

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

ANTONIO CARLOS DA SILVA SENRA FILHO

**Filtro de difusão anisotrópica anômala como
método de melhoramento de imagens de ressonância
magnética nuclear ponderada em difusão**

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: Física aplicada à Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2013

ANTONIO CARLOS DA SILVA SENRA FILHO

**Filtro de difusão anisotrópica anômala como
método de melhoramento de imagens de ressonância
magnética nuclear ponderada em difusão**

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Luiz Otávio Murta Junior.

Versão original

Disponível na FFCLRP -

Ribeirão Preto - SP

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

da Silva Senra Filho, Antonio Carlos

Filtro de difusão anisotrópica anômala como método de melhoramento de imagens de ressonância magnética nuclear ponderada em difusão / Antonio Carlos da Silva Senra Filho; orientador Luiz Otávio Murta Junior. Ribeirão Preto - SP, 2013.

96 f.:il.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2013.

1. Suavização.
2. Filtro Espacial.
3. Difusão Anômala.
4. Ressonância Magnética.

Nome: DA SILVA SENRA FILHO, Antonio Carlos

Título: Filtro de difusão anisotrópica anômala como método de melhoramento de imagens de ressonância magnética nuclear ponderada em difusão

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, nosso Pai e a Jesus, nosso irmão mais velho, por toda a força e ajuda nos momentos mais difíceis. Obrigado pelas oportunidades que me foram concedidas e espero ser digno de tanta generosidade e confiança.

Em segundo lugar, agradeço aos meus pais, Antonio Carlos da Silva Senra e Rita de Cássia da Silva Mendes Senra, por todo o esforço, incentivo e amor que são demonstrados todos os dias. Ao meu irmão, Carlos Eduardo Mendes Senra, pela grande amizade, apoio e conversas sinceras. Somos todos unidos e sempre estaremos juntos. E a todos os meus parentes e amigos de ideal. Juntos formamos uma grande família.

Meus sinceros e profundos agradecimentos ao Prof. Luiz Otávio Murta Junior, que desde os tempos de iniciação científica, na graduação, sempre demonstrou a preocupação em ser um bom orientador. Obrigado pela paciência e pelas conversas amigas, orientando meus estudos e minhas escolhas. Obrigado também pelos seus exemplos de humildade. Quantas vezes o senhor se colocava como um de nós, um estudante comum, me fazendo repensar as ideias que tinha sobre liderança.

Obrigado também a todos os companheiros do laboratório CSIM pela amizade, parceria, discussões filosóficas e de descontração. Fico muito feliz por fazer parte deste time e espero continuar com muitas outras colaborações. Em especial, agradeço ao Erbe R. Pandini, Luiz Eduardo V. Silva e Juliano J. Duque por toda a ajuda e conselhos no dia a dia de laboratório. Obrigado também ao Prof. Carlos Ernesto Garrido Salmon e Prof. Antonio Carlos dos Santos por toda a ajuda na aquisição das imagens e pelos ensinamentos.

Não poderia deixar de agradecer também aos amigos que deram conselhos e

bons momentos de descontração. Em especial para Jeam Haroldo Oliveira Barbosa e Caio Deutsch pela amizade e companherismo. Espero manter longos anos de contato com vocês, amigos!

Agradeço ainda a todos os funcionários e professores da USP que, direta ou indiretamente, proporcionam as condições para que os trabalhos se desenvolvam. Em especial, ao Prof. Marcelo Mulato, coordenador da pós-graduação, por todo o empenho e interesse em ajudar a nós, alunos, e a melhorar a qualidade do programa FAMB; e à Nilza, secretária do programa, pela paciência, disposição em nos ajudar e pelo excelente exemplo de profissionalismo.

Finalmente, agradeço à CAPES pelo apoio financeiro que possibilitou a execução deste trabalho.

“ Quando o Servidor está pronto
o Serviço aparece. ”

Francisco Cândido Xavier

RESUMO

SENRA FILHO, Antonio C. da S. **Filtro de difusão anisotrópica anômala como método de melhoramento de imagens de ressonância magnética nuclear ponderada em difusão.** 2013. 96 f. Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2013.

Métodos de suavização através de processos de difusão é frequentemente utilizado como etapa prévia em diferentes procedimentos em imagens. Apesar da difusão anômala ser um processo físico conhecido, ainda não é aplicada à suavização de imagens como a difusão clássica. Esta dissertação propõe e relata a implementação e avaliação de filtros de difusão anômala, tanto isotrópico quanto anisotrópico, como um método de melhoramento em imagens ponderadas em difusão (DWI) e imagens de tensor de difusão (DTI) dentro do imageamento por ressonância magnética (MRI). Aqui propõe-se generalizar a difusão anisotrópica e isotrópica com o conceito de difusão anômala em processamento de imagens. Como metodologia implementou-se computacionalmente as equações de difusão bidimensional e aplicou às imagens MRI para avaliar o seu potencial como filtro de melhoramento. Foram utilizadas imagens de ressonância magnética de aquisição DTI em voluntários saudáveis. Os resultados obtidos neste estudo foram a verificação que métodos baseados em difusão anômala melhoram a qualidade em processamento das imagens DTI e DWI quando observadas medidas de qualidade como a relação sinal ruído (SNR) e índice de similaridade estrutural (SSIM), e assim determinou-se parâmetros ótimos para as diferentes imagens e situações que foram avaliadas em função dos seus parâmetros de controle, em especial o parâmetro anômalo, chamado de q . Os

resultados apresentados aqui permitem prever não apenas uma melhora na qualidade das imagens DTI e DWI resultantes do processamento proposto, como também possível redução de repetições na sequência de aquisição de MRI para um SNR predeterminado.

Palavras-chave: 1. Suavização. 2. Filtro Espacial. 3. Difusão Anômala. 4. Ressonância Magnética.

ABSTRACT

SENRA FILHO, Antonio C. da S. **Anisotropic anomalous filter as image enhancement method to nuclear magnetic resonance diffusion weighted imaging.** 2013. 96 f. Dissertation (M.Sc. - Postgraduate program in Physics applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2013.

Smoothing methods through diffusion processes is often used as a preliminary step in different procedures in images. Although the anomalous diffusion is a known physical process, it is not applied to image smoothing as the classical diffusion. This paper proposes and describes implementation and evaluation of anomalous diffusion filters, both isotropic and anisotropic, as a method of improving on diffusion-weighted images (DWI) and diffusion tensor images (DTI) within the magnetic resonance imaging (MRI). Hereby is proposed to generalize the isotropic and anisotropic diffusion with the concept of anomalous diffusion in image processing. The methodology is implemented computationally as bidimensional diffusion equations and applied to MRI images to evaluate its potential as a filter for quality improvement. We used DTI and DWI imaging to acquire from healthy volunteers as image set. The results of this study verified that methods based on anomalous diffusion improved DWI and DTI image processing when observed quality measures such as signal to noise ratio (SNR) and structural similarity index (SSIM), and determined filter optimal parameters for different images and situations evaluated in terms of their control parameters, particularly the anomalous parameter, called q . The results presented here can predict not only an improvement in the quality of DWI and DTI images resulting from the proposed method, and additionally the possible reduction of repetitions following acquisition of MRI for a

predetermined SNR.

Key-words: 1. Smoothing. 2. Spatial Filtering. 3. Anomalous Diffusion.
4. Magnetic Resonance.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Ilustração de primeira lei de Fick	4
2.2	Funções: parada de borda e fluxo, ambos para o método de difusão anisotrópica clássica.	13
2.3	Distribuições q-Gaussianas Analíticas e Numéricas	17
2.4	Ilustração dos regimes clássico, Lévy e Generalizado	19
3.1	Movimento do Spin com o campo magnético	22
3.2	Função do Gradiente de Campo na Imagem	24
3.3	Preenchimento do Espaço K e sua Transformação	27
3.4	Representação de Isotropia e Anisotropia em MRI	29
3.5	Sequência de pulsos para imagem ponderada em difusão	32
3.6	Matrizes Tensores de Difusão e suas Elipsóides	35
3.7	Exemplo de mapas FA	37
3.8	Diagrama de Cores em FA e Tractografia	38
4.1	Diagrama para Cálculo de SNR	45
4.2	Análise do Histograma - FWHM	46
5.1	Resultados com número de iterações e coeficientes de controle	48
5.2	Histogramas para pré montagem	50
5.3	Histogramas para Pós Montagem	51
5.4	Índices de Qualidade (SNR e RMSE) em função de Q - pré montagem	52
5.5	Índice de Qualidade (SNR) em função de Q - pós montagem	54
5.6	Índice de Qualidade (RMSE) em função de Q - pós montagem	55
5.7	Ganhos nos mapas FA e MD.	57

LISTA DE TABELAS

2.1	Axiomas estudados para a curva Gaussiana contínua.	9
5.1	FWHM para imagens de médias	59
5.2	FWHM para imagens filtradas	61

LISTA DE ABREVIATURAS

DTI	Termo em Inglês (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>).
EDP	Equação Diferencial Parcial.
TLC	Teorema do Limite Central.
IRM	Imagens por Ressonância Magnética.
RF(rf)	Radiofrequência.
SNR	Termo em Inglês (Signal Noise Ratio).
DWI	Termo em Inglês (Diffusion Weighted Imaging).
FFT	Termo em Inglês (Fast Fourier Transform).
FOV	Termo em Inglês (Field of View).
FFT^{-1}	Termo em Inglês (Fast Fourier Transform Inverse).
fem_R	Força Eletromotriz nas bobinas de aquisição.
LB	Largura de Banda.
ADC	Termo em Inglês (Apparent Diffusion Coefficient).
FA	Termo em Inglês (Fractional Anisotropy).
MD	Termo em Inglês (Mean Diffusivity).
RA	Desvio padrão dividido por MD.
EPI	Termo em Inglês (Echo Planar Imaging).

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
SSIM	Termo em Inglês (Structural Similarity Index).
RMSE	Termo em Inglês (Root Mean Square Error).
FWHM	Termo em Inglês (Full Width at Half Maximum).

LISTA DE SÍMBOLOS

$u(\vec{r}, t)$	Função densidade de partículas.
D	Coefficiente de Difusão clássico.
j	Função densidade de fluxo.
$D(\vec{r})$	Coefficiente de Difusão Anisotrópico.
$G(\vec{r})$	Função Gaussiana.
σ	desvio padrão..
$\langle r^2 \rangle$	desvio médio quadrático de deslocamento em três dimensões.
t	tempo.
κ	Coefficiente Anisotrópico clássico.
$\varphi(\nabla u)$	Função de fluxo.
$g(\nabla u)$	Função Parada de Aresta.
α	Coefficiente anômalo.
$\delta(x)$	Função Delta de Dirac.
q	Parâmetro anômalo generalizado.
$\langle x^2 \rangle$	Desvio médio quadrático de deslocamento em uma dimensão.
$u_q(x)$	Função densidade de partículas generalizado.
$\langle x^2 \rangle_q$	Desvio médio quadrático em uma dimensão generalizado.

\vec{B}_1	Campo magnético externo (devido ao pulso de radiofrequência).
$\vec{\mu}$	Vetor momento magnético.
T	Indicativo de unidade Tesla ou Temperatura (Dependendo do contexto).
ω_0	Frequência angular.
\vec{B}_0	Campo magnético estático.
γ	parâmetro anômalo de distribuição em lei de potência ou razão giromagnética (Dependendo do contexto).
\vec{M}_0	Vetor momento magnético total.
k	Constante de Boltzmann.
\hbar	Constante de Planck dividido por 2π .
ρ_0	Densidade de momentos magnéticos.
ϕ	Fase.
G_z	Campo de gradiente magnético.
T_1	Constante de relaxação longitudinal.
T_2	Constante de relaxação transversal.
T_2^*	Constante de relaxação transversal (parcela de inhomogeneidade).
Δk	Resolução de aquisição no espaço K.
N	Representação da quantidade de imagens ou Quantidade de pontos amostrados. (Dependendo do contexto)
$s(\vec{k})$	Função sinal.
\vec{B}_\perp	Componente de campo transversal ao campo estático \vec{B}_0 .
R	Resistência efetiva da bobina de aquisição.
$\langle \phi^2 \rangle$	Desvio médio quadrático da fase.

ϵ	Variável aleatória.
δ	Passo aleatória.
λ_i	Autovalores da matriz tensora de difusão na i-ésima orientação.
D_{ij}	Componentes de difusão da matriz tensora de difusão para ij-ésima orientação e covariância.
ε_i	Autovetores da matriz tensora de difusão na i-ésima orientação.
$O(h)$	Ordem de erro de truncamento numérico.
η	Fator de estabilidade numérica.
$I_{\vec{r},t}$	Função de intensidade de pixel da imagem digital.
$D_q(\vec{r})$	Coefficiente de difusão anisotrópico generalizado.
D_q	Coefficiente de difusão isotrópico generalizado.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de Abreviaturas	xiii
Lista de Símbolos	xv
1 Introdução	1
2 O Fenômeno da Difusão	3
2.1 Difusão Clássica	6
2.1.1 Difusão Isotrópica e Convolução Gaussiana	6
2.1.2 Difusão Anisotrópica Clássica	11
2.2 Difusão Anômala	15
2.2.1 Conceito Anômalo	15
2.2.2 Difusão Anômala em Imagens	20
3 Imagens por Ressonância Magnética Nuclear	21
3.1 Conceitos Gerais	21
3.1.1 Relação Sinal Ruído	26
3.2 Imagens Ponderadas por Difusão (DWI)	28
3.3 Imagens por Tensor de Difusão (DTI)	33
4 Metodologia	39
4.1 Protocolo de Imagens	39
4.2 Solução Numérica	40

4.3	Filtros	41
4.3.1	Método Clássico	41
4.3.2	Filtro de Difusão Anômala	42
4.4	Protocolo Experimental	43
4.4.1	SNR e RMSE	44
4.4.2	Análise do Histograma	45
5	Resultados e Discussão	47
5.1	Número de Iterações e Coeficientes de Controle	47
5.2	Parâmetro Anômalo (q)	49
5.2.1	Histogramas	49
5.2.2	Índices de Qualidade <i>versus</i> Q	51
5.2.3	Ganho	56
5.2.4	Segmentação Tecidual	58
6	Conclusão	62
	Referências Bibliográficas	65
A	Derivadas de Primeira Ordem	75
Anexos		77
	Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa	77

INTRODUÇÃO

O processo de formação de imagens envolve diversas etapas e fenômenos físicos. Em cada etapa surgem diferentes fatores estocásticos cuja influência no sinal adquirido resulta em uma estimativa com dois tipos de informação: a do objeto imageado e a do ruído. Estes fatores estocásticos são inevitáveis no processo de imageamento e são objeto de estudos para a melhoria tanto da instrumentação quanto do processamento digital de dados.

Usualmente são utilizados, em processamento de imagens digitais, filtros espaciais com o objetivo de atenuar o ruído. Os filtros espaciais mais comuns na literatura são: filtro Gaussiano e filtro anisotrópico clássico. O primeiro tem um efeito indesejado de distorção de bordas, o que diminui a acurácia no diagnóstico ou procedimento de pós filtragem, como segmentação de diferentes tecidos. O segundo filtro surge com a proposta de resolver o problema da distorção causada pelo filtro Gaussiano, porém sua aplicação é restrita para modelos de imagem que seguem características geométricas de baixa complexidade. O filtro anisotrópico clássico não é robusto com imagens que refletem geometrias complexas, fractais e não homogêneas, que são encontradas em diversas regiões do corpo humano.

O paradigma de difusão generalizado, que inclui a formulação generalizada da equação de difusão usual, propõe uma família de funções que podem ser utilizadas para o estudo de objetos com geometrias complexas. Diversos estudos foram feitos com a nova abordagem de estatística não extensiva, como exemplo de áreas do conhecimento como biologia, física, economia e outras. Aqui propomos a utilização desta ferramenta generalizada para processamento de imagens médicas, neste caso

aplicado em imagens por ressonância magnética ponderadas em difusão. Neste estudo são estudadas imagens DTI (Diffusion Tensor Imaging).

A aquisição de imagens DTI é ruidosa, o que torna necessário o uso de alguma técnica para o aumento de qualidade das mesmas. Imagens DTI são adquiridas com diferentes gradientes de alta intensidade, o que leva a um grande esforço de máquina e um tempo de aquisição longo (O processo de formação de imagem DTI será melhor discutido na seção 3.3). Para melhorar a qualidade da imagem usualmente é utilizada a média sucessiva de N imagens, o que leva um tempo de aquisição maior dependendo de N . A nossa proposta é utilizar os filtros baseados na equação de difusão anômala como método de melhoramento das imagens DTI com N pequeno. Desta forma diminuímos o tempo de aquisição, o esforço de máquina e há a melhora no conforto do paciente.

Este documento está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2 é feita uma introdução sobre os métodos baseados em difusão e suas aplicações para suavização e melhoramento de imagens médicas. No Capítulo 3 é abordado o processo de imageamento ponderado em difusão, DTI, suas vantagens e desvantagens e as possíveis soluções discutidas na literatura. O Capítulo 4 ilustra a metodologia utilizada para o estudo assim como as ferramentas de análise computacional. No Capítulo 5 exibimos e discutimos os resultados obtidos e conclui-se o trabalho no Capítulo 6.

O FENÔMENO DA DIFUSÃO

O fenômeno de difusão surge da interação dinâmica entre partículas que estão envoltas em um meio. As frequentes colisões entre as partículas fazem com que se desloquem da posição inicial. Mesmo com esta visão clássica, considerando que os objetos interagentes não sofrem transformação ou se ligam quimicamente, este processo é comumente utilizado para modelar diversos fenômenos de deslocamento passivo¹. Um exemplo simples, que usualmente é utilizado para exemplificar este efeito, ocorre quando adicionamos uma gota de tinta azul em um copo com água pura. Inicialmente a tinta está concentrada na região onde foi colocada e com o passar do tempo a tinta se difunde, ou seja, suas partículas deslocam-se gradualmente para todo o meio circundante e, após um tempo longo, esta gota de tinta azul estará distribuída por toda a água do recipiente. Mesmo que esta seja uma forma simplista de ilustrar este processo físico, este modelo é amplamente utilizado e serve de comparação para outros eventos de difusão.

Assim ilustra-se o processo chamado de difusão isotrópica clássica e é modelado pela função diferencial parcial dada na equação (2.1).

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = D \cdot \nabla^2 u(\vec{r}, t) \quad (2.1)$$

A equação (2.1) está relacionada com a preservação de duas leis: *Primeira Lei de Fick* e *Conservação de Massa*. Adolf Fick foi um fisiologista alemão que estudou o processo de difusão e seu estudo resultou na primeira lei que é dada pela

¹Chama-se deslocamento passivo aos inúmeros choques entre partículas e sua vizinhança, para isto não é necessário nenhum agente externo ou gasto energético. É o que ocorre, em parte, nas membranas celulares.

equação (2.2).

$$j = -D \cdot \nabla u(\vec{r}, t) \quad (2.2)$$

Sendo j a densidade de fluxo, D o coeficiente de difusão e u a função densidade de partículas. Na equação (2.2) é exibido o efeito de que o gradiente é contrário ao fluxo de partículas (no nosso exemplo sendo as partículas de tinta que se deslocam na água). Assim o próprio sistema tende a se compensar em direção ao equilíbrio de concentração sobre todo o espaço. Tanto as partículas de água quando as partículas de tinta tendem a permanecer homogeneamente distribuídas por todo o espaço disponível. Quando ocorre o equilíbrio dizemos que a difusão sessa, ou seja, há o equilíbrio das concentrações de partículas. Veja a Figura 2.1 para ilustrar esta equação e seu comportamento com o tempo.

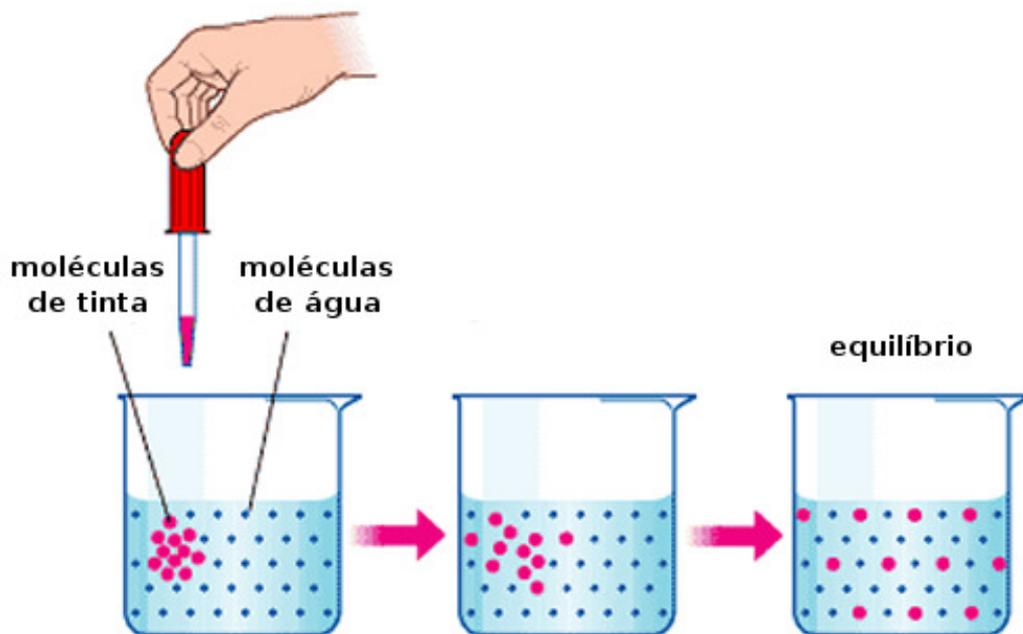


Figura 2.1: Exemplo simplificado sobre a primeira lei de Fick. O gradiente de concentração das partículas tem sentido contrário ao fluxo, isto garante que com o passar do tempo a concentração tende a ser homogênea. No limite de $t \rightarrow \infty$ a concentração é constante, $\nabla u(\vec{r}) = \vec{0}$, e assim sessa a difusão, ou seja, o sistema está em equilíbrio dinâmico. Lembre-se que as partículas mantêm a sua agitação térmica. O sessar do fenômeno de difusão não significa que sessa, também, o deslocamento das partículas. Elas permanecem em movimento aleatório, mas suas concentrações estão em equilíbrio no espaço. (Figura adaptada [1])

Agora, ao adicionar a lei de conservação de massa ($\partial_t u(\vec{r}, t) = -\nabla j$) na equação (2.2) encontramos a equação (2.3).

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla(D \cdot \nabla u(\vec{r}, t)) \quad (2.3)$$

Esta equação é conhecida como a *segunda lei de Fick*, ou também como *equação de condução de calor*². Note que se o coeficiente de difusão, D , é adotado como invariante (um valor constante) retornamos a equação de difusão isotrópica (2.1).

Esta equação serviu como modelo em muitos sistemas de transporte físico, como o modelo de transporte em membranas celulares [2, 3], mas também pode ser utilizado para modelagem de dispersão de informação [4], automatos celulares [5, 6] e ou outras características não físicas como, por exemplo, os valores quantificados nos *pixels* em uma determinada imagem digital [7, 8]. Em processamento de imagens fazemos a identificação da função de concentração de partículas com a intensidade de cinza quantificada em cada *pixel* da imagem. A própria imagem digital, seja em duas ou mais dimensões, é correspondente a função de densidade de pixels, ou seja, a função $u(\vec{r}, t)$.

O processo de difusão isotrópico clássico, como definido na equação (2.1), é útil para abordar diversos problemas. Contudo, ao passo que os sistemas de aquisição e processamento de dados se tornam mais precisos e eficientes podemos fazer uso de outros modelos mais elaborados e que se adequam com maior fidelidade à realidade de que os objetos imageados, usualmente, não conferem características de homogeneidade e isotropia. Dizer por exemplo, que o processo de deslocamento da água sobre um meio complexo pode ser modelado com uma função de difusão isotrópica é muito simplista, já que o modelo isotrópico clássico sugere que a água presente no meio biológico se comporta, em relação a movimentação, igual a gota de tinta na água pura, fato que não é precisamente verdadeiro. É necessário um modelo capaz de trazer maior complexidade ao tratamento de dados como imagens médicas cerebrais. A proposta anômala complementa a teoria de transporte passivo e pode ser útil para tratar dados digitais.

²Este nome é dado devido aos estudos de Fourier sobre condução de calor em materiais sólidos metálicos. Este mesmo fenômeno difusivo que vemos com a gota de tinta azul também ocorre na dispersão de calor em um material condutor, desde que este seja homogêneo.

Na seção 2.1 iremos explorar as características dos métodos iterativos para a resolução das equações diferenciais parciais (EDPs) que modelam os diversos fenômenos de difusão, seus aspectos computacionais e suas aplicações em imagens médicas. Na seção 2.2 será discutido o conceito de difusão anômala e sua abordagem para tratamento de dados digitais.

2.1 Difusão Clássica

Os métodos iterativos possíveis para as equações de difusão clássica são determinados pela escolha do coeficiente de difusão, D e do tempo t . Estes dois parâmetros são fundamentais para a determinação da distribuição Gaussiana. Usualmente em processamento de imagens é definido que quando o processo de difusão não depende recursivamente da imagem anterior, chama-se este processo como sendo *linear*³. Como visto na seção 2, podemos adotar D como um valor constante e assim realizamos o processo de difusão isotrópica; se é adotado D como função do espaço, $D(\vec{r})$, é abordado o conceito de difusão anisotrópica. Cada um dos métodos têm suas vantagens e desvantagens. Nas seções 2.1.1 e 2.1.2 iremos discutir os estudos realizados para a solução das EDPs que descrevem os diferentes fenômenos de difusão e as suas características principais em processamento de imagens médicas.

2.1.1 Difusão Isotrópica e Convolução Gaussiana

Um dos métodos mais simples e mais investigado para suavização em imagens é a difusão linear, ou seja, difusão isotrópica. O processo de difusão isotrópica, equação (2.1), é análoga ao processo de convolução Gaussiana e obtém os mesmos efeitos de suavização. Uma série de estudos foram feitos para caracterizar e aplicar estes processos no contexto de processamento de imagens digitais, inclusive para imagens médicas [9, 10, 11, 12, 13].

A equação (2.1) tem solução analítica e seu resultado, como dito

³Como será visto adiante, a solução baseada na equação de difusão isotrópica não depende do estado da imagem no tempo t_i , desta forma o processo de difusão isotrópica é *linear*. Já o método anisotrópico necessita da imagem no tempo t_i para a sua solução no tempo t_{i+1} , portanto é um método *não linear*.

anteriormente, é uma função Gaussiana dada em (2.4).

$$G(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\pi}\sigma} \cdot e^{-x^2/\sigma^2} \quad (2.4)$$

$$= \frac{1}{\sqrt{2\pi Dt}} \cdot e^{-x^2/2Dt} \quad (2.5)$$

Note que se relacionarmos à formulação geral da função Gaussiana com a relação de Einstein podemos inferir que a variância da curva Gaussiana tem relação direta com o tempo e o coeficiente de difusão. A relação de Einstein resulta do estudo do movimento Browniano (realizado por choques aleatórios). O fenômeno de difusão, em meios homogêneos, está relacionado com a função de distribuição Gaussiana e sua relação é expressada com o desvio médio quadrático do deslocamento dada em (2.6).

$$\langle r^2 \rangle = \sigma^2 = 2 \cdot D \cdot t \quad (2.6)$$

O processo Gaussiano respeita diversas transformações como, por exemplo, rotação e translação. Um processo invariante é útil para a maior abrangência de aplicações. No campo de estudo em visão computacional [14, 15], imagens biomédicas [16, 17, 18, 19] e inteligência artificial [20, 21, 22, 23] o modelo Gaussiano é parte fundamental do processamento de dados.

Uma aplicação muito utilizada dos filtros Gaussianos é a detecção de bordas por métodos como o *detector de bordas* de Canny [24]. Porém, a aplicação que queremos utilizar para este estudo é o efeito de suavização, ou seja, a diminuição do nível de ruído da imagem digital. A abordagem mais utilizada e simples de implementar é a convolução da máscara Gaussiana (gerada com σ definido *a priori*), contudo seus efeitos serão melhor elucidados mais adiante nesta seção.

Atenuar ruído é de grande interesse em imagens médicas, pois trazem consigo a melhora na precisão do diagnóstico. Porém, este processo de suavização tem de ser eficiente na atenuação do ruído sem que se tenha grandes distorções na imagem. Deslocamentos indesejáveis de estruturas, menor nitidez e perda da qualidade visual da imagem são alguns dos efeitos ruins que podem surgir com a má aplicação de filtros digitais. Os filtros propostos sobre as imagens DTI deverão manter as

informações já existentes antes do processamento e ser capaz de atenuar o ruído proveniente da aquisição.

O filtro Gaussiano têm diversas simplificações para que não se obtenha efeitos indesejados como a criação de artefatos em imagens processadas. Estas simplificações foram estudadas por diversos autores e abordam o conceito de causalidade [7, 25], não crescimento de máximo local [26], decréscimo de máximos locais [25], princípio de máximo e mínimo [27], positividade [28, 29] e outros efeitos [30, 31].

Em geral, os processos de suavização, representados por uma função qualquer $\Omega[f(x), x, \sigma]$, em que $f(x)$ é a imagem original, x é a posição no espaço e σ é um parâmetro de escala, tem de respeitar as quatro seguintes condições:

1. **Linearidade:** Se a imagem sofrer uma multiplicação de intensidade de pixel de um fator A , então ocorre o equivalente ao fazermos a convolução e enfim multiplicarmos o resultado final pelo fator de escala A

$$\Omega[Af(x), x, \sigma] = A.\Omega[f(x), x, \sigma] \quad (2.7)$$

2. **Invariância por Translação:** A imagem pode ser transladada que o processo de suavização é o mesmo da imagem original

$$\Omega[f(x - a), x, \sigma] = \Omega[f(x), x - a, \sigma] \quad (2.8)$$

3. **Invariância por Escala:** A imagem original por ser aumentada por um fator de escala ξ , então existe $\sigma^\dagger = \sigma^\dagger(\sigma, \xi)$, em que

$$\Omega[f(x/\xi), x, \sigma] = \Omega[f(x), x/\xi, \sigma] \quad (2.9)$$

4. **Preservação de Positividade:** Se a imagem original é positiva, então a imagem processada também é positiva

$$\Omega[f(x), x, \sigma] > 0 \quad \forall f(x) > 0, \quad \forall \sigma > 0 \quad (2.10)$$

Uma função de transformação que obedece a estes princípios é a função de convolução Gaussiana (em que o parâmetro de escala relaciona-se ao desvio padrão da Gaussiana) . Um conjunto de axiomas matemáticos foram amplamente estudados para a função Gaussiana contínua e podem ser resumidos na Tabela 2.1.

	I1	I2	I3	O	K	Y	B	L1	F1	A	P	N	L2	F2
máscara de convolução	•	•		•		•	•	•	•	•	•		•	•
propriedade de semigrupo	•	•							•	•	•	•	•	•
localidade										•				
regularidade						•	•	•	•	•	•		•	•
princípio de max. perda			•											
causalidade					•	•	•	•					•	
não negatividade	•	•		•						•	•			•
regularização Tikhonov												•		
invariância por isometria		•		•		•	•	•	•	•	•	•	•	•
homogeneidade e isotropia					•									
separabilidade				•					•					
invariância por escala	•	•				•	•		•		•	•		•
validade por dimensão	1	2	2	2	1,2	1,2	1	1	> 1	N	1,2	N	N	N

Tabela 2.1: Resumo dos axiomas estudados para a curva Gaussiana contínua no espaço de escala (I1 = Iijima [32, 33], I2 = Iijima [34], I3 = Iijima [35], O = Otsu [36], K = Koenderink [7], Y = Yuille/Poggio [37], B = Babaud et al. [26], L1 = Lindeberg [25], F1 = Florack et al. [8], A = Alvarez et al. [31], P = Pauwels et al. [28], N = Nielsen et al. [38], L2 = Lindeberg [39], F2 = Florack [29].)

Nota-se que toda a teoria citada anteriormente é exibida no espaço contínuo. O nosso interesse é fazer com que exista o mesmo para funções discretas devido a utilização prática em dados digitais, neste caso imagens médicas. Um processo de convolução de uma máscara Gaussiana ou um processo iterativo para a solução da EDP da difusão isotrópica são opções utilizadas em processamento de imagens e têm efeitos equivalentes com respeito à suavização.

Para a solução de filtros iterativos gera-se, numericamente e recursivamente, uma função Gaussiana truncada com σ definido. Ao utilizarmos a relação (2.6) podemos gerar uma Gaussiana de σ definida, sendo estipulados *a priori* o coeficiente de difusão

D e o tempo t .

A ampla aplicação destes filtros de suavização lineares em processamento de imagens e visão computacional são baseados nas vantagens da simplicidade do algoritmo e a possibilidade de paralelismo⁴. A possibilidade de paralelizar um algoritmo é útil quando é desejado a diminuição no tempo do processamento total. O processo de difusão isotrópica, mesmo que seja utilizado um algoritmo iterativo, para a solução da EDP, tem um tempo de processamento relativamente curto (da ordem de poucos segundos). Mesmo que o tempo seja um fator crucial, ainda há a possibilidade de substituir o processo de suavização iterativo para um processo de convolução Gaussiano, que é mais rápido.

Contudo, há restrições em muitas propriedades que fazem a difusão linear ser limitada. Mesmo que seja um processo rápido e possível de ser paralelizável, ainda ocorrem sérios entraves que fazem com que os filtros Gaussianos sejam utilizados com maior criteriedade. Podemos citar alguns dos principais efeitos indesejáveis como:

1. Uma grande desvantagem que tem sido muito importante para motivar a investigação de novos algoritmos é a perda de resolução de borda quando ocorre a suavização de ruído. De fato não é desejado que a separação entre estruturas da imagem seja danificada ao longo do processo de filtragem. O filtro Gaussiano (e também o mesmo para a equação de difusão isotrópica) não leva em consideração informação de localização de bordas e, ao longo do processo de filtragem, há o borramento destas fazendo com que se tenha a perda de informação.
2. O deslocamento de bordas, devido a atenuação da mesma, também ocorre para os filtros de difusão linear, como observado por Witkin [26]. Além de ocorrer o efeito de atenuação das bordas, como citado no item anterior, os filtros lineares deslocam as mesmas. Com isto a medida de posição de certas estruturas é danificada, perdendo assim acurácia.

⁴O paralelismo é possível para a convolução com máscaras Gaussianas de N dimensões. Algoritmos paralelizáveis são de grande interesse pois são possíveis em diminuir o tempo de processamento em muitas ordens de grandeza. Uma ferramenta de processamento paralelo é a placa de processamento GPU *CUDA*.

3. Algumas características para a suavização Gaussiana em uma dimensão não permanecem verdadeiras para Gaussianas de maiores dimensões. Pode ocorrer o aumento de escala [37] e também o aumento de máximo locais [40]. Uma análise mais aprofundada sobre o assunto pode ser vista em Damon [41] e Rieger [42]. Assim o resultado dos filtros Gaussianos, seja por convolução ou iterativo, dependem da dimensão da imagem, ou seja, imagens volumétricas tendem a ser mais suscetíveis a efeitos indesejáveis do que as imagens planares.

O modelo linear mostrou ser capaz de resolver muito problemas, mas as suas limitações fizeram com que houvesse um estudo maior para o avanço da qualidade de suavização. Após alguns anos um método não linear surgiu para resolver o grande problema da distorção de bordas. Detalhes a este método não linear é dado na seção 2.1.2.

2.1.2 Difusão Anisotrópica Clássica

Avançando no conceito de difusão nós podemos retomar a equação (2.3) e ao invés de adotar o coeficiente de difusão como invariante, podemos adotá-lo como uma função que depende da posição em que a partícula se encontra no meio, ou seja, uma função espacial $D(\vec{r})$. Com isto encontramos a equação (2.11).

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} &= \nabla(D(\vec{r}) \cdot \nabla u(\vec{r}, t)) \\ &= \nabla D(\vec{r}) \cdot \nabla u(\vec{r}, t) + D(\vec{r}) \cdot \nabla^2 u(\vec{r}, t) \end{aligned} \quad (2.11)$$

A esta equação dá-se o nome de equação de difusão anisotrópica, que surge quando adotamos o coeficiente de difusão com dependência de uma variável espacial.

Retornando ao exemplo anterior, seria como descrever o deslocamento da gota de tinta na água quando o copo é derramado sobre a mesa, ou seja, existe uma movimentação externa que favorece o deslocamento das partículas para uma determinada posição.

Para que a equação (2.11) tenha solução devemos conhecer *a priori* qual a função que descreve $D(\vec{r})$. Este problema não é trivial visto que pode depender de diversas características do meio como geometria, viscosidade e temperatura.

Quando tratamos da aplicação desta EDP no contexto de processamento de imagem, ficamos ainda mais restritos para a definição de $D(\vec{r})$, pois não há como definirmos propriedades como viscosidade em uma imagem digital.

A abordagem proposta por Perona e Malik [27] é exatamente a definição, recursiva, da função $D(\vec{r})$. Seu raciocínio está relacionado com a equação de Einstein, (2.6), o que faz com que possamos criar uma máscara de convolução Gaussiana a partir da escolha dos dois parâmetros da EDP de difusão, ou seja, D e t . Como no caso isotrópico, fazemos com que D seja constante sobre toda a imagem. O processo de filtragem segue com uma Gaussiana de σ constante.⁵ Perona e Malik propõem a seguinte solução (para o filtro anisotrópico clássico): σ é definido em cada pixel da imagem a partir da definição do coeficiente de difusão local.

Para definir $D(\vec{r})$, Perona e Malik utilizam duas funções, chamadas por eles de *função parada de borda*. Estas funções são definidas a partir de um parâmetro intrínseco da imagem que é útil para definir onde as bordas estão localizadas. Esta característica intrínseca é o contraste da imagem. A partir do contraste podemos reconhecer onde há o surgimento de bordas, pois onde há uma borda ocorre um máximo de contraste. O contrário ocorre para regiões de baixo contraste, ou seja, região de fundo.

O detector de contraste, utilizado no filtro anisotrópico clássico é a função gradiente, $\nabla u(\vec{r}, t)$. O gradiente justamente informa a transição de intensidade de pixel em toda a imagem, que é a definição de contraste. Conhecendo-se a informação espacial do contraste, basta definir como será a função $D(\vec{r})$. Perona e Malik escolheram funções monotonicamente decrescentes e essa escolha é discutida qualitativamente mais adiante. Duas funções de detecção de contraste que são utilizadas no algoritmo proposto em [27] são dadas na equação (2.12).

$$\begin{aligned} D(\vec{r}) &= \exp\left[-\left(\frac{|\nabla u(\vec{r})|}{\kappa}\right)^2\right] \\ D(\vec{r}) &= \frac{1}{1 + (|u(\vec{r}, t)|/\kappa)^2} \end{aligned} \quad (2.12)$$

⁵Ao manter D constante faz com que o filtro não tenha criteriedade quanto as bordas, por isso surge o efeito de borramento intenso nos filtros Gaussianos.

A preservação das bordas é demonstrada ser estável até para um grande número de iterações [27]. A estabilidade do método em grande parte é devida a escolha do parâmetro de controle κ , que regula a inclinação da *função de parada de borda*, $D(\vec{r})$. O seu comportamento de decaimento também é usualmente relacionado à *função de fluxo*, $\varphi(|\nabla u|) := |\nabla u|.D(\vec{r})$, e seu efeito é fundamental para o controle das regiões chamadas de baixa difusividade (regiões de alto contraste) e alta difusividade (regiões de baixo contraste).⁶ Veja o comportamento destas funções na Figura 2.2.

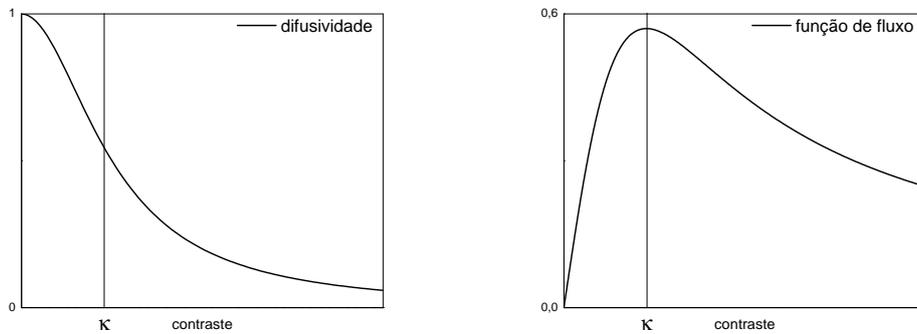


Figura 2.2: A direita é mostrada uma das funções possíveis para o controle difusivo, neste caso foi utilizada a função exponencial dada em (2.12). A função de fluxo é relacionada com a difusividade e tem a forma dada por $\varphi(|\nabla u|) := |\nabla u|.D(\vec{r})$. O ponto em que a curva de difusividade (função parada de borda) muda de inflexão é conhecido como o limiar de separação entre as regiões de borda e fundo.

A escolha das funções que são possíveis de se utilizar no método anisotrópico devem satisfazer o comportamento descrito pelas curvas de $D(\vec{r})$ e $\varphi(|\nabla u|)$, como visto na Figura 2.2. Diversos estudos foram feitos para a escolha adequada de κ , afim de se encontrar uma escolha ótima para a separação de regiões de borda e fundo.[43, 44] De modo geral, o comportamento das *funções de parada de borda* podem ser vistos qualitativamente com a seguinte interpretação:

1. Para regiões de baixo contraste, o coeficiente de difusão pode ser adotado com valores altos. Desta forma o efeito de suavização é intensificado, pois o desvio

⁶Lembre-se que o controle do contraste, no caso a função gradiente ($|\nabla u|$), é usualmente definido como parâmetro de detecção de borda em imagens digitais.

padrão da Gaussiana gerada é maior (segundo a Equação (2.6)). Este efeito é desejado para regiões de fundo nas quais surgem áreas de homogeneidade.

2. Para regiões de alto contraste, ocorre o efeito contrário, ou seja, o coeficiente de difusão é pequeno e assim σ é menor, o que leva a uma Gaussiana *estreita*. Esse efeito regula a deterioração das bordas, pois com uma Gaussiana *estreita*, o efeito de suavização é reduzido.

É claro que um valor ótimo depende de características da imagem que será submetida ao processamento. Diversos fatores influenciam na escolha da melhor curva que delimita as regiões de borda e fundo em uma imagem. O nível de ruído é um dos fatores fundamentais para a escolha de κ . Diversos autores sugerem métodos para esta escolha, e podem utilizar informações como o histograma cumulativo do gradiente da imagem [27], estimativa de médias locais [45], p-norma [46], operadores morfológicos [47] e estatística robusta [48].

Apesar do grande avanço que o filtro anisotrópico trouxe para a preservação de bordas, vale ressaltar que a proposta anisotrópica clássica sugere a implementação do mesmo filtro de suavização Gaussiano. Em cada pixel o método anisotrópico calcula, iterativamente, uma máscara Gaussiana com desvio padrão regulado por uma *função de parada de borda*, como em (2.12). Mesmo que esta seja uma solução elegante e robusta para o controle do borramento das bordas, o filtro anisotrópico mantém as características da suavização Gaussiana.

Como visto anteriormente, os processos de suavização Gaussiana, seja isotrópica e anisotrópica, tomam uma premissa em comum: *o meio de transporte é considerado homogêneo*. Em todo o processo de suavização os filtros clássicos mantêm a curva de probabilidade Gaussiana e suas características são verdadeiras apenas para casos controlados e bem definidos. Filtros clássicos utilizam a hipótese de meios de baixa complexidade, o que mantém uma discussão: a adoção de filtros Gaussianos é otimizada para meios de baixa complexidade, mas imagens de meios complexos, como o encéfalo humano, também são processadas de modo otimizado com filtros clássicos? Esta é uma das perguntas a serem abordadas neste estudo.

Da generalização da entropia não extensiva proposta por Constantino Tsallis [49] podemos citar diversos estudos realizados na área da medicina. [50, 51, 52, 53, 54]

Destas abordagens não extensivas surgem mudanças importantes como a própria generalização do teorema do limite central.[55, 56] Este *novo* teorema do limite central gera o que chamamos de equação de difusão anômala. O uso da generalização da EDP de difusão anômala não foi aplicada a imagens biomédicas e tem grande potencial para processamento de dados. Na seção 2.2 iremos abordar com maiores detalhes este novo paradigma de transporte e sua aplicação em filtros de suavização em imagens médicas, neste caso em imagens DTI.

2.2 Difusão Anômala

2.2.1 Conceito Anômalo

A definição usual de difusão anômala surge da descrição do desvio quadrático médio, ou variância, do deslocamento das partículas do meio com o tempo. Para sistemas de transporte anômalos, a correspondência entre a variância e o tempo seguem uma lei de potência não linear do tipo $\sigma^2 \propto t^\gamma$. Claro que para $\gamma = 1$ retornamos á equação (2.6), que trata da difusão clássica ou distribuição Gaussiana, que descreve o comportamento do movimento Browniano e da *condução de calor*. De modo geral, a escolha de γ define qual o regime anômalo. Desta forma, definimos como difusão *normal* e *anômala* os comportamentos descritos por $\gamma = 1$ e $\gamma \neq 1$, respectivamente. O regime anômalo proposto neste estudo é descrito com variância *não linear*⁷ e segue a função de Fokker-Planck, equação (2.13).

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^\alpha u(x, t)}{\partial x^\alpha} \quad (D_\alpha > 0; 0 < \alpha \leq 2) \quad (2.13)$$

Apenas por simplificação adota-se o caso unidimensional. A solução exata de Lévy, equação (2.14), é dada com condição de $t = 0$, sendo uma função delta de Dirac ($u(x, 0) = \delta(x)$). A caminhada aleatória de Lévy já foi estudada em meios fluidos e em regime de turbulência. [57]

$$u(x, t) = \frac{1}{(Dt)^{1/\alpha}} L_\alpha(x/(Dt)^{1/\alpha}) \quad (t \geq 0) \quad (2.14)$$

⁷Também dissemos na seção anterior que o processo de discretização anisotrópico é *não linear*, mas lembre-se que o conceito de não linearidade para o algoritmo anisotrópico é diferente do conceito da dependência $\langle x^2 \rangle \propto t^\gamma$.

Para o limite de $\alpha \rightarrow 2$ corresponde a distribuição Gaussiana e para o caso de $\alpha = 1$, a distribuição de Cauchy-Lorentz, (2.15).

$$u(x, t) = L_1(x/(Dt)) = \frac{1}{\pi} \cdot \frac{Dt}{(Dt)^2 + x^2} \quad (2.15)$$

Existem diversas formas de generalização para a equação anômala de transporte, porém o nosso interesse está voltado para a generalização porposta pela estatística não extensiva de Tsallis, na qual se retoma a equação (2.13) com a equação não linear dada em (2.16).

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 u(x, t)^v}{\partial x^2} \quad (2.16)$$

A equação (2.16) também é conhecida como *equação de meios porosos* [58] e tem sido aplicada a diversos problemas físicos [59, 60]. Ao fazer a generalização para o paradigma não extensivo proposto por Tsallis, parâmetro q , obtem-se a seguinte correspondência

$$q \equiv 2 - v \quad (2.17)$$

O que facilmente reescrevemos a equação (2.16) para a equação (2.18) no qual será utilizada para a criação dos filtros anômalos deste estudo.

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D_q \cdot \frac{\partial^2 u(x, t)^{2-q}}{\partial x^2} \quad (2.18)$$

Algumas implicações surgem da generalização da equação (2.18) e podem ser citadas como:

1. A distribuição gerada pela equação de meios porosos é conhecida como *q-Gaussiana* [61] $u_q(x)$ (2.19), e sua variância segue uma lei de potência com o tempo, $\langle x^2 \rangle \propto t^\gamma$. Como visto anteriormente, para $\gamma = 1$ obtemos a distribuição Gaussiana clássica com $\langle x^2 \rangle \propto t$. Para $\gamma \neq 1$ obtemos as distribuições *q-Gaussianas*.

$$u_q(x) = Z_q b_q(t) e_q^{-b_q^2(t)(x-x_0)^2}, \quad q < 3 \quad (2.19)$$

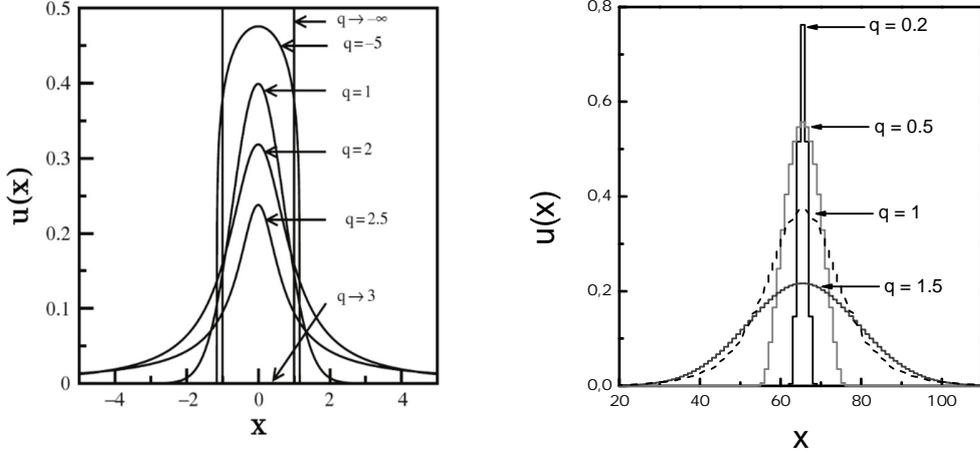


Figura 2.3: Demonstração das distribuições q -Gaussianas geradas com diferentes valores de q . **Esquerda:** q -Gaussianas geradas pela equação analítica dada em (2.19). **Direita:** q -Gaussianas geradas pelo algoritmo computacional dado em (4.8). Note que para $q < 1$ as distribuições são limitadas para o domínio de x , o que define o suporte compacto. Para $1 < q < 3$ as curvas são de suporte infinito e assim são definidas por todo o domínio de da função. Para $q = 1$ obtemos a função de distribuição Gaussiana clássica. A figura da esquerda foi adaptada de [49]. Detalhes do processo numérico para a geração da figura da direita veja seção 4.2.

Sendo que $b_q(t) = \left[D(2-q)(3-q)Z_q^{1-q}t \right]^{1/(q-3)}$, com o produto $D(2-q)$ positivo e a função Z_q como fator de normalização dado em (2.20)

$$Z_q = \begin{cases} \sqrt{\frac{|D|(q-1)}{\pi}} \cdot \frac{\Gamma(\frac{1}{q-1})}{\Gamma(\frac{1}{q-1} - \frac{1}{2})} & \text{para } 1 < q < 3 \\ \sqrt{\frac{D}{\pi}} & \text{para } q = 1 \\ \sqrt{\frac{D(1-q)}{\pi}} \cdot \frac{\Gamma(1 + \frac{1}{1-q})}{\Gamma(\frac{3}{2} - \frac{1}{1-q})} & \text{para } q < 1 \end{cases} \quad (2.20)$$

2. A correspondência entre a variância e a q -Gaussiana, que é solução da equação (2.18), é dada pela lei de potência: $\langle x^2 \rangle = (b_q(t))^{-2}$. Desta forma o fator de escala entre a variância e o tempo é com a lei de potência de fator $2/(3-q)$, $\langle x^2 \rangle = t^{2/(3-q)}$. Esta relação é uma generalização da equação de Einstein, que é retomada quando $q = 1$, ou seja, $\langle x^2 \rangle \propto t$, (2.6).

3. O coeficiente de difusão generalizado é obtido pela manipulação da equação $\langle x^2 \rangle = (b_q(t))^{-2} = D_q \cdot t^{2/(3-q)}$, o que resulta em (2.21)

$$D_q = \begin{cases} [2(2-q)(3-q)]^{2/(3-q)} \cdot D \cdot \left(\sqrt{\frac{(q-1)}{\pi}} \cdot \frac{\Gamma(\frac{1}{q-1})}{\Gamma(\frac{1}{q-1} - \frac{1}{2})} \right)^{\frac{2-2q}{3-q}} & \text{para } 1 < q < 3 \\ 2 \cdot D & \text{para } q = 1 \\ [2(2-q)(3-q)]^{2/(3-q)} \cdot D \cdot \left(\sqrt{\frac{(1-q)}{\pi}} \cdot \frac{\Gamma(1 + \frac{1}{1-q})}{\Gamma(\frac{3}{2} + \frac{1}{1-q})} \right)^{\frac{2-2q}{3-q}} & \text{para } q < 1 \end{cases} \quad (2.21)$$

4. Para valores $1 \leq q < 3$ as distribuições tem suporte infinito e para $q < 1$ as distribuições tem suporte finito ou suporte compacto⁸. Desta forma, para $q < 1$, obtemos um regime subdifusivo e para $1 \leq q < 3$ um regime superdifusivo. Para $q = 1$ obtemos a difusão clássica. Uma melhor visualização destas distribuições pode ser vista na Figura 2.3.

5. q está limitado aos valores de $-\infty < q < 3$, sendo que para $q < 5/3$ temos variância finita e para $5/3 \leq q < 3$ a variância diverge.

6. Mesmo que a variância $\langle x^2 \rangle$ tenha divergência para $5/3 \leq q < 3$, pode-se utilizar a q -variância que para $-\infty < q < 3$ se mantém finita. Sendo que a q -variância é definida como

$$\langle x^2 \rangle_q = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} x^2 [u_q(x)]^q dx}{\int_{-\infty}^{\infty} [u_q(x)]^q dx} \quad (2.22)$$

7. Uma importante relação entre a equação de Fokker-Planck generalizada (2.18) e as distribuições q -Gaussianas está na equivalência do parâmetro anômalo (parâmetro q). Obtemos correspondência entre as distribuições geradas pela equação anômala generalizada e as distribuições q -Gaussianas com

$$q \leftrightarrow (2 - q). \quad (2.23)$$

⁸Suporte infinito e finito pode ser descrito pelo alcance das distribuições, por exemplo: a Gaussiana convencional existe para $-\infty < G(x) < \infty$ portanto tem suporte infinito, já a q -Gaussiana com $q < 1$ tem um valor de corte para seu domínio, portanto tem suporte finito ou compacto.

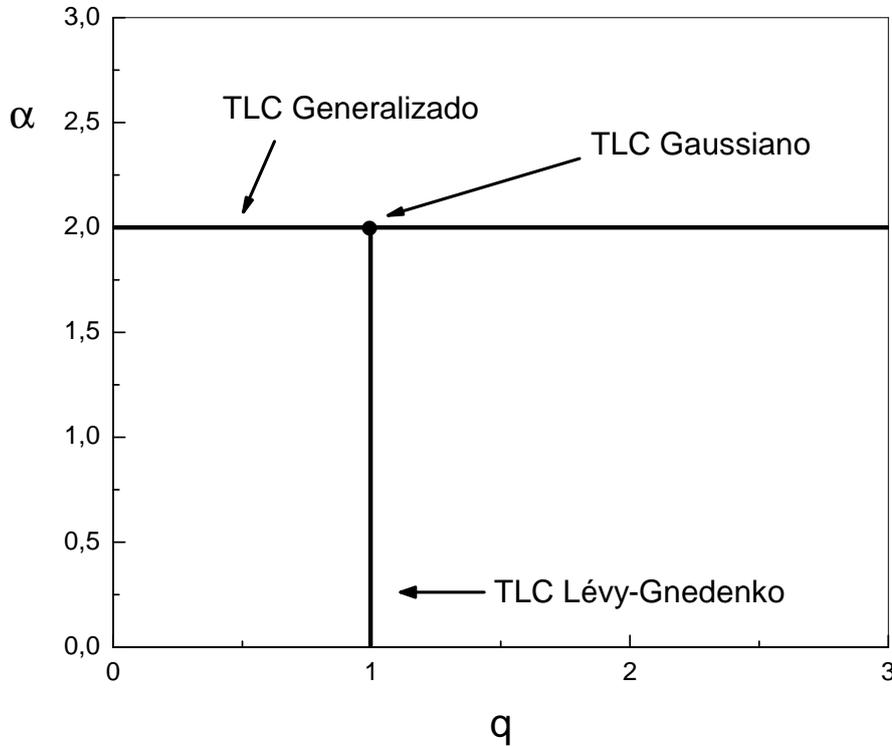


Figura 2.4: Localização das distribuições com (q, α) . Lembre-se que para $\alpha = 2$ e $-\infty \leq q < 3$ obtemos as distribuições q -Gaussianas; para $q = 1$ e $\alpha = 2$ obtemos o caso clássico da distribuição Gaussiana e para $0 < \alpha < 2$ e $q = 1$ obtemos as distribuições de Lévy-Gnedenko. Figura adaptada de [49]

Assim, se tomarmos a solução q -Gaussiana com $q = 0.5$, o fator $(2 - q)$ na equação (2.18) será $(2 - 0.5 = 1.5)$. As distribuições geradas em ambos casos são idênticas.

Para um melhor entendimento das distribuições discutidas digo que há três regimes baseados no *Teorema do Limite Central*. Primeiro obtemos o regime clássico Gaussiano, que surge do Teorema do Limite Central usual. O segundo surge quando adotamos a *variância infinita* e adota-se o regime de Lévy ou *Teorema do Limite Central de Lévy-Gnedenko* (estes com $q = 1$ e $0 < \alpha < 2$), também conhecido como distribuições α -estáveis. O terceiro é chamado de classe q -Gaussiana, que surge do *Teorema do Limite Central Generalizado* [62] (com $\alpha = 2$ e $q \neq 1$), que é estável para $u(x, 0)$ e se aproxima assintoticamente para distribuição de probabilidade

q -Gaussiana que foram provadas numericamente e analiticamente em [63, 64, 61]. Claro que todas estas distribuições são adotadas com N ensaios aleatórios com $N \rightarrow \infty$ e as variáveis aleatórias são consideradas *independentes*. Veja a Figura 2.4 para uma interpretação didática das diferentes distribuições ditas aqui.

2.2.2 Difusão Anômala em Imagens

Como visto na seção anterior a equação de difusão anômala (2.18) é definida para o espaço contínuo. A definição dos parâmetros intrínsecos da EDP anômala, como o coeficiente de difusão generalizado e o parâmetro anômalo, são variáveis contínuas ($D_q \in \mathfrak{R}$, $-\infty < q < 3$ com $q \in \mathfrak{R}$). Contudo, a manipulação de dados digitais, assim como imagens médicas, é feita com base em equações e dados discretos. É necessário então adaptar a teoria contínua para uma ferramenta discreta de processamento.

A transformação do espaço contínuo para o espaço discreto não é feita apenas com a EDP de difusão anômala. A mesma abordagem de quantização e processamento de dados do contínuo para o discreto é feita para os filtros clássicos de difusão. A EDP isotrópica e anisotrópica clássica levam em consideração restrições provindas da discretização do espaço da imagem. A escolha de qual método será utilizado para a solução da discretização não é trivial devido a uma série de detalhes a serem considerados. Critérios de estabilidade numérica e convergência são fundamentais e para este estudo foi utilizado o modelo de discretização por diferenças finitas devido a sua robustez e simplicidade de implementação. Maiores detalhes sobre a formulação discreta da EDP de difusão anômala serão vistos na seção 4.2.

IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Foi visto que o processo de difusão depende fortemente do meio que sustenta estas interações entre partículas. O caso mais simples de interação ocorre quando o ambiente fornece uma distribuição homogênea sobre todo o meio e com isto a formulação isotrópica clássica de difusão é bem resolvida. Para uma abordagem anisotrópica é incluída uma *preferência* na movimentação das partículas e o algoritmo anisotrópico clássico cumpre bem a tarefa em processamento de imagens. Porém, devemos pensar melhor o efeito da dispersão de partículas em meios complexos. A formulação anômala proposta neste estudo busca esta interação.

O sinal da ressonância magnética de imagens ponderadas em difusão surge do deslocamento da água no meio biológico. Será que processar imagens utilizando algoritmos de base homogênea é a melhor abordagem para o melhoramento de imagens de ressonância magnética? Esta é uma das discussões feitas aqui. O método de aquisição de imagens DTI e suas características físicas serão discutidas adiante.

3.1 Conceitos Gerais

O fenômeno de ressonância magnética surge da interação entre *spins* e o campo magnético.¹ *Spin* é uma característica da matéria, assim como carga elétrica, e apenas elementos com spins desparelhados são úteis para as imagens em ressonância magnética (IRM). A molécula de H, além de ser abundante no corpo humano (comumente fixa nas moléculas de água), contém apenas um próton em seu

¹No caso da IRM é utilizado *spins* nucleares para o imageamento.

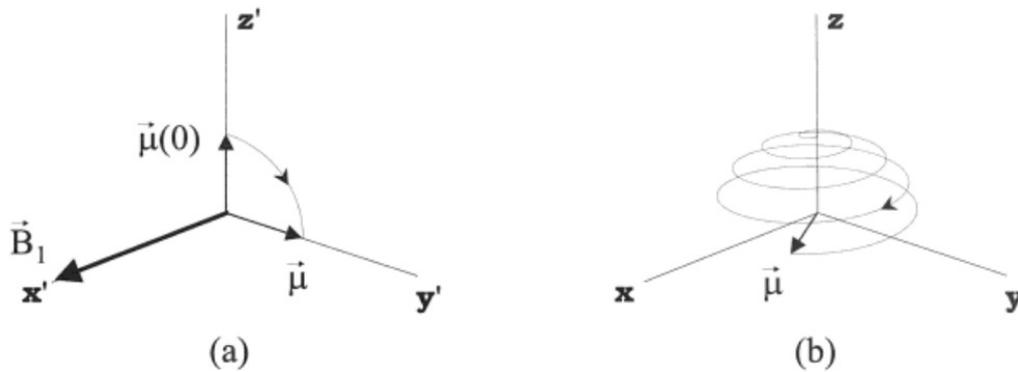


Figura 3.1: Um exemplo do movimento do momento magnético, $\vec{\mu}$, na presença de um campo magnético externo \vec{B}_1 . Em a) movimento segundo um referencial girante, ou seja, a base ortonormal gira com mesma frequência que o momento magnético, desta forma o movimento do spin aparenta ser perpendicular ao campo externo. Em b) o movimento na base ortonormal fixa em que notamos o sentido de precessão do momento magnético. Figura adaptada [65]

núcleo, que proporciona interação de *spins* necessária para a criação das imagens de ressonância magnética. O campo magnético orienta os spins envolvidos em sua região de forma paralela (e antiparalela) e então surge uma força de torque, que faz um movimento similar ao de um giroscópio². Na prática, o que dá origem ao sinal é um conjunto de spins que denominamos momento magnético total, ou seja, a resposta do conjunto de spins em uma dada região que dá origem ao sinal em IRM. A Figura 3.1 ilustra esta situação.

O movimento de rotação sobre o eixo determinado pelo campo magnético tem frequência definida, que é chamada de frequência de Larmor, dada pela Equação (3.1). Esta relação nos diz qual a frequência necessária para orientar os spins no meio e é fator fundamental para IRM. Na equação (3.1) γ é a razão giromagnética, que é característica da matéria. Para a água, o próton do hidrogênio tem γ aproximadamente igual a 2.68×10^8 rad/s/Tesla. Com isto em um campo de 2 T, por exemplo, os spins precessionam em uma frequência $\omega_0 = 85.2$ MHz (o que é uma banda de radio frequência (rf) comum).

$$\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}_0 \quad (3.1)$$

²Um exemplo mais simples de se relacionar é o movimento do peão.

Apenas orientar os spins com um campo magnético externo fixo e adicionar energia com um pulso de rf não é suficiente para montar uma imagem de ressonância magnética. Um componente fundamental para a montagem da imagem (na realidade para a escolha de qual região de imagem é desejada) é o campo magnético gradiente. A formação de um campo gradiente dentro do tomógrafo faz com que cada região tenha um valor de campo diferente (Veja Figura 3.2 para um melhor entendimento). A partir da relação de Larmor, (3.1), podemos adquirir um corte desejado selecionando uma frequência específica. Desta forma, podemos selecionar diferentes posições de corte. Ao final, os quatro componentes primordiais para IRM são: campos externo, campo gradiente, pulso de rf e um elemento com spins desemparelhados.

O vetor momento magnético total, M_0 , é o aglomerado de momentos magnéticos individuais (*spins*) e sua intensidade pode ser dada pela equação (3.2). Nesta equação surge o efeito da diferença de energia térmica, dada por kT , onde k é a constante de Boltzmann, que está relacionada com a energia quântica do emparelhamento dos spins com o campo magnético (separação de estados degenerados). A constante ρ_0 da equação (3.2) é a densidade de spins emparelhados com o campo B_0 .

$$\vec{M}_0 = \frac{\rho_0 \gamma^2 \hbar^2}{4kT} \vec{B}_0 \quad (3.2)$$

A detecção do sinal surge da medida da diferença de fase (e magnitude de sinal) entre momentos magnéticos totais em cada região do espaço. O campo de rf, dado pelo campo \vec{B}_1 , responsável por fornecer energia ao sistema, induz o movimento de todos os momentos magnéticos a uma posição fora do equilíbrio.³ Após o deslocamento de M_0 , o campo de rf cessa e o sistema está livre para retornar ao seu estado de equilíbrio.

Diversos efeitos surgem no ambiente não homogêneo e fazem com que os momentos magnéticos locais voltem ao seu estado de equilíbrio, com tempos diferentes. O tempo de relaxamento é resultado de várias iterações na vizinhança dos spins que fornecem sinal à imagem. A presença de macromoléculas como

³O equilíbrio do sistema é alcançado quando os spins estão emparelhados ao campo externo fixo, \vec{B}_0 .

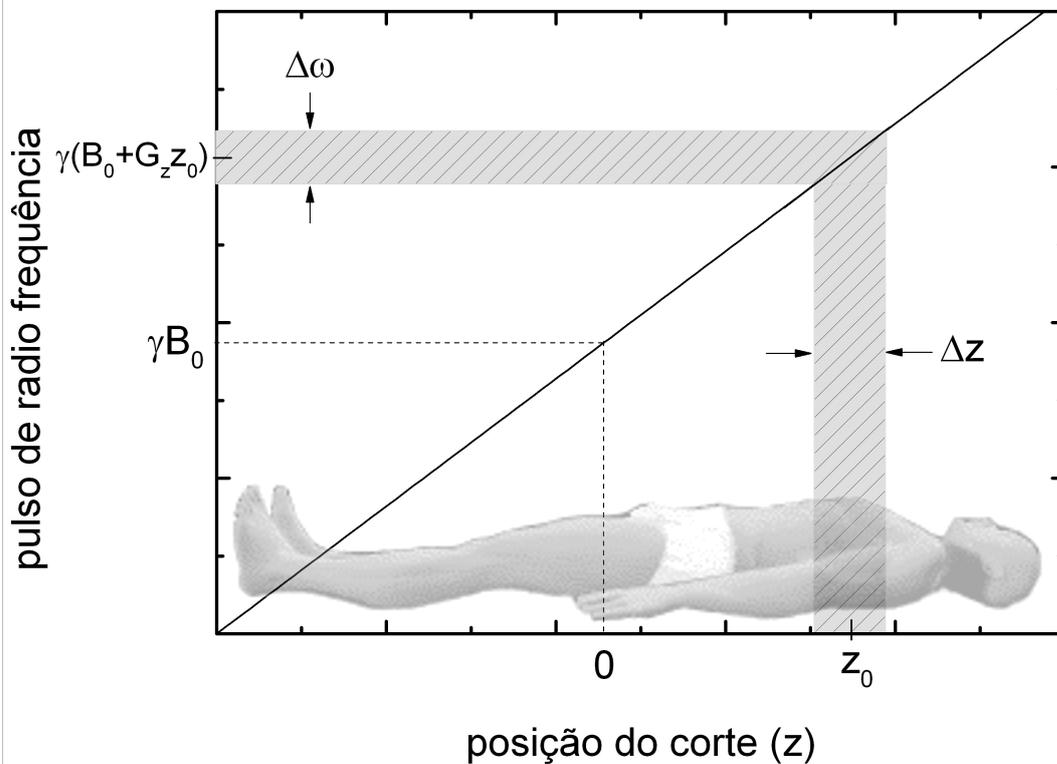


Figura 3.2: Representação do campo gradiente para a formação da imagem em ressonância magnética. A frequência utilizada para excitar os spins em uma dada região é definida como a soma do campo externo fixo e do campo gradiente aplicado, fazendo assim uma função da frequência de Larmor no espaço ($\omega(x) = \gamma B(x)$), sendo $B(x)$ a soma das duas componentes de campo magnético. Quanto maior for o gradiente de campo maior será a resolução da image, Δz , pois um corte mais fino é possível. Porém existem limitações como a delimitação do tamanho de pulso e o espaçamento entre cortes, afim de não haver perturbações entre imagens de diferentes posições. É possível direcionar o campo gradiente em qualquer orientação dentro do tomógrafo. Desta forma é possível montar imagens de orientação axial, coronal, sagital e outras direções (imagens de cardiologia utilizam direções predefinidas, por exemplo).

proteínas, interação entre spins próximos, quadripolo magnético, materiais de alta susceptibilidade magnética, inhomogeneidade de campo externo e outros efeitos podem surgir e afetar o tempo de volta ao estado de equilíbrio dos spins no meio. A soma destes efeitos fazem com que crie ruído e diferença de fase do momentos magnéticos locais.

A diferença de fase, ϕ , que é contabilizada em cada pixel da imagem, é a fonte do sinal em IRM. O preenchimento de cada diferença de fase no *espaço K*⁴ é a discretização do espaço de frequência que da origem à imagem final. Contudo, são captados de forma simultânea sinal e ruído à imagem. Há efeitos estocásticos envolvidos, que surge na imagem como ruído. Uma medida de qualidade do sinal adquirido na imagem é a relação sinal ruído (SNR do inglês Signal Noise Ratio) e que será discutida com maiores detalhes na seção 3.1.1.

As técnicas de imagens mais comuns em ressonância magnética surgem do imageamento em um dado tempo enquanto o sistema está *relaxando*. Imagens como T_2 , T_2^* , T_1 e *Densidade Protônica* são técnicas que medem a diferença de fase após um tempo de relaxação, conhecido como *tempo ao eco* (TE) e *tempo de repetição* (TR), respectivamente. O retorno do vetor de magnetização à orientação paralela com o campo estático é definido pelo tempo T_1 e para o acúmulo de fase entre interações spin-spin chamamos o tempo T_2 . A defasagem é fundamental para a medida do sinal T_2 e o sinal T_2^* provem da soma das inomogeneidades do meio junto ao sinal T_2 . Apenas de modo informativo veja as equações de Bloch para campo estático (no referencial da base fixa), que regem a relaxação do momento magnético com o tempo, equação (3.3). Maiores detalhes destas técnicas podem ser vistos em [65, 66].

$$\begin{aligned} M_x(t) &= e^{-t/T_2} \cdot (M_x(0) \cos \omega_0 t + M_y(0) \sin \omega_0 t) \\ M_y(t) &= e^{-t/T_2} \cdot (M_y(0) \cos \omega_0 t - M_x(0) \sin \omega_0 t) \\ M_z(t) &= M_z(0) \cdot e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Imagens ponderadas em difusão são adquiridas também pela diferença de fase após um tempo de relaxação. Mas o importante a ser dito é que a diferença de fase que é detectada em imagens de difusão é fornecida pelo deslocamento dos momentos magnéticos no meio biológico. Este movimento é justamente o movimento de difusão das partículas no meio. Detalhes sobre as imagens de DWI e DTI serão vistos nas seções 3.2 e 3.3.

⁴O *espaço K* é preenchido pelo valor absoluto da intensidade de campo magnético captado nas bobinas de aquisição.

3.1.1 Relação Sinal Ruído

Ruído é parte da informação que é coletada em qualquer técnica de imagem, seja ele estocástico ou sistemático⁵. A presença do ruído na imagem é prejudicial para o diagnóstico, o que pode trazer ambiguidades e menor precisão na definição de estruturas próximas e de baixo contraste. Uma das ferramentas mais utilizadas em IRM para quantificar a qualidade do sinal captado é a relação sinal ruído (SNR). Entender a origem do ruído e quais as possíveis abordagens para o aumento do sinal relativo ao ruído captado é fundamental para a escolha do protocolo de imagem.

O sinal captado em um voxel⁶ tem relação com a densidade de momentos magnéticos e o volume a ser quantificado. O preenchimento do *espaço* K e o sinal que surge desta medida é dado pela equação (3.4). Note que a expressão do sinal segue uma Transformada de Fourier⁷. Com a captação de pontos regularmente espaçados no *espaço* K (Δk_x , Δk_y e Δk_z) com N pontos (N_x , N_y e N_z) podemos aplicar a Transformada Inversa de Fourier para obter o sinal em cada voxel. Veja esta transformação na Figura 3.3.

$$s(\vec{k}) = \int_V d^3r \rho_0(\vec{r}) e^{-i2\pi \vec{k} \cdot \vec{r}} \quad (3.4)$$

Podemos resumir os parâmetros que influem na aquisição do sinal em IRM na equação (3.5). Podemos ver a dependência do campo magnético estático, B_0 , do campo transversal que surge da bobina de aquisição, B_\perp , e da amostragem definida antes de adquirir as imagens.

$$S \propto \frac{\gamma^3 \hbar^2}{4kT} \cdot B_0^2 \cdot B_\perp (p\Delta x, q\Delta y, r\Delta z) \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \quad (3.5)$$

$\Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$ representam o tamanho do voxel, p , q e r são os tamanhos totais para cada eixo de amostragem. Como dito anteriormente, junto à aquisição de sinal há diversos efeitos que deturpam a informação desejada. O ruído em IRM pode ser modelado devido as flutuações aleatórias devido a eletrônica das bobinas de aquisição e excitação, e da própria quantização no processo de amostragem do *espaço*

⁵ Surge de variações previsíveis da instrumentação como, por exemplo, a largura de pulso de excitação e um espaçamento pequeno entre cortes.

⁶ Voxel é a unidade de volume da imagem, assim como pixel é a unidade de área da imagem.

⁷ $F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i\omega t} dt$

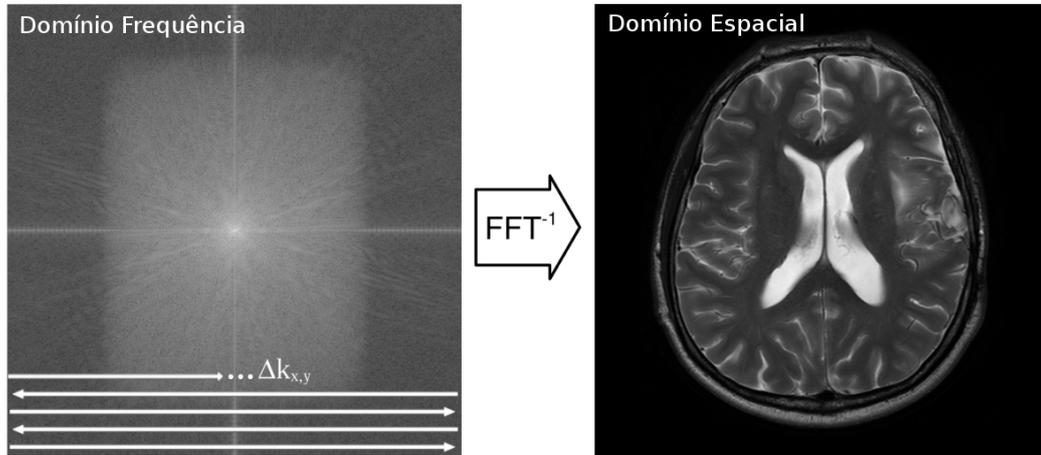


Figura 3.3: O preenchimento do espaço K pode ser feito de várias formas e um exemplo é dado na Figura 3.5. O espaçamento Δk informa o tamanho da imagem ou o campo de visão (Field of View - FOV). A amostragem total, N_k , informa a resolução da imagem, quanto maior N_k maior será a resolução da imagem. O tempo de aquisição é uma das limitações para N_k grande. O uso da Transformada Rápida de Fourier Inversa (FFT^{-1} - Inverse Fast Fourier Transform) é utilizada para a construção da imagem anatômica do lado direito.

K . A flutuação do ruído pode ser relacionado à variância da voltagem adquirida nas bobinas (fem_R) e pode ser dada como em (3.6)

$$\langle fem_R \rangle \equiv \sigma_T^2 \propto \overline{(fem_R - \overline{fem_R})^2} = 4kT.R.LB, \quad (3.6)$$

sendo σ_T^2 a variância do erro devido a efeitos térmicos, R a resistência efetiva da bobina e LB a largura de banda de detecção das bobinas receptoras. A resistência efetiva pode ser dada pela contribuição independente das resistências equivalentes do corpo humano, da bobina e do sistema eletrônico ($R = R_B + R_C + R_E$). O estudo das distribuições do ruído em IRM indica que estes seguem uma distribuição de Rician [67, 68].

Ao utilizar a propriedade de linearidade da Transformada de Fourier, podemos separar as componentes de ruído e sinal de uma densidade de spins ($\rho_0(\vec{r})$) da expressão dada em (3.4). Assumindo que o ruído tem média zero e variância σ_0^2 se tomarmos a média de múltiplas imagens, com N_{aq} aquisições, encontramos a relação dada em (3.7). O ruído na imagem é quantificado pelo desvio padrão ($\sqrt{\sigma_m^2}$) e a média do sinal para N_{aq} aquisições é dada por (3.8). Com isto podemos definir a SNR como (3.9).

$$\sigma_{aq}^2 = \frac{\sigma_m^2(k)}{\sqrt{N_{aq}}} \quad (3.7)$$

$$s_m(k) = \frac{1}{N_{aq}} \sum_{i=1}^{N_{aq}} s_i(k) = s(k) \quad (3.8)$$

$$SNR(k) = \sqrt{N_{aq}} \cdot \frac{s(k)}{\sigma_m(k)} \quad (3.9)$$

Note que a SNR aumenta com a raiz quadrada do número de aquisições, N_{aq} . Mesmo que esta seja uma abordagem simples para a melhoria de imagens com baixa SNR o aumento demasiado no número de aquisições não soluciona em definitivo a presença de ruído na mesma. Um dos maiores entraves em aumentar N_{aq} é o tempo total do exame sem que a SNR aumente na mesma proporção. De fato, torna-se impraticável a aplicação de um tempo de aquisição muito longo devido o seu baixo ganho em SNR. Efeitos de movimentação do paciente, o próprio desconforto do mesmo e o custo do exame são outros fatores que impedem o aumento de N_{aq} .

3.2 Imagens Ponderadas por Difusão (DWI)

Como visto anteriormente, o sinal T_2 depende da defasagem dos spins no meio. Este processo de acúmulo de fase dos spins é em parte dado pela interação entre spins próximos e em parte do campo magnético em que estas partículas experimentam em uma região. A soma do campo magnético externo, \vec{B}_0 , com o campo gradiente de seleção de corte, \vec{G} , formam o campo total em toda a região do objeto que está sendo imageado. Claro que se o momento magnético se mover para uma posição diferente depois da excitação do pulso de rf, este irá obter uma acúmulo de fase diferente pois o campo magnético na sua nova posição tem intensidade diferente. Este é o princípio do imageamento ponderado em difusão.

O modelo utilizado para imagens de difusão é a dispersão Gaussiana dos spins no meio. O meio também é considerado homogêneo. Pelo teorema do limite central clássico, como visto na seção 2.1 e 2.2, para N ensaios aleatórios (N deslocamentos aleatórios) o acúmulo de fase é dado pela equação (3.10), adotando-se que os spins

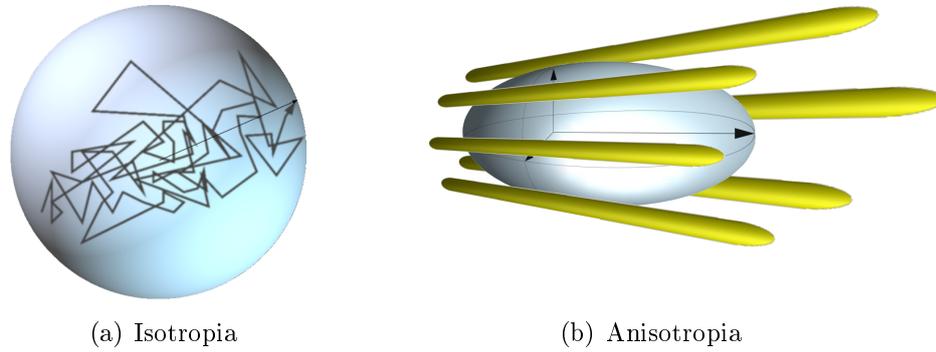


Figura 3.4: Representação da probabilidade da caminhada aleatória dos spins envolvidos no meio biológico. Em a) segue a distribuição Gaussiana clássica do movimento Browniano em meio homogêneo. Uma boa abordagem deste comportamento é dado para o líquido cefalorraquidiano. Em b) há uma restrição da movimentação dos spins no meio devido a alguma barreira física, com isto há uma direção preferencial (com maior probabilidade) de deslocamento. Um exemplo deste efeito é encontrado na matéria branca do encéfalo onde há fibras neuronais mielinizadas.

se comportam como variáveis aleatórias independentes e com média zero.

$$P(\phi) = \frac{e^{-\phi^2/(2\langle\phi_i^2\rangle)}}{\sqrt{2\pi\langle\phi_i^2\rangle}} \quad (3.10)$$

Utilizando a equação (3.10) podemos calcular o valor médio da magnetização no conjunto de momentos magnéticos. A notação complexa para denotar a magnetização no plano transversal⁸ é útil para a manipulação matemática e é dada pela equação (3.11) como o valor médio da magnetização total após o movimento aleatório,

$$M_+ = \frac{M_0}{\sqrt{2\pi\langle\phi_i^2\rangle}} \int_{-\infty}^{\infty} d\phi e^{i\phi} e^{-\phi^2/(2\langle\phi_i^2\rangle)}, \quad (3.11)$$

o que resulta na equação (3.12) sabendo que a função $P(\phi)$ é normalizada⁹.

$$M_+ = M_0 e^{-\langle\phi_i^2\rangle/2} \quad (3.12)$$

Com o raciocínio do movimento Browniano proposto pela equação (3.10), podemos relembrar a equação de Larmor, (3.1), e encontrar a fase para N passos

⁸Plano transversal é definido como o plano perpendicular ao campo magnético estático, B_0 .

⁹ $\int_{-\infty}^{\infty} P(\phi) d\phi = 1$

de tempo τ fixo e com o campo magnético total $B_{i,z,j}$ localizado para o i -ésimo spin que experimenta um campo B_z no j -ésimo ensaio aleatório, como na equação (3.13). Como a média do campo externo é nula, $\langle B_0 \rangle = 0$, o acúmulo de fase devido ao campo externo é nulo

$$\phi_i(N\tau) = - \sum_{j=1}^N \gamma B_{i,z,j} \tau, \quad (3.13)$$

Ao tomar o valor médio quadrático de $\langle \phi_i \rangle$ e adotando que o valor médio quadrático do campo magnético é igual para todas as direções no espaço¹⁰ chegamos a equação (3.14).

$$\langle \phi_i^2 \rangle = \frac{1}{3} \gamma^2 \tau^2 N \langle B^2 \rangle \quad (3.14)$$

E agora podemos associar a equação (3.12) com a equação (3.14), no qual obtemos a magnetização (3.15) e o tempo característico T_2 (3.16) para o movimento de difusão. Supomos também que $t = N\tau$, ou seja, o tempo é definido por N ensaios aleatórios de tempo τ .

$$M_+ = M_0 e^{-\gamma^2 \tau \langle B^2 \rangle t / 6} \quad (3.15)$$

$$T_2 = \frac{6}{\gamma^2 \tau \langle B^2 \rangle} \quad (3.16)$$

Uma técnica muito utilizada para diminuir a perda do sinal T_2 é o *spin eco*. Nesta técnica há a aplicação de um pulso π após o pulso de excitação $\pi/2$. O pulso π refocaliza os spins que tem defasagem mais *acelerada* do que os spins com defasagem mais *lenta*. Este processo é útil para recuperar a perda de sinal devido a inhomogeneidades de campo externo, por exemplo. Porém, esta técnica não é capaz de recuperar o sinal perdido pela difusão dos spins no meio, devido a mudança da posição das partículas e, desta forma, a presença de outra intensidade de campo magnético.

A diferença de frequência de Larmor para a difusão é muito pequena e praticamente não influi na aquisição T_2 ¹¹. A diferença de sinal detectado pela técnica

¹⁰ $\langle B_x^2 \rangle = \langle B_y^2 \rangle = \langle B_z^2 \rangle = \frac{1}{3} \langle B^2 \rangle$

¹¹ Esta afirmação apenas é válida se tomarmos tempos curtos de aquisição.

de difusão necessita de um gradiente de campo intenso pois o acúmulo de fase dos momentos magnéticos em caminhada aleatória surge com $\gamma(B_z - B_{0z})$, ou seja, o campo de gradiente aplicado na região. Se adotarmos uma posição $x + \epsilon_i \delta$ como a posição depois do passo aleatório de tamanho δ ($\epsilon_i = \pm 1$)¹² e uma aproximação do campo gradiente linear aplicado, G , podemos encontrar a fase ϕ do processo de difusão dado em (3.17). Sendo $B(j\tau) = B_0 - G\delta \sum_{i=1}^j \epsilon_i$ o campo na i -ésima posição aleatória.

$$\begin{aligned}
\phi &= - \sum_{j=1}^N \gamma\tau(B(j\tau) - B_0) \\
&= -G\delta\gamma\tau \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^j \epsilon_i \\
&= -G\delta\gamma\tau \sum_{p=1}^N p\epsilon_{N+1-p}
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Ao utilizar da distribuição normal centrada com valor esperado nulo, $\langle \phi_i^2 \rangle = 0$, para spins com mesma frequência, podemos montar o desvio quadrático médio da fase em (3.17). E lembrando que o somatório de passos aleatórios para $N \rightarrow \infty$ é $N^3/3$ e ao utilizar $t = N\tau$ chegamos a relação de $\langle \phi_i^2 \rangle$ dada em (3.18).

$$\langle \phi_i^2 \rangle = \frac{1}{3} G^2 \delta^2 \gamma^2 t^3 / \tau \tag{3.18}$$

Utilizando a equação (3.15) encontramos o momento magnético devido ao fenômeno de difusão local, equação (3.19). Assumindo que o coeficiente de difusão pode ser relacionado como $D = \delta^2/(2\tau)$ (mm^2/s), chegamos a equação (3.20).

$$M_+ = M_0 \cdot e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 t^3 / (6\tau)} \tag{3.19}$$

$$M_+ = M_0 \cdot e^{-\gamma^2 G^2 D t^3 / 3} \tag{3.20}$$

Lembre-se que esta relação dada por (3.20) é a fase encontrada apenas pelo movimento de difusão. Para a abordagem completa da perda de sinal devido a difusão e a relaxação T_2 adiciona-se o termo multiplicativo e^{-t/T_2} à equação (3.20).

¹²É utilizada a notação para uma dimensão apenas por simplificação.

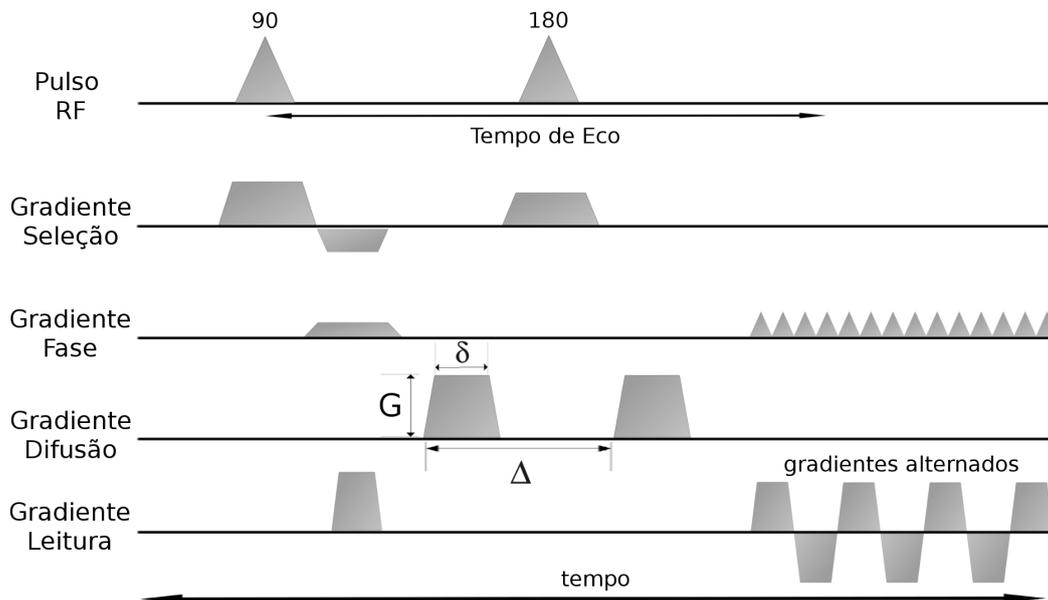


Figura 3.5: Ilustração da sequências de pulsos comumente usadas para imagens ponderadas em difusão. Neste exemplo é utilizado a aquisição EPI vista no gradiente de leitura. A leitura alternada proporciona uma maior eficiência na aquisição, diminuindo o tempo total do exame. O parâmetro b é dado como a relação entre G , δ e Δ . Maiores detalhes sobre outras sequências de pulsos em IRM podem ser vistos em [69].

Note que para tempos longos o termo de difusão da equação (3.20) predomina em relação ao decaimento T_2 e assim o sinal de difusão é detectado. Para simplificação podemos reescrever a equação (3.20) para a equação (3.21) chamando o termo $b = \gamma^2 G^2 t^3 / 3$. O termo b é um parâmetro de imagem no qual é selecionado antes da aquisição da imagem ponderada em difusão (DWI-DTI). Veja a Figura 3.5 para exemplificar uma sequência de aquisição em imagens ponderadas em difusão.

$$M_+ = M_0 \cdot e^{-bD} \quad (3.21)$$

Se tomarmos a curva de decaimento da magnetização dada em (3.21) e fizermos uma regressão exponencial no sinal coletado em diferentes tempo de decaimento podemos estimar o coeficiente de difusão médio ou coeficiente de difusão aparente (ADC do inglês Apparent Diffusion Coefficient). Uma abordagem muito utilizada é tomar uma imagem com o parâmetro $b = 0$ e outra imagem com parâmetro $b \neq 0$. Com uma simples passagem matemática e adotando M_+ e M_0 como S_1 e S_0 (imagens adquiridas com $b \neq 0$ e $b = 0$, respectivamente) pode-se

quantificar o ADC na equação (3.22). Este processo é feito pixel a pixel da imagem e a interpolação total do conjunto de pixels que formam a imagem nos informa o ADC para cada pixel de cada região.

$$\frac{S_1}{S_0} = e^{-b \cdot ADC} \rightarrow ADC = \ln\left(\frac{S_0}{S_1}\right)/b \quad (3.22)$$

Diversos estudos em neurociência aplicam imagens ponderadas em difusão para diagnóstico. Estudos em lesões cerebrais fetais [70, 71], estudos do envelhecimento do cérebro [72, 73, 74, 75] e oncologia [76, 77, 78, 79]. A quantificação do ADC e sua conformação na neuroanatomia é fundamental para o contraste de sinal que, em alguns casos, têm menos nitidez com imagens usuais T_1 e T_2 . Novas técnicas de sequência de pulso e melhorias na instrumentação dos tomógrafos com maiores campos externos e bobinas mais sensíveis são amplamente estudadas e tendem a aumentar a SNR das imagens afim de melhorar as imagens já existentes e avaliar outras formas de neuropatologias. [80, 81, 82, 83]. Uma visão mais abrangente das técnicas de imagens ponderadas em difusão pode ser vista em [84].

3.3 Imagens por Tensor de Difusão (DTI)

A presença de um ambiente não homogêneo faz com que a distribuição Gaussiana não seja o melhor modelo. Adotar que os diferentes tecidos que formam a estrutura cerebral humana proporcionam as mesmas condições que um meio totalmente homogêneo é adotar que a matéria branca e cinzenta tem a mesma estrutura. De fato cada uma das partes do cérebro têm formações e estruturas distintas. A matéria branca é altamente mielinizada e a matéria cinzenta, formadora do córtex cerebral, tem fisiologia e geometria completamente diferentes. Apenas o valor do coeficiente médio de difusão, ADC , não é capaz de informar as diferentes condições em que os momentos magnéticos experimentam no meio biológico.

A aplicação do campo gradiente não auxilia apenas na quantificação da defasagem dos spins quando têm deslocamento devido a difusão. Além de quantificar a defasagem o campo gradiente aplicado têm uma outra grande contribuição: *sua orientação espacial define a orientação da difusão*. Quando aplicado um campo gradiente no sentido do eixo z espacial estamos quantificando o valor de ADC no

sentido de z . Logo se adotarmos outras direções de campo gradiente podemos obter outros valores de ADC com diferentes orientações e assim *ganhar* a informação espacial do deslocamento.

A idéia central das imagens do tensor de difusão (DTI do inglês Diffusion Tensor Imaging) é a medida espacial dos diferentes valores de ADC . É conhecido de fato que as diferentes estruturas do meio biológico oferecem diferentes condições para o deslocamento das partículas. Lembre-se da imagem da Figura 3.4(b) que ilustra o caso das moléculas de água ao estarem confinadas entre as fibras neuronais da matéria branca. O sentido de difusão, ou deslocamento, é *favorecido* para o caminho paralelo às fibras e o sentido perpendicular é restringido pela própria barreira física dos neurônios agrupados.

O processo de aquisição DTI é similar à imagem DWI. Há também o uso de seqüências de pulso com campos gradientes orientados como visto na Figura 3.5. Porém, para DTI devemos obter uma série de imagens direcionais afim de construir as diferentes probabilidades de deslocamento no meio. Em termos matemáticos as medidas de difusão em diferentes orientações são úteis para preencher o tensor de difusão dado na equação (3.23). O imageamento DTI na verdade é uma generalização das imagens DWI.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (3.23)$$

Os termos da diagonal são as medidas nos três eixos ortogonais, x , y e z . Ao relembrar a equação de Einstein¹³, (2.6), devemos pensar que os termos cruzados da matriz do tensor de difusão não são os valores do coeficiente de difusão nas direções cruzadas e sim os valores das covariâncias dos eixos ortogonais. Veja na Figura 3.6 as representações das distribuições de probabilidades de difusão e suas matrizes tensoras.

O método de resolução do tensor de difusão segue por algebra linear com o cálculo de autovalores (λ_x , λ_y e λ_z) e autovetores (ε_x , ε_y e ε_z) da matriz (3.23). Os

¹³A relação de Einstein pode ser generalizada para três dimensões como $\langle r^2 \rangle = 6.D.t$

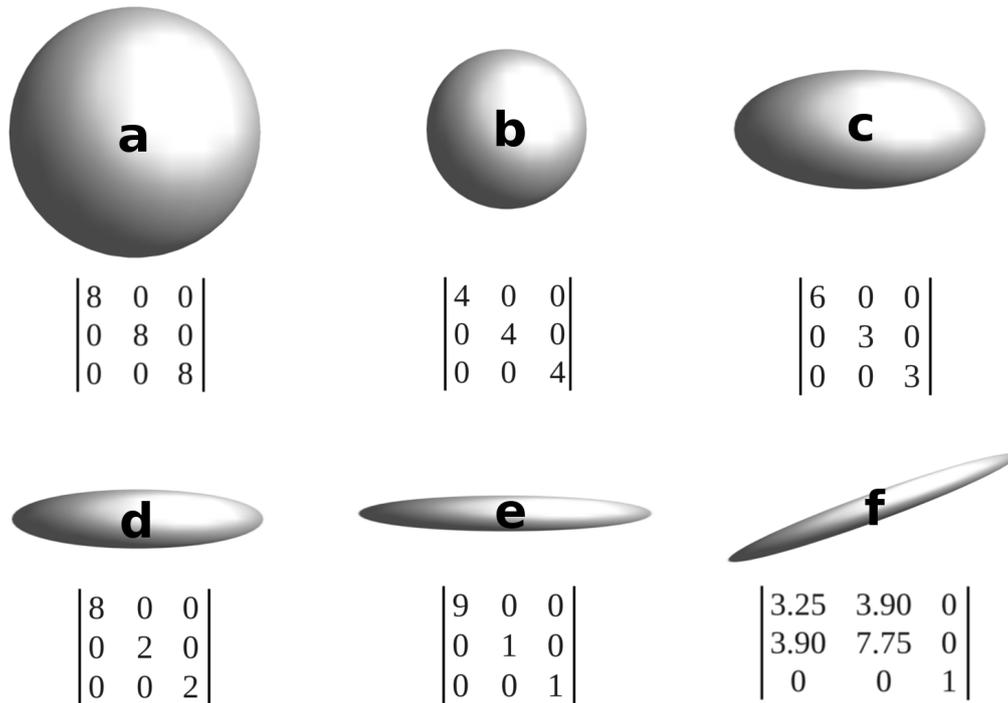


Figura 3.6: Matrizes tensoras de difusão e suas elipsóides. Os tensores em **a** e **b** são ambos isotrópicos, veja pelos valores de mesma intensidade na diagonal principal e suas covariâncias nulas. Os autovalores de **e** e **f** são idênticos, porém seus autovetores são distintos (note a inclinação na orientação da difusão). Ilustração adaptada de [84]

autovalores informam a intensidade de difusão para cada orientação e os autovetores informam as características vetoriais da base que forma o sentido geral de difusão. Na Figura 3.6 é possível entender melhor este conceito se lembrarmos que se os termos cruzados (fora da diagonal principal) tiverem valores nulos, os próprios valores da diagonal principal são os autovalores de difusão nas diferentes orientações ortogonais¹⁴. A representação da Figura 3.4(b) é um exemplo de uma solução de autovalores e autovetores com covariância.

Uma rotina utilizada usualmente para a quantificação dos valores da matriz (3.23) é a partir da solução matricial do tensor de difusão dado em (3.23). A solução da equação pode ser dada como $\mathbf{X} = \mathbf{B} \cdot \mathbf{D}$ sendo \mathbf{X} a matriz dos valores (em escala logarítmica) do sinal, \mathbf{B} a matriz com o número de linhas igual ao número de medidas

¹⁴Se os termos fora da diagonal são nulos o valor médio dos termos da diagonal principal informa o valor de *ADC*, mesmo que estes sejam não uniformes como visto nas distribuições **c**, **d** e **e** da Figura 3.6

de sinal, como dado em (3.24) e \mathbf{D} a matriz tensora de difusão em linha.

$$B = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & b_{yy}^1 & b_{yz}^1 & b_{zz}^1 \\ b_{xx}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & b_{yy}^1 & b_{yz}^1 & b_{zz}^1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{xx}^N & 2b_{xy}^N & 2b_{xz}^N & b_{yy}^N & b_{yz}^N & b_{zz}^N \end{bmatrix} \quad (3.24)$$

A aplicação mais utilizada é o cálculo pseudo inverso da matriz \mathbf{B} , equação (3.25). Esta abordagem é muito rápida e permite a vetorização das estimativas, aquisição dos dados de \mathbf{B} , e é usualmente utilizada em programas de aquisição de máquina. Contudo esta técnica estima que a variância do ruído é igual para cada medida de imagem, o que é irreal devido a variação da intensidade de sinal em cada corte de seleção. Outras abordagens também utilizam regressões não lineares para múltiplos sinais de difusão (DWI) [85].

$$\mathbf{D} = (\mathbf{B}^T \mathbf{B})^{-1} \mathbf{B}^T \cdot \mathbf{X} \quad (3.25)$$

Diversos parâmetros podem ser analisados a partir dos autovalores e autovetores retirados da solução da matriz tensora \mathbf{D} . Um dos mais utilizados para uso clínico é o *traço* da matriz tensora \mathbf{D} . O *traço* é definido como a soma dos valores da diagonal principal ($D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}$). O valor do *traço* dividido por três é conhecido como o valor de *difusividade média* (comumente usado o termo em inglês Mean Diffusivity - MD) ou *ADC*. Outros quatro parâmetros muito utilizados para diagnóstico são os mapas FA (do inglês Fractional Anisotropy), RA (do inglês Relative Anisotropy), componente de difusão paralela ($D_{//}$) e a componente de difusão perpendicular (D_{\perp}). Estes parâmetros são ilustrados nas equações (3.26), (3.27), (3.28) e (3.29) respectivamente.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_x - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_y - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_z - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_x^2 + \lambda_y^2 + \lambda_z^2}}} \quad (3.26)$$

$$RA = \frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_x - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_y - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_z - \langle \lambda \rangle)^2}}{\langle \lambda \rangle} \quad (3.27)$$

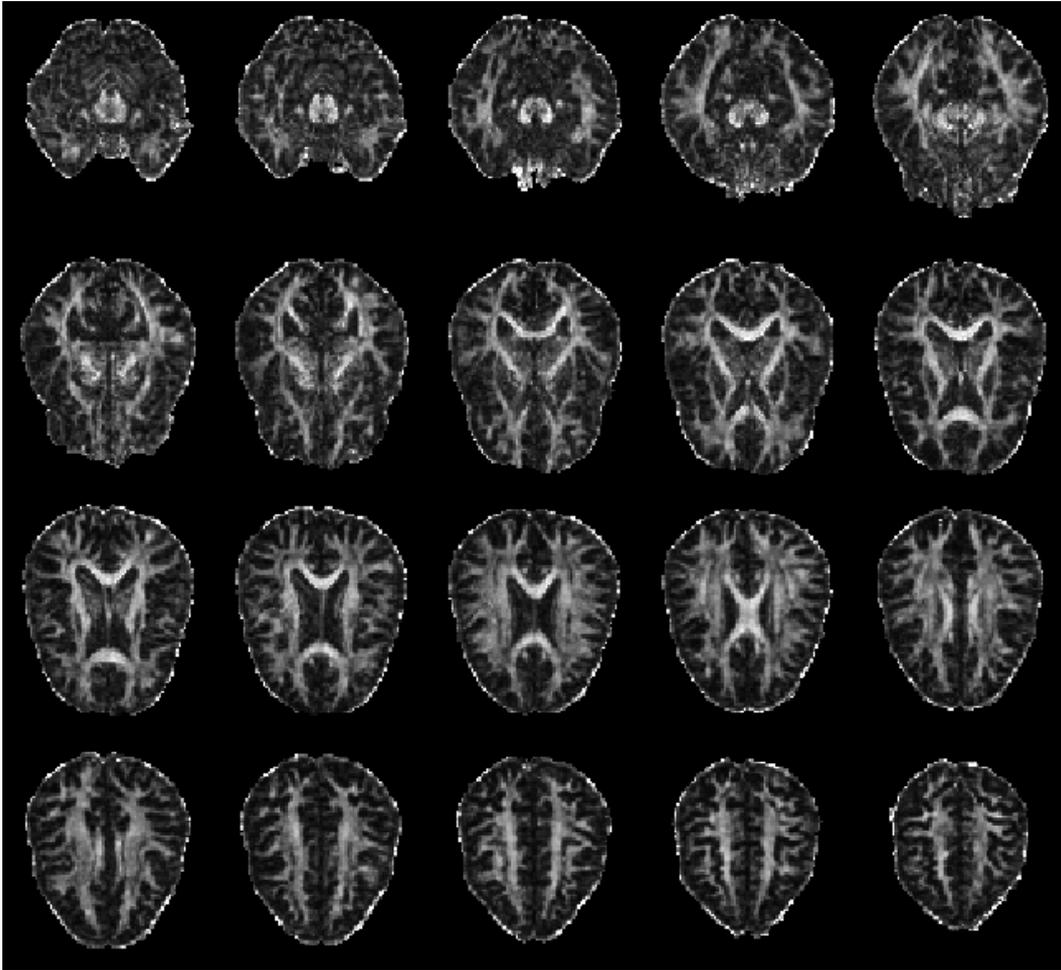


Figura 3.7: Mapas de FA para todo o encéfalo coletados em cortes axiais. A intensidade dos pixels na imagem é diretamente proporcional ao valor de FA, ou seja, se encontra valores de $0 \leq FA \leq 1$ sendo que para $FA = 0$ obtemos total isotropia de difusão e para $FA = 1$ total anisotropia de difusão. Note que para a região de matéria branca encontramos valores mais altos, o que indica a sua forte anisotropia (devido às fibras neuronais).

$$D_{//} = 6 \cdot \langle \lambda \rangle \cdot D_{\perp} \quad (3.28)$$

$$D_{\perp} = \langle \lambda \rangle \cdot \left(\frac{1 - FA}{\sqrt{3 - (2 \cdot FA^2)}} \right) \quad (3.29)$$

Sendo que $\langle \lambda \rangle$ é o traço dividido por três. O índice FA indica a variância da magnitude da difusão como um todo e leva a informação da *preferência* de movimentação das partículas descritas pelos autovalores e autovetores da matriz D . A Figura 3.4(b) indica um caso de anisotropia. Seu valor é convenientemente

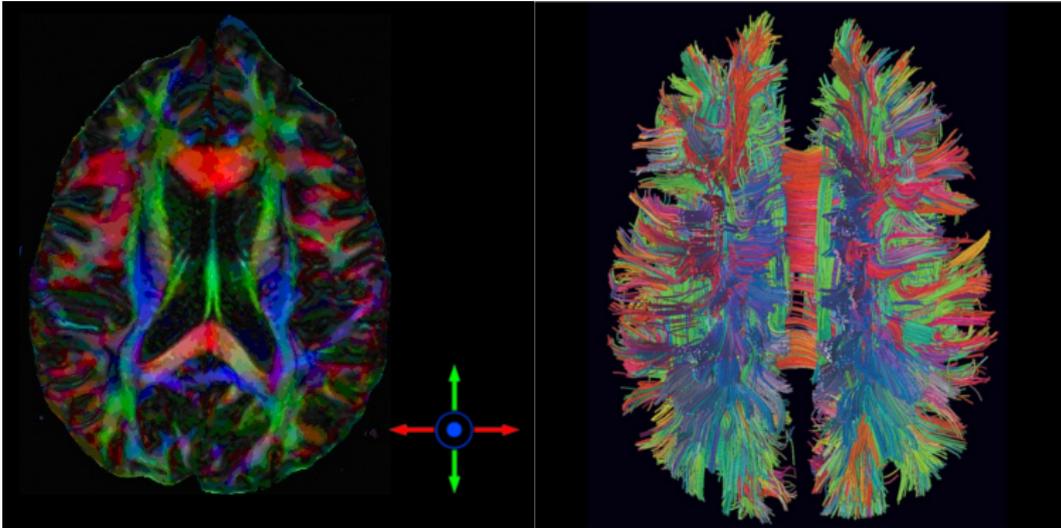


Figura 3.8: Representações possíveis para os mapas de FA . *Esquerda:* Representação com base em cores. Veja que para o sentido supino é feito a conversão para a cor verde, lateral para cor vermelha e caudal em azul. *Direita:* Um exemplo de tractografia de todo o cérebro. Este representação foi feita com multiplas sementes dos índices de FA em diferentes posições do cérebro. Figuras adaptadas de [86] e [87].

normalizado para valores entre $0 \leq FA \leq 1$ (para $FA = 0$ obtemos o movimento totalmente isotrópico e para $FA = 1$ um movimento anisotrópico fortemente direcionado). O índice RA nada mais é do que a desvio padrão dividido pelo valor da difusividade média (conhecido matematicamente como coeficiente de variação). O índice mais utilizado para anisotropia é o mapa FA . Um exemplo dos mapas FA pode ser visto na Figura 3.7.

Exite outra forma de visualização dos mapas de FA afim de melhorar a sua percepção de orientação. O diagrama de cores é muito utilizado para definir a orientação dos autovetores. Um exemplo desta representação pode ser visto na Figura 3.8. Uma outra representação muito utilizada para visualizar a orientação das fibras são imagens de tractografia. A distribuição de maiores probabilidades de deslocamento (dadas pelos autovetores e seus respectivos autovalores) são marcados a partir de uma semente até outra semente. O caminho que liga estes dois pontos marcados é visualizado pelas fibras neuronais que ligam estes pontos. Veja na Figura 3.8 um exemplo de tractografia.

METODOLOGIA

4.1 Protocolo de Imagens

As imagens do tensor de difusão (DTI - Diffusion Tensor Image) que foram adquiridas no tomógrafo de ressonância magnética de 3 Tesla do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Philips Achieva¹) tiveram os parâmetros de imagem utilizados como: técnica de aquisição Echo Planar Imaging (EPI), resolução de 0.5 mm por pixel, tamanho da imagem de 128×128, espaçamento entre cortes de 2 mm, 15 gradientes de difusão e $b_1 = 1000$. Todas as imagens foram adquiridas de voluntários saudáveis cientes do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) submetido ao Comitê de Ética².

Os critérios de inclusão foram selecionar 20 voluntários (... homens e ... mulheres) saudáveis com idade entre 25 a 35 anos (... ± ...). Não foram escolhidas pessoas com qualquer neuropatologia. O contrário aos critérios de inclusão foram escolhidos como critério de exclusão, além de retirar voluntários claustrofóbicos. As imagens foram adquiridas em estágio *pré montagem*³ dos mapas FA e MD⁴ o que abrange o estudo do efeito dos filtros anômalos.

¹Projeto CInAPCE (Processo FAPESP 2005/56447-7)

²Veja o TCLE e a carta de aceitação do Comitê de Ética em Pesquisa na seção de Anexos.

³Maiores detalhes serão ditos na seção 4.4

⁴MD (do inglês Mean Diffusivity) é o equivalente ao ADC.

4.2 Solução Numérica

A derivada por diferença finita surge do truncamento da expansão de Taylor. A expansão da série de Taylor em torno de um ponto x_i qualquer contido no intervalo $[a, b]$ da função no qual estamos interessados em calcular a derivada segue para um ponto x_i qualquer assim como em (4.1). Maiores detalhes sobre a criação das máscaras de convolução diferenciais a partir da solução numérica podem ser vistos no Apêndice A.

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a) \cdot (x-a)^n}{n!} \quad (4.1)$$

Agora para o ponto x_i expandido nos três primeiros termos:

$$f(x) = f(x_i) + f^{(1)}(x_i) \cdot (x - x_i) + \frac{f^{(2)}(x_i) \cdot (x - x_i)^2}{2!} + \dots \quad (4.2)$$

E do mesmo modo podemos aplicar um ponto deslocado por um passo numérico h do ponto x_i , ou seja, um ponto $x_i + h$, assim:

$$f(x_i + h) = f(x_i) + f^{(1)}(x_i) \cdot ((x_i + h) - x_i) + \frac{f^{(2)}(x_i) \cdot ((x_i + h) - x_i)^2}{2!} + \dots \quad (4.3)$$

Notamos que o ponto x_i é cancelado com os termos multiplicativos o que resulta em (4.4).

$$f(x_i + h) = f(x_i) + f^{(1)}(x_i) \cdot h + \frac{f^{(2)}(x_i) \cdot h^2}{2!} + \dots \quad (4.4)$$

Ao isolar o termos $f^{(1)}(x_i)$, obtemos o termo em série dado em (4.5)

$$f^{(1)}(x_i) = \frac{f(x_i + h) - f(x_i)}{h} - \frac{h}{2} \cdot f^{(2)}(\zeta_i) - \dots \quad (4.5)$$

Sendo que o termo $\frac{h}{2} \cdot f^{(2)}(\zeta_i) - \dots$, é designado de *erro de ordem h*, podendo ser denotado por $O(h)$. Este termo é responsável pela relação direta do passo numérico h e o erro da derivada discreta. Quanto menor h , menor será o erro numérico. Porém a escolha de uma passo numérico muito pequeno resulta em um maior uso de memória e tempo de processamento envolvido. Este processo de discretização

é amplamente utilizado em processamento de imagens e deu origem a operadores diferenciais usuais como os filtros de Prewitt, Sobel e Laplaciano.

Aqui a solução para as derivadas, tanto no tempo quanto no espaço, é a utilização de soluções unidimensionais rotacionadas em torno do pixel central. A solução da EDP anômala é uma *q-Gaussiana* centrada e para isto fazemos a solução nas oito direções em torno do pixel central. É um resultado similar ao que é feito para o filtro Laplaciano⁵. Claro que para a derivada temporal devemos utilizar derivadas de primeira ordem e para as derivadas no espaço devemos utilizar derivadas de segunda ordem. A criação final dos filtros é vista nas seções 4.3.1 e 4.3.2

4.3 Filtros

Para a construção dos filtros baseados nas EDPs de difusão devemos adotar algumas definições preliminares. A primeira é a adoção da fronteira da imagem. A escolha dos valores de contorno é feita por espelhamento, ou seja, quando a máscara de convolução se encontra nas bordas da imagem⁶ o seu vizinho tem o valor idêntico ao pixel oposto, semelhante a uma imagem em um espelho. Outros detalhes de implementação para a formação dos filtros, tanto clássicos quanto anômalos, são vistos nas próximas seções.

4.3.1 Método Clássico

Ao retomar a EDP de difusão descrita em (2.3) podemos gerar iterativamente, com o auxílio dos operadores discretos, os filtros de difusão isotrópica e anisotrópica. A primeira abordagem que iremos discutir é o filtro isotrópico devido a sua simplicidade algorítmica. Para isto devemos, como dito anteriormente, adotar o coeficiente de difusão, D , como invariante no espaço. Logo a equação (2.3) se torna na equação (2.1).

Ao adotar as derivadas por diferença finita como dado na seção 4.2, geramos

⁵Maiores detalhes veja em [88, 89]

⁶Bordas neste contexto significa a delimitação externa da imagem, ou seja, para uma imagem de tamanho 256×256 o pixel que se encontra na posição $p_{(1)}(256, 256)$ está na borda da imagem pois o próximo pixel de posição $p_{(2)}(256, 257)$ está fora do espaço de imagem.

o filtro iterativo isotrópico dado na equação (4.6).

$$I_{\vec{r},t+1} = I_{\vec{r},t} + D \cdot \eta \cdot (I_{\vec{r}+1,t} - 2 \cdot I_{\vec{r},t} + I_{\vec{r}-1,t}) \quad (4.6)$$

Em que $I_{\vec{r},t_i}$ é a função de intensidade de pixel da imagem no tempo t_i , \vec{r} é a orientação das derivadas dentre as oito possíveis⁷, D o coeficiente de difusão ($0 \leq D \leq 1$) e η é o coeficiente de estabilidade que é derivado a partir dos passos numéricos adotado na derivada temporal e espacial e um fator de normalização devido as oito orientações adotadas.⁸

O valor de D é limitado para garantir a convergência do filtro, veja Tabela 2.1. O valor para o tempo t é adotado a partir da relação de Einstein, (2.6), afim de montar iterativamente, em cada máscara centrada em cada pixel da imagem, uma Gaussiana com média zero e σ definido.

Agora partiremos para a formulação do filtro anisotrópico clássico. Sua formulação têm muito em comum ao que foi dito para o filtro isotrópico, com relação ao uso das derivadas no tempo e no espaço. Contudo, lembre-se que para assumir o paradigma anisotrópico devemos adotar o coeficiente de difusão como uma função do espaço.⁹ Sua equação discreta segue em (4.7).

$$I_{\vec{r},t+1} = I_{\vec{r},t} + D(\vec{r}) \cdot \eta \cdot (I_{\vec{r}+1,t} - 2 \cdot I_{\vec{r},t} + I_{\vec{r}-1,t}) \quad (4.7)$$

A função $D(\vec{r})$ é conhecida como a função parada de aresta assim como definido na seção 2.1.2. Como discutido anteriormente podemos utilizar métodos de escolha automática para o parâmetro κ que regula a segmentação de região de fundo e borda no filtro anisotrópico. Neste estudo fixamos para todos os experimentos o método de escolha proposto por [48].

4.3.2 Filtro de Difusão Anômala

A proposta dos filtros anômalos seguem com a solução por derivadas finitas, assim como feito para os filtros clássicos. De forma semelhante iremos discutir o algoritmo para o filtro de difusão isotrópica anômala e depois o filtro de difusão

⁷Lembre-se que foram escolhidas oito direções a partir do pixel centra.

⁸ $\eta = h/8 \cdot k^2$, sendo h o passo numérico no tempo e k^2 o passo numérico no espaço.

⁹Seção 2.1.2

anisotrópica anômala. De forma análoga aos filtros clássicos o que define a anisotropia é a adoção do coeficiente de difusão como função do espaço. Para o filtro isotrópico segue a discretização da equação (4.8).

$$I_{\vec{r},t+1} = I_{\vec{r},t} + D_q \cdot \eta \cdot (I_{\vec{r}+1,t}^{2-q} - 2 \cdot I_{\vec{r},t}^{2-q} + I_{\vec{r}-1,t}^{2-q}) \quad (4.8)$$

Lembre-se que o coeficiente de difusão para o caso anômalo é definido pela função (2.21) no qual depende do valor do parâmetro anômalo, q . A equação (4.8) também gera uma q -Gaussiana assim como a EDP analítica proposta por Tsallis. Veja a Figura 2.3 para um exemplo das soluções discretas geradas por (4.8).

Agora para a solução da difusão anisotrópica anômala seguimos o mesmo procedimento proposto por [27], no que diz respeito a discretização da EDP anômala. A equação (4.9) mostra sua solução numérica.

$$I_{\vec{r},t+1} = I_{\vec{r},t} + D_q(\vec{r}) \cdot \eta \cdot (I_{\vec{r}+1,t}^{2-q} - 2 \cdot I_{\vec{r},t}^{2-q} + I_{\vec{r}-1,t}^{2-q}) \quad (4.9)$$

O mesmo critério para as funções parada de aresta propostas nos filtros clássicos foram utilizadas aqui. Apenas lembramos que o limite numérico segue a função do coeficiente de difusão anômalo (2.21) para cada valor de q . Foram mantidos os mesmo critérios das funções parada de aresta afim de estudarmos apenas o efeito da aplicação do parâmetro anômalo q , o que implica nas q -Gaussianas aplicadas em filtros espaciais.

4.4 Protocolo Experimental

Como discutido na seção 3.3 as imagens DTI são adquiridas a partir de múltiplas aquisições de imagens DWI com diferentes orientações do campo gradiente. Após a aquisição podemos pensar em dois passos para a atenuação de ruído: *Aplicar os filtros espaciais nas imagens DWI em cada direção de gradiente ou utilizar os filtros espaciais após o processo de montagem dos mapas FA e MD*. Cada um destes testes serão realizados para a comparação de resultados. Índices de qualidade amplamente utilizados em processamento de imagens foram adotados para a análise como SNR e $RMSE$ (do inglês Root Mean Square Error). Outra forma de análise também será aplicada com o objetivo de comparar a melhora na dispersão de dados

para cada tecido segmentado e este estudo será feito segundo do histograma das imagens em cada mapa FA e MD. Maiores detalhes das técnicas de análise utilizadas neste protocolo experimental é dado nos tópicos abaixo.

1. Análise das curvas de $SNR \times q$ com o objetivo de estudar o comportamento de SNR com relação ao parâmetro anômalo, q . Este estudo também engloba os resultados dos filtros clássicos ($q = 1$).
2. Comparação da melhoria das imagens, a partir do SNR_{max} dado pela curva do **item 1**, em relação ao número de aquisições, ou seja, para imagens com diferentes valores de N .
3. Repetição dos **itens 1 e 2** com diferentes partes do processamento do exame, ou seja, a aplicação destes estudos para imagens antes da montagem dos mapas FA e MD e outro estudo diretamente realizado nos mapas FA e MD.
4. Estudo da dispersão de intensidade de cinza para o conjunto global de tecidos do encéfalo. Esta análise é feita a partir do histograma da imagem e o modelo de medida da largura a meia altura (FWHM).

4.4.1 SNR e RMSE

A definição da SNR é feita com a equação (4.10). É adotado como imagem *signal* a imagem DTI com maior número de aquisição, ou seja, podemos assumir a ausência de ruído para $N = 16$. A partir desta suposição fazemos a subtração da imagem processada com a imagem *signal* e assim encontramos a imagem com apenas *ruído*. Após estes passos podemos calcular SNR. Veja o diagrama da Figura 4.1 para um melhor entendimento do processo.

$$SNR = 10 \cdot \log_{10} \frac{\sum_0^{n_x-1} \sum_0^{n_y-1} [S(x, y)]^2}{\sum_0^{n_x-1} \sum_0^{n_y-1} [S(x, y) - I(x, y)]^2} \quad (4.10)$$

Sendo $S(x, y)$ a imagem *signal* (também chamada de imagem de referência), n_x e n_y é o tamanho da largura e altura da imagem e $I(x, y)$ é a imagem a ser estudada e pode ser uma imagem DWI antes da montagem dos mapas FA ou a própria imagem

dos mapas FA. De forma análoga a equação (4.10) podemos definir RMSE dado em (4.11) [90].

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n_x \cdot n_y} \cdot \sum_0^{n_x-1} \sum_0^{n_y-1} [S(x, y) - I(x, y)]^2} \quad (4.11)$$

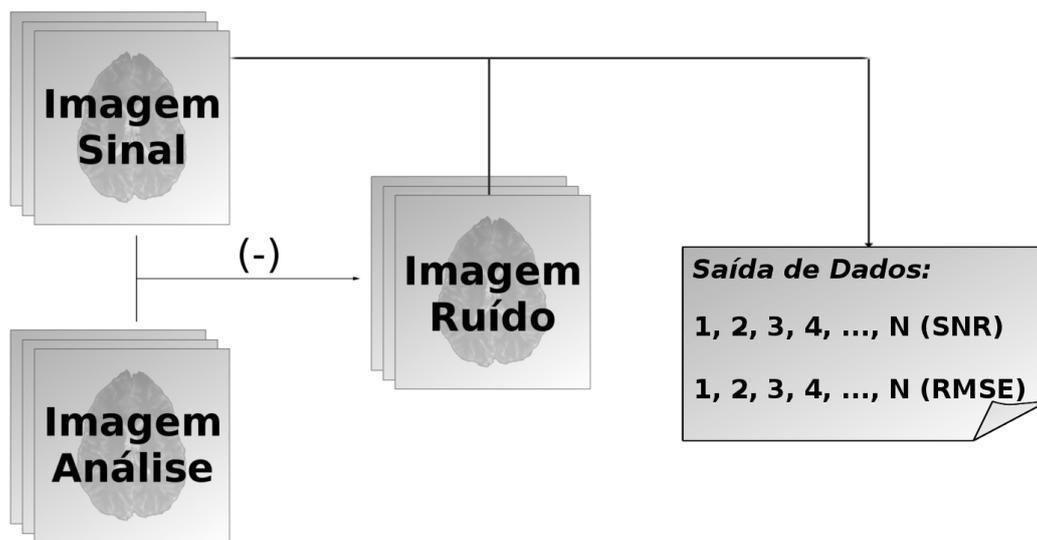


Figura 4.1: Diagrama sobre o cálculo dos índices SNR e RMSE. A priori temos as imagens chamadas de *imagem sinal* e *imagem análise*, sendo a última a representação das imagens a serem estudadas, ou seja, com diferentes número de aquisições ou que foram processadas pelos filtros propostos neste estudo. A *imagem ruído* é construída a partir da subtração das *imagens sinal* e *análise*. Supomos que a *imagem sinal* como sendo a imagem com $N = 16$. O cálculo de SNR e RMSE segue como nas equações (4.10) e (4.11).

4.4.2 Análise do Histograma

É praticado em diversas análises de imagens médicas o uso do histograma de intensidade de pixel. Em técnicas de correção e segmentação tecidual o histograma é uma ferramenta útil para a detecção de limiares necessários para a separação de estruturas comuns na imagem. Contudo, para que a separação entre estruturas seja eficiente devemos obter histogramas com uma boa separação entre picos característicos que informam as diferentes estruturas contidas na imagem. Utilizaremos o método de quantificação da largura a meia altura (em inglês, Full Width Half Maximum - FWHM), com o fim de analisar a melhora dos filtros espaciais

aplicados às imagens DTI. Um exemplo de dois histogramas que são obtidos a partir dos mapas FA e MD são encontrados na Figura 4.2.

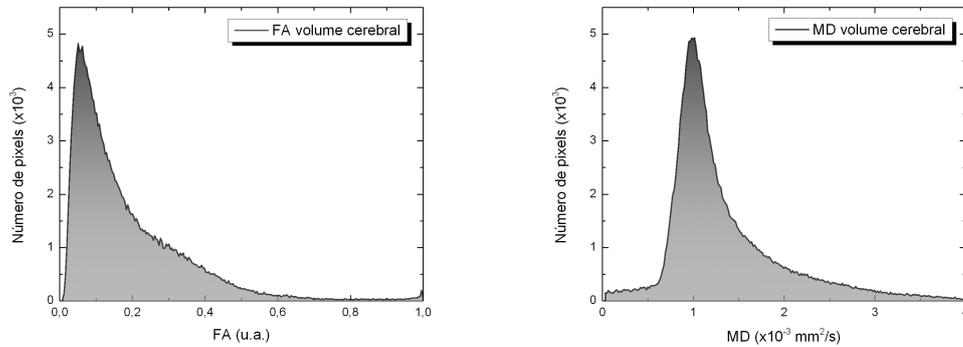


Figura 4.2: Histogramas obtidos para os mapas FA e MD. É retirada a região de fundo (parte preta da imagem com valor de pixel igual a zero) para que não comprometa a distribuição dos dados efetivamente obtidos nos mapas FA e MD. O pico global encontrado em ambos mapas reflete o principal valor de tons de cinza presente na imagem e sua dispersão é representada pela FWHM. O uso de filtros espaciais pode diminuir os valores de FWHM, fazendo assim uma melhora na qualidade da imagem, comparada a imagens de referência.

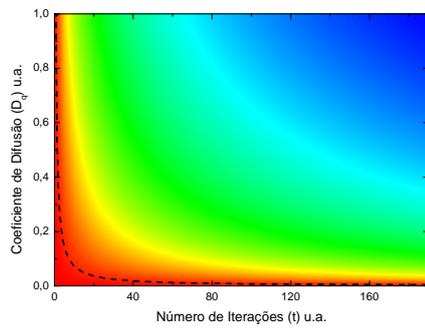
RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Número de Iterações e Coeficientes de Controle

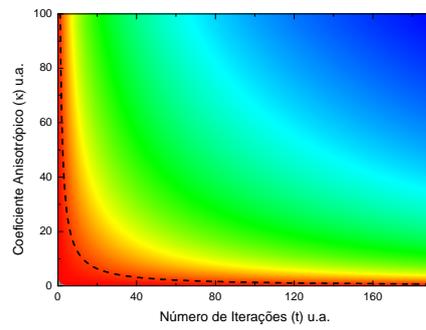
Os filtros diferenciais numéricos dependem de alguns parâmetros de controle e seus ajustes são fundamentais para a estabilidade do algoritmo e seu resultado final de filtragem. O parâmetro de tempo, definido como o número de iterações discretas feitas em cada passo numérico, é comum para todos os filtros, tanto os clássicos quanto os anômalos. Outros parâmetros como o coeficiente de difusão (D) e o coeficiente κ são inerentes para os filtros isotrópicos e anisotrópicos, respectivamente. Somado todos os outros parâmetros utilizados nos filtros clássicos, os filtros anômalos têm mais um parâmetro: o parâmetro anômalo (q).

Para o estudo do efeito do parâmetro anômalo sobre o processo de filtragem de imagens digitais devemos fixar as outras variáveis. Para isto fazemos um estudo *a priori* de qual o limiar ótimo para cada parâmetro de cada filtro clássico. Com os valores de D , t e κ escolhidos podemos estudar os efeitos obtidos com o parâmetro q e retirar seus resultados em comparação aos paradigmas clássicos. Os gráficos da Figura 5.1 fornecem os resultados para os filtros Gaussiano e de Perona e Malik [27].

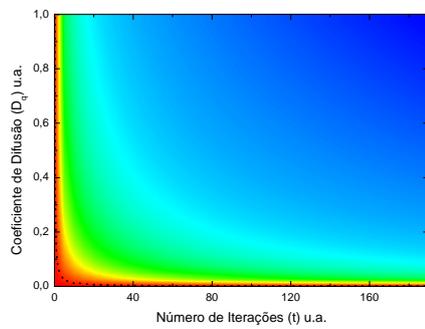
A escala dos gráficos estão dispostas no diagrama de cores baseados no limite inferior (menor valor de SNR) sendo de cor azul e no limite superior (maior valor de SNR) sendo de cor vermelha. Em todos os gráficos nota-se o efeito compensatório entre o número de iterações e o valor do coeficiente de controle, o que pode ser D para o filtro isotrópico e κ para o filtro anisotrópico. Quanto maior o número de iterações menor deverá o coeficiente de controle afim de manter SNR alto, ou seja,



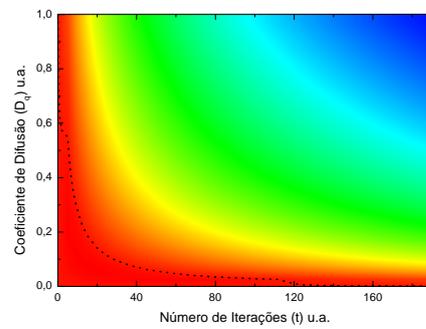
(a) Isotrópico Pré Montagem



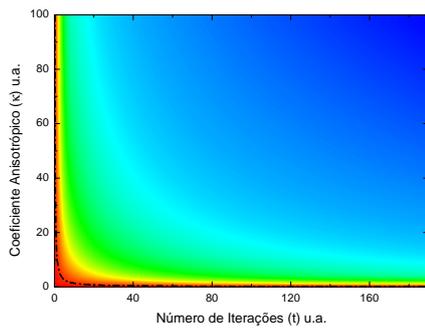
(b) Anisotrópico Pré Montagem



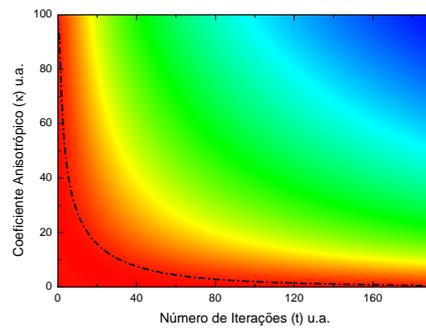
(c) Isotrópico Mapa FA



(d) Isotrópico Mapa MD



(e) Anisotrópico Mapa FA



(f) Anisotrópico Mapa MD

Figura 5.1: Resultados obtidos para SNR. Em a) e b) vemos o comportamento para a seqüências de imagens b_0 e b_1 . Em c), d), e) e f) os resultados com os mapas FA e MD. Os valores ótimos que foram retirados destas curvas são: $D = 0.2$, $t = 5$ e $\kappa = 10$.

um processo de filtragem eficiente¹.

Com os gráficos da Figura 5.1 podemos fixar os valores de D , t e κ para diminuir os graus de liberdade no estudo com os filtros anômalos e mesmo assim garantindo a resposta ótima para os filtros clássicos, sem que haja um viés nas comparações com os resultados clássicos. Os valores fixados foram: $D = 0.2$, $t = 5$ e $\kappa = 10$ (todas as medidas têm unidades arbitrárias).

5.2 Parâmetro Anômalo (q)

Com a definição dos parâmetros ótimos para os filtros clássicos, podemos definir uma série de estudos afim de determinar o efeitos da distribuições anômalas sobre o processo de filtragem em imagens ponderadas em difusão. Os parâmetros de tempo (t), coeficiente de difusão generalizado (D_q) e coeficiente anisotrópico (κ) foram ajustados para o máximo de eficiência dos filtros clássicos (filtro Gaussiano e filtro anisotrópico [27]) assim como visto na Figura 5.1. As linhas pontilhadas em cada gráfico de 5.1 auxiliam na escolha dos parâmetros de controle. O único parâmetro a ser estudado agora é o parâmetro anômalo, q .

5.2.1 Histogramas

O primeiro estudo realizado com q foi o histograma. Neste procedimento temos o objetivo de visualizar, de modo global, o comportamento dos filtros anômalos sobre todo o volume de imagens que foram adquiridas para este estudos. Tanto imagens de pré montagem (imagens com aquisição de b_0 e b_1 ponderadas em difusão), quanto imagens dos mapas FA e MD² foram utilizadas. Em resumo, todas as imagens (pré e pós montagem) adquiridos de cada voluntário foram suavizadas pelos filtros propostos ,isotrópicos e anisotrópicos anômalos, para todo q com $0 < q < 2$. Os resultados de todos N ($N = 1, 2, 4, 6, 8$ —exceto $N=16$ que foi utilizado com referência para o cálculos dos índices de qualidade) foram agrupados no mesmo histograma. Vale lembrar que foram contados os valores máximos de cada índice de qualidade (SNR e RMSE) para a formação do histograma. Os gráficos das Figuras 5.2 e 5.3 ilustram os resultados obtidos.

¹Lembre-se da definição de SNR na seção 4.4.1

²Veja a Figura 3.7 que são exemplos dos mapas FA.

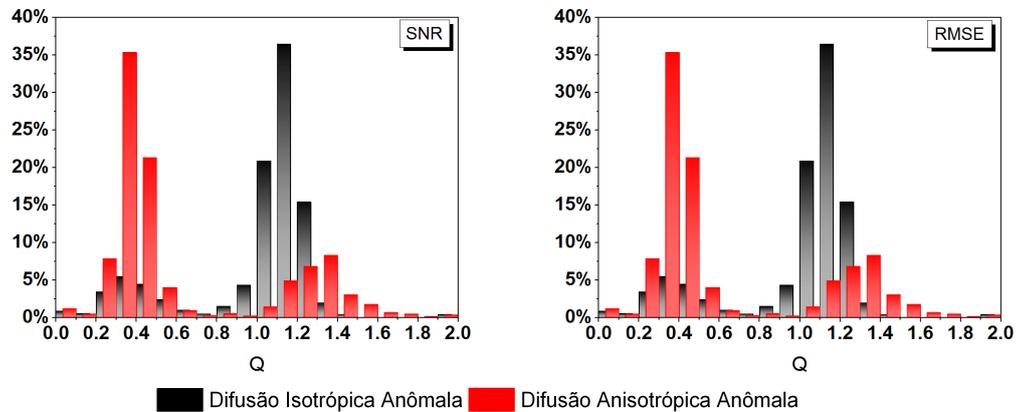
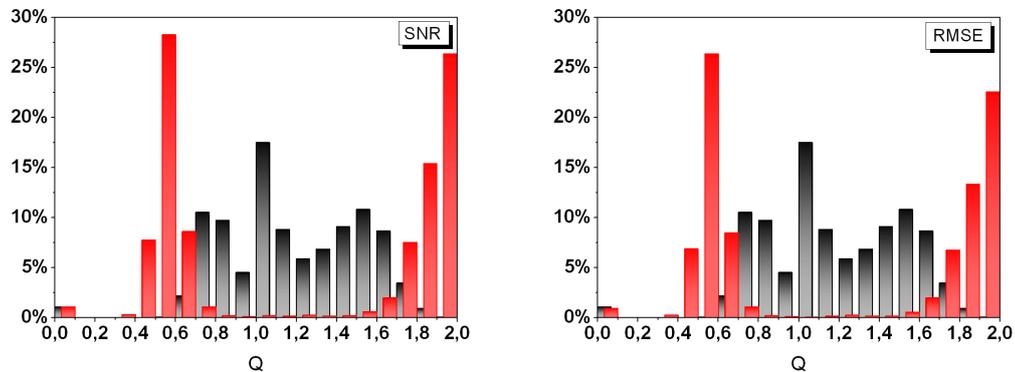


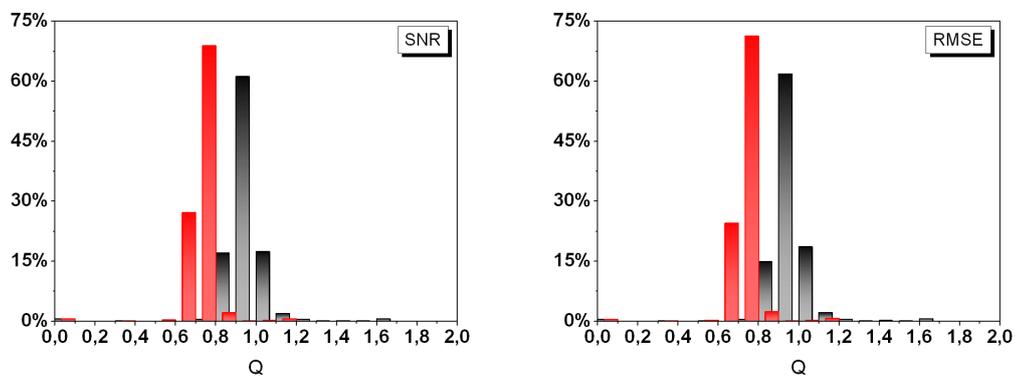
Figura 5.2: Histograma de ocorrência dos máximos de cada índice de qualidade quando aplicado os filtros anômalos. Para cada volume cerebral de cada voluntário foram aplicados ambos filtros isotrópico e anisotrópico anômalo. O valor máximo de cada índice (SNR e RMSE) é acumulado no histograma. Note que os efeitos de filtragem para cada método, quando aplicados em imagens de aquisição direta do tomógrafo (volumes de b_0 e b_1 , DTI), são bem característicos para uma determinada banda de valores de q . O filtro isotrópico anômalo tem melhor eficiência para $q \approx 1.1$, e o filtro anisotrópico anômalo tem melhor eficiência para $q \approx 0.4$. O eixo ordenado reflete o número percentual de imagens que obtiveram máximo de cada índice, em todos os volumes de imagens.

Os resultados da Figura 5.2 indicam que os filtros tem um banda estreita para a melhoria de SNR e RMSE. Cerca de 75% das imagens de pré montagem obtiveram máximo com $q \approx 1.1$ e para o filtro anisotrópico anômalo houve cerca de 65% com $q \approx 0.4$. Um efeito interessante é a permanência na forma da curva dos histogramas para os três índices de qualidade. Para SNR e RMSE houveram comportamentos semelhantes, para ambos os filtros anômalos. A morfologia da curva representada pelo histograma indica uma preferência para determinados valores de q no qual os filtros anômalos aumentam a qualidade das imagens. O mesmo procedimento foi realizado para as imagens dos mapas FA e MD gerados com estas imagens de pré montagem. Veja a Figura 5.3 que ilustra seus resultados.

Claro que o estudo dos histogramas revela um comportamento global de cada índice de qualidade. Um estudo mais detalhado é necessário para a definição do comportamento dinâmico dos filtros propostos em relação ao parâmetro anômalo, q . Na seção 5.2.2 fazemos o estudo de cada índice de qualidade em comparação a valores possíveis de q , ou seja, para cada q onde $0 < q < 2$. Lembre-se que para



(a) Mapas FA.



(b) Mapas MD.

■ Difusão Isotrópica Anômala ■ Difusão Anisotrópica Anômala

Figura 5.3: Histograma de ocorrência dos máximos de cada índice de qualidade quando aplicado os filtros anômalos. Para cada volume de cada voluntário foram aplicados ambos filtros isotrópico e anisotrópico anômalos. Os valores de máximo de cada índice (SNR e RMSE) é acumulado no histograma. Note que em ambos os mapas encontramos regiões com maior frequência de máximos. Para os mapas FA encontramos duas regiões com maior definição ($q \approx 0.6$ e $q \approx 1.85$) com o filtro anisotrópico; Para o filtro isotrópico encontramos uma região mais dispersa para valores de máximo. No caso dos mapas MD encontramos dois picos bem definidos em ambos os filtros.

valores de $q = 1$ encontramos os filtros clássicos, ou seja, o filtro Gaussiano e o filtro anisotrópico de Perona e Malik [27].

5.2.2 Índices de Qualidade *versus* Q

Novamente as imagens foram separadas em duas etapas: pré montagem e pós montagem (assim como definido anteriormente na seção 5.2.1). Aqui estaremos

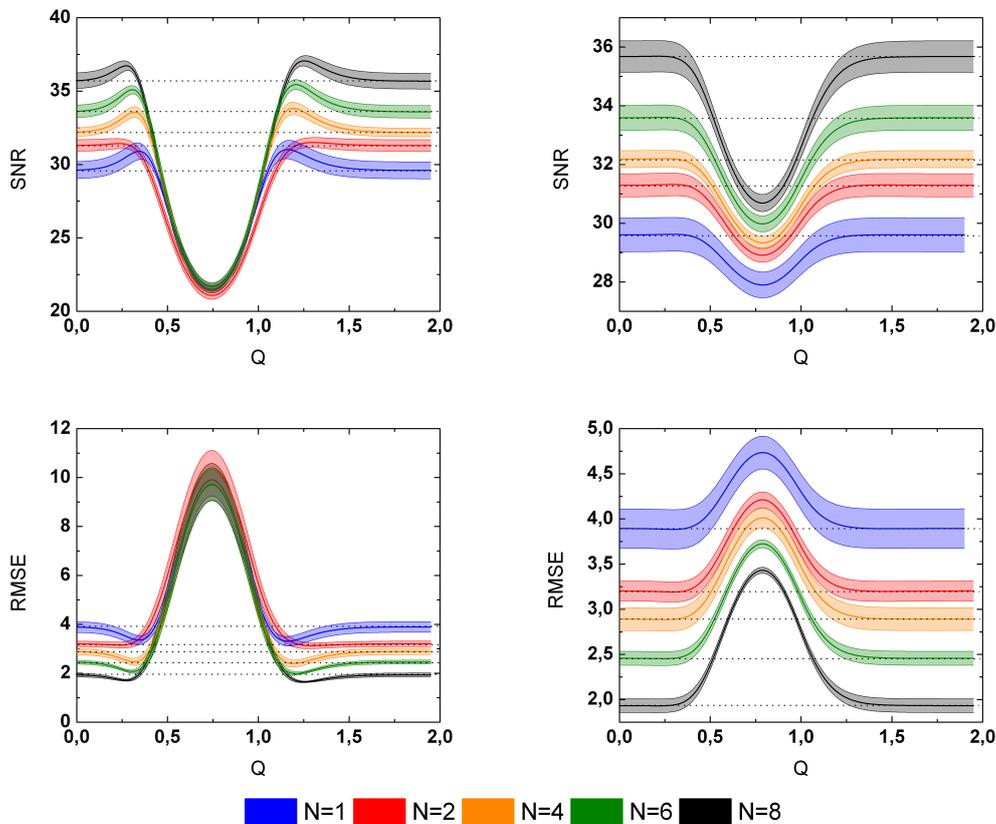


Figura 5.4: Gráficos de comportamento para cada índice de qualidade aplicado (SNR, SSIM e RMSE) somente para imagens de pré montagem. Os gráficos são divididos em colunas. As linhas pontilhadas em todos os gráficos são os valores de cada índice com base nas imagens de médias sucessivas. **Coluna da Esquerda:** Dados obtidos com o filtro isotrópico anômalo. Note que $q \approx 0.6$ há, em todos os índices de qualidade, um decréscimo de qualidade. Já para dois valores de q obtemos valores acima do valor de base, $q \approx 0.4$ e $q \approx 1.2$. **Coluna da Direita:** Dados obtidos com o filtro anisotrópico anômalo. Note que há um efeito similar ao que foi visto para o filtro isotrópico, contudo com pouco acréscimo sobre os valores de base para todos os índices.

interessados nos comportamentos dinâmicos de cada filtro sobre os volumes DTI adquiridos. Podemos ver na Figura 5.4 os resultados com as imagens de pré montagem.

Os gráficos vistos na Figura 5.4 são realizados com as imagens antes da montagem dos mapas FA e MD. A aplicação dos filtros anômalos é feita em cada imagem da cada corte axial da aquisição DTI, de todos os voluntários submetidos ao exame. Foi ajustado o valor de q apropriado para cada filtro anômalo, segundo

os picos encontrados nos histogramas da Figura 5.2. Note que há regiões em que o filtro, quando aplicado, acaba por deteriorar a qualidade da imagem, fazendo assim diminuir os valores dos índices de qualidade. Em geral esta região se manteve fixa para ambos filtros e teve seus valores $0.5 < q < 0.8$. Vale ressaltar que o índice de qualidade RMSE tem resposta contrária ao índice SNR, ou seja, o desejável é que a medida de RMSE seja a menor possível, enquanto SNR seja a maior possível.

Uma região desejada de acréscimo de SNR, e respectivo decréscimo de RMSE, é encontrada também nos resultados da Figura 5.4. Em geral para os filtros isotrópicos encontram-se picos globais em todas as curvas de SNR para todas as imagens com diferentes número de aquisições. Este picos demonstraram ser persistentes a uma região bem definida de q onde corresponde aos picos encontrados nos histogramas vistos nas Figuras 5.2 e 5.3. Para $q \approx 0.4$ é encontrado a maioria dos picos com os filtros isotrópicos. Note que estes picos em algumas situações chegam a patamares de curvas com N maiores, ou seja, a aplicação do filtro isotrópico anômalo frequentemente alcança níveis de qualidade de imagens com número de aquisição superiores. Esta discussão será mantida na subseção 5.2.3.

Para o caso dos filtros anisotrópicos anômalos houve uma expressão dos picos, em todas as curvas de qualidade, de forma menos intensa do que visto com os filtros isotrópicos anômalos. O argumento para este comportamento é a forma como o filtro compõe os mapas de anisotropia, ou seja, a função espacial do coeficiente de difusão ($D_q(x, y)$). Os filtros anisotrópicos necessitam estimar, em cada pixel, o coeficiente de difusão a partir de valores do gradiente local em torno de uma vizinhança pequena.³ As imagens de aquisição DTI são de pequena resolução, o que dificulta o filtro anisotrópico na sua estimativa do coeficiente local de difusão. Esta limitação esta vinculada ao problema de quantização conhecido como aquisição de *volume parcial*, o que é inerente ao processo de quantização do espaço de imagem.

Em estudos realizados com imagens T2 encontramos o efeito do filtro anisotrópico de forma mais intensa para a filtragem de imagens de diferentes posições anatômicas (cérebro, abdômen e tórax). Este efeito é mais evidente, como dito anteriormente, para imagens com maior resolução. Neste caso as imagens T2

³Neste estudo é utilizado uma vizinhança 3×3 , conforme é amplamente utilizado em processamento de imagens.

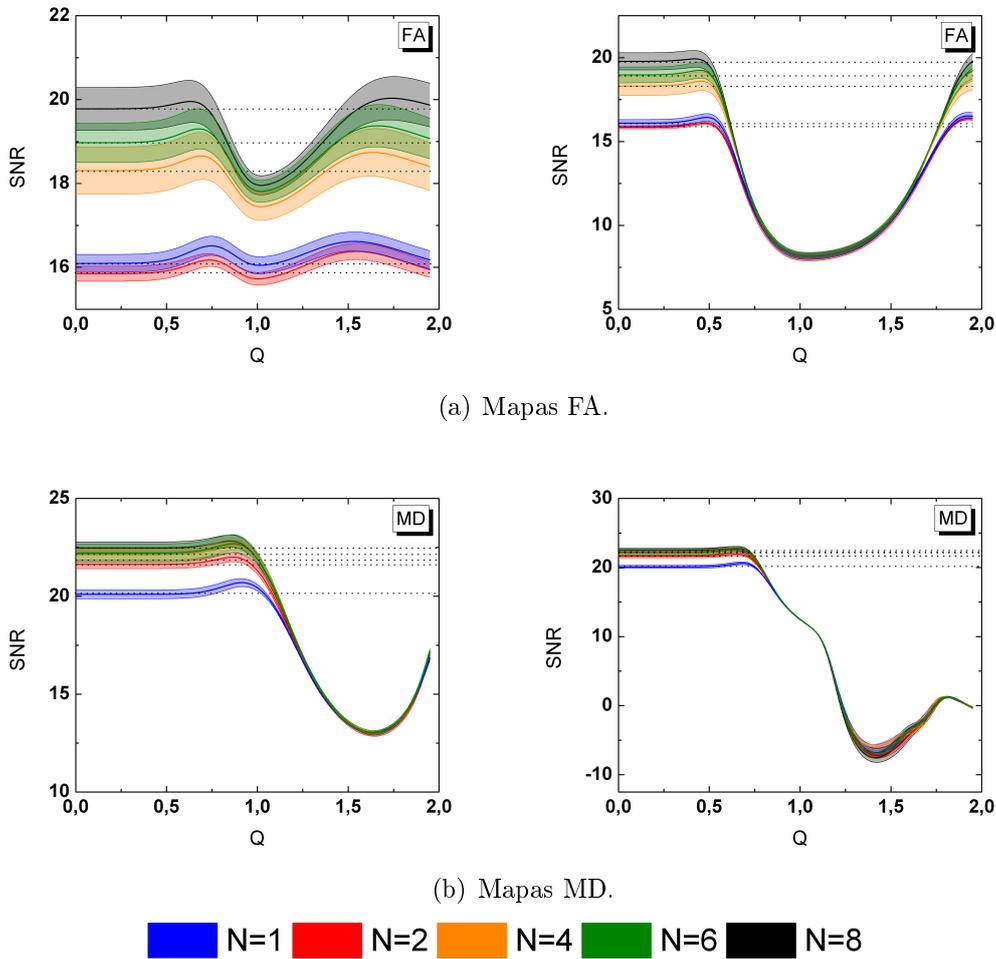


Figura 5.5: Gráficos de comportamento do índice de qualidade SNR aplicado somente para imagens de pós montagem, ou seja, para os mapas de FA e MD. Os gráficos são divididos entre os mapas. As linhas pontilhadas em todos os gráficos são os valores de cada índice com base nas imagens de médias sucessivas. **a)** Filtros isotrópico a anisotrópico anômalo aplicados aos mapas FA, da esquerda para a direita, respectivamente. **b)** Filtros isotrópico a anisotrópico anômalo aplicados aos mapas MD, da esquerda para a direita, respectivamente. Há o surgimento de picos de SNR para valores de $q \neq 1$, e com maior frequência para $q < 1$.

utilizadas tem resolução de $0.5 \times 0.5 \text{ mm}$ com FOV de 512×512 . Uma área maior de aquisição espacial auxilia para uma melhor determinação dos campos de anisotropia, que são fundamentais para o cálculo de $D_q(x, y)$. Mas esta limitação não manteve um grande prejuízo para as imagens DTI. Os resultados de FWHM da Tabela 5.2 serão discutidos na seção 5.2.4.

A vantagem do filtro isotrópico anômalo em não utilizar qualquer função que

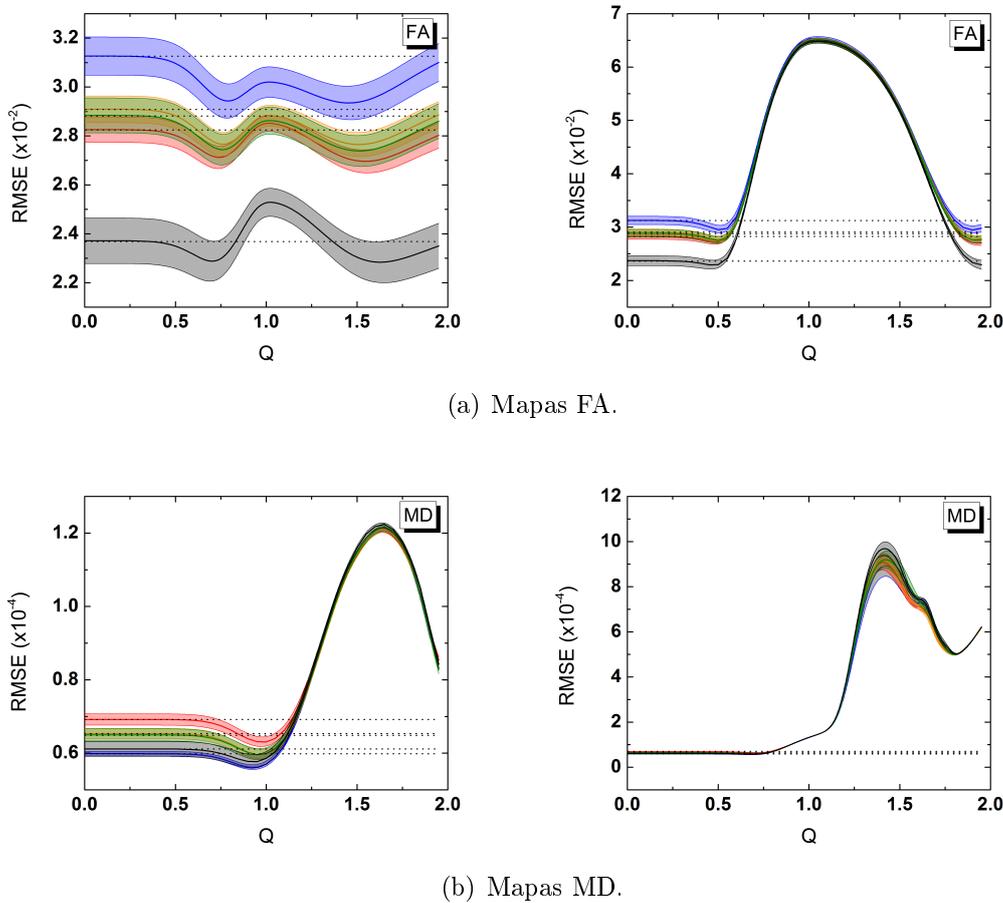


Figura 5.6: Gráficos de comportamento do índice de qualidade RMSE aplicado somente para imagens de pós montagem, ou seja, para os mapas de FA e MD. Os gráficos são divididos entre os mapas. As linhas pontilhadas em todos os gráficos são os valores de cada índice com base nas imagens de médias sucessivas. **a)** Filtros isotrópico a anisotrópico anômalo aplicados aos mapas FA, da esquerda para a direita, respectivamente. **b)** Filtros isotrópico a anisotrópico anômalo aplicados aos mapas MD, da esquerda para a direita, respectivamente. Há o surgimento de um valor mínimo de RMSE para valores de $q \neq 1$, e com maior frequência para $q < 1$. Estes valores são concordantes com os resultados para o índice SNR.

regule o coeficiente de difusão fez com que seus resultados fossem mais robustos em imagens de baixa resolução. A retirada da função parada de aresta, que é utilizada na abordagem anisotrópica, faz com que o filtro seja mais robusto a imagens com maior variação de pixel e com menor resolução espacial. As imagens como visto nos mapas FA são caracterizadas por uma alta variação de intensidade de pixel (de tons de cinza

escuras que representam baixa orientação para tons de cinza claros que representam alta orientação) e junto a isto há a flutuação natural proveniente do ruído que foi processado em conjunto com o sinal DTI. Os filtros isotrópicos mostraram ser mais robustos a filtragem de imagens de menor SNR e mesmo assim mantendo a resolução de borda, que é vista em imagens de maior número de aquisição.

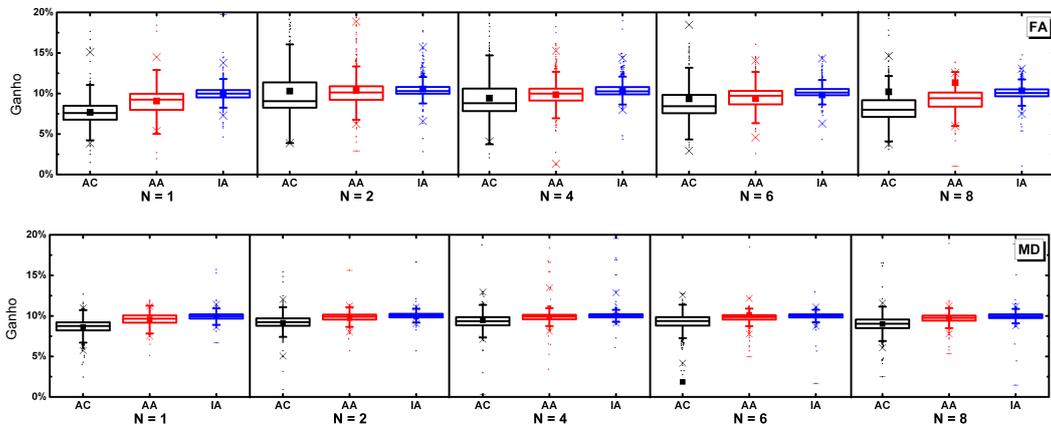
Para uma melhor exemplificação dos resultados obtidos na Figura 5.4 montamos o estudo do ganho efetivo entre as imagens processadas e as imagens adquiridas com diferentes N . Veja na seção 5.2.3 os resultados obtidos.

5.2.3 Ganho

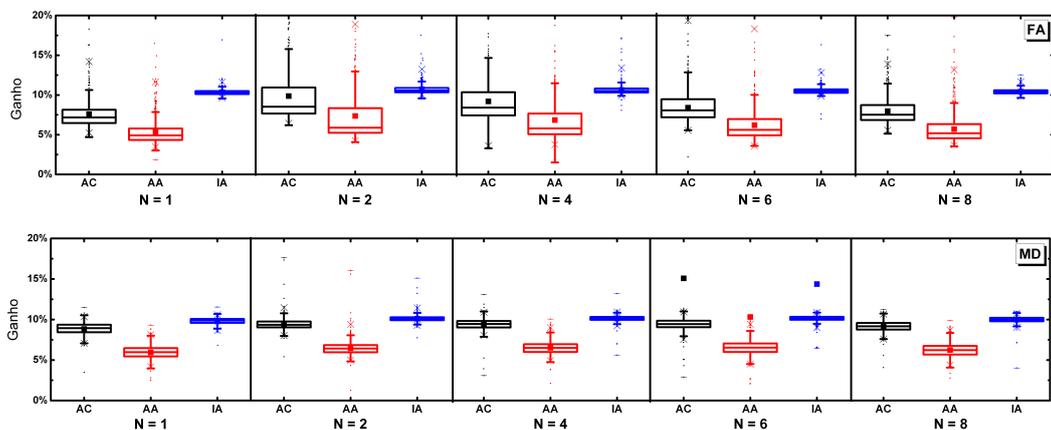
Como visto anteriormente nos gráficos dos índices de qualidade (SNR e RMSE) em função do parâmetro anômalo (Figuras 5.4, 5.5 e 5.6), há o surgimento de valores acima do nível de base encontrados com as imagens obtidas apenas com médias (linhas pontilhadas ilustradas nos gráficos das Figuras 5.4, 5.5 e 5.6). Estes valores indicam que há, para determinado ponto, um valor de q no qual os filtros anômalos têm um aumento na qualidade da imagem, quando comparado à linha pontilhada. Em alguns casos há o aumento de nível suficiente para obter um nível superior de qualidade, ou seja, quando aplicado os filtros anômalos com imagens de baixo número de aquisição obtemos, em alguns casos, uma imagem processada de qualidade comparável a uma imagem com maior número de aquisições.

A medida de ganho é feita a partir de uma razão: encontra-se o valor onde há o pico de determinado índice e divide-o pelo valor, do mesmo índice, encontrado com a imagem obtida pelas médias de N aquisições. Com esta medida de ganho poderemos estudar o aumento efetivo de qualidade, quantificada pelos índices SNR e RMSE, em relação as imagens usualmente realizadas no diagnóstico feito por DTI. Veja a Figura 5.7 que ilustra os ganhos obtidos. Vale lembrar que o filtro Gaussiano, relacionado com a equação de difusão isotrópica clássica, foi retirado desta parte do estudo devido ao seu baixo desempenho obtido nas curvas anteriormente estudadas (veja as Figuras 5.4, 5.5 e 5.6).

Em primeira análise, é visto que para o filtro anisotrópico clássico há, frequentemente, uma grande dispersão nos valores obtidos de SNR e RMSE. Podemos relacionar este efeito à função parada de aresta (responsável para a



(a) Ganho com as imagens de pré montagem.



(b) Ganho com as imagens de pós montagem.

Figura 5.7: *Ganhos obtidos com os filtros anômalos, isotrópicos e anisotrópicos. IA, AA e AC são abreviações dos filtros isotrópico anômalo, anisotrópico anômalo e anisotrópico clássico, respectivamente. Os valores de ganho são calculados a partir da razão percentual do pico de cada curva de SNR com relação ao valor de SNR obtido com as imagens de médias (diferentes número de aquisições). Há uma elevação de ganho para os filtros anômalos, quando comparados ao filtro anisotrópico clássico (o filtro Gaussiano foi retirado desta análise).*

estimativa do coeficiente de difusão local). Em regiões de alto contraste, somado a baixa resolução espacial, fazem com que o filtro anisotrópico clássico tenda a ter uma menor acurácia na determinação de $D(x, y)$, o que torna o filtro menos robusto para esta modalidade de imagem.

Os ganhos encontrados nos filtros anômalos, tanto isotrópicos quanto anisotrópicos, revelam robustez e estabilidade. A variação dos valores de SNR

e RMSE encontrados em ambos métodos de análise de imagem utilizados (pré montagem e pós montagem), para ambos os filtros, mantiveram menor amplitude de dispersão quando comparado com o filtro anisotrópico clássico. Em especial, para imagens de pré montagem, os filtros anômalo mantiveram ganhos superiores em todas as imagens de diferentes números de aquisições. Para o caso das imagens de pós montagem, ou seja, a aplicação do filtro diretamente sobre os mapas FA e MD, houve a inversão do comportamento entre o filtro anisotrópico clássico comparado ao filtro anisotrópico anômalo. Neste caso o filtro clássico obteve uma melhor resposta quando comparado ao filtro anisotrópico anômalo, porém, mesmo havendo este comportamento entre os filtros anisotrópicos, o filtro isotrópico manteve um boa resposta de ganho em ambos os experimentos com as imagens de pré e pós montagem.

Agora, mesmo havendo esta comparação entre os ganhos obtidos com os filtros anômalo, devemos estudar o efeito dos filtros sobre a dispersão dos dados no espaço de imagem. Este estudo seguirá com a medida da largura a meia altura (FWHM) que será discutida com maiores detalhes na seção 5.2.4.

5.2.4 Segmentação Tecidual

Previamente à aplicação dos filtros espaciais anômalo sobre as imagens DTI obtidas neste estudo, devemos quantificar os valores de FWHM com as imagens obtidas das médias. A medida de pico e sua largura é útil para medidas de segmentação tecidual pois informa o quanto os valores de pixel, de determinado tecido, estão dispersos no histograma. A classificação tecidual tem melhor acurácia se houver uma boa definição dos picos de ocorrência dos valores de pixel de determinado tecido. Valores altos de FWHM indicam baixo contraste tecidual, o que dificulta qualquer processamento que dependa do histograma como medida de limiarização⁴. Os resultados obtidos com estas imagens foram agrupadas na Tabela 5.1.

Nota-se que há um decréscimo dos valores de FWHM enquanto há o aumento do número de aquisições. Este efeito é esperado devido ao aumento de SNR, o que

⁴Usualmente os algoritmos computacionais que são utilizados para segmentação tecidual usam o histograma como função de contraste, estipulando limiares para cada tecido a ser classificado.

Tabela 5.1: Medidas de largura a meia altura (FWHM) para as imagens obtidas com as médias de N protocolos DTI idênticos ($N = 1, 2, 4, 6, 8$ e 16). Os valores médios foram retirados dos 20 voluntários que participaram da pesquisa. Foi utilizado o histograma acumulado de todo o volume cerebral, de cada voluntário. Perceba que o valor de FWHM tende a diminuir quando há o aumento de médias. Este efeito é esperado devido ao aumento de SNR de cada pixel da imagem.

	Originais					
	N=1	N=2	N=4	N=6	N=8	N=16
FA_{FWHM}	0.1338	0.1306	0.1244	0.1232	0.1218	0.1188
σ_{FA} ($\times 10^{-4}$)	11.66	9.91	9.82	9.95	10.07	11.44
MD_{FWHM} ($\times 10^{-4}$)	4.30	4.16	4.06	4.05	3.99	3.97
σ_{MD} ($\times 10^{-6}$)	4.9	5.3	4.8	4.8	4.6	5.20

implica na atenuação do ruído. De fato quanto maior for o número de aquisições teremos uma melhor SNR, porém é necessário ter um balanço entre o número de aquisições e o tempo de aquisição total da imagem. Apenas como exemplo, a imagem com $N = 16$ tem um tempo de aquisição total de 45 minutos, o que torna evidente a sua impraticabilidade para o uso no cotidiano clínico. Outra razão que faz com que seja ineficiente o uso de N alto é dado pela Equação (3.9), que implica em baixo aumento de SNR para alto N , ou seja, não é viável aumentar o tempo de aquisição devido ao baixo aumento de SNR.

Com os valores da Tabela 5.1 podemos fazer a comparação direta dos valores obtidos com os filtros aplicados aos mapas FA e MD. A Tabela 5.2 agrupa os dados obtidos com os filtros anômalo, isotrópico e anisotrópico, e o filtro anisotrópico clássico. Os valores que estão sublinhados na Tabela 5.2 são os dados que obtiveram FWHM igual ou menor do que o é observado na Tabela 5.1. Predominantemente há a diminuição de FWHM para o grupo de imagens que chamamos de pré montagem, ou seja, para as imagens diretamente obtidas do tomografo de ressonância magnética. Mesmo que, em alguns casos, encontramos valores de FWHM bem menores comparado aos valores de referência, devemos compará-los com os resultados encontrados nas curvas de SNR em relação ao parâmetro anômalo, Figura 5.4. Note que o acréscimo de SNR é suficiente, apenas,

para a melhora, em algumas situações, de um passo de média superior. Assim as imagens com $N = 2$, por exemplo, conseguem, no máximo, a melhora encontrada nas imagens com $N = 4$. Um valor muito pequeno de FWHM indica em borramento intenso, o que é prejudicial no processo de atenuação de ruído. Informações importantes, como as separações entre estruturas, podem ser danificadas.

De modo geral, os dados observados na Tabela 5.2 justificam o uso mais apropriado dos filtros anômalos sobre imagens que são obtidas diretamente do tomógrafo. Como visto em estudo anterior, os filtros anômalos têm bom desempenho para imagens ponderadas em T2, que são parte das imagens de pré montagem (volume de imagem com gradiente de campo nulo, ou b_0)⁵. E para os outros volumes de imagens com diferentes orientações de campo de gradiente magnético, volumes b_1 , os filtros anômalos demonstram bom comportamento de filtragem. O resultado final é a obtenção de mapas, tanto FA quanto MD, de qualidades comparáveis a imagens com médias superiores das quais foram submetidas ao procedimento de filtragem. Mantendo também valores razoáveis de FWHM, SNR e RMSE que implicam na justificativa do uso dos filtros anômalos para imagens pré montagem da técnica de imagem por tensor de difusão.

⁵Estudo realizado com imagens ponderadas em T2 com cortes axiais em três diferentes regiões anatômicas: cérebro, abdômen e tórax.

Tabela 5.2: Valores médios e desvio padrão da medida de largura a meia altura (FWHM) para as imagens obtidas a partir do processamento com os filtros espaciais. Foi utilizado o histograma acumulado de todo o volume cerebral, de cada voluntário. Em alguns casos encontram-se uma melhora no valores de FWHM em relação aos dados obtidos na Tabela 5.1. A diminuição de FWHM indica uma melhor definição nas regiões de contraste da imagem e o reflexo desta medida é diretamente relacionado a melhora na segmentação tecidual para medidas relacionadas ao diagnóstico DTI, como exemplos podemos citar a possível melhoria na acurácia nos dados de tractografia e cálculo de $D_{//}$ e D_{\perp} , veja Equações (3.28) e (3.29). Os dados que estão sublinhados têm valores de FWHM iguais ou menores do que os que foram encontrados na Tabela 5.1. Os valores de q utilizados foram estipulados segundo os gráficos 5.2, 5.3, 5.4, 5.6(a) e 5.6(b), ou seja, para Pré Processamento: $q = 1.1$ -FA: $q = 1.5$ -MD: $q = 0.9$; para Pós Processamento: $q = 0.35$ -FA: $q = 0.5$ -MD: $q = 0.75$.

		Imagens Filtradas														
		N=1			N=2			N=4			N=6			N=8		
		AA	AC	IA	AA	AC	IA	AA	AC	IA	AA	AC	IA	AA	AC	IA
Pré	FA_{FWHM}	<u>0.1290</u>	<u>0.1206</u>	0.1339	<u>0.1250</u>	<u>0.1162</u>	<u>0.1275</u>	<u>0.1200</u>	<u>0.1132</u>	<u>0.1247</u>	<u>0.1179</u>	<u>0.1107</u>	<u>0.1239</u>	<u>0.1161</u>	<u>0.1100</u>	<u>0.1239</u>
	σ_{FA} ($\times 10^{-4}$)	9.64	11.14	14.07	8.88	11.65	13.97	10.82	10.97	12.46	7.90	8.87	11.42	8.21	10.50	13.88
	MD_{FWHM} ($\times 10^{-4}$)	<u>4.17</u>	<u>3.98</u>	5.09	<u>4.06</u>	<u>3.83</u>	4.83	<u>3.93</u>	<u>3.74</u>	4.78	<u>3.87</u>	<u>3.75</u>	4.74	<u>3.87</u>	<u>3.72</u>	4.78
Pós	σ_{MD} ($\times 10^{-6}$)	0.6	0.6	0.8	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.5	0.6	0.7
	FA_{FWHM}	0.1542	0.2813	<u>0.0804</u>	0.1484	0.2725	<u>0.0817</u>	0.1439	0.2672	<u>0.0833</u>	0.1421	0.2723	<u>0.1094</u>	0.1390	0.2755	<u>0.0845</u>
	σ_{FA} ($\times 10^{-4}$)	10.97	21.79	65.59	8.94	22.94	67.05	10.25	3.74	68.64	7.07	22.93	56.20	7.49	24.27	68.99
	MD_{FWHM} ($\times 10^{-4}$)	4.87	8.14	5.22	4.65	7.94	5.00	4.57	7.81	4.97	4.59	7.75	4.97	4.57	7.74	5.00
	σ_{MD} ($\times 10^{-6}$)	0.9	2.5	1.0	0.8	2.4	1.0	0.8	2.3	0.9	0.8	2.5	1.0	0.8	2.4	0.9

CONCLUSÃO

Meios não homogêneos obtêm melhor resultado de suavização de ruído quando são utilizados filtros espaciais anômalos. O paradigma generalizado mostra-se capaz de manter qualidades essenciais na imagem como a definição de borda e, simultaneamente, a atenuação de ruído. A escolha de distribuições de superdifusão, ou subdifusão, é determinada a partir do parâmetro anômalo generalizado, q . A escolha adequada de q demonstra melhora na eficiência de atenuação de ruído, no processamento de imagens de modalidade DTI, para uma faixa de ação bem definida.

Em comparação com os filtros clássicos obtemos, em todos os experimentos, regiões de ajustes do parâmetro q no qual é encontrado a melhor resposta de filtragem. Tendo em mente que em todos os testes realizados aqui os filtros clássicos foram ajustados, em seus parâmetros de controle, para que obtivessem melhor resposta possível de filtragem. A diminuição do grau de liberdade para a análise apenas do parâmetro anômalo faz com que analisemos os efeitos obtidos, somente, das distribuições anômalas de probabilidade (resultantes da equação de meios porosos). A variação de tempo, coeficiente de difusão e coeficiente κ , nos filtros digitais, apenas definem a intensidade de suavização (relacionado a equação de Einstein do movimento Browniano, para $q = 1$, e sua definição generalizada, para $q \neq 1$) e não suas características de distribuição de probabilidade.

As principais limitações, na aquisição de imagens de modalidade DTI, são o tempo de aquisição e a baixa resolução espacial. Contudo, os filtros anômalos mostram robustez para ambas limitações. Os resultados obtidos neste estudo ilustram que há o aumento da qualidade da imagem, quando aplicado os filtros

anômalos, suficiente para diminuir em duas aquisições o tempo de aquisição total do exame em DTI, o que equivale a, aproximadamente, 5 minutos. A escolha ponderada entre número de aquisições e a aplicação dos filtros anômalos é uma solução viável para a diminuição do tempo total do exame e melhora no conforto do paciente.

Usualmente a técnica de imagem DTI é realizada com $N = 4$ até $N = 8$, dependendo do protocolo clínico utilizado no diagnóstico do paciente. O tempo necessário para adquirir uma sequência de imagens DTI (de mesmos parâmetros de imagem utilizados neste estudo) com $N = 4$ é de, aproximadamente, 10 minutos. Com a aplicação do filtro anisotrópico anômalo, neste mesmo procedimento de imagem, obtemos uma imagem de qualidade similar ao que seria de aquisição $N = 6$. O tempo necessário para formar uma imagem de $N = 6$ é de, aproximadamente, 15 minutos. Com este ganho de 5 minutos, neste exemplo, podemos aplicar outro método de imagem ao protocolo de exame do paciente ou mesmo fazê-lo com que fique um menor tempo no ambiente claustrofóbico da ressonância magnética. Porém é necessário a escolha do filtro anômalo mais adequado em determinada etapa do processamento das imagens. Nota-se que a aplicação do filtro isotrópico anômalo tem melhor efeito quando aplicado diretamente sobre os mapas FA e MD. Com o filtro anisotrópico anômalo há melhor desempenho na aplicação em imagens de pré montagem dos mapas FA e MD, ou seja, as imagens obtidas diretamente do tomógrafo (conjunto de imagens b_0 e b_1).

De modo geral, a aplicação dos filtros anômalos, mesmo com diferentes configurações de parâmetros de imagem DTI, obtêm efeitos similares aos que foram expostos neste estudo. O nível de ruído presente na imagem depende de vários fatores: qualidade instrumental das bobinas de aquisição, inhomogeneidade de campo externo e configuração dos parâmetros de imagem. Mesmo com esta série de limitações e graus de liberdade para a escolha do protocolo de imagem, os filtros espaciais estudados neste trabalho demonstram estabilidade no ganho de SNR e RMSE mesmo em diferentes níveis de ruído. O nível de ruído é alterado segundo as médias que são aplicadas a cada imagem. A proporção de ruído pode variar dependendo dos parâmetros de imagem, porém sua distribuição probabilidade continua sendo Rician, o que faz com que o filtro obtenha efeitos similares (resultado do estudo feito com imagens T2 anteriormente mencionado). Mesmo para imagens de

menor aquisição ($N = 1$) obtemos efeitos comparáveis a qualidade de uma imagem que fosse adquirida com maior número de aquisição ($N = 2$).

Futuros estudos poderão ser aplicados sobre imagens de maiores dimensões, ou seja, imagens tridimensionais com o uso de algoritmos paralelizáveis (GPU, do termo em inglês Graphics Processing Unit). O processamento em GPU tem a possibilidade de reduzir o tempo de processamento ao ponto de realizá-los em tempo real, o que pode trazer benefícios para modalidades de cirurgia guiada por imagens ou mesmo para diminuir ainda mais o tempo de processamento deste estudo. O tempo atual de processamento, apenas no procedimento computacional com o algoritmo não paralelo, é de, aproximadamente, 7 segundos por volume de imagem, ou seja, permanece vantajoso quando comparado ao ganho de tempo que é realizado. Além disso, haverá a progressão do estudo para o efeito obtido em imagens de tractografia (analisar o efeito de filtragem sobre o cruzamento de fibras neuronais) e análise de fMRI (etapa de pré filtragem dos mapas de atividade funcional, que é realizado atualmente com filtro Gaussiano de FWHM definido).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- [1] BOWDEN, H. C. S. *Diffusion*. 2012. Disponível em: <<http://solarwiki.ucdavis.edu>>.
- [2] BALDWIN, S. A.; LIENHARD, G. E. Glucose transport across plasma membranes: facilitated diffusion systems. *Trends in Biochemical Sciences*, ELSEVIER SCI LTD, v. 6, p. 208–211, jan. 1981. ISSN 09680004.
- [3] PAUL, D. Reformulation of the solution-diffusion theory of reverse osmosis. *Journal of Membrane Science*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 241, n. 2, p. 371–386, out. 2004. ISSN 03767388.
- [4] HU, Y.; OKSENDAL, B. Partial Information Linear Quadratic Control for Jump Diffusions. *SIAM Journal on Control and Optimization*, SIAM PUBLICATIONS, v. 47, n. 4, p. 1744, 2008. ISSN 03630129.
- [5] GYÖNGYÖSI, S.; BARKÓCZY, P. Scaling Cellular Automaton Simulations of Short-Range Diffusion Processes. *Materials Science Forum*, TRANS TECH PUBLICATIONS LTD, v. 729, p. 150–155, nov. 2012. ISSN 1662-9752.
- [6] ERMENTROUT, G. B.; EDELSTEIN-KESHET, L. Cellular automata approaches to biological modeling. *Journal of theoretical biology*, ACADEMIC PRESS LTD, v. 160, n. 1, p. 97–133, jan. 1993. ISSN 0022-5193.
- [7] KOENDERINK, J. J. The structure of images. *Biological Cybernetics*, SPRINGER VERLAG, v. 50, n. 5, p. 363–370, ago. 1984. ISSN 0340-1200.

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

- [8] FLORACK, L. M. et al. Scale and the differential structure of images. *Image and Vision Computing*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 10, n. 6, p. 376–388, jul. 1992. ISSN 02628856.
- [9] RAMACHANDRAN, S.; NAIR, M. G. Ultrasound speckle reduction using nonlinear Gaussian filters and nonlocal neighbourhoods. In: BOSCH, J. G.; DOYLEY, M. M. (Ed.). [S.l.]: SPIE-INT SOC OPTICAL ENGINEERING, 2012. p. 83201J–83201J–8. ISSN 0277-786X.
- [10] RODRIGUES, I.; SANCHES, J.; BIOUCAS-DIAS, J. Denoising of medical images corrupted by Poisson noise. In: *2008 15th IEEE International Conference on Image Processing*. [S.l.]: IEEE, 2008. p. 1756–1759. ISBN 978-1-4244-1765-0. ISSN 1522-4880.
- [11] XIAO, C. et al. Multiscale bi-gaussian filter for adjacent curvilinear structures detection with application to vasculature images. *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*, IEEE-INST ELECTRICAL ELECTRONICS ENGINEERS INC, v. 22, n. 1, p. 174–88, jan. 2013. ISSN 1941-0042.
- [12] ZHENG, Q. New local segmentation model for images with intensity inhomogeneity. *Optical Engineering*, SPIE-SOC PHOTO-OPTICAL INSTRUMENTATION ENGINEERS, v. 51, n. 3, p. 037006, abr. 2012. ISSN 0091-3286.
- [13] ANDRIA, G. et al. Linear filtering of 2-D wavelet coefficients for denoising ultrasound medical images. *Measurement*, ELSEVIER SCI LTD, v. 45, n. 7, p. 1792–1800, ago. 2012. ISSN 02632241.
- [14] SCHOENBERG, J. R.; CAMPBELL, M.; MILLER, I. Localization with Multi-Modal Vision Measurements in Limited GPS Environments Using Gaussian Sum Filters. IEEE. ISSN 1050-4729.
- [15] CHEN, S. et al. Edge preserving image denoising with a closed form solution. *PATTERN RECOGNITION*, ELSEVIER SCI LTD, v. 46, n. 3, p. 976–988. ISSN 0031-3203.

- [16] Debora Gil, M. B. Structure-preserving smoothing of biomedical images. *Pattern Recognition*, v. 44, p. 1842–1851, 2011.
- [17] AJA-FERNANDEZ, S. et al. Restoration of DWI data using a Rician LMMSE estimator. *Ieee Transactions On Medical Imaging*, v. 27, n. 10, p. 1389–1403, 2008.
- [18] MONDAL, P. P.; RAJAN, K.; AHMAD, I. Filter for biomedical imaging and image processing. *Journal Of The Optical Society Of America A-optics Image Science And Vision*, v. 23, n. 7, p. 1678–1686, 2006.
- [19] JIDESH, P.; GEORGE, S. A time-dependent switching anisotropic diffusion model for denoising and deblurring images. *Journal of Modern Optics*, TAYLOR & FRANCIS LTD, v. 59, n. 2, p. 140–156, jan. 2012. ISSN 0950-0340.
- [20] WANG, W. et al. Determination of the spread parameter in the Gaussian kernel for classification and regression. *Neurocomputing*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 55, n. 3-4, p. 643–663, out. 2003. ISSN 09252312.
- [21] FIGUEIREDO, M. Adaptive sparseness for supervised learning. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, IEEE COMPUTER SOC, v. 25, n. 9, p. 1150–1159, set. 2003. ISSN 0162-8828.
- [22] HEINEN, M. R. Using a Gaussian Mixture Neural Network for Incremental Learning and Robotics. IEEE. ISSN 1098-7576.
- [23] DEISENROTH, M. P. et al. Robust Filtering and Smoothing with Gaussian Processes. *IEEE Transactions on Automatic Control*, IEEE-INST ELECTRICAL ELECTRONICS ENGINEERS INC, v. 57, n. 7, p. 1865–1871, jul. 2012. ISSN 0018-9286.
- [24] CANNY, J. A computational approach to edge detection. *IEEE Pattern Analysis and Machine Intelligence*, n. 6, 1986.
- [25] LINDBERG, T. Scale-space for discrete signals. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, IEEE COMPUTER SOC, v. 12, n. 3, p. 234–254, mar. 1990. ISSN 01628828.

- [26] BABAUD, J; WITKIN, AP; BAUDIN, M. et al. UNIQUENESS OF THE GAUSSIAN KERNEL FOR SCALE-SPACE FILTERING. *Ieee Transactions On Pattern Analysis And Machine Intelligence*, IEEE COMPUTER SOC, v. 8, n. 1, p. 26–33, 1986. ISSN 0162-8828.
- [27] PERONA, P.; MALIK, J. SCALE-SPACE AND EDGE-DETECTION USING ANISOTROPIC DIFFUSION. *Ieee Transactions On Pattern Analysis And Machine Intelligence*, v. 12, n. 7, p. 629–639, 1990. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=56205>.
- [28] PAUWELS, E. et al. An extended class of scale-invariant and recursive scale space filters. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, IEEE COMPUTER SOC, v. 17, n. 7, p. 691–701, jul. 1995. ISSN 01628828.
- [29] FLORACK, L. Data, models, and images. *INTERNATIONAL CONFERENCE ON IMAGE PROCESSING, PROCEEDINGS*, I E E E, v. 1, p. 469–472, 1996.
- [30] WEICKERT, J. A review of nonlinear diffusion filtering. *SCALE-SPACE THEORY IN COMPUTER VISION*, SPRINGER-VERLAG BERLIN, v. 1252, p. 3–28, 1997. ISSN 0302-9743.
- [31] ALVAREZ, L. et al. Axioms and fundamental equations of image processing. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, SPRINGER VERLAG, v. 123, n. 3, p. 199–257, 1993. ISSN 0003-9527.
- [32] T. Iijima. Basic theory of pattern observation. *Technical Group on Automata and Automatic Control*, 1959.
- [33] T. Iijima. Basic theory on normalization of a pattern (for the case of a typical one- dimensional pattern). *Bulletin of the Electrotechnical Laboratory*, v. 26, p. 368–388, 1962.
- [34] T. Iijima. Observation theory of two-dimensional visual patterns. *Technical Group on Automata and Automatic Control*, 1962.
- [35] T. Iijima. Basic equation of figure and observational transformation. *Systems, Computers, Controls*, v. 2, n. 4, p. 70–77, 1971.

- [36] N. Otsu. *Mathematical studies on feature extraction in pattern recognition*. Tese (Doutorado) — Umezono, 1981.
- [37] Yuille, AL; Poggio, T. SCALING THEOREMS FOR ZERO CROSSINGS. *IEEE TRANSACTIONS ON PATTERN ANALYSIS AND MACHINE INTELLIGENCE*, IEEE COMPUTER SOC, v. 8, n. 1, p. 15–25, 1986. ISSN 0162-8828.
- [38] Nielsen, M; Florack, L; Deriche, R. Regularization, scale-space, and edge detection filters. *JOURNAL OF MATHEMATICAL IMAGING AND VISION*, KLUWER ACADEMIC PUBL, v. 7, n. 4, p. 291–307, 1997. ISSN 0924-9907.
- [39] LINDBERG, T. *On the axiomatic foundations of linear scale-space*. [S.l.]: KLUWER ACADEMIC PUBL, 1997. 75–97 p.
- [40] LIFSHITZ, L.; PIZER, S. A multiresolution hierarchical approach to image segmentation based on intensity extrema. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, IEEE COMPUTER SOC, v. 12, n. 6, p. 529–540, jun. 1990. ISSN 01628828.
- [41] DAMON, J. Local Morse Theory for Solutions to the Heat Equation and Gaussian Blurring. *Journal of Differential Equations*, ACADEMIC PRESS INC JNL-COMP SUBSCRIPTIONS, v. 115, n. 2, p. 368–401, jan. 1995. ISSN 00220396.
- [42] RIEGER, J. H. Generic evolutions of edges on families of diffused greyvalue surfaces. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, v. 5, n. 3, p. 207–217, set. 1995. ISSN 0924-9907.
- [43] BlancFeraud, L;Charbonnier, P ; Aubert, G; Barlaud, M. Nonlinear image processing: Modeling and fast algorithm for regularization with edge detection. *International Conference on Image Processing*, I E E E, I-III, p. A474–A477, 1995.
- [44] BUXTON, B.; CIPOLLA, R. *Computer Vision ECCV*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 1996. (Lecture Notes in Computer Science, v. 1064). ISBN 3-540-61122-3.

- [45] AJA-FERNANDEZ, S.; ALBEROLA-LOPEZ, C. On the estimation of the coefficient of variation for anisotropic diffusion speckle filtering. *IEEE Transactions on Image Processing*, IEEE-INST ELECTRICAL ELECTRONICS ENGINEERS INC, v. 15, n. 9, p. 2694–2701, set. 2006. ISSN 1057-7149.
- [46] Chen, L; Sun, PT; Xu, J. Optimal anisotropic meshes for minimizing interpolation errors in L-p-norm. *Mathematics Of Computation*, AMER MATHEMATICAL SOC, v. 76, n. 257, p. 179–204, 2006. ISSN 0025-5718.
- [47] VERDÚ-MONEDERO, R.; ANGULO, J.; SERRA, J. Anisotropic morphological filters with spatially-variant structuring elements based on image-dependent gradient fields. *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*, IEEE-INST ELECTRICAL ELECTRONICS ENGINEERS INC, v. 20, n. 1, p. 200–12, jan. 2011. ISSN 1941-0042.
- [48] BLACK, M. J. et al. Robust Anisotropic Diffusion. *IEEE TRANSACTIONS ON IMAGE PROCESSING*, v. 7, n. 3, p. 421, jan. 1998. ISSN 1057-7149.
- [49] TSALLIS, C. *Introduction to Nonextensive Statistical Mechanics: Approaching a Complex World (Google eBook)*. [S.l.]: Springer, 2009. 382 p. ISBN 0387853588.
- [50] GAO, J. et al. Power-law sensitivity to initial conditions in a time series with applications to epileptic seizure detection. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 353, p. 613–624, ago. 2005. ISSN 03784371.
- [51] TONG, S. et al. Parameterized entropy analysis of EEG following hypoxic ischemic brain injury. *Physics Letters A*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 314, n. 5-6, p. 354–361, ago. 2003. ISSN 03759601.
- [52] CIMPONERIU, L. et al. Synchronization and information processing across the cerebral cortex following cardiac arrest injury. In: *Proceedings of the Second Joint 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society [Engineering in Medicine and Biology]*. [S.l.]: IEEE. p. 2029–2030. ISBN 0-7803-7612-9. ISSN 1094-687X.

- [53] BEZERIANOS, A.; TONG, S.; THAKOR, N. Time-Dependent Entropy Estimation of EEG Rhythm Changes Following Brain Ischemia. *Annals of Biomedical Engineering*, BIOMEDICAL ENGINEERING SOC AMER INST PHYSICS, v. 31, n. 2, p. 221–232, fev. 2003. ISSN 0090-6964.
- [54] Bezerianos, A; Tong, S; Zhu, Y; Thakor, N. *Nonadditive Information Theory for the analysis of brain rhythms*. [S.l.]: IEEE, 2001. 1923–1925 p. ISSN 1094-687X.
- [55] TSALLIS, C.; QUEIROS, S. M. D. Nonextensive statistical mechanics and central limit theorems I - Convolution of independent random variables and q-product. *Complexity, Metastability And Nonextensivity Book Series: aip Conference Proceedings*, v. 965, p. 8–20, 2007.
- [56] TSALLIS, C. Nonextensive statistical mechanics, anomalous diffusion and central limit theorems. *Journal of Mathematics*, p. 145–176, 2005.
- [57] KLAFTER, J.; SHLESINGER, M. F. M.; ZUMOFEN, G. Beyond brownian motion. *Physics Today*, p. 33–39, 1996.
- [58] TSALLIS, C.; BUKMAN, D. J. Anomalous diffusion in the presence of external forces: Exact time-dependent solutions and their thermostistical basis. *Physical review. E, Statistical physics, plasmas, fluids, and related interdisciplinary topics*, v. 54, n. 3, p. R2197—R2200, 1996.
- [59] FRANK, T.; BEEK, P.; FRIEDRICH, R. Fokker Planck perspective on stochastic delay systems: Exact solutions and data analysis of biological systems. *Physical Review E*, AMER PHYSICAL SOC, v. 68, n. 2, p. 021912, ago. 2003. ISSN 1063-651X.
- [60] FRANK, T. Stochastic feedback, nonlinear families of Markov processes, and nonlinear Fokker Planck equations. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 331, n. 3-4, p. 391–408, jan. 2004. ISSN 03784371.
- [61] SCHWAMMLE, V.; NOBRE, F. D.; TSALLIS, C. q-Gaussians in the porous-medium equation: stability and time evolution. *European Physical Journal B*, v. 66, n. 4, p. 537–546, 2008.

- [62] UMAROV, S.; TSALLIS, C.; STEINBERG, S. On a q-Central Limit Theorem Consistent with Nonextensive Statistical Mechanics. *Milan Journal of Mathematics*, BIRKHAUSER VERLAG AG, v. 76, n. 1, p. 307–328, mar. 2008. ISSN 1424-9286.
- [63] CURADO, E.; NOBRE, F. Derivation of nonlinear Fokker Planck equations by means of approximations to the master equation. *Physical Review E*, AMERICAN PHYSICAL SOC, v. 67, n. 2, p. 021107, fev. 2003. ISSN 1063-651X.
- [64] NOBRE, F. D.; CURADO, E. M. F.; ROWLANDS, G. A procedure for obtaining general nonlinear Fokker-Planck equations. *Physica A-statistical Mechanics And Its Applications*, ELSEVIER SCIENCE BV, v. 334, n. 1-2, p. 109–118, mar. 2004. ISSN 03784371.
- [65] HAACKE, E. M. et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. [S.l.]: Wiley, 1999. 944 p. ISBN 0471351288.
- [66] BUSHONG, S. C. *Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles*. [S.l.]: Mosby, 1996. 497 p. ISBN 0815113420.
- [67] CARDENAS-BLANCO, A. et al. Noise in magnitude magnetic resonance images. *Resonance Part A*, v. 32, n. 6, p. 409–416, 2008.
- [68] PATZ, H. A. G.; SAMUEL. The Rician Distribution of Noisy MRI Data. *Magn Reson Med*, v. 34, n. 6, p. 910–914, 1995.
- [69] BERNSTEIN, M. A.; KING, K. F.; ZHOU, X. J. *Handbook of MRI Pulse Sequences (Google eBook)*. [S.l.]: Elsevier, 2004. 1040 p. ISBN 0080533124.
- [70] ZIRPOLI, S. et al. Prenatal diffusion-weighted MRI of fetal brain lesions: Preliminary clinical experience. *Rivista Di Neuroradiologia*, v. 18, n. 2, p. 147–159, 2005.
- [71] PRAYER, D.; PRAYER, L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of cerebral white matter development. *European journal of radiology*, v. 45, n. 3, p. 235–43, mar. 2003. ISSN 0720-048X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595108>>.

- [72] NUSBAUM, A. O. et al. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *American Journal Of Neuroradiology*, v. 22, n. 1, p. 136–142, 2001.
- [73] ZHANG, F.; LU, G. M.; ZEE, C. S. Comparative study of the sensitivity of ADC value and T-2 relaxation time for early detection of Wallerian degeneration. *European Journal Of Radiology*, v. 79, n. 1, p. 118–123, 2011.
- [74] SENNER, R. N. Diffusion MRI findings in Wilson’s disease. *Computerized Medical Imaging And Graphics*, v. 27, n. 1, p. 17–21, 2003.
- [75] AHLHELM, F. et al. ADC mapping of normal human brain. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, v. 10, n. 11, p. MT121–5, nov. 2004. ISSN 1234-1010.
- [76] COSSETTI, R. J. et al. Whole body diffusion for metastatic disease assessment in neuroendocrine carcinomas: comparison with OctreoScan(R) in two cases. *World journal of surgical oncology*, v. 10, n. 1, p. 82, 2012. Disponível em: <<http://www.wjso.com/content/pdf/1477-7819-10-82.pdf>>.
- [77] GOYAL, A. et al. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, null, null, v. 53, n. 3, p. 349–358, 2012.
- [78] VERMOOLEN, M. A.; KWEE, T. C.; NIEVELSTEIN, R. A. Apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between benign and malignant lesions: a systematic review. *Insights into imaging*, null, null, 2012.
- [79] KOH, D. M.; COLLINS, D. J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR. American journal of roentgenology*, v. 188, n. 6, p. 1622–1635, 2007.
- [80] PRICE, S. J.; TOZER, D. J.; GILLARD, J. H. Methodology of diffusion-weighted, diffusion tensor and magnetisation transfer imaging. *The British journal of radiology*, null, null, v. 84 Spec No, p. S121—6, 2011.
- [81] SAKAMOTO, J. et al. Comparison of various methods for quantification of apparent diffusion coefficient of head and neck lesions with HASTE

- diffusion-weighted MR imaging. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, v. 114, n. 2, p. 266–276, 2012.
- [82] GREBENKOV, D. Use, misuse, and abuse of apparent diffusion coefficients. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, p. 24–35, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmr.a.20152/abstract>>.
- [83] HALL, M. G.; BARRICK, T. R. From diffusion-weighted MRI to anomalous diffusion imaging. *Magnetic Resonance In Medicine*, v. 59, n. 3, p. 447–455, 2008.
- [84] JOHANSEN-BERG, H. B. T. E. J. *Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. [S.l.]: Academic Press, 2009. 576 p. ISBN 0080878512.
- [85] MARQUARDT, D. AN ALGORITHM FOR LEAST-SQUARES ESTIMATION OF NONLINEAR PARAMETERS. *JOURNAL OF THE SOCIETY FOR INDUSTRIAL AND APPLIED MATHEMATICS*, v. 11, n. 2, p. 431–441, 1963. ISSN 0368-4245.
- [86] WIRESTAM, S. B. F. S. R. *Molecular motion*. Disponível em: <http://www.med.lu.se/klinvetlund/mr_physics/research/molecular_motion>.
- [87] SCHOONOVER, C. *Portraits of the Mind: Visualizing the Brain from Antiquity to the 21st Century*. Disponível em: <<http://boingboing.net/2010/11/30/mindportraits.html>>.
- [88] UMBAUGH, S. E. *Digital Imaging Processing and Analysis: Human and Computer Vision Applications With CVIptools*. [S.l.]: CRC Press, 2010. 955 p. ISBN 143980205X.
- [89] ANNADURAI, S. *Fundamentals Of Digital Image Processing*. [S.l.]: Pearson Education India, 2007. 440 p. ISBN 8177584790.
- [90] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Digital Image Processing (3rd Edition)*. [S.l.]: Prentice Hall, 2007. 976 p. ISBN 013168728X.

DERIVADAS DE PRIMEIRA ORDEM

Em algumas situações devemos obter a informação da taxa de transferência de alguma grandeza, e com isso fazemos uso da derivação da função $f(x)$ para conseguirmos tal resposta. Podemos fazer uso dos recursos de cálculo já estudados para funções contínuas, como visto pela notação vista em [A.1](#). Esta definição de [A.1](#) é dada para funções de variável única e contínua.

$$f'(x) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{f(x + \Delta x) - f(x)}{\Delta x} \quad (\text{A.1})$$

Deste modo podemos encontrar uma aproximação para funções discretas, sendo esta mais usada para problemas computacionais como o processamento de imagens digitais. Devemos tomar uma expansão em série de Taylor em torno de um ponto x_i qualquer contido no intervalo $[a, b]$ da função $f(x)$ no qual estamos interessados em calcular a derivada. A expansão geral para a série de Taylor e sua expansão para um ponto x_i qualquer é dado em [A.2](#) e [A.3](#):

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a) \cdot (x - a)^n}{n!} \quad (\text{A.2})$$

Agora para o ponto x_i expandido nos dois primeiros termos:

$$f(x) = f(x_i) + f^{(1)}(x_i) \cdot (x - x_i) + \frac{f^{(2)}(x_i) \cdot (x - x_i)^2}{2!} + \dots \quad (\text{A.3})$$

Do mesmo modo podemos aplicar um ponto deslocado em h do ponto x_i , ou seja, um ponto $x_i + h$, assim:

$$f(x_i + h) = f(x_i) + f^{(1)}(x_i) \cdot ((x_i + h) - x_i) + \frac{f^{(2)}(x_i) \cdot ((x_i + h) - x_i)^2}{2!} + \dots \quad (\text{A.4})$$

Notamos que o ponto x_i é cancelado nos termos multiplicativos, sobrando assim o passo numérico h , deste modo:

$$f(x_i + h) = f(x_i) + f^{(1)}(x_i).h + \frac{f^{(2)}(x_i).h^2}{2!} + \dots \quad (\text{A.5})$$

Agora podemos isolar o termos $f^{(1)}(x_i)$, obtendo assim o termo em série:

$$f^{(1)}(x_i) = \frac{f(x_i + h) - f(x_i)}{h} - \frac{h}{2}.f^{(2)}(\zeta_i) - \dots \quad (\text{A.6})$$

Sendo que o termo $\frac{h}{2}.f^{(2)}(\zeta_i) - \dots$, é designado de erro de ordem h , podendo ser denotado por $O(h)$. E tendo que $\zeta_i \in [x_i, x_i + h]$. Assim obtemos a mesma relação de derivada para funções discretas, fazendo assim com que possamos ter o termo de erro no qual tem relação direta com o passo numérico h , ou seja, conforme o passo seja maior ou menor o erro cresce ou decai de forma linear com o passo h , respectivamente. Com esta definição podemos tomar o erro de forma que seja mínimo para o cálculo da derivada quando o passo h seja o menor possível, assim é garantido que o valor obtido seja o mais próximo possível do valor real quando temos a função contínua¹.

¹Se aplicado o limite para $h \rightarrow 0$ obtemos a derivada para funções contínuas.

ANEXOS

Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa

A seguir estão dispostos os seguintes documentos: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Outorga para Pesquisa em Humanos disposto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, junto ao Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento é um termo de consentimento, no qual são abordadas todas as informações sobre o estudo abaixo. Sinta-se a vontade para fazer perguntas; caso concorde em participar, por favor, assine.

Título da Pesquisa: O filtro de difusão anisotrópica anômala como método de melhoramento de imagens de ressonância magnética nuclear ponderada em difusão

Físico Médico: Antonio Carlos da Silva Senra Filho. Departamento de Física, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Telefone: 16- 3602-0376 Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: 16-3602-4811

Antes de receber as informações sobre o estudo, é importante tomar conhecimento das seguintes condições:

- A sua participação é completamente voluntária.
- É livre para decidir ou não participar do estudo quando quiser sem perder o direito de receber os cuidados médicos de rotina ou quaisquer outros benefícios aos quais tenha direito na assistência médica regular na clínica habitual qualquer que seja sua decisão.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar o efeito de programas de computador que possam melhorar a qualidade de imagens (Neste caso imagens chamadas de DTI) em Ressonância Magnética, o que pode trazer melhorias no diagnóstico de diversos procedimentos utilizados na clínica médica para o estudo do cérebro.

Imagens de DTI são utilizadas em diversos procedimentos médicos e são importantes para a determinação da integridade física e estrutural do cérebro. Na literatura científica já são amplamente estudadas e aplicadas técnicas de imagens para o diagnóstico de doenças como a de Alzheimer, Parkinson e Epilepsia. O alvo deste estudo é a determinação de um programa de computador capaz de melhorar a imagem DTI, o que tem como principal contribuição a diminuição do tempo do exame sem prejudicar a qualidade do diagnóstico.

Você irá fazer um exame de ressonância magnética normal de duração total de 50 minutos. Este exame é realizado por uma máquina de ressonância magnética, que produz um campo magnético que passa pelo corpo sem causar qualquer efeito prejudicial à sua saúde. Durante o exame não se sente dor física intensa, apenas possíveis desconfortos devido ao posicionamento durante o exame e irritação devido ao barulho feito pelo aparelho de ressonância magnética.

Durante o estudo, você deverá permanecer imóvel dentro da máquina de Ressonância Magnética Nuclear. Os desconfortos previstos são: eventuais incômodos devido ao seu posicionamento e cansaço devido ao barulho durante a realização do exame. Você poderá solicitar o encerramento do exame a qualquer momento. Dependendo da roupa que você estiver usando (se ela possuir botões ou zíper) deverá trocar por um roupão do hospital para garantir o seu conforto e não gerar nenhum artefato (falha) na aquisição das imagens. Durante o exame, a máquina fará um barulho relativamente alto. Será fornecido um protetor auricular afim de reduzir esse barulho. Pessoas claustrofóbicas não participarão do exame. Se acaso tiver alguma doença neurológica que afete a forma do cérebro e/ou sua idade for acima de 35 anos ou abaixo de 18 anos o seu exame será excluído do experimento.

Você não terá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa, apenas o laudo médico que irá trazer uma informação sobre seu estado de saúde atual. Caso seja encontrado qualquer não normalidade no seu exame você será comunicado em sigilo. Sua participação será de total livre arbítrio. O benefício esperado com a realização desta pesquisa é a produção de novos conhecimentos científicos que melhorem a aquisição das imagens de ressonância magnética. Você poderá ter acesso ao resultado final da pesquisa por meio de notificação (e-mail, telefone, ou carta) da publicação em algum veículo de divulgação e comunicação de acesso livre. Ressaltando que haverá sigilo total dos dados pessoais dos participantes.

Esses dados serão vistos e analisados apenas pelos pesquisadores responsáveis por este estudo. Os resultados poderão ser comunicados a outros pesquisadores, mas sua identidade será mantida em sigilo. Nenhum dado que possa revelar sua identidade estará disponível para quaisquer pessoas ou em quaisquer textos ou publicações.

Os dados deste estudo são mantidos em um banco de dados do CENTRO DE CIÊNCIAS DAS IMAGENS DA FÍSICA MÉDICA, caso estes dados sejam consultados para outros estudos o CEP será consultado para ver a necessidade de se assinar um novo termo de consentimento ou não.

Caso você tenha perguntas, dúvidas ou qualquer outra informação a respeito deste estudo procurar o pesquisador Antonio Carlos da Silva Senra Filho, tel. 3602-0376. Sobre questões éticas procurar o Comitê de Ética em Pesquisa tel. 3602-4811.

ASSINATURAS

Os detalhes deste estudo foram explicados e relato que tive a oportunidade de fazer todas as perguntas aos pesquisadores. Li o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e entendi as informações nele contidas, portanto concordo voluntariamente em participar deste estudo e assino abaixo:

Nome do Voluntário
(impresso ou em letra de forma)

Assinatura do Voluntário

Data: ____/____/____

Nome da Testemunha
(impresso ou em letra de forma)

Assinatura da Testemunha

Data: ____/____/____

Declaração do Pesquisador Principal

Declaro que revisei este estudo e o formulário de consentimento com o participante. Segundo meu entendimento, ele compreendeu os objetivos, os procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

Nome do Pesquisador Principal
(impresso ou em letra de forma)

Assinatura do Pesquisador Principal

Data: ____/____/____



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Comitê de Ética em Pesquisa

Campus de Ribeirão Preto

Of.CEtP/FFCLRP-USP/028-jsl

Ribeirão Preto, 30 de abril de 2013

Prezado Pesquisador,

Comunicamos a V. Sa. que o projeto de pesquisa intitulado "O FILTRO DE DIFUSÃO ANISOTRÓPICA ANÔMALA COMO MÉTODO DE MELHORAMENTO DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PONDERADA EM DIFUSÃO" foi reanalisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP-USP, em sua 119ª Reunião Ordinária, realizada em 25.04.2013, e enquadrado na categoria: **APROVADO** (CAAE n.º 12937513.3.0000.5407).

Solicitamos que eventuais modificações ou emendas ao projeto de pesquisa sejam apresentadas ao CEP, de forma sucinta, identificando a parte do projeto a ser modificada e suas justificativas, e que, ao término do estudo, um relatório final seja entregue, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,


Prof.ª Dr.ª ANDRÉIA SCHMIDT
Coordenadora

Ao Senhor

Antonio Carlos da Silva Senra Filho

Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia da FFCLRP USP

c/c:

Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon

Departamento de Física da FFCLRP USP

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP

Fone: (16) 3602-4811

Fax: (16) 3633-2660 (direto) ou 3633-5015

Avenida Bandeirantes, 3900 - bloco 3 - sala 16 - 14040-901 - Ribeirão Preto - SP - Brasil

Homepage: <http://www.ffclrp.usp.br> - e-mail: coetp@ffclrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 13 de maio de 2013

Projeto de pesquisa: “O filtro de difusão anisotrópica anômala como método de melhoramento de imagens de ressonância magnética nuclear ponderada em difusão”

Pesquisador responsável: Antonio Carlos da Silva Senra Filho e Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Ciente e de acordo:

Dr^a Marcia Guimaraes Villanova
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa
Coordenador Técnico Científico da Unidade
de Pesquisa Clínica – HCFMRP-USP