



Instituto Politécnico de Lisboa

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Análise do Desempenho Cognitivo e Motor e sua relação com a Atrofia do Cerebelo em pacientes com Esclerose Múltipla Surto-Remissão

Ana Filipa Batista Graça

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau
de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores

Doutor Pedro Miguel Torres Mendes Jorge	ISEL
Doutor Manuel Tiago da Silva Ferreira Teixeira	Hospital Egas Moniz
Doutora Ágata Joana Guerra Cerdeira P. F. Mendes da Graça	Hospital Egas Moniz

Junho 2020

Instituto Politécnico de Lisboa

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Análise do Desempenho Cognitivo e Motor e sua relação com a Atrofia do Cerebelo em pacientes com Esclerose Múltipla Surto-Remissão

Ana Filipa Batista Graça

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau
de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores

Doutor Pedro Miguel Torres Mendes Jorge	ISEL
Doutor Manuel Tiago da Silva Ferreira Teixeira	Hospital Egas Moniz
Doutora Ágata Joana Guerra Cerdeira P. F. Mendes da Graça	Hospital Egas Moniz

Júris

Presidente: Doutora Lina da Conceição Capela Vieira	ESTeSL
Arguente: Doutor Miguel Viana Baptista	FCM/UNL
Orientador: Doutor Pedro Miguel Torres Mendes Jorge	ISEL

Junho 2020

Agradecimentos

A realização deste trabalho final de mestrado só foi possível com o apoio e incentivo de várias pessoas, às quais eu gostaria de mostrar o meu profundo agradecimento.

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Jorge, pela orientação, apoio, motivação, disponibilidade em me ajudar a ter os materiais necessários à realização deste estudo, e pela partilha de ensinamentos. Acima de tudo, obrigada pelas horas dedicadas a ajudar-me a chegar até aqui.

Ao Doutor Manuel Teixeira, do Hospital Egas Moniz, pelo tema proposto, pela compreensão e dedicação que teve comigo desde o primeiro dia. Agradeço todo o rigor, preocupação, disponibilidade, ensinamentos transmitidos, e pela contribuição na recolha e análise de dados. O meu enorme e sincero agradecimento.

À Doutora Joana Graça, do Hospital Egas Moniz, pelo apoio, dedicação e ajuda na área da neuroradiologia. Obrigada por toda a partilha de conhecimentos de ressonância magnética.

A toda a equipa do serviço de Neurologia e Radiologia, do Hospital Egas Moniz, pela disponibilidade, esclarecimentos e dedicação.

À professora Gilda Cunha e à professora Elisabete Carolino, da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, pelas horas dedicadas a darem-me apoio na área da estatística.

Ao Lino Pereira, pelo carinho e suporte, por todo o tempo que dedicou, e pela motivação e incentivo para concretizar este trabalho. Obrigada por me ajudares quando eu mais preciso e me elevares nos momentos mais difíceis.

À Catarina Pereira, João Costa, Daniela Costa, Tatiana Fernandes e Rita Rodrigues, por serem os meus colegas de mestrado e grandes amigos, com quem partilhei estes surpreendentes últimos dois anos. O meu sincero obrigada pelo encorajamento, apoio e distração nas piores horas.

A todos os meus amigos da Batalha, o meu sincero agradecimento por todo o apoio que me deram e por toda a motivação para finalizar mais uma etapa da minha vida. Obrigada por nunca me deixarem sozinha e por estarem sempre comigo.

Por último, e tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um especial agradecimento aos meus pais, irmão e família, pelo seu apoio incondicional, amor, paciência imensurável para me ajudar nesta e em todas as fases da minha vida. A eles dedico todo este meu trabalho, em especial para a minha querida mãe.

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela presença de lesões que provocam danos na bainha de mielina, afetando diversas regiões do sistema nervoso central (SNC). A Ressonância Magnética (RM) é o método de eleição para o diagnóstico da EM, pois permite detectar a presença de lesões e quantificar a atrofia encefálica, ajudando na monitorização da progressão da doença. Avaliar a atrofia do cerebelo, através de métodos de segmentação e quantificação automáticos, que recorrem a imagens de RM, e obter a sua relação com a disfunção cognitiva e motora, tem sido alvo de investigação. O objetivo principal do presente trabalho consiste em analisar a *performance* cognitiva e motora e verificar a sua relação com o grau de atrofia do cerebelo, em pacientes com EM Surto-Remissão (EM-SR), com e sem disfunção clínica do cerebelo.

Para concretização do objetivo, foram recolhidos dados clínico-demográficos e resultados dos testes cognitivos e motores, em 44 indivíduos com EM-SR. As imagens de RM de cada indivíduo da amostra foram processadas recorrendo a métodos de segmentação e quantificação automáticos, como o *FreeSurfer*, *volBrain* e CERES, para obtenção dos dados volumétricos do cerebelo (regional e lobular).

Obtiveram-se diferenças significativas entre os pacientes com e sem disfunção clínica do cerebelo nos resultados do teste cognitivo e no volume total do cerebelo (VTC) e dos lóbulos Crus II e VIIb. Observaram-se também correlações significativas entre os resultados dos testes cognitivos e o VTC, volume da substância branca do cerebelo (VSBC) e volume dos lóbulos IV, Crus II e VIIb.

Em conclusão, os pacientes com sinais de disfunção clínica do cerebelo apresentaram mais alterações cognitivas e um maior grau de atrofia no VTC e lóbulos Crus II e VIIb. Para a *performance* cognitiva concluiu-se que está correlacionada com o grau de atrofia do VTC, VSBC e lóbulos Crus II e VIIb.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla Surto-Remissão, Atrofia do Cerebelo, Ressonância Magnética, Segmentação e Quantificação Automática, Disfunção Cognitiva e Motora

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease characterized by the presence of lesions that cause damage to the myelin sheath, affecting several regions of the central nervous system. Magnetic Resonance (MR) is the method of choice for the diagnosis of MS, as it allows the detection of the presence of lesions and the quantification of brain atrophy, helping to monitor the progression of the disease. Evaluating cerebellar atrophy, using automatic segmentation and quantification methods that use NMR images, and obtaining its relationship with cognitive and motor dysfunction, has been a potential target for investigation. The main objective of the present work is to analyze the cognitive and motor performance and to verify its relation with the degree of cerebellar atrophy, in patients with Relapsing-Remitting MS (RRMS), with and without clinical cerebellar dysfunction.

To achieve the objective, clinical-demographic data and results of cognitive and motor tests were collected from 44 individuals with RRMS. The NMR images of the sample were subjected to processing by automatic segmentation and quantification methods, such as FreeSurfer, volBrain and CERES, to obtain cerebellar volumetric data (regional and lobular).

Significant differences were obtained between patients with and without clinical dysfunction of the cerebellum in the results of the cognitive test and in the total cerebellum volume (TCV) and lobes Crus II and VIIb. There were also significant correlations between the results of the cognitive tests and the TCV, cerebellum white matter volume (CWMV) and volume of the lobes IV, Crus II and VIIb.

In conclusion, patients with clinical dysfunction of the cerebellum showed more cognitive changes and a greater degree of atrophy in the TCV and lobes Crus II and VIIb. For the cognitive performance it was concluded that it is correlated with the degree of atrophy of the TCV, CWMV and Crus II and VIIb lobes.

Keywords: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Cerebellum Atrophy, Magnetic Resonance, Automatic Segmentation and Quantification, Cognitive and Motor Dysfunction

Índice

Lista de Tabelas	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Abreviaturas/Siglas	xv
Lista de Símbolos	xvii
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Estrutura do Trabalho	2
2 Fundamentação Teórica	4
2.1 Substância Branca e Cinzenta	4
2.2 Sistema Nervoso Central	5
2.2.1 Encéfalo	5
2.2.2 Medula Espinhal	7
2.3 Esclerose Múltipla	7
2.3.1 Sub-Tipos da Esclerose Múltipla	8
2.3.2 EDSS	10
2.3.3 Testes Motores e Cognitivos	10
2.3.3.1 <i>9 Hole Peg Test</i>	10
2.3.3.2 Bateria do <i>Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis</i>	11
2.4 Ressonância Magnética	15
2.4.1 Princípios físicos	15
2.4.1.1 Relaxação T1 e T2	16
2.4.1.2 Gradientes, Matriz, Razão sinal-ruído e Resolução Espacial	18
2.4.1.3 Sequências de pulsos	19
2.4.1.4 Formação da imagem e Constituintes	22
2.5 Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla	25
2.6 Atrofia Cerebral e Cerebelar na Esclerose Múltipla	27
2.7 Métodos de segmentação e quantificação em imagens de Ressonância Magnética	29
3 Metodologias	33

3.1	População e Amostra	33
3.2	Unidade e protocolo de aquisição	34
3.3	Ferramentas Utilizadas para processamento das imagens	34
3.3.1	MATLAB	34
3.3.1.1	SPM	34
3.3.2	<i>FreeSurfer</i>	36
3.3.3	<i>volBrain</i>	41
3.3.3.1	CERES	43
3.4	Análise Estatística	45
4	Resultados	47
4.1	Caracterização da Amostra	47
4.2	Diferenças entre o grupo SF = 0 e o SF >0	49
4.3	Correlação entre volumes e testes cognitivos, teste motor e classificação da EDSS	55
4.4	Variabilidade do <i>FreeSurfer</i> e <i>volBrain</i>	58
5	Discussão	59
6	Conclusão	62
7	Referências Bibliográficas	63
A	Apêndice 1	70
A	Anexo 1	71
B	Anexo 2	77
C	Anexo 3	78
D	Anexo 4	81

Lista de Tabelas

1	Conversão das pontuações dos testes SDMT e CVLT-II, em escalas.	13
2	Valor do 5º percentil no SDMT e CVLT-II.	13
3	Parâmetros imagiológicos das sequências estudadas.	34
4	Etapas da ferramenta “ <i>recon-all</i> ”.	37
5	Caracterização socio-demográfica da amostra.	47
6	Caracterização socio-demográfica dos dois grupos de pacientes.	48
7	Caracterização dos resultados dos testes cognitivos e motor nos dois grupos. . .	49
8	Caracterização dos volumes do encéfalo e cerebelo, obtidos pelo <i>FreeSurfer</i> e pelo <i>volBrain</i> , nos dois grupos.	50
9	Caracterização dos volumes dos lóbulos do cerebelo nos dois grupos de pacientes.	51
12	Diferenças entre o grupo sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo nos testes e volumes que não seguem uma distribuição normal da amostra	53
13	Caracterização da imparidade dos testes cognitivos (SDMT e CVLT-II).	54
14	Correlação entre os volumes do encéfalo e cerebelo e a classificação da EDSS, testes cognitivos e teste motor.	55
15	Correlação entre os volumes dos lóbulos do cerebelo e a classificação da EDSS, testes cognitivos e teste motor.	57
16	Variabilidade na quantificação e segmentação dos volumes, entre os dois métodos, <i>FreeSurfer</i> e <i>volBrain</i>	58
17	Crítérios de <i>McDonald</i> de 2017 para diagnóstico de EM.	70

Lista de Figuras

1	Divisão lobular do cerebelo.	6
2	Evolução clínica dos diferentes tipos de doença da EM.	9
3	<i>Nine Hole Peg Test (9-HPT)</i>	11
4	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	12
5	<i>California Verbal Learning Test</i>	14
6	Momentos magnéticos dos núcleos de hidrogénio nas diferentes orientações. . .	16
7	Curva de relaxação T1.	17
8	Curva de relaxação T2.	17
9	Sequência Spin-Eco.	20
10	Sequência Eco de Gradiente.	21
11	Sequência de Inversão de Recuperação.	22
12	Esquema representativo dos constituintes de uma RM.	23
13	Imagens axiais de RM de pacientes com EM.	25
14	Imagens ponderadas em T1 com e sem gadolínio.	26
15	Imagem ponderada em T2 e FLAIR.	27
16	Exemplo do processo de registo espacial das imagens de RM.	36
17	Volumes obtidos após simulação no <i>FreeSurfer</i>	39
18	Segmentação das estruturas anatómicas através do <i>FreeSurfer</i>	39
19	<i>Interface</i> da ferramenta " <i>FreeView</i> " do <i>FreeSurfer</i>	40
20	<i>Pipeline</i> do <i>volBrain</i>	42
21	<i>Pipeline</i> do CERES.	45
22	Exemplo do ficheiro <i>aseg.stats</i>	77

Lista de Abreviaturas/Siglas

- 2D** 2 Dimensões. 15
- 3D** 3 Dimensões. 15
- 9-HPT** 9-Hole Peg Test. 2
- BICAMS** *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis.* 2
- BVMTR** *Brief Visuospatial Memory Test.* 11
- CERES** *Cerebellum Segmentation.* 2
- CVLT-II** *California Verbal Learning Test.* 2
- DICOM** *Digital Imaging and Communications in Medicine.* 24
- EEG** Eletroencefalograma. 35
- EM** Esclerose Múltipla. 1
- EM-PP** EM Primária Progressiva. 9
- EM-PR** EM Progressiva Recidivante. 9
- EM-SP** EM Secundária Progressiva. 9
- EM-SR** EM Surto-Remissão. 2
- FID** *Free Induction Decay.* 16
- FLAIR** *Fluid Attenuated Inversion Recovery.* 1
- FOV** *Field of View.* 19
- fRM** Imagens de RM funcional. 35
- HEM** Hospital Egas Moniz. 33
- IBM-SPSS** *International Business Machine - Statistics Package for the Social Sciences.* 45
- ISEL** Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. 34
- LCR** Líquido Cefalorraquidiano. 8
- MAGeT** *Multiple Automatically Generated Templates.* 30
- MEG** Magnetoencefalografia. 35
- MLG** Modelo Linear Geral. 35
- MNI** *Montreal Neurological Institute.* 41
- NIFTI** *Neuroimaging Informatics Technology Initiative.* 35
- OMS** Organização Mundial da Saúde. 7
- OPAL** *Optimized PatchMatch Label Fusion.* 43
- pdf** *Portable Document Format.* 41
- PET** Tomografia por Emissão de Positrões. 35
- RASCAL** *Rapid Automatic Segmentation of the Human Cerebellum and its Lobules.* 30
- RF** Radiofrequência. 15
- RM** Ressonância Magnética. 1
- SB** Substância branca. 4
- SC** Substância cinzenta. 4
- SDMT** *Symbol Digit Modalities Test.* 2
- SEG** Sequências Eco de Gradiente. 20
- SI** Sistema Internacional de Unidades. 40
- SIR** Sequências de Inversão de Recuperação. 20
- SNC** Sistema Nervoso Central. 1
- SNP** Sistema Nervoso Periférico. 4
- SPECT** Tomografia por Emissão de Fóton Único. 35
- SPM** *Statistical Parametric Mapping.* 30

SSE Sequências <i>Spin-Eco</i> . 19	VSBC Volume da SB do cerebelo. 40
STIR <i>Short TI Inversion Recovery</i> . 21	VSBE Volume da SB encefálica. 40
SUIT <i>Spatially Unbiased Atlas Template of the Cerebellum and Brainstem</i> . 30	VSCC Volume da SC do cerebelo. 40
TE Tempo de eco. 19	VSCE Volume da SC encefálica. 40
TI Tempo de inversão. 21	VTC Volume total do cerebelo. 40
TR Tempo de repetição. 19	VTE Volume total do encéfalo. 40

Lista de Símbolos

α	Alfa	r_s	Coeficiente de Correlação de <i>Spearman</i>
β	Beta	=	Igual
γ	Constante Giromagnética	%	Porcentagem
μ	Média	>	Maior
\neq	Diferente	p	Valor p, do inglês <i>p-value</i>
\pm	Mais ou Menos	<	Menor
σ	Desvio Padrão	cm	Centímetro
\vee	Ou	g	Gramas
B_0	Campo Magnético Externo	MHz	MegaHertz
c_v	Coeficiente de Variação	MHz/T	MegaHertz/Tesla
f_0	Frequência de <i>Larmor</i>	mm	Milímetros
M_{xy}	Magnetização Transversal	ms	Milissegundos
M_z	Magnetização Longitudinal	mT/m	MiliTesla/Metro
r	Coeficiente de Correlação de <i>Pearson</i>	n	Número da amostra
		T	Tesla

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, crónica e progressiva, caracterizada pela presença de áreas multifocais de inflamação e desmielinização, as chamadas placas/lesões, que levam ao dano ou perda da bainha de mielina (membrana que reveste e isola os axónios presentes nos neurónios). Esta doença afeta diversas áreas do Sistema Nervoso Central (SNC), como a medula espinhal, tronco cerebral, cerebelo, cérebro e nervos óticos, e provoca diversos sintomas, tanto a nível físico, como cognitivo [1–5]. Sendo uma doença que não apresenta cura, os tratamentos atuais apenas permitem retardar a evolução da doença, com redução dos surtos [1–4]. Foi devido a este problema e ao facto da EM ser uma doença mais comum na idade jovem da população portuguesa, que surgiu a motivação para a realização deste trabalho.

O cerebelo, sendo uma das áreas afetadas pela EM, apresenta bastante interesse para estudos relacionados com esta doença. A atrofia do cerebelo pode contribuir para diversos sintomas, como tremor, ataxia, disartria, perturbações na marcha, e, mais recentemente, pode também levar a problemas nas funções cognitivas, relacionadas com a atenção, memória, funções executivas e velocidade de processamento de informação [6–13].

A Ressonância Magnética (RM) é a modalidade imagiológica de eleição no diagnóstico da EM [1; 2]. Recorrer a estas imagens tem sido muito importante na EM, uma vez que ajudam a quantificar a atrofia clínica e a detetar as lesões, de forma a ser obtido um diagnóstico mais precoce, a compreender-se a progressão da doença e a monitorizar-se a eficácia dos tratamentos prescritos [7; 11; 14–18]. Assim, avaliar a atrofia do cerebelo, através de imagens de RM, como as imagens ponderadas em T1 e em T2 ou *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), de forma a verificar se a volumetria desta estrutura apresenta alguma relação com sintomas cognitivos e problemas motores, tem sido o foco dos investigadores [6; 7; 9; 11; 15–17; 19–22].

São diversos os estudos que afirmam a existência de uma relação entre a perda do volume do cerebelo e a disfunção cognitiva e motora [6; 7; 9; 11; 15–17; 19–22]. Relativamente aos volumes dos lóbulos do cerebelo, o lobo posterior (lóbulos VI-X) tem sido relacionado com as funções cognitivas, enquanto que o lobo anterior (lóbulos I-V) tem sido relacionado com as funções motoras [6; 9; 12; 15; 16; 21; 23; 24]. Todavia, apesar das evidências clínicas, ainda não existe consenso em qual das zonas do cerebelo pode levar à disfunção cognitiva e motora nos pacientes com EM. Assim, mostra-se necessário uma maior investigação nesta área.

Sendo o cerebelo uma estrutura com anatomia peculiar, localizado na fossa posterior, e que apresenta múltiplas conexões com diversas áreas corticais, torna-se extremamente de-

safiante obter a sua volumetria a partir das imagens de RM [9; 25]. Deste modo, estão a ser desenvolvidos cada vez mais métodos automáticos e semi-automáticos de segmentação e quantificação para ajudar na obtenção da volumetria de estruturas corticais e subcorticais, como o cerebelo, de forma a quantificar a atrofia presente nestas estruturas [14; 15; 26; 27]. Utilizar estes métodos, não só permite um diagnóstico mais precoce, como também ajuda na decisão da melhor terapêutica para estes pacientes, permitindo-lhes uma qualidade de vida melhor.

1.1. Objetivos

O objetivo geral deste estudo consiste em analisar a *performance* em testes cognitivos e motores e obter a sua relação com o grau de atrofia do cerebelo, em pacientes com EM Surto-Remissão (EM-SR), com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo.

De forma a realizar essa análise, pretende-se, inicialmente, averiguar as diferenças significativas entre os pacientes com EM-SR que apresentam ou não sinais clínicos de disfunção do cerebelo, de forma a verificar se esta disfunção do cerebelo tem alguma influência nos resultados obtidos. Será administrada uma bateria cognitiva uniformizada específica da EM, a *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS), recorrendo aos testes cognitivos *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) e *California Verbal Learning Test* (CVLT-II), e realizado o teste motor *9-Hole Peg Test* (9-HPT) na mão dominante, em todos os pacientes com e sem sinais de disfunção cerebelosa. Serão obtidos os dados volumétricos do cerebelo (regional e lobular) a partir de imagens de RM, através de métodos semi-automáticos e automáticos de segmentação e quantificação, como o *FreeSurfer*, *volBrain* e *Cerebellum Segmentation* (CERES).

Após análise das diferenças entre os pacientes com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo, pretende-se correlacionar a *performance* nos testes cognitivos e motores, com os dados volumétricos do cerebelo (regional e lobular). Esta correlação serve para compreender a relação entre a *performance* cognitiva e motora e o grau de atrofia do cerebelo, nos pacientes com EM-SR. Como objetivo secundário deste trabalho, deseja-se analisar a variabilidade entre os dois métodos, *FreeSurfer* e *volBrain*, na segmentação e quantificação dos volumes do encéfalo e do cerebelo, de forma a averiguar quais das aplicações (*softwares*) é mais precisa e menos variável na segmentação e quantificação desses volumes.

1.2. Estrutura do Trabalho

Este trabalho está organizado em 6 capítulos, seguidos das referências bibliográficas.

No capítulo inicial encontra-se a introdução ao trabalho, no qual se enquadra a motivação, se enuncia os objetivos e abordagem, e se apresenta a estrutura deste trabalho.

No segundo capítulo, é realizada uma revisão teórica dos aspetos que constituem a base deste trabalho. Assim, inicialmente, é descrito o sistema nervoso e a sua composição, onde são descritas todas as estruturas do SNC. É realizada uma descrição da EM, referindo os diferentes sub-tipos de doença, a EDSS, e os testes cognitivos e motores que se realizam para avaliação das funções cognitivas e motoras nos pacientes com EM. Seguidamente, são explicados todos os princípios físicos da RM e é apresentada a RM como método de diagnóstico na EM. É também explicada a atrofia encefálica e do cerebelo na EM, onde são referidos todos os sintomas provocados por essa atrofia e demonstrados todos os estudos referentes à atrofia regional e lobular do cerebelo. Por fim, é feita uma revisão dos métodos de segmentação e quantificação mais utilizados para análise de volumes cerebrais e cerebelares.

No terceiro capítulo é exposta a metodologia usada para o desenvolvimento do trabalho, onde é apresentada a população e amostra do estudo, a unidade e o protocolo de aquisição das imagens de RM, e quais foram as ferramentas utilizadas para o processamento das imagens. No fim deste capítulo, é demonstrada como será realizada a análise estatística para concretização dos objetivos propostos.

No quarto capítulo são apresentados os principais resultados, no qual é realizada, inicialmente, uma caracterização da amostra e dos dois grupos de pacientes. Após a caracterização, são demonstradas as diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de pacientes, sem e com disfunção clínica do cerebelo. De seguida, são expostos os resultados da correlação entre os dados volumétricos do encéfalo e do cerebelo e a *performance* nos testes cognitivos e motor, e classificação da EDSS. Por fim, são exibidos os resultados dos coeficientes de variação para averiguar a variabilidade entre os dois métodos, *FreeSurfer* e *volBrain*, na segmentação e quantificação dos volumes.

No quinto e sexto capítulo são discutidos e concluídos os resultados obtidos e apresentadas algumas perspectivas para trabalhos futuros, de forma a continuar com esta investigação e contribuir para a melhoria de alguns aspetos resultantes deste estudo.

2. Fundamentação Teórica

O sistema nervoso controla e regula os movimentos do corpo, através da sua capacidade de receber, processar e transmitir informações na forma de sinais químicos e elétricos. Estes sinais fornecem ao ser humano capacidade de desempenhar várias funções, como a percepção sensorial, atividades da mente (a consciência, o pensamento, a memória e as emoções), e estimulação dos movimentos musculares e das glândulas secretoras [5; 28].

Encontra-se subdividido em SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC engloba o encéfalo, que se encontra no interior do neurocrânio, e a medula espinhal, localizada no interior do canal raquidiano, enquanto que o SNP consiste em recetores sensoriais, nervos e gânglios que se encontram exteriores ao encéfalo e à medula espinhal, e que se conectam ao resto do corpo. Engloba doze pares de nervos cranianos e trinta e um pares de nervos raquidianos [5; 28].

2.1. Substância Branca e Cinzenta

O sistema nervoso é constituído por neurónios, também conhecidos como células nervosas, que recebem estímulos e transmitem potenciais de ação para outros neurónios ou para os órgãos efetores. Estão organizados de forma a gerar redes complexas para desempenharem as funções do sistema nervoso, onde cada neurónio consiste em dois tipos de prolongamentos (dendrites) num corpo celular e axónios ou fibras nervosas [5; 28].

As dendrites são o local de entrada de informação no neurónio, que ao serem estimulados, geram pequenas correntes elétricas que conduzem a informação para o corpo celular. O corpo celular integra e transmite a informação para o axónio, que é conduzida ao longo do comprimento do axónio sob a forma de potencial de ação, até ao terminal pré-sináptico, onde é transmitido para um novo neurónio sob a forma de neurotransmissor [5; 28].

Para que o potencial de ação se propague com rapidez e eficácia, o axónio é revestido pela bainha de mielina, que lhe confere um aspeto esbranquiçado devido ao conjunto de membranas dispostas em camadas muito apertadas, que são ricas em fosfolípidos. Assim, os axónios e as suas bainhas de mielina apresentam uma cor branca e designam-se por Substância branca (SB). No entanto, existem axónios que não são revestidos pela bainha de mielina, apresentando uma cor mais acinzentada. Desse modo, os corpos celulares neuronais juntamente com os axónios não mielinizados, designam-se por Substância cinzenta (SC) [28].

2.2. Sistema Nervoso Central

2.2.1. Encéfalo

Centro de controlo de muitas funções corporais, o encéfalo é a parte do SNC contida no neurocrânio. É constituído pelo tronco cerebral, o cerebelo e o cérebro [5; 28].

- Tronco cerebral: é constituído por várias estruturas, como o bulbo raquidiano, a ponte ou protuberância e o mesencéfalo, que fazem a conexão da medula espinhal com o resto de encéfalo [5; 28].
- Cerebelo: conecta-se com o tronco cerebral, pelo mesencéfalo, protuberância e bulbo, através dos três pedúnculos de SB, o superior, médio e inferior, respetivamente. Esta estrutura é composta pelo córtex cerebeloso, de SC, que integra três camadas, a camada molecular, camada celular *Punkinje* e camada granular, e por três núcleos, também de SC, o núcleo fastigial, interposto e denteado. Entre o córtex cerebelar e os núcleos, encontra-se uma camada de SB, denominada de corpo medular [5; 15; 28]. O cerebelo consiste em dois hemisférios cerebelosos unidos por uma região central designada de vérmis. O vérmis está envolvido no controlo da postura, na locomoção e na coordenação motora, de forma a produzir movimentos suaves e fluentes. Cada hemisfério é subdividido em duas zonas, a zona medial e a zona lateral. Os dois hemisférios laterais estão envolvidos na aprendizagem e prática dos movimentos mais complexos [28; 29]. Segundo uma classificação morfológica, o cerebelo é dividido por três lobos separados por fissuras, o lobo anterior, posterior e floculonodular (Figura 1). O lobo anterior engloba os lóbulos I-II (língula), III (lóbulo central), IV e V (correspondentes ao cúlmen). A fissura primária divide o lobo anterior do lobo posterior. O lobo posterior engloba os restantes lóbulos, VI (declive), Crus I (fólium), Crus II e VIIb (túber), VIII (pirâmide) e IX (úvula). A separar o lobo posterior do lobo flocunodolar está a fissura póstero-lateral. O lobo flocunodolar engloba o lóbulo X (nódulo), e é a parte responsável pelo equilíbrio e os movimentos oculares do ser humano [8; 29]. De acordo com uma classificação filogenética, o cerebelo é dividido em arqueocerebelo, paleocerebelo ou lobo anterior e neocerebelo ou lobo posterior. O paleocerebelo é responsável pelo controlo do tónus muscular, e o neocerebelo é responsável pela coordenação da função motora voluntária [5]. Enquanto que numa classificação funcional, o cerebelo é dividido em três regiões, vestibulocerebelo, espinocerebelo e cérebro-cerebelo, consoante a localização dos neurónios aferentes e eferentes [5; 15].

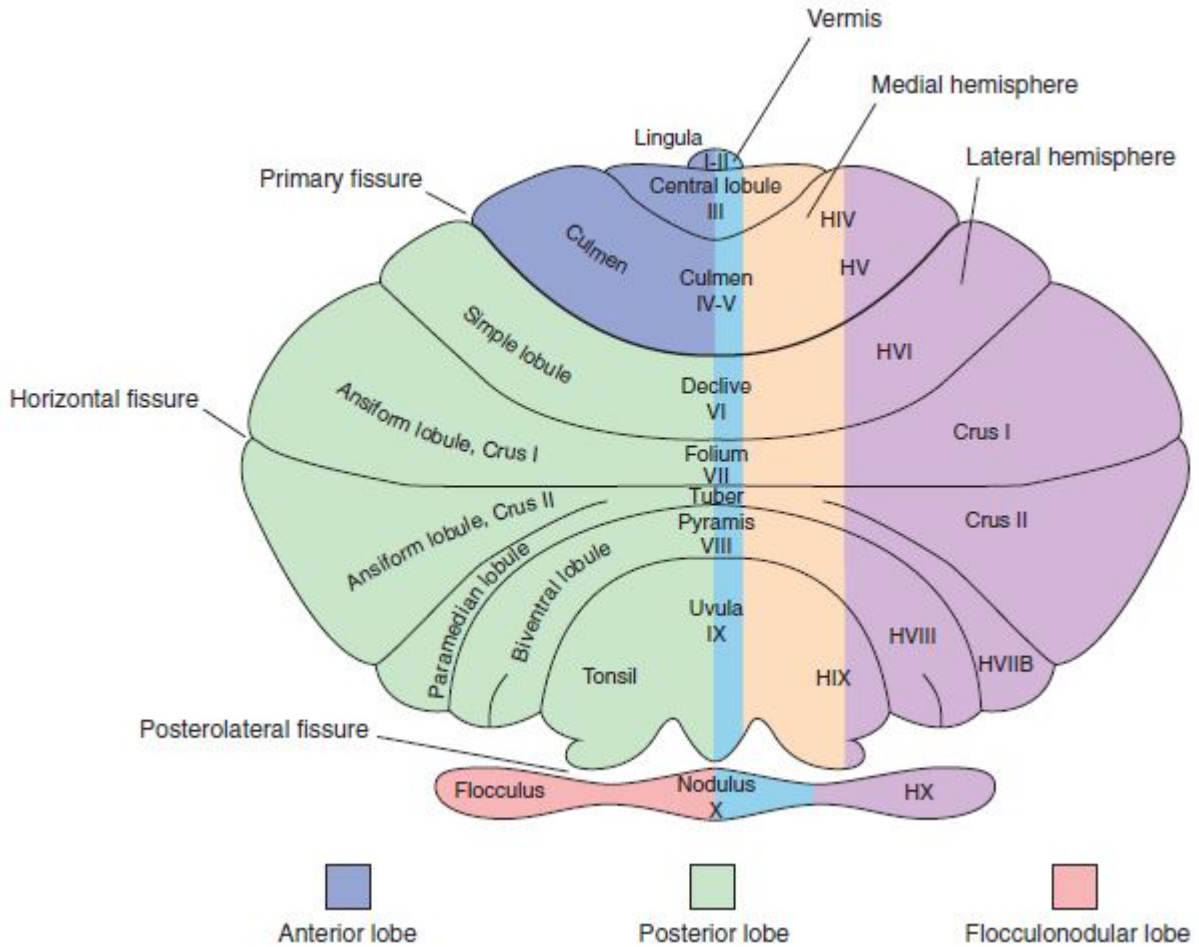


Figura 1: Divisão lobular do cerebelo, segundo a classificação morfológica [29].

- **Cérebro:** é a maior porção do encéfalo, pesando cerca de 1200 g nas mulheres e 1400 g nos homens. O cérebro é dividido em dois hemisférios, direito e esquerdo, pela fenda inter-hemisférica. Cada hemisfério cerebral está dividido em quatro lobos, denominados de lobo frontal, parietal, occipital e temporal, consoante os ossos do crânio que se encontram acima de cada um. Interiormente em cada hemisfério cerebral, encontram-se cavidades de grandes dimensões, os ventrículo laterais, III e IV ventrículos. Os ventrículos laterais estão separados por septos finos dispostos na linha média, abaixo do corpo caloso. Na superfície exterior do cérebro, encontra-se o córtex cerebral, de SC, e na profundidade do cérebro, os núcleos de base. Entre o córtex e os núcleos, encontra-se o centro oval de SB que contém três tipos de fibras, fibras de associação, que permitem a comunicação de diferentes áreas do córtex cerebral dentro do mesmo hemisfério, fibras comissurais, responsáveis pela comunicação entre os dois hemisférios, e fibras de projeção, que estão entre o cérebro e outras partes do encéfalo e medula espinhal. O cérebro humano é importante na percepção, pensamento e atividade motora consciente.

Através dos núcleos da base, controla a atividade muscular e postura [5; 28].

2.2.2. Medula Espinhal

A medula espinhal é uma estrutura cilíndrica alongada, com cerca de 45 cm de comprimento nos homens e 42-43 cm nas mulheres, que representa o elo de comunicação entre o encéfalo e o SNP. Estende-se desde o buraco occipital até a segunda vértebra lombar da coluna vertebral [5; 28; 30]. É composta pelos segmentos cervical, torácico, lombar e sacrado, consoante a área da coluna vertebral pelo qual os nervos entram e saem [28]. A medula espinhal é envolvida e protegida por três camadas de tecido conjuntivo, as meninges, duramáter, aracnóideia e pia máter. É responsável pela integração da informação que recebe, de forma a produzir respostas através de mecanismos reflexos [28].

2.3. Esclerose Múltipla

A EM é uma doença inflamatória, caracterizada pela desmielinização e neurodegeneração no SNC. É mais comum em jovens adultos, com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos, e apresenta uma maior incidência no sexo feminino [1–5]. Trata-se de uma doença crónica e progressiva, caracterizada por áreas multifocais de inflamação, desmielinização, perda neuronal e axonal, prejudicando assim o funcionamento normal dos impulsos nervosos, fazendo com que os sinais não se propaguem com a rapidez necessária. Esta doença pode afetar várias partes do SNC, incluindo medula espinhal, tronco cerebral, cerebelo, cérebro e nervos ópticos [1–5].

Patologicamente, a EM é caracterizada pela presença de atrofia e de numerosas lesões, designadas por placas, que afetam de diferentes maneiras a SB e SC do SNC. Estas lesões são caracterizadas pelo dano ou perda da bainha de mielina e podem causar diversos sintomas e distúrbios neurológicos, como perda de equilíbrio e coordenação, alterações visuais e sensoriais, perturbação da fala e deglutição, tremores e dormência nos membros, fadiga, fraqueza e rigidez musculares, espasticidade, descontrolo na função intestinal ou vesical, disfunção sexual, paralisia, ou problemas cognitivos, relacionados com a memória e raciocínio [1–4].

Epidemiologicamente, verifica-se que existe uma maior prevalência e incidência de EM nos continentes com altas latitudes, como na Europa, América do Norte e Oceânia, sendo rara nos continentes como a Ásia e África, e nas regiões tropicais e subtropicais [1–4; 14]. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que a EM afete cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo [31]. Na Europa, no período de 1998 a 2007, a

incidência estimada global e as taxas de prevalência são de 5,5 e 108 por 100 000 habitantes, respetivamente. Em Portugal, segundo o estudo realizado por *Gisela Kobelt* em 2009, estima-se que a EM afete cerca de 8 mil pessoas [31]. A incidência estimada global e a prevalência da EM em Portugal são de 4,48 e 56,20 por 100 000 habitantes, respetivamente, também no período de 1998 a 2007 [32–34].

O diagnóstico desta doença pode ser de difícil deteção em estadios iniciais, no entanto, atualmente, o diagnóstico está em constante evolução, o que permite contornar este problema, de forma a haver uma avaliação mais precoce e precisa. O diagnóstico é efetuado em consulta de Neurologia, e fundamenta-se no historial clínico, com base nos resultados de análises e exames clínicos, como a RM, no estudo dos potenciais evocados e na análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) extraído por punção lombar [1–4]. Os critérios de diagnóstico de EM mais utilizados, atualmente, são os critérios de *McDonald*, que foram implementados em 2001 e revistos em 2005, 2010 e 2017 [35; 36]. Estes baseiam-se no quadro clínico e nas características das lesões demonstradas nos exames de RM, tal como pode ser consultado no apêndice 1. Assim, esta evolução dos critérios de diagnóstico permite a realização de um diagnóstico mais precoce da doença, com maior especificidade e sensibilidade na escolha do tratamento [35; 36].

Tendo em conta que a EM se trata de uma doença incurável, recorre-se ao tratamento à base de fármacos, de forma a ser reduzida a atividade inflamatória e regular-se o sistema imunológico. Para o tratamento dos surtos, os medicamentos mais utilizados são os corticosteróides, grupo de hormonas esteróides utilizadas para diminuir a inflamação corporal. No entanto, existem tratamentos específicos para cada tipo de EM. Para pacientes com EM-SR são normalmente recomendados agentes imunomoduladores, como o *interferão- β* , para retardar a história natural da doença, enquanto que para os pacientes com EM progressiva é frequente a prescrição de agentes imunossupressores, para controlo da progressão da doença. Apesar da existência de tratamentos por medicamentos, os principais objetivos no tratamento da EM passam pelo alívio dos sintomas, diminuição da duração dos efeitos resultantes dos surtos, redução das frequências dos surtos e controlo e prevenção da progressão da doença, de forma a aumentar a qualidade de vida dos pacientes [1–4].

2.3.1. Sub-Tipos da Esclerose Múltipla

Pela figura 2, segundo o curso clínico da doença, pode-se distinguir a EM em quatro subtipos: [1; 3; 32; 37; 38]

- EM Surto-Remissão (EM-SR): é o tipo de EM mais comum, onde cerca de 80 a 85% dos pacientes apresenta este tipo de doença. É caracterizada por surtos, com duração mínima de 24 horas, definidos por manifestações neurológicas de instalação aguda ou subaguda, que comprometem diversas zonas do SNC. São seguidos por períodos de remissão com recuperação parcial ou total dos sintomas. Os períodos entre os surtos caracterizam-se pela ausência de progressão da doença.
- EM Secundária Progressiva (EM-SP): normalmente desenvolve-se em doentes que sofrem ou sofreram de EM-SR. Caracteriza-se por períodos iniciais de surtos, seguidos do agravamento gradual das funções corporais e sintomas, podendo vir ou não a ter períodos de remissão.
- EM Primária Progressiva (EM-PP): caracteriza-se pela perda gradual das funções corporais desde o início, sem presença de surtos. Este tipo de EM é o mais resistente aos medicamentos utilizados no tratamento da doença.
- EM Progressiva Recidivante (EM-PR): caracteriza-se pela progressão da doença desde o início, com surtos bem definidos, com recuperação total ou parcial. Os períodos entre os surtos caracterizam-se por uma progressão contínua dos sintomas.

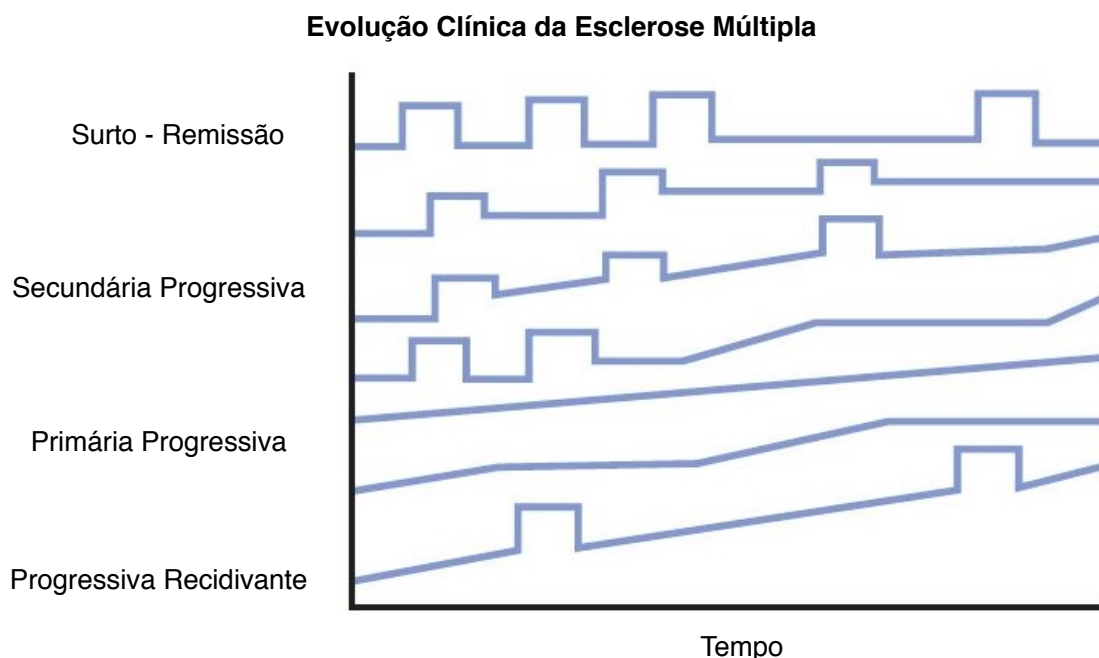


Figura 2: Evolução clínica dos diferentes tipos de doença da EM [2].

2.3.2. EDSS

A EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*, desenvolvida pelo neurologista *John Kurtzke*, em 1983, é um método para quantificar e monitorizar o nível de incapacidade dos pacientes com EM, com base em exames neurológicos. Esta escala descreve os sintomas e sinais em 8 sistemas funcionais (SF) [39–41]:

- Função Visual;
- Função do Tronco Cerebral: dificuldades no discurso, deglutição e nistagmo (oscilações rítmicas e involuntárias de um ou ambos os olhos);
- Função Piramidal: fraqueza muscular ou dificuldade em mover os membros;
- Função do Cerebelo: ataxia (não coordenação dos movimentos), perda de equilíbrio e tremor;
- Função Sensorial: dormência ou perda de sensações;
- Função Intestinal e Vesical;
- Função Cerebral: problemas no pensamento e memória;
- Marcha ou deambulação.

A EDSS fornece uma classificação final determinada por dois fatores, a marcha e os resultados das pontuações dos diferentes SF. Esta escala ordinal, varia de 0 a 10, com incrementos de 0,5, associados a um maior valor do grau de incapacidade. Pontuação de 0 corresponde a valores neurológicos normais, enquanto que uma pontuação de 10 corresponde ao óbito por EM. Pontuações entre 1 e 4,5 correspondem a uma incapacidade na marcha mínima ou moderada, enquanto que pontuações de 5 a 9,5 correspondem a um elevado grau de incapacidade na mobilidade e em outras funções. A EDSS é amplamente utilizada em ensaios clínicos de EM, como forma de critério de inclusão, para caracterizar a amostra estudada [39–41].

2.3.3. Testes Motores e Cognitivos

2.3.3.1 9 Hole Peg Test

O teste dos 9 orifícios (9-HPT, do inglês *Nine Hole Peg Test*) é um teste quantitativo breve, considerado pela *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), o teste padrão para avaliar a função motora dos membros superiores na prática clínica do tratamento da EM. Esta

padronização deve-se ao facto da função e mobilidade manual ser um dos principais sintomas que os doentes com EM apresentam [42; 43].

O 9-HPT consiste no paciente, sentado numa mesa, pegar em nove pinos, um de cada vez, e colocá-los em nove orifícios, no menor tempo possível. Após os nove pinos estarem colocados, estes devem ser removidos dos orifícios, novamente com rapidez, tal como se pode observar na figura 3. O tempo total, medido em segundos, é o tempo em que o paciente demora a pegar, colocar e remover os nove pinos. É recomendada a realização de dois ensaios clínicos para cada mão, dominante e não dominante. A pontuação para o 9-HPT é a média dos dois ensaios para cada mão [42; 43].

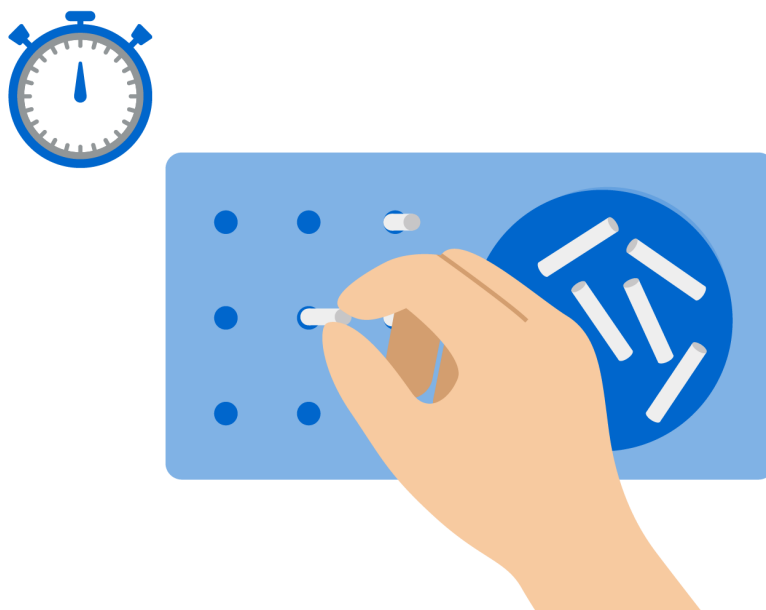


Figura 3: Exemplo do 9-HPT [44].

2.3.3.2 Bateria do *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*

Segundo *Sousa, C. et al.* [45], a disfunção cognitiva afeta cerca de 40 a 70% dos doentes com EM, tendo um elevado impacto negativo na qualidade de vida destes doentes e suas famílias. Assim, é importante haver testes para avaliar a memória, a eficiência e velocidade do processamento de informação, o processamento visual e a função executiva, como é o caso da bateria do BICAMS [45–47].

A bateria do BICAMS integra testes cognitivos, com uma duração de 15 minutos cada, para avaliar a velocidade e memória do processamento mental, como o SDMT, CVLT-II ou *Brief Visuospatial Memory Test (BVMTR)* [45–47].

Na presente dissertação, apenas serão apresentados os dois primeiros testes mencionados, o SDMT e o CVLT-II, uma vez que foram estes os testes realizados nos pacientes do

estudo, pois o HEM não tinha disponível o BVMTR.

≥	±	«	Π	Ж	Ψ	Δ	ο	↑
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Ψ	±	Π	Ψ	±	ο	≥	Δ	↑	Ж	±	«	±	≥	Δ
6	2	4												
Ж	Δ	↑	ο	Π	«	Δ	↑	Ж	±	«	«	«	Ж	Ψ
ο	±	«	Π	Ж	Ψ	≥	ο	±	≥	±	«	«	Ψ	ο
≥	Π	«	Ψ	Ж	±	Δ	ο	↑	ο	±	«	Π	Ж	«
±	±	«	Π	Ж	Ψ	ο	±	ο	≥	±	«	Π	ο	Ψ
«	Π	«	Δ	«	Π	Δ	ο	↑	Δ	«	«	Δ	Ж	Ψ
≥	±	«	±	Ж	«	±	ο	«	≥	±	±	Π	Δ	Ψ

Figura 4: Exemplo do SDMT [47].

O SDMT consiste em testar a atenção, concentração e velocidade do processamento de informações, onde os pacientes têm de recorrer às regiões corticais do encéfalo e a regiões do cerebelo [9; 45–47]. Numa primeira fase visual, o paciente deve examinar um documento onde estão representados uma série de nove símbolos geométricos, onde cada um está associado a um único número de 1 a 9. De seguida, o paciente tem 90 segundos para colocar na folha de resposta, o número associado a cada símbolo, o mais rapidamente possível, tal como apresentado na figura 4. No final, o examinador deve registar o número de respostas corretas, que corresponde à pontuação do SDMT (valor bruto) [45–47]. Segundo *Langdon, DW. et al.* [46], o teste SDMT tem uma alta sensibilidade e especificidade na avaliação do comprometimento cognitivo em EM.

De forma a calcular o índice T (do inglês, *t-score*) do SDMT, é necessária a conversão da pontuação do SDMT numa escala, consoante a tabela 1. Assim, calcula-se o índice T do SDMT através da seguinte fórmula: [45]

$$\text{SDMT } t\text{-score} = 10.511 + (0.007 \text{ idade}^2) + (-0.966 \text{ anos de escolaridade}) + (4.138 \text{ escala}) \quad (1)$$

Tabela 1: Conversão das pontuações dos testes SDMT e CVLT-II em escalas [45].

Escola	Pontuação SDMT	Pontuação CVLT-II
1	-	0-21
2	0-20	22-27
3	21-24	28-33
4	25-27	34-37
5	28-33	38-41
6	34-37	42-44
7	38-40	45
8	41-45	46-49
9	46-49	50-53
10	50-53	54-57
11	54-57	58-60
12	58-61	61-64
13	62-65	65-68
14	66-69	69-72
15	70-73	73-76
16	74-76	77-79
17	77-78	-

Segundo *Sousa, C. et al.* [45], através do resultado do índice T do SDMT, obtém-se o valor de imparidade do SDMT, que resulta do valor do 5º percentil. Quando os pacientes obtêm um índice T do SDMT inferior ou igual ao 5º percentil, apresentam alterações cognitivas. Caso o índice T seja superior, os pacientes não apresentam alterações cognitivas. Pode-se observar os valores do 5º percentil na tabela 2.

Tabela 2: Valor do 5º percentil para verificação do comprometimento cognitivo no SDMT e CVLT-II [45].

Teste	Valor do 5º Percentil
SDMT	38
CVLT-II	41

O CVLT-II é um teste de aprendizagem auditiva e verbal para avaliar a memória, que começa com o examinador a ler uma lista de 16 palavras relacionadas com quatro categorias, das quais o participante deve escutar com atenção e relatar o maior número possível de palavras que se lembra, por qualquer ordem. Este processo deve ser repetido por cinco ensaios (Figura 5). No final dos 5 ensaios, serão contabilizadas a quantidade de palavras que o participante se conseguiu lembrar. É importante referir que a lista das palavras e as instruções

do teste são traduzidas para a língua do país onde é realizado o teste, neste presente trabalho foram traduzidas para português [45–47].

	<u>Trial 1</u> <u>Recall</u>	<u>Trial 2</u> <u>Recall</u>	<u>Trial 3</u> <u>Recall</u>	<u>Trial 4</u> <u>Recall</u>	<u>Trial 5</u> <u>Recall</u>
football					
notebook					
island					
billiards					
paper					
river					
tennis					
cake					
folder					
boxing					
mountain					
pie					
candy					
envelope					
valley					
ice cream					
	___/16	___/16	___/16	___/16	___/16
Total Learning	___/80]				

Figura 5: Exemplo do CVLT-II [47].

Tal como no SDMT, também no CVLT-II é possível calcular-se o índice T, recorrendo à escala presente na tabela 1, e através da seguinte fórmula: [45]

$$\text{CVLT-II } T\text{-score} = 3.195 + (0.006 \text{ idade}^2) + (3.761 \text{ escala}) \quad (2)$$

Para a obtenção do valor de imparidade do CVLT-II, recorre-se à tabela 2, onde está presente o valor do 5º percentil, e onde se verifica se o índice T do CVLT-II é inferior, igual ou superior a esse valor. Tal como no SDMT, também no CVLT-II, se os pacientes obtiverem um índice T do CVLT-II inferior ou igual ao 5º percentil, apresentam alterações cognitivas. Caso o índice T seja superior, os pacientes não apresentam alterações cognitivas [45].

2.4. Ressonância Magnética

2.4.1. Princípios físicos

A RM é uma técnica e modalidade imagiológica de diagnóstico, que produz imagens a 2 Dimensões (2D) e a 3 Dimensões (3D) com alta resolução e com excelente contraste nos tecidos moles, sem recorrer à radiação ionizante, pois utiliza ondas de Radiofrequência (RF) [48–51]. Esta técnica utiliza átomos com número de prótons ímpar, como ^1H , ^{13}C , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P , que lhe confere uma propriedade denominada de rotação nuclear (*spin*). Assim, estes átomos apresentam um momento magnético diferente de zero aquando rotação, sendo capazes de se alinhar a um campo magnético externo. Sendo o hidrogénio, o elemento mais abundante no corpo humano, tanto na forma de água como de gordura, este torna-se o átomo mais utilizado na RM [48; 49].

Não havendo um campo magnético externo, os momentos magnéticos dos núcleos de hidrogénio, apresentam uma orientação aleatória, e assim um momento magnético total nulo (Figura 6). No entanto, quando estes núcleos são sujeitos a um campo magnético externo forte, designado por B_0 , apresentam um movimento de precessão em torno de um eixo com a direção do campo B_0 e uma frequência, designada como frequência de *Larmor* (f_0 ou ω_0): [48–51]

$$f_0 = \gamma + B_0 \quad (3)$$

Esta frequência é medida em megahertz (MHz) e calculada através da constante giro-magnética (γ) característica de cada núcleo em megahertz/tesla (MHz/T), multiplicada pela amplitude do campo magnético externo (B_0) em tesla (T).

Perante o campo B_0 , os momentos magnéticos dos núcleos de hidrogénio assumem uma disposição paralela (no mesmo sentido) ou anti-paralela (no sentido oposto), à direção do campo magnético externo. Contudo, é mais frequente que os momentos magnéticos se alinhem na orientação paralela a B_0 , originando um vetor de magnetização longitudinal (M_z) (Figura 6) [48–51].

Ao ser introduzido um pulso de energia de RF de frequência igual à f_0 , com ângulo de 90° relativamente a B_0 , existe o conhecido fenómeno de ressonância nuclear, onde os núcleos de hidrogénio irão absorver a energia que lhe está a ser transmitida, fazendo com que haja um realinhamento dos momentos magnéticos na direção resultante da combinação do campo B_0 com o campo B_1 produzido pelo pulso de RF, num ângulo conhecido como *flip angle*. Durante o processo de ressonância, o M_z começa a ser rodado para um plano transversal, resultando

numa magnetização transversal designada por M_{xy} , pois o vetor encontra-se no plano xy, e não no plano z [48–51].

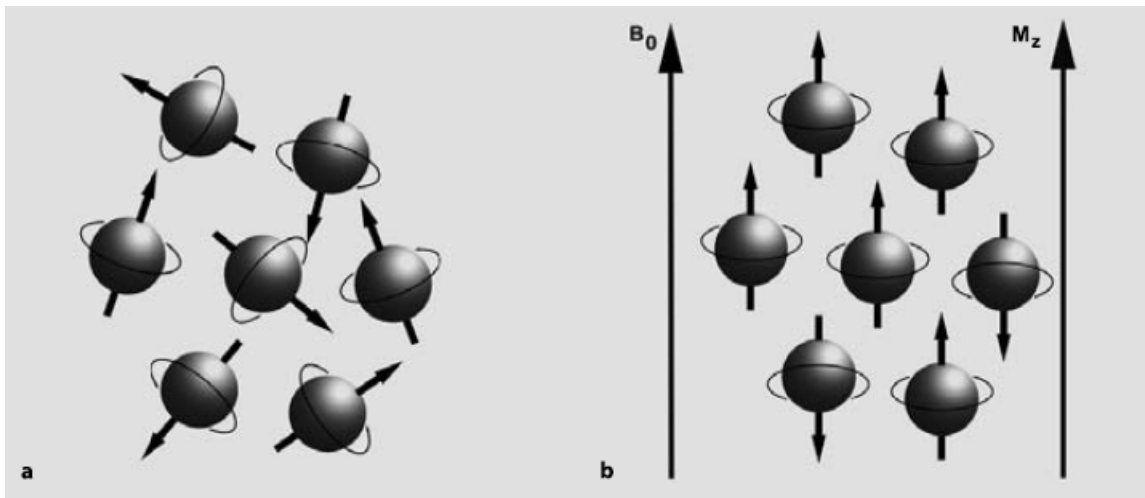


Figura 6: Momentos magnéticos dos núcleos de hidrogênio nas diferentes orientações. a) Sem campo magnético externo, os momentos magnéticos apresentam uma orientação aleatória. b) Na presença de um campo magnético, os momentos magnéticos alinham-se majoritariamente na orientação paralela do campo B_0 , que produz o vetor de magnetização longitudinal (M_z) [50].

2.4.1.1 Relaxação T1 e T2

Quando o pulso de RF é desligado, inicia-se o período de relaxação, onde os núcleos de hidrogênio vão libertar a energia absorvida, e os seus momentos magnéticos voltam a adquirir a orientação do campo B_0 , gerando um sinal de decaimento de indução livre, denominado de *Free Induction Decay* (FID). Esta fase de relaxamento, leva a um processo de recuperação por parte da M_z e a um declínio da M_{xy} . Integra dois processos de relaxação: relaxação longitudinal ou T1, que passa por interações *spin-meio*, e relaxação transversal ou T2, que resulta em interações *spin-spin* [48–51].

Após a dissipação do excesso de energia para o meio envolvente, através de interações *spin-meio*, os núcleos retornam ao seu estado de equilíbrio. O tempo de relaxação T1, medido em milissegundos (ms), corresponde ao tempo que os prótons levam a recuperar 63% da magnetização longitudinal original, isto é, refere-se ao período de tempo que a magnetização do tecido demora para voltar ao estado de equilíbrio na direção longitudinal do campo B_0 , após excitação do pulso de RF. Este depende do tecido analisado, uma vez que cada tecido possui um valor T1 diferente para cada intensidade de campo magnético. Depois de dois, três e cinco períodos T1, a recuperação correspondente é de 86%, 95% e 99%, respetivamente. Esta recuperação ocorre de forma exponencial, tal como se pode verificar na figura 7 [48–51].

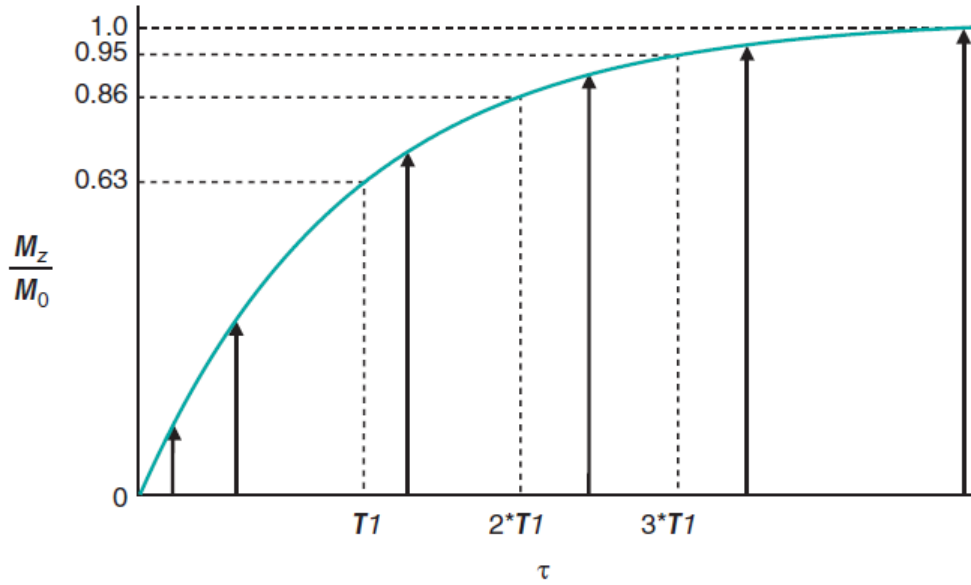


Figura 7: Curva de relaxação T1 [51].

A relaxação T2 resulta na perda completa da magnetização transversal, que através de interações *spin-spin*, provoca uma dispersão de fase no plano xy. O tempo de relaxação T2, também medido em ms, corresponde ao tempo que os prótons demoram a perder 37% da magnetização transversal máxima. Este decaimento ocorre de forma exponencial, uma vez que os momentos magnéticos dos *spins* se vão anulando entre eles. O tempo T2 é específico para cada tecido analisado, sem ser influenciado pela intensidade do campo magnético [48–51]. (Figura 8)

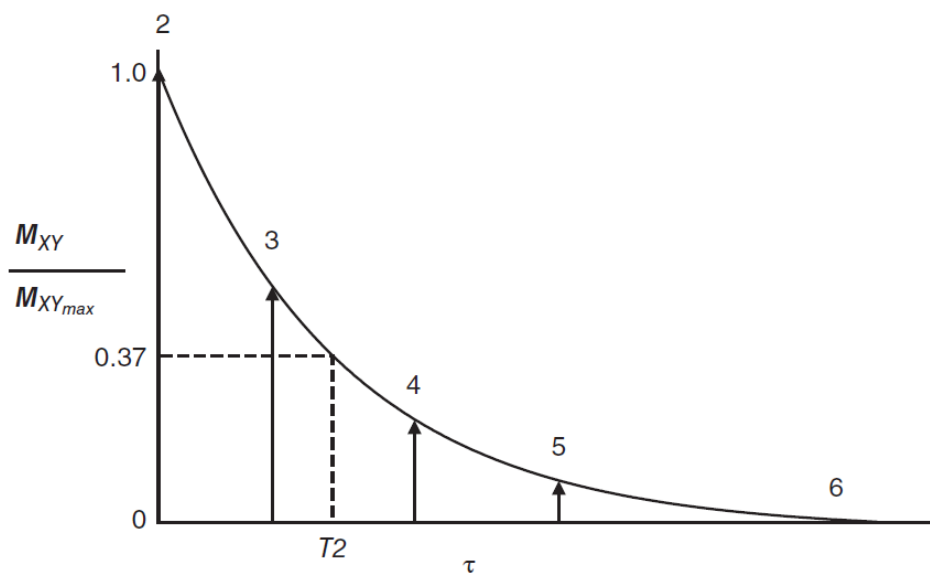


Figura 8: Curva de relaxação T2 [51].

2.4.1.2 Gradientes, Matriz, Razão sinal-ruído e Resolução Espacial

Para que seja possível a obtenção de uma imagem a partir de um sinal de RM, é necessário localizar um sinal no espaço 3D existente dentro do íman. Assim, é necessário adicionar ao campo magnético B_0 , 3 gradientes ao longo das 3 direções espaciais (x, y e z), através de bobinas de gradientes. Estas bobinas irão produzir variações lineares na intensidade do campo magnético e provocar 3 processos: seleção de corte, codificação de frequência e codificação de fase. Ao ser aplicado um gradiente de seleção de corte (G_x , G_y ou G_z) com certa direção (x, y ou z), é possível escolher uma determinada orientação do corte da imagem (sagital, coronal ou axial) através da discriminação de frequências de precessão, uma vez que ao aplicar variações de intensidade no campo, os núcleos de hidrogénio presentes no corpo humano irão apresentar precessões idênticas quando se encontram no mesmo corte. Desse modo, pode-se selecionar qual o plano específico a estudar, através da aplicação de pulsos de RF cuja frequência permite estimular, através de um fenómeno de ressonância, certas regiões particulares. Para além disso, é também possível selecionar qual a posição e espessura do corte, consoante a amplitude do gradiente e a gama de frequências (largura de banda) mais ou menos ampla do pulso de RF [48–51].

Após a seleção do corte de interesse, recorre-se ao gradiente de codificação de frequência e ao gradiente de codificação de fase, que influenciam as frequências e velocidades de precessão dos *spins* dos núcleos de hidrogénio, respetivamente. No final, obtém-se um sinal de RM formado por um conjunto de ondas de RF com diversas amplitudes, frequências e fases. Esta informação espacial da imagem de RM é armazenada numa matriz, que se trata de uma grelha de linhas e colunas a 2D. Cada quadrado da grelha representa um píxel que contém um valor na escala de cinzentos correspondente à intensidade do sinal. Cada píxel de uma imagem de RM fornece informações sobre um elemento de volume tridimensional correspondente, denominado de vóxel, onde cada vóxel representa a atividade de um volume específico num espaço 3D. Assim, a matriz ao passar por um tratamento matemático através da transformada inversa de *Fourier*, permite a obtenção da imagem anatômica final de RM [48–51].

O tamanho do vóxel pode ser calculado através do tamanho da matriz ou da espessura de corte. É importante referir que o tamanho do vóxel tem influência na resolução espacial da imagem e na razão sinal-ruído, visto que, quanto menor for o tamanho do vóxel, maior será a resolução espacial. No entanto, quanto menor for o vóxel, menor será o sinal, e consequentemente, menor será a razão sinal-ruído. Esta razão corresponde ao quociente entre a intensidade de sinal medido numa região de interesse e o desvio padrão da intensidade de sinal na região de ruído (fora da região de interesse, representando ar). Pretende-se que

a razão sinal-ruído seja a maior possível, para que a qualidade da imagem seja também a melhor [48–51].

Relativamente à resolução espacial, esta depende de 3 parâmetros, o campo de visão, denominado pelo termo em inglês *Field of View* (FOV), a área da matriz de codificação de frequência e fase, e espessura de corte. O FOV corresponde à matriz de frequência e fase, onde se visualiza a área anatómica que se pretende representar da imagem. Ao dividir-se o FOV pelas dimensões da matriz, obtém-se a área do píxel, ou área transversal de um vóxel. Com uma matriz constante, quanto menor for o FOV, menor será o tamanho do píxel. O aumento da resolução espacial é conseguido através da diminuição do FOV ou pelo aumento do número de elementos da matriz [48–51].

2.4.1.3 Sequências de pulsos

Na RM, para diferentes tipos de imagens existem diferentes tipos de sequências de pulsos, isto é, conjuntos pré-definidos de aplicação de pulsos de RF e de gradientes, repetidos durante a aquisição das imagens um determinado número de vezes. Estas sequências são adaptadas consoante o tipo de tecidos, de forma a maximizar o contraste entre os tecidos que se pretende estudar. Podem-se distinguir três tipos principais de sequências: [48–51]

- Sequências *Spin-Eco* (SSE): é a sequência convencional mais utilizada na prática clínica, onde se aplica inicialmente um pulso de excitação de 90° , que coloca os *spins* em coerência de fase. Após acabar o pulso de excitação, os *spins* começam a perder coerência e inicia-se o decaimento da magnetização transversal. De seguida, é aplicado um ou mais pulsos de 180° , consoante a ponderação que se pretende, de forma a colocar os *spins* novamente em fase. Após este pulso, é originado um ou mais ecos (sinais), consoante o número de pulsos de 180° aplicados. O Tempo de repetição (TR) é o intervalo de tempo entre dois pulsos de excitação (90°) sucessivos. Este tempo condiciona a relaxação longitudinal ou T1 dos tecidos, uma vez que quanto maior for o TR, maior será a recuperação da magnetização longitudinal, e conseqüentemente, menor a diferenciação dos tecidos relativamente ao tempo T1. Por outro lado, o Tempo de eco (TE) é o intervalo de tempo entre o pulso de excitação (90°) e a receção do eco (sinal produzido pela magnetização transversal). Através do TR e TE adequados, as sequências de pulso podem ser ponderadas em T1 ou T2, de forma a produzir contraste. Com TR e TE mais curtos há produção da imagem ponderada em T1, enquanto que com TR e TE mais longos há produção da imagem ponderada em T2. Esta sequência apresenta um tempo de aquisição mais longo que a sequência Eco de Gradiente [48–51]. (Figura 9)

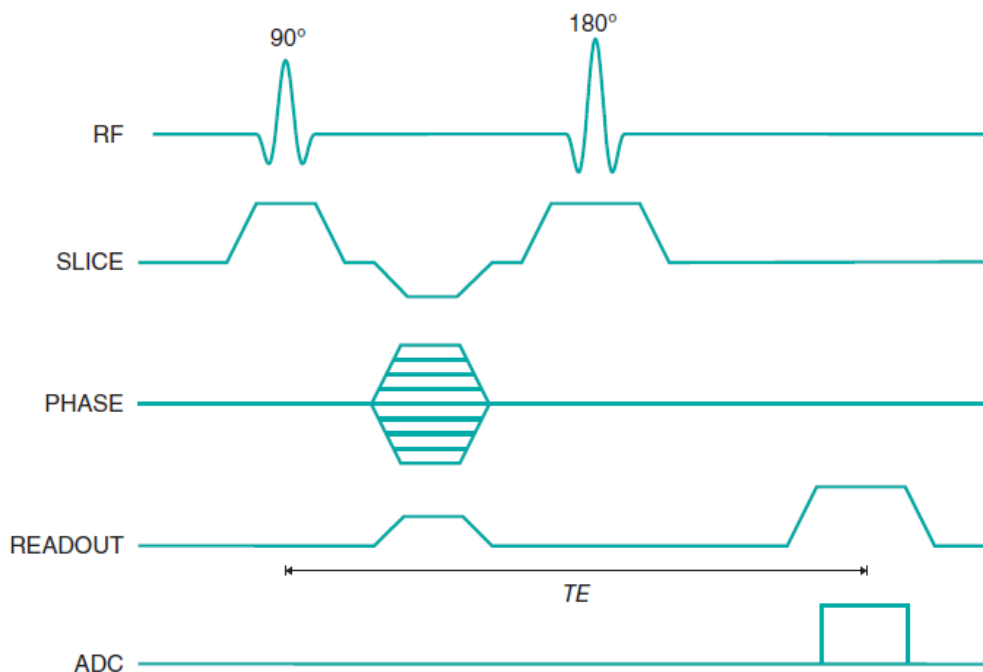


Figura 9: Diagrama da sequência *Spin-Eco* ao longo do tempo. Estão representados os pulsos de RF aplicados, a seleção do corte, a fase, e os dois ecos (*Readout*) originados. É também possível verificar o tempo de eco medido desde o meio do pulso de excitação até ao centro do respectivo eco [51].

- Sequências Eco de Gradiente (SEG): não utiliza pulso de 180° para reorientação dos *spins*. Assim, é aplicado um pulso de RF de ângulo α , seguido de um gradiente de inversão que origina um desfaseamento (perda de coerência de fase) dos *spins* no plano transversal. Para que os *spins* voltem à coerência de fase e haja produção de eco, denominado de eco de gradiente, é aplicado outro gradiente de inversão, com a mesma duração e magnitude que o primeiro, mas com polaridade oposta [48–51]. (Figura 10) Esta sequência apresenta um tempo de aquisição rápido, uma vez que apresentam um TE curto, devido à utilização de *flip angle* inferiores a 90° , que permitem um menor tempo de recuperação da magnetização longitudinal, e consequentemente, TR mais curtos. No entanto, ao não ser utilizado um pulso de 180° para colocar os *spins* em fase, a qualidade de imagem é afetada, apresentando menor amplitude de sinal e um maior número de artefactos (perda de sinal dos tecidos) relacionados com a falta de homogeneidade do campo magnético B_0 . Para que haja um contraste na imagem favorável semelhante às SSE, é necessário adaptar o *flip angle*, o TE e o TR [48–51].
- Sequências de Inversão de Recuperação (SIR): é uma variação da SSE, onde é aplicado um pulso de 180° , de forma a inverter a magnetização longitudinal, antes do pulso

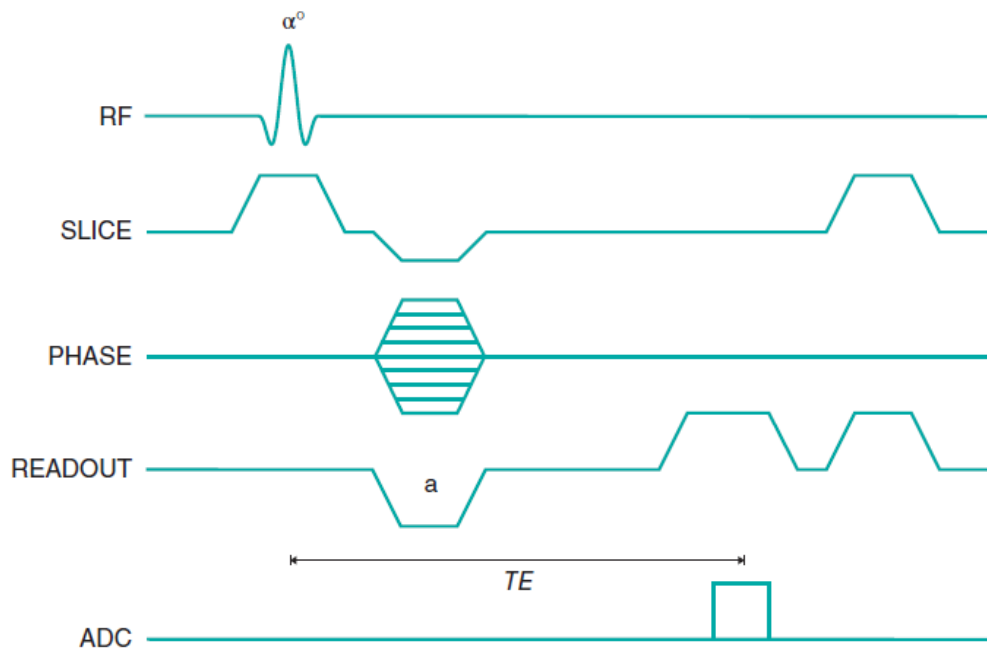


Figura 10: Diagrama da sequência Eco de Gradiente ao longo do tempo. Está representado o pulso de RF aplicado, a seleção do corte, a fase, e os ecos (*Readout*) originados. É também possível verificar o tempo de eco medido desde o meio do pulso de excitação até ao centro do respectivo eco [51].

de excitação de RF de 90° . O intervalo de tempo que ocorre entre o instante do pulso inicial e o pulso de 90° corresponde ao Tempo de inversão (TI) [48–51]. (Figura 11) Com esta sequência, a recuperação da magnetização longitudinal inicia-se logo quando o pulso de 180° é aplicado, o que permite que num determinado instante a magnetização total se anule. Assim, a escolha de um TI para que o vetor de magnetização de um certo tecido seja nulo é importante, pois permite determinar o intervalo de tempo da relaxação, sendo possível a supressão do sinal de alguns tecidos, principalmente a gordura e o LCR. As modalidades mais utilizadas das SIR são:

- *Short TI Inversion Recovery* (STIR): técnica que utiliza um TI curto (aproximadamente 200 a 250 ms para aquisições de 1,5 T) para supressão da gordura, que apresenta tempos de relaxação pequenos. Esta técnica não é adequada quando administrados produtos de contraste, uma vez que pode levar à supressão do sinal da lesão, devido ao TI curto [48–51].
- FLAIR: técnica que usa TI longo (aproximadamente de 3000 ms para aquisições a 1,5 T) para supressão de fluídos que apresentam tempos de relaxação maiores, como o LCR, permitindo a visualização da inflamação na SB e SC [48–51]. É muito utilizada na área da neuroradiologia como sequência de rotina na avaliação da EM, pois permite a deteção de pequenas lesões desmielinizantes periventriculares e

corticais/justacorticais [52].

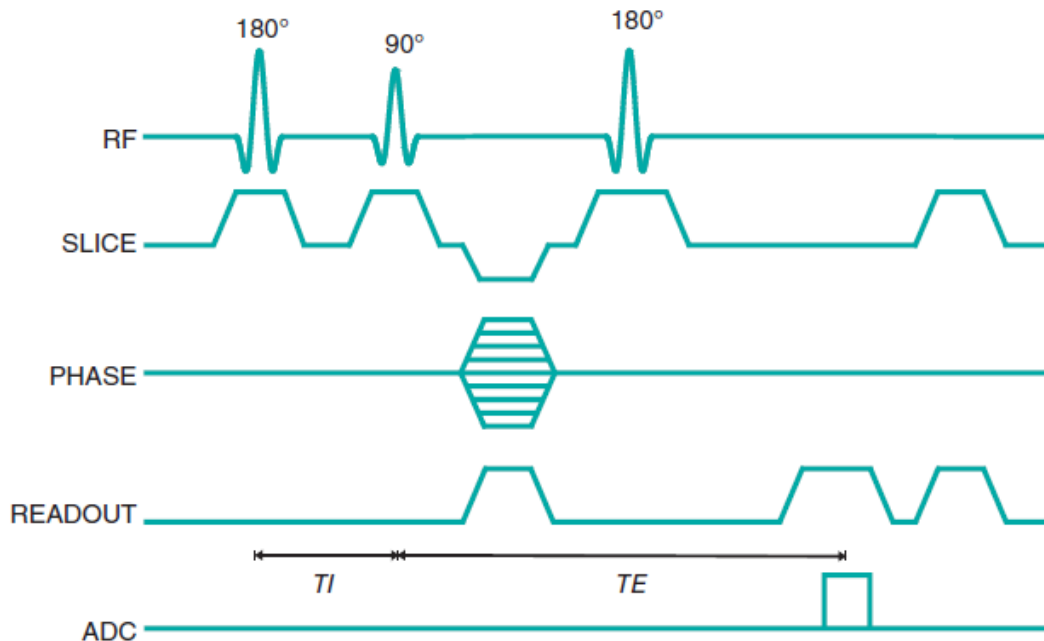


Figura 11: Diagrama da sequência de Inversão de Recuperação ao longo do tempo. Estão representados: o tempo de inversão, medido a partir do centro do pulso de inversão inicial até ao centro do pulso de excitação, e o tempo de eco, medido desde o centro do pulso de excitação até ao centro de eco [51].

2.4.1.4 Formação da imagem e Constituintes

Para a formação de imagem por RM, são necessárias as seguintes etapas sequenciais, tal como representado na figura 12 [48–51].

- Aplicação do campo magnético estático B_0 , produzido por um íman;
- Seleção do corte, codificação de frequência e codificação de fase pelos gradientes, através das bobinas de gradiente;
- Sistema de emissão/receção dos pulsos de RF, através das bobinas emisoras e recetoras de RF;
- Conversão do sinal em imagem, para aquisição e processamento, através de um sistema de computador, *hardware* e *software*.

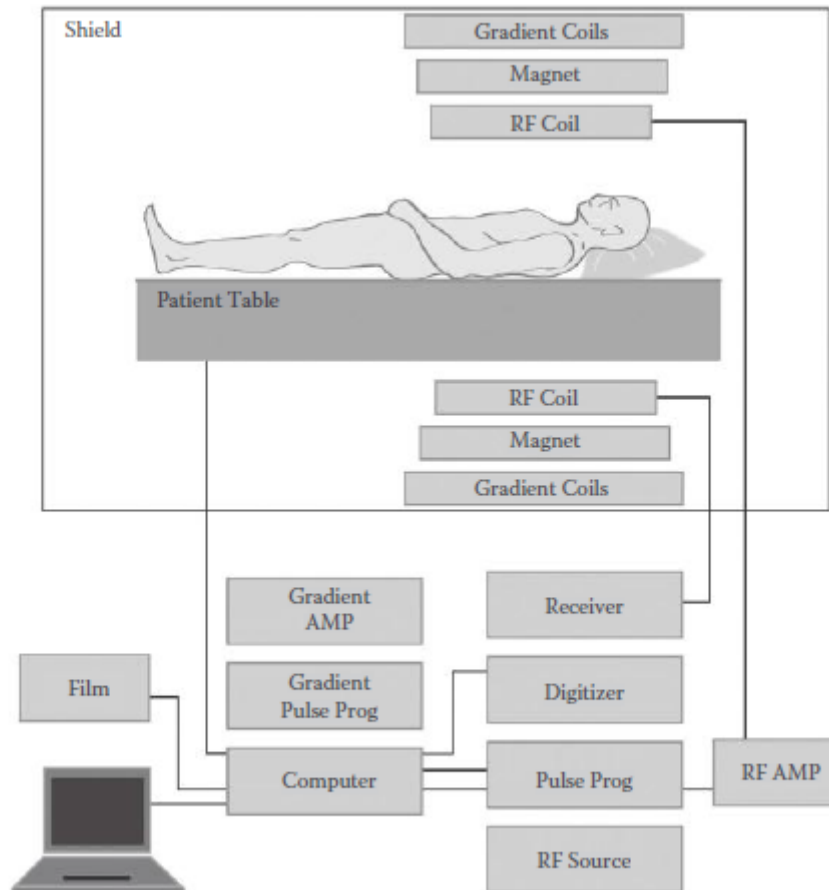


Figura 12: Esquema representativo dos constituintes de uma RM [48].

O ímã é o componente básico da RM, que origina um campo magnético que deverá ser estático, homogêneo e uniforme. A intensidade do campo magnético produzido por este é medido em T, e varia entre 0,1 e 3 T na imagem médica de RM, sendo os ímãs de 1,5 T os mais utilizados recentemente na área de diagnóstico médico. Podem ser caracterizados pelo metal usado na sua composição, como ímãs resistivos, permanentes ou supercondutores. Ímãs resistivos são ímãs eletromagnéticos convencionais que dependem de uma fonte de alimentação alta e constante para criar um campo magnético. Apresentam um campo magnético de intensidade máxima de cerca de 0,3 T. Por outro lado, os ímãs permanentes consistem em substâncias ferromagnéticas que criam o campo magnético, sem uma fonte de alimentação externa. Podem gerar um campo magnético de intensidade máxima de 0,5 T. Por fim, os ímãs supercondutores, os mais comuns, consistem numa bobina feita de liga de nióbio e titânio, que lhes confere a propriedade de supercondutividade. Esta liga ao ser imersa em hélio líquido, permite que a resistência ao fluxo de corrente elétrica seja eliminada. Os sistemas de imagens com estes ímãs operam com um campo magnético de intensidade de 0,5 T, 1,0 T ou 1,5 T [48–51].

As bobinas de gradiente são utilizadas para a seleção de corte e codificação espacial, onde cada amplificador da bobina é necessário para produzir variações ortogonais do campo magnético ao longo do eixo x, y e z. São caracterizadas pela intensidade (amplitude) máxima que alcançam. Maioritariamente, os equipamentos de RM apresentam gradientes da ordem dos 15 a 20 mT/m de intensidade máxima, no entanto para certas aplicações de imagem podem ser necessários gradientes com melhor desempenho com uma intensidade máxima entre os 20 e os 40 mT/m [48–51].

O sistema de RF é responsável por gerar, transmitir e receber os pulsos de RF. O transmissor de RF contém um sintetizador de frequência, conjunto digital (envelope) das frequências de RF, um amplificador e uma bobina/antena transmissora. O sintetizador produz a frequência principal do pulso de RF e fornece uma referência de fase do pulso, indispensável para as sequências de pulsos que variam de fase após o pulso de excitação, de forma a reduzir os artefactos. O conjunto de frequências de RF contém a largura de banda das frequências, que permite modular a frequência do pulso desejada. O amplificador de potência de RF é utilizado para produzir energia suficiente a partir do sinal do sintetizador para excitar os prótons. Esta amplificação é realizada de forma não linear em amplitude e fase, causando distorções na forma da onda, necessitando à posteriori de correção desta não linearidade [48–51].

Por fim, a bobina transmissora é utilizada para a transmissão dos pulsos de RF, gerando um campo magnético rotacional B_1 eficaz e perpendicular ao campo magnético B_0 . Esta bobina pode ser de polarização linear, onde uma única bobina permite que o pulso de RF seja transmitido como uma onda plana, ou de polarização circular, onde estão presentes duas bobinas rodadas entre si por um ângulo de 90° , que permitem a transmissão do sinal por mais do que um canal. Este sistema para além da bobina transmissora, pode apresentar uma bobina recetora dos pulsos de RF, que transforma a magnetização num sinal elétrico. No entanto, em alguns sistemas é possível que esteja presente apenas uma bobina que funciona como transmissora e recetora [48–51].

Num equipamento de RM, existem 3 processos que utilizam um sistema informático: controlo e processamento da imagem, e recolha de dados. A imagem adquirida é apresentada no formato de ficheiros *standard* de *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), que consiste no padrão internacional para armazenamento, processamento, transmissão e exibição de informações, de imagens médicas digitais [48].

2.5. Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla

A RM é utilizada frequentemente na avaliação da morfologia do crânio humano, uma vez que produz imagens detalhadas do encéfalo e medula espinhal, revelando a existência de anomalias. Recorrer a técnicas de imagiologia, como a RM, tem sido muito importante na EM, pois para além de ajudar num diagnóstico mais precoce da doença, permite ainda perceber a progressão da mesma e monitorizar a eficácia dos tratamentos, de forma a que o paciente com EM consiga viver com a melhor qualidade de vida possível [7; 11; 14–18]. Assim, a RM é a modalidade imagiológica de eleição no diagnóstico da EM, de forma a complementar a informação clínica [1; 2].

As técnicas convencionais de imagem por RM mais recorrentes para ajudar no diagnóstico da EM, são as sequências ponderadas em T2 e ponderadas em T1 com recurso a agente de contraste de gadolínio (Figura 13) [1; 11; 14; 16; 53]. Para além das imagens ponderadas em T2, pode-se recorrer também a sequências FLAIR, para uma melhor deteção das lesões [11; 15].

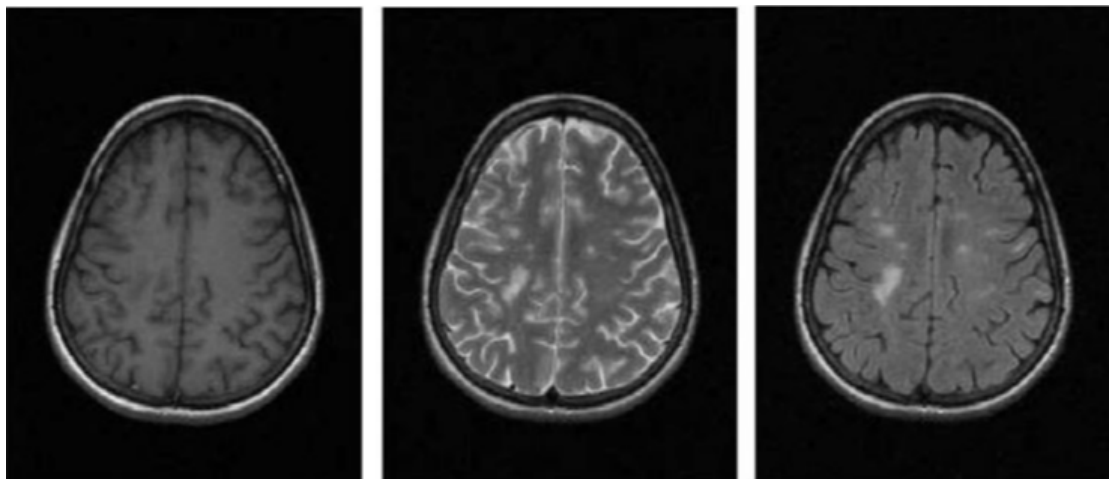


Figura 13: Imagens axiais de RM de pacientes com EM. Na primeira imagem, imagem ponderada em T1, verifica-se que o tecido mais brilhante é a SB, o sinal mais escuro o LCR, e a com sinal intermédio a SC. Na imagem a meio, imagem ponderada em T2, nota-se que o LCR é o tecido mais brilhante e a SB o tecido mais escuro. Já na última imagem, sequência FLAIR, é perceptível a presença de lesões que aparecem mais brilhantes [14].

Adicionar um agente de contraste é indispensável no diagnóstico da EM, pois faz aumentar a intensidade do sinal na presença de inflamação ativa, tal como se pode verificar na figura 14 [2; 53]. Estas sequências são altamente sensíveis na deteção de lesões de EM e podem fornecer uma avaliação quantitativa da atividade inflamatória e o aparecimento de novas lesões [14].

Imagens ponderadas em T1 com gadolínio são muito utilizadas para a deteção da atividade

inflamatória e determinação de atrofia cerebelar, pois permitem obter a forma e dimensão do cerebelo e da fossa posterior [15; 27]. Nesta sequência existe um maior contraste entre os três principais tecidos, SB, SC e LCR, o que leva a que seja a imagem mais indicada para identificação destes tecidos por métodos de segmentação [7; 14; 15]. Nas imagens ponderadas em T1, as lesões hipointensas são chamadas de buracos negros, refletindo perda neuronal, pois as lesões desmielinizantes apresentam intensidades de sinal semelhantes à SC neste tipo de imagem [27]. Por outro lado, as imagens ponderadas em T2 são muito utilizadas para uma melhor identificação das lesões [7; 11; 14; 15].

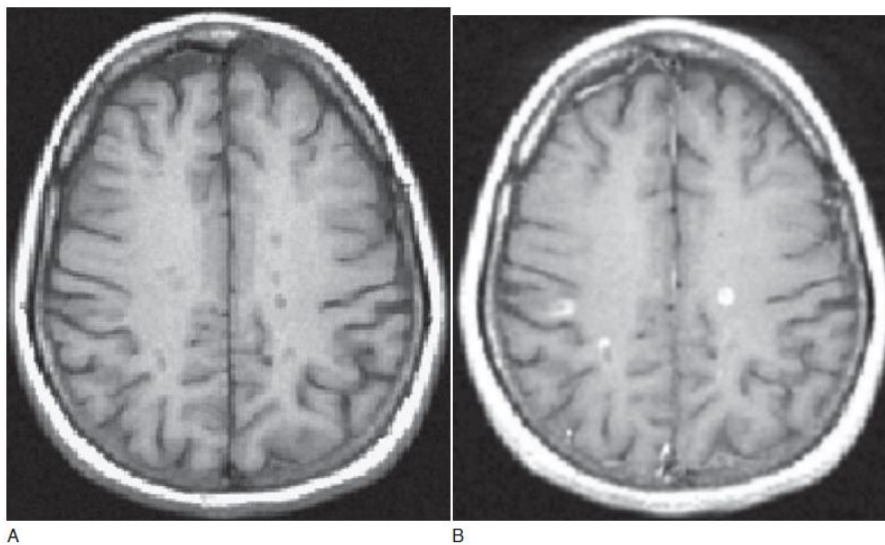


Figura 14: Imagens ponderadas em T1 sem a presença de agente de contraste (A) e com presença de gadolínio (B). Verifica-se na imagem A a presença de lesões (buracos negros) e na imagem B um reforço de sinal de algumas dessas lesões traduzindo atividade inflamatória [1].

Estudos que analisam as sequências ponderadas em T2 e as FLAIR, indicam que as sequências FLAIR permitem uma melhor detecção de lesões na SB e SC, e lesões corticais e infratentoriais, em pacientes com EM, tal como se pode observar na figura 15 [15]. As sequências FLAIR também permitem reduzir os artefactos relacionados com a entrada e saída do LCR, ao utilizarem um pulso de inversão adequado para que o sinal de LCR seja eliminado [15]. No entanto, ao utilizar um pulso de inversão para diminuir o hipersinal do LCR, aparecem artefactos que podem levar à dificuldade na diferenciação de lesões sub-corticais, como lesões no cerebelo [1].

Na atualidade, técnicas cada vez mais avançadas e inovadoras de RM, como a utilização de campos magnéticos altos, permitem uma melhoria na visualização de estruturas infratentoriais, como o cerebelo e tronco cerebral, permitindo a aquisição de imagens de alta resolução, com melhor razão sinal-ruído e contraste-ruído, e assim fornecer informações relativas à inca-

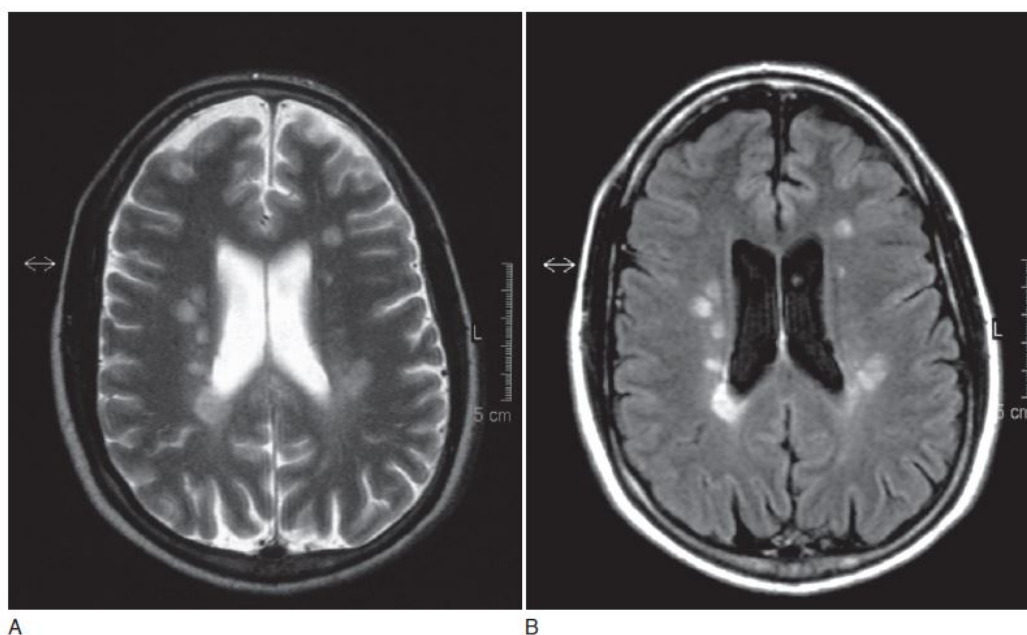


Figura 15: Imagem ponderada em T2 (A) e imagem FLAIR (B). Verifica-se que as lesões são mais perceptivas na imagem B, onde aparecem mais hiperintensas [1].

pacidade dos pacientes e ao impacto que a doença tem no dia-a-dia dos mesmos [17; 18; 54].

Através de imagens de RM com maior resolução, é possível calcular a volumetria das estruturas cerebrais, apesar de ser desafiador, uma vez que esta é influenciada por diversos fatores, como inflamação, hidratação, entre outros. No entanto, ter informações dos volumes de estruturas de interesse é bastante útil para se compreender a doença, e no caso da EM, monitorizar a atrofia e detetar a presença de lesões [10; 11; 18].

2.6. Atrofia Cerebral e Cerebelar na Esclerose Múltipla

Durante anos a EM foi definida como uma doença que afeta apenas a SB cerebral. No entanto, avanços nas técnicas imagiológicas, permitiram verificar que esta doença não afeta só a SB, mas também a SC. Assim, não só se encontra atrofia na SB, mas também na SC, desde os estadios iniciais da doença e com maior expressão no cerebelo e na medula espinhal [6; 10; 15; 19]. Alguns estudos revelam que existe maior atrofia da SC do que atrofia da SB [15; 26].

Nos pacientes com EM, é frequente encontrar-se uma diminuição de volume cerebral de cerca de 0,7 a 1% em média por ano [11]. Quando comparados com indivíduos saudáveis, os pacientes com EM apresentam volumes de SB e SC inferiores, sendo menores ainda em casos de EM progressiva [15; 16].

Relativamente ao cerebelo, este é uma das estruturas do SNC afetadas pela EM, tal como referido no tópico 2.3 [26]. Na EM, a atrofia do cerebelo, consistindo na perda de tecido

cerebelar, reflete o aspecto neurodegenerativo da EM, enquanto que o volume lesional reflete a inflamação da doença [10; 17; 18]. Esta atrofia do cerebelo tem sido associada na EM, à disfunção de funções motoras e cognitivas, devido às suas conexões anatómicas com as regiões corticais, desde os estádios iniciais da doença [9; 10; 15; 21; 24]. Foi estimado que cerca de 30% dos pacientes com EM-SR apresentam pelo menos uma lesão no cerebelo [9]. No entanto, nos últimos anos, pacientes com EM progressiva têm apresentado uma maior desmielinização na SC do cerebelo, do que os pacientes com EM-SR [10].

Esta atrofia no cerebelo, resultante da desmielinização e perda neuroaxonal, contribui para diversos sintomas, tais como tremor, perturbações na marcha, ataxia, disartria, nistagmo e dismetria ocular, e mais recentemente, pode também levar a problemas nas funções cognitivas, relacionados com a atenção e concentração, memória, fluência verbal, funções executivas e velocidade de processamento de informação [6–13].

O tremor é um dos sintomas mais comuns na EM, está presente em cerca de 26 a 58% dos pacientes. Este sintoma é provocado pela atrofia da SB do cerebelo, mais especificamente dos pedúnculos cerebelosos, em especial do pedúnculo superior, do tronco cerebral e do tálamo [7; 55]. Outro sintoma também muito comum na EM, principalmente nos pacientes que apresentam EM progressiva, é a ataxia ou falta de coordenação dos movimentos que, segundo a literatura, está relacionada com lesões no lobo anterior do cerebelo [6; 7]. Já a disartria, perda da capacidade de articular as palavras de forma normal, é um sintoma menos comum na EM que a ataxia, no entanto, muito frequente em pacientes com EM-SP [6]. O nistagmo e a dismetria ocular estão relacionados com lesões que envolvem a vérmis e o núcleo fastigial do cerebelo [7].

Diversos estudos estão a ser realizados acerca da atrofia do cerebelo na EM, onde é realizada a correlação dos volumes do cerebelo, nomeadamente o volume da SB e SC e dos lóbulos, com testes cognitivos e motores, como o SDMT e o 9-HPT, respetivamente. Estes estudos evidenciam uma relação entre a perda no volume do cerebelo e a disfunção cognitiva e motora dos pacientes, principalmente no volume da SC do cerebelo [6; 7; 9; 11; 15–17; 19–22]. O estudo de *Anderson, VM. et al* [56] confirma esta relação, pois verificaram que houve uma maior perda no volume da SC do cerebelo nos pacientes que apresentavam piores resultados no teste motor, 9-HPT.

Como foi referido acima, os volumes dos lóbulos do cerebelo também têm sido correlacionados com a presença de disfunção cognitiva e motora nos pacientes com EM, através da sua correlação com a *performance* nos testes SDMT e 9-HPT, e também pela classificação da EDSS. Apesar da EDSS não ser uma medida de avaliação da *performance* motora, este

valor é fortemente relacionado com problemas na marcha e nos membros superiores, e com falhas na avaliação da função cognitiva. Nestes estudos dos volumes do cerebelo, apenas são significantes os SF do tronco cerebral, do cerebelo e piramidal [9]. Deste modo, são muitos os estudos que comprovam que o lobo posterior (lóbulos VI-X) do cerebelo está relacionado com as funções cognitivas, enquanto que o lobo anterior (lóbulos I-V) do cerebelo está relacionado com as funções motoras [6; 9; 12; 15; 16; 21; 23; 24]. Logo, os pacientes com volumes inferiores do lobo posterior do cerebelo, apresentam piores resultados nos testes cognitivos, como o SDMT. Por outro lado, os pacientes com volumes inferiores do lobo anterior do cerebelo, apresentam pior *performance* motora no teste 9-HPT e valores mais elevados na EDSS [6; 9; 15; 16; 21; 23; 24].

De acordo com estudos realizados por *Cocozza, S. et al.* [23], os lóbulos VI e VII foram os que apresentaram menores volumes nos pacientes que apresentavam disfunção nas funções cognitivas. Verificaram nesses estudos que os lóbulos VI, Crus I e Crus II estavam envolvidos em diversas funções cognitivas, como tarefas de memória, funções executivas, processamento de emoções e na velocidade de processamento de informação, e que o lóbulo VIIIb estava envolvido nas funções cognitivas que requeriam atenção e cognição social [21; 23; 24].

Desta forma, a existência de estudos que relacionam a atrofia do cerebelo e os problemas cognitivos e motores nos pacientes com EM é fundamental, pois não só ajudam na monitorização da progressão da doença, como também na escolha de uma intervenção terapêutica específica, de forma a prevenir-se o declínio nas funções cognitivas e motoras e reduzir assim o impacto da doença na qualidade de vida do paciente [13].

2.7. Métodos de segmentação e quantificação em imagens de Ressonância Magnética

Atualmente, os avanços tecnológicos nas imagens cerebrais têm permitido explorar a anatomia encefálica e a progressão de várias doenças, usando métodos de segmentação e quantificação para estudar as alterações morfométricas nos volumes das estruturas corticais e subcorticais. Assim, analisar imagens cerebrais quantitativamente, com base em imagens de RM, permite ajudar no diagnóstico e *follow-up* de muitas doenças [16; 57; 58].

Durante vários anos, a técnica de segmentação manual foi o método de eleição para segmentação e quantificação volumétrica de estruturas cerebrais. Um dos métodos que permite segmentação manual de estruturas nos 3 planos ortogonais é o *ITK-SNAP*. Primeiramente, os volumes são segmentados de acordo com os protocolos anatómicos escolhidos, e de seguida são classificados e medidos através do número de vóxeis presentes na

segmentação, de forma a se saber qual a estrutura anatômica. Apesar de ser muito utilizado para segmentação manual, o *ITK-SNAP* é também um método semi-automático que usa algoritmos de contorno ativo [25; 57; 58]. No entanto, utilizar segmentação manual não é muito viável na prática clínica, pois consome muito tempo para realizar a segmentação e necessita de indivíduos experientes em anatomia do crânio humano, para que sejam evitados erros intra e inter-observador. Assim, de forma a contornar os problemas da segmentação manual, têm sido desenvolvidos métodos de segmentação e quantificação semi-automáticos e automáticos, para que o processo de quantificação de volumes cerebrais seja mais eficiente, robusto e confiável [15; 57–59].

Diversos estudos estão a ser realizados em pacientes com EM, utilizando estes novos métodos de segmentação e quantificação, para obtenção dos volumes das estruturas corticais e subcorticais, e assim, quantificar a atrofia regional [14; 15; 26; 27]. Muitos destes estudos estão a focar-se na segmentação e quantificação do volume regional e lobular do cerebelo, de modo a se perceber qual a sua relação com a *performance* cognitiva e motora, de forma a haver uma melhor compreensão da progressão de várias doenças, facilitando na decisão terapêutica das mesmas [15; 26]. No entanto, o cerebelo apresenta uma localização e anatomia peculiar, onde as estruturas envolventes, como os pedúnculos cerebelosos, o tronco cerebral e os seios venosos, apresentam uma intensidade semelhante à sua, o que pode provocar erros nos vários métodos de segmentação, tornando a função destes métodos mais complicada [9; 25].

Os métodos mais comuns de segmentação e quantificação utilizados nos volumes cerebrais e cerebelares são o *FreeSurfer*, o *FSL-FIRST*, o *FSL-SIENAX*, o *ECCT*, que é bastante eficaz em casos de atrofia do cerebelo, o *Statistical Parametric Mapping* (SPM) e o *volBrain* [15; 18; 25; 26; 57; 60]. Por outro lado, para segmentação e quantificação dos volumes dos lóbulos do cerebelo, os mais utilizados são o *Spatially Unbiased Atlas Template of the Cerebellum and Brainstem* (SUIT), extensão do SPM, *Multiple Automatically Generated Templates* (MAGeT), *Rapid Automatic Segmentation of the Human Cerebellum and its Lobules* (RASCAL), e mais recentemente, o CERES [15; 54; 59].

O estudo de *Manjón, J. et al.* [57] analisou três dos mais comuns métodos de segmentação e quantificação do volume cerebral e do cerebelo, o *FreeSurfer*, o *FSL-FIRST* e o *volBrain*, em relação ao coeficiente de *Dice*, utilizado como métrica de validação estatística para avaliação da *performance* do desempenho do método, quanto à sua reprodutibilidade nas segmentações e quanto à sua precisão na sobreposição espacial da segmentação gerada com a segmentação automática das imagens de RM. Neste estudo foi verificado que o *volBrain* era o método com

melhor coeficiente de *Dice*, que o *FreeSurfer* apresentava falhas na segmentação dos limites das diferentes estruturas anatómicas, e que o *FSL-FIRST* sobrestimava a segmentação dos volumes estruturais. Quanto à rapidez no processamento, verificaram que o *FSL-FIRST* era o mais rápido, cerca de 10 minutos, seguido pelo *volBrain* que demora cerca de 12 minutos. No entanto, apesar de mais rápido, o *FSL-FIRST* não realiza a segmentação de todas as estruturas subcorticais, como os ventrículos laterais, enquanto que os outros dois métodos realizam essa segmentação. Assim, concluíram que o *volBrain* era o método mais eficiente, robusto e rápido, na segmentação de estruturas subcorticais, quando comparado com os outros dois métodos [57].

Por outro lado, no estudo de *Guo, C. et al.* [18] foram analisados o *FreeSurfer*, o *FSL-SIENAX* e o SPM, em relação ao processamento e segmentação de volumes cerebrais e do cerebelo, de forma automática. Verificaram que tanto o *FSL-SIENAX*, como o SPM, apenas forneciam os volumes da SB, SC e LCR, enquanto que o *FreeSurfer* fornecia os volumes de 40 estruturas subcorticais, incluindo o cerebelo. Concluíram, assim, que o *FreeSurfer* apesar de ser o mais demorado no processamento e necessitar de alguns ajustes na segmentação de estruturas pequenas, como o hipocampo, era o que fornecia mais dados relativos à volumetria das estruturas cerebrais e do cerebelo, e era o que apresentava menor variabilidade na segmentação [18].

O *volBrain* e o *FreeSurfer* foram os métodos com melhores resultados na segmentação e quantificação dos volumes cerebrais e do cerebelo, no entanto nenhum destes permite a segmentação dos lóbulos do cerebelo, daí existirem métodos como o SUIT. Este método é uma ferramenta do SPM, que permite obter o volume total do cerebelo, SB e SC, e o parcelamento automático do cerebelo em 10 lóbulos. A sua principal vantagem é o facto de fornecer a volumetria dos lóbulos do cerebelo, com preservação dos detalhes anatómicos e evitando erros na segmentação de algumas estruturas, no entanto pode falhar quando o paciente apresenta uma atrofia do cerebelo grave, pois apenas utiliza um *atlas* como referência [15]. Para ultrapassar esta desvantagem, têm sido criados diversos métodos automáticos que recorrem a múltiplos *atlas*, como é o caso do MAGeT e do CERES [54; 59].

No estudo de *Romero, JE. et al.* [59] foram analisados quatro métodos de segmentação lobular do cerebelo, o SUIT, o MAGeT, o RASCAL, e o CERES, relativamente aos seus coeficientes de *Dice*. Observaram que o CERES era o método com melhor *performance*, com valores mais altos no coeficiente de *Dice*, em praticamente todas as segmentações dos lóbulos, à exceção do lóbulo VI, onde o MAGeT foi o método com coeficiente maior. Relativamente ao tempo de processamento, o CERES mostrou-se também dos mais rápidos, seguido do

SUIT, e verificou-se que o MAGeT foi o método mais lento. Todavia, o SUIT necessita de um indivíduo experiente e com competências a nível de programação em aplicações computacionais para se conseguirem resultados. Logo, o CERES mostrou-se o método de segmentação dos lóbulos do cerebelo com melhor eficiência, precisão e com um rápido tempo de execução [59].

Recentemente, está a ser desenvolvido um novo algoritmo do método SUIT, o SUITer. No estudo de *El Mendili, MM. et al.*, este novo algoritmo foi comparado com os métodos de segmentação, MAGeT e CERES. Observaram que o SUITer apresentava menor precisão que o MAGeT na segmentação da SC, e menor precisão que o CERES na segmentação dos lóbulos do cerebelo. Apesar de ser um método de processamento rápido, ainda não se mostrou eficaz na segmentação lobular do cerebelo [54]. Assim, o CERES foi o método que apresentou melhores resultados, até ao momento, na segmentação dos lóbulos do cerebelo.

Assim, no presente trabalho, consoante os estudos apresentados por *Manjón, J. et al.* [57], *Guo, C. et al.* [18] e *Romero, JE. et al.* [59], optou-se por recorrer aos métodos de segmentação e quantificação *FreeSurfer* e *volBrain* para segmentação dos volumes cerebrais e do cerebelo, e ao CERES para segmentação dos volumes dos lóbulos do cerebelo.

3. Metodologias

3.1. População e Amostra

O presente projeto é um estudo transversal com uma abordagem prospetiva. A população do estudo são os doentes da consulta de EM realizada no Hospital Egas Moniz (HEM) com seguimento no período compreendido entre Julho de 2018 e Julho de 2019.

Foram definidos como critérios de inclusão, doentes com idade superior a 18 anos, com o diagnóstico de EM-SR, de acordo com os critérios de *McDonald* 2017, que realizaram RM Encefálica, no âmbito do seguimento imagiológico regular, no HEM, num período compreendido entre Julho de 2018 e Julho de 2019, e que tivessem no mínimo 12 meses de seguimento até à data da RM estudada.

Foram excluídos do estudo todos os doentes que apresentavam um compromisso cognitivo avançado com demência diagnosticada, uma classificação da EDSS igual ou superior a 8, os doentes cuja língua materna não era o português e os que não apresentavam RM nas sequências pretendidas ou que apresentavam imagens de RM que não permitiam boa visualização das estruturas. Assim, a amostra do estudo, recolhida de forma consecutiva, corresponde a um total de 44 sujeitos, onde estão cumpridos todos os critérios de inclusão estipulados.

Dos processos clínicos referentes aos pacientes pertencentes à amostra, foram extraídos os dados clínico-demográficos relevantes, como sexo (ou género), idade, número de anos de escolaridade, duração da doença em anos, classificação da EDSS e a presença ou ausência de sinais de disfunção cerebelosa clínica, através do valor de SF do cerebelo na EDSS. Todos estes dados foram recolhidos com o consentimento dos pacientes, através de um documento de consentimento informado assinado pelos próprios, exemplificado no anexo 1. É importante referir que todos os dados recolhidos foram guardados numa base de dados e mantidos confidenciais e anónimos, através de atribuições de códigos para cada paciente.

Após recolha dos dados, a amostra foi submetida aos testes *standard* para avaliação cognitiva, o SDMT e CVLT-II, durante aproximadamente 15 minutos, e ao teste 9-HPT para avaliação da destreza manual, que perfaz um tempo de aproximadamente 20 minutos.

O estudo teve o parecer positivo por parte da Comissão de Ética para a saúde do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, onde o HEM se insere, tendo sido emitido um parecer favorável para a obtenção das imagens utilizadas.

3.2. Unidade e protocolo de aquisição

O estudo teve lugar no Serviço de Neurorradiologia do HEM, onde foram fornecidas as RM. No Serviço de Neurologia do HEM, foram realizados os testes cognitivos e motores nos pacientes da amostra. Procedeu-se ao processamento das imagens e à recolha da volumetria no Instituto Superior de Engenharia de Lisboa (ISEL).

As imagens de RM utilizadas no presente estudo foram adquiridas por um equipamento de aquisição de modelo *Signa HDxt* de 1,5 T, da *GE Healthcare Systems*. O protocolo de aquisição do HEM consiste na realização de RM de controlo no decorrer da doença, e inclui sequências T1 3D com contraste à base de gadolínio e FLAIR *Cube* sem contraste. Assim, inicialmente é realizada a aquisição da imagem FLAIR *Cube*, posteriormente é administrado o contraste, que deve atuar no indivíduo cerca de 10 minutos. Após o tempo de espera, é adquirida a sequência T1 3D.

Os parâmetros imagiológicos das sequências adotadas foram devidamente registados, apresentando-se de seguida na tabela 3:

Tabela 3: Parâmetros imagiológicos das sequências estudadas.

Sequência	TE	TR	TI	Espessura de Corte	Espaçamento do Píxel
T1 3D	3-5 ms	8-11 ms	450 ms	0,8 mm	0,5 x 0,5 mm^2
FLAIR <i>Cube</i>	125-135 ms	6000 ms	1840-1870 ms	1,8 mm	0,5 x 0,5 mm^2

3.3. Ferramentas Utilizadas para processamento das imagens

3.3.1. MATLAB

MATLAB é uma plataforma de *software* matemático com uma vasta biblioteca de ferramentas, utilizada para análise de dados, desenvolvimento de algoritmos e criação de modelos, através de linguagem de programação. Para o desenvolvimento do presente estudo, recorreu-se ao MATLAB versão R2018a, da *MathWorks* [61].

3.3.1.1 SPM

Para processar as imagens cerebrais, recorreu-se à ferramenta do MATLAB, SPM na versão SPM12, disponível em <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>. O SPM baseia-se no modelo

de mapeamento estatístico paramétrico, para testar hipóteses sobre dados de imagiologia funcional em estudos de mapeamento cerebral. Utiliza uma abordagem baseada em vóxel (elemento volumétrico 3D contido na matriz da imagem de RM), para realizar diversos processos de pré-processamento e análise das imagens. De forma a corrigir artefactos de movimento da cabeça entre cortes, as imagens são ajustadas e alinhadas para que os vóxeis de uma imagem correspondam, aproximadamente, ao mesmo vóxel da imagem seguinte. Também para suavizar as imagens e reduzir o ruído das mesmas, o SPM calcula os dados dos vóxeis vizinhos para tornar os dados em cada vóxel semelhante, de forma a tornar a imagem menos ruidosa, com menos artefactos, e conseqüentemente, mais perceptível. Modelos estatísticos são assumidos em cada vóxel, com base no Modelo Linear Geral (MLG), para descrever a variabilidade dos dados, isto é, para saber o valor estatístico de cada vóxel, de forma a saber a sua localização anatômica [62]. As estatísticas resultantes são dispostas sob o formato de imagem ou mapa SPM.

Permite a análise de imagens de Tomografia por Emissão de Positrões (PET), Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT), Magnetoencefalografia (MEG), Eletroencefalograma (EEG) e Imagens de RM funcional (fRM) [63]. No presente estudo, foi selecionada a opção de imagem fRM, para visualização e processamento das imagens de RM.

Como a maioria dos métodos de processamento de RM cerebral requer imagens em formato *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI), utilizou-se a ferramenta “*DICOM Import*” do SPM, para a conversão das imagens T1 e FLAIR em formato DICOM, provenientes do HEM, para formato NIfTI, de forma a serem obtidas imagens volumétricas em 3D [64].

Já com cada imagem T1 e FLAIR no formato NIfTI, aplicou-se a ferramenta de registo espacial “*Coregister(Estimate&Reslice)*”, para registrar as diferentes imagens do mesmo indivíduo, em apenas uma imagem. Esta ferramenta baseia-se num modelo proposto por *Collignon, et al.* [64], onde existe a sobreposição da média dos volumes funcionais sobre um volume anatômico do mesmo indivíduo (imagem de referência), de forma a que duas imagens coincidam espacialmente. Assim, a imagem de referência é mantida estacionária, enquanto que a imagem de origem é alinhada para a coincidência espacial. Para a amostra do estudo, utilizou-se a imagem FLAIR como imagem de referência e a imagem ponderada em T1 como imagem de origem [64]. (Figura 16)

Através do SPM, é também possível realizar-se a segmentação das imagens de RM cerebral em diferentes tipos de tecidos, como SB, SC e LCR, através da ferramenta “*Segment*”. [64] Esta ferramenta não foi utilizada na presente dissertação, uma vez que se recorreu ao *software FreeSurfer* para a segmentação de todos os diferentes tecidos e estruturas do encéfalo,

de forma a que houvesse uniformização e coerência dos dados.

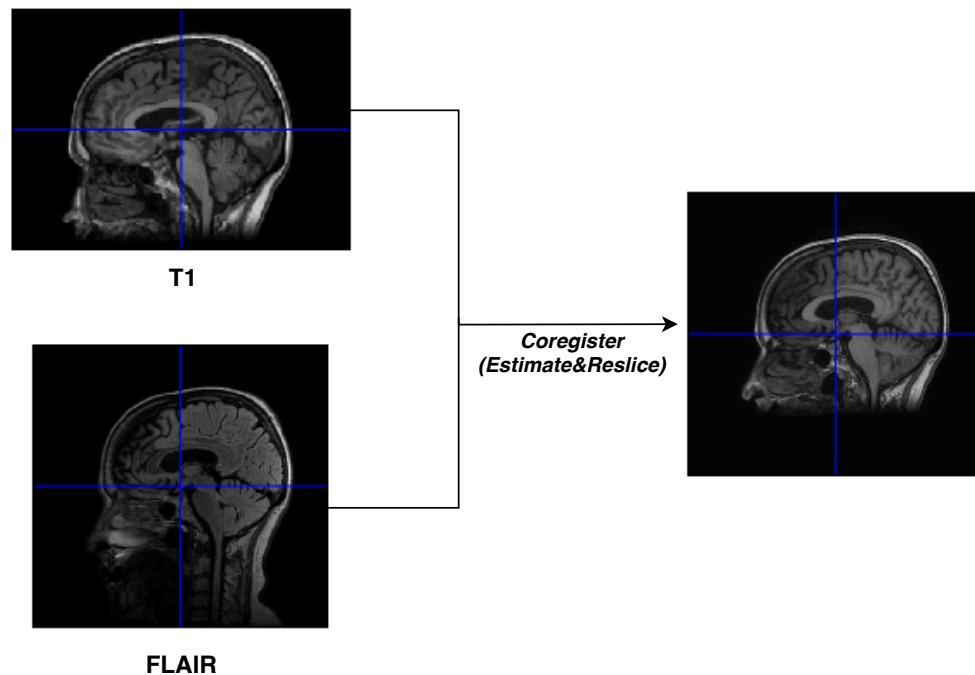


Figura 16: Exemplo do processo de registo espacial das imagens de RM.

3.3.2. *FreeSurfer*

FreeSurfer é uma aplicação “open source”, disponível em <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/DownloadAndInstall>, desenvolvido pelo Centro *Athinoula A.Martinos* de Imagens Biomédicas do Hospital Geral de *Massachusetts*.

É uma ferramenta semi-automática que usa uma abordagem baseada no vóxel de cada imagem anatômica, para reconstrução e mapeamento cerebral funcional. É utilizada para a realização de processamento, análise e visualização estrutural e funcional de imagens de RM do crânio.

O *FreeSurfer* é um método baseado em atlas, que utiliza um atlas probabilístico onde está armazenada a informação das probabilidades estatísticas. Como é o caso do espaço de *Talairach*, que é um atlas 3D do crânio humano, que permite o processamento, correção e ajuste à realidade das imagens adquiridas, características de cada paciente. O processo de classificação das estruturas é baseado no cálculo de probabilidades de entrada (imagem *input*) com a probabilidade dos dados do atlas, onde será atribuída, a cada segmentação, uma classe a cada ponto, que representa a probabilidade média de cada vóxel para cada ponto no espaço [26; 65].

Fornece um fluxo de processamento completo de dados estruturais de RM, que inclui: segmentação volumétrica da SB e SC, reconstrução de modelos de superfície cortical, medição

da espessura cortical, classificação e segmentação volumétrica de estruturas subcorticais, análise estatística das diferenças de morfometria de um grupo, entre outros [26; 65]. Na EM, é muito utilizado para investigar as características da atrofia subcortical e cortical [26].

Para que seja possível o processamento das imagens de RM, de forma a obter a volumetria das regiões anatómicas necessárias para a concretização dos objetivos do presente estudo, o *FreeSurfer* disponibiliza uma ferramenta, o “*recon-all*”, que realiza de forma automática, diversas fases de processamento de segmentação, observadas na tabela 4. Para o uso desta ferramenta é necessária uma imagem anatómica ponderada em T1 com bom contraste entre a SB e SC [25].

Tabela 4: Etapas da ferramenta “*recon-all*”.

<i>recon-all</i>		
- <i>autorecon1</i>	- <i>autorecon2</i>	- <i>autorecon3</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Correção dos artefactos de movimento - Normalização de intensidades - Transformação e registo sobre as coordenadas do espaço <i>Talairach</i> - Remoção do crânio (<i>Skull Strip</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Segmentação Subcortical Automática (Normalização de intensidades, Registo Volumétrico Linear e Não-Linear, Remoção do pescoço, Classificação e segmentação das regiões anatómicas) - Segmentação da Substância Branca - Tesselação - Suavização - Inflação - <i>QSphere</i> - Fixador Topológico Automático 	<ul style="list-style-type: none"> - Mapeamento Topológico e Registo Esférico - Parcelamento Cortical através de atlas

Inicialmente, é realizada a segmentação subcortical, presente na etapa - *autorecon1* e - *autorecon2*, que realiza segmentação do tecido cerebral total, parcelamento subcortical e quantificação de volumes específicos de tecido da região subcortical. Inicia-se pelo pré-processamento das imagens, onde cada volume da imagem de RM é registado no espaço de *Talairach* (coordenadas), do qual as imagens resultantes são normalizadas segundo a intensidade [26]. Na etapa seguinte, ocorre o *skull strip*, onde o crânio, a gordura, a pele e outros tecidos não cerebrais são retirados automaticamente dos dados anatómicos em 3D,

usando um método híbrido e modelos de superfície deformáveis. De seguida, a imagem de saída (*output*) do modelo cerebral (*brain mask*) é classificada usando um atlas probabilístico, onde cada vóxel é normalizado para o volume cerebral. Desta classificação resultam os seguintes volumes: SB e SC cerebral, ventrículo lateral e lateral inferior, SB e SC do cerebelo, tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, III e IV ventrículo, tronco cerebral, hipocampo, amígdala, LCR, núcleo *accumbens*, diencéfalo e plexo coroide [26].

Após realização da segmentação subcortical, realiza-se a segmentação cortical, que inclui as etapas - *autorecon2* e - *autorecon3*, onde ocorre segmentação da SB e depois o processo de tesselação para identificar limites da SB e SC e superfícies pial. Cada superfície cortical após o processo de tesselação é inflacionada para normalizar as diferenças na profundidade. Depois, ocorre o processo de *QSphere*, onde cada superfície é transformada e registada numa representação esférica média, de forma a obter-se mapas de correlação de espessura cortical [26].

Uma vez que o *FreeSurfer* não disponibiliza uma *interface* gráfica, esta ferramenta necessita da utilização da linha de comandos do computador, onde é utilizado o seguinte comando:

```
recon-all -s output -i input -all (4)
```

O parâmetro de entrada (*input*) corresponde à imagem originada no SPM através da ferramenta "*Coregister(Estimate&Reslice)*". O -all corresponde à realização de todas as etapas da ferramenta *recon-all*, que inclui as etapas do -*autorecon1*, -*autorecon2* e -*autorecon3*. (Tabela 4) Caso alguma destas etapas tenha sido realizada incorretamente, ou caso o objetivo do estudo seja a realização de apenas uma das etapas, isto é possível, alterando o -all, por -*autorecon1*, -*autorecon2* ou -*autorecon3*, consoante as etapas que se pretendem realizar.

É importante referir que o *FreeSurfer* apenas funciona com imagens no formato .mgz, ao contrário do SPM, que utiliza o formato NIfTI. Assim, existe uma ferramenta responsável pela conversão da imagem no formato NIfTI para .mgz, a "*mri_convert*", que está incluída automaticamente na função do "*recon-all*". Cada simulação da ferramenta "*recon-all*" pode demorar de 20 a 40 horas, dependendo do computador utilizado. Tendo em conta a presente amostra do estudo (44 pacientes), e considerando que em média demorou cerca de 30 horas cada simulação, foi necessário cerca de 2 meses para a realização de todas as simulações.

No final de cada simulação, são criadas 8 pastas, que contêm os volumes, em mm^3 , de todas as regiões anatómicas segmentadas. Destacam-se os volumes orig.mgz, que representam a imagem de *input*. Após normalização de intensidades, uma das etapas iniciais da ferramenta *recon-all* (*autorecon1*), os volumes orig.mgz originam o volume T1.mgz. A partir do

volume T1.mgz, é originado o volume brainmask.mgz, através da etapa de *skull strip*, que remove as estruturas não-cerebrais. Do volume da brainmask.mgz, é obtido o volume wm.mgz, que representa o volume da SB, e o volume aseg.mgz, que representa as estruturas corticais e subcorticais segmentadas e classificadas, onde cada cor representa uma estrutura diferente (Figura 17).

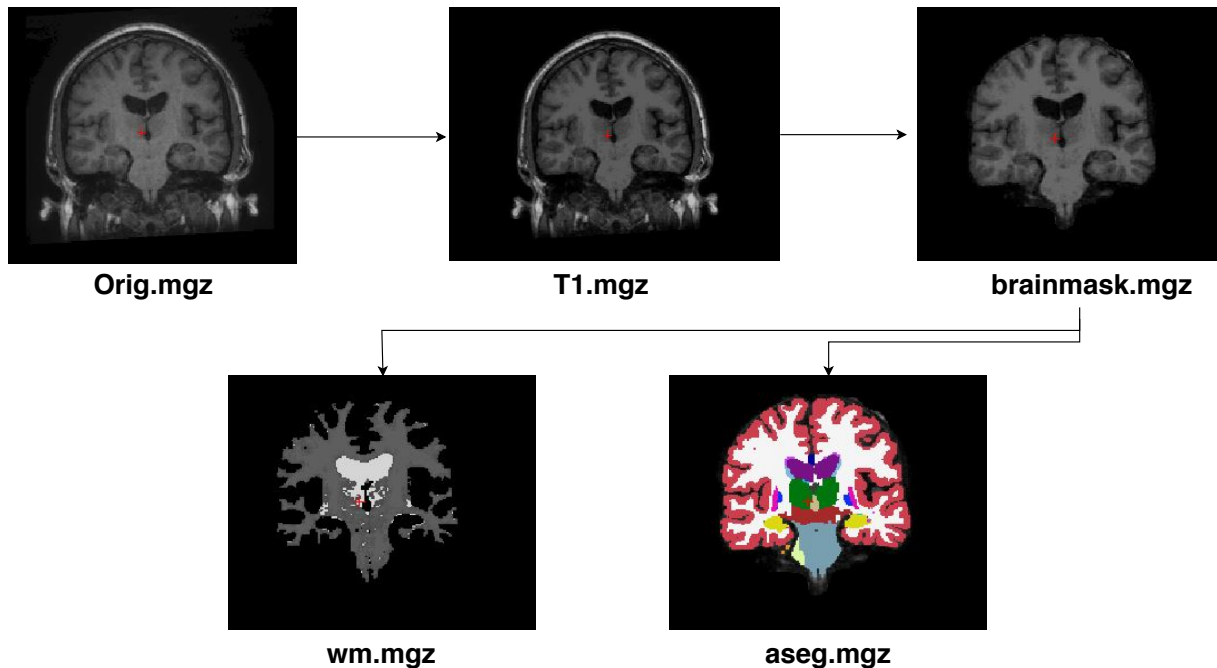


Figura 17: Volumes obtidos após simulação no *FreeSurfer*.

Na figura 18 é possível visualizar-se a segmentação de várias estruturas anatómicas de interesse (pela representação do volume aseg.mgz) para o presente estudo, como é o caso do cerebelo, com representação da SB e SC do mesmo.

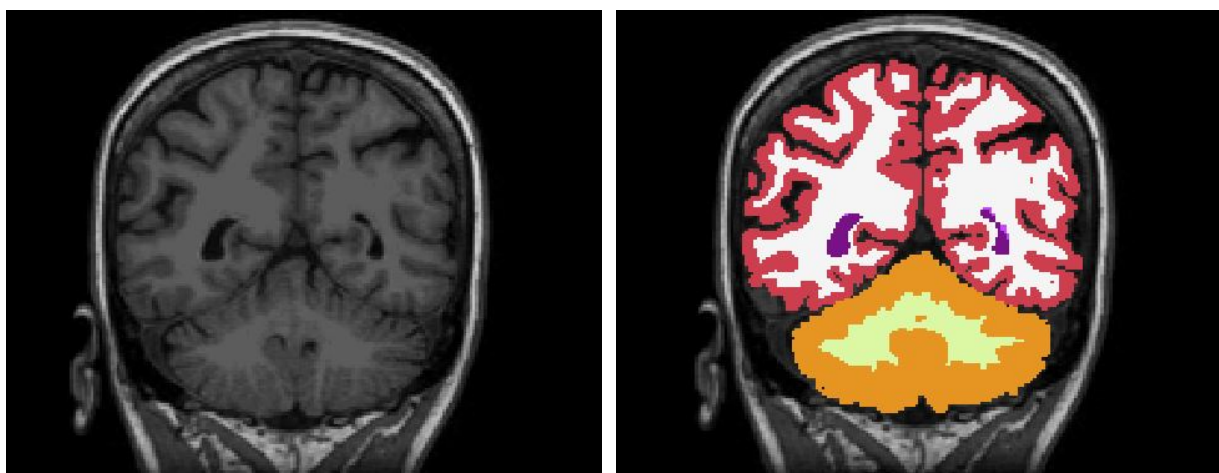


Figura 18: Segmentação das estruturas anatómicas através do *FreeSurfer*. Na imagem à esquerda, está representada um volume T1.mgz, e na imagem da direita, a segmentação de diversas estruturas (representação do aseg.mgz), como SB do cerebelo (amarelo), SC do cerebelo (laranja), SB do encéfalo (branco), SC do encéfalo (rosa) e ventrículos (roxo).

Para a visualização destes volumes nos vários cortes, planos e em 3D, o *FreeSurfer* disponibiliza a ferramenta *FreeView*, apresentada na figura 19. Para abrir a única janela desta ferramenta, é necessário colocar na linha de comandos, o comando *freeview*. Assim, é possível carregar e visualizar diversos volumes ou superfícies simultaneamente, como também verificar quais as estruturas anatómicas presentes em cada volume, ao colocar o cursor em cima da estrutura na imagem.

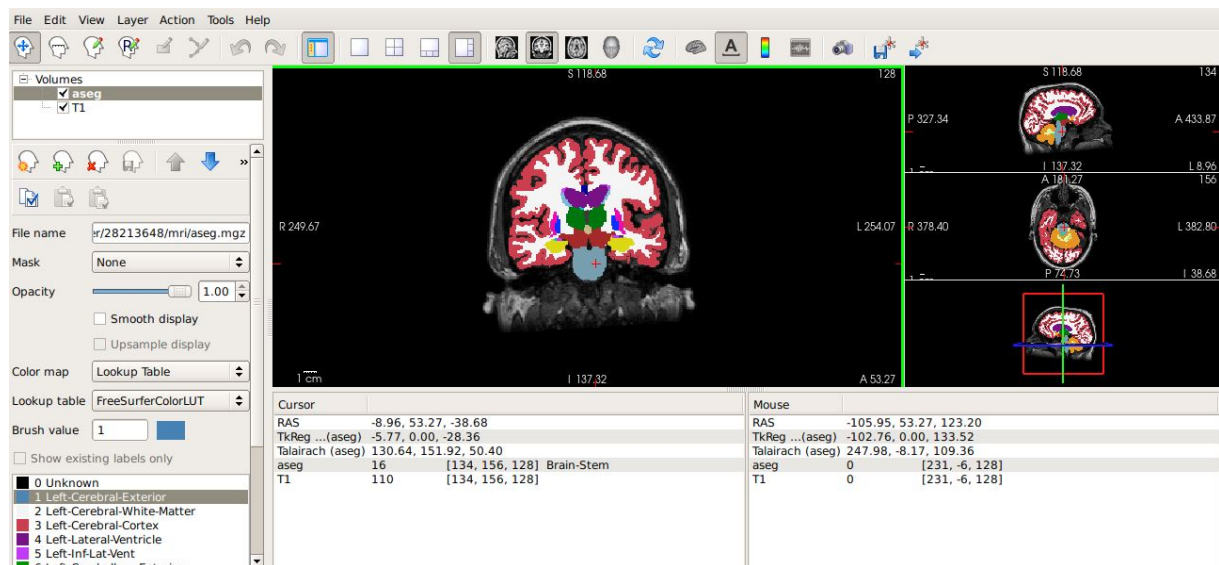


Figura 19: Interface da ferramenta "FreeView" do FreeSurfer. Observa-se o volume aseg.mgz, com a opção *lookup table*, que provoca a sobreposição desse volume noutro volume, neste caso no volume T1.mgz.

Para obtenção dos valores dos volumes, em mm^3 , recorre-se ao ficheiro *aseg.stats*, presente na pasta de *output* "stats", originada na simulação, que se refere a todos os dados estatísticos. Desse ficheiro, foram extraídos o Volume da SB do cerebelo (VSBC), Volume da SC do cerebelo (VSCC), Volume da SB encefálica (VSBE), Volume da SC encefálica (VSCE), o Volume total do encéfalo (VTE) sem ventrículos, LCR e plexo coróide, e o Volume total do cerebelo (VTC) (Anexo 2). Os volumes em mm^3 , foram posteriormente convertidos para mililitros (mL), através da sua divisão por 1000, uma vez que os mL são a unidade de medida de volume de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

É importante salientar que o *FreeSurfer* também permite ao utilizador a edição da qualidade da segmentação gerada automaticamente, ao utilizar a ferramenta "Recon Edit" presente na interface.

3.3.3. *volBrain*

volBrain é um sistema *online*, gratuito e totalmente automático para análise de volumetria cerebral com recurso a dados de RM, disponível na interface <https://volbrain.upv.es/index.php> [57].

Visa analisar automaticamente os dados cerebrais de RM, onde o utilizador dispõe um volume cerebral anónimo da RM no formato NifTi e obtém um relatório, no formato *Portable Document Format* (pdf), com os volumes/segmentações e índices de assimetria dos principais tecidos, tais como: SB, SC, LCR, cavidade intra-craniana (que corresponde ao somatório do LCR com a SB e a SC), hemisférios cerebrais, cerebelo, tronco cerebral, ventrículos laterais (não incluem os plexos coróides) e algumas estruturas subcorticais, como núcleo caudado, putamen, tálamo, globo pálido, hipocampo, amígdala e núcleo *accumbens*. Todas estas segmentações, são construídas com base numa biblioteca modelo de atlas composta por imagens T1 de RM de indivíduos saudáveis, com doença de *Alzheimer* e pediátricos, onde cada imagem T1 sofreu diversas etapas de pré-processamento, tais como remoção do ruído, correção da falta de homogeneidade, registo no espaço *Montreal Neurological Institute* (MNI) e normalização de intensidades, e de segmentação das estruturas e classificação manual por um especialista [57].

A *pipeline* do *volBrain* é um conjunto de tarefas de processamento de imagem que visa melhorar a qualidade das imagens de *input* e defini-las num espaço geométrico e de intensidade específico, de forma a otimizar a segmentação das diferentes estruturas e tecidos de interesse. A *pipeline* do *volBrain* contém as seguintes etapas, representadas na figura 20:

- Remoção do ruído, através da aplicação do *Spatially Adaptive Non-local Means Filter*, para melhorar a qualidade da imagem;
- Correção da não-homogeneidade no espaço de origem, utilizando o método N4, a fim de melhorar ainda mais a qualidade da imagem;
- Registo no espaço MNI. Permite que as imagens modelo e as imagens a estudar estejam localizadas no mesmo espaço, onde cada imagem resultante apresenta o tamanho de 181x217x181 vóxeis;
- Correção da heterogeneidade no espaço MNI, utilizando o método de correção do SPM;
- Normalização de intensidades;
- Extração da cavidade intra-craniana: método que inclui a definição da SB, SC e LCR (interno e externo) que são volumes muito importantes para análise cerebral;

- Classificação de tecidos (SB, SC e LCR);
- Segmentação automática dos hemisférios cerebrais: utiliza um método que divide a SC e SB da cavidade intra-craniana, em 5 regiões (cérebro esquerdo e direito, cerebelo esquerdo e direito, e tronco cerebral);
- Segmentação das estruturas subcorticais: baseada num algoritmo de classificação de vóxeis, que gera os ventrículos laterais, núcleo caudado, putamen, tálamo, globo pálido, hipocampo, amígdala e núcleo *accumbens*.

O pré-processamento (etapas até à normalização de intensidades) aplicado às imagens de *input*, permite que estas imagens estejam no mesmo espaço geométrico e de intensidade semelhante às imagens do atlas/biblioteca. As seguintes etapas têm como foco estimar os diferentes volumes cerebrais [57].

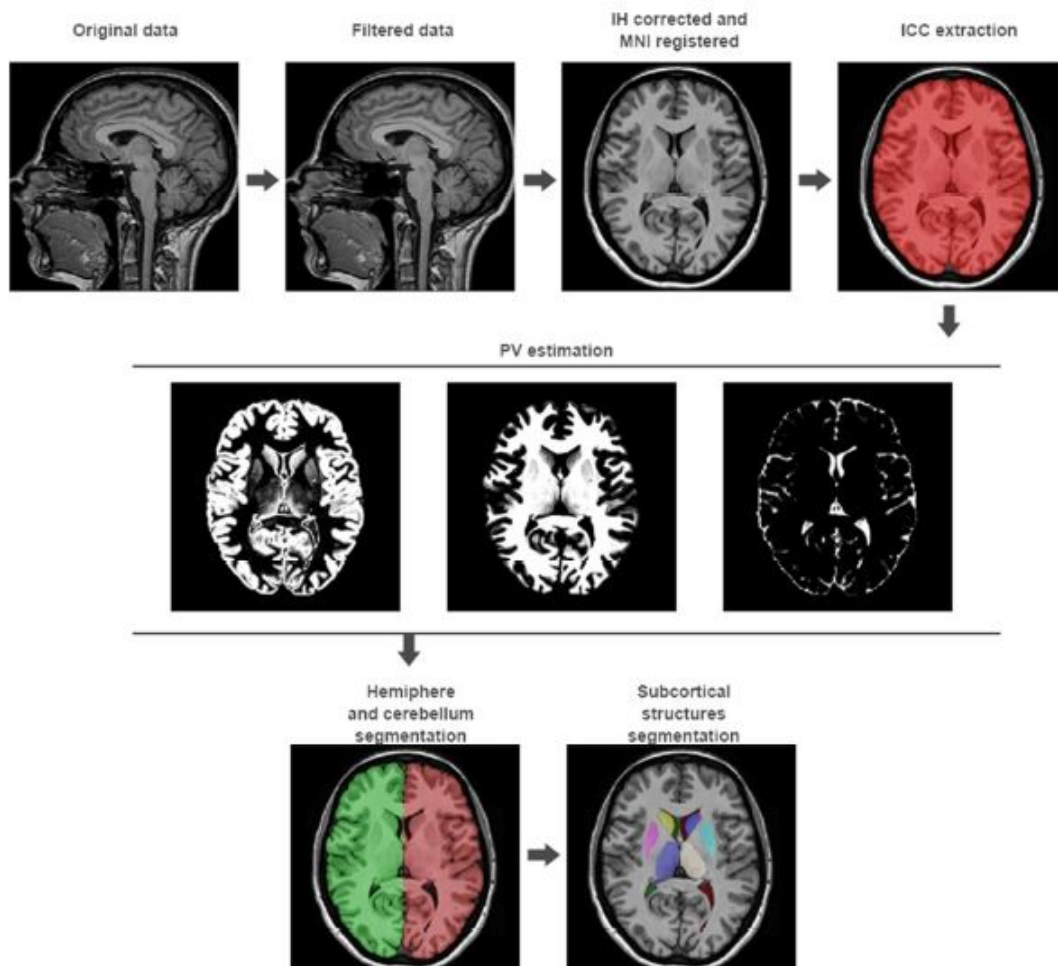


Figura 20: *Pipeline* do *volBrain*. Na primeira linha, estão representadas as etapas de pré-processamento das imagens de *input*. Na segunda linha, estão representados os resultados da estimativa global dos tecidos da SC, SB e LCR, respetivamente. Na terceira, e última linha, estão apresentados os resultados da segmentação dos hemisférios e cerebelo, e estruturas subcorticais, respetivamente [57].

A maioria dos sistemas para análise de imagens de RM são pacotes ou *softwares* que necessitam de ser transferidos, instalados e configurados pelo utilizador, o que traz desvantagens para o utilizador, uma vez que este necessita de ser experiente e bem treinado em *softwares* e recursos informáticos para saber funcionar com esses sistemas. Assim, o *volBrain* traz vantagens ao utilizador, ao ser uma interface *online* presente na *internet*, que não necessita de instalação, configuração ou treino para ser utilizada. O *volBrain* funciona remotamente, através da interface, para fornecer automaticamente a informação volumétrica de qualquer imagem T1 de RM submetida. Para ter acesso ao sistema, o utilizador apenas tem de fazer registo com os seus dados pessoais, entrar, e submeter a imagem T1 de RM, comprimida, no formato NifTi, que pretende ser analisada. O utilizador pode também fornecer o sexo e idade do indivíduo a que corresponde a imagem. Todo o processamento dessa imagem é realizado num tempo médio de cerca de 12 minutos, que pode variar dependendo da quantidade de imagens na lista de espera para analisar, que se encontram no servidor [57].

O *output* produzido pela *pipeline* do *volBrain* consiste num ficheiro pdf enviado para o e-mail do utilizador, que sumariza os volumes e índices de assimetria estimados da imagem de *input*. (Anexo 3) Caso o utilizador forneça o sexo e idade do indivíduo submetido, volumes normais baseados numa população de 600 indivíduos e limites de assimetria são adicionados para fins de referência [57].

3.3.3.1 CERES

CERES de *CEREBellum Segmentation* é uma *pipeline* integrada na plataforma do *volBrain*, para analisar automaticamente dados do cerebelo a partir de imagens de RM. Realiza uma segmentação automática para parcelamento do cerebelo em lóbulos, disponível na mesma *interface online* que o *volBrain*, em <https://volbrain.upv.es/index.php>. Utiliza múltiplos *atlas* e um método recente de segmentação, designado de *Optimized PatchMatch Label Fusion* (OPAL). Este método consiste numa segmentação baseada em *patches* de múltiplos *atlas*, com uma técnica de fusão para classificação, que produz segmentações rápidas e precisas, usando uma biblioteca de 5 casos de indivíduos saudáveis segmentados manualmente por profissionais [12; 59; 66].

Tal como o *volBrain*, funciona com recurso a imagens T1 de RM, no formato NifTI, que são colocadas pelo utilizador na *interface online*. As imagens T1 são pré-processadas para garantir qualidade das mesmas e para as transformar num espaço geométrico e de intensidade comum às imagens da biblioteca. Após esse pré-processamento, são classificados os principais tecidos do cerebelo (SB e SC) e os lóbulos [59].

A *pipeline* do CERES contém as seguintes etapas, representadas na figura 21: [59]

- Remoção do ruído, através da aplicação do *Spatially Adaptive Non-local Means Filter*, para melhorar a qualidade da imagem;
- Correção da não-homogeneidade no espaço de origem, através do *N4 bias field correction*, a fim de melhorar mais a qualidade de imagem. O método N4 é um método para normalização da não uniformidade, recente e mais eficiente e robusto que o método N3, implementado no ITK;
- Registo no espaço MNI, de forma a registar todas as imagens num espaço comum, para que a segmentação seja consistente na imagem *input* e na imagem modelo;
- Correção da heterogeneidade no espaço MNI, através do método N4;
- Corte da área do cerebelo, de forma a reduzir-se a quantidade de dados presente da imagem T1 para apenas os dados da estrutura do cerebelo;
- Registo não-linear da imagem cortada no espaço MNI, de forma a que a imagem da área do cerebelo esteja no mesmo espaço que as imagens modelo;
- Normalização de intensidades;
- Fusão de classificações baseada em *patches*. Esta é uma técnica de segmentação de múltiplos atlas que utiliza as segmentações do atlas de referência para produzir uma nova segmentação da imagem *input*;
- Algoritmo *PatchMatch*, utilizado para obter correspondências entre *patches* de duas imagens, neste caso das imagens *input* e das imagens modelo;
- OPAL é uma extensão 3D do algoritmo *PatchMatch*, de forma a ser utilizado em imagens de RM 3D para obter correspondências entre *patches* das imagens *input* e das imagens modelo;
- Fusão de classificações OPAL em múltiplas escalas;
- Classificações do cerebelo, onde o cerebelo é segmentado nos seus principais tecidos (SB e SC) e nos 12 lóbulos, I-II, III, IV, V, VI, Crus I, Crus II, VIIb, VIIIa, VIIIb, IX e X, para cada hemisfério direito e esquerdo. A SB é obtida pela diferença entre o volume total e o volume da SC.

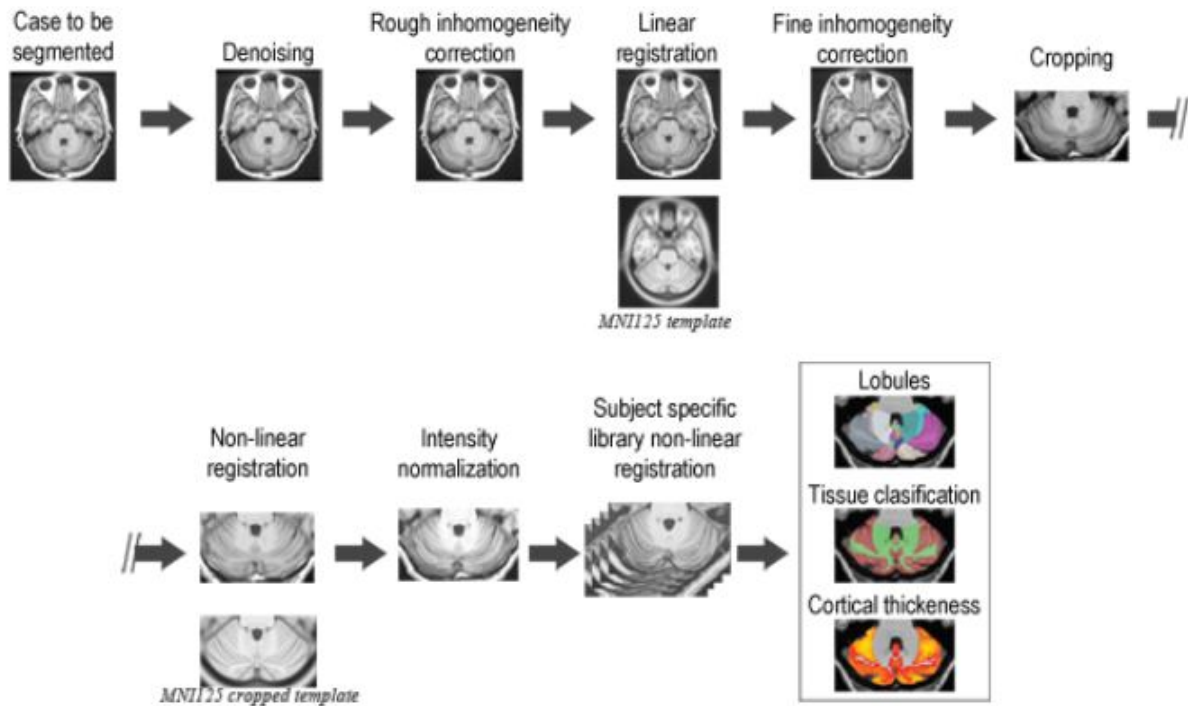


Figura 21: *Pipeline* do CERES. Na primeira linha, estão representadas as etapas de pré-processamento das imagens de *input* até à realização do corte da imagem. Na segunda linha, estão representadas as etapas de pré-processamento das imagens já cortadas em apenas o cerebelo, e por último, a classificação do cerebelo, em lóbulos, tecidos e espessura cortical [59].

Após um tempo aproximado de 10 minutos, onde foram realizadas todas as etapas de pré-processamento e classificação das imagens T1 de *input*, é fornecido um ficheiro *.pdf* no *e-mail* do utilizador, tal como no *volBrain*, que contém os valores volumétricos calculados e assimetria dos tecidos do cerebelo, dos lóbulos e da espessura cortical do cerebelo e de cada lóbulo. Também inclui diversas imagens dos resultados das diferentes classificações para controlo de qualidade do CERES. Este tempo de processamento é aproximado, uma vez que depende da quantidade de imagens *input* que estão para processar no servidor. No anexo 4 está representado um exemplo do ficheiro *pdf* fornecido ao utilizador [59].

3.4. Análise Estatística

Todas as variáveis em estudo foram analisadas estatisticamente recorrendo ao programa *International Business Machine - Statistics Package for the Social Sciences (IBM-SPSS)©* versão 22.

Para esta análise, a amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com o valor do SF do cerebelo na classificação da EDSS, grupo 1 com SF igual a 0, que englobou os pacientes que

não apresentaram sinais de disfunção clínica no cerebelo, e grupo 2 com SF superior a 0, onde os pacientes apresentaram sinais de disfunção clínica no cerebelo.

Para a caracterização da amostra, recorreu-se à análise de frequências (n, %) para os dados qualitativos e mínimo, máximo, média e desvio padrão para os dados quantitativos.

Para testar a normalidade dos dados quantitativos nos dois grupos em estudo, foi utilizado o teste *Shapiro-Wilk* ($n < 50$). Consideraram-se os resultados significativos ao nível de significância (α) de 5 %.

De forma a comparar os dois grupos (sem sinais de disfunção clínica do cerebelo/com sinais de disfunção clínica do cerebelo) relativamente aos resultados dos testes cognitivos (SDMT e CVLT-II), teste motor (9-HPT), volumes (cerebelo e encéfalo), idade, anos de escolaridade e anos de doença, recorreu-se ao teste *t-student* para duas amostras independentes, quando o pressuposto de normalidade se verificou ou ao teste de *Man-Whitney*, quando o pressuposto de normalidade não se verificou.

Para avaliar a associação entre a disfunção clínica do cerebelo e o sexo, EDSS e valor de imparidade do teste SDMT e CVLT-II, recorreu-se ao teste Qui-Quadrado (quando os pressupostos de aplicabilidade se verificaram) ou ao teste Exato de *Fisher* (quando os pressupostos de aplicabilidade do teste Qui-Quadrado não se verificaram e a tabela de contingência é de dimensão 2 linhas por 2 colunas) ou ao teste Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo (quando a tabela de contingência é de dimensão l linhas por c colunas, $l \neq 2 \vee c \neq 2$, e os pressupostos de aplicabilidade do teste Qui-Quadrado não se verificaram).

Para avaliar a relação entre a *performance* cognitiva e motora e os volumes (cerebelo e encéfalo) utilizou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* (quando o pressuposto de normalidade se verificou) ou coeficiente de correlação de *Spearman* (quando o pressuposto de normalidade não se verificou). Para os coeficientes de correlação, estabeleceram-se os seguintes intervalos de valores: valores entre]0 - 0,2] correspondem a uma correlação muito fraca, valores entre [0,2 - 0,5[correspondem a uma correlação fraca, valores entre [0,5 - 0,7[correspondem a uma correlação moderada, valores entre [0,7 - 0,9[correspondem a uma correlação forte e valores $>0,9$ correspondem a uma correlação muito forte. [67]

Por fim, foi realizada a análise da variabilidade dos dois métodos, *FreeSurfer* e *volBrain*, na segmentação e quantificação dos volumes do encéfalo e cerebelo, recorrendo-se ao coeficiente de variação (c_v). Este coeficiente é definido pelo quociente entre o desvio padrão (σ) e a média (μ), tal como expresso na seguinte fórmula:

$$c_v = \frac{\sigma}{\mu} \times 100 \quad (5)$$

4. Resultados

Procedeu-se à análise dos dados da amostra de 44 pacientes com EM-SR, recolhidos no HEM no período entre Julho 2018 e Julho 2019.

4.1. Caracterização da Amostra

Um total de 44 pacientes foram analisados, 56,8% (n = 25) pertencem ao grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo (SF = 0) e 43,2% (n = 19) pertencem ao grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo (SF >0).

Quanto ao género, 20,5% (n = 9) pertencem ao sexo masculino e 79,5% (n = 35) ao sexo feminino. Os pacientes da amostra apresentaram uma média de idade de $41,8 \pm 11,6$ anos, variando entre os 25 e os 71 anos. A duração média de doença observada foi de $9,1 \pm 6,8$ anos, variando entre 1 e os 25 anos de doença. No que diz respeito aos anos de escolaridade, variaram entre os 6 e os 19 anos, com uma média de $13,4 \pm 2,9$ anos de escolaridade (Tabela 5).

Em relação à classificação da EDSS, 22,7% (n = 10) dos pacientes apresentaram uma classificação 1, 38,6% (n = 17) apresentaram uma classificação 2, 18,1% (n = 8) apresentaram uma classificação 3, 6,80% (n = 3) apresentaram uma classificação 4, 6,80% (n = 3) apresentaram uma classificação 5 e 6,80% (n = 3) apresentaram uma classificação 6 (Tabela 5).

Tabela 5: Caracterização socio-demográfica da amostra.

		n (%)	Mínimo - Máximo	Média ± Desvio Padrão
Sexo	Masculino	9 (20,50%)	-	-
	Feminino	35 (79,5%)	-	-
Idade		-	25 - 71	$41,8 \pm 11,6$
Anos de Escolaridade		-	6 - 19	$13,4 \pm 2,9$
Anos de Doença		-	1 - 25	$9,1 \pm 6,8$
EDSS	1	10 (22,70%)	-	-
	2	17 (38,6%)	-	-
	3	8 (18,1%)	-	-
	4	3 (6,80%)	-	-
	5	3 (6,80%)	-	-
	6	3 (6,80%)	-	-

Quanto aos pacientes do sexo masculino, 33,3% (n = 3) pertencem ao grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo (SF = 0) e 66,7% (n = 6) pertencem ao grupo com sinais de

disfunção clínica do cerebelo (SF >0). Para os pacientes do sexo feminino, 62,9% (n = 22) pertencem ao grupo SF = 0 e 37,1% pertencem ao grupo SF >0. Em relação à idade, os pacientes do grupo SF = 0 apresentaram uma média de idade de 40 ± 12, variando entre os 25 e os 63 anos, e os pacientes do grupo SF >0 apresentaram uma média de idade de 45 ± 11, variando entre os 31 e os 71 anos. No grupo SF = 0 observou-se uma duração média de doença de 9 ± 6, variando entre o 1 e os 24 anos, enquanto que no grupo SF >0 observou-se uma duração média de doença de 9 ± 8, variando entre os 2 e os 25 anos. Relativamente aos anos de escolaridade, no grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo variaram entre os 6 e os 16 anos, com uma média de 14 ± 3, enquanto que no grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo variaram entre os 9 e os 19 anos, com uma média de 13 ± 3 (Tabela 6).

Tabela 6: Caracterização socio-demográfica dos dois grupos de pacientes.

			n (%)	Mínimo - Máximo	Média ± Desvio Padrão	p
Sexo	Masculino	SF = 0	3 (33,3%)	-	-	0,144*
		SF >0	6 (66,7%)	-	-	
	Feminino	SF = 0	22 (62,9%)	-	-	
		SF >0	13 (37,1%)	-	-	
Idade	SF = 0		-	25 - 63	40 ± 12	0,12**
	SF >0		-	31 - 71	45 ± 11	
Anos de Escolaridade	SF = 0		-	6 - 16	14 ± 3	0,097**
	SF >0		-	9 - 19	13 ± 3	
Anos de Doença	SF = 0		-	1 - 24	9 ± 6	0,858**
	SF >0		-	2 - 25	9 ± 8	
EDSS	1	SF = 0	10 (100%)	-	-	0,055 (I.C. 95% = (0,050, 0,059)) ***
		SF >0	0	-	-	
	2	SF = 0	5 (50%)	-	-	
		SF >0	5 (50%)	-	-	
	3	SF = 0	4 (57,1%)	-	-	
		SF >0	3 (42,9%)	-	-	
	4	SF = 0	1 (16,7%)	-	-	
		SF >0	5 (83,3%)	-	-	
	5	SF = 0	1 (50%)	-	-	
		SF >0	1 (50%)	-	-	
	6	SF = 0	2 (66,7%)	-	-	
		SF >0	1 (33,3%)	-	-	

* Teste Exacto de Fisher;

** Teste Mann-Whitney;

***Teste Qui-Quadrado por simulação de Monte Carlo

Dos pacientes com classificação 1 da EDSS, 100% (n = 10) pertencem ao grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo. Com classificação 2, 50% (n = 5) pertencem ao grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo e 50% (n = 5) pertencem ao grupo com sinais de disfunção. 57,1% (n = 4) dos pacientes com classificação 3 da EDSS pertencem ao grupo SF = 0, enquanto que 42,9% (n = 3) pertencem ao grupo SF >0. Dos pacientes com classificação 4, 16,7% (n = 1) pertencem ao grupo SF = 0 e 83,3% (n = 5) pertencem ao grupo SF >0. 50% (n = 1) dos pacientes com classificação 5 pertencem ao grupo sem sinais de disfunção, e os restantes 50% (n = 1) pertencem ao grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo. Por fim, com classificação 6 da EDSS, 66,7% (n = 2) pertencem ao grupo sem sinais de disfunção e 33,3% (n = 1) pertencem ao grupo com sinais de disfunção (Tabela 6)

Pelos valores p , quanto às características socio-demográficas, os dois grupos são idênticos (Tabela 6).

4.2. Diferenças entre o grupo SF = 0 e o SF >0

Para se averiguar as diferenças dos resultados dos testes cognitivos (SDMT e CVLT-II) e motor (9-HPT à mão dominante) nos dois grupos, sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo, procedeu-se à caracterização dos mesmos (Tabela 7).

Tabela 7: Caracterização dos resultados dos testes cognitivos (SDMT e CVLT-II) e teste motor (9-HPT) nos dois grupos. Referência aos valores p resultantes da análise estatística com recurso a testes de normalidade.

			Mínimo - Máximo	Média ± Desvio Padrão	p
9-HPT	Mão Dominante	SF = 0	13,2 - 42,9	20,38 ± 6,31	0,000*
		SF >0	16,2 - 65,0	23,53 ± 11,22	0,000*
SDMT	Valor Bruto	SF = 0	13,0 - 94,0	57,0 ± 24,0	0,022*
		SF >0	20,0 - 70,0	37,0 ± 13,0	0,058*
	t - score	SF = 0	20,14 - 89,14	51,73 ± 19,27	0,352*
		SF >0	14,82 - 86,62	36,30 ± 17,45	0,025*
CVLT-II	Valor Bruto	SF = 0	29,0 - 75,0	58,0 ± 11,0	0,247*
		SF >0	38,0 - 69,0	52,0 ± 9,0	0,870*
	t - score	SF = 0	27,05 - 75,15	53,33 ± 12,03	0,593*
		SF >0	29,78 - 64,55	49,57 ± 10,50	0,624*

*Teste *Shapiro-Wilk*

Pelos valores p resultantes dos testes de normalidade realizados, verifica-se que os valores obtidos pelo teste motor e pelo teste cognitivo, SMDT, não seguem uma distribuição normal da amostra, pois o pressuposto de normalidade não se verificou. Já os resultados obtidos

pelo teste cognitivo, CVLT-II, seguem uma distribuição normal da amostra, uma vez que os valores p resultantes dos testes de normalidade são superiores ao nível de significância, logo verificou-se o pressuposto de normalidade neste caso.

Na tabela 8 encontra-se a caracterização dos volumes do encéfalo e cerebelo, obtidos pelos dois métodos de quantificação e segmentação, *FreeSurfer* e *volBrain*, nos grupos SF = 0 e SF >0.

Tabela 8: Caracterização dos volumes do encéfalo e cerebelo, obtidos pelo *FreeSurfer* e pelo *volBrain*, nos dois grupos. Referência aos valores p resultantes da análise estatística com recurso a testes de normalidade.

			Mínimo - Máximo	Média ± Desvio Padrão	p
VTE	<i>FreeSurfer</i>	SF = 0	899,40 - 1260,70	1029,12 ± 81,81	0,287*
		SF >0	820,10 - 1300,20	998,43 ± 127,04	0,536*
	<i>volBrain</i>	SF = 0	969,86 - 1349,86	1112,35 ± 85,58	0,326*
		SF >0	912,29 - 1414,01	1084,99 ± 140,27	0,216*
VSBE	<i>FreeSurfer</i>	SF = 0	337,80 - 532,30	406,00 ± 45,04	0,219*
		SF >0	289,50 - 518,10	396,02 ± 60,88	0,794*
	<i>volBrain</i>	SF = 0	348,60 - 542,78	443,58 ± 47,91	0,825*
		SF >0	286,75 - 578,60	418,09 ± 71,06	0,869*
VSCE	<i>FreeSurfer</i>	SF = 0	519,20 - 708,00	599,81 ± 43,55	0,848*
		SF >0	472,00 - 754,30	579,86 ± 68,47	0,556*
	<i>volBrain</i>	SF = 0	575,57 - 807,05	668,77 ± 53,23	0,844*
		SF >0	534,73 - 835,41	666,92 ± 82,69	0,474*
VTC	<i>FreeSurfer</i>	SF = 0	107,15 - 146,30	132,10 ± 9,89	0,163*
		SF >0	86,90 - 157,30	125,47 ± 14,82	0,363*
	<i>volBrain</i>	SF = 0	102,87 - 141,93	129,66 ± 10,04	0,045*
		SF >0	90,53 - 147,55	122,72 ± 13,91	0,929*
VSBC	<i>FreeSurfer</i>	SF = 0	19,40 - 30,20	23,99 ± 2,78	0,580*
		SF >0	16,90 - 28,30	22,99 ± 3,13	0,628*
	<i>volBrain</i>	SF = 0	18,53 - 35,77	24,87 ± 4,02	0,305*
		SF >0	16,96 - 30,86	23,09 ± 3,87	0,304*
VSCC	<i>FreeSurfer</i>	SF = 0	87,70 - 122,40	108,12 ± 8,67	0,231*
		SF >0	67,80 - 130,80	102,49 ± 12,67	0,134*
	<i>volBrain</i>	SF = 0	83,39 - 120,86	104,79 ± 9,24	0,541*
		SF >0	67,90 - 121,60	99,62 ± 12,01	0,365*

*Teste *Shapiro-Wilk*

Verifica-se pelos valores p , que para apenas o VTC obtido pelo *volBrain* não se verificou o pressuposto de normalidade ($p = 0,045$), logo este não segue uma distribuição normal da amostra.

A caracterização dos volumes dos lóbulos do cerebelo, obtidos pelo CERES, nos dois grupos, sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo, está presente na tabela 9.

Tabela 9: Caracterização dos volumes dos lóbulos do cerebelo nos dois grupos de pacientes. Referência aos valores *p* resultantes da análise estatística com recurso a testes de normalidade.

Lóbulos		Mínimo - Máximo	Média ± Desvio Padrão	<i>p</i>
I - II	SF = 0	0,07 - 0,22	0,11 ± 0,03	0,015*
	SF > 0	0,08 - 0,15	0,11 ± 0,02	0,005*
III	SF = 0	0,98 - 1,92	1,45 ± 0,29	0,356*
	SF > 0	0,88 - 1,80	1,31 ± 0,25	0,580*
IV	SF = 0	3,22 - 5,97	4,38 ± 0,66	0,780*
	SF > 0	3,33 - 5,88	4,30 ± 0,69	0,361*
V	SF = 0	6,17 - 9,75	8,04 ± 0,99	0,806*
	SF > 0	6,12 - 9,17	7,64 ± 0,87	0,321*
VI	SF = 0	12,52 - 21,08	17,25 ± 2,03	0,618*
	SF > 0	13,60 - 20,19	16,67 ± 2,01	0,583*
Crus I	SF = 0	18,51 - 31,66	25,82 ± 3,58	0,527*
	SF > 0	19,69 - 30,24	24,13 ± 3,06	0,519*
Crus II	SF = 0	13,39 - 21,51	17,06 ± 2,17	0,696*
	SF > 0	10,95 - 20,20	15,63 ± 2,38	0,978*
VIIb	SF = 0	5,62 - 12,81	9,39 ± 1,40	0,293*
	SF > 0	4,07 - 10,85	8,47 ± 1,42	0,028*
VIIIa	SF = 0	6,97 - 13,91	10,87 ± 1,51	0,425*
	SF > 0	4,11 - 14,08	10,78 ± 2,14	0,011*
VIIIb	SF = 0	4,87 - 10,63	7,47 ± 1,22	0,401*
	SF > 0	3,52 - 12,45	7,58 ± 1,75	0,061*
IX	SF = 0	4,70 - 9,03	6,74 ± 1,25	0,481*
	SF > 0	4,46 - 8,41	6,59 ± 1,15	0,402*
X	SF = 0	0,94 - 1,68	1,23 ± 0,16	0,479*
	SF > 0	0,82 - 1,41	1,22 ± 0,15	0,155*

*Teste *Shapiro-Wilk*

Pela tabela 9, é possível observar que o pressuposto de normalidade não se verificou para os volumes dos lóbulos I-II, VIIb e VIIIa, logo estes volumes não seguem uma distribuição normal da amostra. Para todos os outros volumes dos lóbulos do cerebelo verificou-se o pressuposto de normalidade.

Após se realizar todos os testes de normalidade, é então possível verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo. Assim, na tabela 11, são apresentados os resultados obtidos pela estatística de teste para os dados onde se verificou o pressuposto de normalidade.

Tabela 11: Diferenças entre o grupo SF = 0 e SF >0 nos testes e volumes onde se verificou o pressuposto de normalidade. Referência aos valores *p* resultantes da análise estatística com recurso ao teste *t-student*.

			Média ± Desvio Padrão	Erro Padrão	Estatística de Teste		
					<i>t</i>	G.L.	<i>p</i>
CVLT-II	Valor Bruto	SF = 0	58,38 ± 11,29	2,305	1,899	41	0,065*
		SF >0	52,37 ± 8,877	2,037			
	<i>t-score</i>	SF = 0	53,33 ± 12,03	2,455	1,074	41	0,289*
		SF >0	49,57 ± 10,50	2,409			
VTE	FreeSurfer	SF = 0	1029,12 ± 81,81	16,361	0,918	28,98	0,366*
		SF >0	998,43 ± 127,04	29,144			
	volBrain	SF = 0	1112,35 ± 85,58	17,116	0,751	27,949	0,459*
		SF >0	1084,99 ± 140,27	32,179			
VSBE	FreeSurfer	SF = 0	406,00 ± 45,04	9,008	0,625	42	0,535*
		SF >0	396,02 ± 60,88	13,966			
	volBrain	SF = 0	443,58 ± 47,91	9,582	1,348	29,911	0,188*
		SF >0	418,09 ± 71,06	16,301			
VSCE	FreeSurfer	SF = 0	599,81 ± 43,55	8,710	1,178	42	0,245*
		SF >0	579,86 ± 68,47	15,709			
	volBrain	SF = 0	668,77 ± 53,23	10,645	0,090	42	0,928*
		SF >0	666,92 ± 82,69	18,971			
VTC	FreeSurfer	SF = 0	132,10 ± 9,89	1,977	1,777	42	0,083*
		SF >0	125,47 ± 14,82	3,399			
VSBC	FreeSurfer	SF = 0	23,99 ± 2,78	0,556	1,122	42	0,268*
		SF >0	22,99 ± 3,13	0,717			
	volBrain	SF = 0	24,87 ± 4,02	0,803	1,475	42	0,148*
		SF >0	23,09 ± 3,87	0,888			
VSCC	FreeSurfer	SF = 0	108,12 ± 8,67	1,733	1,749	42	0,088*
		SF >0	102,49 ± 12,67	2,906			
	volBrain	SF = 0	104,79 ± 9,24	1,840	1,556	32,85	0,129*
		SF >0	99,62 ± 12,01	2,755			
III		SF = 0	1,45 ± 0,29	0,058	1,728	42	0,091*
		SF >0	1,31 ± 0,25	0,058			
IV		SF = 0	4,38 ± 0,66	0,132	0,389	42	0,699*
		SF >0	4,30 ± 0,69	0,159			
V		SF = 0	8,04 ± 0,99	0,198	1,413	42	0,165*
		SF >0	7,64 ± 0,87	0,198			
VI		SF = 0	17,25 ± 2,03	0,407	0,945	42	0,350*
		SF >0	16,67 ± 2,01	0,461			
Crus I		SF = 0	25,82 ± 3,58	0,716	1,649	42	0,107*
		SF >0	24,13 ± 3,06	0,701			
Crus II		SF = 0	17,06 ± 2,17	0,433	2,085	42	0,043*
		SF >0	15,63 ± 2,38	0,546			
VIIIb		SF = 0	7,47 ± 1,22	0,245	- 0,239	42	0,812*
		SF >0	7,58 ± 1,75	0,402			
IX		SF = 0	6,74 ± 1,25	0,249	0,408	42	0,685*
		SF >0	6,59 ± 1,15	0,264			
X		SF = 0	1,23 ± 0,16	0,033	0,277	42	0,783*
		SF >0	1,22 ± 0,15	0,036			

G.L. Graus de Liberdade

* Teste t-student

Dos resultados obtidos pelo teste *t-student*, verifica-se que apenas existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos SF = 0 e SF >0, para o volume do lóbulo Crus II ($p = 0,043$). Clinicamente, é relevante referir que o grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo apresentou uma média de volume do lóbulo Crus II inferior ao do grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo, uma vez que o grupo SF >0 apresenta uma média de volume de $15,63 \pm 2,38$ enquanto que o grupo SF = 0 apresenta uma média de volume de $17,06 \pm 2,17$.

De seguida, foram averiguadas as diferenças estatísticas entre os grupos SF = 0 e SF >0 para os dados onde não se verificou o pressuposto de normalidade, isto é, para os dados que não seguem uma distribuição normal (Tabela 12).

Tabela 12: Diferenças entre o grupo sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo nos testes e volumes que não seguem uma distribuição normal da amostra. Referência aos valores p resultantes da análise estatística com recurso ao teste *Mann-Whitney*.

		Ordens		Estatística de Teste		
		Média das Ordens	Somas das Ordens	U de Mann-Whitney	p	
9-HPT Mão Dominante	SF = 0	19,98	499,5	174,5	0,135*	
	SF >0	25,82	490,5			
SDMT	Valor Bruto	SF = 0	27,88	103	0,001*	
		SF >0	15,42			293,0
	t-score	SF = 0	27,02	675,5	124,5	0,007*
		SF >0	16,55	314,5		
VTC	volBrain	SF = 0	25,92	152	0,043*	
		SF >0	18,0			342,0
I - II	SF = 0	22,82	570,5	229,5	0,847*	
	SF >0	22,08	419,5			
VIIb	SF = 0	26,24	656,0	144	0,027*	
	SF >0	17,58	334,0			
VIIIa	SF = 0	21,96	549,0	224	0,749*	
	SF >0	23,21	441,0			

*Teste *Mann-Whitney*

Verifica-se que nos resultados obtidos pelo teste cognitivo SDMT, tanto para o valor bruto, como para o valor *t-score*, existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de pacientes, sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo ($p = 0,001$; $p = 0,007$; respetivamente). Existem também diferenças estatisticamente significativas entre o grupo SF = 0 e o SF >0 para o volume do lóbulo VIIb ($p = 0,027$) e o VTC obtido pelo *volBrain* ($p = 0,043$).

Em termos clínicos é importante relatar que nos resultados obtidos pelo SDMT as médias das respostas corretas são inferiores para o grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo, uma vez que a média do valor bruto do SDMT é de 15,42 para o grupo SF >0 e de 27,88 para o grupo SF = 0, e a média do valor *t-score* do SDMT é de 16,55 para o grupo SF >0 e de 27,02 para o grupo SF = 0. Para o VTC obtido pelo *volBrain*, clinicamente, observa-se uma média de 18 para o grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo e de 25,92 para o grupo sem sinais de disfunção clínica do cerebelo, ou seja, o grupo com sinais de disfunção apresentou média de VTC inferior ao grupo sem sinais de disfunção. Por outro lado, verificou-se que a média do volume do lóbulo VIIb é de 17,58 para o grupo SF >0 e de 26,24 para o grupo SF = 0, logo o grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo apresentou média de volume do lóbulo VIIb inferior.

Quanto à imparidade dos testes cognitivos (SDMT e CVLT-II), pode-se verificar na tabela 13, que não existem diferenças estatisticamente significativas nos grupos sem e com sinais de disfunção clínica do cerebelo, isto é, os grupos são idênticos relativamente à imparidade nos testes SDMT e CVLT-II ($p = 0,096$; $p = 0,113$; respetivamente).

Em termos clínicos, é importante referir que dos pacientes que apresentaram imparidade no teste cognitivo SDMT, cerca de 58,8% ($n = 10$) pertenciam ao grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo, enquanto que 41,2% ($n = 7$) pertenciam ao grupo sem sinais de disfunção do cerebelo. Já para o teste cognitivo CVLT-II, dos pacientes que apresentaram imparidade, 71,4% ($n = 5$) eram do grupo SF >0 e 28,6% ($n = 2$) eram do grupo SF = 0. Assim, verifica-se, clinicamente, que o grupo com sinais de disfunção clínica do cerebelo, apresenta, em ambos os testes cognitivos, um maior número de pacientes com imparidade, isto é, existem mais pacientes que apresentam alterações cognitivas neste grupo.

Tabela 13: Caracterização da imparidade dos testes cognitivos (SDMT e CVLT-II). Referência ao valores p resultantes da análise estatística com recurso ao teste Qui-Quadrado, para averiguar as diferenças entre os grupos.

			n (%)	p
SDMT	Não Apresentaram Imparidade	SF = 0	18 (66,7%)	0,096*
		SF >0	9 (33,3%)	
	Apresentaram Imparidade	SF = 0	7 (41,2%)	
		SF >0	10 (58,8%)	
CVLT-II	Não Apresentaram Imparidade	SF = 0	22 (61,1%)	0,113*
		SF >0	14 (38,9%)	
	Apresentaram Imparidade	SF = 0	2 (28,6%)	
		SF >0	5 (71,4%)	

* Teste Qui-Quadrado

4.3. Correlação entre volumes e testes cognitivos, teste motor e classificação da EDSS

De forma a se obtida a relação entre a *performance* cognitiva e motora e os volumes do encéfalo e do cerebelo, obtidos pelo *FreeSurfer* e pelo *volBrain*, procedeu-se à correlação estatística destes volumes com os testes cognitivos (SDMT e CVLT-II), teste motor (9-HPT à mão dominante) e classificação da EDSS. Obtiveram-se os resultados presentes na tabela 14.

Tabela 14: Correlação entre os volumes do encéfalo e cerebelo, obtidos pelo *FreeSurfer* e pelo *volBrain*, e a classificação da EDSS, testes cognitivos e teste motor. Referência aos valores *p* resultantes da análise estatística com recurso à correlação de *Spearman* e à correlação de *Pearson*.

			EDSS	9-HPT Mão Dominante	SDMT		CVLT-II	
					Valor Bruto	<i>t</i> -score	Valor Bruto	<i>t</i> -score
VTE	<i>FreeSurfer</i>	Coef.	- 0,165	- 0,096	0,172	0,012	0,151	- 0,060
		<i>p</i>	0,286*	0,536*	0,265*	0,940*	0,335**	0,704**
	<i>volBrain</i>	Coef.	- 0,187	- 0,108	0,168	- 0,021	0,173	- 0,053
		<i>p</i>	0,225*	0,487*	0,277*	0,894*	0,267**	0,737**
VSBE	<i>FreeSurfer</i>	Coef.	- 0,119	- 0,030	0,033	- 0,025	0,010	- 0,135
		<i>p</i>	0,441*	0,847*	0,832*	0,872*	0,949**	0,390**
	<i>volBrain</i>	Coef.	- 0,182	0,006	0,105	0,061	0,117	- 0,069
		<i>p</i>	0,237*	0,968*	0,498*	0,693*	0,455**	0,660**
VSCE	<i>FreeSurfer</i>	Coef.	- 0,183	- 0,189	0,267	0,029	0,258	0,018
		<i>p</i>	0,235*	0,219*	0,080*	0,852*	0,095**	0,909**
	<i>volBrain</i>	Coef.	- 0,064	- 0,129	0,132	- 0,143	0,185	- 0,027
		<i>p</i>	0,678*	0,403*	0,393*	0,356*	0,234**	0,866**
VTC	<i>FreeSurfer</i>	Coef.	- 0,401	- 0,230	0,299	0,098	0,268	0,017
		<i>p</i>	0,007*	0,133*	0,049*	0,527	0,082**	0,915**
	<i>volBrain</i>	Coef.	- 0,403	- 0,267	0,294	0,100	0,432	0,094
		<i>p</i>	0,007*	0,080*	0,053*	0,517*	0,004*	0,547*
VSBC	<i>FreeSurfer</i>	Coef.	- 0,257	- 0,068	0,162	0,043	0,306	0,063
		<i>p</i>	0,092*	0,661*	0,293*	0,782*	0,046**	0,686**
	<i>volBrain</i>	Coef.	- 0,296	0,026	0,154	0,064	0,303	0,052
		<i>p</i>	0,051*	0,868*	0,319*	0,681*	0,049**	0,739**
VSCC	<i>FreeSurfer</i>	Coef.	- 0,370	- 0,240	0,275	0,072	0,229	0,002
		<i>p</i>	0,013*	0,117*	0,070*	0,640*	0,140**	0,988**
	<i>volBrain</i>	Coef.	- 0,341	- 0,288	0,279	0,098	0,260	0,045
		<i>p</i>	0,024*	0,058*	0,067*	0,529*	0,092**	0,773**

Coef. - Coeficiente de correlação

*Correlação de *Spearman*;

** Correlação de *Pearson*

Para a classificação da EDSS verificam-se correlações fracas negativas com o VTC obtido pelo *FreeSurfer* ($r_s = -0,401$; $p = 0,007$) e obtido pelo *volBrain* ($r_s = -0,403$; $p = 0,007$), e com o VSCC obtido pelo *FreeSurfer* ($r_s = -0,370$; $p = 0,013$) e obtido pelo *volBrain* ($r_s = -0,341$; $p = 0,024$). Isto significa que à medida que a classificação da EDSS aumenta, os valores dos VTC e VSCC diminuem, assim pacientes com valores de classificação da EDSS mais elevados, apresentam valores inferiores dos VTC e VSCC (Tabela 14).

Verifica-se que o valor bruto do teste cognitivo (SDMT) apresenta correlação fraca positiva com o VTC obtido pelo *FreeSurfer* ($r_s = 0,299$; $p = 0,049$). Esta correlação demonstra que quando há uma diminuição dos resultados do SDMT, há também uma diminuição no volume VTC, isto é, pacientes que não conseguem acertar em muitas respostas no SDMT, apresentam volumes inferiores do VTC.

Observa-se também que o valor bruto do teste cognitivo (CVLT-II) apresenta correlações fracas positivas com o VTC obtido pelo *volBrain* ($r_s = 0,432$; $p = 0,004$) e com o VSBC obtido pelo *FreeSurfer* ($r = 0,306$; $p = 0,046$) e pelo *volBrain* ($r = 0,303$; $p = 0,049$). Assim, quando há uma diminuição dos resultados do CVLT-II, há também uma diminuição no volume VTC e VSBC, logo pacientes que não acertam tantas respostas corretas no CVLT-II, apresentam volumes inferiores do VTC e VSBC.

Após realização da correlação acima descrita, pretendeu-se avaliar a relação dos volumes dos lóbulos do cerebelo e a *performance* cognitiva e motora. Assim, realizou-se a correlação dos volumes dos lóbulos do cerebelo, obtidos pelo CERES, com os testes cognitivos (SDMT e CVLT-II), teste motor (9-HPT à mão dominante) e classificação da EDSS. Os resultados dessa correlação estão presentes na tabela 15.

Pela tabela 15, verificam-se correlações fracas negativas entre a classificação da EDSS e o lóbulo IV ($r_s = -0,412$; $p = 0,005$), lóbulo V ($r_s = -0,456$; $p = 0,002$) e lóbulo VIIIb ($r_s = -0,307$; $p = 0,042$). Estas correlações demonstram que um aumento na classificação da EDSS se correlaciona com uma diminuição dos volumes dos lóbulos IV, V e VIIIb. Assim, pacientes com classificações mais elevadas da EDSS apresentaram volumes inferiores dos lóbulos IV, V e VIIIb.

Verificou-se também que o resultado do teste cognitivo (SDMT) apresentou correlações fracas positivas com o lóbulo Crus II ($r_s = 0,367$; $p = 0,014$) e lóbulo VIIb ($r_s = 0,342$; $p = 0,023$). Observaram-se também correlações fracas positivas entre o valor *t-score* do SDMT e os lóbulos I-II e III ($r_s = 0,308$; $p = 0,042$ e $r_s = 0,308$; $p = 0,042$; respetivamente). Isto significa que uma diminuição dos resultados e valores *t-score* do SDMT está relacionada com uma diminuição dos volumes dos lóbulos Crus II e VIIb, e lóbulos I-II e III, respetivamente. Logo,

pacientes que acertam menos respostas e apresentam valores inferiores do *t-score* do teste cognitivo, apresentam volumes inferiores dos respectivos lóbulos.

Para o valor bruto do teste cognitivo (CVLT-II) observou-se uma correlação fraca positiva com o lóbulo IV ($r = 0,395$; $p = 0,009$). Assim, uma diminuição nos resultados do CVLT-II relaciona-se com uma diminuição no volume do lóbulo IV, logo pacientes que acertam menos respostas no teste cognitivo, apresentam volumes inferiores do lóbulo IV.

Tabela 15: Correlação entre os volumes dos lóbulos do cerebelo, obtidos pelo CERES, e a classificação da EDSS, testes cognitivos e teste motor. Referência aos valores *p* resultantes da análise estatística com recurso à correlação de *Spearman* e à correlação de *Pearson*.

		EDSS	9-HPT Mão Dominante	SDMT		CVLT-II	
				Valor Bruto	<i>t-score</i>	Valor Bruto	<i>t-score</i>
I-II	Coeficiente	0,182	0,025	0,104	0,308	- 0,052	- 0,017
	<i>p</i>	0,238*	0,870*	0,503*	0,042*	0,739*	0,912*
III	Coeficiente	- 0,013	- 0,109	0,272	0,308	- 0,060	- 0,112
	<i>p</i>	0,934*	0,481*	0,074*	0,042*	0,704**	0,473**
IV	Coeficiente	- 0,412	- 0,250	0,262	0,111	0,346	0,161
	<i>p</i>	0,005*	0,102*	0,086*	0,473*	0,023**	0,303**
V	Coeficiente	- 0,456	- 0,241	0,084	0,115	0,196	0,113
	<i>p</i>	0,002*	0,115*	0,586*	0,457*	0,208**	0,471**
VI	Coeficiente	- 0,185	- 0,074	0,033	- 0,093	0,083	- 0,141
	<i>p</i>	0,230*	0,635*	0,831*	0,547*	0,595**	0,367**
Crus I	Coeficiente	- 0,242	- 0,072	0,148	0,033	0,229	0,032
	<i>p</i>	0,114*	0,641*	0,336*	0,829*	0,140**	0,838**
Crus II	Coeficiente	- 0,222	- 0,219	0,367	0,279	0,243	0,106
	<i>p</i>	0,147*	0,153*	0,014*	0,067*	0,117**	0,497**
VIIb	Coeficiente	- 0,193	- 0,144	0,342	0,265	0,241	0,031
	<i>p</i>	0,210*	0,350*	0,023*	0,082*	0,119*	0,843*
VIIIa	Coeficiente	0,058	0,096	0,113	- 0,039	0,124	- 0,056
	<i>p</i>	0,709*	0,534*	0,466*	0,803*	0,427*	0,721*
VIIIb	Coeficiente	- 0,307	- 0,176	0,114	- 0,173	0,176	- 0,039
	<i>p</i>	0,042*	0,254*	0,461*	0,260*	0,258**	0,801**
IX	Coeficiente	- 0,275	- 0,189	0,254	0,015	0,126	- 0,007
	<i>p</i>	0,071*	0,219*	0,096*	0,925*	0,419**	0,966**
X	Coeficiente	- 0,079	- 0,035	0,245	0,031	0,146	- 0,025
	<i>p</i>	0,610*	0,823*	0,109*	0,839*	0,350**	0,874**

*Correlação de *Spearman*;

** Correlação de *Pearson*

4.4. Variabilidade do *FreeSurfer* e *volBrain*

Para analisar a variabilidade das segmentações dos volumes obtidos pelo *FreeSurfer* e pelo *volBrain* recorreu-se aos valores obtidos pelo coeficiente de variação, observados na tabela 16.

Observa-se um coeficiente de variação maior na segmentação do VSBC obtido pelo *volBrain* ($c_v = 16,638$) do que na segmentação do VSBC obtido pelo *FreeSurfer* ($c_v = 12,499$). Assim, existe uma maior variabilidade nas segmentações do VSBC nos vários pacientes quando se utiliza o *volBrain*. Logo, na segmentação do VSBC, o *FreeSurfer* é mais preciso que o *volBrain*.

Na segmentação do VSBE observa-se um maior coeficiente de variação para o *volBrain* ($c_v = 13,79$) do que para o *FreeSurfer* ($c_v = 12,957$). Isto significa que o *volbrain* é mais variável na segmentação do VSBE, que o *FreeSurfer*, que se mostrou mais preciso.

Para os restantes volumes, os coeficientes de variação são bastante semelhantes para as segmentações dos volumes obtidos pelo *FreeSurfer* e pelo *volBrain*, logo nestas segmentações os dois métodos são variáveis de forma idêntica.

Tabela 16: Variabilidade na quantificação e segmentação dos volumes, entre os dois métodos, *FreeSurfer* e *volBrain*.

		Média \pm Desvio Padrão	Coeficiente de Variação
VTE	<i>FreeSurfer</i>	1015,87 \pm 103,57	10,195
	<i>volBrain</i>	1100,53 \pm 111,86	10,164
VSBE	<i>FreeSurfer</i>	401,69 \pm 52,05	12,957
	<i>volBrain</i>	432,57 \pm 59,65	13,79
VSCE	<i>FreeSurfer</i>	591,20 \pm 55,87	9,450
	<i>volBrain</i>	667,97 \pm 66,67	9,981
VTC	<i>FreeSurfer</i>	129,24 \pm 12,55	9,712
	<i>volBrain</i>	126,66 \pm 12,22	9,651
VSBC	<i>FreeSurfer</i>	23,56 \pm 2,95	12,499
	<i>volBrain</i>	24,10 \pm 4,01	16,638
VSCC	<i>FreeSurfer</i>	105,69 \pm 10,82	10,237
	<i>volBrain</i>	102,56 \pm 10,71	10,444

5. Discussão

A realização deste trabalho teve como finalidade analisar a relação entre a *performance* cognitiva e motora, e o grau de atrofia do encéfalo e do cerebelo (regional e lobular), em pacientes com EM-SR, com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo. Assim, inicialmente, são averiguadas as diferenças significativas entre os pacientes com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo, e posteriormente, são correlacionados os resultados dos testes cognitivos e motor com os dados volumétricos do encéfalo e do cerebelo.

Relativamente às diferenças entre os pacientes com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo, foi possível verificar que os dois grupos de pacientes eram idênticos quanto às características socio-demográficas, no entanto apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos resultados obtidos pelo teste cognitivo (SDMT) e na volumetria do VTC, obtido pelo *volBrain*, e dos lóbulos Crus II e VIIb (Tabelas 11 e 12).

Clinicamente, é relevante referir que para os resultados do SDMT, os pacientes com sinais clínicos de disfunção do cerebelo responderam corretamente a menos respostas, uma vez que apresentaram valores médios inferiores aos dos pacientes sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo. Assim, os pacientes com sinais clínicos de disfunção apresentam possivelmente mais problemas cognitivos em relação à atenção, concentração e velocidade de processamento de informação, que os pacientes sem sinais clínicos de disfunção.

Quanto à imparidade, apesar dos pacientes com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo não apresentarem diferenças estatisticamente significativas, em termos clínicos é importante referir que o grupo com sinais clínicos de disfunção apresentou uma quantidade maior de pacientes com presença de alterações cognitivas, o que está em concordância com os resultados obtidos pelo teste cognitivo (SDMT).

Em relação à volumetria do VTC e dos lóbulos Crus II e VIIb, os pacientes com sinais clínicos de disfunção do cerebelo apresentaram volumes inferiores quando comparados com os pacientes sem sinais clínicos de disfunção, o que significa que apresentam um grau de atrofia do cerebelo maior.

Ao analisar a relação entre a classificação da EDSS e os dados volumétricos do encéfalo e do cerebelo (regional e lobular), verificou-se que existiam correlações significativas entre os valores da EDSS e os dados volumétricos do VTC, do VSCC e dos lóbulos IV, V e VIIIb (Tabelas 14 e 15). Assim, os pacientes que apresentaram classificações da EDSS mais altas, isto é com mais SF afetados e um maior grau de incapacidade motora e cognitiva, também apresentaram um menor volume do cerebelo e da SC e menores volumes dos lóbulos IV, V e VIIIb do cerebelo. Estes resultados estão de acordo com a literatura [9].

Para a *performance* cognitiva, medida pelos testes cognitivos SDMT e CVLT-II, observaram-se correlações significativas entre os resultados destes testes e a volumetria total do cerebelo e da SB do cerebelo (Tabela 14). Isto significa, que os pacientes que responderam a menos respostas corretas nos testes cognitivos, apresentam menores volumes da SB e total do cerebelo, o que corrobora com o descrito na literatura [6; 7; 9; 11; 15–17; 19–22].

Segundo a literatura, são vários os estudos que comprovaram uma relação entre o lobo posterior do cerebelo (lóbulos VI-X) e as funções cognitivas, e uma relação entre o lobo anterior do cerebelo (lóbulos I-V) e as funções motoras [6; 9; 12; 15; 16; 21; 23; 24].

Neste trabalho, no que diz respeito à relação entre a *performance* cognitiva e os volumes dos lóbulos do cerebelo, foi possível verificar-se correlações significativas entre os resultados do SDMT com os volumes dos lóbulos Crus II e VIIb ($p = 0,014$; $p = 0,023$; respetivamente), o que está de acordo com a literatura descrita acima. Logo, os pacientes que responderam a menos respostas corretas, apresentaram volumes inferiores dos lóbulos Crus II e VIIb. Isto indica que pacientes com um grau de atrofia maior dos lóbulos Crus II e VIIb do cerebelo, apresentam problemas cognitivos relacionados possivelmente com a atenção, concentração e velocidade de processamento de informação. Por outro lado, foram observadas correlações significativas entre os resultados do CVLT-II e o volume do lóbulo IV ($p = 0,023$), ou seja os pacientes que se lembraram de menos palavras, foram os pacientes que apresentaram menores volumes do lóbulo IV. Este facto está em discordância com a literatura, que diz que o lóbulo IV, presente no lobo anterior do cerebelo, está relacionado com funções motoras, e não com funções cognitivas [6; 9; 12; 15; 16; 21; 23; 24].

Para responder ao objetivo secundário, que consiste em analisar a variabilidade entre o *FreeSurfer* e o *volBrain* na segmentação e quantificação dos volumes do encéfalo e do cerebelo, averiguou-se as diferenças entre os coeficientes de variação dos vários volumes.

Segundo *Manjón, J. et al.*, o *volBrain* é o método mais eficiente, robusto e rápido na segmentação de estruturas subcorticais [57]. Por outro lado, segundo *Guo, C. et al.*, o *FreeSurfer* foi o método que forneceu mais dados volumétricos das estruturas cerebrais e do cerebelo, e o que apresentava menor variabilidade na segmentação [18]. Não existindo concordância em qual o melhor método de segmentação e quantificação para obtenção da volumetria cerebral e do cerebelo, foi importante a realização deste estudo para verificar qual dos dois métodos se mostrou mais variável.

Pelos coeficientes de variação obtidos, verificou-se que o *volBrain* é mais variável na segmentação do VSBC ($c_v = 16,638$) e do VSBE ($c_v = 13,79$), que o *FreeSurfer*. Assim, é possível afirmar no estudo em questão, perante a amostra utilizada, que para a segmentação

dos volumes da SB do encéfalo e do cerebelo, o *FreeSurfer* é o método de eleição, pois apresentou menor variabilidade que o *volBrain*, tornando-se o mais preciso. Este facto está em concordância com o estudo de *Guo, C. et al.* [18].

6. Conclusão

O principal objetivo deste trabalho foi analisar se a disfunção cognitiva e motora estão relacionadas com o grau de atrofia do encéfalo e do cerebelo, nos pacientes com EM-SR, com e sem sinais clínicos de disfunção do cerebelo.

Este estudo permitiu concluir que os pacientes com sinais clínicos de disfunção do cerebelo apresentaram mais alterações cognitivas, com base nos resultados do SDMT, e um maior grau de atrofia no VTC e nos volumes dos lóbulos Crus II e VIIb. Concluiu-se também que a classificação da EDSS está correlacionada com o grau de atrofia do VTC, VSCC e volumes dos lóbulos IV, V e VIIb, e que a *performance* cognitiva está correlacionada com o grau de atrofia do VTC, o VSBC e os volumes dos lóbulos Crus II e VIIb.

Do objetivo secundário, foi possível concluir, a partir da análise de variabilidade entre os dois métodos de segmentação e quantificação, que o *volBrain* se mostrou mais variável e menos preciso na segmentação dos volumes da SB do encéfalo e do cerebelo, que o *FreeSurfer*.

Uma das limitações deste trabalho, está relacionada com a segmentação do cerebelo, pois este é uma estrutura que apresenta uma complexa anatomia, o que torna difícil a separação da SB da SC nesta estrutura através de métodos de segmentação, podendo comprometer os resultados obtidos. Ao ser uma estrutura com múltiplas conexões, o cerebelo não só é afetado por lesões locais na SB e na SC, mas também sofre degeneração das conexões aferentes e eferentes, o que torna um desafio neste tipo de estudos. A segmentação dos lóbulos do cerebelo também se pode tornar uma limitação deste trabalho, devido à sua variabilidade entre indivíduos.

O uso de agente de contraste aquando da aquisição das imagens de RM tornou-se também uma limitação deste trabalho, uma vez que pode ter interferido na precisão dos métodos de segmentação e quantificação dos volumes. A dimensão da amostra reduzida ($n = 44$) também é uma das limitações deste estudo.

Como perspetivas para trabalhos futuros, salienta-se a importância de dar continuidade ao trabalho apresentado, recorrendo a equipamentos de RM mais evoluídos e técnicas de RM mais avançadas para avaliar não só a volumetria, mas também as características funcionais e estruturais do cerebelo. É também relevante evidenciar que futuramente é importante analisar as lesões presentes no cerebelo, ou então recorrer a outras estruturas, como o tálamo, para avaliar a sua relação com a disfunção nos pacientes com EM. Para a avaliação cognitiva dos pacientes, será também importante no futuro recorrer ao teste BVMT da bateria BICAMs de forma a avaliar a memória visual dos pacientes com EM.

7. Referências Bibliográficas

- [1] A. Schapira, E. Byrne, *et al.*, “Multiple sclerosis and demyelinating disorders,” in *Neurology and Clinical Neuroscience*, ch. 74, pp. 996–1055, Philadelphia, USA: Mosby, Inc., 2007.
- [2] F. Lublin and A. Miller, “Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system,” in *Neurology in Clinical Practice* (W. Bradley, R. Daroff, *et al.*, eds.), vol. 1, ch. 58, pp. 1584–1612, Abingdon, UK: Taylor & Francis, 5th ed., 2007.
- [3] J. Noseworthy, M. Lucchinetti, *et al.*, “Multiple sclerosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 13, pp. 938–52, 2000. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.
- [4] S. Warren and K. Warren, “Multiple sclerosis,” ch. 1-3, pp. 1–66, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
- [5] K. Rogers, “The human body - the brain and the nervous system,” ch. 1, pp. 19–49, New York, USA: Encyclopedia Britannica, Inc. in association with Rosen Educational Services, LLC, 1st ed., 2011.
- [6] A. Wilkins, “Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis,” *Frontiers in neurology*, vol. 8, p. 312, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00312.
- [7] K. Weier, B. Banwell, *et al.*, “The role of the cerebellum in multiple sclerosis,” *The Cerebellum*, vol. 14, no. 3, pp. 364–374, 2015. doi: 10.1007/s12311-014-0634-8.
- [8] J. Jimenez-Shahed, “Cerebellar disease,” in *Neurology Secrets* (J. Kass and E. Mizrahi, eds.), ch. 10, pp. 128–136, Philadelphia, USA: Elsevier, Inc., 6th ed., 2017.
- [9] A. D’Ambrosio, E. Pagani, *et al.*, “Cerebellar contribution to motor and cognitive performance in multiple sclerosis: an mri sub-regional volumetric analysis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 9, pp. 1194–1203, 2017. doi: 10.1177/1352458516674567.
- [10] V. Anderson, L. Fisniku, *et al.*, “Mri measures show significant cerebellar gray matter volume loss in multiple sclerosis and are associated with cerebellar dysfunction,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 15, no. 7, pp. 811–817, 2009. doi: 10.1177/1352458508101934.
- [11] R. Karabudak, “Magnetic resonance imaging as a major milestone in multiple sclerosis diagnosis and treatment,” *Nöro Psikiyatri Arşivi*, vol. 52, no. Suppl1, p. S16, 2015. doi: 10.5152/npa.2015.12576.

- [12] C. Laidi, T. Hajek, *et al.*, “Cerebellar parcellation in schizophrenia and bipolar disorder,” *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 140, no. 5, pp. 468–476, 2019. doi: 10.1111/acps.13087.
- [13] M. Calabrese, F. Rinaldi, P. Grossi, and P. Gallo, “Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis,” *Expert review of neurotherapeutics*, vol. 11, no. 3, pp. 425–432, 2011. doi: 10.1586/ern.10.155.
- [14] X. Lladó, A. Oliver, *et al.*, “Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI: a review of automated approaches,” *Information Sciences*, vol. 186, no. 1, pp. 164–185, 2012. doi: 10.1016/j.ins.2011.10.011.
- [15] E. Mormina, M. Petracca, *et al.*, “Cerebellum and neurodegenerative diseases: Beyond conventional magnetic resonance imaging,” *World journal of radiology*, vol. 9, no. 10, p. 371, 2017. doi: 10.4329/wjr.v9.i10.371.
- [16] M. A. Rocca, G. Comi, *et al.*, “The role of T1-weighted derived measures of neurodegeneration for assessing disability progression in multiple sclerosis,” *Frontiers in neurology*, vol. 8, p. 433, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00433.
- [17] E. Marciniwicz, A. Pokryszko-Dragan, *et al.*, “Quantitative magnetic resonance assessment of brain atrophy related to selected aspects of disability in patients with multiple sclerosis: preliminary results,” *Polish Journal of Radiology*, vol. 84, 2019. doi: 10.5114/pjr.2019.84274.
- [18] C. Guo, D. Ferreira, *et al.*, “Repeatability and reproducibility of freesurfer, fsl-sienax and spm brain volumetric measurements and the effect of lesion filling in multiple sclerosis,” *European radiology*, vol. 29, no. 3, pp. 1355–1364, 2019. doi: 10.1007/s00330-018-5710-x.
- [19] M. Grothe, M. Lotze, *et al.*, “Impairments in walking ability, dexterity, and cognitive function in multiple sclerosis are associated with different regional cerebellar gray matter loss,” *The Cerebellum*, vol. 16, no. 5-6, pp. 945–950, 2017. doi: 10.1007/s12311-017-0871-8.
- [20] M. Inglese, M. Petracca, *et al.*, “Cerebellar volume as imaging outcome in progressive multiple sclerosis,” *PloS one*, vol. 12, no. 4, p. e0176519, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0176519.
- [21] A. Moroso, A. Ruet, *et al.*, “Posterior lobules of the cerebellum and information processing

- speed at various stages of multiple sclerosis,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, no. 2, pp. 146–151, 2017. doi: 10.1136/jnnp-2016-313867.
- [22] A. Kalron, G. Allali, and A. Achiron, “Cerebellum and cognition in multiple sclerosis: the fall status matters,” *Journal of neurology*, vol. 265, no. 4, pp. 809–816, 2018. doi: 10.1007/s00415-018-8774-2.
- [23] S. Coccozza, M. Petracca, E. Mormina, *et al.*, “Cerebellar lobule atrophy and disability in progressive ms,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, no. 12, pp. 1065–1072, 2017. doi: 10.1136/jnnp-2017-316448.
- [24] S. Coccozza, G. Pontillo, *et al.*, “Cerebellum and cognition in progressive ms patients: functional changes beyond atrophy?,” *Journal of neurology*, vol. 265, no. 10, pp. 2260–2266, 2018. doi: 10.1007/s00415-018-8985-6.
- [25] D.-K. Lee, U. Yoon, *et al.*, “Automated segmentation of cerebellum using brain mask and partial volume estimation map,” *Computational and mathematical methods in medicine*, vol. 2015, 2015. doi: 10.1155/2015/167489.
- [26] D. P. Ramasamy, R. H. Benedict, *et al.*, “Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with ms: a case-control study,” *Journal of the neurological sciences*, vol. 282, no. 1-2, pp. 47–54, 2009. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.034.
- [27] J. W. L. Brown and D. T. Chard, “The role of mri in the evaluation of secondary progressive multiple sclerosis,” *Expert review of neurotherapeutics*, vol. 16, no. 2, pp. 157–171, 2016. doi: 10.1586/14737175.2016.1134323.
- [28] R. Seeley, P. Tate, *et al.*, “Anatomia e fisiologia,” ch. 12-14, pp. 373–511, Lisboa, Portugal: Lusociência - Edições Técnicas e Científicas, Lda., 6th ed., 2003.
- [29] “Cerebellum,” in *Nolte’s the Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy* (T. Wanderah and D. Gould, eds.), ch. 20, pp. 495–523, Philadelphia, USA: Elsevier, Inc., 6th ed., 2016.
- [30] C. Watson, G. Paxinos, *et al.*, “The spinal cord,” ch. 1-2, pp. 1–16, San Diego, USA: Elsevier Ltd., 1st ed., 2009.
- [31] *Manual de apoio à Vida com EM*. Portugal: Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla, 1st ed., 2016. Available from: <http://spem.pt/wp-content/uploads/2019/08/manual.pdf>.

- [32] B. Pinheiro, R. Guerreiro, *et al.*, “Cost-effectiveness of cladribine tablets versus fingolimod in patients with highly active relapsing multiple sclerosis in portugal,” *Journal of Medical Economics*, 2020. doi: 10.1080/13696998.2020.1717499.
- [33] M. J. Sá, G. Kobelt, *et al.*, “New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in europe: Results for portugal,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 2_suppl, pp. 143–154, 2017. doi: 10.1177/1352458517708667.
- [34] J. de Sá, E. Alcalde-Cabero, *et al.*, “Incidence of multiple sclerosis in northern lisbon, portugal: 1998–2007,” *BMC neurology*, vol. 14, no. 1, p. 249, 2014. doi: 10.1186/s12883-014-0249-1.
- [35] N. McNicholas, M. Hutchinson, *et al.*, “2017 mcdonald diagnostic criteria: A review of the evidence,” *Multiple sclerosis and related disorders*, vol. 24, pp. 48–54, 2018. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.011.
- [36] A. J. Thompson, B. L. Banwell, *et al.*, “Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the mcdonald criteria,” *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, 2018. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [37] L. Tornes, B. Conway, *et al.*, “Multiple sclerosis and the cerebellum..,” *Neurologic clinics*, vol. 32, no. 4, pp. 957–977, 2014.
- [38] F. D. Lublin, S. C. Reingold, *et al.*, “Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions,” *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278–286, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- [39] C. E. Van Munster and B. M. Uitdehaag, “Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis,” *CNS drugs*, vol. 31, no. 3, pp. 217–236, 2017. doi: 10.1007/s40263-017-0412-5.
- [40] L. E. Baldassari, A. R. Salter, *et al.*, “Streamlined edss for use in multiple sclerosis clinical practice: Development and cross-sectional comparison to edss,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 24, no. 10, pp. 1347–1355, 2018. doi: 10.1177/1352458517721357.
- [41] F. Saccà, T. Costabile, *et al.*, “The edss integration with the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis and orientation tests,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 9, pp. 1289–1296, 2017. doi: 10.1177/1352458516677592.

- [42] P. Feys, I. Lamers, *et al.*, “The nine-hole peg test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 5, pp. 711–720, 2017. doi: 10.1177/1352458517690824.
- [43] S. Demir, “Multiple sclerosis functional composite.” *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, vol. 55, 2018. doi: 10.29399/npa.23349.
- [44] R. P. Limited, “Disease progression in multiple sclerosis.” Available at <https://www.letsbeatms.pk/disease-progression/> (Acedido a 10/09/2019).
- [45] C. Sousa, M. Rigueiro-Neves, *et al.*, “Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (bicams) in the portuguese population with multiple sclerosis,” *BMC neurology*, vol. 18, no. 1, p. 172, 2018. doi: 10.1186/s12883-018-1175-4.
- [46] D. Langdon, M. Amato, *et al.*, “Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (bicams),” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 18, no. 6, pp. 891–898, 2012. doi: 10.1177/1352458511431076.
- [47] R. H. Benedict, M. P. Amato, *et al.*, “Brief international cognitive assessment for ms (bicams): international standards for validation,” *BMC neurology*, vol. 12, no. 1, p. 55, 2012. doi: 10.1186/1471-2377-12-55.
- [48] C. Constantinides, “Magnetic ressonance imaging - the basics.” ch. 4-9, pp. 39–114, New York, USA: Taylor & Francis Group, LLC, 2014.
- [49] S. Bushong and G. Clarke, “Magnetic resonance imaging: Physical and biological principles,” 4th ed., 2014.
- [50] D. Weishaupt, V. Kochli, *et al.*, “How does mri work? - an introduction to the physics and function of magnetic resonance imagins,” ch. 1-9, pp. 1–68, New York, USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2nd ed., 2006.
- [51] B. Dale, M. Brown, *et al.*, “Mri basic principles and applications,” ch. 1-14, pp. 1–188, West Sussex, UK: John Wiley Sons, Ltd, 5th ed., 2015.
- [52] J. Cohen and R. Rudick, “Multiple sclerosis therapeutics,” ch. 1-16, pp. 1–212, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 4th ed., 2011.
- [53] S. Hannoun, M. Baalbaki, *et al.*, “Gadolinium effect on thalamus and whole brain tissue segmentation,” *Neuroradiology*, vol. 60, no. 11, pp. 1167–1173, 2018. doi: 10.1007/s00234-018-2082-5.

- [54] M. M. El Mendili, M. Petracca, *et al.*, “Suiter: An automated method for improving segmentation of infratentorial structures at ultra-high-field mri,” *Journal of Neuroimaging*, 2019. doi: 10.1111/jon.12672.
- [55] F. Boonstra, G. Florescu, *et al.*, “Tremor in multiple sclerosis is associated with cerebello-thalamic pathology,” *Journal of Neural Transmission*, vol. 124, no. 12, pp. 1509–1514, 2017. doi:10.1007/s00702-017-1798-4.
- [56] V. Anderson, L. Fisniku, *et al.*, “Mri measures show significant cerebellar gray matter volume loss in multiple sclerosis and are associated with cerebellar dysfunction,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 15, no. 7, pp. 811–817, 2009. doi: 10.1177/1352458508101934.
- [57] J. V. Manjón and P. Coupé, “volbrain: an online mri brain volumetry system,” *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 10, p. 30, 2016. doi: 10.3389/fninf.2016.00030.
- [58] T. N. Akudjedu, L. Nabulsi, M. Makelyte, *et al.*, “A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume,” *Brain imaging and behavior*, vol. 12, no. 6, pp. 1678–1695, 2018. doi: 10.1007/s11682-018-9835-y.
- [59] J. E. Romero, P. Coupé, *et al.*, “Ceres: a new cerebellum lobule segmentation method,” *NeuroImage*, vol. 147, pp. 916–924, 2017. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.003.
- [60] K. Weier, A. Beck, *et al.*, “Evaluation of a new approach for semi-automatic segmentation of the cerebellum in patients with multiple sclerosis,” *Journal of neurology*, vol. 259, no. 12, pp. 2673–2680, 2012. doi: 10.1007/s00415-012-6569-4.
- [61] I. The MathWorks, “Matlab.” Available at <https://www.mathworks.com/products/matlab.html> (Acedido a 23/10/2019).
- [62] J. Ashburner, “Computational anatomy with the spm software,” *Magnetic resonance imaging*, vol. 27, no. 8, pp. 1163–1174, 2009. doi: 10.1016/j.mri.2009.01.006.
- [63] K. Friston, J. Ashburner, *et al.*, “Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images,” ch. 1-8, pp. 1–100, London, UK: Elsevier Ltd., 1st ed., 2007.
- [64] J. Ashburner, G. Barnes, *et al.*, *SPM12 Manual*. London, UK: Functional Imaging Laboratory from Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL, 2019. Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>.
- [65] B. Fischl, “Freesurfer,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.

- [66] E. V. Sullivan, N. M. Zahr, *et al.*, “Convergence of three parcellation approaches demonstrating cerebellar lobule volume deficits in alcohol use disorder,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 24, p. 101974, 2019. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101974.
- [67] M. M. Mukaka, “A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research,” *Malawi Medical Journal*, vol. 24, no. 3, pp. 69–71, 2012.

A. Apêndice 1

Tabela 17: Critérios de *McDonald* para diagnóstico de EM [36].

Surtos	Nº de lesões com evidência clínica	Critério adicional para diagnóstico de EM
≥ 2	≥ 2	Nenhum*
≥ 2	1 (desde que existam evidências históricas bem definidas de um surto que envolva uma lesão num local anatômico distinto)	Nenhum*
≥ 2	1	Disseminação no espaço demonstrada por um novo surto que implica um diferente local do SNC ou por RM
1	≥ 2	Disseminação no tempo demonstrado por um novo surto ou por RM ou pela presença de bandas oligoclonais no LCR
1	1	Disseminação no espaço demonstrada por um novo surto que implica um diferente local do SNC ou por RM e Disseminação no tempo demonstrado por um novo surto ou por RM ou pela presença de bandas oligoclonais no LCR

*Não são necessários testes adicionais para demonstrar disseminação no espaço e no tempo.

A. Anexo 1

INFORMAÇÃO PARA O PARTICIPANTE

Perfil cognitivo e padrões de atrofia do cerebelo em doentes com Esclerose Múltipla surto-remissão e sinais de disfunção cerebelosa

Gostaríamos de lhe pedir para participar num estudo clínico. Antes de decidir, deverá entender o propósito e as implicações possíveis do estudo, que lhe serão explicadas pelo seu médico e que se encontram descritas neste documento. O objetivo deste documento é explicar-lhe os procedimentos e deste modo, ajudá-lo a decidir se quer participar neste estudo ou não.

Se decidir participar no estudo, vamos pedir-lhe para assinar este formulário de consentimento. A participação é totalmente voluntária e pode retirar o seu consentimento a qualquer momento sem que isso afete as futuras decisões sobre o seu tratamento. Caso não concorde em participar neste estudo, nada será alterado no seu tratamento ou acompanhamento habitual.

Leia atentamente este documento e peça ao médico do estudo que lhe explique qualquer palavra ou informação que não compreenda.

Objetivo do Estudo

Caracterizar as alterações cognitivas e a sua relação com atrofia de áreas específicas do cérebro (cerebelo) nos doentes com Esclerose Múltipla (EM), no âmbito da realização de uma tese de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica.

Procedimentos do estudo

Não serão realizados quaisquer procedimentos do estudo antes de ter prestado o seu consentimento. Uma vez obtido o seu consentimento, ser-lhe-ão aplicadas algumas escalas para avaliar diferentes funções cognitivas, o que levará cerca de 20 minutos. Além disso, irão ser recolhidos alguns dos seus dados, como o sexo, idade, escolaridade e duração da doença. Irão ainda ser feitas a sua avaliação clínica e, posteriormente, análises volumétricas das imagens da sua ressonância magnética (RM) encefálica.

Quem pode participar no estudo?

Poderão participar no estudo todos os doentes da consulta de esclerose múltipla do Hospital de Egas Moniz (HEM) que cumpram os seguintes critérios de inclusão:

- Idade > 18 anos;
- Diagnóstico de Esclerose Múltipla Surto-Remissão de acordo com os critérios de MacDonald 2017;
- Realização, no âmbito do seguimento imagiológico regular, de RM encefálica no HEM no período compreendido entre Julho de 2018 e Julho de 2019;
- Mínimo de 12 meses de seguimento até data da RM estudada.

Potenciais Riscos, efeitos secundários e inconvenientes

Todos os procedimentos serão realizados de acordo com as recomendações internacionais e a melhor prática clínica. A participação no estudo, não implica a realização de procedimentos adicionais para além daqueles que seriam normais para além da aplicação dos testes cognitivos. Posto isto, não existem potenciais riscos, efeitos secundários ou inconvenientes adicionais aos decorrentes da prática clínica.

Este documento é feito em duas vias: a original para o processo, o duplicado para a pessoa que consente

Versão 1.0 de 31_07_2019

Página 2 de 5

Possíveis benefícios decorrentes da participação

Não existem benefícios diretos para si, decorrentes da sua participação no estudo. No entanto, um melhor conhecimento dos sintomas da sua condição e dos factores que a eles se associam poderão posteriormente revelar-se benéficos para outras pessoas com uma situação semelhante à sua ou mesmo para si, mais tarde, permitindo uma melhor definição de prognóstico e uma melhor monitorização do impacto da terapêutica na sua estabilização.

Confidencialidade

Ao consentir participar, autoriza também a utilização dos seus dados pessoais, de saúde e relacionados com os procedimentos. Os dados recolhidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, guardados numa base de dados, da qual não constará o seu nome, e depois analisados anonimamente. A cada doente será atribuído um código, cuja chave só a equipa do estudo terá acesso. As informações recolhidas serão utilizadas de acordo com as regras e regulamentos autorizados e recomendados pelas autoridades locais e nacionais. A recolha de dados pessoais no âmbito deste estudo cumpre com as disposições do Regulamento de Proteção de Dados n.º 2016/679 de 27 de abril de 2016. Os seus dados serão guardados durante o período necessário para a conclusão do estudo para que está a dar a sua autorização expressa. O encarregado de proteção de dados do CHLO, nomeado em 2/10/2018, é a [Dra. Maria João Lupi](#), email: dpo@chlo.min-saude.pt.

Mesmo após ter aceite participar o seu médico poderá, em qualquer altura decidir que a sua manutenção no estudo não é apropriada, por exemplo, por poder vir a revelar-se arriscada ou inconveniente por algum motivo. Da mesma forma, pode o próprio participante em qualquer altura retirar o consentimento, sem que isso altere o acesso a todos os restantes tratamentos eventualmente necessários.

Remuneração

Os participantes no estudo não receberão qualquer compensação pecuniária ou outra. Os procedimentos do estudo não implicarão para os participantes quaisquer custos acrescidos uma vez que serão realizados no decurso da normal prática clínica.

Patrocínio financeiro

Este estudo é realizado sem o apoio de qualquer patrocínio financeiro.

Publicação

Independentemente de irem ou não de encontro às expectativas dos investigadores, os resultados do estudo serão publicados na literatura médica, num jornal ou revista internacional. Nessa publicação os dados dos participantes manter-se-ão anónimos.

Esperamos que a informação que lhe fornecemos seja suficiente para que possa tomar uma decisão confortável e confiante relativamente à sua participação neste estudo.

Caso necessite de esclarecimentos adicionais, não hesite em solicitá-los junto de um dos membros da equipa ou do médico responsável pelo estudo no seu Hospital (Dr. Manuel Salavisa). Caso, durante a sua participação no estudo surja alguma dúvida poderá contactar o **Hospital de Egas Moniz** ou o **Dr. Manuel Salavisa** através do número de telefone direto do Serviço de Neurologia – 210 432 179 (disponível de segunda a sexta entre as 8:30 e as 16:00).

Declaração livre do participante no estudo

Declaro que li (ou que me foi lida) e explicada a informação contida no presente documento, que tive a oportunidade de colocar todas as questões necessárias e que elas foram respondidas de forma que considero satisfatória. Declaro que presto consentimento livre e voluntário para a minha participação neste estudo de investigação.

Nome do participante

Nome do representante legal

Assinatura do participante

Assinatura do representante legal

Data (dia/mês/ano):

Data (dia/mês/ano):

Declaração do investigador ou pessoa que obtém o consentimento

Li com precisão a folha de informações para o participante e certifiquei-me de que este entende o propósito do estudo. Confirmo que foi dada ao participante a oportunidade de colocar todas as questões sobre o estudo que todas elas foram respondidas adequadamente. Confirmo que a pessoa em causa não foi coagida a prestar o seu consentimento e que este foi dado voluntariamente e de livre vontade.

Uma cópia deste documento foi fornecida ao participante.

Nome do médico

Assinatura do médico

Nº da ordem profissional

Data (dia/mês/ano):

B. Anexo 2

aseg - Bloco de notas

Ficheiro Editar Formatar Ver Ajuda

```
# NROWS 45
# NTableCols 10
# ColHeaders Index SegId NVoxels volume_mm3 StructName normMean normStdDev normMin normMax normRange
```

#	Index	SegId	NVoxels	volume_mm3	StructName	normMean	normStdDev	normMin	normMax	normRange
1	4	10455	10646.4	Left-Lateral-Ventricle	21.2075	12.5027	0.0000	89.0000	89.0000	
2	5	238	260.3	Left-Inf-Lat-Vent	42.3193	13.3675	5.0000	75.0000	70.0000	
3	7	11865	12718.1	Left-Cerebellum-White-Matter	83.9566	7.0714	21.0000	106.0000	85.0000	
4	8	43254	42710.4	Left-Cerebellum-Cortex	58.0577	12.0942	0.0000	91.0000	91.0000	
5	10	5308	5053.4	Left-Thalamus-Proper	79.2948	11.2700	22.0000	107.0000	85.0000	
6	11	2825	2774.3	Left-Caudate	75.7795	8.9766	40.0000	99.0000	59.0000	
7	12	3807	3826.5	Left-Putamen	80.4418	8.0657	21.0000	103.0000	82.0000	
8	13	1612	1582.0	Left-Pallidum	96.5192	5.3833	70.0000	111.0000	41.0000	
9	14	1181	1214.4	3rd-Ventricle	23.9229	13.4173	1.0000	65.0000	64.0000	
10	15	1021	1077.9	4th-Ventricle	24.0010	12.7629	0.0000	72.0000	72.0000	
11	16	18237	18369.8	Brain-Stem	79.9865	10.1839	3.0000	108.0000	105.0000	
12	17	4181	3985.0	Left-Hippocampus	64.0598	8.6833	11.0000	95.0000	84.0000	
13	18	1343	1321.6	Left-Amygdala	65.7178	7.3882	22.0000	92.0000	70.0000	
14	24	895	866.3	CSF	33.2123	12.6182	2.0000	66.0000	64.0000	
15	26	525	496.3	Left-Accumbens-area	68.2648	6.6551	33.0000	87.0000	54.0000	
16	28	3284	3154.4	Left-VentralDC	85.5438	11.8911	26.0000	114.0000	88.0000	
17	30	16	26.7	Left-vessel	52.8750	10.7075	23.0000	70.0000	47.0000	
18	31	574	499.1	Left-choroid-plexus	48.5523	12.7301	14.0000	82.0000	68.0000	
19	43	9441	9665.1	Right-Lateral-Ventricle	21.8919	12.2389	0.0000	80.0000	80.0000	
20	44	291	334.2	Right-Inf-Lat-Vent	39.5876	13.9668	5.0000	80.0000	75.0000	
21	46	10880	11759.0	Right-Cerebellum-White-Matter	83.2508	6.0566	30.0000	101.0000	71.0000	
22	47	46056	45621.3	Right-Cerebellum-Cortex	59.4563	11.2404	0.0000	93.0000	93.0000	
23	49	5259	5012.0	Right-Thalamus-Proper	80.6851	10.9364	29.0000	106.0000	77.0000	
24	50	3297	3197.3	Right-Caudate	74.5005	9.7599	34.0000	99.0000	65.0000	
25	51	3730	3655.1	Right-Putamen	82.1223	7.8153	46.0000	103.0000	57.0000	
26	52	1456	1441.0	Right-Pallidum	97.1401	5.1807	57.0000	113.0000	56.0000	
27	53	4428	4294.0	Right-Hippocampus	64.9673	8.5792	18.0000	94.0000	76.0000	
28	54	1534	1465.0	Right-Amygdala	65.5541	7.3247	36.0000	88.0000	52.0000	
29	58	424	395.6	Right-Accumbens-area	70.2264	6.6015	52.0000	93.0000	41.0000	
30	60	3204	3002.2	Right-VentralDC	85.6676	11.9606	35.0000	112.0000	77.0000	
31	62	22	34.1	Right-vessel	57.0000	10.3233	33.0000	71.0000	38.0000	
32	63	638	573.2	Right-choroid-plexus	48.3527	12.0303	14.0000	79.0000	65.0000	
33	72	0	0.0	5th-Ventricle	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
34	77	1280	1128.7	WM-hypointensities	68.8586	11.6385	21.0000	100.0000	79.0000	
35	78	0	0.0	Left-WM-hypointensities	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
36	79	0	0.0	Right-WM-hypointensities	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
37	80	0	0.0	non-WM-hypointensities	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
38	81	0	0.0	Left-non-WM-hypointensities	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
39	82	0	0.0	Right-non-WM-hypointensities	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
40	85	165	182.6	Optic-Chiasm	73.6788	16.1755	16.0000	102.0000	86.0000	
41	251	918	858.2	CC_Posterior	93.6187	15.5780	34.0000	115.0000	81.0000	
42	252	533	457.3	CC_Mid_Posterior	80.3546	18.5886	24.0000	106.0000	82.0000	
43	253	439	393.9	CC_Central	88.3052	13.3898	41.0000	106.0000	65.0000	
44	254	360	321.1	CC_Mid_Anterior	88.6444	15.4776	38.0000	108.0000	70.0000	
45	255	744	702.0	CC_Anterior	94.8320	17.5449	30.0000	124.0000	94.0000	

Figura 22: Exemplo do ficheiro aseg.stats, com a volumetria das estruturas anatómicas segmentadas pelo *FreeSurfer*.

C. Anexo 3

volBrain Volumetry Report. version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job173841	Female	53	12-Nov-2019

Tissue type	Volume (cm ³ /%)	Image information
White Matter (WM)	442.04 (36.10%) [30.84, 45.22]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	572.02 (46.72%) [42.31, 54.04]	Scale factor 0.67
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	210.35 (17.18%) [9.10, 18.49]	SNR 38.59
Brain (WM + GM)	1014.07 (82.82%) [81.51, 90.90]	
Intracranial Cavity (IC)	1224.42 (100.00%)	

Structure	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%)
Cerebrum	872.87 (71.29%) [70.29, 79.10]	437.09 (35.70%) [35.18, 39.65]	435.78 (35.59%) [35.05, 39.51]	0.3003 [-1.53, 2.25]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
472.18 (38.56%) [35.53, 45.55]	400.69 (32.73%) [27.90, 40.42]	235.75 (19.25%) [17.75, 22.78]	201.34 (16.44%) [13.98, 20.31]	236.43 (19.31%) [17.75, 22.78]	199.35 (16.28%) [13.90, 20.12]

Structure	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%)
Cerebellum	120.10 (9.81%) [8.38, 11.11]	59.68 (4.87%) [4.17, 5.55]	60.42 (4.93%) [4.19, 5.58]	-1.2335 [-4.63, 3.75]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
96.42 (7.87%) [5.94, 8.69]	23.68 (1.93%) [1.49, 3.38]	47.68 (3.89%) [2.91, 4.31]	12.00 (0.98%) [0.75, 1.75]	48.74 (3.98%) [3.01, 4.39]	11.68 (0.95%) [0.73, 1.63]

Brainstem	Total (cm ³ /%)
	21.12 (1.72%) [1.48, 2.04]

Structure	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	13.99 (1.14%) [0.00, 2.13]	6.46 (0.53%) [0.00, 1.07]	7.54 (0.62%) [0.00, 1.11]	-15.4785 [-63.7220, 50.05]
Caudate	6.32 (0.52%) [0.40, 0.61]	3.20 (0.26%) [0.20, 0.31]	3.12 (0.26%) [0.20, 0.31]	2.3639 [-7.7135, 10.70]
Putamen	7.18 (0.59%) [0.48, 0.69]	3.55 (0.29%) [0.24, 0.35]	3.63 (0.30%) [0.24, 0.35]	-2.2321 [-6.8251, 4.93]
Thalamus	9.93 (0.81%) [0.68, 0.90]	5.01 (0.41%) [0.34, 0.45]	4.92 (0.40%) [0.34, 0.45]	1.7875 [-7.6292, 4.38]
Globus Pallidus	2.12 (0.17%) [0.13, 0.21]	1.08 (0.09%) [0.06, 0.11]	1.04 (0.08%) [0.06, 0.11]	4.4668 [-14.6103, 14.43]
Hippocampus	6.50 (0.53%) [0.49, 0.66]	3.27 (0.27%) [0.25, 0.33]	3.23 (0.26%) [0.24, 0.33]	0.9652 [-8.5150, 10.96]
Amygdala	1.28 (0.10%) [0.09, 0.15]	0.67 (0.05%) [0.05, 0.07]	0.61 (0.05%) [0.05, 0.07]	9.0672 [-13.7933, 17.79]
Accumbens	0.53 (0.04%) [0.03, 0.07]	0.24 (0.02%) [0.01, 0.03]	0.30 (0.02%) [0.01, 0.04]	-23.2210 [-37.5195, 13.19]

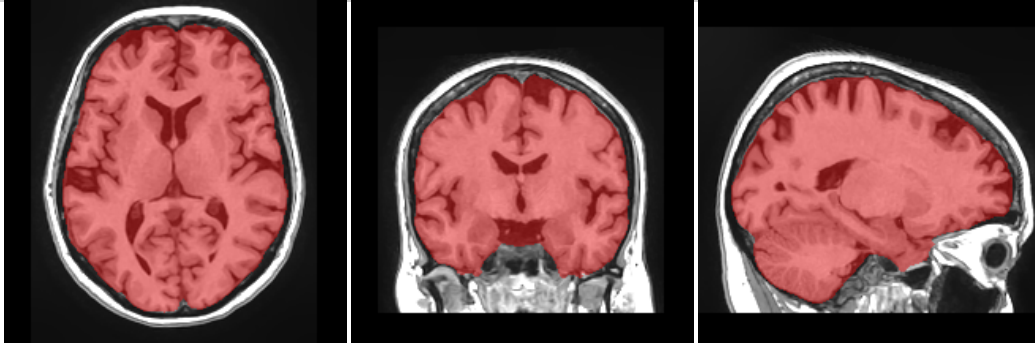
*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm³) and in relative value (measured in relation to the ICV).

*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

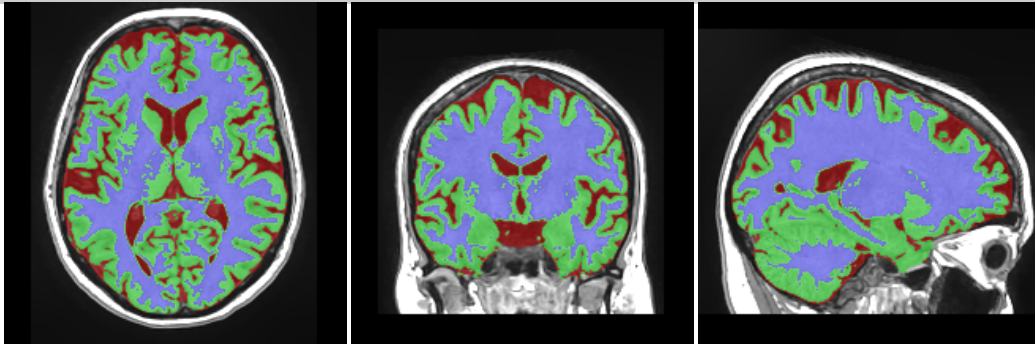
*Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose.

*Green and red values indicate that the volume is above or under the expected volume limits respectively.

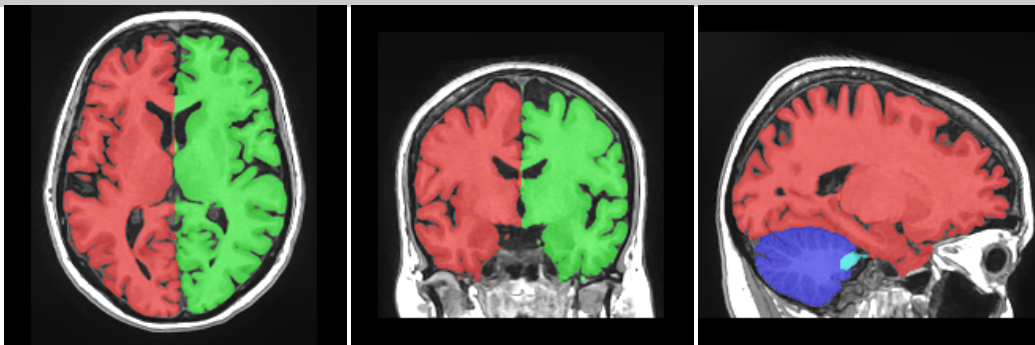
Intracranial cavity extraction



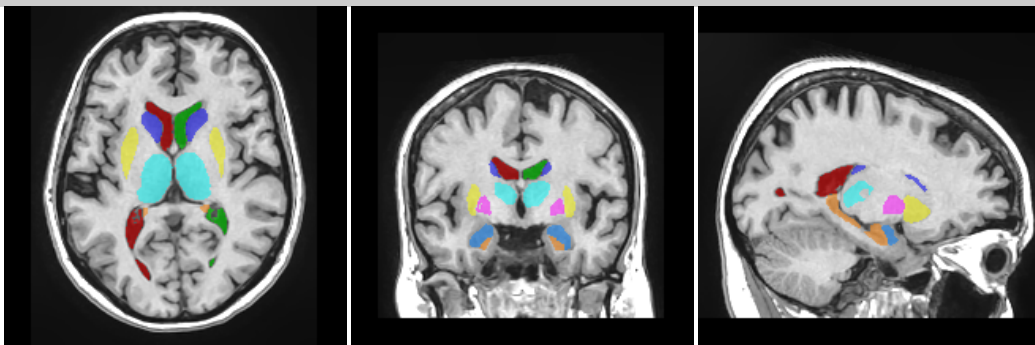
Tissue classification



Macrostructures



Subcortical structures



**All the result images are located in the MNI space (neurological orientation, i.e. right is right).*

D. Anexo 4

CERES Volumetry Report. version 1.0 release 03-10-2018

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job172589	Female	53	07-Nov-2019

Image Information

Orientation	radiological
Scale factor	0.67
SNR	12.32
Total intracranial volume (cm ³)	1215.37

Volumes	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%)
<i>Cerebellum</i>	115.15 (9.4746) [7.9622, 10.7029]	57.54 (4.7344) [4.0062, 5.3725]	57.61 (4.7401) [3.9430, 5.3434]	-0.1203 [-3.1552, 5.1723]
<i>Lobule I-II</i>	0.13 (0.0109) [0.0000, 0.0269]	0.07 (0.0056) [0.0000, 0.0127]	0.06 (0.0053) [0.0000, 0.0146]	5.0251 [-44.3366, 37.1803]
<i>Lobule III</i>	1.16 (0.0953) [0.0735, 0.1602]	0.52 (0.0430) [0.0354, 0.0795]	0.63 (0.0522) [0.0360, 0.0827]	-19.3326 [-24.9722, 19.1969]
<i>Lobule IV</i>	4.50 (0.3701) [0.2186, 0.4137]	2.12 (0.1745) [0.0979, 0.2093]	2.38 (0.1957) [0.1108, 0.2144]	-11.4616 [-34.0141, 22.1794]
<i>Lobule V</i>	7.79 (0.6409) [0.2186, 0.4137]	3.83 (0.3154) [0.0979, 0.2093]	3.96 (0.3255) [0.1108, 0.2144]	-3.1301 [-34.0141, 22.1794]
<i>Lobule VI</i>	16.08 (1.3234) [0.9729, 1.6041]	8.32 (0.6848) [0.4824, 0.8140]	7.76 (0.6386) [0.4743, 0.8063]	6.9748 [-14.9872, 17.5575]
<i>Lobule Crus I</i>	25.01 (2.0575) [1.4138, 2.3779]	12.92 (1.0633) [0.7113, 1.2092]	12.08 (0.9941) [0.6867, 1.1846]	6.7294 [-10.5441, 15.9419]
<i>Lobule Crus II</i>	14.84 (1.2207) [0.8361, 1.5156]	7.63 (0.6279) [0.4151, 0.7827]	7.21 (0.5928) [0.4034, 0.7505]	5.7384 [-15.4076, 23.1146]
<i>Lobule VIIB</i>	7.83 (0.6443) [0.5004, 0.8767]	3.88 (0.3188) [0.2466, 0.4540]	3.96 (0.3254) [0.2385, 0.4379]	-2.0419 [-19.3233, 26.2876]
<i>Lobule VIIIA</i>	9.68 (0.7966) [0.6209, 1.0581]	4.61 (0.3790) [0.2955, 0.5284]	5.08 (0.4176) [0.3038, 0.5513]	-9.7021 [-26.9896, 19.8732]
<i>Lobule VIIIB</i>	7.68 (0.6321) [0.4340, 0.7253]	3.54 (0.2911) [0.2082, 0.3716]	4.14 (0.3410) [0.2098, 0.3697]	-15.7981 [-24.8615, 24.9058]
<i>Lobule IX</i>	4.46 (0.3666) [0.3748, 0.7441]	2.18 (0.1791) [0.1907, 0.3730]	2.28 (0.1876) [0.1815, 0.3736]	-4.6345 [-10.9893, 14.9368]
<i>Lobule X</i>	1.13 (0.0927) [0.3748, 0.7441]	0.57 (0.0473) [0.1907, 0.3730]	0.55 (0.0454) [0.1815, 0.3736]	4.1396 [-10.9893, 14.9368]

*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm³) and in relative value (measured in relation to the ICV).

*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

*Cortical thickness is given in absolute value (mm) and also normalized in relation to the cube root of the intracranial volume (adimensional).

*Result images located in the MNI space (neurological orientation).

Grey matter vol.	Total (cm³/%)	Right (cm³/%)	Left (cm³/%)	Asym.(%)
<i>Cerebellum</i>	86.59 (7.1245) [5.8090, 8.0021]	43.18 (3.5532) [2.9035, 4.0064]	43.41 (3.5713) [2.8952, 4.0061]	-0.5093 [-4.3108, 4.6052]
<i>Lobule I-II</i>	0.08 (0.0069) [0.0000, 0.0132]	0.04 (0.0033) [0.0000, 0.0063]	0.04 (0.0036) [0.0000, 0.0072]	-12.0091 [-90.4119, 57.7755]
<i>Lobule III</i>	0.87 (0.0720) [0.0356, 0.0963]	0.39 (0.0324) [0.0169, 0.0469]	0.48 (0.0396) [0.0173, 0.0507]	-29.9541 [-50.0398, 31.2323]
<i>Lobule IV</i>	3.68 (0.3032) [0.1815, 0.3458]	1.75 (0.1440) [0.0822, 0.1734]	1.93 (0.1592) [0.0903, 0.1814]	-15.0358 [-53.1874, 35.0085]
<i>Lobule V</i>	6.47 (0.5327) [0.1815, 0.3458]	3.13 (0.2573) [0.0822, 0.1734]	3.35 (0.2754) [0.0903, 0.1814]	-10.1631 [-53.1874, 35.0085]
<i>Lobule VI</i>	14.51 (1.1943) [0.8184, 1.3910]	7.46 (0.6141) [0.4032, 0.7040]	7.05 (0.5802) [0.4010, 0.7011]	8.5291 [-24.0647, 25.5769]
<i>Lobule Crus I</i>	21.09 (1.7352) [1.1681, 2.0084]	10.86 (0.8934) [0.5820, 1.0193]	10.23 (0.8417) [0.5699, 1.0054]	8.9432 [-20.1580, 25.1859]
<i>Lobule Crus II</i>	12.54 (1.0317) [0.7277, 1.3420]	6.39 (0.5258) [0.3586, 0.6884]	6.15 (0.5059) [0.3533, 0.6694]	5.7899 [-26.3689, 33.8955]
<i>Lobule VIIB</i>	6.85 (0.5640) [0.4424, 0.7816]	3.41 (0.2806) [0.2195, 0.4074]	3.44 (0.2834) [0.2095, 0.3876]	-1.4882 [-26.7548, 41.2169]
<i>Lobule VIIIA</i>	8.63 (0.7101) [0.5434, 0.9285]	4.14 (0.3404) [0.2567, 0.4625]	4.49 (0.3697) [0.2678, 0.4849]	-12.3984 [-41.9809, 29.0570]
<i>Lobule VIIIB</i>	6.70 (0.5514) [0.3616, 0.6217]	3.07 (0.2525) [0.1708, 0.3158]	3.63 (0.2989) [0.1764, 0.3204]	-25.3074 [-42.2882, 35.4577]
<i>Lobule IX</i>	3.86 (0.3172) [0.2576, 0.5695]	1.91 (0.1569) [0.1281, 0.2841]	1.95 (0.1603) [0.1264, 0.2885]	-3.2684 [-25.6640, 24.1356]
<i>Lobule X</i>	1.03 (0.0850) [0.2576, 0.5695]	0.52 (0.0424) [0.1281, 0.2841]	0.52 (0.0426) [0.1264, 0.2885]	-0.5807 [-25.6640, 24.1356]

*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm³) and in relative value (measured in relation to the ICV).

*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

*Cortical thickness is given in absolute value (mm) and also normalized in relation to the cube root of the intracranial volume (adimensional).

*Result images located in the MNI space (neurological orientation).

Cortical thickness	Mean (mm/norm.)	Right (mm/norm.)	Left (mm/norm.)	Asym.(%)
<i>Cerebellum</i>	4.64 (4.346) [4.127, 4.718]	4.61 (4.323) [4.083, 4.715]	4.66 (4.370) [4.145, 4.747]	1.1011 [-0.0592, 0.1016]
<i>Lobule I-II</i>	1.88 (1.760) [0.115, 2.012]	1.78 (1.666) [0.097, 1.990]	1.99 (1.862) [0.107, 2.053]	11.1119 [-0.5241, 0.6673]
<i>Lobule III</i>	3.30 (3.094) [1.961, 3.541]	3.24 (3.032) [1.878, 3.528]	3.36 (3.144) [1.949, 3.615]	3.6468 [-0.3082, 0.4309]
<i>Lobule IV</i>	4.74 (4.446) [3.949, 5.047]	4.70 (4.403) [3.889, 5.053]	4.79 (4.484) [3.941, 5.095]	1.8208 [-0.1467, 0.1910]
<i>Lobule V</i>	4.71 (4.413) [3.949, 5.047]	4.68 (4.385) [3.889, 5.053]	4.74 (4.439) [3.941, 5.095]	1.2149 [-0.1467, 0.1910]
<i>Lobule VI</i>	4.94 (4.631) [4.105, 4.892]	4.93 (4.619) [4.071, 4.915]	4.95 (4.643) [4.095, 4.911]	0.5040 [-0.1128, 0.1221]
<i>Lobule Crus I</i>	4.59 (4.298) [4.048, 4.854]	4.55 (4.267) [3.958, 4.852]	4.62 (4.330) [4.030, 4.959]	1.4816 [-0.1544, 0.2343]
<i>Lobule Crus II</i>	4.34 (4.063) [4.217, 4.959]	4.37 (4.095) [4.189, 4.982]	4.30 (4.030) [4.175, 5.003]	-1.5796 [-0.1415, 0.1439]
<i>Lobule VIIB</i>	4.81 (4.505) [4.228, 5.025]	4.79 (4.491) [4.198, 5.039]	4.82 (4.519) [4.209, 5.058]	0.6164 [-0.1123, 0.1254]
<i>Lobule VIIIA</i>	4.85 (4.549) [4.168, 4.984]	4.82 (4.519) [4.098, 4.982]	4.88 (4.576) [4.197, 5.021]	1.2515 [-0.0754, 0.1371]
<i>Lobule VIIIB</i>	4.87 (4.565) [4.130, 5.019]	4.76 (4.465) [4.012, 5.023]	4.97 (4.655) [4.188, 5.069]	4.1567 [-0.0945, 0.1942]
<i>Lobule IX</i>	4.22 (3.954) [2.600, 4.540]	4.18 (3.920) [2.553, 4.559]	4.25 (3.987) [2.594, 4.565]	1.6982 [-0.2341, 0.2661]
<i>Lobule X</i>	2.73 (2.560) [2.600, 4.540]	2.63 (2.463) [2.553, 4.559]	2.84 (2.662) [2.594, 4.565]	7.7966 [-0.2341, 0.2661]

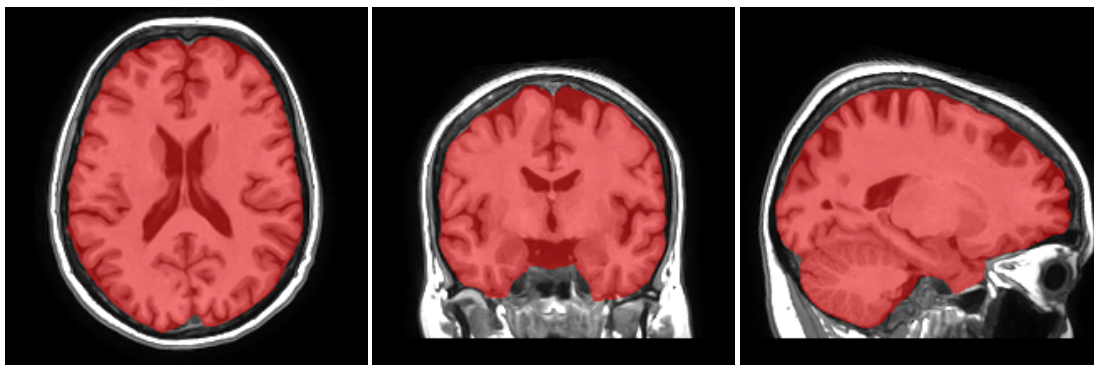
*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm³) and in relative value (measured in relation to the ICV).

*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

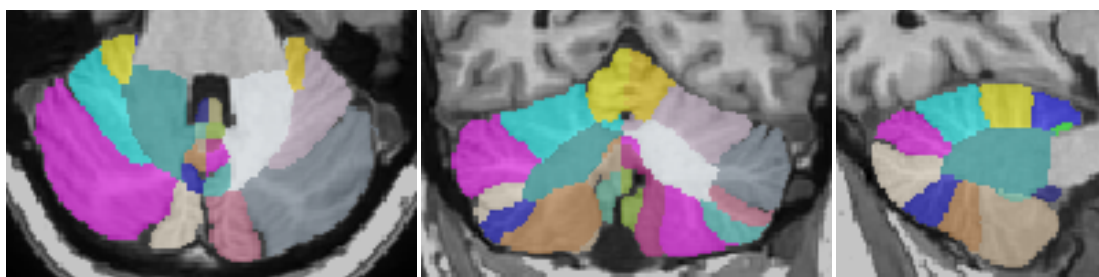
*Cortical thickness is given in absolute value (mm) and also normalized in relation to the cube root of the intracranial volume (adimensional).

*Result images located in the MNI space (neurological orientation).

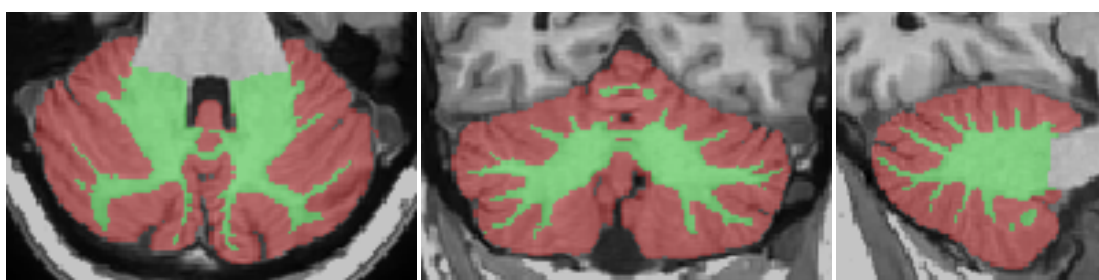
Intracranial cavity extraction



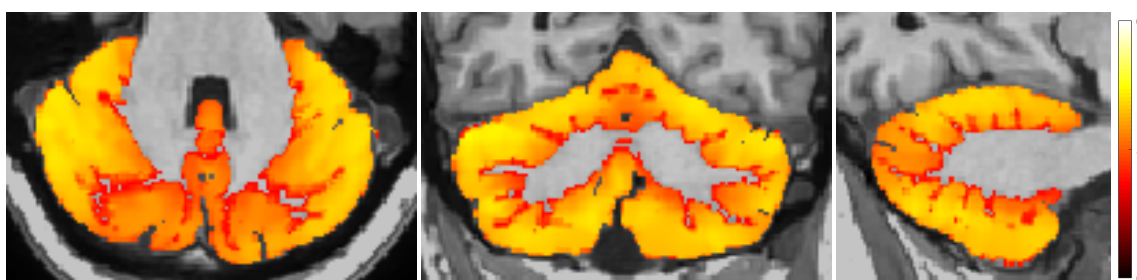
Lobules segmentation



Tissue classification



Cortical thickness



*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm^3) and in relative value (measured in relation to the ICV).

*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

*Cortical thickness is given in absolute value (mm) and also normalized in relation to the cube root of the intracranial volume (adimensional).

*Result images located in the MNI space (neurological orientation).