controlo	1,023	0,220	1,085	1,284	0,948
48	Controlo	1,271	0,528	1,491	2,066	1,404
49	Controlo	1,011	0,362	1,289	1,656	1,078
50	Controlo	1,020	0,303	1,318	1,750	1,230
51	DP	0,961	0,396	1,048	1,513	0,939
52	Controlo	0,853	0,346	1,072	1,714	1,092
53	DP	1,172	0,502	1,037	2,183	1,069
54	DP	1,027	0,453	1,210	1,845	1,199
55	Controlo	0,941	0,309	1,286	1,810	1,155
56	DP	1,225	0,416	1,123	1,600	0,851
57	DP	0,946	0,411	1,218	1,891	1,173
58	AMS	1,036	0,315	1,246	1,914	1,209
59	AMS	0,729	0,327	0,914	0,899	0,768
60	AMS	0,464	0,204	0,660	0,382	0,513
61	DCB	1,015	0,281	1,076	1,259	0,891

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido		Núcleo	Putâmen	Caudado
		Externo	Interno	Accumbens		
62	DCL	1,055	0,311	1,253	1,438	1,071
63	DCL	0,642	0,219	0,750	0,945	0,396
64	DCL	1,339	0,542	1,097	1,736	0,883
65	DCL	1,017	0,533	0,647	1,265	0,635
66	DP	0,950	0,390	0,901	1,628	0,958
67	DP	0,836	0,302	0,839	1,777	0,876
68	DP	1,060	0,523	1,110	1,812	0,858
69	Controlo	1,237	0,605	1,163	1,715	1,150
70	DCB	0,658	0,248	0,428	0,757	0,625
71	DP	1,004	0,398	1,233	1,897	1,147
72	Controlo	0,819	0,275	1,247	1,426	1,117
73	Controlo	0,987	0,298	1,149	1,677	1,143
74	Controlo	1,145	0,471	1,608	1,868	1,328
75	Controlo	0,889	0,411	1,266	1,518	0,948

Tabela A.5 Número do indivíduo, diagnóstico e valores médios de DVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cérebro a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	2,105	1,414	2,228	2,712	2,366
2	DP	2,134	1,326	2,250	2,847	1,835
3	AMS	1,840	1,399	2,024	1,948	2,033
4	Controlo	1,943	1,299	2,183	2,675	2,093
5	AMS	1,956	1,443	2,054	2,265	2,101
6	DCB	1,277	1,168	1,103	1,234	1,105
7	DCB	2,112	1,354	2,264	2,958	2,345
8	DCL	2,095	1,376	2,140	2,911	1,973
9	DCB	2,012	1,272	2,272	2,544	2,068
10	DCL	1,916	1,392	1,739	1,971	1,666
11	Controlo	2,310	1,386	2,600	2,958	2,456
12	DP	2,215	1,485	2,313	2,634	2,140
13	AMS	1,825	1,336	1,659	2,228	1,573
14	DCL	1,107	0,970	1,104	1,121	1,055
15	DP	2,290	1,500	2,233	3,177	2,204
16	AMS	1,914	1,410	2,268	2,406	2,059
17	DCL	2,201	1,435	2,282	3,045	2,164
18	AMS	1,671	1,295	1,641	1,712	1,701
19	DCB	2,223	1,533	2,537	2,986	2,470
20	DCB	1,927	1,217	1,550	2,508	2,022
21	DP	2,047	1,382	2,047	3,191	2,065
22	DP	2,104	1,468	2,085	2,602	1,921
23	DP	2,194	1,220	2,096	2,948	2,039
24	DP	2,055	1,365	1,850	2,843	2,019
25	DCB	2,066	1,389	1,974	2,423	2,018
26	Controlo	2,371	1,532	2,542	2,935	2,354
27	DP	1,958	1,343	2,224	2,930	1,896
28	DP	2,166	1,441	2,294	2,700	1,985
29	AMS	2,095	1,498	1,973	2,551	2,018

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	2,143	1,411	1,992	2,952	2,235
31	DP	2,145	1,327	2,543	3,224	2,349
32	AMS	2,054	1,421	2,322	2,558	2,142
33	DP	2,027	1,365	2,040	2,646	1,910
34	AMS	2,018	1,397	1,884	2,653	2,027
35	DCL	2,263	1,451	2,146	2,699	2,122
36	AMS	2,114	1,279	2,224	2,371	1,991
37	DCB	2,026	1,479	1,785	2,186	1,828
38	DP	2,434	1,454	2,212	3,313	2,284
39	DP	2,193	1,364	1,885	2,816	1,852
40	DCL	2,324	1,608	2,295	2,890	2,154
41	DCL	2,453	1,557	2,519	2,841	2,344
42	DCL	2,262	1,593	2,179	2,413	2,014
43	DP	1,921	1,225	1,921	2,201	1,449
44	DP	2,283	1,511	2,050	2,566	2,010
45	DP	2,076	1,465	2,117	3,117	2,272
46	DP	1,958	1,331	1,966	2,984	1,985
47	Controlo	2,273	1,311	2,195	2,714	2,216
48	Controlo	2,457	1,538	2,725	3,423	2,708
49	Controlo	2,353	1,462	2,547	3,061	2,392
50	Controlo	2,200	1,463	2,456	3,031	2,470
51	DP	1,958	1,242	2,124	2,738	2,106
52	Controlo	2,155	1,448	2,290	2,939	2,272
53	DP	2,315	1,549	2,271	3,478	2,314
54	DP	2,476	1,524	2,312	3,490	2,615
55	Controlo	2,188	1,360	2,377	3,191	2,466
56	DP	2,518	1,551	2,446	2,954	2,032
57	DP	2,176	1,422	2,383	3,307	2,390
58	AMS	2,179	1,368	2,353	3,288	2,426
59	AMS	1,794	1,291	1,926	2,002	1,912
60	AMS	1,558	1,267	1,733	1,574	1,680
61	DCB	2,214	1,353	2,144	2,479	2,076

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,073	1,249	2,081	2,531	2,223
63	DCL	1,818	1,317	1,694	2,192	1,585
64	DCL	2,561	1,592	2,135	2,950	2,108
65	DCL	2,191	1,558	1,857	2,526	1,763
66	DP	2,327	1,510	2,157	3,104	2,214
67	DP	2,129	1,470	1,988	3,305	2,211
68	DP	2,543	1,776	2,334	3,372	2,207
69	Controlo	2,469	1,716	2,202	2,989	2,401
70	DCB	2,015	1,336	1,522	2,031	1,758
71	DP	2,160	1,443	2,427	3,107	2,283
72	Controlo	2,032	1,321	2,595	2,777	2,342
73	Controlo	2,074	1,308	2,136	2,848	2,277
74	Controlo	2,287	1,610	2,751	3,060	2,471
75	Controlo	2,063	1,415	2,308	2,870	2,148

Tabela A.6 Número do indivíduo, diagnóstico e valores mínimos de DVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cérebro a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	2,037	1,341	2,154	2,676	2,352
2	DP	2,133	1,295	2,106	2,775	1,698
3	AMS	1,605	1,338	1,870	1,598	2,019
4	Controlo	1,936	1,255	2,116	2,667	2,076
5	AMS	1,889	1,326	1,964	2,192	2,075
6	DCB	1,256	1,090	0,988	1,160	1,081
7	DCB	1,923	1,298	2,093	2,757	2,198
8	DCL	2,071	1,349	2,126	2,842	1,964
9	DCB	1,946	1,225	2,189	2,473	1,940
10	DCL	1,898	1,362	1,676	1,962	1,639
11	Controlo	2,268	1,326	2,586	2,924	2,410
12	DP	2,100	1,378	2,194	2,568	2,072
13	AMS	1,793	1,273	1,619	2,191	1,553
14	DCL	1,098	0,963	1,078	1,119	1,041
15	DP	2,279	1,496	2,230	3,128	2,190
16	AMS	1,861	1,370	2,245	2,400	1,999
17	DCL	2,188	1,388	2,170	3,014	2,139
18	AMS	1,658	1,240	1,573	1,668	1,671
19	DCB	2,195	1,475	2,533	2,923	2,449
20	DCB	1,884	1,183	1,529	2,369	1,999
21	DP	2,004	1,322	1,911	3,141	1,951
22	DP	2,074	1,442	1,996	2,596	1,900
23	DP	2,092	1,219	1,957	2,911	1,997
24	DP	2,050	1,349	1,760	2,831	1,923
25	DCB	1,845	1,328	1,871	2,328	2,005
26	Controlo	2,363	1,499	2,474	2,931	2,295
27	DP	1,914	1,262	2,094	2,876	1,890
28	DP	2,142	1,412	2,226	2,639	1,985
29	AMS	2,034	1,427	1,858	2,478	1,889

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	2,087	1,348	1,924	2,767	2,192
31	DP	2,100	1,284	2,435	3,053	2,288
32	AMS	1,986	1,360	2,160	2,518	2,057
33	DP	1,995	1,365	2,003	2,645	1,834
34	AMS	1,921	1,389	1,791	2,560	1,979
35	DCL	2,200	1,369	1,881	2,668	2,006
36	AMS	2,113	1,211	2,158	2,305	1,979
37	DCB	2,024	1,401	1,757	2,138	1,720
38	DP	2,383	1,412	2,191	3,172	2,252
39	DP	1,989	1,295	1,687	2,532	1,793
40	DCL	2,259	1,569	2,271	2,854	2,133
41	DCL	2,375	1,513	2,417	2,614	1,895
42	DCL	2,013	1,397	2,169	2,284	1,890
43	DP	1,741	1,173	1,908	2,157	1,406
44	DP	2,169	1,480	2,036	2,511	1,994
45	DP	2,012	1,459	2,066	3,101	2,226
46	DP	1,957	1,224	1,870	2,948	1,934
47	Controlo	2,218	1,299	2,135	2,557	2,187
48	Controlo	2,436	1,490	2,617	3,369	2,695
49	Controlo	2,288	1,454	2,480	3,018	2,283
50	Controlo	2,193	1,373	2,375	3,016	2,463
51	DP	1,838	1,164	1,999	2,678	2,102
52	Controlo	1,898	1,356	2,110	2,924	2,225
53	DP	2,265	1,536	2,015	3,461	2,254
54	DP	2,147	1,482	2,198	3,077	2,399
55	Controlo	2,084	1,322	2,328	3,109	2,361
56	DP	2,504	1,528	2,242	2,926	1,995
57	DP	2,030	1,372	2,269	3,140	2,382
58	AMS	2,144	1,329	2,281	3,218	2,375
59	AMS	1,757	1,261	1,911	1,904	1,839
60	AMS	1,504	1,263	1,683	1,473	1,586
61	DCB	2,128	1,321	2,100	2,413	1,998

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,067	1,239	1,963	2,478	2,096
63	DCL	1,812	1,312	1,557	2,149	1,554
64	DCL	2,377	1,508	2,093	2,868	1,958
65	DCL	2,093	1,554	1,708	2,517	1,520
66	DP	2,153	1,435	2,118	2,972	2,207
67	DP	2,058	1,387	1,963	3,218	2,146
68	DP	2,419	1,688	2,332	3,311	2,162
69	Controlo	2,366	1,697	2,192	2,987	2,294
70	DCB	1,939	1,256	1,371	1,775	1,646
71	DP	2,121	1,428	2,357	3,059	2,237
72	Controlo	1,965	1,321	2,383	2,677	2,301
73	Controlo	2,037	1,292	2,097	2,844	2,272
74	Controlo	2,222	1,513	2,698	3,060	2,470
75	Controlo	1,976	1,399	2,306	2,779	2,074

Tabela A.7 Número do indivíduo, diagnóstico e valores médios de DVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	1,926	1,314	2,076	2,478	2,146
2	DP	2,250	1,411	2,383	2,995	1,937
3	AMS	1,622	1,246	1,791	1,705	1,768
4	Controlo	1,901	1,278	2,150	2,611	2,029
5	AMS	1,808	1,360	1,939	2,088	1,932
6	DCB	1,246	1,142	1,083	1,198	1,071
7	DCB	2,041	1,337	2,238	2,831	2,264
8	DCL	2,008	1,332	2,065	2,760	1,869
9	DCB	2,044	1,327	2,357	2,568	2,068
10	DCL	1,834	1,336	1,683	1,895	1,599
11	Controlo	2,186	1,344	2,466	2,774	2,306
12	DP	2,249	1,530	2,419	2,688	2,177
13	AMS	1,733	1,278	1,597	2,118	1,496
14	DCL	1,120	0,984	1,106	1,128	1,056
15	DP	2,291	1,514	2,256	3,175	2,214
16	AMS	1,767	1,314	2,120	2,221	1,891
17	DCL	2,051	1,383	2,148	2,763	1,976
18	AMS	1,550	1,214	1,537	1,577	1,532
19	DCB	2,136	1,491	2,483	2,871	2,383
20	DCB	1,954	1,255	1,611	2,498	1,951
21	DP	1,982	1,344	2,004	2,990	1,952
22	DP	2,011	1,409	2,004	2,482	1,838
23	DP	2,080	1,179	2,014	2,795	1,931
24	DP	2,000	1,351	1,839	2,725	1,966
25	DCB	2,024	1,381	1,979	2,410	2,006
26	Controlo	2,241	1,453	2,403	2,771	2,227
27	DP	1,817	1,274	2,120	2,673	1,767
28	DP	2,093	1,402	2,236	2,588	1,916
29	AMS	1,882	1,351	1,784	2,260	1,793

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	1,983	1,322	1,892	2,699	2,046
31	DP	2,055	1,292	2,462	3,040	2,233
32	AMS	1,671	1,171	1,900	2,077	1,735
33	DP	2,082	1,410	2,124	2,706	1,963
34	AMS	1,948	1,353	1,837	2,554	1,956
35	DCL	2,206	1,418	2,177	2,626	2,087
36	AMS	2,015	1,236	2,134	2,265	1,888
37	DCB	2,006	1,466	1,774	2,167	1,813
38	DP	2,291	1,381	2,128	3,088	2,155
39	DP	2,019	1,308	1,841	2,571	1,684
40	DCL	2,184	1,518	2,162	2,714	2,025
41	DCL	2,027	1,290	2,092	2,339	1,901
42	DCL	2,050	1,438	2,030	2,204	1,851
43	DP	1,928	1,240	1,946	2,207	1,451
44	DP	2,119	1,408	1,909	2,367	1,859
45	DP	1,929	1,407	2,037	2,903	2,135
46	DP	1,795	1,226	1,810	2,707	1,812
47	Controlo	2,026	1,184	1,999	2,414	1,968
48	Controlo	2,205	1,415	2,488	3,046	2,408
49	Controlo	2,066	1,301	2,261	2,702	2,113
50	Controlo	1,986	1,332	2,220	2,726	2,215
51	DP	1,796	1,175	1,983	2,498	1,928
52	Controlo	2,006	1,358	2,145	2,715	2,099
53	DP	2,131	1,437	2,091	3,168	2,093
54	DP	2,227	1,404	2,128	3,123	2,337
55	Controlo	1,994	1,250	2,191	2,868	2,222
56	DP	2,227	1,391	2,194	2,603	1,814
57	DP	1,981	1,311	2,192	2,980	2,165
58	AMS	1,999	1,274	2,178	2,960	2,200
59	AMS	1,726	1,249	1,855	1,927	1,831
60	AMS	1,431	1,161	1,594	1,439	1,528
61	DCB	2,032	1,268	1,996	2,285	1,919

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,009	1,238	2,055	2,462	2,126
63	DCL	1,614	1,187	1,545	1,945	1,419
64	DCL	2,393	1,514	2,042	2,743	1,964
65	DCL	1,925	1,395	1,657	2,223	1,577
66	DP	2,025	1,328	1,882	2,694	1,930
67	DP	1,849	1,297	1,754	2,828	1,915
68	DP	2,164	1,540	2,022	2,832	1,878
69	Controlo	2,254	1,575	2,037	2,722	2,193
70	DCB	1,701	1,155	1,346	1,752	1,400
71	DP	2,033	1,370	2,287	2,912	2,149
72	Controlo	1,832	1,208	2,345	2,478	2,092
73	Controlo	1,962	1,249	2,048	2,693	2,149
74	Controlo	2,145	1,512	2,590	2,866	2,314
75	Controlo	1,860	1,318	2,116	2,564	1,951

Tabela A.8 Número do indivíduo, diagnóstico e valores mínimos de DVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	1,851	1,246	2,030	2,449	2,139
2	DP	2,248	1,374	2,249	2,931	1,799
3	AMS	1,416	1,187	1,657	1,405	1,749
4	Controlo	1,890	1,233	2,090	2,604	2,010
5	AMS	1,747	1,267	1,880	2,016	1,922
6	DCB	1,226	1,066	0,971	1,125	1,046
7	DCB	1,892	1,296	2,073	2,659	2,136
8	DCL	1,981	1,304	2,052	2,703	1,856
9	DCB	1,998	1,301	2,289	2,507	1,964
10	DCL	1,823	1,302	1,623	1,882	1,575
11	Controlo	2,153	1,285	2,449	2,742	2,276
12	DP	2,136	1,424	2,347	2,625	2,127
13	AMS	1,708	1,219	1,551	2,080	1,482
14	DCL	1,115	0,981	1,079	1,128	1,040
15	DP	2,270	1,505	2,244	3,125	2,207
16	AMS	1,724	1,287	2,116	2,205	1,837
17	DCL	2,033	1,313	2,073	2,743	1,972
18	AMS	1,526	1,161	1,470	1,533	1,518
19	DCB	2,117	1,440	2,476	2,816	2,372
20	DCB	1,930	1,238	1,585	2,384	1,941
21	DP	1,937	1,281	1,879	2,950	1,841
22	DP	1,990	1,381	1,922	2,476	1,823
23	DP	1,978	1,169	1,891	2,770	1,893
24	DP	2,000	1,334	1,747	2,698	1,884
25	DCB	1,862	1,333	1,901	2,299	1,996
26	Controlo	2,240	1,418	2,336	2,763	2,174
27	DP	1,782	1,191	1,973	2,636	1,764
28	DP	2,067	1,373	2,172	2,536	1,915
29	AMS	1,845	1,304	1,692	2,198	1,700

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	1,935	1,260	1,850	2,550	2,023
31	DP	2,012	1,254	2,370	2,884	2,171
32	AMS	1,625	1,127	1,775	2,047	1,669
33	DP	2,051	1,399	2,081	2,703	1,887
34	AMS	1,861	1,340	1,759	2,466	1,914
35	DCL	2,150	1,341	1,980	2,594	1,979
36	AMS	2,008	1,182	2,089	2,205	1,876
37	DCB	2,004	1,389	1,746	2,122	1,707
38	DP	2,247	1,338	2,112	2,973	2,120
39	DP	1,868	1,253	1,644	2,373	1,593
40	DCL	2,121	1,480	2,140	2,679	2,001
41	DCL	1,959	1,255	2,005	2,143	1,554
42	DCL	1,827	1,277	2,009	2,116	1,743
43	DP	1,750	1,189	1,929	2,161	1,404
44	DP	2,030	1,393	1,891	2,314	1,842
45	DP	1,895	1,397	1,984	2,876	2,085
46	DP	1,792	1,128	1,728	2,675	1,766
47	Controlo	1,975	1,174	1,942	2,278	1,934
48	Controlo	2,200	1,372	2,397	3,026	2,394
49	Controlo	2,004	1,296	2,208	2,661	2,025
50	Controlo	1,981	1,247	2,144	2,713	2,202
51	DP	1,713	1,108	1,877	2,463	1,917
52	Controlo	1,779	1,280	1,985	2,698	2,055
53	DP	2,094	1,431	1,877	3,160	2,041
54	DP	1,968	1,352	2,039	2,780	2,162
55	Controlo	1,901	1,227	2,154	2,798	2,133
56	DP	2,210	1,368	2,023	2,579	1,787
57	DP	1,860	1,266	2,086	2,846	2,156
58	AMS	1,976	1,244	2,126	2,908	2,167
59	AMS	1,694	1,223	1,845	1,834	1,761
60	AMS	1,383	1,155	1,556	1,349	1,446
61	DCB	1,945	1,234	1,986	2,234	1,861

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,003	1,228	1,947	2,407	2,000
63	DCL	1,614	1,185	1,437	1,912	1,387
64	DCL	2,259	1,429	1,991	2,688	1,837
65	DCL	1,898	1,368	1,547	2,194	1,417
66	DP	1,883	1,261	1,839	2,585	1,926
67	DP	1,796	1,231	1,727	2,756	1,855
68	DP	2,048	1,475	2,006	2,768	1,824
69	Controlo	2,169	1,563	2,029	2,714	2,106
70	DCB	1,623	1,093	1,205	1,560	1,189
71	DP	1,996	1,363	2,216	2,869	2,114
72	Controlo	1,762	1,204	2,155	2,399	2,059
73	Controlo	1,930	1,240	2,019	2,690	2,144
74	Controlo	2,099	1,430	2,530	2,856	2,312
75	Controlo	1,811	1,311	2,083	2,480	1,897

Tabela A.9 Número do indivíduo, diagnóstico e valores médios de SUVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cérebro a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	2,221	1,502	2,513	3,023	2,522
2	DP	2,503	1,501	2,621	3,321	2,210
3	AMS	2,179	1,771	2,230	2,107	2,154
4	Controlo	2,548	1,682	2,368	3,577	2,521
5	AMS	2,117	1,531	2,501	2,592	2,622
6	DCB	1,313	1,210	0,936	1,202	1,099
7	DCB	2,512	1,731	2,864	3,388	3,050
8	DCL	2,287	1,407	2,370	3,140	2,114
9	DCB	2,370	1,576	2,614	3,021	2,444
10	DCL	2,067	1,572	1,723	2,093	1,791
11	Controlo	2,592	1,506	3,291	3,524	2,866
12	DP	2,532	1,823	2,860	3,019	2,432
13	AMS	2,139	1,526	1,835	2,596	1,790
14	DCL	1,218	1,029	1,073	1,141	1,077
15	DP	2,639	1,694	2,673	3,643	2,474
16	AMS	2,311	1,627	2,861	2,734	2,333
17	DCL	2,550	1,756	2,765	3,538	2,583
18	AMS	1,904	1,554	1,796	1,888	1,774
19	DCB	2,599	1,807	3,356	3,590	2,914
20	DCB	2,343	1,328	1,724	3,095	2,498
21	DP	2,479	1,418	2,482	3,746	2,400
22	DP	2,454	1,749	2,346	3,031	2,213
23	DP	2,411	1,312	2,603	3,422	2,298
24	DP	2,532	1,626	2,171	3,152	2,409
25	DCB	2,595	1,620	2,861	3,361	2,733
26	Controlo	3,123	2,031	3,256	3,715	3,015
27	DP	2,203	1,547	2,591	3,192	2,145
28	DP	2,561	1,575	2,638	3,180	2,262
29	AMS	2,453	1,726	2,220	2,803	2,394

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	2,528	1,579	2,255	3,412	2,581
31	DP	2,328	1,456	2,900	3,266	2,536
32	AMS	2,258	1,646	2,730	2,791	2,223
33	DP	2,393	1,590	2,370	3,112	2,183
34	AMS	2,270	1,587	2,116	2,942	2,289
35	DCL	2,714	1,742	3,096	3,053	2,360
36	AMS	2,341	1,272	2,457	2,683	2,181
37	DCB	2,371	1,816	2,187	2,397	1,973
38	DP	2,689	1,550	2,538	3,696	2,586
39	DP	2,515	1,547	2,536	3,202	2,058
40	DCL	2,642	1,887	2,333	3,156	2,404
41	DCL	2,603	1,602	2,811	2,913	2,267
42	DCL	2,616	1,859	2,915	2,778	2,293
43	DP	2,048	1,236	2,106	2,335	1,614
44	DP	2,632	1,727	2,366	2,833	2,205
45	DP	2,394	1,956	2,550	3,580	2,596
46	DP	2,254	1,399	2,171	3,257	2,113
47	Controlo	2,595	1,516	2,674	3,046	2,466
48	Controlo	2,994	1,887	3,397	4,039	3,273
49	Controlo	2,619	1,774	2,736	3,502	2,752
50	Controlo	2,748	1,732	2,776	3,648	2,963
51	DP	2,262	1,579	2,548	3,220	2,501
52	Controlo	2,518	1,665	2,689	3,394	2,488
53	DP	2,694	1,854	2,533	3,662	2,390
54	DP	2,702	1,680	2,758	3,857	2,655
55	Controlo	2,589	1,533	3,113	3,764	2,896
56	DP	2,730	1,744	2,756	3,310	2,323
57	DP	2,426	1,540	2,716	3,823	2,686
58	AMS	2,377	1,539	2,963	3,677	2,710
59	AMS	2,004	1,432	2,184	2,238	2,045
60	AMS	1,796	1,437	1,976	1,674	1,841
61	DCB	2,634	1,633	2,628	2,834	2,407

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,384	1,422	2,594	3,175	2,675
63	DCL	2,035	1,555	1,963	2,457	1,783
64	DCL	3,119	1,963	2,741	3,560	2,417
65	DCL	2,610	1,842	2,423	3,179	2,157
66	DP	2,847	1,771	2,276	3,577	2,589
67	DP	2,454	1,885	2,190	3,851	2,456
68	DP	3,157	2,250	2,695	3,581	2,343
69	Controlo	2,825	1,920	2,532	3,310	2,799
70	DCB	2,569	1,660	1,591	2,433	2,105
71	DP	2,487	1,621	2,878	3,630	2,657
72	Controlo	2,586	1,827	3,122	3,446	2,862
73	Controlo	2,582	1,686	2,667	3,347	2,685
74	Controlo	2,808	1,915	3,295	3,734	2,926
75	Controlo	2,459	1,717	2,434	3,165	2,574

Tabela A.10 Número do indivíduo, diagnóstico e valores mínimos de SUVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	2,127	1,448	2,333	2,948	2,467
2	DP	2,387	1,391	2,276	3,213	2,182
3	AMS	1,584	1,319	1,726	1,782	2,065
4	Controlo	2,329	1,626	2,293	3,372	2,343
5	AMS	2,028	1,513	2,393	2,475	2,602
6	DCB	1,231	1,030	0,800	1,105	1,061
7	DCB	2,269	1,716	2,474	3,313	2,968
8	DCL	2,141	1,291	2,204	3,104	2,048
9	DCB	2,303	1,570	2,563	3,014	2,409
10	DCL	1,939	1,534	1,652	2,092	1,789
11	Controlo	2,489	1,252	3,143	3,409	2,819
12	DP	2,376	1,735	2,701	2,943	2,421
13	AMS	2,083	1,468	1,659	2,505	1,777
14	DCL	0,989	0,802	1,070	1,116	1,010
15	DP	2,490	1,443	2,500	3,539	2,457
16	AMS	2,293	1,593	2,844	2,653	2,332
17	DCL	2,523	1,578	2,731	3,495	2,536
18	AMS	1,852	1,398	1,599	1,861	1,738
19	DCB	2,582	1,709	3,224	3,517	2,904
20	DCB	2,251	1,301	1,572	3,050	2,426
21	DP	2,334	1,303	2,455	3,717	2,090
22	DP	2,251	1,730	1,993	3,024	2,114
23	DP	2,267	1,154	2,532	3,363	2,252
24	DP	2,471	1,371	1,931	3,072	2,365
25	DCB	2,529	1,618	2,696	2,990	2,625
26	Controlo	3,007	2,010	3,254	3,548	2,880
27	DP	2,113	1,445	2,508	3,161	2,140
28	DP	2,531	1,477	2,538	3,108	2,233
29	AMS	2,419	1,625	2,211	2,750	2,255

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	2,286	1,562	2,173	3,182	2,514
31	DP	2,235	1,317	2,838	3,095	2,457
32	AMS	2,150	1,489	2,349	2,706	2,119
33	DP	2,270	1,499	2,347	3,063	2,136
34	AMS	2,192	1,529	1,963	2,839	2,211
35	DCL	2,623	1,645	3,015	2,999	2,186
36	AMS	2,268	1,160	2,362	2,616	2,120
37	DCB	2,147	1,649	1,903	2,237	1,742
38	DP	2,580	1,495	2,372	3,587	2,516
39	DP	2,156	1,421	2,304	2,810	2,003
40	DCL	2,518	1,867	2,218	3,145	2,382
41	DCL	2,522	1,588	2,771	2,611	1,934
42	DCL	1,985	1,714	2,787	2,389	2,141
43	DP	1,834	1,131	1,947	2,230	1,582
44	DP	2,434	1,660	2,297	2,736	2,157
45	DP	2,377	1,829	2,525	3,420	2,449
46	DP	2,241	1,252	2,170	3,243	2,085
47	Controlo	2,567	1,502	2,629	2,851	2,420
48	Controlo	2,948	1,799	3,049	3,919	3,271
49	Controlo	2,489	1,770	2,397	3,433	2,699
50	Controlo	2,720	1,525	2,623	3,581	2,936
51	DP	2,213	1,532	2,473	3,191	2,318
52	Controlo	2,186	1,481	2,634	3,270	2,412
53	DP	2,639	1,795	2,370	3,659	2,354
54	DP	2,370	1,588	2,523	3,568	2,395
55	Controlo	2,483	1,497	3,074	3,732	2,809
56	DP	2,599	1,651	2,576	3,233	2,219
57	DP	2,287	1,519	2,655	3,632	2,601
58	AMS	2,336	1,531	2,828	3,628	2,628
59	AMS	1,935	1,409	2,084	2,097	1,977
60	AMS	1,768	1,346	1,892	1,532	1,796
61	DCB	2,600	1,519	2,510	2,809	2,382

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,343	1,363	2,443	3,096	2,473
63	DCL	1,961	1,456	1,808	2,390	1,673
64	DCL	3,084	1,745	2,557	3,560	2,293
65	DCL	2,409	1,826	2,418	3,089	1,844
66	DP	2,592	1,540	2,206	3,564	2,568
67	DP	2,346	1,741	2,132	3,725	2,316
68	DP	2,925	2,203	2,620	3,555	2,204
69	Controlo	2,684	1,910	2,496	3,156	2,681
70	DCB	2,551	1,562	1,542	2,095	1,788
71	DP	2,338	1,589	2,702	3,584	2,613
72	Controlo	2,463	1,787	2,796	3,230	2,786
73	Controlo	2,408	1,575	2,532	3,315	2,588
74	Controlo	2,603	1,750	2,959	3,656	2,798
75	Controlo	2,315	1,464	2,301	3,107	2,491

Tabela A.11 Número do indivíduo, diagnóstico e valores médios de SUVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	1,991	1,346	2,252	2,710	2,261
2	DP	2,591	1,553	2,712	3,437	2,288
3	AMS	1,833	1,490	1,876	1,773	1,812
4	Controlo	2,440	1,611	2,268	3,425	2,414
5	AMS	1,809	1,308	2,136	2,214	2,240
6	DCB	1,250	1,151	0,891	1,144	1,046
7	DCB	2,305	1,588	2,628	3,108	2,798
8	DCL	2,251	1,385	2,332	3,089	2,080
9	DCB	2,272	1,511	2,506	2,896	2,343
10	DCL	1,938	1,474	1,615	1,963	1,679
11	Controlo	2,429	1,411	3,084	3,303	2,686
12	DP	2,509	1,806	2,834	2,992	2,410
13	AMS	1,991	1,420	1,708	2,417	1,667
14	DCL	1,172	0,990	1,032	1,097	1,036
15	DP	2,612	1,677	2,646	3,606	2,449
16	AMS	2,050	1,443	2,538	2,426	2,070
17	DCL	2,272	1,564	2,464	3,152	2,301
18	AMS	1,680	1,371	1,585	1,666	1,565
19	DCB	2,408	1,674	3,109	3,326	2,700
20	DCB	2,285	1,295	1,680	3,017	2,435
21	DP	2,388	1,366	2,391	3,609	2,312
22	DP	2,214	1,578	2,116	2,734	1,997
23	DP	2,251	1,224	2,429	3,194	2,145
24	DP	2,448	1,572	2,099	3,048	2,330
25	DCB	2,449	1,529	2,700	3,172	2,579
26	Controlo	2,779	1,807	2,898	3,307	2,683
27	DP	2,032	1,427	2,389	2,944	1,979
28	DP	2,475	1,522	2,550	3,074	2,187
29	AMS	2,100	1,478	1,901	2,401	2,050

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	2,320	1,449	2,069	3,131	2,368
31	DP	2,181	1,364	2,718	3,061	2,376
32	AMS	1,844	1,344	2,230	2,280	1,816
33	DP	2,435	1,618	2,412	3,167	2,222
34	AMS	2,081	1,455	1,939	2,697	2,098
35	DCL	2,632	1,689	3,002	2,960	2,288
36	AMS	2,138	1,162	2,244	2,450	1,992
37	DCB	2,310	1,769	2,130	2,336	1,922
38	DP	2,474	1,427	2,336	3,401	2,380
39	DP	2,286	1,406	2,304	2,911	1,870
40	DCL	2,494	1,781	2,202	2,979	2,270
41	DCL	2,165	1,332	2,337	2,422	1,885
42	DCL	2,304	1,637	2,567	2,447	2,019
43	DP	2,036	1,228	2,093	2,321	1,604
44	DP	2,435	1,597	2,189	2,621	2,039
45	DP	2,187	1,786	2,329	3,270	2,371
46	DP	2,018	1,253	1,944	2,917	1,892
47	Controlo	2,289	1,337	2,358	2,686	2,174
48	Controlo	2,627	1,656	2,981	3,545	2,873
49	Controlo	2,197	1,488	2,295	2,938	2,308
50	Controlo	2,424	1,527	2,448	3,217	2,613
51	DP	1,933	1,349	2,178	2,751	2,137
52	Controlo	2,229	1,474	2,380	3,004	2,202
53	DP	2,482	1,708	2,333	3,373	2,202
54	DP	2,432	1,513	2,483	3,473	2,391
55	Controlo	2,253	1,334	2,709	3,275	2,519
56	DP	2,335	1,492	2,358	2,832	1,988
57	DP	2,230	1,416	2,498	3,515	2,469
58	AMS	2,103	1,362	2,622	3,254	2,399
59	AMS	1,875	1,340	2,044	2,094	1,914
60	AMS	1,611	1,289	1,772	1,501	1,651
61	DCB	2,328	1,444	2,323	2,505	2,128

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,194	1,308	2,387	2,922	2,462
63	DCL	1,736	1,327	1,675	2,096	1,521
64	DCL	2,773	1,745	2,436	3,165	2,148
65	DCL	2,191	1,546	2,034	2,668	1,811
66	DP	2,359	1,468	1,886	2,964	2,145
67	DP	2,100	1,614	1,874	3,296	2,102
68	DP	2,572	1,833	2,196	2,918	1,909
69	Controlo	2,533	1,722	2,271	2,968	2,510
70	DCB	1,944	1,256	1,204	1,841	1,593
71	DP	2,291	1,493	2,652	3,345	2,448
72	Controlo	2,063	1,457	2,491	2,750	2,283
73	Controlo	2,387	1,559	2,466	3,095	2,483
74	Controlo	2,543	1,733	2,983	3,381	2,649
75	Controlo	2,109	1,473	2,088	2,715	2,208

Tabela A.12 Número do indivíduo, diagnóstico e valores mínimos de SUVR correspondentes, nas ROI Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
1	Controlo	1,907	1,298	2,091	2,643	2,212
2	DP	2,470	1,440	2,356	3,325	2,258
3	AMS	1,333	1,110	1,453	1,500	1,738
4	Controlo	2,230	1,556	2,196	3,229	2,243
5	AMS	1,732	1,292	2,044	2,114	2,222
6	DCB	1,171	0,980	0,761	1,051	1,010
7	DCB	2,081	1,574	2,269	3,039	2,723
8	DCL	2,107	1,270	2,169	3,055	2,015
9	DCB	2,208	1,506	2,457	2,890	2,310
10	DCL	1,819	1,439	1,549	1,962	1,678
11	Controlo	2,333	1,173	2,946	3,195	2,642
12	DP	2,355	1,719	2,677	2,917	2,400
13	AMS	1,939	1,366	1,544	2,331	1,654
14	DCL	0,951	0,771	1,029	1,073	0,971
15	DP	2,465	1,428	2,474	3,503	2,432
16	AMS	2,034	1,413	2,523	2,354	2,069
17	DCL	2,248	1,406	2,433	3,114	2,260
18	AMS	1,634	1,234	1,411	1,642	1,534
19	DCB	2,392	1,583	2,987	3,259	2,690
20	DCB	2,195	1,268	1,532	2,973	2,365
21	DP	2,249	1,255	2,365	3,580	2,013
22	DP	2,031	1,561	1,798	2,728	1,907
23	DP	2,116	1,077	2,363	3,139	2,102
24	DP	2,389	1,326	1,867	2,970	2,287
25	DCB	2,387	1,527	2,544	2,822	2,477
26	Controlo	2,677	1,789	2,896	3,158	2,563
27	DP	1,948	1,333	2,313	2,915	1,974
28	DP	2,447	1,428	2,454	3,004	2,158
29	AMS	2,071	1,392	1,893	2,355	1,931

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
30	DP	2,098	1,433	1,994	2,920	2,307
31	DP	2,094	1,234	2,660	2,900	2,302
32	AMS	1,756	1,216	1,919	2,211	1,730
33	DP	2,311	1,525	2,389	3,118	2,174
34	AMS	2,009	1,402	1,799	2,602	2,026
35	DCL	2,543	1,595	2,923	2,908	2,119
36	AMS	2,072	1,059	2,157	2,390	1,937
37	DCB	2,092	1,607	1,854	2,179	1,697
38	DP	2,374	1,375	2,183	3,301	2,315
39	DP	1,959	1,292	2,094	2,554	1,821
40	DCL	2,377	1,763	2,094	2,969	2,249
41	DCL	2,097	1,320	2,305	2,171	1,609
42	DCL	1,749	1,509	2,455	2,104	1,885
43	DP	1,823	1,124	1,936	2,217	1,572
44	DP	2,251	1,535	2,125	2,531	1,995
45	DP	2,172	1,670	2,307	3,124	2,237
46	DP	2,006	1,122	1,943	2,904	1,867
47	Controlo	2,264	1,325	2,318	2,514	2,134
48	Controlo	2,587	1,579	2,676	3,439	2,871
49	Controlo	2,087	1,485	2,011	2,879	2,264
50	Controlo	2,399	1,345	2,313	3,158	2,590
51	DP	1,891	1,309	2,113	2,726	1,981
52	Controlo	1,935	1,311	2,331	2,894	2,135
53	DP	2,431	1,654	2,183	3,371	2,169
54	DP	2,134	1,430	2,272	3,212	2,156
55	Controlo	2,161	1,303	2,674	3,247	2,444
56	DP	2,223	1,413	2,203	2,766	1,898
57	DP	2,103	1,397	2,441	3,339	2,391
58	AMS	2,068	1,355	2,503	3,211	2,326
59	AMS	1,811	1,318	1,950	1,963	1,850
60	AMS	1,586	1,207	1,697	1,374	1,611
61	DCB	2,298	1,343	2,219	2,483	2,106

Indiv.	Diagnóstico	Globo Pálido Externo	Globo Pálido Interno	Núcleo Accumbens	Putâmen	Caudado
62	DCL	2,156	1,254	2,248	2,849	2,275
63	DCL	1,673	1,242	1,543	2,039	1,427
64	DCL	2,741	1,551	2,273	3,164	2,038
65	DCL	2,022	1,532	2,029	2,593	1,548
66	DP	2,147	1,276	1,828	2,953	2,128
67	DP	2,008	1,490	1,825	3,188	1,983
68	DP	2,383	1,795	2,135	2,897	1,796
69	Controlo	2,407	1,713	2,238	2,831	2,405
70	DCB	1,930	1,182	1,167	1,586	1,353
71	DP	2,154	1,464	2,490	3,303	2,408
72	Controlo	1,965	1,426	2,231	2,577	2,223
73	Controlo	2,226	1,457	2,342	3,066	2,393
74	Controlo	2,357	1,584	2,679	3,310	2,533
75	Controlo	1,985	1,255	1,973	2,665	2,137

ANEXO B

Tabela B.1 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada diagnóstico, para cada variável dependente, cujos valores são os médios de BP no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	1,300	[1,122 ; 1,383]	1,302	0,150
	DP	1,254	[1,186 ; 1,321]	1,194	0,172
	AMS	1,000	[0,889 ; 1,114]	1,047	0,177
	DCB	1,130	[0,891 ; 1,369]	1,270	0,310
	DCL	1,261	[0,976 ; 1,547]	1,341	0,449
Média Globo Pálido Interno	Controlo	0,539	[0,466 ; 0,614]	0,492	0,134
	DP	0,532	[0,483 ; 0,581]	0,524	0,124
	AMS	0,512	[0,427 ; 0,596]	0,456	0,133
	DCB	0,473	[0,358 ; 0,589]	0,459	0,15
	DCL	0,648	[0,440 ; 0,857]	0,660	0,329
Média Núcleo Accumbens	Controlo	1,541	[1,429 ; 1,653]	1,514	0,202
	DP	1,306	[1,225 ; 1,386]	1,272	0,202
	AMS	1,178	[1,013 ; 1,342]	1,201	0,260
	DCB	1,148	[0,791 ; 1,505]	1,297	0,464
	DCL	1,278	[0,942 ; 1,614]	1,301	0,529
Média Putâmen	Controlo	1,962	[1,858 ; 2,066]	1,938	0,188
	DP	1,998	[1,874 ; 2,121]	1,953	0,311
	AMS	1,334	[1,056 ; 1,611]	1,360	0,437
	DCB	1,433	[1,034 ; 1,832]	1,568	0,520
	DCL	1,543	[1,205 ; 1,882]	1,646	0,532
Média Caudado	Controlo	1,381	[1,301 ; 1,460]	1,411	0,144
	DP	1,136	[1,046 ; 1,226]	1,138	0,228
	AMS	1,010	[0,862 ; 1,157]	1,069	0,232
	DCB	1,040	[0,745 ; 1,335]	1,111	0,384
	DCL	0,967	[0,737 ; 1,198]	1,080	0,362

Tabela B.2 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os médios de BP no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	1,110	[1,037 ; 1,183]	1,060	0,132
	DP	1,121	[1,067 ; 1,176]	1,111	0,138
	AMS	0,845	[0,745 ; 0,946]	0,820	0,158
	DCB	1,041	[0,797 ; 1,285]	1,122	0,318
	DCL	1,088	[0,862 ; 1,314]	1,115	0,355
Média Globo Pálido Interno	Controlo	0,421	[0,358 ; 0,485]	0,398	0,115
	DP	0,458	[0,417 ; 0,500]	0,442	0,104
	AMS	0,401	[0,337 ; 0,464]	0,384	0,992
	DCB	0,446	[0,319 ; 0,574]	0,479	0,166
	DCL	0,576	[0,396 ; 0,757]	0,521	0,285
Média Núcleo Accumbens	Controlo	1,347	[1,251 ; 1,443]	1,309	0,174
	DP	1,185	[1,103 ; 1,267]	1,130	0,207
	AMS	1,012	[0,886 ; 1,138]	1,068	0,198
	DCB	1,111	[0,739 ; 1,483]	1,118	0,484
	DCL	1,157	[0,834 ; 1,481]	1,190	0,509
Média Putâmen	Controlo	1,723	[1,630 ; 1,817]	1,734	0,169
	DP	1,813	[1,715 ; 1,911]	1,758	0,248
	AMS	1,141	[0,887 ; 1,394]	1,144	0,399
	DCB	1,354	[0,948 ; 1,760]	1,532	0,528
	DCL	1,360	[1,053 ; 1,667]	1,438	0,483
Média Caudado	Controlo	1,190	[1,121 ; 1,258]	1,169	0,124
	DP	1,007	[0,932 ; 1,083]	0,985	0,191
	AMS	0,830	[0,699 ; 0,962]	0,853	0,206
	DCB	0,958	[0,649 ; 1,268]	1,101	0,402
	DCL	0,830	[0,632 ; 1,028]	0,919	0,312

Tabela B.3 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os médios de DVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,219	[2,131 ; 2.306]	2,200	0,158
	DP	2,183	[2,116 ; 2.251]	2,160	0,171
	AMS	1,918	[1,799 ; 2.038]	1,934	0,188
	DCB	1,986	[1,768 ; 2.203]	2,026	0,283
	DCL	2,105	[1,866 ; 2.345]	2,196	0,376
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,439	[1,372 ; 1.506]	1,415	0,120
	DP	1,425	[1,378 ; 1.471]	1,441	0,117
	AMS	1,367	[1,320 ; 1.414]	1,382	0,073
	DCB	1,345	[1,255 ; 1.434]	1,353	0,116
	DCL	1,425	[1,307 ; 1.543]	1,443	0,186
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,409	[2,294 ; 2.524]	2,376	0,207
	DP	2,169	[2,097 ; 2.241]	2,157	0,181
	AMS	2,200	[1,846 ; 2.164]	1,998	0,251
	DCB	1,906	[1,556 ; 2.255]	1,974	0,455
	DCL	2,014	[1,778 ; 2.250]	2,138	0,371
Média Putâmen	Controlo	0,294	[2,836 ; 3.055]	2,939	0,198
	DP	2,983	[2,860 ; 3.107]	2,954	0,312
	AMS	2,296	[2,003 ; 2.589]	2,318	0,461
	DCB	2,372	[1,967 ; 2.778]	2,479	0,528
	DCL	2,507	[2,162 ; 2.853]	2,615	0,544
Média Caudado	Controlo	2,362	[2,278 ; 2.446]	2,366	0,151
	DP	2,104	[2,015 ; 2.194]	2,106	0,227
	AMS	1,972	[1,825 ; 2.119]	2,023	0,232
	DCB	0,196	[1,664 ; 2.267]	2,022	0,392
	DCL	1,931	[1,702 ; 2.159]	2,061	0,359

Tabela B.4 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os médios de DVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,039	[1,963 ; 2,116]	2,006	0,138
	DP	2,052	[1,994 ; 2,110]	2,033	0,147
	AMS	1,763	[1,648 ; 1,877]	1,750	0,180
	DCB	1,909	[1,697 ; 2,122]	2,024	0,276
	DCL	1,952	[1,745 ; 2,158]	2,018	0,325
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,339	[1,279 ; 1,400]	1,318	0,110
	DP	1,358	[1,320 ; 1,395]	1,370	0,094
	AMS	1,267	[1,224 ; 1,310]	1,262	0,068
	DCB	1,314	[1,220 ; 1,408]	1,327	0,122
	DCL	1,336	[1,241 ; 1,431]	1,359	0,149
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,236	[2,134 ; 2,337]	2,191	0,184
	DP	2,072	[1,998 ; 2,147]	2,037	0,189
	AMS	1,856	[1,719 ; 1,992]	1,845	0,215
	DCB	1,874	[1,515 ; 2,233]	1,979	0,467
	DCL	1,897	[1,687 ; 2,106]	2,049	0,330
Média Putâmen	Controlo	2,695	[2,602 ; 2,788]	2,715	0,1676
	DP	2,779	[2,681 ; 2,877]	2,725	0,247
	AMS	2,099	[1,834 ; 2,364]	2,103	0,417
	DCB	2,287	[1,878 ; 2,696]	2,410	0,532
	DCL	2,317	[2,008 ; 2,626]	2,400	0,486
Média Caudado	Controlo	2,162	[2,092 ; 2,233]	2,149	0,127
	DP	1,972	[1,896 ; 2,048]	1,937	0,191
	AMS	1,796	[1,666 ; 1,926]	1,812	0,205
	DCB	1,875	[1,560 ; 2,190]	1,951	0,410
	DCL	1,788	[1,586 ; 1,989]	1,885	0,317

Tabela B.5 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os médios de SUVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,654	[2,532 ; 2,775]	2,592	0,220
	DP	2,513	[2,427 ; 2,600]	2,503	0,218
	AMS	2,179	[2,053 ; 2,305]	2,218	0,198
	DCB	2,367	[2,052 ; 2,683]	2,512	0,411
	DCL	2,404	[2,102 ; 2,706]	2,576	0,475
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,726	[1,633 ; 1,819]	1,717	0,167
	DP	1,637	[1,554 ; 1,720]	1,590	0,210
	AMS	1,554	[1,468 ; 1,640]	1,546	0,135
	DCB	1,598	[1,440 ; 1,756]	1,633	0,206
	DCL	1,636	[1,469 ; 1,804]	1,672	0,264
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,857	[2,663 ; 3,052]	2,736	0,351
	DP	2,523	[2,433 ; 2,614]	2,548	0,229
	AMS	2,322	[2,078 ; 2,567]	2,225	0,385
	DCB	2,307	[1,720 ; 2,894]	2,614	0,763
	DCL	2,401	[2,036 ; 2,765]	2,509	0,574
Média Putâmen	Controlo	3,482	[3,327 ; 3,638]	3,502	0,281
	DP	3,367	[3,229 ; 3,505]	3,321	0,348
	AMS	2,560	[2,223 ; 2,898]	2,640	0,531
	DCB	2,813	[2,252 ; 3,375]	3,021	0,731
	DCL	2,849	[2,417 ; 3,280]	3,096	0,679
Média Caudado	Controlo	2,774	[2,646 ; 2,902]	2,799	0,232
	DP	2,367	[2,274 ; 2,460]	2,400	0,235
	AMS	2,196	[2,004 ; 2,389]	2,202	0,303
	DCB	2,358	[1,907 ; 2,809]	2,444	0,587
	DCL	2,160	[1,883 ; 2,437]	2,280	0,436

Tabela B.6 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os médios de SUVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,353	[2,231 ; 2,474]	2,387	0,219
	DP	2,320	[2,246 ; 2,394]	2,335	0,187
	AMS	1,926	[1,814 ; 2,038]	1,933	0,176
	DCB	2,172	[1,885 ; 2,460]	2,305	0,374
	DCL	2,177	[1,909 ; 2,444]	2,222	0,422
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,529	[1,446 ; 1,612]	1,488	0,150
	DP	1,509	[1,443 ; 1,574]	1,493	0,165
	AMS	1,372	[1,312 ; 1,431]	1,366	0,094
	DCB	1,467	[1,313 ; 1,624]	1,511	0,203
	DCL	1,482	[1,338 ; 1,626]	1,510	0,227
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,531	[2,356 ; 2,707]	2,448	0,317
	DP	2,334	[2,232 ; 2,436]	2,336	0,257
	AMS	2,050	[1,847 ; 2,252]	1,992	0,319
	DCB	2,130	[1,566 ; 2,694]	2,322	0,734
	DCL	2,174	[1,843 ; 2,504]	2,335	0,520
Média Putâmen	Controlo	3,088	[2,927 ; 3,247]	3,095	0,287
	DP	3,108	[2,983 ; 3,232]	3,074	0,314
	AMS	2,264	[1,963 ; 2,566]	2,340	0,475
	DCB	2,594	[2,040 ; 3,148]	2,896	0,720
	DCL	2,580	[2,187 ; 2,973]	2,795	0,619
Média Caudado	Controlo	2,458	[2,339 ; 2,577]	2,483	0,215
	DP	2,186	[2,099 ; 2,272]	2,202	0,220
	AMS	1,939	[1,780 ; 2,098]	1,953	0,250
	DCB	2,172	[1,733 ; 2,610]	2,343	0,570
	DCL	1,958	[1,703 ; 2,214]	2,050	0,402

Tabela B.7 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os mínimos de BP no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	1,212	[1,118 ; 1,306]	1,235	0,170
	DP	1,161	[1,105 ; 1,217]	1,145	0,142
	AMS	0,925	[0,803 ; 1,048]	0,925	0,193
	DCB	1,002	[0,803 ; 1,200]	1,028	0,259
	DCL	1,156	[0,914 ; 1,398]	1,225	0,380
Média Globo Pálido Interno	Controlo	0,482	[0,418 ; 0,546]	0,429	0,116
	DP	0,478	[0,432 ; 0,524]	0,484	0,117
	AMS	0,478	[0,398 ; 0,558]	0,436	0,126
	DCB	0,403	[0,311 ; 0,495]	0,388	0,120
	DCL	0,554	[0,393 ; 0,715]	0,598	0,254
Média Núcleo Accumbens	Controlo	1,473	[1,373 ; 1,572]	1,488	0,180
	DP	1,215	[1,136 ; 1,294]	1,191	0,199
	AMS	1,110	[0,944 ; 1,277]	1,110	0,262
	DCB	1,022	[0,672 ; 1,372]	1,203	0,456
	DCL	1,179	[0,831 ; 1,527]	1,232	0,548
Média Putâmen	Controlo	1,918	[1,803 ; 2,033]	1,912	0,207
	DP	1,916	[1,800 ; 2,032]	1,933	0,294
	AMS	1,243	[0,946 ; 1,540]	1,300	0,467
	DCB	1,339	[0,946 ; 1,732]	1,436	0,512
	DCL	1,478	[1,150 ; 1,806]	1,614	0,517
Média Caudado	Controlo	1,338	[1,257 ; 1,419]	1,332	0,146
	DP	1,083	[0,996 ; 1,169]	1,113	0,218
	AMS	0,960	[0,815 ; 1,105]	1,003	0,228
	DCB	0,982	[0,694 ; 1,269]	1,037	0,374
	DCL	0,868	[0,664 ; 1,072]	0,957	0,321

Tabela B.8 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os mínimos de BP no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	1,035	[0,949 ; 1,121]	1,011	0,156
	DP	1,042	[0,989 ; 1,096]	1,031	0,135
	AMS	0,776	[0,660 ; 0,892]	0,751	0,182
	DCB	0,928	[0,715 ; 1,140]	1,021	0,277
	DCL	1,00	[0,787 ; 1,213]	1,050	0,335
Média Globo Pálido Interno	Controlo	0,371	[0,313 ; 0,428]	0,346	0,104
	DP	0,407	[0,370 ; 0,443]	0,398	0,093
	AMS	0,373	[0,310 ; 0,436]	0,350	0,099
	DCB	0,368	[0,258 ; 0,478]	0,401	0,143
	DCL	0,465	[0,314 ; 0,616]	0,460	0,238
Média Núcleo Accumbens	Controlo	1,288	[1,203 ; 1,374]	1,266	0,154
	DP	1,103	[1,021 ; 1,185]	1,060	0,207
	AMS	0,966	[0,833 ; 1,099]	0,945	0,209
	DCB	0,994	[0,628 ; 1,360]	1,097	0,476
	DCL	1,062	[0,725 ; 1,400]	1,133	0,531
Média Putâmen	Controlo	1,684	[1,576 ; 1,793]	1,714	0,195
	DP	1,739	[1,644 ; 1,834]	1,725	0,240
	AMS	1,062	[0,790 ; 1,334]	1,107	0,428
	DCB	1,262	[0,847 ; 1,677]	1,352	0,540
	DCL	1,302	[0,990 ; 1,614]	1,352	0,492
Média Caudado	Controlo	1,152	[1,081 ; 1,224]	1,143	0,129
	DP	0,959	[0,887 ; 1,032]	0,939	0,183
	AMS	0,790	[0,660 ; 0,919]	0,785	0,204
	DCB	0,899	[0,594 ; 1,205]	1,028	0,398
	DCL	0,75	[0,558 ; 0,942]	0,832	0,303

Tabela B.9 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os mínimos de DVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,152	[2,056 ; 2,249]	2,193	0,174
	DP	2,102	[2,036 ; 2,168]	2,092	0,166
	AMS	1,856	[1,728 ; 1,983]	1,875	0,201
	DCB	1,904	[1,698 ; 2,111]	1,939	0,268
	DCL	2,038	[1,820 ; 2,255]	2,082	0,342
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,396	[1,332 ; 1,460]	1,356	0,116
	DP	1,379	[1,332 ; 1,427]	1,378	0,120
	AMS	1,316	[1,274 ; 1,357]	1,327	0,066
	DCB	1,286	[1,198 ; 1,375]	1,298	0,115
	DCL	1,377	[1,272 ; 1,482]	1,378	0,165
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,337	[2,225 ; 2,448]	2,328	0,201
	DP	2,077	[2,006 ; 2,149]	2,066	0,181
	AMS	1,926	[1,772 ; 2,079]	1,891	0,242
	DCB	1,826	[1,463 ; 2,189]	1,871	0,472
	DCL	1,926	[1,690 ; 2,162]	2,028	0,371
Média Putâmen	Controlo	2,902	[2,786 ; 3,019]	2,924	0,210
	DP	2,896	[2,781 ; 3,012]	2,926	0,292
	AMS	2,209	[1,896 ; 2,521]	2,249	0,492
	DCB	2,260	[1,853 ; 2,666]	2,369	0,528
	DCL	2,447	[2,115 ; 2,780]	2,566	0,524
Média Caudado	Controlo	2,317	[2,230 ; 2,404]	2,295	0,157
	DP	2,052	[1,964 ; 2,140]	2,072	0,222
	AMS	1,918	[1,771 ; 2,065]	1,979	0,231
	DCB	1,893	[1,597 ; 2,190]	1,998	0,386
	DCL	1,820	[1,613 ; 2,026]	1,926	0,325

Tabela B.10 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os mínimos de DVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	1,983	[1,896 ; 2,070]	1,975	0,157
	DP	1,984	[1,922 ; 2,045]	1,990	0,154
	AMS	1,709	[1,583 ; 1,836]	1,716	0,199
	DCB	1,844	[1,638 ; 2,050]	1,930	0,268
	DCL	1,899	[1,708 ; 2,089]	1,970	0,300
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,302	[1,244 ; 1,359]	1,280	0,104
	DP	1,315	[1,274 ; 1,356]	1,338	0,104
	AMS	1,225	[1,183 ; 1,267]	1,221	0,066
	DCB	1,266	[1,170 ; 1,361]	1,296	0,124
	DCL	1,289	[1,208 ; 1,369]	1,303	0,127
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,170	[2,071 ; 2,270]	2,144	0,180
	DP	1,989	[1,913 ; 2,064]	1,973	0,191
	AMS	1,793	[1,649 ; 1,936]	1,767	0,226
	DCB	1,803	[1,428 ; 2,179]	1,901	0,488
	DCL	1,823	[1,616 ; 2,031]	1,985	0,326
Média Putâmen	Controlo	2,658	[2,552 ; 2,764]	2,698	0,191
	DP	2,706	[2,612 ; 2,800]	2,703	0,237
	AMS	2,020	[1,737 ; 2,304]	2,063	0,446
	DCB	2,190	[1,778 ; 2,602]	2,299	0,536
	DCL	2,266	[1,962 ; 2,569]	2,300	0,477
Média Caudado	Controlo	2,124	[2,048 ; 2,200]	2,132	0,136
	DP	1,923	[1,848 ; 1,998]	1,893	0,189
	AMS	1,753	[1,621 ; 1,886]	1,755	0,209
	DCB	1,801	[1,471 ; 2,132]	1,941	0,430
	DCL	1,697	[1,503 ; 1,891]	1,790	0,306

Tabela B.11 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os mínimos de SUVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o cerebelo a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,521	[2,384 ; 2,658]	2,488	0,248
	DP	2,368	[2,287 ; 2,449]	2,346	0,205
	AMS	2,076	[1,916 ; 2,236]	2,117	0,252
	DCB	2,274	[1,947 ; 2,600]	2,303	0,425
	DCL	2,253	[1,924 ; 2,581]	2,376	0,517
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,626	[1,513 ; 1,740]	1,575	0,204
	DP	1,532	[1,443 ; 1,622]	1,519	0,226
	AMS	1,448	[1,366 ; 1,531]	1,478	0,130
	DCB	1,519	[1,349 ; 1,690]	1,570	0,222
	DCL	1,534	[1,350 ; 1,718]	1,583	0,289
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,701	[2,521 ; 2,881]	2,629	0,325
	DP	2,395	[2,301 ; 2,489]	2,455	0,237
	AMS	2,159	[1,894 ; 2,424]	2,147	0,417
	DCB	2,142	[1,570 ; 2,715]	2,474	0,745
	DCL	2,306	[1,951 ; 2,661]	2,430	0,56
Média Putâmen	Controlo	3,368	[3,207 ; 3,530]	3,372	0,292
	DP	3,267	[3,129 ; 3,405]	3,233	0,349
	AMS	2,454	[2,094 ; 2,813]	2,560	0,566
	DCB	2,681	[2,106 ; 3,256]	2,990	0,748
	DCL	2,757	[2,322 ; 3,193]	3,044	0,686
Média Caudado	Controlo	2,693	[2,556 ; 2,830]	2,699	0,247
	DP	2,287	[2,199 ; 2,375]	2,316	0,223
	AMS	2,135	[1,948 ; 2,322]	2,119	0,294
	DCB	2,256	[1,782 ; 2,730]	2,409	0,617
	DCL	2,026	[1,758 ; 2,293]	2,094	0,421

Tabela B.12 Média, Intervalo de Confiança 95%, Mediana e Desvio Padrão associados a cada Diagnóstico, para cada Variável Dependente, cujos valores são os mínimos de SUVR no Globo Pálido Externo, Globo Pálido Interno, Núcleo Accumbens, Putâmen e Caudado, sendo o lobo occipital a região de referência.

Variável Dependente	Diagnóstico	Média	Intervalo de Confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
Média Globo Pálido Externo	Controlo	2,235	[2,106 ; 2,364]	2,230	0,233
	DP	2,186	[2,113 ; 2,260]	2,154	0,186
	AMS	1,837	[1,686 ; 1,988]	1,875	0,237
	DCB	2,084	[1,797 ; 2,371]	2,195	0,374
	DCL	2,040	[1,745 ; 2,336]	2,102	0,465
Média Globo Pálido Interno	Controlo	1,440	[1,342 ; 1,538]	1,426	0,176
	DP	1,411	[1,341 ; 1,482]	1,428	0,178
	AMS	1,280	[1,206 ; 1,354]	1,305	0,116
	DCB	1,397	[1,229 ; 1,564]	1,506	0,218
	DCL	1,388	[1,229 ; 1,546]	1,422	0,250
Média Núcleo Accumbens	Controlo	2,394	[2,224 ; 2,564]	2,318	0,307
	DP	2,214	[2,116 ; 2,313]	2,203	0,250
	AMS	1,908	[1,676 ; 2,139]	1,906	0,364
	DCB	1,977	[1,429 ; 2,524]	2,218	0,713
	DCL	2,087	[1,768 ; 2,407]	2,208	0,502
Média Putâmen	Controlo	2,987	[2,825 ; 3,149]	3,066	0,293
	DP	3,015	[2,891 ; 3,139]	2,970	0,313
	AMS	2,170	[1,849 ; 2,492]	2,271	0,506
	DCB	2,476	[1,907 ; 3,040]	2,822	0,740
	DCL	2,500	[2,096 ; 2,904]	2,721	0,636
Média Caudado	Controlo	2,386	[2,264 ; 2,508]	2,393	0,220
	DP	2,112	[2,026 ; 2,199]	2,156	0,219
	AMS	1,886	[1,730 ; 2,042]	1,891	0,246
	DCB	2,081	[1,618 ; 2,544]	2,310	0,602
	DCL	1,840	[1,584 ; 2,095]	1,950	0,402

ANEXO C

Tabela C.1 Número de classificações corretas e incorretas, percentagens de Sucesso, Especificidade (“Espec.”), Sensibilidade (“Sens.”) e Precisão Balanceada (“Precisão Balanc.”) obtidos da classificação com o SVM, usando os valores mínimos de BP nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado, sendo o cerebelo a região de referência, para os conjuntos de diagnósticos (“Diagn.”) Controlo vs Síndrome e Síndrome vs Síndrome.

Diagn.	Nº classificações corretas	Nº classificações incorretas	Sucesso (%)	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)
Controlo vs DP	35	7	83	0	92	46
Controlo vs AMS	25	2	93	93	92	93
Controlo vs DCB	20	4	83	82	86	84
Controlo vs DCL	21	6	78	76	80	78
DP vs AMS	31	8	79	95	61	78
DP vs DCB	28	8	78	88	55	71
DP vs DCL	26	13	67	79	47	63
AMS vs DCB	3	18	14	20	9	15
AMS vs DCL	16	8	67	67	67	67
DCB vs DCL	14	7	67	60	73	66

Tabela C.2 Número de classificações corretas e incorretas, percentagens de Sucesso, Especificidade (“Espec.”), Sensibilidade (“Sens.”) e Precisão Balanceada (“Precisão Balanc.”) obtidos da classificação com o SVM, usando os valores mínimos de DVR nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado, sendo o cerebelo a região de referência, para os conjuntos de diagnósticos (“Diagn.”) Controlo vs Síndrome.

Diagn.	Nº classificações corretas	Nº classificações incorretas	Sucesso (%)	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)
Controlo vs DP	32	10	76	0	87	43
Controlo vs AMS	25	2	93	93	92	93
Controlo vs DCB	20	4	83	87	78	82
Controlo vs DCL	23	4	86	87	83	85

Tabela C.3 Número de classificações corretas e incorretas, percentagem de sucesso, especificidade, sensibilidade e precisão balanceada obtidos da classificação com o SVM, usando os valores médios de DVR nas ROI globo pálido externo, putâmen e caudado, sendo o lobo occipital a região de referência, para os conjuntos de diagnósticos (“Diagn.”) Síndrome vs Síndrome.

Diagn.	Nº classificações corretas	Nº classificações incorretas	Sucesso (%)	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)
DP vs AMS	34	5	88	92	77	85
DP vs DCB	33	3	92	100	75	88
DP vs DCL	29	10	74	84	57	71
AMS vs DCB	14	7	67	78	58	68
AMS vs DCL	16	8	67	70	64	67
DCB vs DCL	4	17	81	0	31	15

Tabela C.4 Número de classificações corretas e incorretas, percentagens de sucesso, Especificidade (“Espec.”), Sensibilidade (“Sens.”) e Precisão Balanceada (“Precisão Balanc.”) obtidos da classificação com o SVM, usando os valores mínimos de SUVR nas ROI núcleo accumbens, putâmen e caudado, sendo o lobo occipital a região de referência, para os conjuntos de diagnósticos (“Diagn.”) Síndrome vs Síndrome.

Diagn.	Nº classificações corretas	Nº classificações incorretas	Sucesso (%)	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)
DP vs AMS	35	4	90	96	79	87
DP vs DCB	28	8	78	91	54	73
DP vs DCL	24	15	62	75	40	58
AMS vs DCB	12	9	57	60	50	55
AMS vs DCL	13	11	54	54	55	54
DCB vs DCL	11	10	52	44	58	51

Tabela C.5 Número de classificações corretas e incorretas, percentagens de sucesso, Especificidade (“Espec.”), Sensibilidade (“Sens.”) e Precisão Balanceada (“Precisão Balanc.”) obtidos da classificação com o SVM, usando os valores mínimos de SUVR nas ROI globo pálido externo, putâmen e caudado, sendo o lobo occipital a região de referência, para os conjuntos de diagnósticos (“Diagn.”) Síndrome vs Síndrome.

Diagn.	Nº classificações corretas	Nº classificações incorretas	Sucesso (%)	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)
DP vs AMS	35	4	90	96	79	87
DP vs DCB	31	5	86	100	64	82
DP vs DCL	24	15	61	75	40	58
AMS vs DCB	11	10	52	60	45	52

Diagn.	Nº classificações corretas	Nº classificações incorretas	Sucesso (%)	Espec. (%)	Sens. (%)	Precisão Balanc. (%)
AMS <i>vs</i> DCL	11	13	46	46	45	46
DCB <i>vs</i> DCL	11	10	52	46	62	54