

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

Breno Spinelli Coelho

**Desenvolvimento e implementação de métodos de
processamento de imagens por RM para obtenção de
parâmetros relacionados à perfusão e à difusão**

São Carlos

2021

Breno Spinelli Coelho

**Desenvolvimento e implementação de métodos de
processamento de imagens por RM para obtenção de
parâmetros relacionados à perfusão e à difusão**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada
Opção: Física Computacional

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fernandes Paiva

Versão corrigida
(Versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)

São Carlos
2021

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.

Coelho, Breno Spinelli

Desenvolvimento e implementação de métodos de processamento de imagens por RM para obtenção de parâmetros relacionados à perfusão e à difusão / Breno Spinelli Coelho; orientador Fernando Fernandes Paiva - versão corrigida -- São Carlos, 2021.

166 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Computacional) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2021.

1. Movimento incoerente intra-voxel. 2. Perfusão. 3. Difusão. 4. Regressão. 5. Modelo bi-exponencial. I. Paiva, Fernando Fernandes, orient. II. Título.

A minha família e a toda comunidade científica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares e aos amigos pelo apoio moral, pelos conselhos e sugestões para driblar os percalços da vida que atrapalhavam os trabalhos realizados. Sou grato também ao orientador pela parceria e pela paciência ao esclarecer-me, uma a uma, todas as questões levantadas durante a pesquisa. Muito obrigado aos funcionários e professores do Instituto de Física de São Carlos, e mais especificamente, do Centro de Imagens e Espectroscopia *in vivo* por Ressonância Magnética, por terem estado sempre dispostos a me ajudar no que necessitei. Finalmente, declaro enorme gratidão à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento do trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

“Uma boa pergunta a se fazer quando se está perseguindo um objetivo nobre ou um sonho valioso de vida é ‘o que será necessário para me impedir?’ Nas palavras de uma frase bem conhecida: sempre será muito cedo para desistir!”

Raymond Vahan Damadian

RESUMO

COELHO, B. S. **Desenvolvimento e implementação de métodos de processamento de imagens por RM para obtenção de parâmetros relacionados à perfusão e à difusão**. 2021. 166p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

O movimento incoerente intra-voxel (IVIM) é uma técnica baseada em imagens de ressonância magnética (RM), livre do uso de agente de contraste, que surgiu na década de 1980 quando Denis Le Bihan tentou descrever, com modelos mono e biexponenciais, o decaimento do sinal de RM de prótons que transladavam por meio de processos chamados perfusão e difusão. Muitos trabalhos revelaram alterações nos parâmetros dos modelos a depender da enfermidade analisada, o que indicava bom potencial no auxílio diagnóstico e prognóstico de enfermidades. Apesar disso, a técnica apresentava desvantagens: alta sensibilidade ao ruído, necessidade de métodos matemáticos de regressão e inúmeras aquisições que dependeriam de gradientes magnéticos para separar os efeitos de difusão e de perfusão do sinal. Ainda hoje, estas características e as diferentes combinações de técnicas para aquisição do sinal de difusão são estudadas, pois aumentam enormemente a variabilidade das estimativas de parâmetros que quantificam a difusão e a perfusão. Consequentemente, ainda não há consenso acerca de um protocolo clínico para uso desta técnica, nem disponibilidade de ferramenta de auxílio à análise de coeficientes de IVIM para profissionais clínicos. Diante disto, este trabalho procurou analisar os efeitos de métodos de regressão, parâmetros de aquisição e de ruído sobre a acurácia e precisão das estimativas. Para tanto, os sinais de IVIM de um único voxel e de um reticulado de voxels foram simulados e seus coeficientes foram estimados por seis métodos de regressão. Buscou-se avaliar o desempenho da combinação entre valores de gradiente de aquisição, métodos de regressão e regiões de interesse (ROIs) em imagens durante a estimativa de coeficientes. Uma ferramenta foi programada para análise de dados de IVIM provenientes de imagens de cérebro de trinta pacientes com o intuito de analisar a aplicabilidade dos métodos. Foi visto que o desempenho da regressão depende diretamente de condições de ruído, da quantidade de imagens adquiridas e da distribuição de valores de b que se escolhe; diferentes combinações de parâmetros para diferentes tecidos podem oferecer resultados bem discrepantes entre si. A simulação do reticulado revela que a dimensão e o posicionamento de ROIs pode compensar deficiências de relação sinal-ruído. A ferramenta foi capaz de analisar satisfatoriamente dados de RM de cérebro para que os objetivos deste trabalho fossem atingidos.

Palavras-chave: Movimento incoerente intra-voxel. Perfusão. Difusão. Regressão. Modelo bi-exponencial.

ABSTRACT

COELHO, B. S. **Development and implementation of MRI processing methods for perfusion and diffusion data acquisition.** 2021. 166p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

Intravoxel incoherent motion (IVIM) is a contrast-agent-free technique used out of magnetic resonance imaging (MRI) and was created in the 1980s by Denis Le Bihan. He described, through mono- and bi-exponential models, the MRI signal decay of protons that moved by means of processes called perfusion and diffusion. Many studies revealed changes in model parameters depending on the illnesses that were investigated, what indicated great potential to assist with diseases diagnosis and prognosis. However, it has also disadvantages: high susceptibility to noise, the need of use of least square methods and high number of acquisitions that depend on magnetic gradients to separate diffusion signal from perfusion signal. These characteristics and the association of diverse acquisition techniques have been studied because they might enhance the diffusion and perfusion coefficient estimation variability. Thus, there still is neither consensus about a clinical protocol to use such a technique nor available programming tools for clinicians to analyze IVIM signals. Therefore, this work aimed to analyze the effects of mathematical fitting methods, acquisition and noise parameters on estimation accuracy and precision. To do that, the IVIM signals of a single voxel and a reticulation of voxels were simulated and its coefficients were estimated by six different fitting methods. We assessed the performance of combinations between gradient acquisition values, fitting methods and the influence of regions of interest (ROIs) on the image coefficients calculation. A tool was programmed for evaluating IVIM data from brain images of thirty patients with the purpose of assessing the methods applicability. We could see that the fitting methods performance depends on noise conditions and number of acquired images; the estimation results may vary depending on diverse associations between parameters. The simulations of the reticulations revealed that the ROIs dimensions and positioning can compensate poor signal-to-noise ratio conditions. The developed tool was capable of analyzing properly brain MRI data in order to comply with our aims here.

Keywords: Intravoxel incoherent motion. Perfusion. Diffusion. Regression. Biexponential model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de exames de RM por 1000 habitantes em 2019.	29
Figura 2 – Número de equipamentos de RM por 1 milhão de habitantes em 2014.	30
Figura 3 – Número de artigos sobre difusão e IVIM publicados na PubMed de 1986 a 2020.	31
Figura 4 – Ilustração da perfusão e da difusão em vasos e células.	36
Figura 5 – Precessão e movimento browniano de $\vec{\mu}$	37
Figura 6 – Efeito da difusão no sinal de RM. Nos movimentos coerentes de spin (A), a amplitude do eco depende da intensidade de sinal proporcionada pela variação temporal do vetor de magnetização, fruto da perda de coerência por interação spin-spin e spin-vizinhança. Quando há movimentos incoerentes de difusão térmica (B), o acúmulo de fase por deslocamento dos spins faz com que a amplitude do eco seja menor, pois a perda de coerência entre spins é maior. Finalmente, quando se mistura efeitos de movimentos incoerentes e coerentes dentro de vasos sanguíneos (C), a atenuação do eco é maior ainda, pois há sobreposição de efeitos de perfusão e difusão	38
Figura 7 – Sequência spin-eco de pulsos ponderados por difusão.	39
Figura 8 – Exemplo de DTI do rim com a direção das fibras representadas nos 3 eixos cartesianos.	40
Figura 9 – DSC com glioma em progressão com seu mapa de CBV relativo em comparação com imagens ponderadas por T_1 pré-contraste, pós-contraste e com FLAIR.	42
Figura 10 – (a) Imagem axial ponderada por T_2 mostra um linfonodo hipogástrico (seta) em paciente com carcinoma peritoneal maligno, e (b) mapa paramétrico de K^{trans}	43
Figura 11 – Procedimento na técnica de ASL.	43
Figura 12 – Exemplo de CASL MRI para avaliação de glioblastoma.	44
Figura 13 – (a) Imagem ponderada por difusão. (b) Mapa paramétrico ADC.	45
Figura 14 – Sequências spin-eco para aquisição de imagens ponderadas por difusão e perfusão separadamente.	45
Figura 15 – Sequência de eventos do IVIM desde a reconstrução da imagem até a formação de mapas paramétricos	47
Figura 16 – Sinais de IVIM para vários parâmetros.	48
Figura 17 – Segmentação do sinal de IVIM.	48
Figura 18 – Exemplo de espectro de D feito com NNLS para um modelo biexponencial com 20 valores de b	50

Figura 19 – (A) Imagem DCE de carcinoma ductal de mama apontado no quadrado branco; (B) mapa paramétrico de f do tumor; (C) mapa paramétrico de ADC_0 do tumor; e (D) mapa paramétrico de K do tumor.	51
Figura 20 – (A) Sem a correção feita por NCF, (B) com correção de NCF	53
Figura 21 – Gliomastoma da região parieto-occipital esquerda mostrado por imagens ponderadas por T_1 com contraste de Gd, T_2 , DSC-CBV e mapa paramétrico de f	55
Figura 22 – (a) DWI de um paciente com AVC; (b) Imagem de CBF feito com ASL; (c) mapa paramétrico de ADC; (d), (e) e (f) são mapas paramétricos de D , D^* e f respectivamente; (g) mapa paramétrico de fD^*	55
Figura 23 – Imagem de fígado proveniente de (a) DWI e $b = 50s/mm^2$. Mapas paramétricos de (b) D , (c) D^* e (d) f . (e) imagem original com o decaimento do voxel marcado em vermelho.	56
Figura 24 – (a) Imagem de fígado saudável; (b) Imagem de fígado cirrótico. F0 e F4 são os valores de níveis de fibrose hepática segundo o sistema METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis), segundo o qual F0 é considerado saudável e F4 é considerado cirrótico.	57
Figura 25 – (A) Imagem obtida sem gradiente de difusão com regiões de interesse postas sobre a medula (em azul) e o córtex renal saudáveis (em vermelho); (B) mapa ADC; (C) Mapa de D ; (D) mapa de D^* ; (E) mapa de f ; (F) decaimento obtido na região de interesse da medula.	58
Figura 26 – Medida de ADC de carcinoma endometrial feita com 4 protocolos diferentes de ROIs. (a) ROI feita à mão livre; (b) ROI circular; (c) ROI quadrada; (d) ROIs pequenas circulares; (e) tumor superintenso na imagem axial de DWI; (f) imagem ponderada por T_2 ; (g) imagem de DCE ponderada por T_1	60
Figura 27 – Fluxograma preliminar da função <code>main.m</code> . As entradas como sequências de b , valores dos parâmetros de IVIM, valores de SNR, variável 'simula', entre outras, são definidas no início do programa. Em seguida, há tratamento de erros das entradas; caso não haja erros, prossegue-se com o código. A depender do valor de 'simula', executa-se a rotina do voxel ou do reticulado. Caso seja a do voxel, o loop externo é feito sobre as estruturas; os loops internos são para cada valor de parâmetro variado de estrutura e 4 sinais, um para cada sequência de b , é criado. Caso seja a do reticulado, é executado o loop para produção do sinal de cada tecido do reticulado; em seguida, o reticulado é montado com suas respectivas funções	62
Figura 28 – Comparação entre LLS e LLSR.	64

Figura 29 – Fluxograma da função <code>voxel.m</code> . A função recebe o sinal biexponencial, o vetor de valores de SNR, o vetor de valores de b , o método para NNLS, a quantidade de iterações e o chute inicial. O loop de estimativas é feito sobre os valores de SNR. O loop <code>parfor</code> para a quantidade de iterações paraleliza o processo, neste caso, com 4 núcleos. As estimativas são feitas com cada método de regressão; a média e desvio-padrão das estimativas são calculadas e guardados em uma struct	68
Figura 30 – Esquema do reticulado gerado com 3 tipos de tecidos	73
Figura 31 – Fluxograma da função <code>reticulado.m</code> . Esta função recebe o sinal de cada tecido, o vetor de valores de SNR, as dimensões do reticulado, as dimensões do tecido, os valores de b , as dimensões das ROIs, o método de NNLS, o chute inicial, o método de regressão a ser utilizado, o peso de LLSR, o diretório de saída das imagens de reticulado e o tensor de valores de IVIM. O loop sobre o número de tecidos dá forma ao reticulado ruidoso com tecidos adjacentes e centralizados na figura. Em seguida, o loop sobre os valores de SNR e das possibilidades de ROI são feitos para escaneamento do reticulado e cálculo dos parâmetros. O loop sobre ROIs foi paralelizado. Lembrando que cada valor de b da sequência representa uma do reticulado sobre o qual será feito o escaneamento	74
Figura 32 – Setor do tecido 1 onde as <i>ROIs</i> são posicionadas inicialmente	75
Figura 33 – Fluxograma da função <code>RegionOI.m</code> . Esta função recebe os valores de b , de SNR, as possibilidades de dimensões de ROI, o reticulado ruidoso, a quantidade de tecidos, as dimensões dos tecidos, o diretório de saída das imagens do reticulado, o método de regressão, o método de NNLS, o peso de LLSR, o chute inicial, e os valores simulados de IVIM. O loop externo é feito para o posicionamento da ROI no reticulado; o loop interno infinito serve para que cada linha de reticulado seja escaneada até que a ROI encontre uma linha apenas com fundo de imagem, neste caso, o loop é interrompido.	76
Figura 34 – Fluxograma do programa <code>SNR_EST.m</code> . Este código abre o reticulado para b nulo e possibilita o desenho de duas ROIs retangulares, uma para o fundo da imagem e outra para a região do tecido. As máscaras são feitas para marcar a região das ROIs desenhadas e capturar o sinal destas regiões. A depender da escala, a relação sinal-ruído é calculada de uma forma.	77
Figura 35 – Áreas de reticulado para comparação de desempenho de tamanho de <i>ROIs</i> sem interferência de ruído	78
Figura 36 – Tela inicial com arquivo aberto	79

Figura 37 – Mostrando valores de b	80
Figura 38 – Histograma de intensidades da imagem	80
Figura 39 – Complemento da imagem	81
Figura 40 – Ajuste de contraste na imagem	82
Figura 41 – Desenho das ROIs	82
Figura 42 – Alteração de valor de b sem eliminação de ROIs	83
Figura 43 – Sinal de IVIM para cada ROI desenhada	83
Figura 44 – Fitting dos sinais de cada ROI	84
Figura 45 – Documento .txt com as informações gerais da estimativa	84
Figura 46 – Imagens de (a) cerebelo, (b) tálamo e (c) lobo temporal com suas respectivas zonas contralaterais e ROIs desenhadas	85
Figura 47 – Salvando as informações das estimativas dos mapas paramétricos	86
Figura 48 – Análise individual de mapas paramétricos	87
Figura 49 – Valores médios do mapa paramétrico com ROIs	87
Figura 50 – Histogramas de cada ROI feita no mapa paramétrico de f	88
Figura 51 – Mudança de escala de cores no mapa paramétrico de f	88
Figura 52 – Variância acumulada dos parâmetros de IVIM a depender das sequências de b para cada uma das estruturas	92
Figura 53 – Desempenho de valores de SNR	93
Figura 54 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b3$ e NNLS	94
Figura 55 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b4$ e NNLS	94
Figura 56 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e TRR	95
Figura 57 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e LEV	95
Figura 58 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e NNLS	96
Figura 59 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e LLS	97
Figura 60 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e LLSR	97
Figura 61 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b2$ e NLLS2	98
Figura 62 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b4$ e NLLS2	98
Figura 63 – Histograma e dispersões de LLSR, $b1$, $f = 0.1$ e $SNR = 20$	99
Figura 64 – Histograma e dispersões de LLSR, $b1$, $f = 0.1$ e $SNR = 50$	100
Figura 65 – Histograma e dispersões de NNLS, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 45$	100
Figura 66 – Histograma e dispersões de NNLS, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 50$	101
Figura 67 – Histograma e dispersões de TRR, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 20$	101
Figura 68 – Histograma e dispersões de LEV, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 50$	102
Figura 69 – Desempenho de métodos	103
Figura 70 – Erro relativo, desvio-padrão e <i>outliers</i> para NNLS $b1$, $f = 0,1$	104
Figura 71 – Desempenho de sequências	106
Figura 72 – Comparação das distâncias de cada sequência de b para $SNR = 20$ e <i>NLLS</i>	107

Figura 73 – Comparação das distâncias de cada sequência de b para $SNR = 35$ e $NLLS$	107
Figura 74 – Erro relativo, desvio-padrão e <i>outliers</i> para LLS $b1$, $f = 0.1$	109
Figura 75 – Erro relativo, desvio-padrão e <i>outliers</i> para LLSR $b1$, $f = 0.3$	109
Figura 76 – Comparação das distâncias de cada método para $b1$ e $SNR = 20$	110
Figura 77 – Comparação das distâncias de cada método para $b1$ e $SNR = 50$	110
Figura 78 – Exemplo de reticulado para $SNR = 20$ e $b = 75 \text{ s/mm}^2$	111
Figura 79 – <i>ROIs</i> posicionadas inicialmente no tecido 1	111
Figura 80 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 2×2	112
Figura 81 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 3×3	112
Figura 82 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 4×4	113
Figura 83 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 5×5	113
Figura 84 – Mapas paramétricos para $SNR = 50$ e ROI 3×3	114
Figura 85 – Mapas paramétricos para $SNR = 50$ e ROI 4×4	114
Figura 86 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as <i>ROIs</i> para D e $SNR = 20$	116
Figura 87 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as <i>ROIs</i> para D^* e $SNR = 20$	116
Figura 88 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as <i>ROIs</i> para f e $SNR = 20$	117
Figura 89 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as <i>ROIs</i> para D e $SNR = 50$	117
Figura 90 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as <i>ROIs</i> para D^* e $SNR = 50$	118
Figura 91 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as <i>ROIs</i> para f e $SNR = 50$	118
Figura 92 – ROI para estimativa de SNR	121
Figura 93 – Gráficos Bland Altman entre os métodos de estimativa de cada parâmetro de IVIM. A primeira linha se refere aos parâmetros da região talâmica esquerda; a segunda, aos da respectiva região contralateral	122
Figura 94 – Gráficos Bland Altman dos métodos de sinal médio (primeira linha) e média paramétrica (segunda linha) entre a região talâmica esquerda e a respectiva região contralateral	123
Figura 95 – Mapa paramétrico da fatia que contém o tálamo de um paciente	123
Figura 96 – Histogramas de frequência dentro das <i>ROIs</i> utilizadas; há também a média e o desvio padrão de cada distribuição. A primeira coluna se refere ao tálamo, a segunda ao lobo temporal e a terceira ao cerebelo. Este é um exemplo de apenas um paciente analisado	125

Figura 97 – Gráficos Bland Altman entre os métodos de estimativa de cada parâmetro de IVIM. A primeira linha se refere aos parâmetros da região do lobo temporal direito; a segunda, aos da respectiva região contralateral	126
Figura 98 – Gráficos Bland Altman dos métodos de sinal médio (primeira linha) e média paramétrica (segunda linha) entre a região do lobo temporal direito e a respectiva região contralateral	126
Figura 99 – Gráficos Bland Altman entre os métodos de estimativa de cada parâmetro de IVIM. A primeira linha se refere aos parâmetros do hemisfério direito do cerebelo; a segunda, aos da respectiva região contralateral	127
Figura 100 – Gráficos Bland Altman dos métodos de sinal médio (primeira linha) e média paramétrica (segunda linha) entre direito do cerebelo e a respectiva região contralateral	127
Figura 101 – Mapa paramétrico da fatia que contém os lobos temporais de um paciente	128
Figura 102 – Mapa paramétrico da fatia que contém o cerebelo de um paciente	128
Figura 103 – Boxplot de desvio padrão intra-sujeito para regiões de referência (REF) e contralateral (CON) no mapa paramétrico de D	132
Figura 104 – Boxplot de desvio padrão intra-sujeito para regiões de referência (REF) e contralateral (CON) no mapa paramétrico de D^*	132
Figura 105 – Boxplot de desvio padrão intra-sujeito para regiões de referência (REF) e contralateral (CON) no mapa paramétrico de f	133
Figura 106 – Fluxograma da função <code>fitting.m</code> . Esta função recebe o método de regressão, o método de NNLS, o sinal ruidoso, os valores de b o peso de LLSR e o chute inicial. A função de regressão é escolhida a depender da variável <code>fit</code> . Caso nenhum dos métodos seja identificado, uma mensagem de erro é utilizada. Ao final da regressão, a função retorna os valores de IVIM estimados	161
Figura 107 – Fluxograma da função <code>LLS.m</code> . Esta função recebe o sinal ruidoso e os valores de b . O sinal é segmentado para $b = 200 \text{ s/mm}\check{s}$; o sinal é linearizado para b maior que 200 e a regressão é realizada para f e D . Caso a estimativa seja um outlier, seu valor será zero. O parâmetro D^* é estimado com o método TRR	162
Figura 108 – Fluxograma da função <code>LLS_Robust.m</code> . Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b e o peso para robustez da regressão. O sinal é segmentado para $b = 200 \text{ s/mm}\check{s}$; o sinal é linearizado para b maior que 200 e a regressão é realizada para f e D . Caso a estimativa seja um outlier, seu valor será zero. O parâmetro D^* é estimado com o método TRR	163

- Figura 109 – Fluxograma da função `NLLS2.m`. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b e o chute inicial. Inicialmente, uma regressão linear é feita para que se tenha um chute inicial melhor do que x_0 ; caso esta primeira estimativa seja um outlier, o próprio x_0 é utilizado. O sinal é segmentado para $b = 200 \text{ s/mmš}$; o sinal não é linearizado para b maior que 200 e a regressão é realizada para f e D com LEV. Caso a estimativa seja um outlier, seu valor será zero. O parâmetro D^* é estimado com o método TRR 164
- Figura 110 – Fluxograma das funções `NLLS_LM.m` e `NLLS_TRR.m`. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b , o chute inicial e, se for o caso, os valores estimados a partir da linearização com LLS e LLSR. Caso a estimativa não seja para um método segmentado, realiza-se uma regressão para procurar um valor de chute inicial melhor do que o fornecido; se estas os valores destas primeiras regressões são outliers, prossegue-se com os valores de x_0 . Em seguida, utiliza-se métricas de otimização e um método específico para definir o algoritmo Levenberg-Marquadt ou Região Refletiva de Confiança 165
- Figura 111 – Fluxograma da função `NNLS.m`. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b e o método de NNLS, que, no caso deste trabalho, 'Tikh', que denota o método de Tikhonov. Em seguida, a matriz de exponenciais, a matriz identidade, a curva L e o espectro de D . O número de picos do espectro é verificado e ajustes são feitos para que se considere dois picos com distância razoável. Depois, o valor de f é calculado de acordo com a amplitude do espectro de D 166

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média e desvio-padrão (Dp) das estimativas do reticulado	120
Tabela 2 – Desvio relativo das estimativas de SNR	121
Tabela 3 – Tabela com valores médios e desvios-padrão inter-sujeito de parâmetros calculados por sinal médio e média paramétrica em regiões de referência e contralaterais. Há também valores obtidos na literatura para comparação	130

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASL	Arterial Spin Labeling
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CBF	Cerebral Blood Flow [$ml/g \cdot s$]
CBV	Cerebral Blood Volume
CNR	Contrast-to-noise ratio
CRLB	Cramer-Rao Lower Bounds
CSF	Cerebrospinal Fluid
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced
DTI	Diffusion-Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EPI	Echo Planar Imaging
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
IVIM	Intravoxel Incoherent Motion
LEV	Levenberg-Marquadt
LLS	Linear Least Square
LLSR	Robust Linear Least Square
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTT	Mean Transit Time [s]
NLLS2	Segmented Nonlinear Least Square
NLME	Non-Linear Mixed Effects
NMS	Nelder Mead Simplex

NNLS	Nonnegative Least Square
pCASL	pseudo-continuous ASL
PWI	Perfusion-Weighted Imaging
RF	Radiofrequência
ROI	Region of Interest
SENSE	Sensitivity Encoding for fast MRI
SNR	Signal-to-noise ratio
TRR	Trust Region Reflective

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Significância estatística
β	Parâmetro usado no cálculo da variância mínima
ϕ	Ângulo de fase da precessão de spins
γ	Razão giromagnética
θ	Ângulo de inclinação do vetor magnetização em relação a B_0
ω	Frequência de precessão
σ^2	Variância de ruído
$\vec{\mu}$	Vetor momento magnético
Δx	Dimensão x, em pixels, do tecido
Δy	Dimensão y, em pixels, do tecido
b	Fator de ponderação de difusão [s/mm^2]
B_0	Campo magnético estático
D	Coefficiente de difusão [mm^2/s]
D_{eu}	Distância Euclidiana
D^*	Coefficiente de pseudo-difusão [mm^2/s]
f	Fração de perfusão
f_w	Fração de água dentro do voxel
K^{trans}	constante de transferência de volume de agente de contraste entre o plasma sanguíneo e o espaço extracelular fora dos vasos [min^{-1}]
M	Número de componentes exponenciais usadas no NNLS
N	Tamanho da sequência de valores de b
N_x	Dimensão x, em pixels, do reticulado
N_y	Dimensão y, em pixels, do reticulado
p	Parâmetro de IVIM envolvido no cálculo da normalização

p	Probabilidade de que a hipótese nula seja aceita
R^2	Coefficiente de determinação de regressão
S_0	Sinal para $b = 0$ s/mm^2
$S(b)$	Sinal para $b \neq 0$ s/mm^2
T_1	Tempo de relaxação spin-lattice
T_2	Tempo de relaxação spin-spin
TE	Tempo ao eco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
1.1	Objetivos	33
2	TEORIA	35
2.1	Difusão molecular e perfusão	35
2.2	Perda de coerência por difusão molecular	36
2.3	Imagens ponderadas por difusão e perfusão (DWI e PWI)	38
2.3.1	Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced (DSC)	41
2.3.2	Dynamic Contrast-Enhanced (DCE)	42
2.3.3	Arterial Spin Labeling (ASL)	43
2.3.4	Movimento incoerente intravoxel (IVIM)	44
2.3.4.1	Métodos de fitting	47
2.3.4.2	Outros modelos de IVIM	50
2.3.4.3	Valores de b	52
2.3.4.4	Ruído no sinal de IVIM	53
2.3.4.5	Aplicações clínicas	54
2.3.4.6	Relação com parâmetros funcionais de perfusão	58
2.3.5	O uso de regiões de interesse (ROIs)	59
3	DESENVOLVIMENTO	61
3.1	Simulação de voxel	61
3.1.1	Segmentação e linearização do sinal	63
3.1.2	Regressões Lineares por Mínimos Quadrados Simples e Robusta (LLS e LLSR)	63
3.1.3	Região Refletiva de Confiança (TRR)	64
3.1.4	Levenberg-Marquadt (LEV)	65
3.1.5	Regressão Não Linear por Mínimos Quadrados Segmentada (NLLS2)	65
3.1.6	Regressão Não Negativa por Mínimos Quadrados (NNLS)	65
3.1.7	Simulação do sinal IVIM	66
3.1.8	Análise Estatística e de Desempenho	69
3.1.9	Estimadores com mínima variância	70
3.2	Simulação do reticulado	71
3.2.1	Montando o Reticulado	72
3.2.2	Utilizando as Regiões de Interesse	73
3.2.3	Estimando SNR de imagens	75
3.2.4	Análise Estatística e de Desempenho	76
3.3	IDE IVIM	78

3.3.1	Sinal médio	78
3.3.2	Média paramétrica	85
3.3.3	Comparação entre sinal médio e média paramétrica	87
3.3.4	Comparação entre variabilidades inter e intra-sujeito	88
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
4.1	Cramer-Rao Lower Bounds	91
4.2	Simulação de voxel	93
4.2.1	Influência do SNR	93
4.2.2	Melhor Método	102
4.2.3	Influência das sequências	105
4.2.4	Influência da variação dos parâmetros	108
4.3	Simulação de reticulado	110
4.3.1	Reticulado sintético	110
4.3.2	Cálculo de mapas paramétricos	111
4.3.3	Cálculo de SNR	121
4.4	Análise com a IDE	122
5	CONCLUSÕES	135
5.1	Sobre a simulação do voxel e suas limitações	135
5.2	Sobre a simulação das ROIs e suas limitações	136
5.3	Sobre o uso de dados clínicos com a interface e suas limitações	137
5.4	Conclusão geral	138
	REFERÊNCIAS	139
	APÊNDICES	153
	APÊNDICE A – ACÚMULO DE FASE POR DIFUSÃO	155
	APÊNDICE B – ESTIMADORES DE VARIÂNCIA MÍNIMA	157
	ANEXOS	159
	ANEXO A – FLUXOGRAMAS	161

1 INTRODUÇÃO

A ressonância magnética (RM) enquanto técnica experimental voltada para sistemas biológicos surgiu em 1972 após se comprovar que seria possível, com radiação eletromagnética não ionizante, a diferenciação entre tumores e tecido saudável em ratos.¹ A partir daí, experimentos com água resultaram em uma técnica de distribuição espacial de prótons chamada zeugmatografia, que possibilitaria a formação de imagens 2D.² A origem, mais tarde, das Imagens por Ressonância Magnética – IRM, ou MRI, no inglês – ocorreu graças à aplicação de pulsos de gradiente de campo magnético com direções bem definidas e ao uso da transformada de Fourier dos sinais adquiridos.³ Desse ponto em diante, diferentes sequências de pulsos foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a eficiência da aquisição de dados e da reconstrução de imagens.

A importância que o exame de RM tem atualmente pode ser mensurada a partir da demanda por exames em 2019 (Fig. 1) e da quantidade de equipamentos no mundo até 2014 (Fig. 2). A OCDE e a OMS indicam que os países desenvolvidos detêm a maior quantidade de unidades, sendo o Japão, EUA e Alemanha os países onde estão as maiores concentrações destes equipamentos; estes mesmos países estão entre os que realizam a maior quantidade de exames por ano.⁴

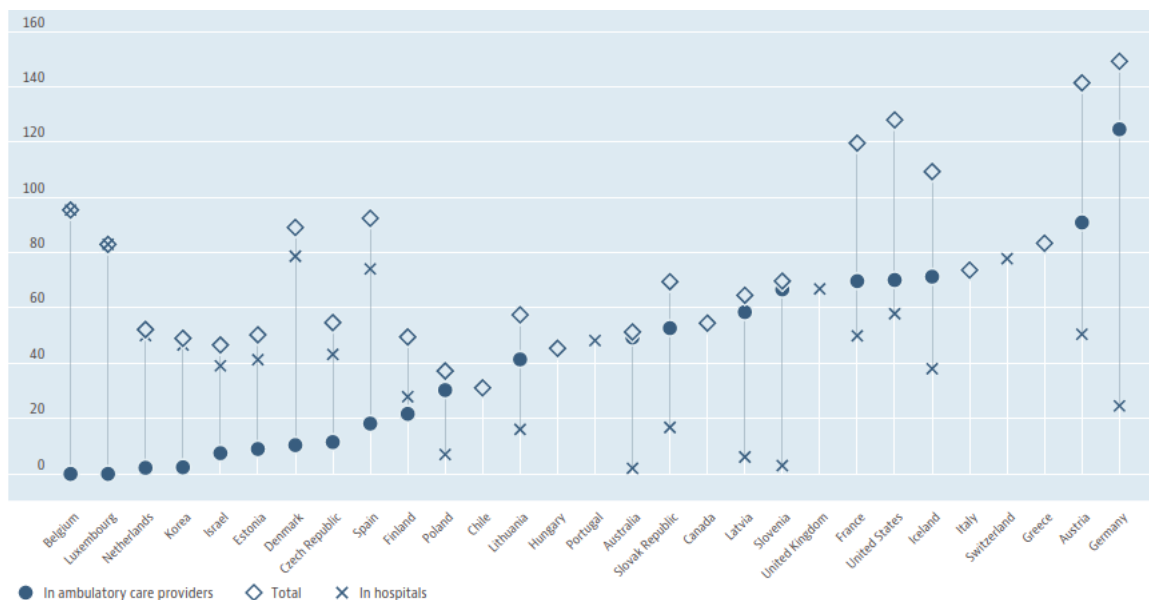


Figura 1 – Número de exames de RM por 1000 habitantes em 2019.

Fonte: ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT.⁵

Atualmente, as aplicações exploram os mais diversos contrastes em imagens. O que ocorre é que cada tecido apresentará uma intensidade distinta na imagem. Esta distinção entre sinais é possível tanto quando consideramos apenas spins de hidrogênio 1H estáticos, quanto quando exploramos a influência de sua translação. Imagens ponderadas por T_2 , T_1 e

densidade de prótons decorrem de nada além da relaxação de spins estáticos. Daí, fornecem recursos para análise qualitativa por parte do médico radiologista. Porém, em análises fisiológicas, pode ser necessário que o trânsito de substâncias químicas seja mensurado no exame, de modo que se possa caracterizar quantitativamente a fisiologia dos tecidos em questão; logo, não só características intrínsecas do núcleo de interesse têm influência no sinal adquirido, mas também a mobilidade.^{6,7} Esta influência se traduz em uma evolução do sinal de RM além daquela proporcionada pela relaxação.

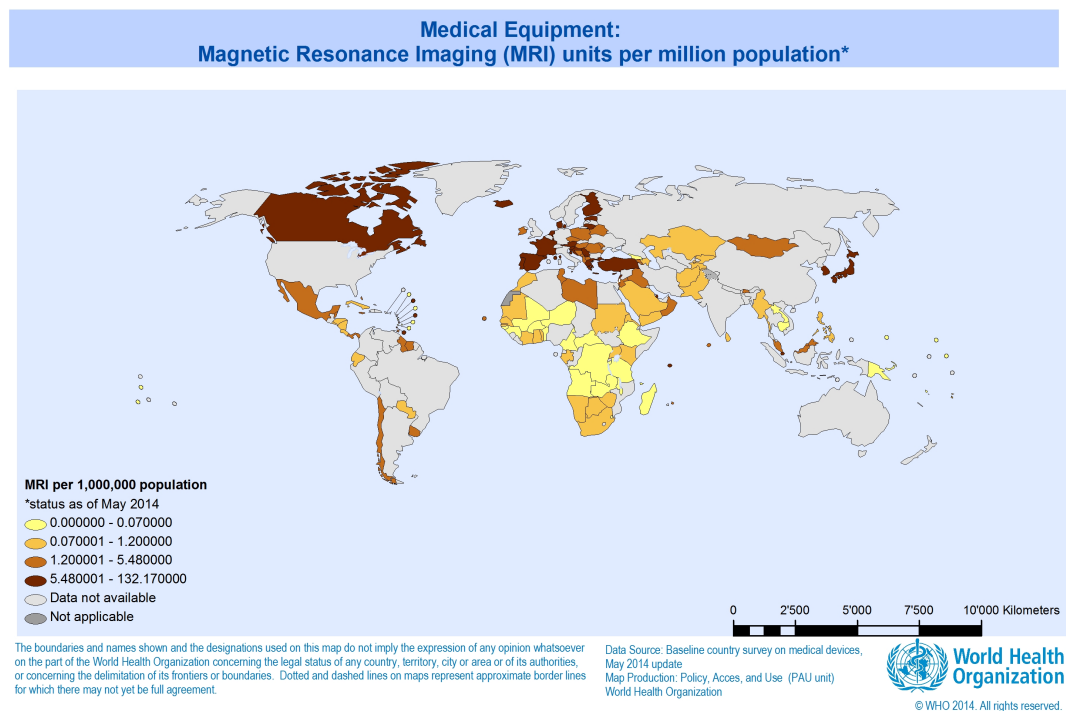


Figura 2 – Número de equipamentos de RM por 1 milhão de habitantes em 2014.
Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION.⁸

Dois exemplos de processos que ocorrem na natureza e que apresentam translação de spins são a difusão e a perfusão. O primeiro se refere ao deslocamento randômico das moléculas de água; o segundo, à circulação sanguínea. As técnicas para estudar a difusão se iniciaram em 1986⁹ com a tentativa de quantificá-la em um coeficiente chamado de difusão aparente – aqui referido como ADC, sua sigla em inglês; este foi o início da modalidade de imagens de RM ponderadas por difusão (DWI). Ao longo dos anos, a pesquisa relacionada à difusão aumentou consideravelmente (Fig. 3) e percebeu-se a possibilidade de separação destes dois fenômenos, de modo que fosse possível quantificar também a perfusão,^{9,10} o que ampliaria suas aplicações e proporcionaria maior acurácia na caracterização fisiológica dos tecidos. Os resultados mostraram que a modalidade seria de grande valor para o monitoramento e diagnóstico de doenças graves em tecidos como o do fígado, dos rins, da mama e do cérebro.

Uma possibilidade de técnica para a quantificação da difusão e da perfusão separa-

damente é o Movimento Incoerente Intravoxel – aqui referido como IVIM, sua sigla em inglês –, uma técnica ainda pouco explorada (Fig. 3) que modela o sinal de ressonância adquirido como uma composição de compartimentos difusionais e perfusionais equacionados na forma de exponenciais com coeficientes D , f e D^* ; o primeiro representa a difusão; os outros dois, a perfusão. O aprimoramento necessário desta técnica reside na melhoria da eficácia da separação entre estes fenômenos e da aferição dos parâmetros que caracterizam estes fenômenos. O que dificulta isso é o fato de que a IVIM apresenta alta dependência de muitos fatores que influenciam a formação do sinal a se processar, bom como o seu processamento em si.

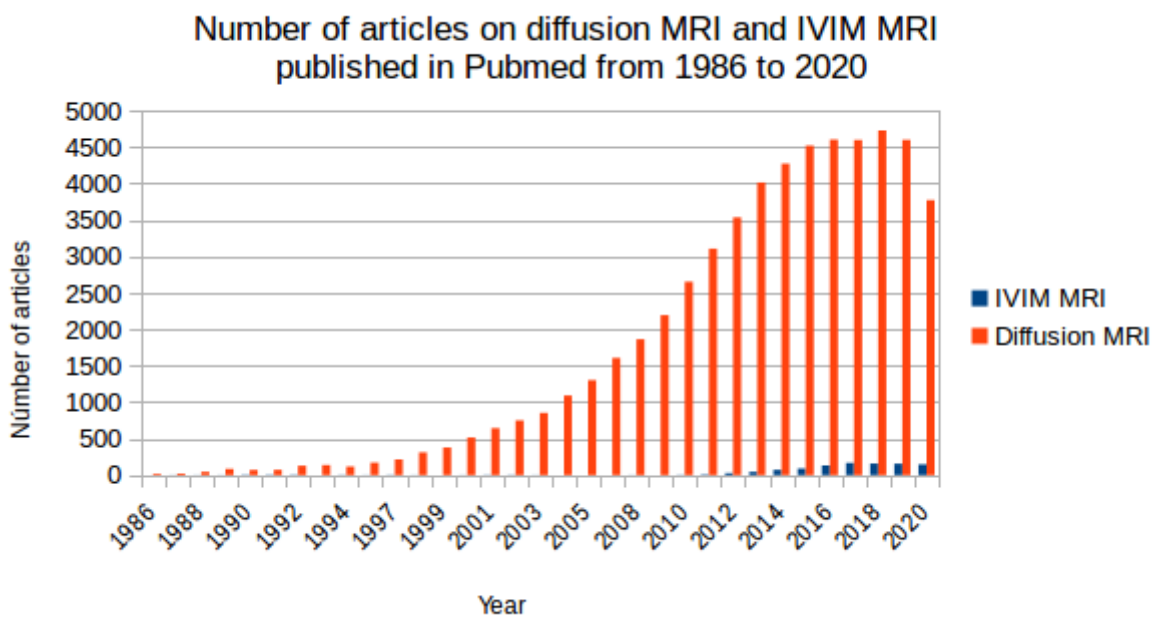


Figura 3 – Número de artigos sobre difusão e IVIM publicados na PubMed de 1986 a 2020.

Fonte: NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE.^{11,12}

A aquisição do sinal a ser utilizado no cálculo dos coeficientes depende de um fator de ponderação de difusão denominado valor b , que, na prática, representa a amplitude do gradiente de difusão. Além disso, os cálculos de coeficientes que caracterizam a difusão e a perfusão dependem também de métodos matemáticos de regressão (*fitting*) que devem lidar com grandes deturpações, tais como as causadas pelos ruídos térmico e eletrônico do sinal de RM e artefatos que surgem com a aceleração da aquisição. Alguns destes métodos utilizam modelos com uma, duas ou até três exponenciais e separam o sinal nas suas respectivas partes difusional e perfusional de acordo com um valor de b apropriado chamado de *threshold*; assim, tem-se maior acurácia e precisão nas estimativas. Outros, fazem uso do sinal completo e trabalham com matrizes de exponenciais, e não apenas com a soma de duas ou três delas como dito anteriormente. Ocorre também que, a depender do tecido analisado, a eficiência das estimativas pode se alterar de acordo com o método de

fitting e com os valores de b , pois cada tecido apresenta diferentes configurações vasculares e, portanto, fornecem sinais diferentes.

Diante de tantas possibilidades de influência sobre os parâmetros de IVIM, boa parte das pesquisas e das publicações em relação a isso se concentram em testes de órgãos específicos com variações de sequências de b e comparação entre métodos de *fitting*; a análise de ruído é recorrente neste assunto. Pode-se encontrar também muitas referências acerca da análise de tecidos saudáveis e patológicos a fim de estabelecer os parâmetros que caracterizam estas duas condições. Esta é uma técnica com grande potencial de contribuição no que se refere ao diagnóstico por imagens.

Neste trabalho, encontram-se as experiências teórica e prática da aferição de dados de IVIM. A teórica é desenvolvida por meio de simulações de sinais de voxels e estimativas de parâmetros de IVIM com métodos de *fitting* com o propósito de analisar o desempenho de cada um sob determinadas condições de ruído e diferentes sequências de valor b . Há também a simulação de um reticulado de vários voxels para cálculo de mapas paramétricos de f , D e D^* com o auxílio de regiões de interesse quadradas (ROI). A parte prática foi feita com uma interface programada para visualização e análise de imagens reais por intermédio da construção de ROIs.

No capítulo 2, uma introdução teórica é feita a fim de familiarizar o leitor com os fenômenos físicos dos quais a técnica de IVIM se aproveita, tais como difusão, perfusão e suas consequências para o sinal de RM. É necessário dizer, porém, que o tópico sobre o sinal de RM em termos gerais é abordado de forma bastante breve, de modo que o entendimento dos efeitos da difusão e da perfusão deste sinal será mais fácil caso o leitor tenha conhecimentos mais profundos a respeito dos princípios físicos de formação de sinal e imagem por RM. Para saber mais sobre a origem do sinal de RM e o processamento de sua imagem, e até alguma introdução acerca da difusão, as seguintes referências serão bastante esclarecedoras:¹³⁻¹⁵

Em seguida, no mesmo capítulo, é feita a apresentação de algumas estratégias, muito utilizadas clinicamente e no âmbito da pesquisa científica para adquirir dados de difusão e perfusão. No final do capítulo, começa-se a abordagem do IVIM propriamente dita: suas origens, suas vantagens, suas peculiaridades e seus problemas.

O capítulo 3 trata dos métodos matemáticos utilizados com o objetivo de recriar o sinal e extrair os dados de IVIM. O fenômeno foi simulado considerando um único voxel e, posteriormente, um reticulado de voxels que forneceriam informações o suficiente para a sintetização de uma imagem. Esta foi analisada com a utilização de regiões de interesse quadradas (ROI). Como todo o trabalho se baseou em implementações computacionais realizadas ao longo do mesmo, alguns fluxogramas de programas desenvolvidos são apresentados para facilitar a compreensão sobre a sequência de eventos. São esclarecidas também, as estratégias de análise estatística dos resultados vindouros. Além disso, a estrutura

da interface para análise de imagens reais e cálculo de parâmetros de IVIM também é apresentada no capítulo 3.

No 4º capítulo, os resultados são apresentados em conjunto com a análise. O resultado da simulação do voxel é exposto de acordo com os efeitos das diferentes variáveis utilizadas na sintetização do sinal. Já os resultados da simulação do reticulado são analisados do ponto de vista dos efeitos dos tamanhos e dos posicionamentos das diferentes ROIs utilizadas.

Finalmente, o último capítulo se dedica a algumas conclusões tiradas pelo autor ao longo do trabalho e às considerações finais acerca de trabalhos futuros envolvendo a técnica aqui estudada. Há também no final do documento, na seção de anexos, desenvolvimentos matemáticos considerados desnecessários no corpo principal da introdução teórica, e fluxogramas de funções implementadas.

1.1 Objetivos

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma ferramenta de processamento para avaliar dados de IVIM; entender os efeitos das variações de f , D , D^* e das sequências de b no desempenho dos métodos de regressão levando em conta as distorções do ruído; e verificar também a influência do tamanho e do posicionamento de regiões de interesse (ROIs) nos cálculos das regressões. Inicialmente, foram usados dados de simulação computacional para estimar a eficiência e confiabilidade dos métodos de processamento e do posicionamento das ROIs. Posteriormente, alguns testes com dados clínicos reais foram feitos na interface codificada.

2 TEORIA

2.1 Difusão molecular e perfusão

O acúmulo de energia térmica por uma substância faz com que suas moléculas realizem uma translação aleatória no espaço denominada movimento Browniano, oriundo das várias colisões entre as partículas e que foi observado pela primeira vez em 1827 pelo botanista britânico Robert Brown ao analisar grãos de pólen em água.¹⁶ Mais tarde, Albert Einstein explicaria a relação do movimento com o coeficiente de difusão macroscópica definido na lei de Fick, dando origem à difusão microscópica D :

$$D = \frac{lv}{6} \quad (2.1)$$

onde l é a distância percorrida pela molécula durante a difusão e v é sua velocidade. É claro que, como a quantidade de moléculas em difusão é muito grande, a melhor forma de lidar com a amplitude r de deslocamento (Eq. 2.2, onde t é o tempo de deslocamento) é tomando uma distribuição estatística, no caso, Gaussiana.¹⁷

$$r = \sqrt{2Dt} \quad (2.2)$$

Particularmente nos sistemas biológicos, a difusão encontra-se, por exemplo, na troca de substâncias entre as células e o espaço extracelular; portanto, sua direção sofre influência das estruturas biológicas, como a parede dos vasos e as membranas celulares, e condições fisiológicas, como viscosidade e velocidade do sangue. Isto ocorre de tal modo que é preciso se atentar para os efeitos das restrições impostas por essas estruturas e condições.¹⁷⁻¹⁹

Ao considerarmos a difusão nos tecidos biológicos, esta ocorre em conjunto com a perfusão, um processo de transporte de nutrientes e oxigênio que garante a homeostase corporal e cuja aferição é feita em mililitros de sangue por grama de tecido por unidade de tempo.²⁰ A depender da condição patológica do tecido em questão, a perfusão é um processo afetado pelas alterações locais no sistema circulatório. Por exemplo, gliomas hipervascularizados mostram aumento no processo de perfusão por propiciarem angiogênese, a proliferação de vasos sanguíneos no local do tumor.²¹ Se a taxa de perfusão é alta, há possibilidade de crescimento desenfreado de células, estreitando o espaço extracelular e dificultando a difusão. Por outro lado, tumores que prejudicam a perfusão impedem a tomada de nutrientes e oxigênio pelos tecidos, causam necrose e rompimento da membrana celular, aumentando consideravelmente a taxa de difusão.²² Por isso, o monitoramento da

perfusão e da difusão pode fornecer informações valiosas acerca da fisiologia dos tecidos, o que torna possível o diagnóstico e acompanhamento da evolução de doenças.

A figura 4 ilustra como seria o movimento das moléculas para um modelo de tecido biológico com processos de perfusão e difusão. O modelo do tecido pode ser representado por uma fração em volume de água em perfusão (f) e em difusão (a) pelo vaso. O restante da estrutura ($1 - f$) contém moléculas apenas em difusão: o espaço extracelular (b) e intracelular (c); trocas de substâncias entre o vaso e o espaço extracelular (d); e trocas de substâncias entre os espaços extracelular e intracelular (e).¹⁰ São exatamente estas frações que são alteradas com o desenvolvimento de enfermidades e que despertam o interesse de profissionais clínicos, pois seriam parâmetros quantitativos com potencial de auxiliar a análise clínica.

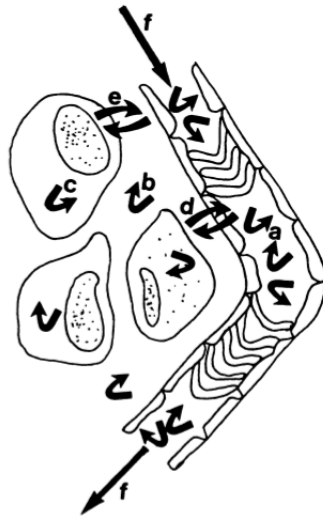


Figura 4 – Ilustração da perfusão e da difusão em vasos e células.

Fonte: BIHAN *et al.*¹⁰

2.2 Perda de coerência por difusão molecular

Sabe-se que o sinal de RM é proveniente da variação temporal da somatória de vetores de momento magnético $\vec{\mu}$ – também chamada de magnetização – de isótopos abundantes nas amostras expostas a um campo magnético externo B_0 (Fig. 5a); no corpo humano, é comum que este isótopo seja o 1H . Esta variação se deve à liberação da energia eletromagnética acumulada no momento da excitação do isótopo pela onda de RF, o que torna possível caracterizar o retorno ao estado energético inicial dos spins com uma constante de tempo de relaxação específica para cada tipo de magnetização. Por exemplo, para a magnetização transversal, utiliza-se a constante T_2 de decaimento, que seria o tempo necessário para que a magnetização transversal decaísse a aproximadamente 37% do seu valor no momento imediatamente após à excitação; já para a longitudinal, utiliza-se a constante T_1 de recuperação, que seria o tempo necessário para que a magnetização recuperasse aproximadamente 63% do seu valor no momento imediatamente anterior à

excitação. Cada uma destas constantes tem seu valor típico conforme o tecido em questão. Logo, o contraste de imagens de RM ponderadas por T_1 e T_2 se deve justamente pelos diferentes tempos de relaxação de spins presentes na amostra biológica.²³

Nas modalidades de imagens citadas no último parágrafo, os spins de interesse realizam apenas precessão quando expostos a B_0 , e a amplitude do sinal de RM diminui com o passar do tempo por conta da perda de coerência entre spins durante a relaxação, isto é, os spins passam a precessionar fora de fase. Porém, nas modalidades de imagens sob efeito de difusão, além da relaxação apresentada acima, os spins também perdem coerência por realizarem translação.^{6,24} Ao transladar aleatoriamente (Fig. 5b), o spin é exposto a diferentes valores de campo externo provenientes das inhomogeneidades de B_0 , portanto sua frequência de precessão $\omega = \gamma \cdot B_0$ se altera com a posição, conferindo uma distribuição de fase ϕ de spins – na seção de anexos, há o desenvolvimento matemático para o acúmulo de fase –, cujos deslocamentos são representados por uma distribuição de média 0 e largura à meia altura igual ao r da equação 2.2 (Fig. 6b).

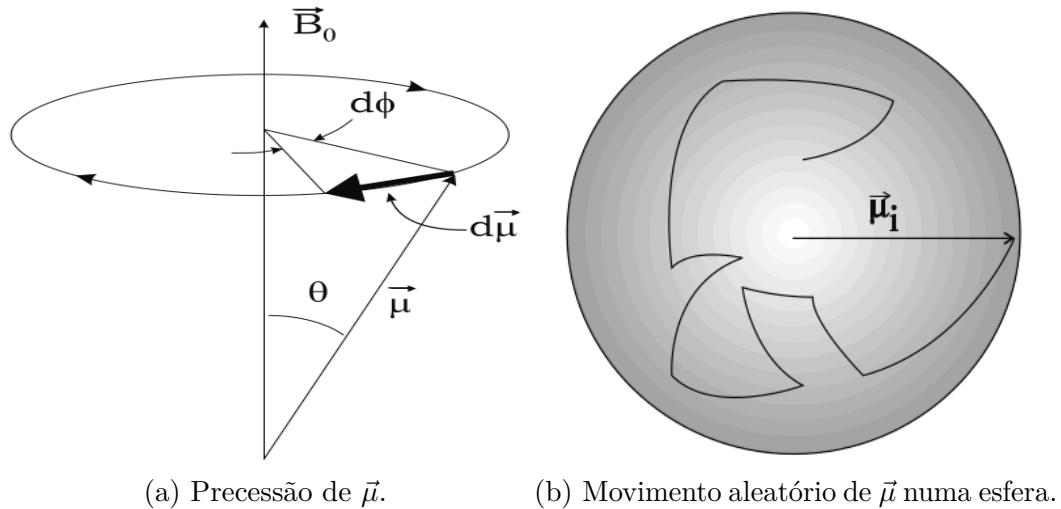


Figura 5 – Precessão e movimento browniano de $\vec{\mu}$.

Fonte: BROWN *et al.*^{23,25}

Como dito anteriormente, a perfusão age simultaneamente com a difusão, o que acentua ainda mais os efeitos de perda de coerência (Fig. 6c) pois há uma difusão restrita por membranas celulares, macromoléculas e paredes de vasos, que aumentam o valor do coeficiente de difusão presente na definição de r . Os deslocamentos, neste caso, são definidos por uma distribuição cuja média depende diretamente da velocidade do sangue dentro do vaso e sua largura à meia altura é maior.²⁶ Resta agora que se saiba o procedimento para medir o sinal de RM sob efeito dessa perda de coerência.

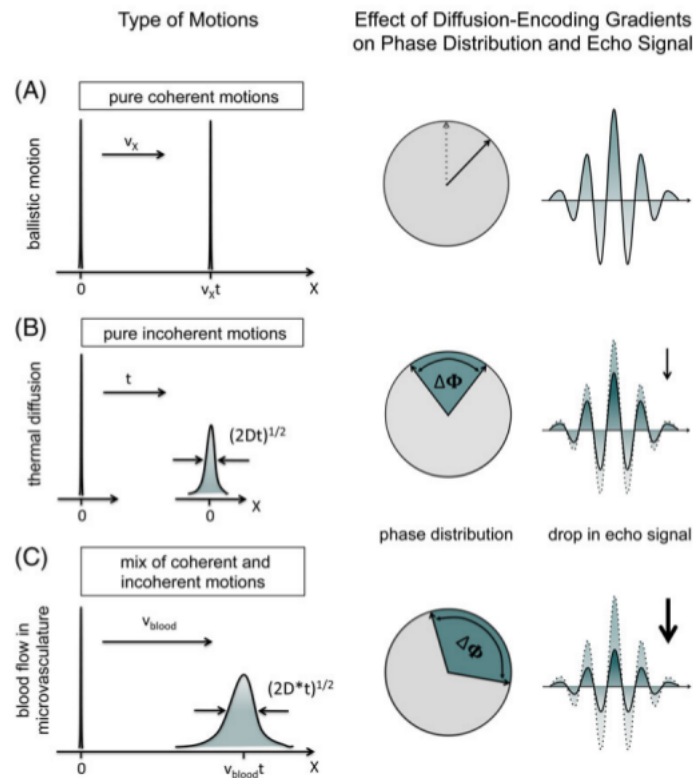


Figura 6 – Efeito da difusão no sinal de RM. Nos movimentos coerentes de spin (A), a amplitude do eco depende da intensidade de sinal proporcionada pela variação temporal do vetor de magnetização, fruto da perda de coerência por interação spin-spin e spin-vizinhança. Quando há movimentos incoerentes de difusão térmica (B), o acúmulo de fase por deslocamento dos spins faz com que a amplitude do eco seja menor, pois a perda de coerência entre spins é maior. Finalmente, quando se mistura efeitos de movimentos incoerentes e coerentes dentro de vasos sanguíneos (C), a atenuação do eco é maior ainda, pois há sobreposição de efeitos de perfusão e difusão

Fonte: FEDERAU.²⁶

2.3 Imagens ponderadas por difusão e perfusão (DWI e PWI)

Após Carr e Purcell terem descoberto em 1954 os efeitos da difusão no sinal de RM,⁶ em 1965, Stejskal e Tanner apresentaram uma sequência de pulsos spin-eco para a distinção do sinal fornecido por spins sob translação quando expostos a gradientes variantes com o tempo.^{6,7} A figura 7 mostra a sequência de pulsos spin-eco que seria utilizada na aquisição do sinal ponderado por difusão. Nesta figura, Δ é o período entre os gradientes de difusão de amplitude G_{diff} ; δ é o tempo de duração dos gradientes de difusão; TE é o tempo ao eco; RF é a onda de excitação de radiofrequência; t_1 é o tempo entre RF e o primeiro G_{diff} ; GM é o gradiente de frequência; GS é o gradiente de seleção; e GP é o gradiente de fase.²⁷ Vale ressaltar que os gradientes de difusão não são necessariamente aplicados nas três direções simultaneamente, como mostrado na figura; esta representação indica apenas que é possível aplicá-los em qualquer uma das três direções, individualmente ou em composição, pois trata-se de uma grandeza vetorial cuja direção e sentido seriam

aqueles para os quais se gostaria de medir a difusão e a perfusão.

O primeiro pulso de RF altera o ângulo θ do vetor de magnetização em 90° , maximizando a magnetização transversal da fatia selecionada pelo pulso GS. Depois de t_1 segundos, antes que a perda de coerência seja significativa, os primeiros gradientes de difusão devem provocar uma alteração de fase determinada pela posição ocupada pelos spins. O pulso de 180° inverte o sentido dos vetores $\vec{\mu}$ defasados pelo primeiro G_{diff} . O segundo pulso de difusão ocasiona uma nova alteração de fase, a qual desfaria completamente o efeito do primeiro G_{diff} se não houvesse as consequências da difusão, ou seja, não haveria detecção de sinal atenuado por incoerência entre spins.⁹ De maneira análoga, pode-se utilizar gradientes de difusão em sequências gradiente-eco também.²⁸

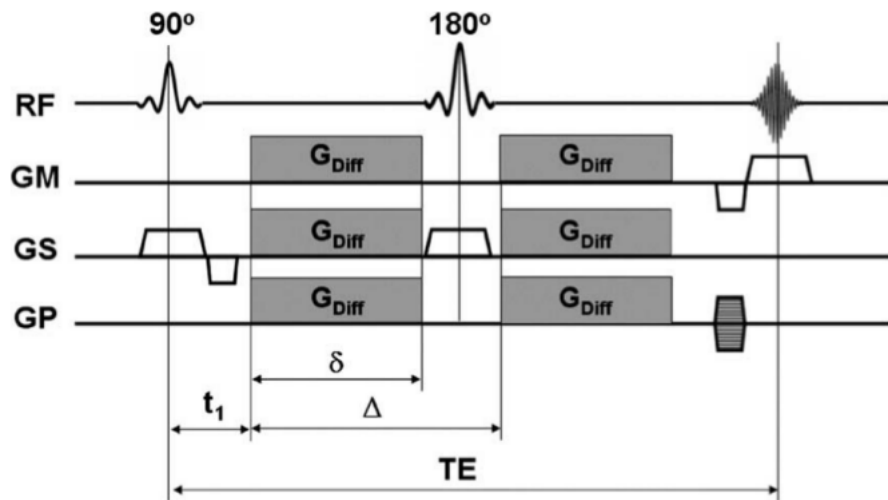


Figura 7 – Sequência spin-eco de pulsos ponderados por difusão.
Fonte: BAMMER.²⁷

Graças ao advento de técnicas como a supracitada, as pesquisas relacionadas à difusão abriram espaço para aplicações clínicas que, como dito anteriormente, lidariam com a difusão em uma modalidade denominada Imagens Ponderadas por Difusão – DWI, na sigla em inglês. O objetivo inicial era quantificar a diferença fisiológica tecidual entre angiomias e tumores de fígado por meio do decaimento exponencial do sinal de RM S_0 (Eq. 2.3).^{20,29}

$$\frac{S(b)}{S_0} = e^{-bD} \quad (2.3)$$

O valor de b , a ponderação de difusão, na equação 2.3 depende diretamente dos valores de γ , G_{diff} , δ e Δ ; é um parâmetro dependente também da geometria do pulso de gradiente de difusão. No caso da figura 7, o pulso considerado é retangular, logo podemos definir b como na equação 2.4. As imagens resultantes desta abordagem são reconstruídas com o auxílio de um único valor de b e os valores de intensidades da imagem representam

os valores dos sinais S_0 , oriundos de relaxação T_1 ou T_2 , ponderados pela exponencial de D (Fig. 13a).

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (2.4)$$

Esta estratégia considera a difusão como um processo isotrópico, isto é, independente da direção de deslocamento das moléculas. Porém, há ocasiões em que as fibras teciduais interferem na mobilidade dos spins, gerando, portanto, imprecisões nos valores expressos pelo coeficiente D . Sendo assim, foi desenvolvido um modelo de tensor de difusão (Eq. 2.5), e a equação 2.3 deve ser substituída pela equação 2.6, na qual i e j designam as direções dos gradientes de difusão.^{20,30,31} Esta estratégia ficou conhecida como DTI - Diffusion Tensor Imaging e tem como objetivo fornecer também informações direcionais de difusão; um exemplo de método que se aproveita desta abordagem é a tractografia, que ilustra em imagens a configuração espacial das fibras teciduais (Fig. 8).^{30,31}

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

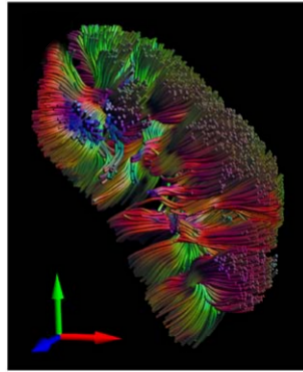


Figura 8 – Exemplo de DTI do rim com a direção das fibras representadas nos 3 eixos cartesianos.

Fonte: BAALEN *et al.*³²

No tensor \bar{D} , os subíndices representam os eixos no referencial do laboratório. Seus autovetores fornecem as direções dos eixos do elipsoide segundo as quais ocorre a difusão anisotrópica, e seus autovalores determinam o valor da difusão. Pode-se derivar também propriedades como a anisotropia fracional, uma relação entre autovetores que descreve a configuração geométrica da difusão. Por vezes, utiliza-se também a média geométrica do sinal de difusão por meio do traço do tensor.^{30,31} Esta última abordagem tem a vantagem de não depender da orientação do paciente dentro da máquina, pois uma propriedade de

traço de matrizes é ser invariante com a direção.

$$\frac{S(b)}{S_0} = e^{-\sum b_{ij}D_{ij}} \quad (2.6)$$

Alguns problemas relacionados às imagens de DWI decorrem exatamente das sequências usadas para adquiri-las. Na tentativa de fazer aquisições rápidas de dados e de reduzir efeitos de fluxo e movimento do paciente, é comum que se utilize, por exemplo, sequências spin-eco eco-planar (SE-EPI) *single-shot* e *multi-shot*, principalmente em regiões onde há movimento devido à respiração e pulsação.³³⁻³⁵ Por ser uma técnica de aquisição rápida, está mais suscetível a artefatos e menores relações sinal-ruído.

A maioria dos procedimentos nestas modalidades de imagem lidam com difusão e perfusão simultaneamente, não havendo separação entre estes dois fenômenos. Sendo assim, características de tecido e de circulação não são explicitamente diferenciadas. Certas estratégias conseguem, porém, analisar a perfusão sem fornecer qualquer tipo de informação acerca da difusão e fornecem imagens ponderadas por perfusão (PWI).

Hoje, a maioria das técnicas de imagens por perfusão se aproveita de substâncias químicas chamadas agentes de contrastes; quando esta substância deve ser injetada ou ingerida, ela é dita exógena; quando ela já existe dentro do organismo, endógena. Estas técnicas se encarregam de caracterizar quantitativamente a circulação sanguínea como valores de fluxo e de volume, os quais são relevantes para identificação de tumores e doenças degenerativas.

A seguir, quatro técnicas de aquisição de imagens ponderadas por difusão e perfusão são apresentadas: DSC, DCE e ASL observam apenas os efeitos macroscópicos da perfusão; a outra, a técnica IVIM, objeto de estudo deste trabalho, será analisada a partir da abordagem com mais de uma única exponencial, de modo que seja possível distinguir quantitativamente difusão da perfusão. A ideia aqui não é contrapor estas técnicas – inclusive porque as três primeiras são amplamente utilizadas clinicamente, enquanto a última aparece, ainda, apenas no contexto de pesquisa –, mas sim fazer uma breve introdução sobre as três primeiras de modo que fique claro o potencial de complementariedade do IVIM para elas.

2.3.1 Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced (DSC)

O melhoramento de contraste por susceptibilidade dinâmica surgiu em 1990 com o intuito de rastrear a relaxação T_2 e T_2^* do sinal de RM de tecidos com auxílio de um agente de contraste injetável à base de gadolínio (Gd). Este agente altera a relação de susceptibilidade magnética entre o compartimento arterial e o tecidual,³⁶ possibilitando a conversão da curva de intensidade de sinal por tempo em uma curva de concentração de agente por tempo. A partir daí, pode-se calcular propriedades hemodinâmicas por voxel.^{37,38}

Tipicamente, utiliza-se uma sequência rápida de aquisição como GRE-EPI e SE-EPI para calcular parâmetros como tempo de pico (TTP), tempo médio de trânsito (MTT), volume cerebral de sangue (CBV) e fluxo cerebral de sangue (CBF), que auxiliam na análise de alterações hemodinâmicas do órgão analisado por meio de mapas paramétricos.¹⁵ Suas principais aplicações (Fig. 9) envolvem diagnóstico e tratamento de doenças cerebrovasculares crônicas, AVCs e tumores com alterações na proliferação de vasos sanguíneos e necrose.³⁹ Para mais informações sobre a técnica, recomenda-se também a leitura da referência⁴⁰

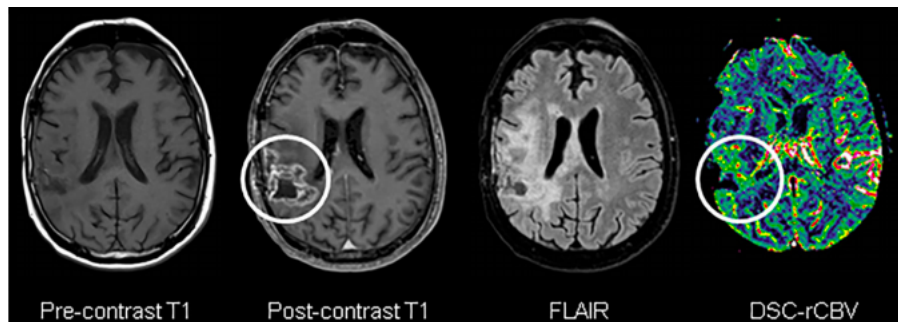


Figura 9 – DSC com glioma em progressão com seu mapa de CBV relativo em comparação com imagens ponderadas por T_1 pré-contraste, pós-contraste e com FLAIR.

Fonte: DIJKEN *et al.*³⁹

2.3.2 Dynamic Contrast-Enhanced (DCE)

Muito semelhante à técnica anterior, o contraste dinâmico também é aumentado pela presença de um agente de contraste; a diferença está no efeito biofísico, de modo que a concentração de agente é monitorada. A técnica DCE age na alteração da constante T_1 quando o agente transpassa a barreira entre o vaso sanguíneo e o tecido do órgão, e, com isso, altera propriedades magnéticas no espaço extracelular.³⁶

A partir do monitoramento da concentração de agente, são calculados valores como a constante de transferência de volume de contraste (K^{trans}) entre o plasma sanguíneo e o espaço extracelular fora dos vasos (Fig. 10); outra variável também calculada é a fração volumétrica do espaço extracelular e extravascular (v_e). Estas incógnitas refletem o processo de fluxo arterial em litros por minuto na rede capilar do órgão analisado a nível celular.

As aplicações de DCE não diferem muito das que envolvem DSC: AVCs, esclerose múltipla, tumores e mal de Alzheimer são algumas das enfermidades que podem ser diagnosticadas e monitoradas por meio desta técnica.^{36,42,43} Para outras informações a respeito da técnica DCE, sugere-se também a leitura da referência^{41,44}

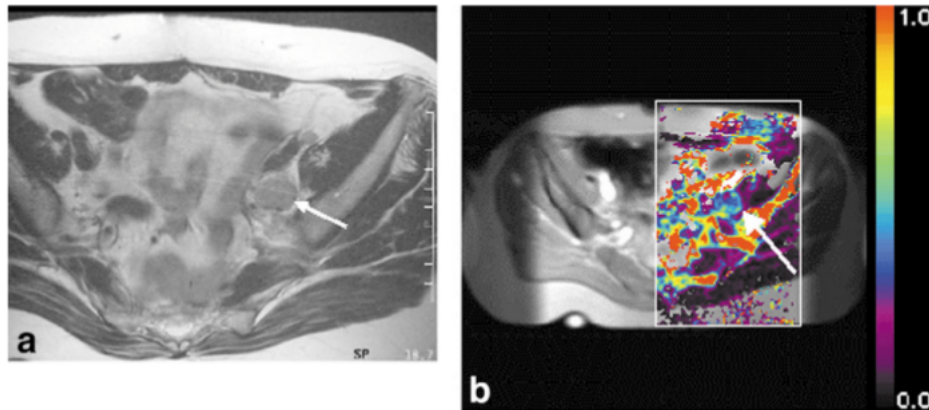


Figura 10 – (a) Imagem axial ponderada por T_2 mostra um linfonodo hipogástrico (seta) em paciente com carcinoma peritoneal maligno, e (b) mapa paramétrico de K^{trans} .

Fonte: PADHANI.⁴¹

2.3.3 Arterial Spin Labeling (ASL)

Este é um método que utiliza as próprias moléculas de água do sangue como traçador, que precisam ser “marcadas” magneticamente.⁴⁵ O objetivo, aqui, é semelhante ao das técnicas anteriores: colher dados que permitam estimar valores de CBF. A quantificação do parâmetro de interesse é possível pela relação existente entre a concentração de moléculas de traçador e o sinal adquirido.

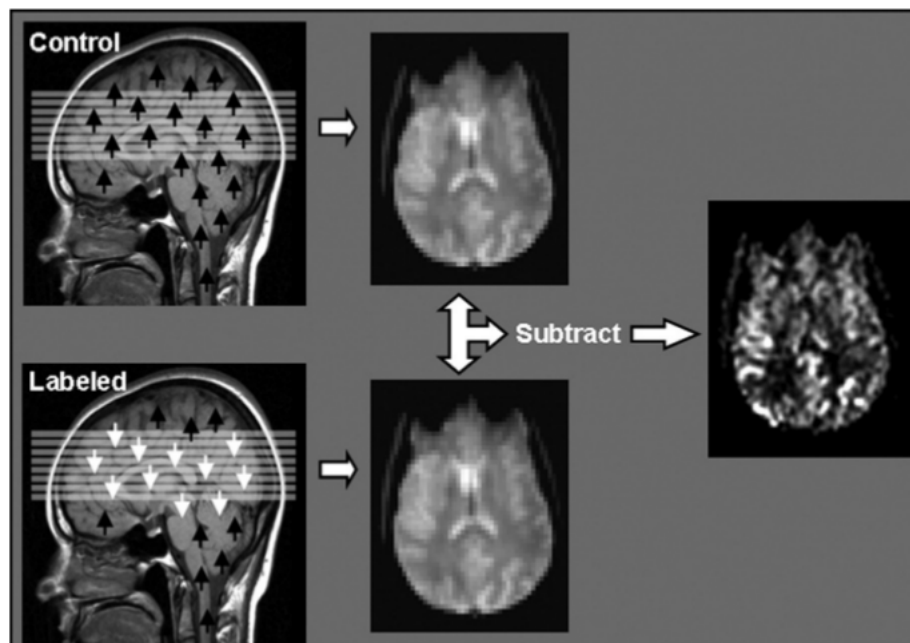


Figura 11 – Procedimento na técnica de ASL.

Fonte: WOLF; DETRE.⁴⁵

A técnica utiliza duas imagens: uma de controle, do tecido estático, e outra com traçador. Esta contém dados de spins estáticos também, então o que se faz é a subtração

entre as duas imagens para que reste na imagem final apenas as informações de spins em perfusão (Fig. 11). Este procedimento pode ser feito com três modalidades de ASL, a pulsátil (PASL), a contínua (CASL) e a pseudocontínua (pCASL).^{46,47} Todas utilizam gradientes de campo e ondas de RF espacialmente bem localizadas para saturar, ou inverter, a magnetização longitudinal das moléculas de água.

Clinicamente, é muito comum usar esta técnica para caracterizar não só doenças cerebrovasculares agudas e crônicas, como gliomas (Fig. 12), mas também doenças neurodegenerativas, como mal de Alzheimer.⁴⁸ Existem aplicações também no monitoramento do envelhecimento do cérebro e seus efeitos na perfusão do órgão.⁴⁹ Para mais informações sobre o ASL, sugere-se a leitura das referências⁵⁰⁻⁵²

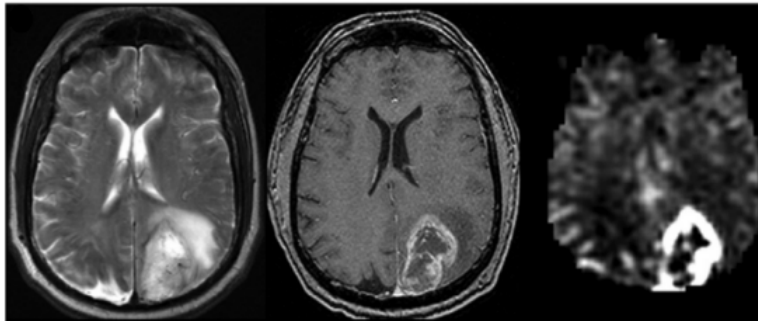


Figura 12 – Exemplo de CASL MRI para avaliação de glioblastoma.
Fonte: DAI *et al*⁵³

2.3.4 Movimento incoerente intravoxel (IVIM)

Há a possibilidade também de se construir mapas paramétricos a partir de uma adaptação do coeficiente D usado nas imagens de DWI (Fig. 13b). Ocorre que nos tecidos biológicos, as restrições impostas por membranas celulares, paredes de vasos e macromoléculas alteram a natureza da difusão, por isso o coeficiente usado neste caso é denominado ADC (Eq. 2.7), de uma difusão aparente.^{9,54} Há que se utilizar pelo menos dois valores diferentes de b para o cálculo do ADC, numa técnica denominada Movimento Incoerente Intravoxel – aqui referido como IVIM, sua sigla em inglês.

$$\frac{S(b)}{S_0} = e^{-bADC} \quad (2.7)$$

A figura 13 mostra como uma região com derrame cerebral afeta o contraste de imagem do órgão escaneado. Esta é uma enfermidade que restringe a difusão, logo o ADC medido é mais baixo; por isso, a região afetada é mais escura na figura 13b. Por este mesmo motivo, a figura 13a mostra a mesma região mais clara: se a difusão é restrita, o valor da exponencial na equação 2.3 é mais alto, ou seja, a atenuação do sinal de RM é menor em relação ao tecido saudável. Os mapas paramétricos são vantajosos em relação

às imagens ponderadas por difusão porque nestas há o risco de confundir tecidos com T_2 muito longo e tecidos de baixa difusão (*shine through*).³⁵

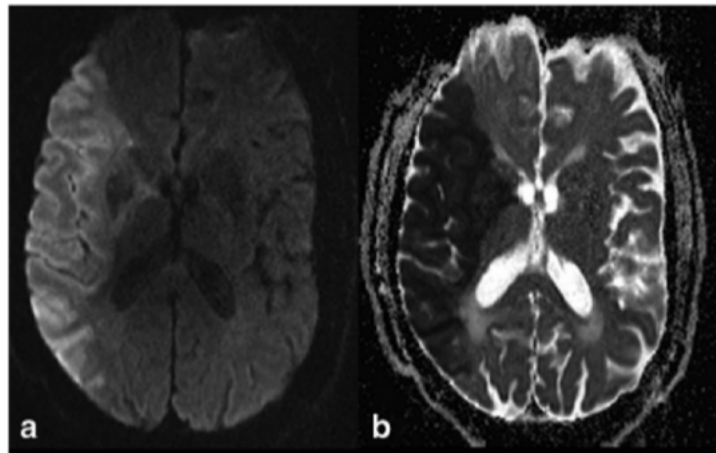


Figura 13 – (a) Imagem ponderada por difusão. (b) Mapa paramétrico ADC.

Fonte: PASCHOAL *et al.*⁵⁵

Em 1988 houve a tentativa de separação das contribuições provenientes de difusão e de perfusão no coeficiente ADC.¹⁰ Três seqüências spin-eco foram utilizadas (Fig. 14).

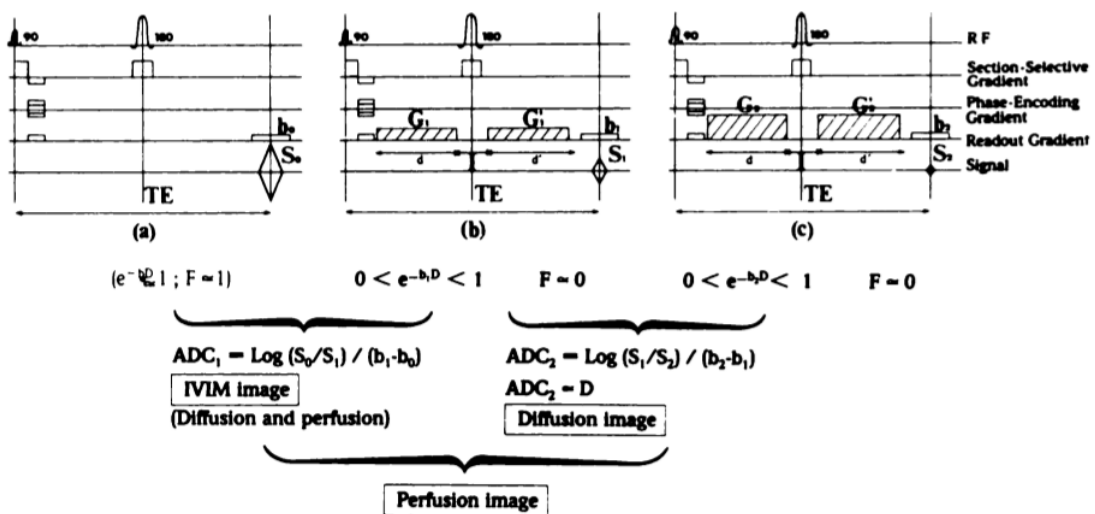


Figura 14 – Sequências spin-eco para aquisição de imagens ponderadas por difusão e perfusão separadamente.

Fonte: BIHAN *et al.*¹⁰

A primeira, totalmente convencional, não apresentava gradientes de difusão, de modo que os efeitos deste fenômeno e da perfusão eram desprezíveis em S_0 . A segunda seqüência continha gradientes de difusão com amplitude G_1 tais que o efeito da microcirculação fosse totalmente eliminado do sinal de eco S_1 . Já a terceira tinha um gradiente com uma amplitude $G_2 > G_1$, de modo que somente efeitos de difusão restassem aparentes tanto em S_1 quanto em S_2 . Com isso, adquiriu-se uma imagem ponderada por difusão apenas; e dos sinais S_0 e S_1 , uma imagem ponderada tanto por difusão quanto por perfusão.

Para que restasse apenas uma imagem de perfusão, bastou que se subtraísse a primeira imagem da segunda.

Com isso, foi introduzido também uma nova abordagem matemática, na qual eram consideradas duas exponenciais para o decaimento do sinal, uma para difusão e a outra para a perfusão (Eq. 2.8). Este modelo, segundo o estudo, estaria mais próximo dos dados experimentais do que o monoexponencial de coeficiente ADC.¹⁰

$$\frac{S(b)}{S_0} = fe^{-bD^*} + (1 - f)e^{-bD} \quad (2.8)$$

No modelo da equação 2.8, D é o coeficiente relativo à difusão pura no espaço extracelular; D^* é o coeficiente de pseudodifusão, que representa a difusão direcionada pela microcirculação sanguínea e depende da velocidade do sangue e da geometria capilar. Estima-se que este coeficiente seja aproximadamente uma ordem de grandeza maior do que D ¹⁷ – D e D^* agem como componentes do coeficiente ADC no modelo monoexponencial; e f é a fração de perfusão, uma fração em volume ocupada por vasos sanguíneos dentro do voxel. Esta característica faz a técnica de IVIM ser capaz de fornecer, simultaneamente, informações acerca da microestrutura de tecidos, com a exponencial de D , e da microcirculação, com a exponencial de D^* e o coeficiente f .⁵⁵ Além disso, o IVIM é uma técnica que não exige o uso de contraste, portanto não oferece risco aos pacientes alérgicos nem àqueles condicionados a ter fibrose nefrogênica sistêmica ou deposição de gadolínio no tecido cerebral.^{56,57}

O procedimento consiste em adquirir imagens com amplitudes crescentes de gradiente de difusão – valores crescentes de b – de modo a conseguir reproduzir a curva de decaimento da intensidade dos voxels para cada valor de b (diferentemente do cálculo do ADC, aqui são utilizados mais do que dois valores de b). A partir daí, é possível utilizar métodos de regressão lineares ou não lineares tomando como base o modelo da equação 2.8 para estimar os valores dos seus coeficientes. Com f , D e D^* em mãos, os mapas paramétricos podem ser construídos (Fig. 15).

Analisando mais de perto o sinal de decaimento, os três parâmetros de IVIM biexponencial têm diferentes efeitos no sinal (Fig. 16). Por um lado, o coeficiente D^* , por ser aproximadamente uma ordem de magnitude maior do que D , tem um efeito observável para valores pequenos de b (Fig. 16a e 16b), pois, a partir de valores intermediários, a exponencial de D^* já se reduz a ponto de ser desprezível. O coeficiente D , por outro lado, proporciona diferenças mais significativas à medida em que b aumenta (Fig. 16c), fazendo com que a porção da curva correspondente à difusão tenha menor valor caso D aumente, e deixando a porção restante pouco divergente. Já a fração de perfusão f , conforme aumenta, diminui a amplitude total do sinal (Fig. 16d), de modo que este efeito se torna mais aparente em valores intermediários de b ; para valores pequenos e altos de b a influência

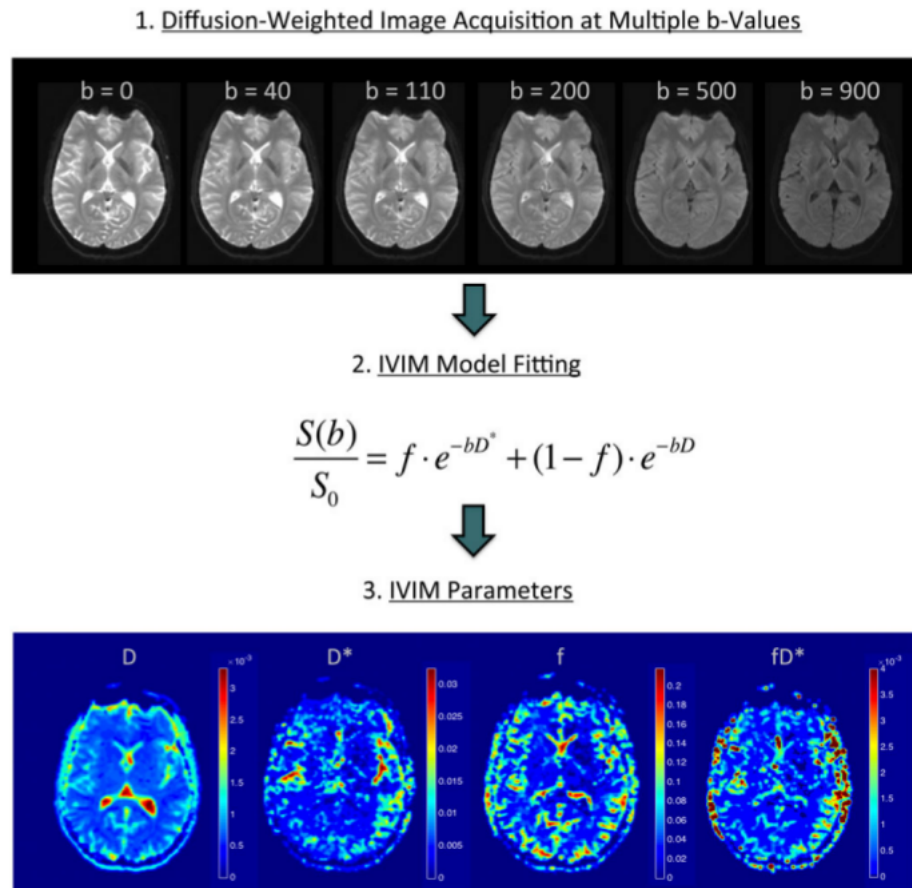


Figura 15 – Sequência de eventos do IVIM desde a reconstrução da imagem até a formação de mapas paramétricos

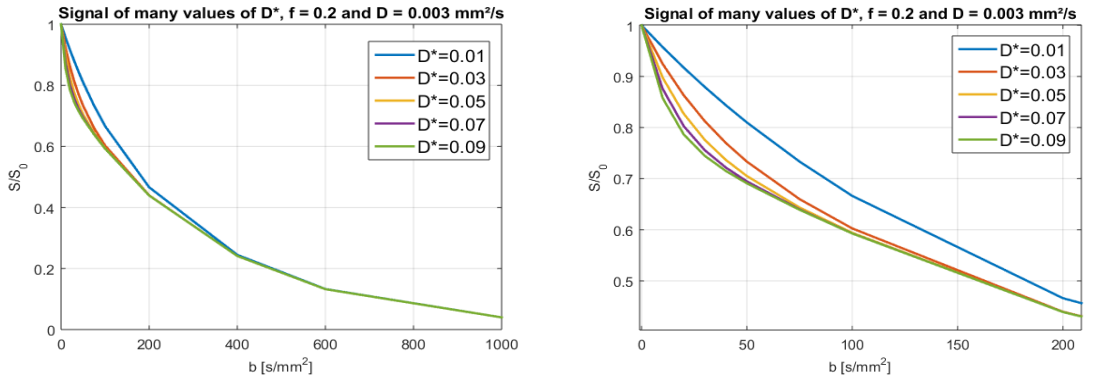
Fonte: FEDERAU.²⁶

de f também se faz presente, mas com menor ponderação. Isto comprova o fato de que D tem maior contribuição para o sinal por ter menor magnitude, pois à medida que f aumenta, a exponencial de D diminui de amplitude, fazendo com que a amplitude total do sinal também diminua mesmo que a exponencial de D^* fique maior.

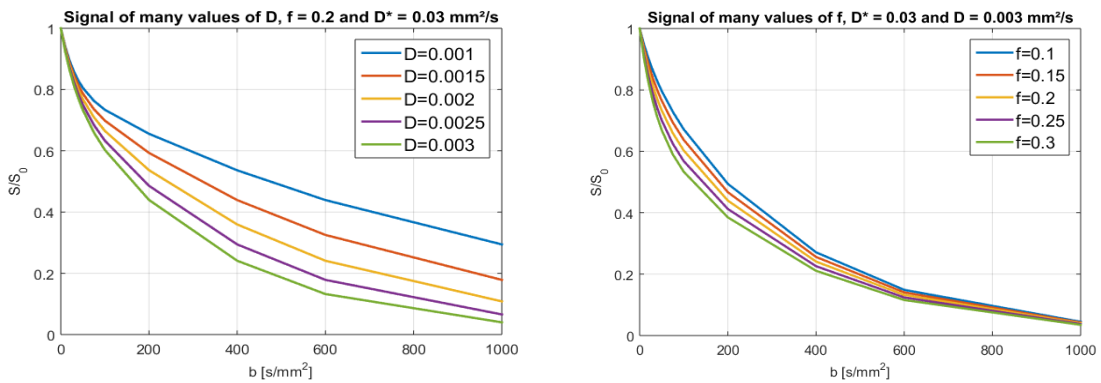
Há que se levar em conta algumas hipóteses para o modelo biexponencial, pois o decaimento depende diretamente da velocidade do sangue e da geometria capilar: o fluxo de sangue contínuo muda muitas vezes de direção a nível de voxel durante o tempo de codificação; os segmentos de capilar percorridos são curtos; a velocidade do fluxo é alta; a troca de água entre sangue e tecido no momento da codificação do sinal é desprezível⁵⁸; e o valor da constante T_2 é a mesma e invariável para ambos os compartimentos.⁵⁹

2.3.4.1 Métodos de fitting

As estimativas dos coeficientes são altamente sensíveis aos métodos de fitting e, até hoje, não há consenso sobre a padronização do uso destes métodos, pois é preciso investigar a influência de vários outros fatores com os quais a regressão deve lidar, como o ruído do sinal e a quantidade de valores de b . Vários estudos neste sentido são feitos para



(a) Sinal de IVIM para vários valores de D^* (b) Detalhe da variação do sinal de IVIM para vários valores de D^*



(c) Sinal de IVIM para vários valores de D (d) Sinal de IVIM para vários valores de f

Figura 16 – Sinais de IVIM para vários parâmetros.
 Fonte: Elaborada pelo autor

que haja, pelo menos, uma hierarquização entre os métodos.⁶⁰⁻⁶² Na seção de métodos, haverá uma descrição sobre as estratégias de fitting utilizadas neste trabalho.

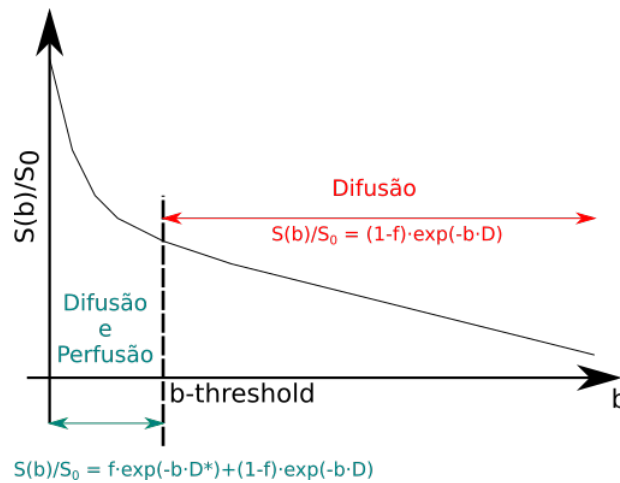


Figura 17 – Segmentação do sinal de IVIM.
 Fonte: Elaborada pelo autor

Na tentativa de facilitar as estimativas dos parâmetros, os métodos de fitting frequentemente utilizados buscam segmentar o decaimento biexponencial por meio da

bipartição da curva em seções correspondentes à difusão e à perfusão com difusão (Fig. 17). Normalmente, o passo seguinte é linearizar a curva de difusão e calcular D e f apenas com o compartimento de difusão do modelo biexponencial e, em seguida, calcular o D^* com o modelo biexponencial completo. A segmentação da curva depende do uso de um valor de fronteira entre estas duas seções, chamado de *threshold*, que é um valor de b determinado por critérios experimentais levando em conta a vascularização do tecido analisado.^{63,64} Na literatura, há divergências, por exemplo, de valores de *threshold* utilizados para diferentes órgãos, além do fato de que as estimativas podem divergir a depender dos valores destes *thresholds*.^{65,66} Experimentalmente, observa-se que o valor de 200 s/mm^2 é considerado adequado para órgãos como cérebro e fígado, pois os parâmetros f e D^* são tais que o compartimento de perfusão pode ser desprezado para valores de b maiores do que isso; em tecidos com alta vascularização, digamos, $f \gg 20\%$ – o que ocorre nos rins, por exemplo –, os *thresholds* devem ser mais altos.^{64,67–69}

Além dos métodos de segmentação, pode-se utilizar métodos diretos não lineares que estimam os parâmetros do modelo dado. Os mais utilizados são Levenberg-Marquadt (LEV), Região Refletiva de Confiança (TRR) e Nelder Mead Simplex (NMS); todos apresentam boa reprodutibilidade e, a depender dos parâmetros de início e de parada, proporcionam alta acurácia e precisão às estimativas⁶¹; podem, porém, sofrer de instabilidade causada pelo ruído do sinal, principalmente nas estimativas de D^* .⁷⁰ É possível encontrar também aplicações com o Efeito Misto Não Linear (NLME), que leva em conta variações intra e intersujeitos, de modo a englobar tanto efeitos fixos quanto efeitos randômicos; tem potencial, inclusive, de melhorar o valor de SNR das imagens paramétricas.⁷¹

Depois do método segmentado e da regressão não linear, métodos probabilísticos como o Bayesiano são os mais comuns.⁷⁰ Este método consiste em calcular a probabilidade de encontrar determinado valor de parâmetro de IVIM dado que se conhece o sinal de decaimento. Uma vantagem deste método em relação aos outros é o fato de não exigir chute inicial de parâmetros, basta que se escolha o modelo de distribuição probabilística para cada coeficiente que se quer calcular, o que confere boa robustez ao método. Há evidências, inclusive, de que para órgãos abdominais superiores, este é o método mais indicado.⁶¹ Porém, sua complexidade computacional é mais alta.^{72–76}

Também há as regressões não negativas (NNLS), que não necessitam de modelos com número definido de exponenciais para qualquer estimativa. Eles usufruem de fatoração de matrizes e de parâmetros de regularização para fornecer um espectro de coeficientes de difusão cuja soma de exponenciais representa o decaimento do sinal de RM (Fig. 18). As amplitudes do espectro indicam a influência que cada coeficiente de difusão tem no tecido analisado; as condições fisiológicas do tecido definirão, neste caso, a quantidade de exponenciais que regem o decaimento do sinal.^{55,70}

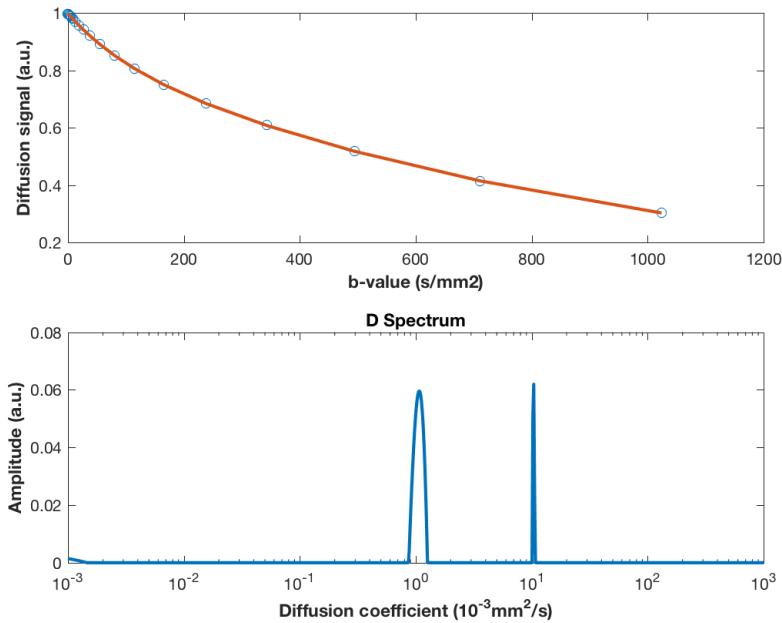


Figura 18 – Exemplo de espectro de D feito com NNLS para um modelo biexponencial com 20 valores de b .

Fonte: PASCHOAL *et al.*⁵⁵

2.3.4.2 Outros modelos de IVIM

A acurácia e precisão das estimativas também passa pelo modelo utilizado, que pode ser descrito com uma, duas ou três exponenciais. Os dois primeiros foram apresentados aqui anteriormente com as equações 2.7 e 2.8. Já para o último (Eq. 2.9), são estabelecidos três compartimentos: um de difusão lenta (D_{slow}), um de difusão rápida (D_{fast}) e outro de difusão muito rápida (D_{Vfast}). De modo análogo ao modelo biexponencial, a rapidez da componente de difusão denota o quão pequeno é o valor de b para que seu efeito desapareça do decaimento do sinal de RM – no modelo biexponencial, $f e^{-bD^*}$ seria considerada uma componente rápida, e $(1 - f)e^{-bD}$ uma componente lenta.

A separação do compartimento de perfusão em duas outras componentes é justificada pela variabilidade das estimativas encontradas, principalmente as de D^* . Acredita-se que tal variabilidade se deva a aspectos fisiológicos e estruturais dos tecidos, de modo que apenas dois compartimentos não seriam suficientes para descrevê-los.^{32,77-79} Assim como no modelo biexponencial, é possível utilizar segmentação do modelo uma vez que a componente muito rápida também atinge valores irrisórios a partir de certos valores de b . Para o fígado, por exemplo, estima-se que este valor seja 15 s/mm^2 .⁷⁷ Este é um órgão para o qual o modelo triexponencial pode ser útil devido a sua grande variedade de vasos.⁷⁸

$$\frac{S(b)}{S_0} = f_{slow} e^{-bD_{slow}} + f_{fast} e^{-bD_{fast}} + f_{Vfast} e^{-bD_{Vfast}} \quad (2.9)$$

O modelo monoexponencial apresentado anteriormente assume uma distribuição Gaussiana para os deslocamentos de difusão.⁵⁸ Esta hipótese pode ser problemática, pois as moléculas sob efeitos de estruturas biológicas têm seus movimentos limitados, o que faz a curva de distribuição de deslocamentos ficar mais estreita; logo, a difusão passa a ser não Gaussiana, a representação do sinal de RM na escala logarítmica deixa de ser uma linha reta e o modelo monoexponencial de difusão passa a ser impreciso.¹⁷ Deste modo, as imprecisões podem surgir, principalmente, por meio das superestimações de f e D^* . Além do modelo multiexponencial para lidar com esta questão, o modelo de Curtose (Eq. 2.10) foi desenvolvido e é bastante popular neste caso. O fator K do modelo descreve o grau de desvio entre o sinal adquirido e o decaimento monoexponencial; e ADC_0 é o ADC que seria calculado caso b estivesse próximo de 0.^{58,66,80,81} Mesmo este modelo tem imprecisões quando o valor de b ou o valor de K são muito altos.⁵⁸ A figura 19 mostra exemplos de mapas paramétricos obtidos com o modelo de Curtose.

$$\frac{S(b)}{S_0} = fe^{-bD^*} + (1-f)e^{-bADC_0+(bADC_0)2K/6} \quad (2.10)$$

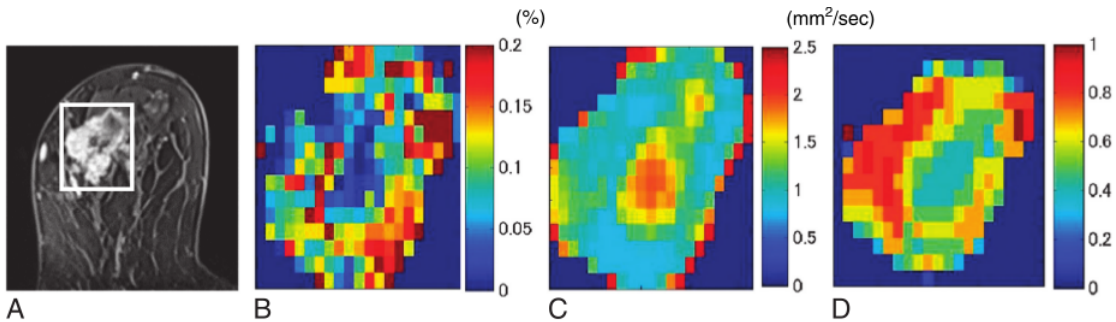


Figura 19 – (A) Imagem DCE de carcinoma ductal de mama apontado no quadrado branco; (B) mapa paramétrico de f do tumor; (C) mapa paramétrico de ADC_0 do tumor; e (D) mapa paramétrico de K do tumor.

Fonte: IIMA *et al.*⁸⁰

Há também modelos que descrevem a difusão com a função *sinc*, como demonstrado na equação 2.11, onde D_b é a difusão de água no sangue e $c = \sqrt{b\Delta}$ é mais um fator ligado à sequência de pulsos; pode-se definir também $D^* = v^2c^2/(6b)$. Esta abordagem considera uma velocidade e direção de fluxo relativamente constantes e baixa, ou um segmento de vaso capilar longo, de modo que a direção do fluxo não se altere consideravelmente dentro do voxel; esta situação pode ocorrer quando o tempo de codificação se torna pequeno em aplicações clínicas. Porém, ainda não foi comprovado clinicamente o uso do modelo *sinc*.^{17,58}

$$\frac{S(b, c)}{S_0} = fe^{-bD_b} \text{sinc}(cv) + (1-f)e^{-bD} \quad (2.11)$$

Os modelos supracitados são apenas alguns exemplos promissores na pesquisa e no desenvolvimento da técnica IVIM. A utilização de modelos apropriados ainda é um assunto de grande discussão e há investigações, inclusive, que reúnem modelos diferentes e realizam otimizações entre eles na tentativa de protocolá-los de acordo com o tecido, sequência de b e valores de SNR alcançados nas imagens.⁸² Boas estimativas de f e de D^* podem ser feitas com estas otimizações.

2.3.4.3 Valores de b

Outra questão muito explorada sobre o IVIM é a sequência de valores de b utilizadas. Há evidências de que a forma das sequências pode alterar consideravelmente as estimativas de f , D e D^* . Caso poucos valores sejam utilizados, perde-se informação acerca dos tecidos e a curva de decaimento fica mais suscetível ao ruído, o que piora a acurácia e a precisão das estimativas. Por outro lado, muitos valores de b prolongam o exame a ponto de gerar desconforto ao paciente, o que aumenta as chances de haver artefatos nas imagens por conta do movimento durante o exame. Algumas aplicações apresentam 10 valores como suficientes para boas estimativas⁸³; outras mostram 16 valores como valor ótimo.⁸⁴ Porém, é possível encontrar trabalhos com mais de 60 valores, que verificaram a possibilidade de haver mais de dois compartimentos de difusão em órgãos abdominais.⁷⁹ Grandes quantidades de valores são mais utilizados quando os tecidos e suas doenças ainda não têm um intervalo de coeficientes de IVIM característico e nenhum fator de confusão na imagem é conhecido.⁸⁵ Alega-se também que uma distribuição satisfatória deveria ter mais valores entre 0 e 50 s/mm^2 do que valores acima de 200 s/mm^2 ,^{83,86} pois o coeficiente D^* , mais influente para valores pequenos de b , é reconhecidamente mais difícil de se calcular.¹⁷ Há evidências de que a variabilidade das estimativas dos três parâmetros, isto é, o desvio padrão das estimativas, serão menores quanto mais valores pequenos ($< 100 \text{ s/mm}^2$) houver.⁸⁷

As pesquisas se desenvolvem no sentido de otimizar as sequências para aumentar a acurácia e a precisão das estimativas. Um dos objetivos é a redução da quantidade de valores utilizados sem que haja perda significativa de informação do sinal^{88,89}; atualmente, há esforços para produzir otimizações de sequências com aprendizado de máquina.⁹⁰ Esta otimização se mostra, no entanto, muito difícil de se protocolar, pois limitações de hardware restringem os valores possíveis para amplitudes de gradiente. Além disso, os diversos tecidos e enfermidades proporcionam intensidades de sinal que decaem de forma diferente dependendo da amplitude de gradiente de difusão, o que causa variações quanto aos valores de b utilizados: é comum que se utilize, no fígado e nos rins, valores entre 0 e 800 s/mm^2 ^{269,91}; já no cérebro, os valores podem ultrapassar 1000 s/mm^2 .^{92,93} Outro empecilho a se pensar é a distribuição dos valores, como apontado anteriormente, pois, idealmente, tanto o sinal de difusão quanto o de perfusão devem estar contemplados no sinal adquirido. Isto quer dizer que valores altos e baixos de b devem estar distribuídos de forma satisfatória a fim de se adquirir dados suficientes de ambos os fenômenos.

2.3.4.4 Ruído no sinal de IVIM

O ruído Gaussiano branco é frequentemente utilizado durante análise de sinais de IVIM e acaba sendo satisfatório em muitos casos.^{71,94} Porém, quando os valores de b se tornam muito altos, por exemplo, no exame de tecidos cerebrais, o valor de SNR tende a diminuir e os tecidos nas imagens de magnitude são influenciados por ruído Riciano. Este não permite que o sinal chegue a zero para valores altos de b ; em vez disso, ele oscila em um patamar de baixa amplitude chamado *noise floor*, que provoca uma leve curvatura no logaritmo da relação $S(b)/S_0$.^{17,58} Além disso, os efeitos deste ruído serão vistos também nos valores pequenos de b ,⁸⁰ pois provocarão estimativas erradas como valores negativos de f . Mais ainda, com maior complexidade de hardware dedicado à aquisição do sinal e aquisições sofisticadas como a modalidade paralela, a tendência é que o ruído se distancie ainda mais do modelo Gaussiano.

Para evitar esta dificuldade, pode-se evitar a utilização de valores de b que estejam acima de 2000 s/mm^2 . Caso não seja possível, o modelo de Curtose pode ser modificado com a soma de um fator experimental chamado Fator de Correção de Ruído – NCF, sua sigla em inglês. Este fator consegue corrigir o modelo de modo que ele siga os dados experimentais mesmo atingindo o *noise floor* (Fig. 20B superior).^{17,58}

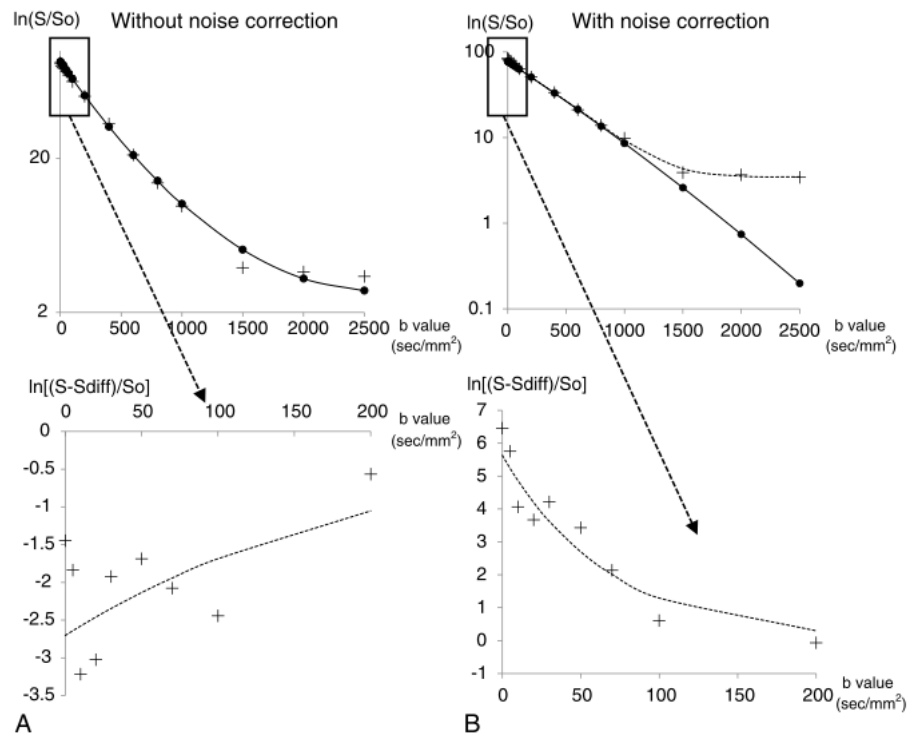


Figura 20 – (A) Sem a correção feita por NCF, (B) com correção de NCF .

Fonte: IIMA *et al.*⁸⁰

Além disso, se por um lado poucos valores de b deixam o exame mais rápido, por outro deixam o sinal mais suscetível ao ruído eletrônico, o que provoca erros sistemáticos nas estimativas. Uma possibilidade de solução é a aplicação de filtros nas imagens adquiridas

antes que se faça a estimativa de parâmetros, com o intuito de aumentar o SNR.^{71,94-96} Também há estudos que constataam a melhoria do valor de SNR dos sinais de IVIM caso sejam usados métodos de aquisição de múltiplas fatias simultaneamente com seqüências rápidas de aquisição, como a EPI (SMS-DWI).⁹⁷ Mesmo assim, os requisitos de ruído para estudo com IVIM são altos e também variam conforme o tecido analisado, pois a vascularização do tecido rege a intensidade do sinal adquirido, o que interfere diretamente no SNR.⁹⁸ Para tecidos de baixa perfusão, há publicações que recomendam um SNR de, pelo menos, 40 para que haja confiabilidade nas estimativas.⁶³ Já para tecidos de alta perfusão, é possível fazer boas estimativas com imagens de SNR igual a 8.⁸³ Outra estratégia de aumento de SNR é o uso de regiões de interesse nas imagens (ver seção 2.3.5).

2.3.4.5 Aplicações clínicas

As neuroimagens são muito exploradas com a técnica de IVIM.⁹⁹ O cérebro, particularmente, é de difícil análise sob a técnica IVIM pelo fato de a vascularização neste órgão ser muito baixa em relação a outros órgãos; no cérebro, o f varia em torno de 5 % para um tecido normal¹⁰⁰; isto faz com que a SNR tenda a ser baixa. Com isso, o sinal de perfusão é mais difícil de se detectar e os valores pequenos de b devem estar presentes em boa quantidade e distribuição. Por outro lado, há enfermidades, como os gliomas de alto grau, que propiciam o desenvolvimento de vasos sanguíneos, sendo tumores hipervascularizados; assim, as alterações em f serão ainda mais evidentes e de fácil interpretação²²; há evidências de que estas enfermidades possam fazer com que f aumente a mais de 40 %.¹⁰¹ A figura 21 mostra como o tumor de alto grau se destaca no mapa de f em relação ao restante do tecido; o mesmo efeito é visto no mapa DSC-CBV. É importante destacar também que a análise quantitativa de gliomas pode ser útil para definição de estratégias cirúrgicas e do período pós-operatório.¹⁰¹

Os casos de AVC (Fig. 22) são aplicações para as quais a técnica IVIM é muito útil. É possível observar, por meio dos mapas paramétricos (Fig. 22c a22g), regiões totalmente comprometidas pela enfermidade e aquelas que sofrem com os seus efeitos, mas que podem ser recuperadas caso sejam tratadas. Normalmente, estas últimas regiões não aparecem nas imagens ponderadas por difusão (Fig. 22a), um efeito chamado de *mismatch*. Algumas publicações indicam que o parâmetro f diminui consideravelmente nas áreas tomadas pelo coágulo.^{102,103} Inclusive, cuidado adicional deve ser tomado ao analisar os mapas de D^* nestes casos, pois grandes reduções de f indicariam “compartimentos vazios” de perfusão^{17,104}; por causa disto, o valor de D^* é, por vezes, desprezado.

Muitos trabalhos se dedicam à diferenciação dos componentes que constituem o cérebro, como matéria cinza, branca e o fluido cerebrospinal (CSF).^{93,105,106} Este último constituinte é, por vezes, suprimido do sinal pelo fato de seu fluxo ser confundido com o fluxo sanguíneo no córtex.¹⁷ Também há evidências do efeito de alterações da microcirculação

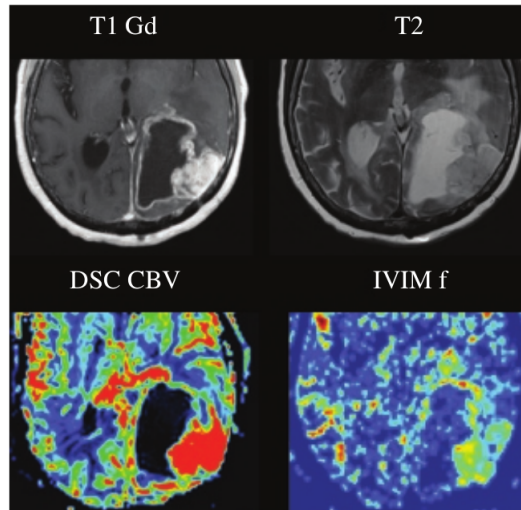


Figura 21 – Gliomastoma da região parieto-occipital esquerda mostrado por imagens ponderadas por T_1 com contraste de Gd, T_2 , DSC-CBV e mapa paramétrico de f .

Fonte: BIHAN *et al.*¹⁰⁰

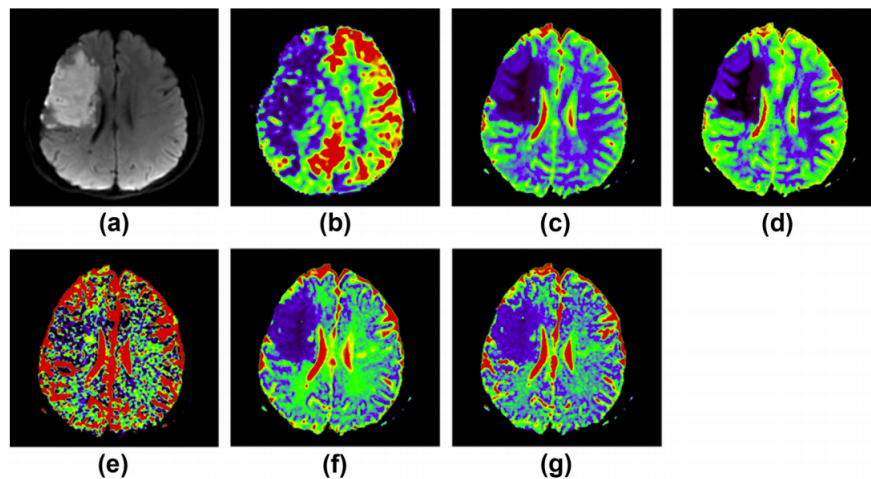


Figura 22 – (a) DWI de um paciente com AVC; (b) Imagem de CBF feito com ASL; (c) mapa paramétrico de ADC; (d), (e) e (f) são mapas paramétricos de D , D^* e f respectivamente; (g) mapa paramétrico de fD^* .

Fonte: YAO *et al.*¹⁰²

cerebral nos parâmetros de IVIM, segundo as quais a dilatação dos vasos por hipercapnia (aumento de gás carbônico no sangue), por exemplo, aumenta valores relativos à perfusão, enquanto o oposto ocorre quando há vasoconstrição por hiperoxigenação¹⁰⁷; enfermidades como doenças de pequenos vasos intracranianos, precursoras de sérios problemas cognitivos, podem ser detectadas com parâmetros de IVIM.¹⁰⁸ Além disso, o cálculo de f , D e D^* pode auxiliar a diferenciação entre tumores benignos e malignos.^{89,109}

No fígado, outro órgão examinado amiúde, o IVIM pode auxiliar no controle e diagnóstico de doenças graves, pois este é um órgão muito vascularizado, cujas doenças propiciam o desenvolvimento de fibroblastos, que produzem colágeno envolta dos sinusoides,

um tipo de capilar hepático. Este efeito pode comprometer a troca de substâncias entre vasos e hepatócitos, prejudicando o processo de difusão e de perfusão.¹¹⁰

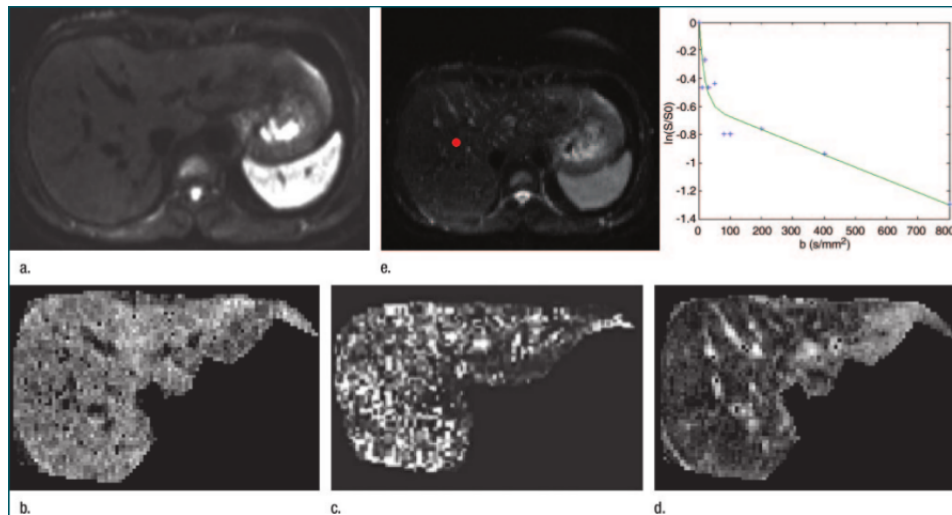


Figura 23 – Imagem de fígado proveniente de (a) DWI e $b = 50s/mm^2$. Mapas paramétricos de (b) D , (c) D^* e (d) f . (e) imagem original com o decaimento do voxel marcado em vermelho.

Fonte: LUCIANI *et al.*¹⁸

Por exemplo, o nível de fibrose hepática é determinante para o desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares, a sexta forma de câncer mais comum e terceira causa mais frequente de morte relacionada a câncer.¹¹¹ E este nível pode ser caracterizado segundo análise por biópsia, um método invasivo e pouco aceito por pacientes.^{112–114} Além disso, sabe-se que problemas como cirrose dificultam a circulação nos vasos do tecido afetado, justamente pelo acúmulo de colágeno. Por causa disso, os testes feitos com a abordagem monoexponencial expõem um coeficiente ADC reduzido em relação ao tecido saudável.^{18,115–117} Contudo, para que se tenha uma visão mais detalhada e precisa do que ocorre no fígado, o modelo biexponencial de IVIM é utilizado^{10,16,118} (Fig. 23). Alguns trabalhos de meta-análise demonstraram que os coeficientes relacionados à perfusão, D^* e f , sofrem mais com os efeitos de fibrose hepática do que o coeficiente de difusão pura D , o que denota alterações hemodinâmicas significativas¹¹⁹ (Fig. 24).

Um problema frequentemente encontrado nas aplicações com fígado refere-se ao movimento devido à pulsação cardíaca e à respiração, que pode causar a aparição de artefatos na imagem, prejudicando o cálculo de parâmetros; uma possível solução é o *trigger* cardíaco ou respiratório feito durante o exame,^{18,120} no qual se utiliza o sinal de eletrocardiograma para definir o tempo ao eco. Além disso, pelo fato de o fígado ser um órgão bem vascularizado, os vasos de diferentes tamanhos fornecem alterações consideráveis de sinal.¹²¹ Ainda não se recomenda o uso da técnica IVIM como única alternativa na classificação de doenças hepáticas, pois sua taxa de detecção é menor do que outros métodos de perfusão e há superposição de valores de ADC para tumores benignos e malignos.¹²²

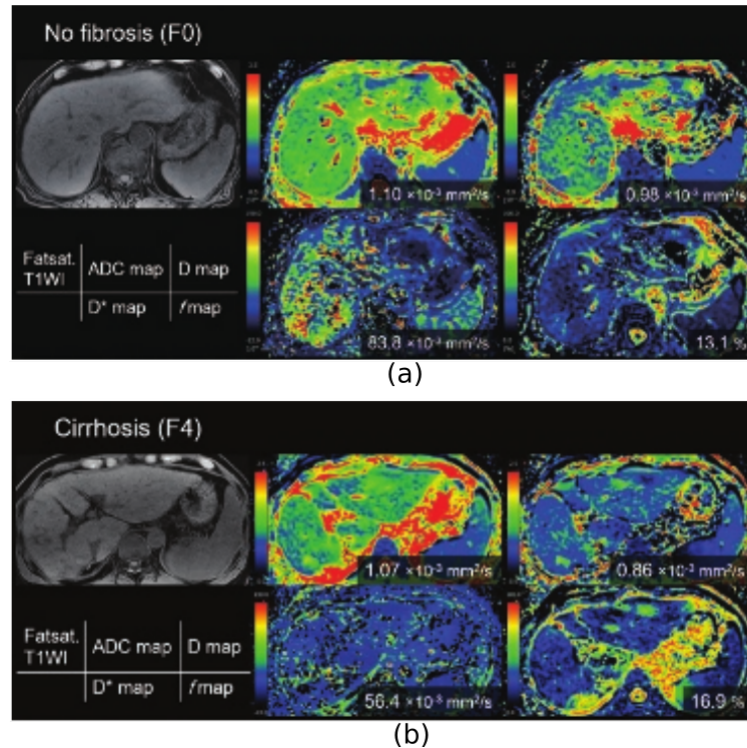


Figura 24 – (a) Imagem de fígado saudável; (b) Imagem de fígado cirrótico. F0 e F4 são os valores de níveis de fibrose hepática segundo o sistema METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis), segundo o qual F0 é considerado saudável e F4 é considerado cirrótico.

Fonte: BIHAN *et al.*¹¹⁰

Os rins também fornecem um campo de pesquisa bastante amplo para a aplicação do IVIM.⁹¹ A figura 25 mostra um exemplo dos mapas e do decaimento de sinal obtidos com análises em rim saudável de paciente voluntário. Reconhecidamente, este é um órgão ainda mais vascularizado, para o qual f pode facilmente alcançar 30 %. Conseqüentemente, doenças crônicas e agudas, pielonefrite, isquemia e reperfusão podem alterar, no caso do modelo monoexponencial, o coeficiente ADC no sentido de diminuí-lo.¹²³ Desta forma, f e D^* também devem diminuir. Os cálculos destes coeficientes são feitos, preferencialmente com métodos segmentados e threshold de 200 s/mm^2 para que a variabilidade dos coeficientes estimados não seja tão grande.^{61,65,124} Mesmo, assim, esta variabilidade ainda pode ocorrer, pois há a suspeita de que haja uma componente de difusão muito rápida para o órgão.^{32,79}

Entretanto, há grandes dificuldades no que se refere ao IVIM aplicado ao tecido renal, principalmente pelo fato de os rins serem muito afetados espacialmente pela respiração; além disso, o processo de difusão é altamente anisotrópico na medula renal, o que faz com que variações na direção do gradiente forneçam coeficientes bem diferentes¹²⁵; por este motivo, o modelo de tensor de difusão muitas vezes é feito em conjunto com o IVIM a fim de avaliar a reprodutibilidade dos parâmetros.⁶⁷

Mais ainda, as aplicações não se resumem ao cérebro, ao fígado e aos rins; pode-se

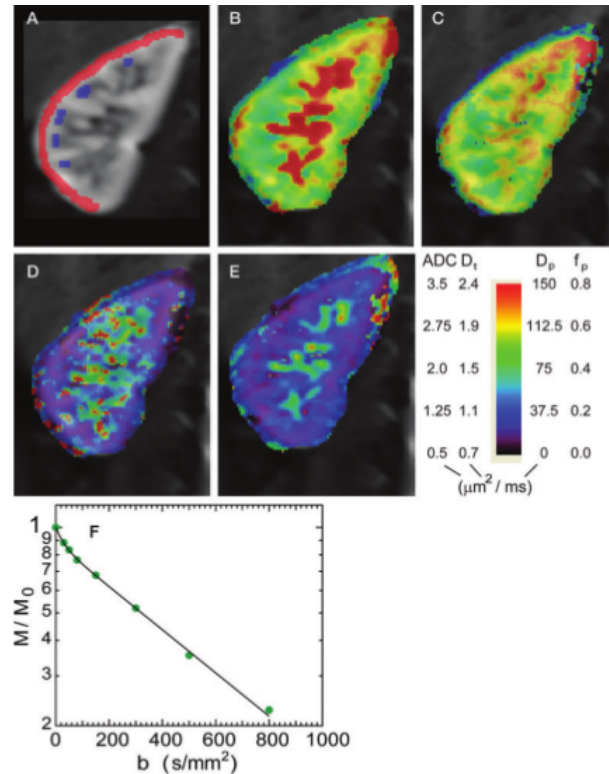


Figura 25 – (A) Imagem obtida sem gradiente de difusão com regiões de interesse postas sobre a medula (em azul) e o córtex renal saudáveis (em vermelho); (B) mapa ADC; (C) Mapa de D ; (D) mapa de D^* ; (E) mapa de f ; (F) decaimento obtido na região de interesse da medula.

Fonte: SIGMUND *et al.*⁶⁷

encontrar também testes feitos em mama,^{94,124} próstata,¹⁶ ossos,¹²⁶ e, inclusive, para casos de câncer cervical.¹²⁷ Os diversos tecidos e as sequências de b são objeto de estudos para que se estabeleça protocolos eficientes de exame e para que se analise a repetibilidade dos dados estimados frente às condições inerentes ao exame, como amplitude de ruído.

2.3.4.6 Relação com parâmetros funcionais de perfusão

Alguns testes indicam que parâmetros de IVIM associados à perfusão (f e D^*) dependem do ciclo cardíaco e se correlacionam com a velocidade do sangue nos vasos.⁶⁸ Diante disto, e considerando as hipóteses do modelo biexponencial, existe a tentativa de associar os parâmetros de IVIM cerebral aos parâmetros calculados nas modalidades de imagens ponderadas por perfusão DSC, DCE e ASL (Eq. 2.12 a 2.14).^{55,58,128,129}

$$f = \frac{CBV}{f_w} \quad (2.12)$$

$$MTT = \frac{Ll}{6D^*} \quad (2.13)$$

$$CBF = \frac{6f_w}{Ll} fD^* \quad (2.14)$$

Nas equações 2.12, 2.13 e 2.14, f_w é a fração de água detectável no sinal de RM, L é o comprimento total do capilar e l é o comprimento médio do segmento de capilar. O parâmetro CBF calculado por ASL pode ter boa correlação com fD^* para problemas como AVC¹⁰² ou regiões como o córtex renal.¹³⁰ Apesar disso, ainda há controvérsias em relação aos valores de MTT e $D^{*106,128}$; e muitos resultados que comparam dados de IVIM com os de DCE e ASL são inconclusivos,²⁶ principalmente no que se refere o tecido cerebral. Isto quer dizer que certos esforços ainda devem ser feitos para que se estabeleça relações confiáveis entre IVIM e a rede capilar, a velocidade e o fluxo de sangue. Fatores como viscosidade do sangue e condições de fluxo podem ter grande influência sobre estas relações.¹⁰⁰

2.3.5 O uso de regiões de interesse (ROIs)

Caso estimativas com alta precisão e acurácia sejam desejadas, os requisitos de ruído para a técnica IVIM serão exigentes, principalmente para tecidos pouco vascularizados, para os quais o sinal de perfusão teria menor intensidade. Sendo assim, é comum o emprego de ROIs nas imagens, regiões que delimitam o cálculo dos parâmetros de IVIM a áreas padronizadas (quadrada, circular etc.), ou definidas manualmente pelo médico radiologista.¹³¹ Em seguida, é tirada a média do sinal dentro da região e o resultado é usado no cálculo de coeficientes pertinentes. É justamente o processo de cálculo da média do sinal que proporciona melhor SNR.¹²²

Contudo, há que se considerar certos empecilhos ao uso de ROIs. Primeiro, deve-se atentar para a heterogeneidade das regiões analisadas, pois nas imagens de estruturas biológicas há grande variedade de tecidos e a transição entre estes tecidos e seus tumores nem sempre é tão clara. Portanto, o posicionamento e o tamanho destas regiões deve ser analisada cuidadosamente a fim de preservar a acurácia e a precisão dos resultados.

Na prática, observa-se estudos para caracterizar a influência de métodos de construção e posicionamento de ROIs nos cálculos de ADC, com o intuito de verificar a reprodutibilidade e a correlação entre os resultados fornecidos por análises qualitativas^{132–135}; alguns procuram analisar também a acurácia destes métodos na diferenciação de tumores benignos e malignos.^{135,136}

As técnicas de construção de ROIs podem se dar pela distribuição de ROIs em subregiões do volume do tumor; ou por uma ROI posta à mão no contorno do tumor em uma das imagens adquiridas, normalmente a que fornece melhor contraste entre tumor e tecido saudável. Houve aplicações destes métodos, por exemplo, para cálculo de parâmetros de IVIM e ADC na avaliação do grau histológico de carcinoma hepatocelular,¹³⁷ onde D^* e f não foram usados para avaliar o grau do carcinoma pois não houve diferença no

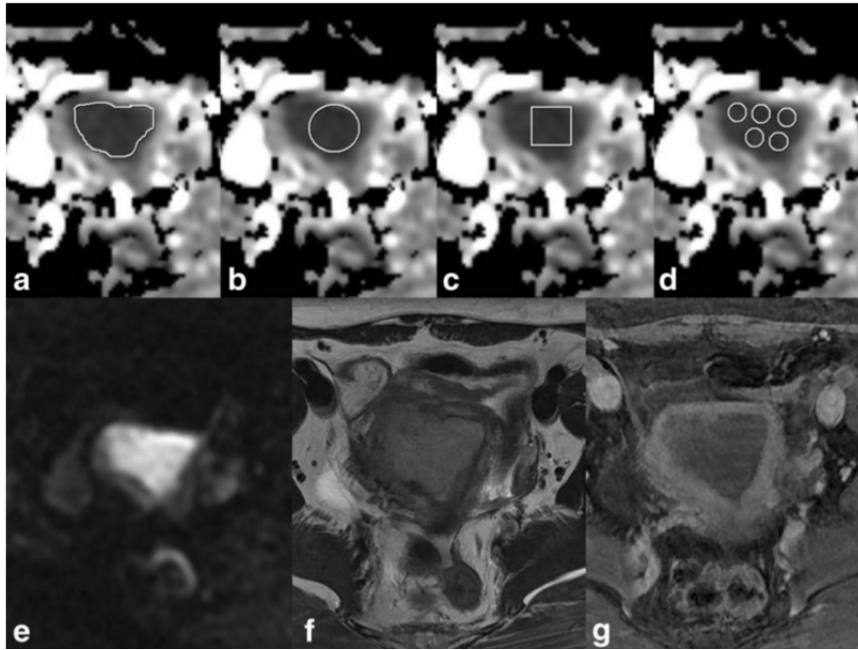


Figura 26 – Medida de ADC de carcinoma endometrial feita com 4 protocolos diferentes de ROIs. (a) ROI feita à mão livre; (b) ROI circular; (c) ROI quadrada; (d) ROIs pequenas circulares; (e) tumor superintenso na imagem axial de DWI; (f) imagem ponderada por T_2 ; (g) imagem de DCE ponderada por T_1 .

Fonte: INOUE *et al.*¹³¹

cálculo destes parâmetros entre os métodos. Isto pode ser explicado pela grande variação da perfusão causada pelo tumor.

3 DESENVOLVIMENTO

Todas as simulações e análises estatísticas foram feitas com auxílio de códigos Matlab (Mathworks, Natick, MA, R2015b) que estão disponíveis no seguinte endereço: <https://github.com/Bren0Coelho/IVIM-matlab-code.git>. O modelo da equação 2.8 foi escolhido para desenvolver o trabalho por ser um dos mais utilizados em pesquisas clínicas ultimamente; não há muitas evidências que, de fato, haja necessidade de um terceiro compartimento para descrever satisfatoriamente o decaimento do sinal de muitos órgãos e enfermidades; além do mais, o modelo *sinc* não será utilizado porque a hipótese, aqui, é a de que o fluxo sanguíneo tem sua direção alterada pela mudança de orientação do vaso várias vezes durante o tempo de aquisição⁵⁸; e o modelo Curtose não será necessário, pois não se pretende analisar efeitos de difusão não Gaussiana.

Os códigos em Matlab foram escritos para simular os sinais de um único voxel e, posteriormente, de um reticulado de voxels, aproximando-se de uma aplicação prática de MRI, em que se pode analisar tecidos diferentes com a presença de ruído. Os valores de entrada são definidos no arquivo `main.m`, onde há a definição dos parâmetros de sinal biexponencial, valores de SNR, quantidade de voxels do reticulado, tamanho da ROI para análise de reticulado, valores de chute inicial, método a ser utilizado na simulação de voxels e uma variável de nome `simula`, que pode assumir o valor `'voxel'`, para a simulação de sinal de um único voxel, ou `'reticulado'`, para a simulação do reticulado de voxels. A figura 27 mostra o fluxograma do programa principal `main.m`.

Também há uma seção que explica o desenvolvimento de uma interface capaz de ler imagens de RM em formato `.PAR/.REC`, mostrá-los como imagens de modo que se possa fazer análises de parâmetros de IVIM mediante o desenho de ROIs.

3.1 Simulação de voxel

O intuito das simulações de voxel foi analisar os desempenhos de cada método de *fitting* nas estimativas de f , D e D^* em sinais sob influência de diversos valores de SNR e várias sequências de valores de b ; estes métodos estão especificados nas seções seguintes.

Já que o modelo do sinal em questão é biexponencial, faz sentido que os métodos não lineares diretos estejam presentes na simulação.^{70,94} A utilização de pelo menos dois destes métodos (TRR e LEV) é feita porque a literatura relata resultados diferentes, e às vezes instáveis, a depender do método considerado, dos chutes iniciais, do tipo de restrição às estimativas e de critérios de convergência.^{70,74,138} A escolha dos métodos lineares segmentados (LLS e LLSR) se justifica pelo fato de serem muito utilizados e bem avaliados pela robustez e eficácia¹³⁹; a literatura informa inclusive que sejam melhores

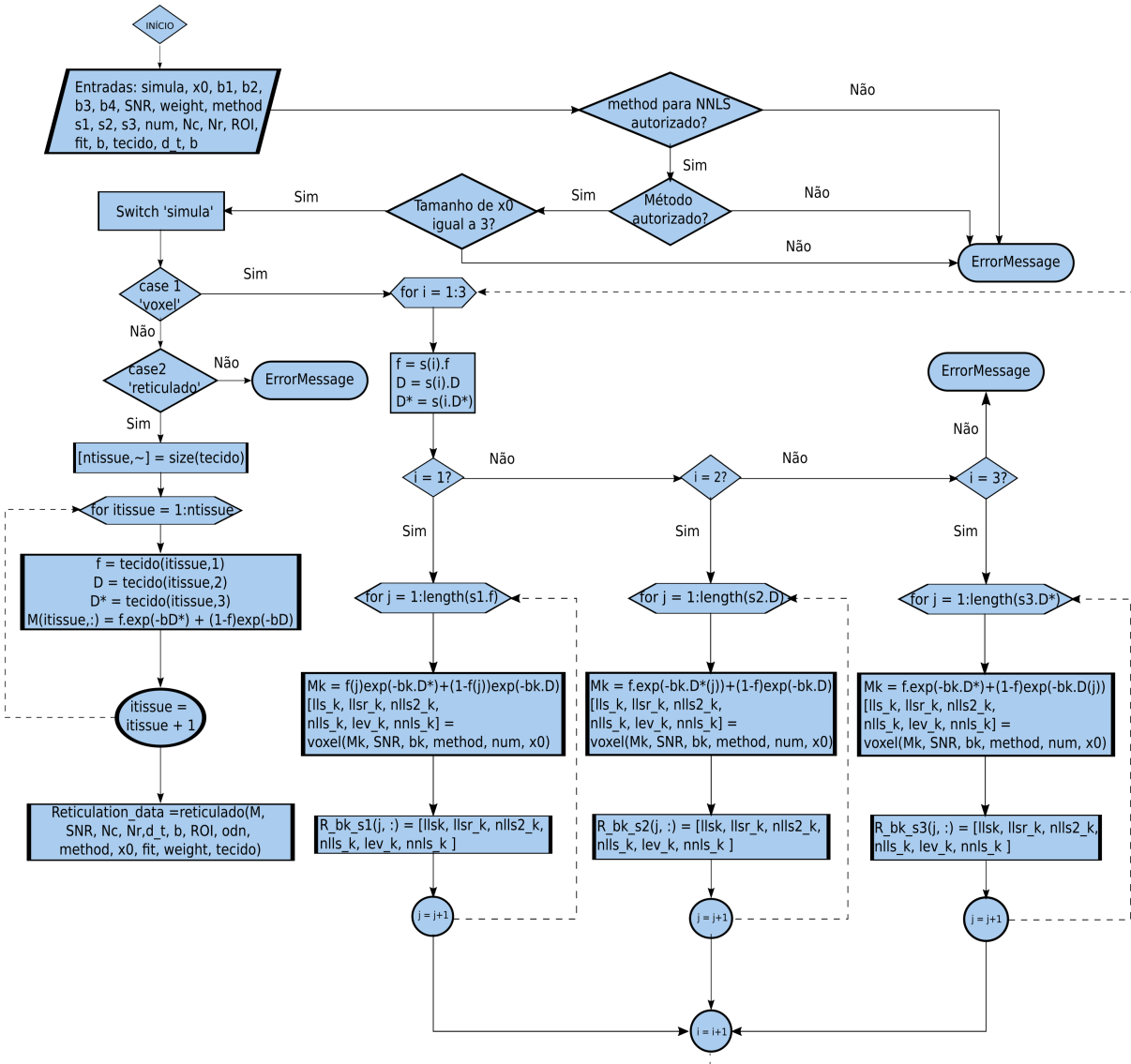


Figura 27 – Fluxograma preliminar da função `main.m`. As entradas como seqüências de b , valores dos parâmetros de IVIM, valores de SNR, variável 'simula', entre outras, são definidas no início do programa. Em seguida, há tratamento de erros das entradas; caso não haja erros, prossegui-se com o código. A depender do valor de 'simula', executa-se a rotina do voxel ou do reticulado. Caso seja a do voxel, o loop externo é feito sobre as estruturas; os loops internos são para cada valor de parâmetro variado de estrutura e 4 sinais, um para cada seqüência de b , é criado. Caso seja a do reticulado, é executado o loop para produção do sinal de cada tecido do reticulado; em seguida, o reticulado é montado com suas respectivas funções

Fonte: Elaborada pelo autor

do que os não lineares,^{60,63,124,140} pois a segmentação reduziria os graus de liberdade das estimativas, facilitando os cálculos. Um método não linear segmentado (*NLLS2*) também foi utilizado; este não é visto frequentemente na literatura, mas, em comparação com LLS e LLSR, pode fornecer informações úteis acerca dos efeitos do método e da segmentação do sinal na estimativa dos parâmetros. Decidiu-se simular também com um

método não-negativo (NNLS) que não assume, a priori, a quantidade de exponenciais que compõem o sinal. A vantagem disso é que as modificações patológicas dos tecidos podem propiciar a aparição de mais componentes que seriam identificadas pelo método.^{51,141} Além disso, há indícios de ser um procedimento que tem boa aplicabilidade em situações desfavoráveis de ruído.^{121,126}

3.1.1 Segmentação e linearização do sinal

A segmentação do sinal é uma estratégia para reduzir os graus de liberdade na estimativa de parâmetros, facilitando os cálculos. Esta é a abordagem segmentada na qual se usa o equacionamento de 3.1. Nele, o sinal é dividido em duas partes por um *threshold*, cujo valor aqui foi 200 s/mm^2 , seguindo o que se encontra em parte da literatura apontada na seção 2.3.4.3. Para valores de b acima do *threshold*, utiliza-se a linearização pelo logaritmo natural do sinal a fim de estimar f e D , como mostrado nos equacionamentos 3.2 e 3.3. Com estes dois parâmetros em mãos, o sinal biexponencial completo e o método numérico da região refletiva de confiança (TRR - seção 3.1.3) são usados para achar D^* .

$$\frac{S(b)}{S_0} = \begin{cases} fe^{-bD^*} + (1-f)e^{-bD} & \text{se } b \leq 200 \\ (1-f)e^{-bD} & \text{se } b > 200 \end{cases} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \ln \frac{S(b)}{S_0} &= \ln[(1-f)e^{-bD}] \\ &= \ln(1-f) - bD \\ &= y(b) = a_0 + a_1b \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{cases} f = 1 - e^{a_0} \\ D = -a_1 \end{cases} \quad (3.3)$$

3.1.2 Regressões Lineares por Mínimos Quadrados Simples e Robusta (LLS e LLSR)

Dois métodos numéricos serão comparados no caso da abordagem anterior para o segmento linearizado: a regressão linear por mínimos quadrados simples e a robusta. No primeiro caso utiliza-se a estratégia clássica de regressão para o caso de uma reta, onde produz-se uma reta cuja distância quadrada aos pontos observáveis é mínima. Já no segundo caso, a única diferença no fator `weight = 'talwar'` de ponderação, que é utilizado no escopo da função `robustfit` do Matlab (ver referências no portal da Mathworks¹⁴²). O intuito é dar menos importância a pontos que destoem muito da maioria dos observáveis na regressão.^{143,144}

Um exemplo de comparação entre as regressões é mostrado na figura 28. Neste caso, o fator de ponderação é dado por $w = |r|$, se $r < 1$, onde r é calculado com a equação 3.4,

em que R é o resíduo da iteração anterior; h é um valor de ponto de alavanca dos dados do decaimento exponencial, isto é, uma medida da distância entre os pontos observáveis; e s é uma medida do desvio-padrão do erro médio absoluto MAD dos resíduos em relação a sua mediana (Eq. 3.5). Tendo calculado estes parâmetros, a ponderação é feita de modo que os coeficientes procurados tenham que satisfazer a equação 3.6, onde n é o número de valores de b , y são os dados observáveis e B , neste caso, é uma matriz $n \times 2$, pois há somente dois coeficientes na equação 3.2 para calcular.¹⁴⁵

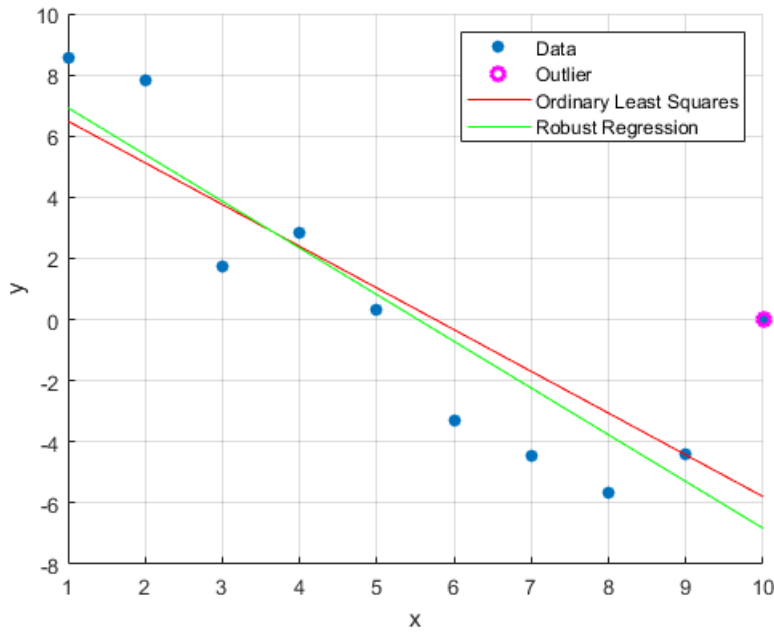


Figura 28 – Comparação entre LLS e LLSR.
Fonte: MATHWORKS.¹⁴²

$$r = \frac{R}{2.795s\sqrt{1-h}} \quad (3.4)$$

$$s = \frac{MAD}{0.6745} \quad (3.5)$$

$$\sum_{i=1}^n w_i (y_i - (a_0 + a_1 b_i)) B_{ij} = 0 \quad (3.6)$$

3.1.3 Região Refletiva de Confiança (TRR)

O método de regiões de confiança assume que há uma região esférica ou circular N , por exemplo, de raio Δ em torno de um ponto x_0 , a partir do qual se inicia uma busca por um parâmetro x que possa minimizar a soma dos erros quadráticos, definidos num vetor chamado função objetiva, entre a curva de regressão e as observações. Caso haja interesse do leitor em se aprofundar no desenvolvimento matemático do método, sugere-se as referências¹⁴⁶⁻¹⁴⁹

3.1.4 Levenberg-Marquadt (LEV)

Este é um método não-linear clássico que tenta achar um parâmetro de uma função definida de modo a minimizar a soma do resíduo quadrado entre esta e o dados observados (Eq. 3.7). Para tanto, ele faz a combinação entre dois métodos não-lineares: gradiente descendente Gauss-Newton, agindo mais como o primeiro se os parâmetros estiverem longe do valor ótimo e mais como o segundo se for o contrário. Para mais informações, consulte a referência.¹⁵⁰

$$\min \left\{ \sum_{i=1}^N |y_i - \hat{y}|^2 \right\} \quad (3.7)$$

3.1.5 Regressão Não Linear por Mínimos Quadrados Segmentada (NLLS2)

Assim como na seção sobre LLS, este método separa o sinal de IVIM em dois de acordo com o *threshold* de 200 s/mm^2 . Porém, aqui, não há linearização do sinal para b acima do *threshold* como no equacionamento 3.2; utiliza-se, em vez disso, a regressão não linear Levenberg-Marquadt para a parte acima do *threshold* e o TRR para a parte abaixo ou igual ao *threshold*.

3.1.6 Regressão Não Negativa por Mínimos Quadrados (NNLS)

Algumas das características do sinal de IVIM são a alta sensibilidade ao ruído e a baixa quantidade de pontos constituintes. Além disso, as diversas modificações de tecido e de performance vascular devido a doenças podem favorecer a influência de mais componentes de difusão e perfusão no sinal. Na tentativa de remediar este problema, emprega-se a regressão não-negativa por mínimos quadrados (NNLS).^{121,151}

O NNLS considera o problema de estimativas de parâmetro de IVIM como um “problema mal posto”, ou seja, sua solução não é única, nem é função contínua dos dados observados – uma pequena modificação nos dados pode gerar uma modificação grande na solução,¹⁵² o que acontece quando se adiciona ruído no sinal de IVIM. Para solucionar este problema, o NNLS considera o sinal de IVIM uma somatória de exponenciais ponderadas por suas respectivas amplitudes (Eq. 3.8). O que se busca neste método é justamente o valor das amplitudes s_j para uma matriz de exponenciais $A_{ij} = e^{-b_i D_j}$. Para achar estas amplitudes, foi utilizada a regularização de Tikhonov com a curva L, que consiste em achar s_j de modo a minimizar a equação 3.9,^{141,153–155} onde μ é o parâmetro de regularização da curva, H_{ij} é a matriz identidade, N é o número de valores de b e M é o número de componentes consideradas.

$$y(b_i) = \sum_{j=1}^M A_{ij} s_j \quad (3.8)$$

$$\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M (A_{ij}s_j - y_i)^2 + \mu \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M (H_{ij}s_j)^2 \quad (3.9)$$

Pode-se dizer que destes cálculos surgirá um espectro de valores de D com suas respectivas amplitudes s . Como o modelo abordado é o biexponencial, espera-se que o método forneça dois picos: um para o coeficiente de difusão pura D e outro, por volta de 10 vezes maior, para o coeficiente de pseudodifusão D^* ; o cálculo de f é feito com a soma das amplitudes sob o pico maior de D^* .

A codificação destas equações foram feitas com auxílio do pacote Regularization Tools do Matlab criado por Per Christian Hansen¹⁵² e disponibilizados na página eletrônica da Mathworks.

3.1.7 Simulação do sinal IVIM

Para cada valor de parâmetro de IVIM, foi produzido um sinal, referente a um voxel, a partir de uma sequência de b e com ruído tal que o sinal tivesse o valor de SNR determinado, de modo a simular todas as combinações possíveis entre SNR, sequências de b e parâmetros de IVIM. Os valores simulados estão abaixo:

- **Estrutura 1:**

1. $0,1 \leq f \leq 0,3$ com passo de 0,05;
2. $D = 0,003 \text{ mm}^2/s$;
3. $D^* = 0,04 \text{ mm}^2/s$;

- **Estrutura 2:**

1. $f = 0,2$;
2. $0,001 \leq D \leq 0,007 \text{ mm}^2/s$ com passo de $0,0005 \text{ mm}^2/s$;
3. $D^* = 0,04 \text{ mm}^2/s$;

- **Estrutura 3:**

1. $f = 0,2$;
2. $D = 0,003 \text{ mm}^2/s$;
3. $0,01 \leq D^* \leq 0,07 \text{ mm}^2/s$ com passo de $0,005 \text{ mm}^2/s$;

- **Relação sinal-ruído:** $20 \leq \text{SNR} \leq 50$ com passo de 5;

- **Sequência 1 de b :** 0, 5, 10, 15, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 e 1000 s/mm^2 ;

- **Sequência 2 de b:** 0, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 400, 600 e 1000 s/mm^2 ;
- **Sequência 3 de b:** 0, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 250, 500 e 1000 s/mm^2 ;
- **Sequência 4 de b:** 0, 20, 40, 80, 200, 400, 700 e 1000 s/mm^2 .

Cada estrutura é caracterizada pela variação de um dos parâmetros de IVIM enquanto os restantes permanecem constantes. As 3 estruturas foram simuladas para verificar a influência da variação de cada um dos parâmetros nas estimativas. Seus valores contemplam quantidades já medidas em tecidos biológicos como cérebro, fígado, rim e mama e algumas de suas patologias; estas quantidades foram extraídas de trabalhos publicados.^{26,64,83,124,156,157}

As sequências de valores b têm variações quanto à quantidade de valores e suas distribuições, sendo que, de modo geral, quanto mais valores, melhores são as estimativas. Entretanto, quanto mais valores a sequência tiver, maior é o tempo de aquisição de dados no exame real, gerando desconforto ao paciente e aumentando as chances de artefatos nas imagens. Portanto, pode-se dizer que a sequência $b1$ é inviável na prática para a maior parte das aplicações, mas funciona como referência para avaliar o quão eficiente são as estimativas das outras sequências testadas.

Já a variação do SNR busca simular a faixa de valores recorrentes numa situação prática de exame. É importante observar que o SNR é tido aqui como a relação entre a potência do sinal sobre o desvio-padrão do ruído em escala decibel (dB). Os valores considerados foram escolhidos de acordo com variações de sinal observadas em trabalhos na literatura.

Após a definição dos parâmetros, o método `voxel.m` se encarrega do cálculo das estimativas de f , D e D^* . Seu escopo foi o apresentado abaixo.

```
1 function [lls, llsr, nlls2, trr, lev, nnls] = voxel(M, SNR, b, ...
    method, num, x0)
```

Onde M na entrada é o sinal biexponencial puro, sem ruído. A saída `[lls, ... llsr, nlls2, trr, lev, nnls]` é um *array* com variáveis do tipo `struct` correspondentes a cada método de *fitting* com campos relativos a 1000 estimativas feitas, à média das 1000 estimativas, o desvio-padrão das 1000 estimativas e os sinais ruidosos para cada método.

Para cada sinal produzido, um *loop for* de `num` repetições (neste caso, `num = ... 1000`) foi usado para adicionar ruído Riciano por intermédio do valor absoluto da função `awgn(M, SNR, 'measured')`, de ruído Gaussiano branco, de modo a fornecer um SNR especificado anteriormente, e calcular os parâmetros de IVIM com cada método de *fitting*.

Nas estruturas de saída foram gravadas as 1000 estimativas de f , D e D^* , suas médias, valores de desvio-padrão e sinais ruidosos simulados. A figura 29 mostra o fluxograma de `voxel.m`. Nesta figura, o `loop` identificado como `parfor` existe para executar as 1000 iterações de forma paralela; o fluxograma mostra o uso de 4 núcleos. A variável `nSNR` representa o número de valores de SNR.

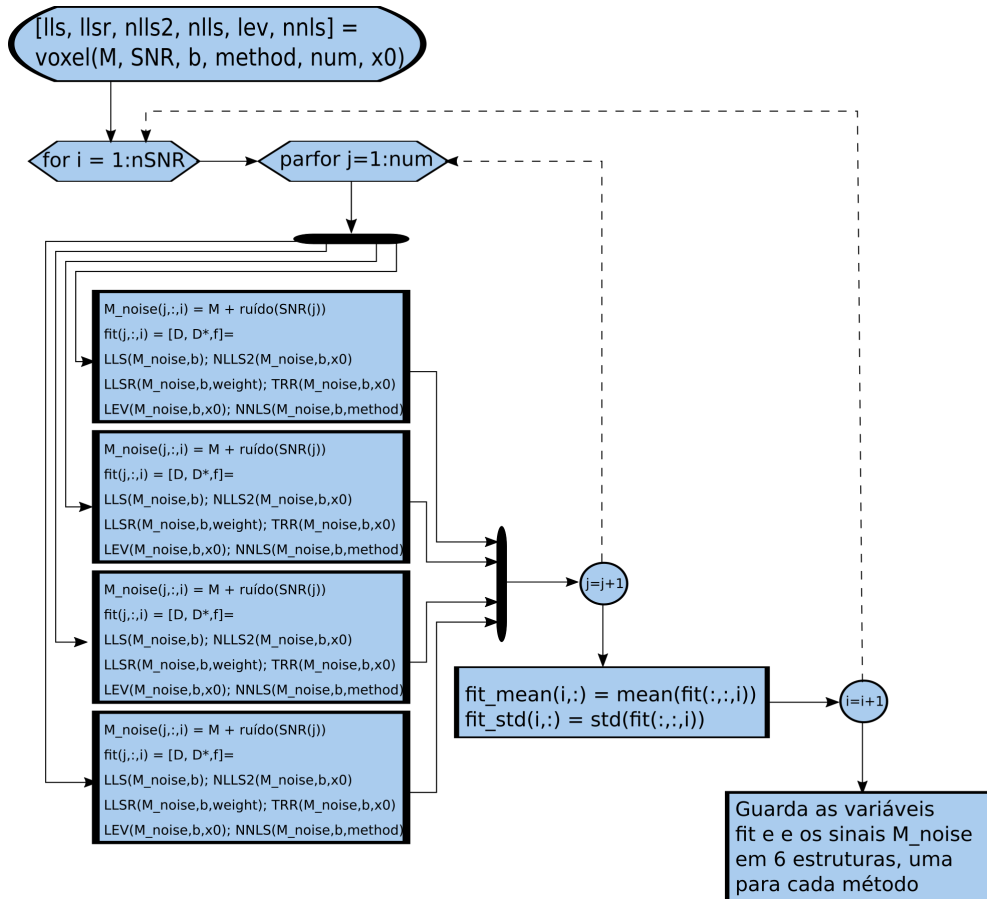


Figura 29 – Fluxograma da função `voxel.m`. A função recebe o sinal biexponencial, o vetor de valores de SNR, o vetor de valores de b , o método para NNLS, a quantidade de iterações e o chute inicial. O loop de estimativas é feito sobre os valores de SNR. O loop `parfor` para a quantidade de iterações paraleliza o processo, neste caso, com 4 núcleos. As estimativas são feitas com cada método de regressão; a média e desvio-padrão das estimativas são calculadas e guardados em uma struct

Fonte: Elaborada pelo autor

Para os métodos não lineares, foi preciso estabelecer critérios de parada por meio da função `optimoptions` que está representada abaixo para o método LEV, mas que também serviu para o método TRR. Na realidade, como pode ser visto na seção de Fluxogramas em ANEXOS, as funções `NLLS_LM` e `NLLS_TRR` destes dois métodos são exatamente as mesmas, exceto pela entrada de especificação do método na função `optimoptions`: para LEV, a entrada é `'levenberg-marquadt'`; para o TRR, `'trust-region-reflective'`

```

1 options = optimoptions('lsqcurvefit', 'Algorithm', ...
    'levenberg-marquardt', 'Display', 'off', ...
    'MaxFunctionEvaluations', 1e3, 'MaxIterations', 1e3, ...
    'FunctionTolerance', 1e-10, 'StepTolerance', 1e-6, ...
    'UseParallel', 1);

```

3.1.8 Análise Estatística e de Desempenho

A análise estatística foi feita para diferenciar os dados estimados por cada método de fitting e com cada sequência de b . Os resultados das dispersões e dos histogramas de estimativas mostram que os dados nem sempre seguem distribuições normais. Sendo assim, decidiu-se fazer um teste não paramétrico, ou seja, que não assume como hipótese distribuição normal de dados. O teste utilizado foi o Kruskal-Wallis como primeiro teste de distinção estatística.⁹⁴

Apesar de o Kruskal-Wallis responder se de fato um conjunto de dados tem ou não diferenças estatísticas significativas, ele não esclarece quais destes conjuntos são diferenciáveis caso haja comparação entre 3 conjuntos ou mais, que é exatamente o caso aqui. Para conseguir esta informação, foi feito o teste *post-hoc* de comparações múltiplas, que proporciona comparações entre conjuntos de dados 2 a 2, com a correção de Dunn-Sidak.¹³⁹ O nível de significância considerado foi $\alpha = 0.05$, ou seja, caso $P < 0.05$, a hipótese de que as distribuições sejam significativamente iguais e que, portanto, os métodos não proporcionam estimativas diferentes significativamente, deve ser descartada.

Em princípio, as métricas estatísticas de análise seriam o erro relativo, o desvio-padrão e a quantidade de outliers dentro das 1000 iterações para cada estrutura, cada valor de SNR, cada método de fitting e cada sequência de valores b . Entende-se por outlier todos os parâmetros estimados que estivessem fora do intervalo de valores fisiológicos; os intervalos considerados foram os seguintes: $0 < f < 1$; $0 < D < 5 \times 10^{-2} \text{ mm}^2/\text{s}$; $0 < D^* < 5 \times 10^{-1} \text{ mm}^2/\text{s}$.

A fim de reduzir estas métricas e conseguir uma visão mais ampla e geral de métodos e sequências, foi calculada a distância euclidiana relativa entre parâmetros estimados e simulados (Eq. 3.12). Para que os três parâmetros estimados tivessem o mesmo peso de análise, as diferenças entre os valores p_{est} calculados nas 1000 interações e os valores simulados p_{sim} foram normalizados para o intervalo entre 0 e 1. sendo estes valores a menor e a maior distância, respectivamente. Esta normalização é feita com a equação 3.11, onde Δp_{max} e Δp_{min} são as diferenças máxima e mínima, respectivamente, encontradas entre os parâmetros estimados e os simulados. Para um outlier, seu valor normalizado seria considerado 1 automaticamente. Em seguida, os valores de todas as distâncias para cada parâmetro estimado foram somados para que fossem inseridos na fórmula da distância

euclidiana.

$$\Delta p = |p_{est} - p_{sim}| \quad (3.10)$$

$$p_{norm} = \frac{\Delta p - \Delta p_{min}}{\Delta p_{max} - \Delta p_{min}} \quad (3.11)$$

$$D_{eu} = \sqrt{\sum_{j=1}^N [(D_{norm_j})^2 + (D_{norm_j}^*)^2 + (f_{norm_j})^2]} \quad (3.12)$$

Se procedêssemos neste caminho para cada método individualmente, haveria a pravalência de métodos de *fitting* que, pelos gráficos de erro, desvio-padrão e outliers, deveriam ter distâncias maiores, como o NNLS. Uma possível explicação para isso é que ao fazer a normalização, utilizamos apenas os dados de cada método separadamente, logo a posição “zero”, isto é, o mínimo das diferenças, se torna relativa, o que prejudica a comparação entre métodos. Além disso, como o valor p_{norm} é normalizado por $\Delta p_{max} - \Delta p_{min}$, pode-se obter uma distância alta para valores altos de SNR, e, ao mesmo tempo, obter-se um erro relativo baixo, porque o valor máximo fica relativamente próximo do simulado, mas a normalização resultaria em um valor próximo de 1. Uma consequência disso é que a comparação entre valores SNR também fica enviesada e também deve ser feita tomando todos os *SNRs* ao mesmo tempo.

Sendo assim, o cálculo das distâncias foi feito com $|p_{norm}|$ considerando todos os métodos de uma só vez, isto é, Δp_{min} e Δp_{max} passaram a ser as diferenças mínima e máxima, respectivamente, dentre todos os métodos. Este procedimento foi feito também na comparação entre sequências de valores de b e entre valores de SNR. Com as distâncias calculadas, para que fosse possível a diferenciação entre métodos, sequências e SNR que tivessem desempenhos similares, foram feitos histogramas que demonstram o desempenho segundo pontuações bem definidas. Por exemplo, na análise entre métodos, estes foram ranqueados de acordo com a distância, e pontuações entre 6 e 1, pois são 6 métodos, foram atribuídas de acordo com a colocação neste ranking; quanto menor a distância, maior foi a pontuação atribuída.

3.1.9 Estimadores com mínima variância

O teste de Cramer-Rao Lower Bounds foi feito com o objetivo de fornecer uma visão acerca da influência das estruturas e das sequências de b utilizadas sobre a precisão das estimativas feitas com o modelo estimador biexponencial. Os resultados desta simulação CRLB, dados em termos da variância acumulada das estimativas, serão comparados qualitativamente com os resultados da simulação descrita nas seções anteriores. A formulação matemática envolvida está no Apêndice B.

O estimador $\hat{\beta}$ aqui utilizado é desenvolvido a partir do sinal sintético s do modelo bi-exponencial; do σ^2 , que é a variância do ruído aleatório branco Gaussiano; $\beta = [b, f, D, D^*]^T$, que abriga os fatores dos quais o sinal biexponencial depende, ou seja, os três parâmetros de IVIM; e N , que é o tamanho da sequência de b . Desenvolvendo as operações necessárias, tem-se que

$$\text{var}(\hat{\beta}) \geq \frac{\sigma^2}{\sum_{n=1}^N \left(\frac{\partial s[n; \beta]}{\partial \beta} \right)^2} \quad (3.13)$$

Este valor de variância foi calculado para cada parâmetro de IVIM, cada sequência de valores de b , cada estrutura e para $\sigma^2 = 0.003$.

3.2 Simulação do reticulado

Como dito anteriormente, a simulação de reticulado é feita a fim de reproduzir uma situação em que se adquire dados de MRI de um conjunto de tecidos e, a partir de *ROIs* quadradas bem definidas, se faça cálculos de parâmetros de IVIM e mapas paramétricos dos valores estimados¹⁵⁸; com isso, deseja-se estudar a influência da dimensão e do posicionamento das *ROIs* nestas estimativas. Aqui, foi idealizado um conjunto de voxels com a presença de três subregiões que representariam tecidos diferentes com morfologia discreta, caracterizados por valores definidos de f , D e D^* (Fig. 30). Com o reticulado formado, as *ROIs* devem ser posicionadas e percorrer os tecidos calculando os valores dos respectivos parâmetros. Ao final, a função `Imagem.m` deve guardar figuras de mapas paramétricos para cada coeficiente de IVIM. Os parâmetros para a simulação definidos na função `main.m` foram os seguintes:

- **Tecido 1:** $[f; D; D^*] = [0, 100; 1, 00 \times 10^{-3}; 1, 00 \times 10^{-2}]$
- **Tecido 2:** $[f; D; D^*] = [0, 200; 2, 00 \times 10^{-3}; 2, 00 \times 10^{-2}]$
- **Tecido 3:** $[f; D; D^*] = [0, 300; 3, 00 \times 10^{-3}; 3, 00 \times 10^{-2}]$
- **Dimensões do reticulado:** $(N_x, N_y) = (160, 60)$
- **Dimensão do tecido 1:** $(\Delta x, \Delta y) = (50, 50)$
- **Dimensão do tecido 2:** $(\Delta x, \Delta y) = (50, 50)$
- **Dimensão do tecido 3:** $(\Delta x, \Delta y) = (50, 50)$
- **Dimensões de ROI:** $(2, 3, 4, 5)$
- **Método de fitting:** Levenberg-Marquadt*

* Veja na seção de resultados as razões pelas quais LEV foi utilizado

- **Sequência de b :** $b2^\dagger$
- **Relação sinal-ruído:** $20 \leq \text{SNR} \leq 50$ com passo de 5;

3.2.1 Montando o Reticulado

Para montar o reticulado, a função `reticulado.m`, cujo fluxograma está na figura 31, foi desenvolvida e tem o escopo abaixo. Nesta função, `Voxel_noise` é uma matriz 4-D `double` que abriga os reticulados como se fossem imagens de RM adquiridas com vários valores de b . As duas primeiras dimensões representam os voxels do reticulado num valor específico de b , a terceira dimensão representa cada valor da sequência de b , e a quarta dimensão representa os valores de SNR. Já `Reticulation_data` é uma variável 2-D do tipo `cell`: há uma linha para cada dimensão de ROI testada e há uma coluna para cada valor de SNR. Ela carrega variáveis do tipo `struct` com arrays do tipo `cell` contendo estruturas que têm mapas paramétricos 2-D estimados de D , D^* e f para cada posição das ROIs durante a varredura.

Em relação às entradas, `M`, `SNR`, `b`, `method`, `x0`, e `weight` já foram apresentados na seção anterior; `Nc`, `Nr`, `d_t`, `ROI`, `odn`, `fit` e `tecido` são, respectivamente, o número de colunas do reticulado, o número de linhas do reticulado, uma matriz com as dimensões dos tecidos, um array com as dimensões das ROIs, o diretório onde serão salvas as imagens com as ROIs desenhadas, uma variável `char` com o método de *fitting* utilizado, e a matriz onde cada linha contém parâmetros de IVIM de um tecido.

```
1 function [Voxel_noise, Reticulation_data] = reticulado(M, SNR, ...
    Nc, Nr, d_t, b, ROI, odn, method, x0, fit, weight, tecido)
```

Como pode ser visto no fluxograma, o sinal de cada tecido proveniente de `M` é atribuído às matrizes de `Voxel` de modo a construir as subregiões dos tecidos com suas respectivas dimensões no loop `for i = 1:ntissue`, onde `ntissue` é a quantidade de tecidos. Com o reticulado pronto, a variável `Obj`, que é uma matriz 2D lógica, guarda como 1 a região de tecidos e 0 o fundo do reticulado; `Obj` será importante no momento da varredura. O ruído é adicionado de forma análoga a da simulação do voxel; a função `awgn` recebe cada reticulado num valor específico de b dentro do loop `for j = 1:nbdist`, para que o reticulado todo siga a mesma distribuição de ruído. Formada a variável `Voxel_noise`, já se pode colocar as ROIs. Para tanto, desenvolve-se o loop `parfor` – da mesma forma como feito em `voxel.m` – para simular cada uma das ROIs paralelamente.

[†] Veja na seção de resultados as razões pelas quais $b2$ foi utilizado

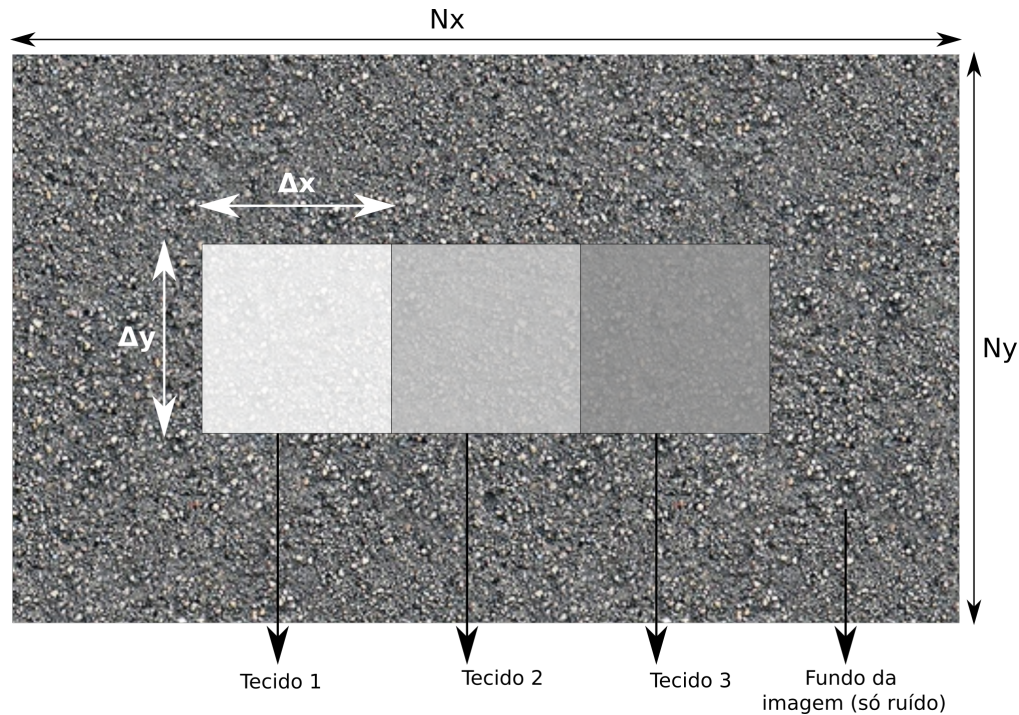


Figura 30 – Esquema do reticulado gerado com 3 tipos de tecidos
 Fonte: Elaborada pelo autor

3.2.2 Utilizando as Regiões de Interesse

A figura 32 mostra como as *ROIs* são posicionadas inicialmente. A varredura total dos tecidos ocorre no reticulado para $b = 0 \text{ s/mm}^2$ com passo igual à dimensão da ROI, de modo que não há superposição de resultados. As dimensões 2×2 e 5×5 conseguem fazer varreduras perfeitas sem que haja envolvimento de áreas do fundo de imagem (ruído) ou mais de um tecido por vez, o que preserva a qualidade da estimativa e nos fornece informações sobre o efeito isolado do tamanho das *ROIs*. Já as regiões com tamanhos 3×3 e 4×4 envolvem eventualmente áreas de ruído em conjunto com tecidos e áreas com dois tecidos ao mesmo tempo, o que nos permite avaliar os problemas causados por posicionamentos equivocados das *ROIs* e os efeitos de volume parcial.

O posicionamento e a varredura dos tecidos pelas *ROIs* foram feitos pela função de nome `RegionOI.m`, cujo escopo é mostrado abaixo e cujo fluxograma é mostrado na figura 33. As saídas `D_diff_fit`, `D_perf_fit`, `f_fit` da função são matrizes 2-D do tipo `double` que representam os mapas paramétricos resultantes da varredura.

```
1 function [D_diff_fit, D_perf_fit, f_fit] = RegionOI(b, SNR, ...
    ROI, Voxel_noise, odn, fit, method, weight, x0, Obj)
```

A matriz de entrada `Obj` nos serve como um mapeamento para a varredura, de onde pode-se extrair a coluna inicial `ci` e coluna final `cf` que a ROI deve percorrer,

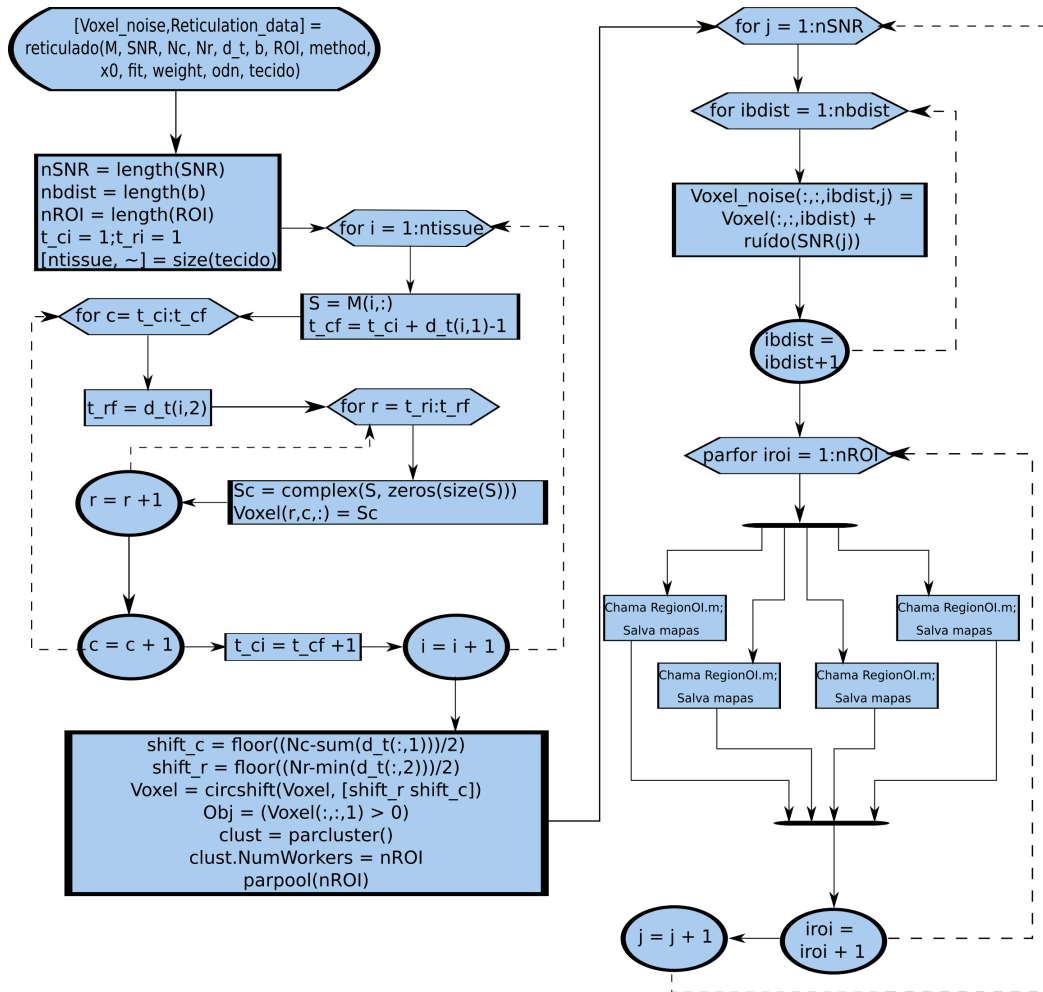


Figura 31 – Fluxograma da função `reticulado.m`. Esta função recebe o sinal de cada tecido, o vetor de valores de SNR, as dimensões do reticulado, as dimensões do tecido, os valores de b , as dimensões das ROIs, o método de NNLS, o chute inicial, o método de regressão a ser utilizado, o peso de LLSR, o diretório de saída das imagens de reticulado e o tensor de valores de IVIM. O loop sobre o número de tecidos dá forma ao reticulado ruidoso com tecidos adjacentes e centralizados na figura. Em seguida, o loop sobre os valores de SNR e das possibilidades de ROI são feitos para escaneamento do reticulado e cálculo dos parâmetros. O loop sobre ROIs foi paralelizado. Lembrando que cada valor de b da sequência representa uma do reticulado sobre o qual será feito o escaneamento

Fonte: Elaborada pelo autor.

como demonstrado no primeiro loop `for` do fluxograma 33. As linhas são tratadas pelo loop `while`, que é intermitente, exceto quando a ROI encontra pelo menos uma de suas linhas dominada apenas pelo fundo do reticulado; caso isto ocorra, inicia-se a varredura novamente, desta vez na coluna seguinte. A região de interesse é posta no reticulado com a função `imrect`, que recebe a figura com o reticulado e um array com as posições iniciais e as dimensões da ROI. Em seguida, `BW`, de mesmo tamanho que o reticulado, guarda com o valor lógico 1 (verdadeiro) as posições que a ROI envolve; o restante recebe valor 0

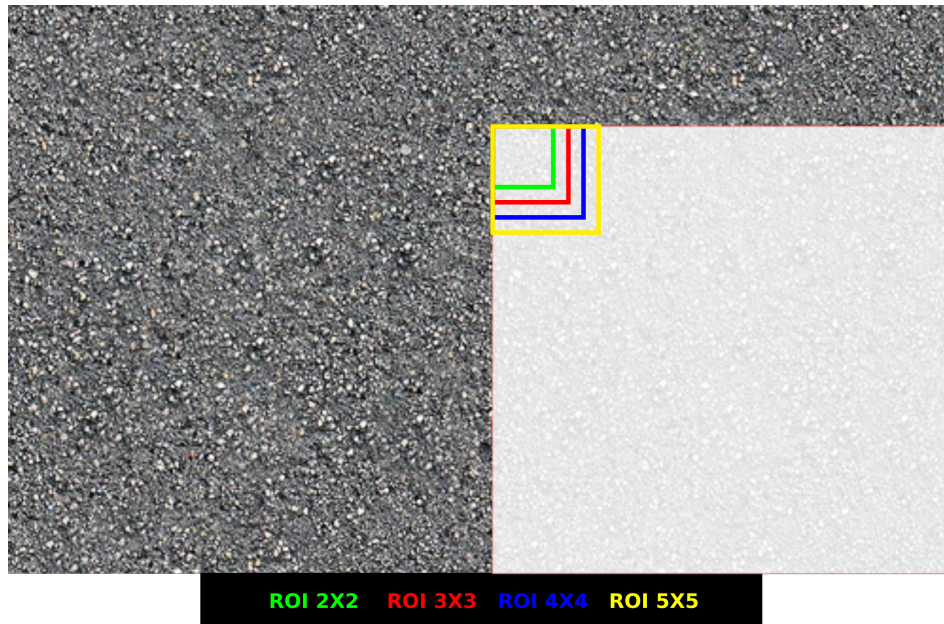


Figura 32 – Setor do tecido 1 onde as *ROIs* são posicionadas inicialmente
 Fonte: Elaborada pelo autor

lógico (falso). Os sinais de `Voxel_noise` nestas posições são então somados para formar o sinal ruidoso `M_noise`; isto é feito para cada valor de b . Com o sinal de IVIM pronto, a função `fitting.m`, cujo fluxograma está na seção Fluxogramas no capítulo ANEXOS, se encarrega de fazer a regressão do sinal médio ruidoso.

3.2.3 Estimando SNR de imagens

Os reticulados produzidos foram utilizados como imagem para a estimativa da relação sinal-ruído. O cálculo de SNR foi feito de acordo com o fluxograma da figura 34 do programa `SNR_EST.m`; apesar de a figura mostrar $snr = 20$, a avaliação será feita para todos os valores de SNR considerados no início desta seção. Vale ressaltar que o procedimento da função se baseia na função `awgn` original do Matlab, apresentada na seção 3.1.7, de cujas entradas o valor de SNR faz parte; a partir deste valor, a função calcula o ruído branco Gaussiano para que o SNR do sinal de saída seja igual ao da entrada. O que ocorre é que a função `SNR_EST.m` realiza o processo inverso: recebe o ruído e estima o SNR.

Basicamente, o que se faz é a definição de duas regiões de tamanho N que englobem, respectivamente, somente fundo de imagem e somente área de tecido. A partir daí, a potência dos sinais das duas regiões é calculada pela média do quadrado da soma dos valores de intensidade I_i de cada pixel (Eq. 3.14).

$$Power = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i^2 \quad (3.14)$$

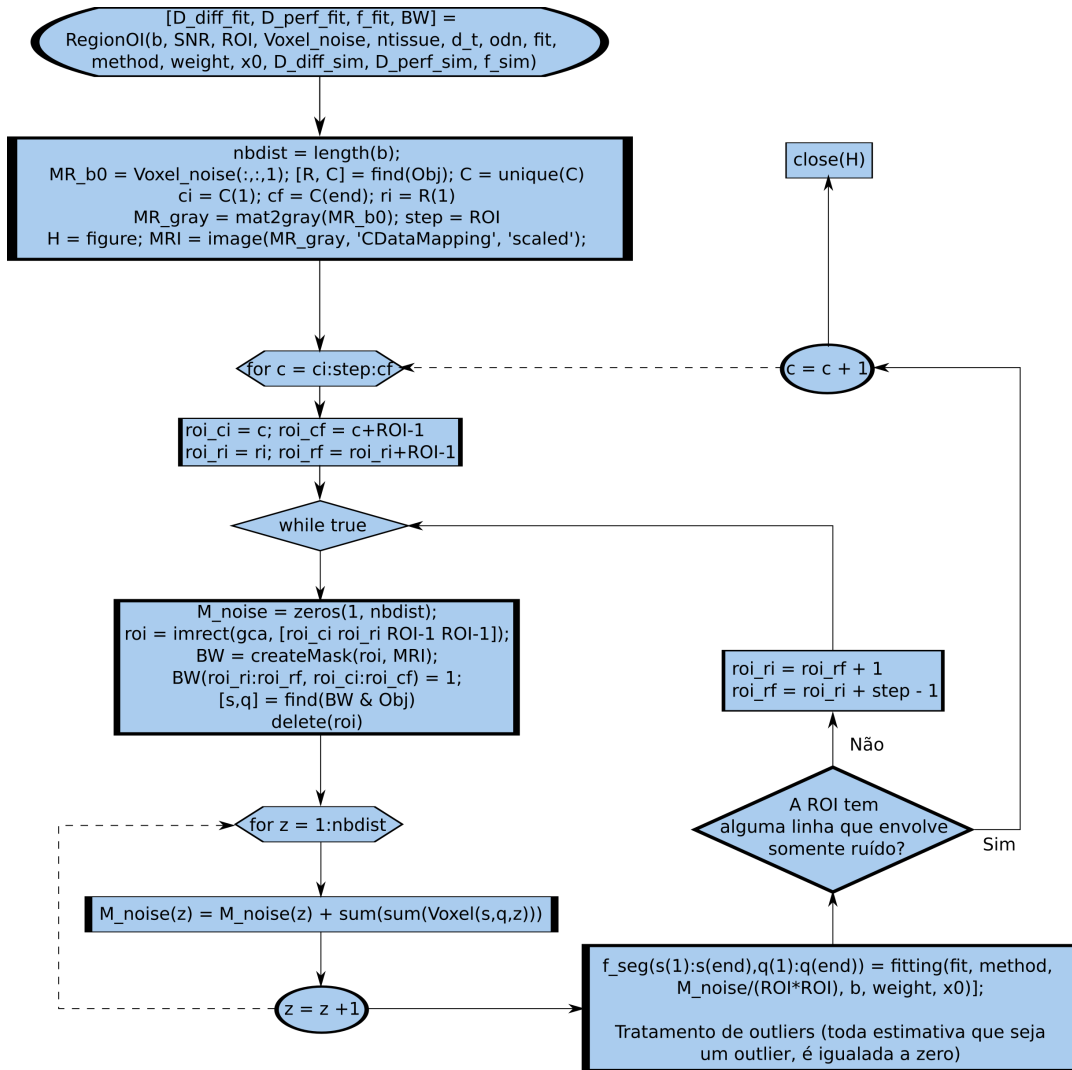


Figura 33 – Fluxograma da função `RegionOI.m`. Esta função recebe os valores de b , de SNR, as possibilidades de dimensões de ROI, o reticulado ruidoso, a quantidade de tecidos, as dimensões dos tecidos, o diretório de saída das imagens do reticulado, o método de regressão, o método de NNLS, o peso de LLSR, o chute inicial, e os valores simulados de IVIM. O loop externo é feito para o posicionamento da ROI no reticulado; o loop interno infinito serve para que cada linha de reticulado seja escaneada até que a ROI encontre uma linha apenas com fundo de imagem, neste caso, o loop é interrompido.

Fonte: Elaborada pelo autor

O valor de SNR é calculado, então, pela relação entre as potências de sinal de tecido ($sigPower$) e de ruído ($noisePower$). Esta relação é direta caso o cálculo seja linear. Caso seja requerido o cálculo em unidades de decibéis, a transformação adequada é feita e o SNR é estabelecido pela diferença entre as potências em decibel.

3.2.4 Análise Estatística e de Desempenho

Findada a varredura dos tecidos, os valores de média (Eq. 3.15), desvio-padrão (Eq. 3.16) e erro relativo (Eq. 3.17) foram usados como parâmetro de desempenho. Além

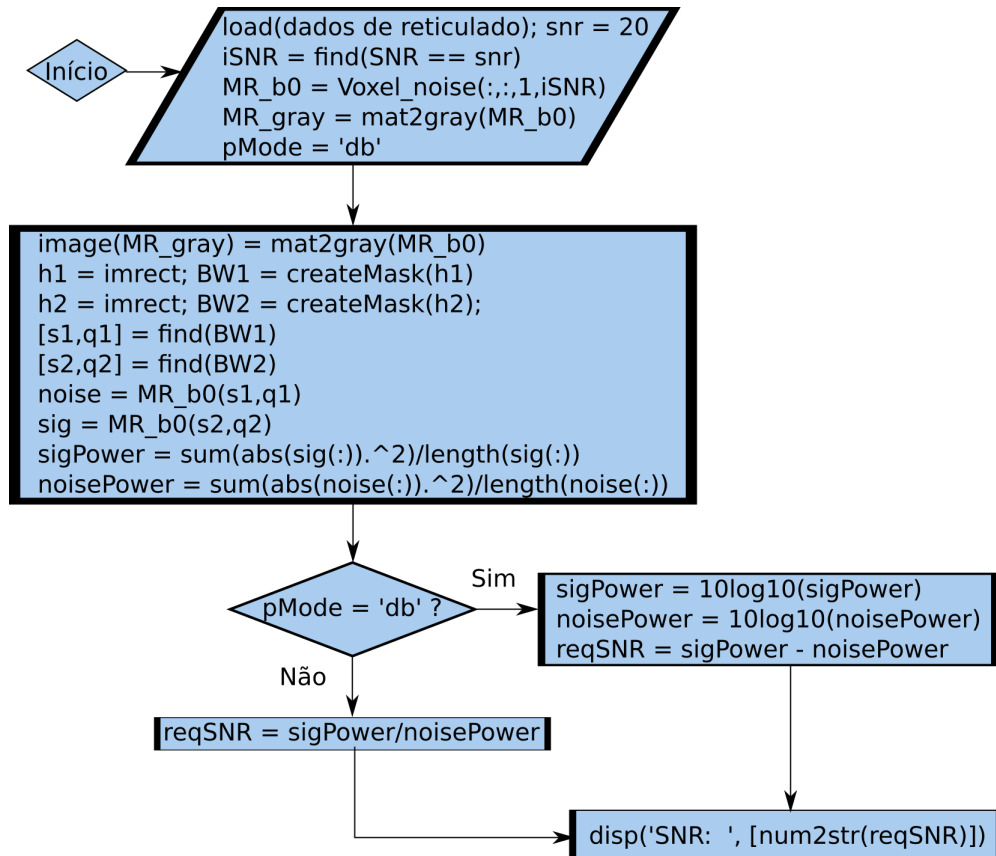


Figura 34 – Fluxograma do programa `SNR_EST.m`. Este código abre o reticulado para b nulo e possibilita o desenho de duas ROIs retangulares, uma para o fundo da imagem e outra para a região do tecido. As máscaras são feitas para marcar a região das ROIs desenhadas e capturar o sinal destas regiões. A depender da escala, a relação sinal-ruído é calculada de uma forma.

Fonte: Elaborada pelo autor

disso, sabendo que o desempenho de algumas *ROIs* poderia ser comprometido pelo fato de também envolverem áreas onde só haveria ruído e áreas com dois tecidos diferentes, decidiu-se isolar dos ruídos algumas regiões, cujas dimensões foram 42×46 pixels (Fig. 35), para calcular os valores de média, erro relativo e desvio-padrão das estimativas a fim de estimar o desempenho do tamanho das *ROIs* sem interferência do fundo de imagem e de áreas ocupadas por mais de um tecido.

$$\bar{p} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p_i \quad (3.15)$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (p_i - \bar{p})^2}{N - 1}} \quad (3.16)$$

$$RE(\%) = 100 \times \frac{|\bar{p} - p_{sim}|}{p_{sim}} \quad (3.17)$$

A diferenciação estatística foi feita de forma análoga àquela feita na simulação de voxel: teste Kruskal-Wallis com teste *post-hoc* de comparações múltiplas com a correção de Dunn-Sidák.¹³⁹ O nível de significância considerado foi $\alpha = 0.05$, ou seja, caso $P < 0.05$, a hipótese de que as distribuições sejam significativamente iguais e que, portanto, as *ROIs* não proporcionam estimativas diferentes significativamente, deve ser descartada.

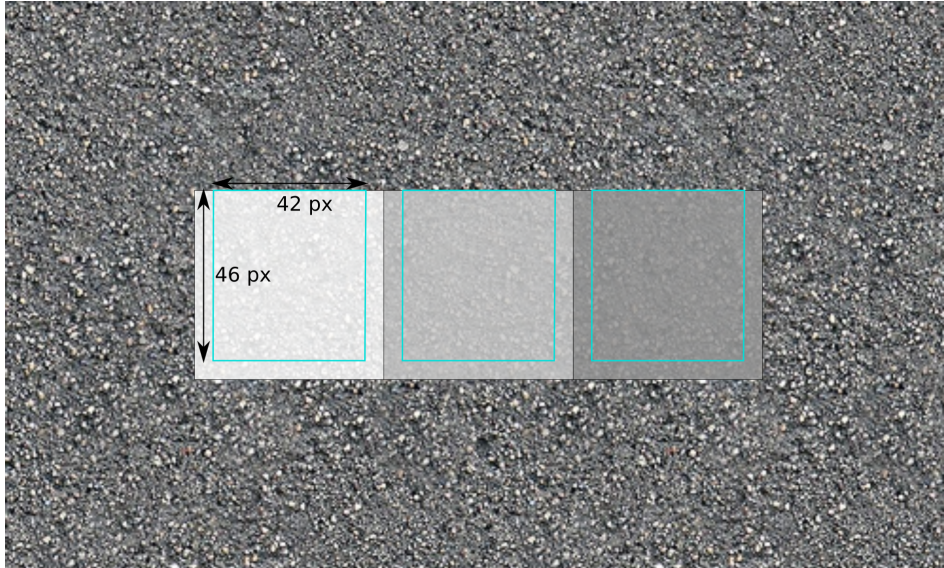


Figura 35 – Áreas de reticulado para comparação de desempenho de tamanho de *ROIs* sem interferência de ruído

Fonte: Elaborada pelo autor

3.3 IDE IVIM

3.3.1 Sinal médio

Após as simulações de voxels e de reticulado, foi codificada uma interface que possibilitasse a análise de imagens reais de RM por meio da construção manual de *ROIs*.¹⁵⁹ Assim como as simulações, esta interface foi codificada em Matlab, mas, desta vez, com o Graphical User Interface do software. O código realiza um processo em que se lê arquivos de extensão .PAR e .REC – próprios de equipamentos fabricados pela Philips.

Os arquivos supracitados são selecionados no menu superior em File > Open da interface (Fig. 36) e lidos por meio da função `readrec_v4_2.m`¹⁶⁰ que tem o seguinte escopo:

```
1 function [data, header] = readrec_v4_2(filename, varargin)
```

O arquivo .PAR, que é dado como entrada de nome `filename`, contém 5 blocos de informações: descrição dos dados do arquivo, informações gerais, fórmulas para valores

de pixels, definição de nomes das informações da imagem e as informações da imagem. Não foi fornecida mais nenhuma entrada além do arquivo .PAR.

A saída `data` é uma matriz do tipo `int16` de 8 dimensões que representam, respectivamente, as linhas da imagem, as colunas da imagem, o número de fatias adquiridas, o número de ecos adquiridos, o número de dinâmicos, o tipo de sequência, o número de fases cardíacas, se há sequência de difusão (1 para sim e 0 para não) e número máximo de combinações. Já a saída `header` é uma `struct` que traz as informações gerais da imagem, como tempo ao eco, tempo de repetição, quantidade de fatias, nome do paciente, protocolo de exame etc. Vale ressaltar que as imagens aqui utilizadas foram reconstruídas pelo método SENSE e previamente adquiridas com a modalidade de aquisição rápida EPI-SE, o que propicia o aparecimento de artefatos nas imagens apesar de diminuir consideravelmente o tempo de aquisição.

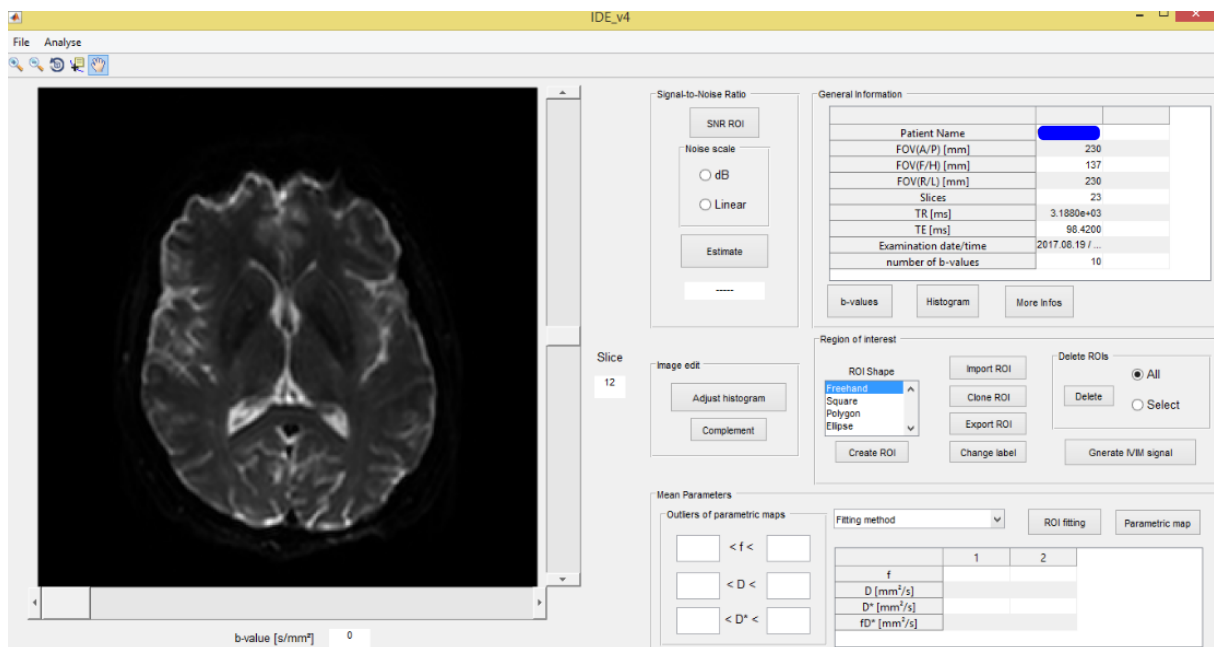


Figura 36 – Tela inicial com arquivo aberto

Fonte: Elaborada pelo autor

A interface é constituída por um display que mostra, após a escolha do arquivo .PAR, a fatia central da imagem contida em `data`, adquirida com valor de b nulo. Para selecionar uma fatia diferente, basta utilizar o elemento *slider* vertical. Para fins de observação, pode-se também selecionar o valor de b e sua respectiva imagem no *slider* horizontal. Esta opção é útil para detectar possíveis artefatos que possam aparecer conforme o valor de b aumenta durante a aquisição. O menu superior também fornece opções de *zoom in*, *zoom out*, rotação da imagem, *datatip* e manipulador. As informações gerais da imagem como nome do paciente, dimensões do *field of view* (FOV), o número de fatias, o valor de tempo de repetição (TR), em *ms*, o valor de tempo ao eco (TE), em *ms*, a data e a hora do exame, e a quantidade de valores de b são mostradas em um painel chamado *General*

Information. Neste mesmo painel, os botões *b-values* e *Histogram* mostram os valores de b (Fig. 37) na aquisição e o histograma (Fig. 38) de intensidades da imagem no display, respectivamente. Caso mais informações sejam requisitadas, o botão *More Infos* mostra as informações completas do header na janela de comando do Matlab.

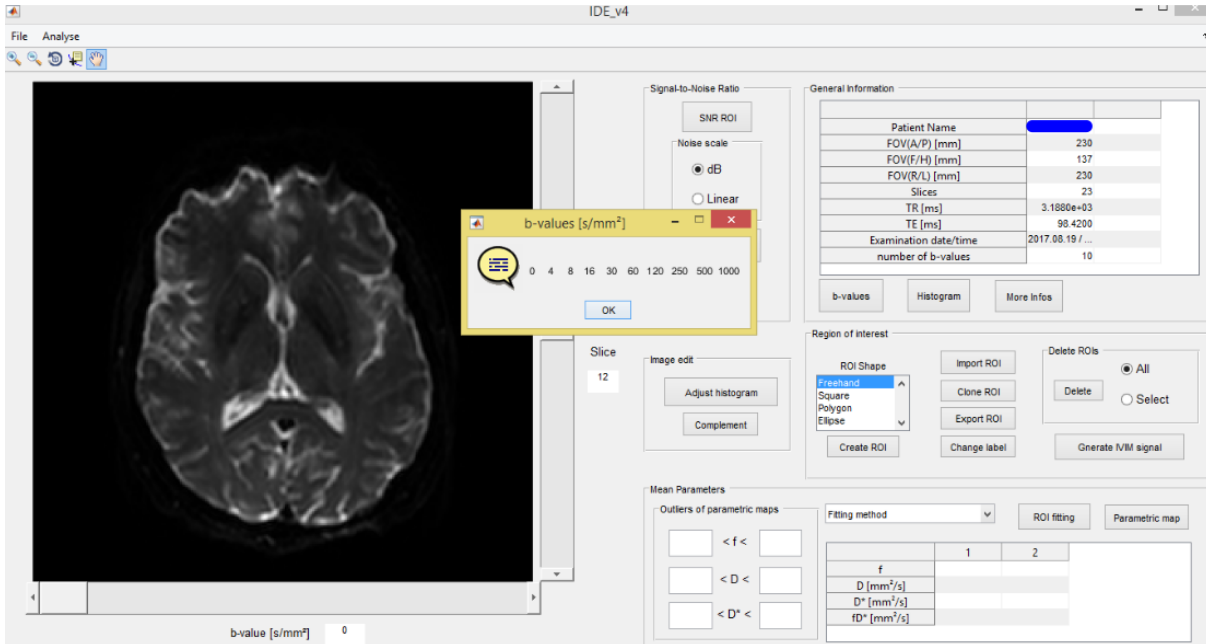


Figura 37 – Mostrando valores de b
Fonte: Elaborada pelo autor

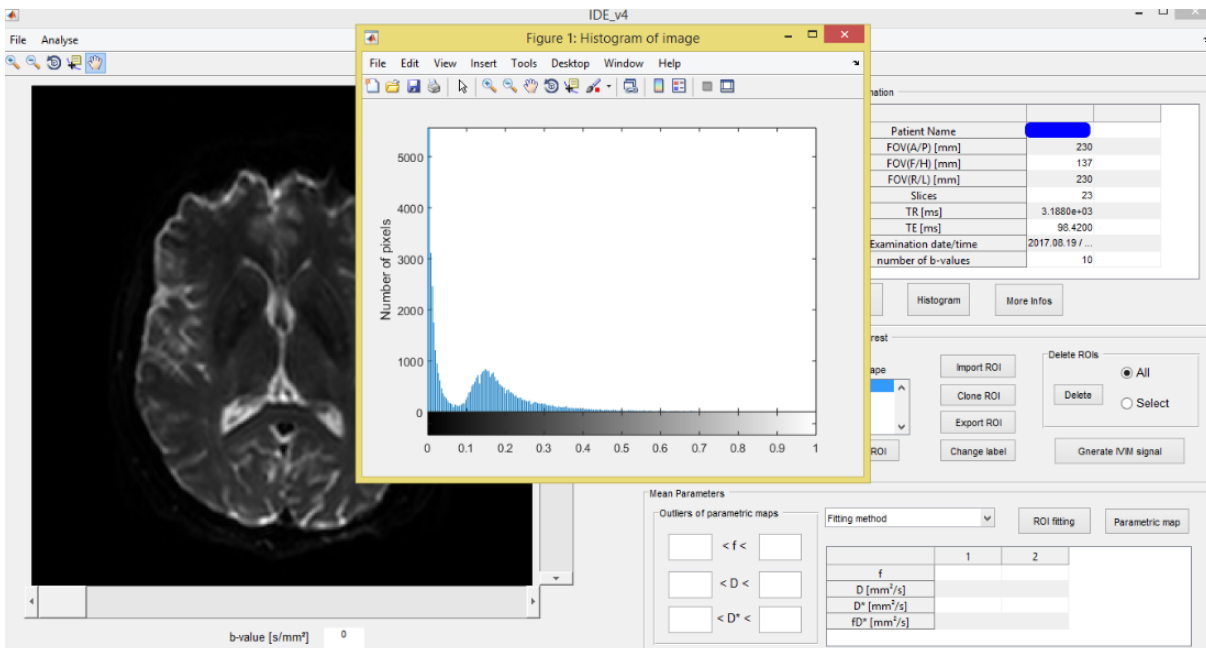


Figura 38 – Histograma de intensidades da imagem
Fonte: Elaborada pelo autor

Ao lado do painel *General Information*, há o painel *Signal-to-Noise Ratio* para estimar o SNR da imagem. O botão *SNR ROI* orienta e habilita o usuário a desenhar duas

ROIs: uma no fundo da imagem, que contém apenas ruído, e outra dentro da área com tecido, que contém sinal ruidoso. É possível escolher a escala segundo a qual se estima o SNR da imagem, em decibéis (dB) ou em escala linear (Linear). Com as ROIs desenhadas e a escala escolhida, basta pressionar *Estimate* e o valor de SNR estimado será exibido. O método utilizado para a estimativa é igual ao da seção 3.2.3. Logo abaixo, no painel *Image edit*, pode-se obter a imagem complementar por meio da opção *Complement* (Fig. 39); e a opção *Adjust histogram* abre a ferramenta *Adjust Contrast* do Matlab, que permite ajustes manuais de contraste no histograma da imagem (Fig. 40).

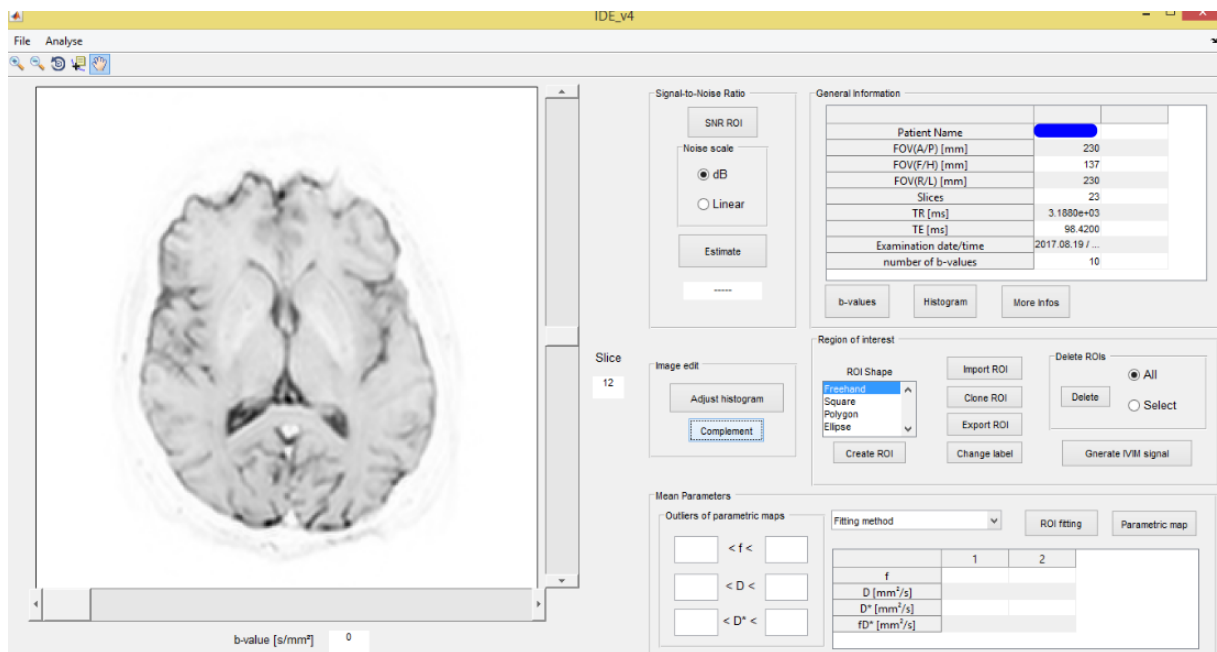


Figura 39 – Complemento da imagem

Fonte: Elaborada pelo autor

No painel abaixo, chamado *Region of Interest*, escolhe-se o formato da ROI: *Freehand*, para uma construção à mão livre; *Square*, para um ROI quadrada; *Polygon*, para uma ROI poligonal; e *Ellipse*, para uma ROI em forma de elipse. Definido o formato da ROI, o botão *Create ROI* deve ser pressionado para que se possa desenhá-la na imagem; não há limite de número de ROIs que se pode desenhá-las e as ROIs permanecem na imagem caso o slider de b seja alterado (Fig. 41 e 42); porém elas serão apagadas automaticamente caso a fatia seja alterada. Com as ROIs construídas, é possível alterá-las de tamanho e de posição; o botão *Generate IVIM signal* mostra o sinal médio de IVIM nas ROIs construídas (Fig. 43) e deve ser pressionado antes da estimativa de parâmetros. Este painel também abriga a opção *Export ROI*, que exporta o formato, as dimensões e as posições das ROIs desenhadas em arquivos de texto para que possam ser importadas, por meio da opção *import ROI*, para análises futuras que requeiram as mesmas ROIs. Além disso, caso seja necessário excluir alguma ROI ou alterar seu rótulo, basta pressionar *Delete – All* selecionado para deletar todas; *Select* para selecionar a ROI deletada – ou *Change Label*, respectivamente.

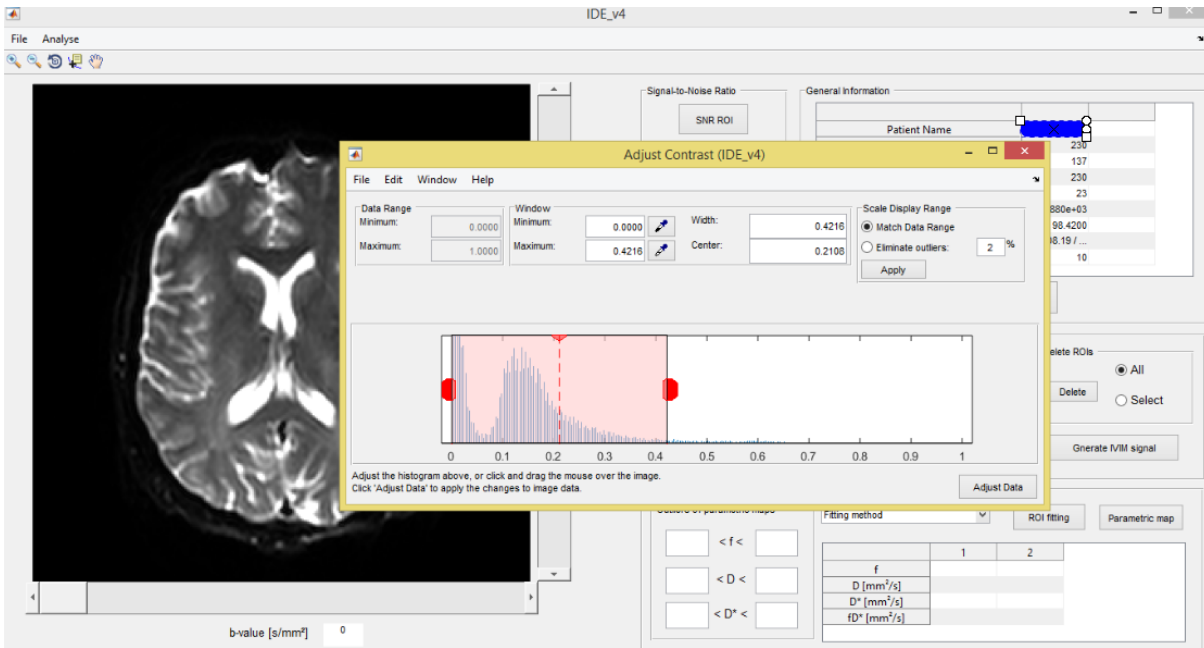


Figura 40 – Ajuste de contraste na imagem

Fonte: Elaborada pelo autor

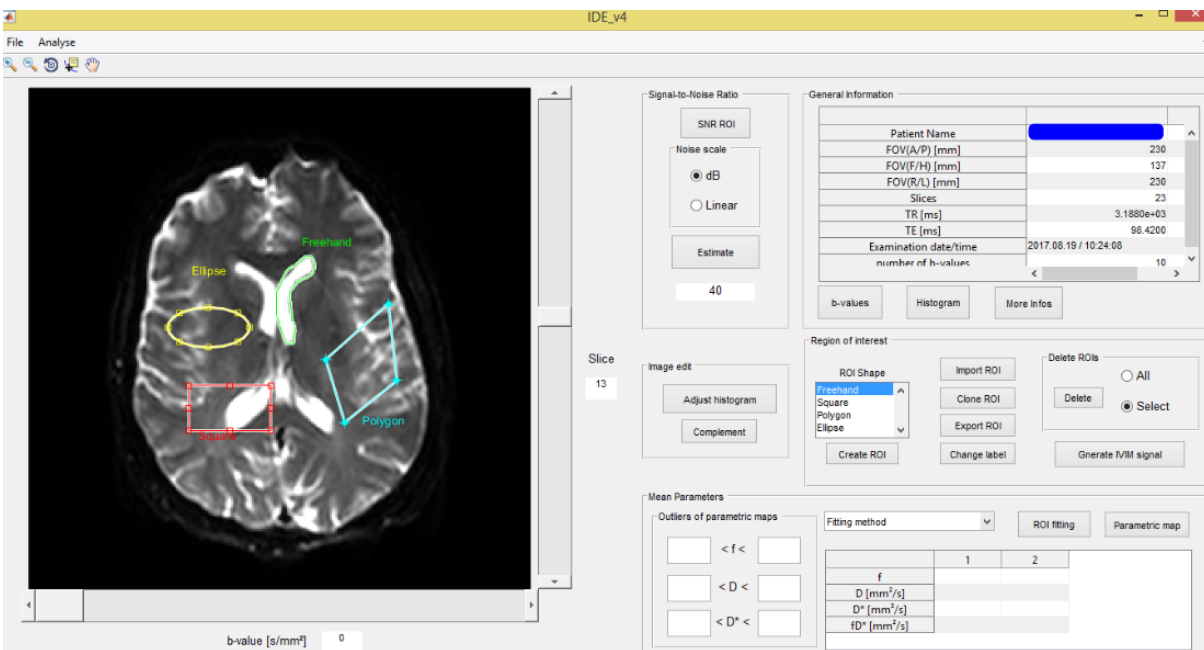


Figura 41 – Desenho das ROIs

Fonte: Elaborada pelo autor

Por fim, o painel *Mean Parameters* permite escolher um método dentre aqueles usados na simulação de voxels para a realização da regressão e cálculo de f , D e D^* ; a regressão é feita pela função `fitting.m`. Para que a regressão seja feita, basta pressionar o botão *ROI fitting*; um gráfico aparecerá com os pontos do sinal médio de IVIM, suas curvas de tendência e o coeficiente de determinação R^2 da regressão (Fig. 44); caso o método utilizado seja o NNLS, a curva L e os espectros de D das ROIs serão mostrados na ordem em que estas foram desenhadas. Os parâmetros calculados para cada ROI serão mostrados

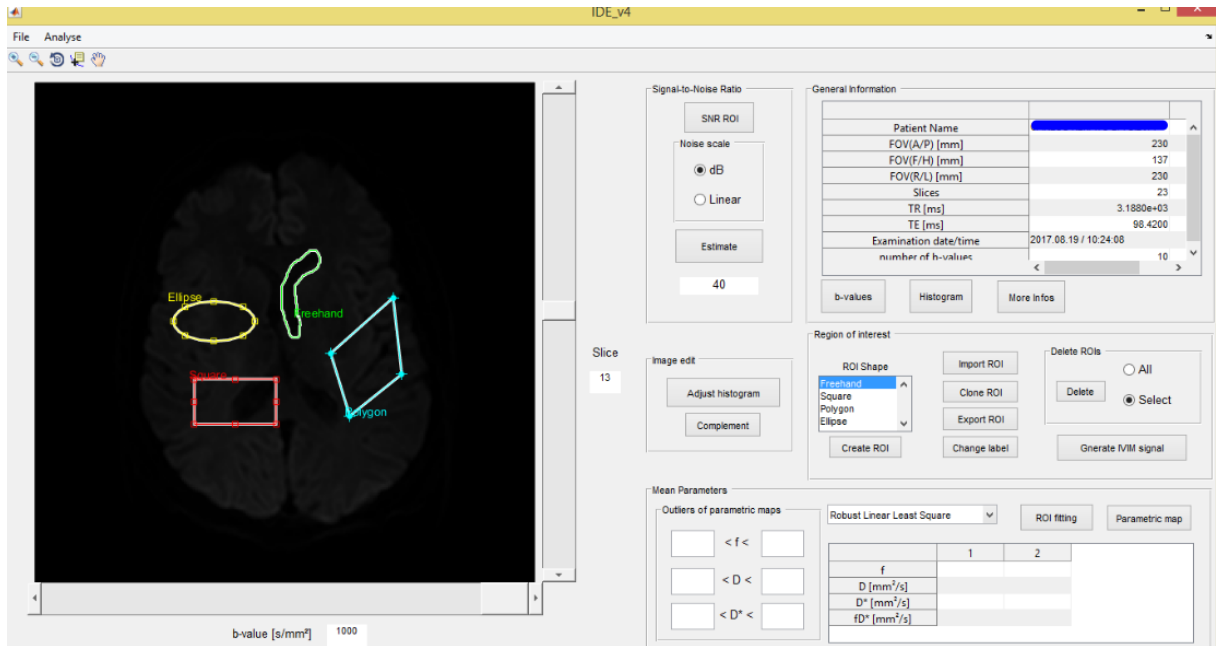


Figura 42 – Alteração de valor de b sem eliminação de ROIs
Fonte: Elaborada pelo autor

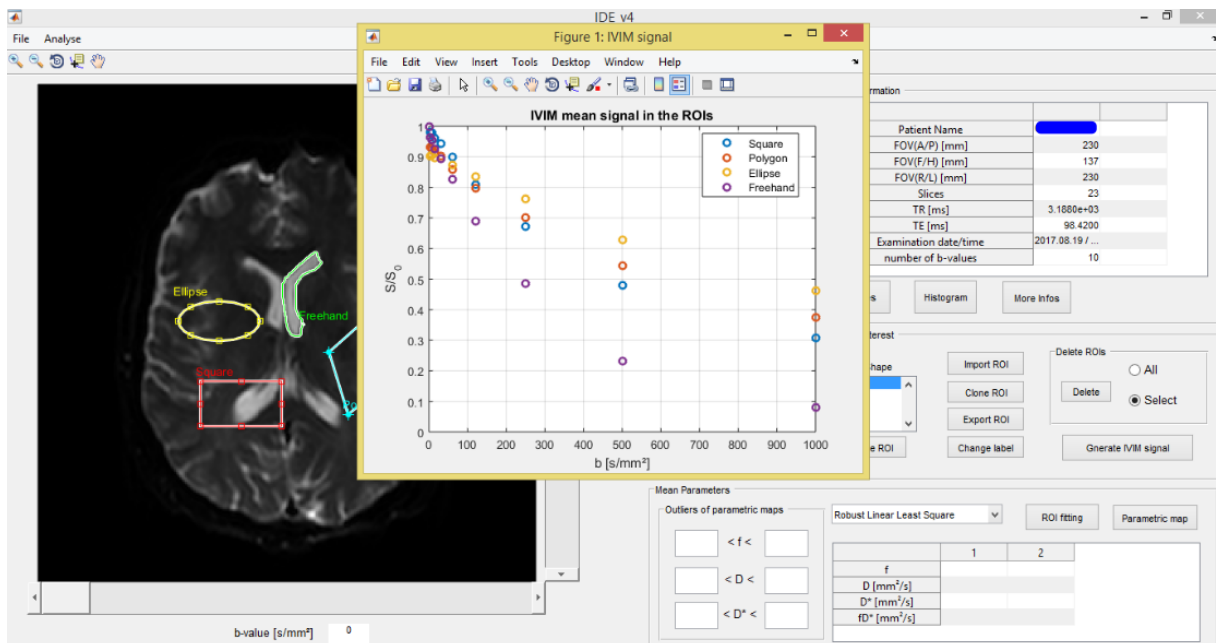


Figura 43 – Sinal de IVIM para cada ROI desenhada
Fonte: Elaborada pelo autor

na tabela do mesmo painel. O gráfico com as regressões é salvo automaticamente em um arquivo cujo nome é igual ao do arquivo .PAR, mas com uma extensão ESTIMATION.jpg. Além do cálculo pelo sinal médio dentro das ROIs, a opção *Parametric map* calcula os mapas paramétricos da imagem completa (ver seção 3.3.2). Antes disso, pode-se determinar os outliers das estimativas dos mapas paramétricos. No caso deste trabalho, os valores foram iguais aos utilizados nas simulações de voxel e reticulado.

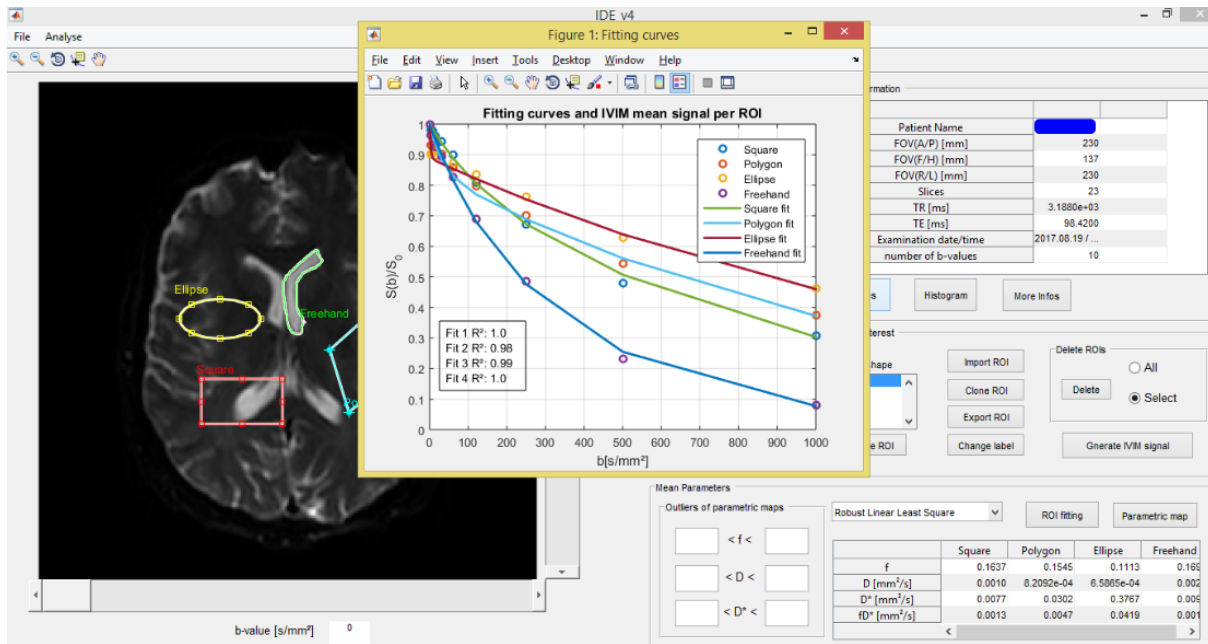


Figura 44 – Fitting dos sinais de cada ROI

Fonte: Elaborada pelo autor

Há a opção, no menu superior em File > Export > Data, de exportar em um único arquivo .txt as informações gerais, a fatia selecionada, o formato das ROIs, o método de *fitting* utilizado, os valores de b da aquisição, os valores da relação $S(b)/S_0$ presentes em cada ROI com seus respectivos nomes e os parâmetros calculados (Fig. 45). Já em File > Export > Image, exporta-se, com extensão .jpg, a imagem de RM utilizada com as ROIs construídas.



Figura 45 – Documento .txt com as informações gerais da estimativa

Fonte: Elaborada pelo autor

O que se pretende fazer com a ferramenta é realizar testes de estimativas de parâmetros de IVIM a partir dos arquivos .PAR e .REC. O procedimento para os testes

consiste em selecionar áreas da anatomia cerebral que tenham registros de investigação na literatura e desenhar ROIs da interface nestas mesmas regiões, de modo que seja possível calcular seus parâmetros e, em seguida, compará-los com os registrados nos trabalhos já publicados. As áreas escolhidas foram as seguintes: hemisfério direito do cerebelo, tálamo esquerdo, lobo temporal direito e suas regiões contralaterais correspondentes (Fig. 46). A identificação destas regiões foi feita com auxílio da referência.¹⁶¹

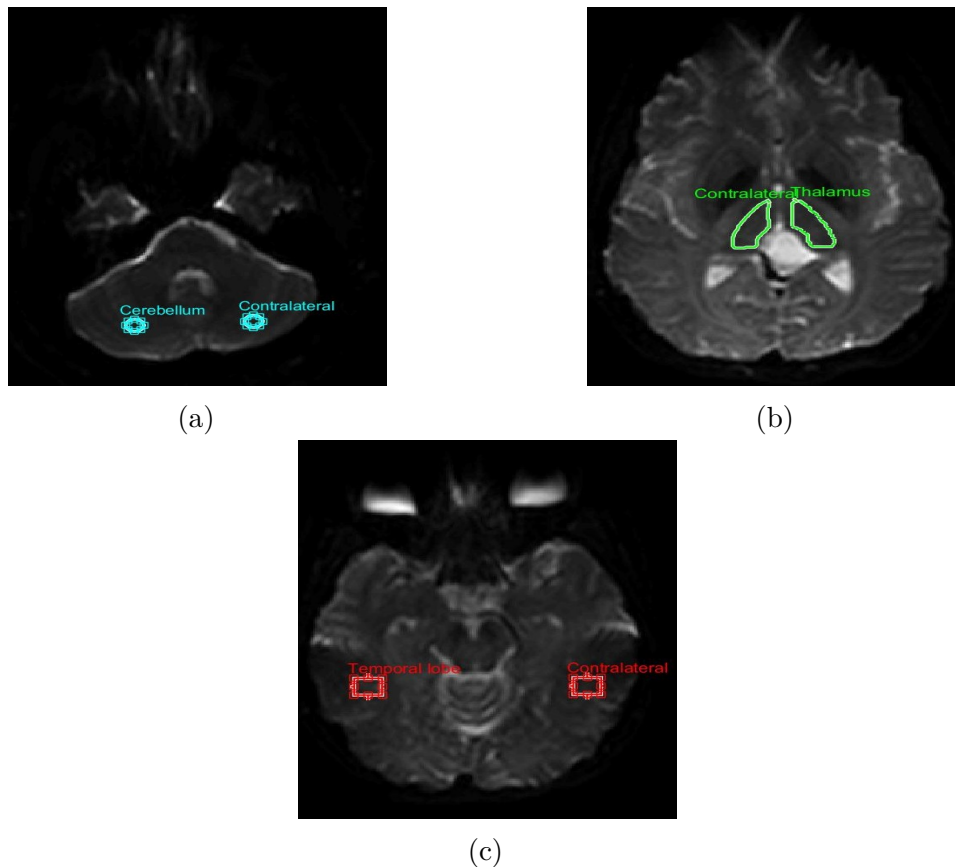


Figura 46 – Imagens de (a) cerebelo, (b) tálamo e (c) lobo temporal com suas respectivas zonas contralaterais e ROIs desenhadas

Fonte: Elaborada pelo autor

3.3.2 Média paramétrica

Além das análises feitas com o auxílio das ROIs, há a opção de criar mapas paramétricos de f , D , D^* e fD^* ; este último fator foi incluído na ferramenta para fins de comparações com métricas utilizadas em imagens ponderadas por perfusão que podem ser feitas em trabalhos futuros. Para obter os mapas, basta abrir o arquivo .PAR na interface, selecionar a fatia, estabelecer os limites fisiológicos tolerados durante os cálculos (painel *Outliers of parametric maps*), escolher o método de fitting e selecionar a opção *Parametric map* no painel *Mean Parameters*. Após o cálculo dos mapas e sua exibição, é

possível registrar as matrizes com os dados dos mapas, a fatia e os valores dos limites das estimativas em arquivo `.mat` do *workspace* do Matlab (Fig. 47).

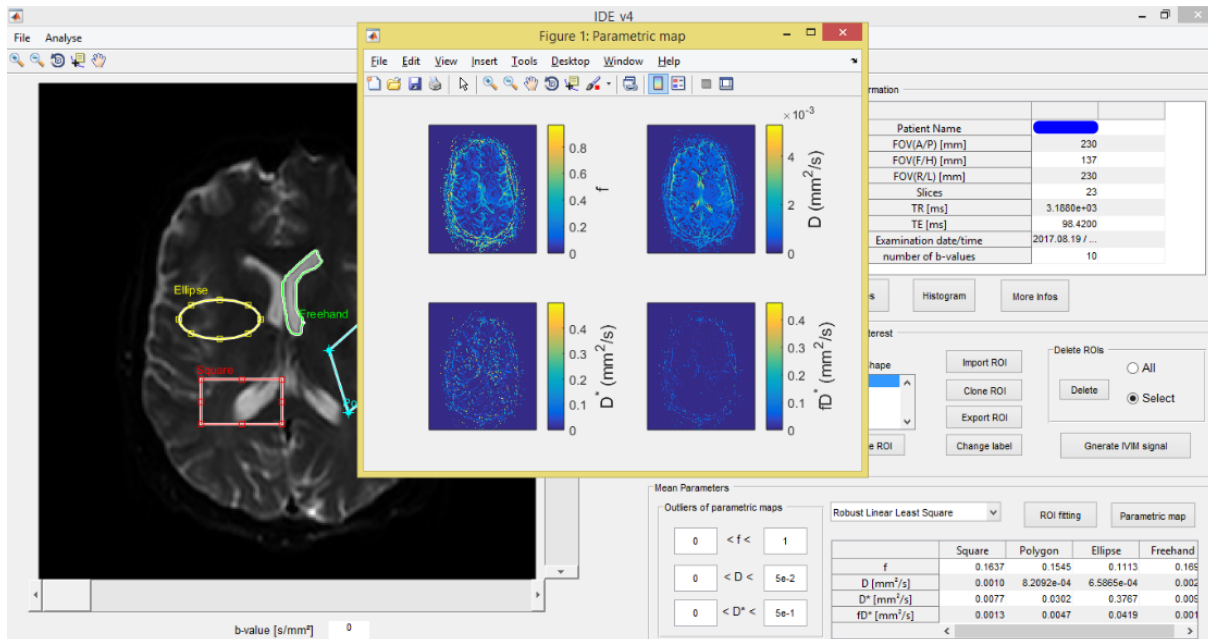


Figura 47 – Salvando as informações das estimativas dos mapas paramétricos

Fonte: Elaborada pelo autor

Com as informações de mapas paramétricos em mãos, pode-se investigar o efeito do ruído no cálculo dos parâmetros de IVIM. Para tanto, basta escolher a opção *Analyse* > *Parametric map* (Ctrl+M), no menu superior, para analisar os mapas paramétricos individualmente. Caso o cálculo dos mapas paramétricos tenha sido feito com o arquivo `.PAR` em uso, uma nova janela, de nome *IDE v4 analyse*, se abre mostrando o mapa paramétrico segundo a opção escolhida no painel *Map* (Fig. 48). Caso nenhum mapa tenha sido calculado ainda, deve-se escolher um arquivo `.mat` com os dados de mapas paramétricos feitos no passado.

Em seguida, a ROI utilizada no cálculo do sinal médio pode ser importada (*Import ROI*) para estimar os valores médios de f , D , D^* e fD^* e seus valores de desvio-padrão (*Mean parameter*). A figura 49 mostra um exemplo para f . Este procedimento foi feito com os 30 arquivos de pacientes saudáveis para comparar as estimativas das médias paramétricas a partir da ROI no mapa paramétrico e as estimativas a partir do sinal médio dentro da ROI na imagem do arquivo `.PAR`.

Além de parâmetros médios, é possível ver também o histograma de recorrência de valores de cada ROI presente no mapa. Para tanto, basta fornecer a quantidade de colunas nos histogramas e escolher a opção *Histogram*. Os histogramas das ROIs aparecerão com os valores médio e de desvio-padrão indicados (Fig. 50).

Caso os mapas forneçam uma variabilidade de valores muito alta, como pode ser o caso de D^* e fD^* , os poucos valores muito altos das estimativas elevariam os limites

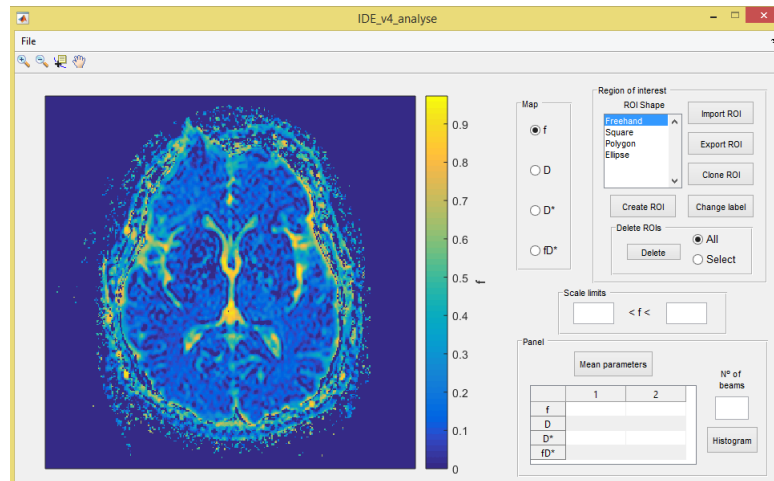


Figura 48 – Análise individual de mapas paramétricos
Fonte: Elaborada pelo autor

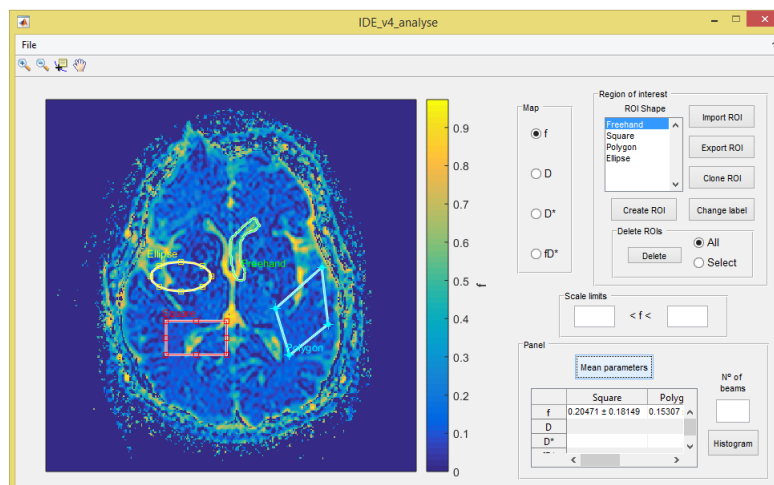


Figura 49 – Valores médios do mapa paramétrico com ROIs
Fonte: Elaborada pelo autor

da escala, o que prejudicaria a visualização do tecido. Na tentativa de contornar este problema, foi adicionado um painel chamado *Scale limits*, que recebe valores limites de escala para reconfigurar suas cores (Fig. 51). Esta mudança de escala não altera o cálculo dos parâmetros médios e desvio-padrão nem a distribuição dos histogramas.

3.3.3 Comparação entre sinal médio e média paramétrica

Após o registro das estimativas com os dois métodos, realizou-se o teste t estatístico cuja hipótese nula é a de que os dois métodos – sinal médio e média paramétrica – apresentam concordância, isto é, ambos fornecem resultados estatisticamente iguais, sem diferenças significativas a 5 % de significância. A partir daí, pode-se comparar a influência do ruído presente no valor estimado no painel *Signal-to-Noise Ratio* e a influência dos valores utilizados na simulação de voxels. Grandes diferenças entre os métodos, ou seja, a rejeição da hipótese nula, indicariam alta influência do ruído durante o cálculo dos mapas,

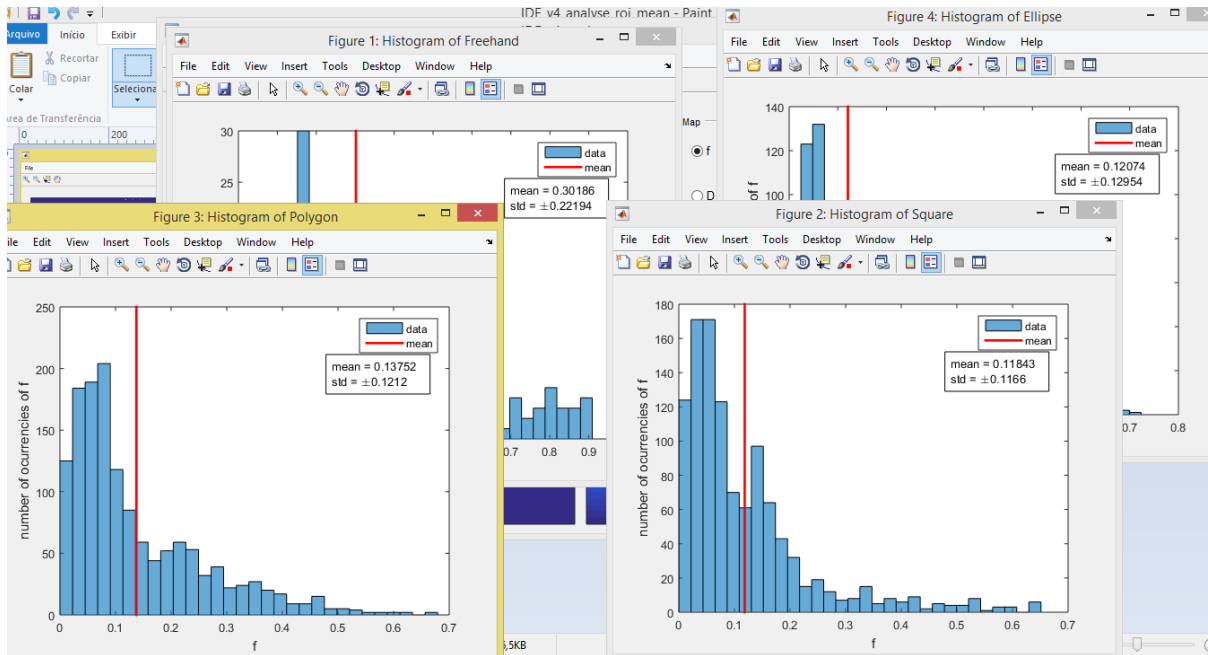


Figura 50 – Histogramas de cada ROI feita no mapa paramétrico de f
Fonte: Elaborada pelo autor

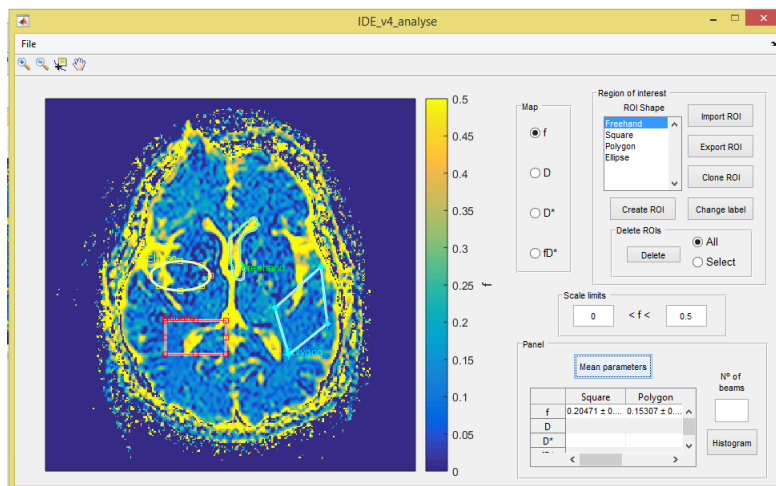


Figura 51 – Mudança de escala de cores no mapa paramétrico de f
Fonte: Elaborada pelo autor

pois sabe-se que o uso do sinal médio de ROIs aumenta o valor de SNR, enquanto o cálculo do mapa paramétrico não mitiga a ação do ruído, pois atua sobre o sinal bruto de cada voxel. Gráficamente, estas diferenças foram apresentadas por gráficos Bland-Altman para cada parâmetro em determinadas regiões e suas respectivas zonas contralaterais.

3.3.4 Comparação entre variabilidades inter e intra-sujeito

Além disso, uma análise a se fazer é a comparação entre a variabilidade de parâmetros inter-sujeito e a variabilidade de parâmetros intra-sujeito; para tanto, assumimos que não há correlação entre voxels. Muitas pesquisas apresentam média e o desvio-padrão de parâmetros a partir de dados extraídos de vários pacientes a fim de caracterizar tecidos,

métodos de *fitting* e modelos de IVIM, fornecendo variabilidade inter-sujeito. Porém, os autores deste trabalho, até o momento, desconhecem estudos que comparem estas variações com aquelas proporcionadas pelos mapas paramétricos de um único paciente. Se este único paciente apresentar uma variabilidade muito grande, maior do que aquela observada na análise inter-sujeito, esta perderia completamente sua relevância para fins de diagnóstico, pois seria mais difícil caracterizar o tecido do próprio indivíduo do que estabelecer uma tendência de valores a partir da comparação entre os indivíduos.

Então, o procedimento para esta análise consiste em calcular a média de parâmetros e os desvios-padrão estimados a partir das ROIs posicionadas nos mapas paramétricos; calcular a média paramétrica e o desvio-padrão paramétrico para cada paciente; e comparar a variação entre as médias paramétricas de todos os pacientes com as variações dos parâmetros dentro das ROIs para cada paciente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo é dedicado à apresentação e análise dos resultados das simulações e do processamento de dados clínicos. Quanto à simulação de voxels, os resultados são ilustrados por meio de gráficos, para cada parâmetro de IVIM, de erros relativos, desvio-padrão e número de *outliers* por valor de SNR; histogramas de ocorrências de estimativas e suas dispersões; distâncias normalizadas por parâmetros simulados para comparações entre métodos, sequências e valores de SNR; gráficos de desempenhos de métodos, sequências e valores de SNR. Já para a parte do reticulado, há gráficos de erro relativo e de desvio padrão versus dimensão de ROIs; mapas paramétricos para cada valor de SNR; e diagramas de caixa com as distribuições de dados gerados pelo *fitting* com as diversas ROIs. Por último, na seção sobre a interface, serão apresentados os resultados das comparações entre métodos de sinal médio e média paramétrica. Os protocolos de cálculos foram feitos para todos os 30 pacientes saudáveis; estes protocolos foram compostos pela imagem com as ROIs, pelos gráficos com as curvas de regressão e de sinais médios, pelos arquivos .txt exportados com as informações das estimativas, pelos mapas paramétricos da fatia escolhida e pelos dados em arquivo .mat do cálculo dos mapas. Como o número de variáveis nas simulações e de dados analisados com a interface é muito grande, a quantidade de gráficos destes processos também é muito grande, de modo que seria inviável colocar todos neste documento. Sendo assim, decidiu-se que aqui seriam apresentados apenas alguns exemplos, considerados de maior importância.*

4.1 Cramer-Rao Lower Bounds

A figura 52 ilustra a variância acumulada alcançada com o estimador do modelo biexponencial utilizado sob influência das várias sequências de b com cada uma das estruturas. O que se observa é que, para D e D^* , a ordem de estruturas que forneceriam melhor desempenho seria 2, 3 e 1, indicando que as estimativas sob variação de f com D e D^* fixos seriam, pelo menos, mais precisas. As variâncias de D^* e D seriam menores para a estrutura 3 do que para a estrutura 2, talvez porque, com o aumento dos valores de D (estrutura 2), a hipótese de que D^* é uma ordem de grandeza maior do que D é violada, dificultando a estimativa de ambos os parâmetros. Já para estimativas de f , a ordem de estruturas que forneceriam melhor desempenho seria 3, 2 e 1. A estrutura 3, particularmente, proporcionaria alta variabilidade de f , pois o aumento de D^* torna o decaimento do segmento de perfusão mais abrupto conforme b aumenta, assim o valor de f

* Caso o leitor se interesse em ver o restante dos gráficos e protocolos de estimativas, por favor entre em contato através dos e-mails: breno.coelho@usp.br; breno.spinelli200@gmail.com que o autor concederá permissão para que o leitor acesse as pastas do Google Drive com todos os protocolos e gráficos das simulações.

associado fica mais difícil de estimar. Vale ressaltar que a literatura diz que a variabilidade de D^* é muito maior do que a de D , assim como o previsto pela simulação.

Mais uma característica interessante de se observar com estes resultados é o desempenho decrescente do estimador e o aumento da incerteza das estimativas conforme o tamanho da sequência de valores de b diminui. Este é um resultado realmente esperado, pois maior quantidade de valores da sequência de b fornece mais informações sobre o sinal e possibilita de fato estimativas mais precisas. Apenas para a estrutura 3 haveria melhor precisão de b_4 em relação a b_3 nas estimativas de f e D^* . Há suspeita de que a distribuição dos valores em b_4 favoreça melhores estimativas destes dois parâmetros, principalmente quando se trata de valores de b para os quais o compartimento de perfusão ainda é relevante.

Uma consideração a ser feita quanto à validade desta simulação é que foi utilizado apenas um valor de σ^2 do ruído, portanto o seu resultado seria válido apenas para um valor do de SNR. Intuitivamente, pode-se supor que os valores de variância acumulada diminuiriam ainda mais para valores mais baixos de σ^2 , e aumentariam para valores mais altos, sem que ocasionasse qualquer tipo de mudança no padrão de comportamento dos resultados.¹⁵⁷

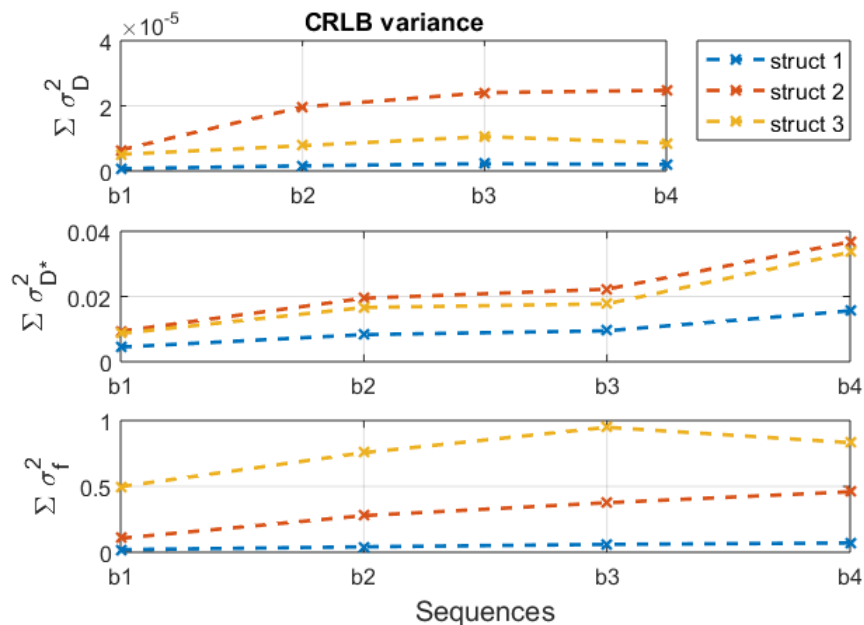


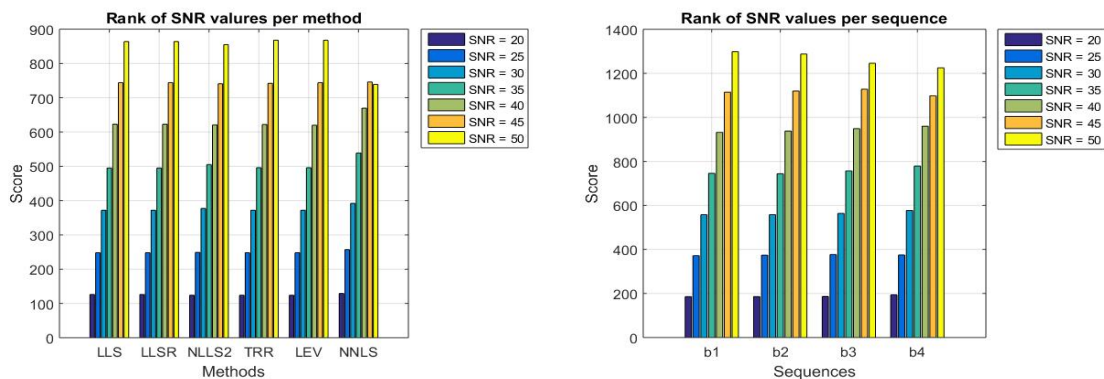
Figura 52 – Variância acumulada dos parâmetros de IVIM a depender das sequências de b para cada uma das estruturas

Fonte: Elaborada pelo autor

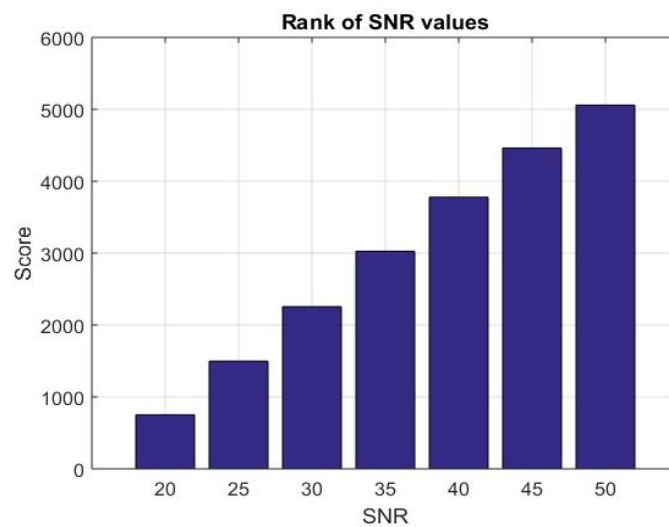
4.2 Simulação de voxel

4.2.1 Influência do SNR

A figura 53 mostra histogramas de desempenho (score) dos valores de SNR. O histograma (a) mostra o desempenho de SNR para cada método; o (b), o desempenho de SNR por sequência de b ; e o histograma (c) mostra o histograma de desempenho geral dos valores de SNR. Com o cálculo dos erros, os histogramas mostram que, de forma geral, os maiores valores de SNR fornecem, como esperado e apontado na literatura, uma estimativa com melhores acurácia e precisão, além de fornecerem menos *outliers*; portanto a ordem crescente de valores fornece menores distâncias e melhor desempenho. Poucos foram os casos em que maiores valores de SNR estiveram associados a maiores quantidades de *outliers*, desvio-padrão, erro relativo e, conseqüentemente, a distâncias maiores.



(a) Desempenho dos valores de SNR por métodos (b) Desempenho dos valores de SNR por sequências de b



(c) Desempenho total de valores de SNR

Figura 53 – Desempenho de valores de SNR
Fonte: Elaborada pelo autor

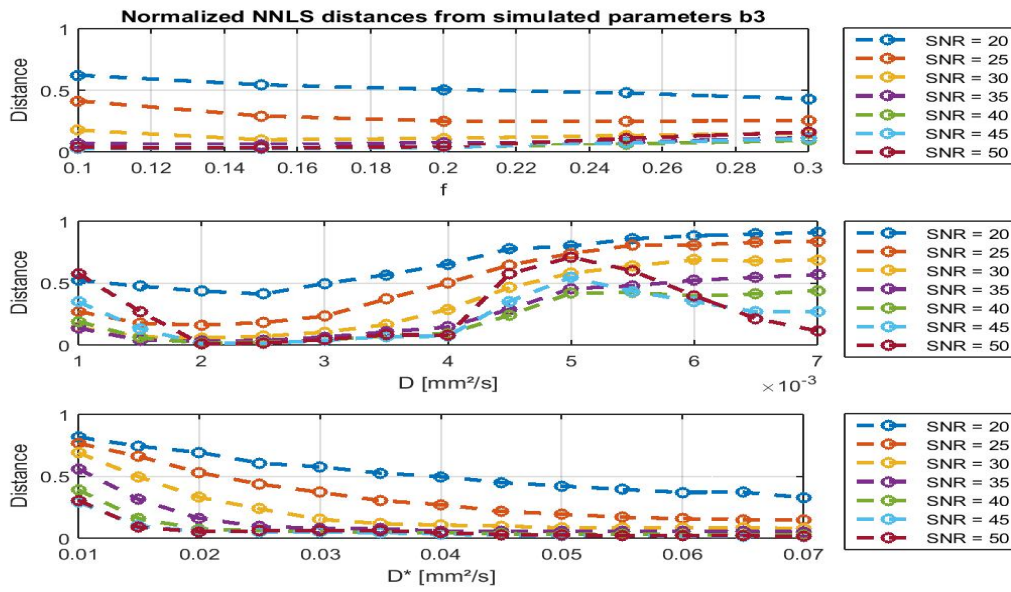


Figura 54 – Comparação das distâncias de cada SNR para b_3 e NNLS
Fonte: Elaborada pelo autor

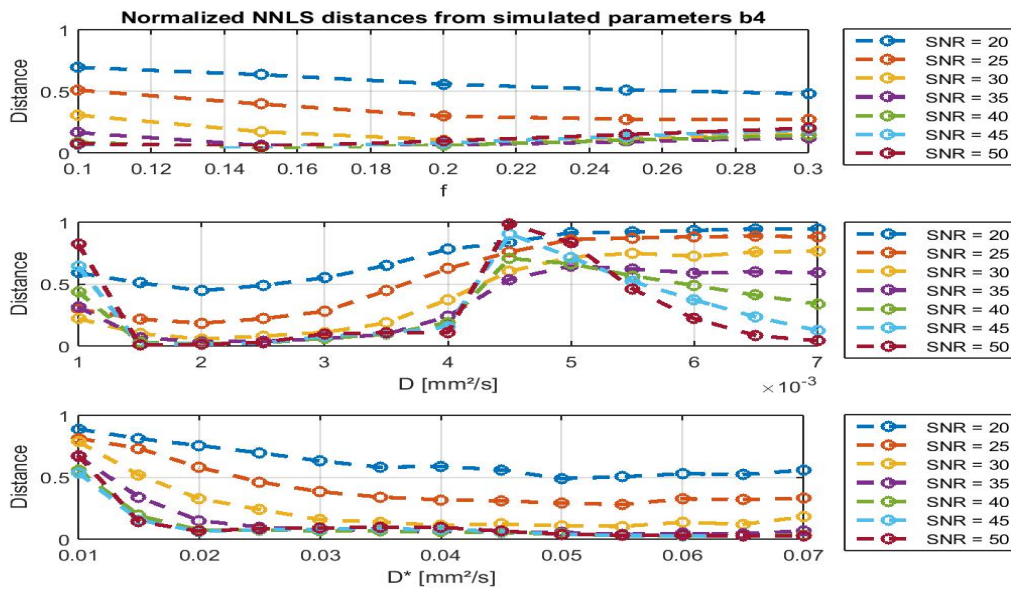


Figura 55 – Comparação das distâncias de cada SNR para b_4 e NNLS
Fonte: Elaborada pelo autor

Pode-se ver, porém, na figura 53a, que particularmente para o NNLS, o melhor desempenho foi alcançado com $SNR = 45$. O efeito instável para o NNLS é observado quando seus valores de distância aumentam para sequências b_3 e b_4 a partir de $SNR = 40$. Isto pode ser visto nas figuras 54 e 55, que mostram as distâncias Euclidianas de cada valor de SNR por valor de parâmetro IVIM para NNLS com b_3 e b_4 . Por vezes, os desempenhos chegam a ser piores do que para $SNR < 30$ em determinados valores da

estrutura 2 (variação de D). A variação de parâmetros dentro da estrutura 1 quase não causou variações nas distâncias atingidas pelo método para todas as sequências de b e todos os valores de SNR; para $\text{SNR} > 20$, todas as distâncias foram menores do que 0,5. Já para a estrutura 3, as distâncias diminuem conforme os valores de D^* aumentam; quando a sequência utilizada é a $b4$ todas as distâncias são maiores do que 0,5 em $D^* = 0,01$, mas para $\text{SNR} > 35$ e $D^* > 0,01$, as distâncias já ficam bem próximas a zero.

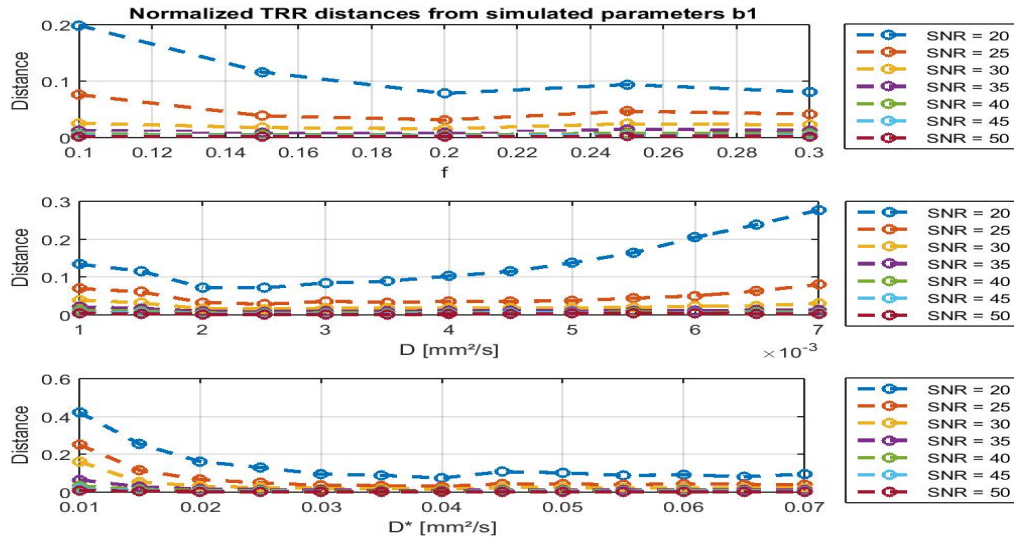


Figura 56 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e TRR
Fonte: Elaborada pelo autor

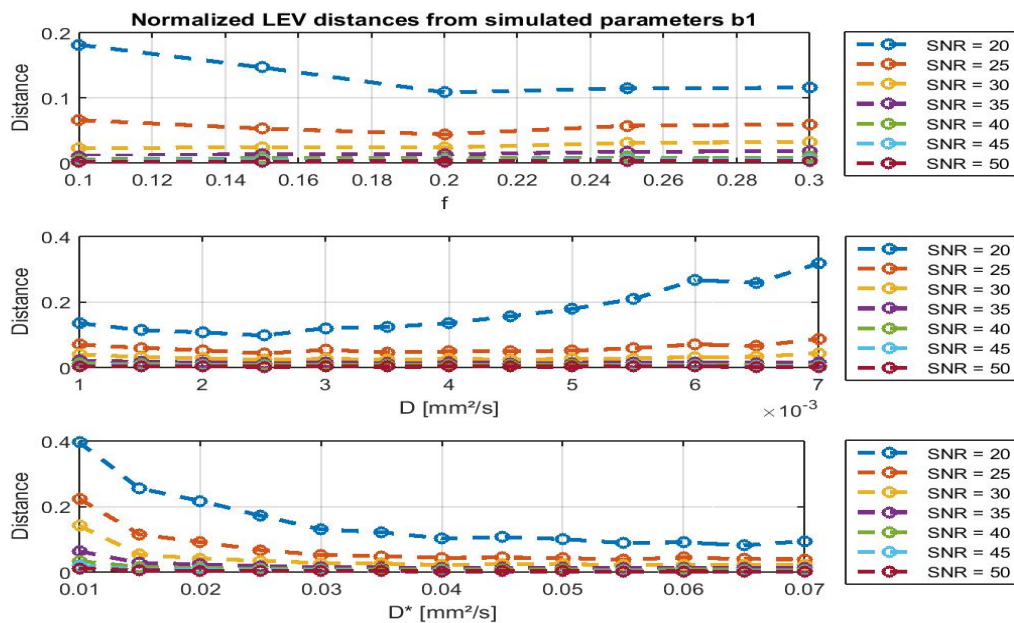


Figura 57 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e LEV
Fonte: Elaborada pelo autor

Para os métodos TRR e LEV, é quase imperceptível a diferença entre as distâncias para valores de SNR de 40 a 50 (Fig. 56 e 57), muitas vezes não há sequer diferença estatística significativa para estes valores ($p = 1$). Na estrutura 2, à medida em que D aumentou, houve uma piora no desempenho dos dois métodos para $\text{SNR} \leq 25$ e, por vezes, as distâncias ultrapassam o valor de 0,5; nas estruturas restantes, sempre que os valores de parâmetros aumentaram, as distâncias diminuíram até um ponto, a partir do qual permaneceram constantes e se tornaram praticamente invariantes com o ruído; isto ocorreu, principalmente, quando $\text{SNR} \geq 30$.

A semelhança estatística de TRR e LEV ocorre mesmo para métodos com desempenhos piores, como NNLS, LLS e LLSR na sequência $b1$ (Fig. 58, 59 e 60). Além disso, nesta faixa de valores de SNR, pouco ocorreram distâncias acima de 0.5. Em realidade, as diferenças nas distâncias de LLS e LLSR são imperceptíveis pelo método da distância Euclidiana. Assim como TRR e LEV, a estrutura 2 proporciona piora no desempenho, ao aumentar os valores de D , de modo que, para $\text{SNR} \geq 30$ em todas as sequências de b , as distâncias superam o valor de 0,5. Já as outras estruturas, pouco interferiram nas distâncias calculadas em relação a cada valor de SNR testado, o que indica que o ruído não varia com valores de f e D . Nestes casos, quanto maior o SNR, menor é a distância das estimativas.

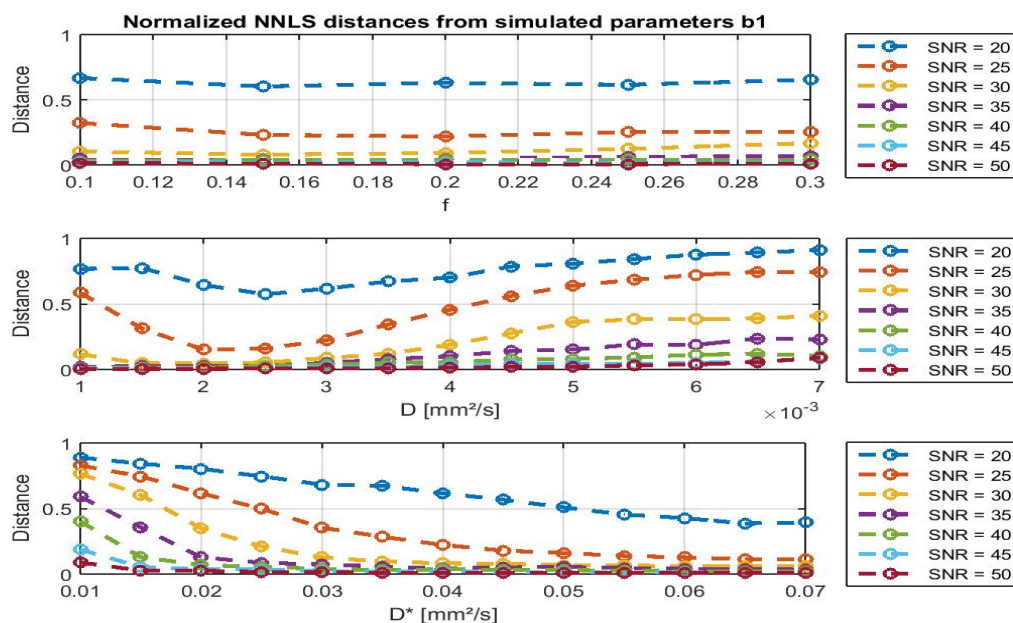


Figura 58 – Comparação das distâncias de cada SNR para $b1$ e NNLS

Fonte: Elaborada pelo autor

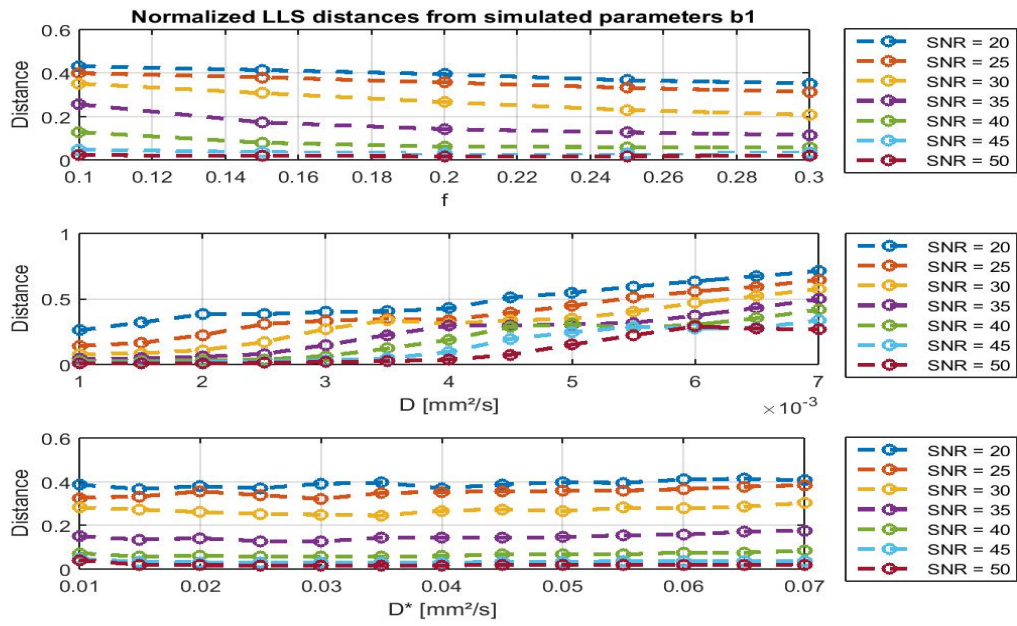


Figura 59 – Comparação das distâncias de cada SNR para b_1 e LLS
Fonte: Elaborada pelo autor

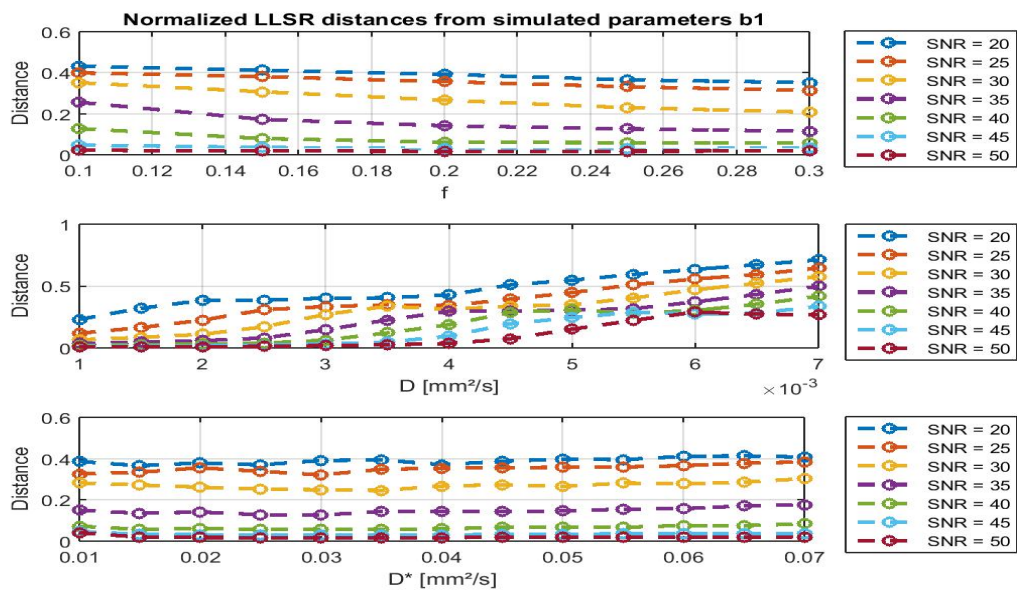


Figura 60 – Comparação das distâncias de cada SNR para b_1 e LLSR
Fonte: Elaborada pelo autor

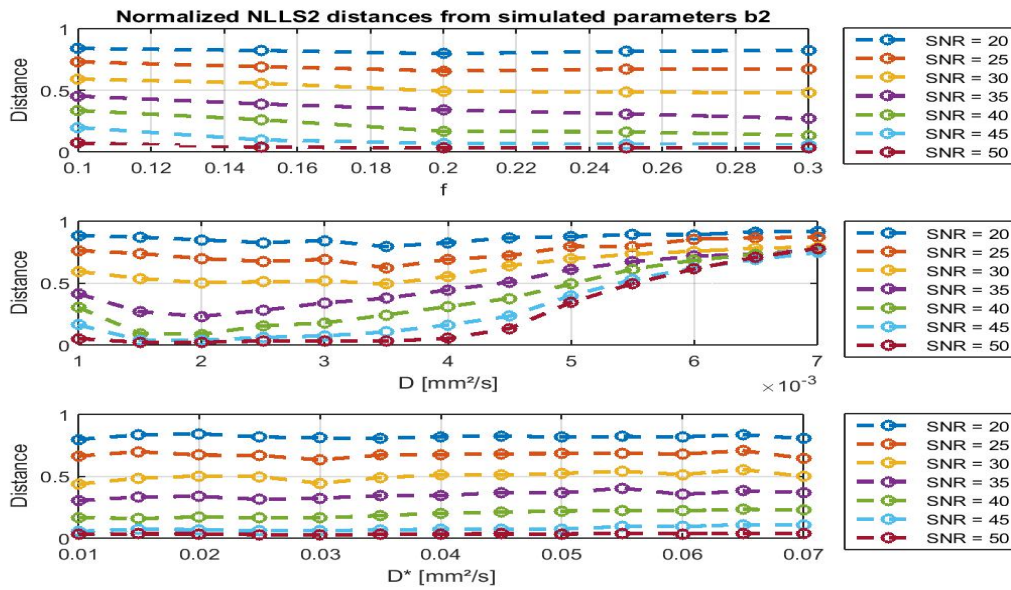


Figura 61 – Comparação das distâncias de cada SNR para b_2 e NLLS2
 Fonte: Elaborada pelo autor

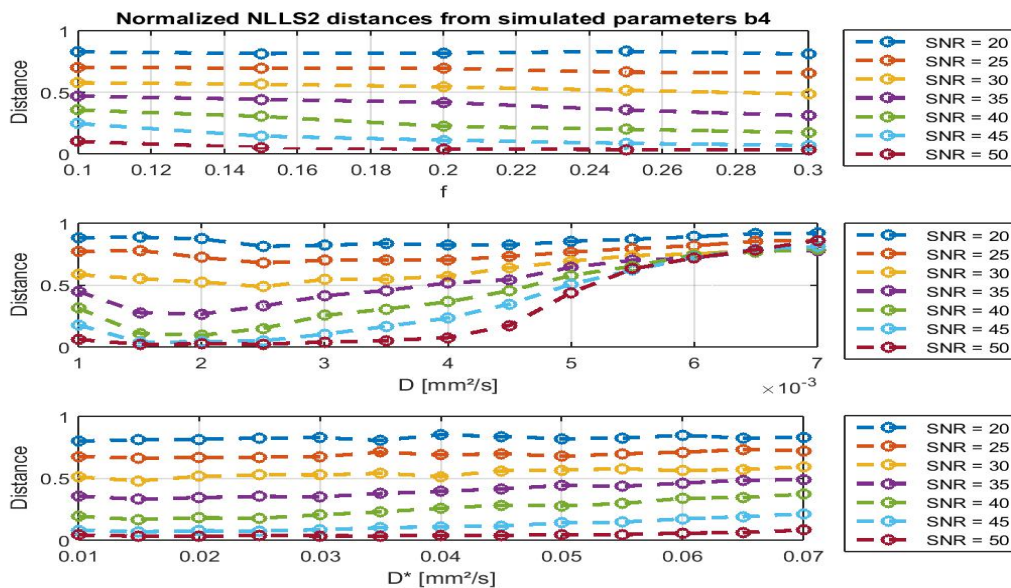


Figura 62 – Comparação das distâncias de cada SNR para b_4 e NLLS2
 Fonte: Elaborada pelo autor

Para o método NLLS2, o valor de $D_{eu} = 0,5$ é ultrapassado no cálculo das estimativas para a segunda estrutura em b_2 e b_4 (Fig. 61 e 62). As sequências restantes apresentam comportamento semelhante, mas menos acentuado. Para b_1 , os valores de $SNR \geq 35$ permitem que as distâncias estejam abaixo de 0,5; já para b_3 , o valor de SNR deve estar pelo menos acima de 40. Mais uma vez, temos a situação em que o aumento de D provoca piora em face do efeito de ruído no sinal. A variação dos outros parâmetros (f e D^*),

quando observados do ponto de vista dos valores de SNR, pouco influenciam nas distâncias dos métodos segmentados (Fig. 59 a 62).

Outra influência dos valores de SNR pode ser observada no que se refere à distribuição de parâmetros estimados em torno da média esperada. Para valores baixos ($SNR < 35$), temos, de modo geral, parâmetros superestimados de f e parâmetros subestimados de D ; a figura 63 mostra um exemplo para o método LLSR. Com isso, a distribuição dos valores fica enviesada, o que, aqui, implica maiores distâncias. A superestimação de f para valores baixos de SNR já foi verificado também em trabalhos passados,⁷² apesar de métodos de *fitting* diferentes terem sido usados. Conforme o SNR cresce, a distribuição se aproxima de uma Gaussiana (Fig. 64).

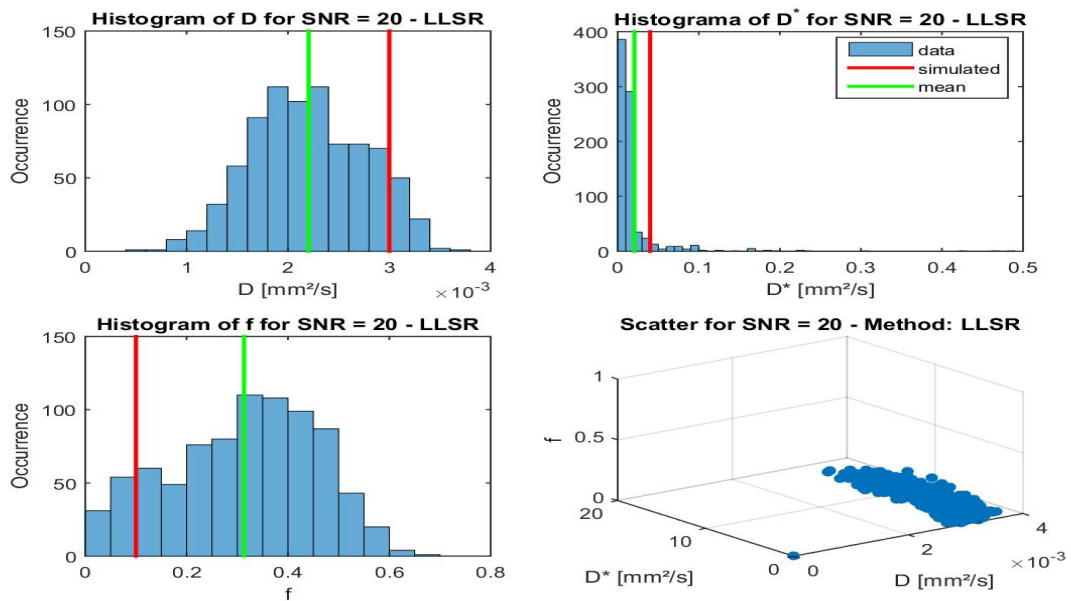


Figura 63 – Histograma e dispersões de LLSR, $b1$, $f = 0.1$ e $SNR = 20$
 Fonte: Elaborada pelo autor

Na sequência $b3$ para o método NNLS, até para números altos de SNR, como 45 e 50, houve valores subestimados de f de D^* (Fig. 65, 66). Particularmente para os métodos segmentados, dificilmente D^* se aproxima de uma Gaussiana mesmo em valores altos de SNR (Fig. 64), algo que ocorre com mais frequência para os métodos não lineares não segmentados, como TRR e LEV (Fig. 67 e 68).

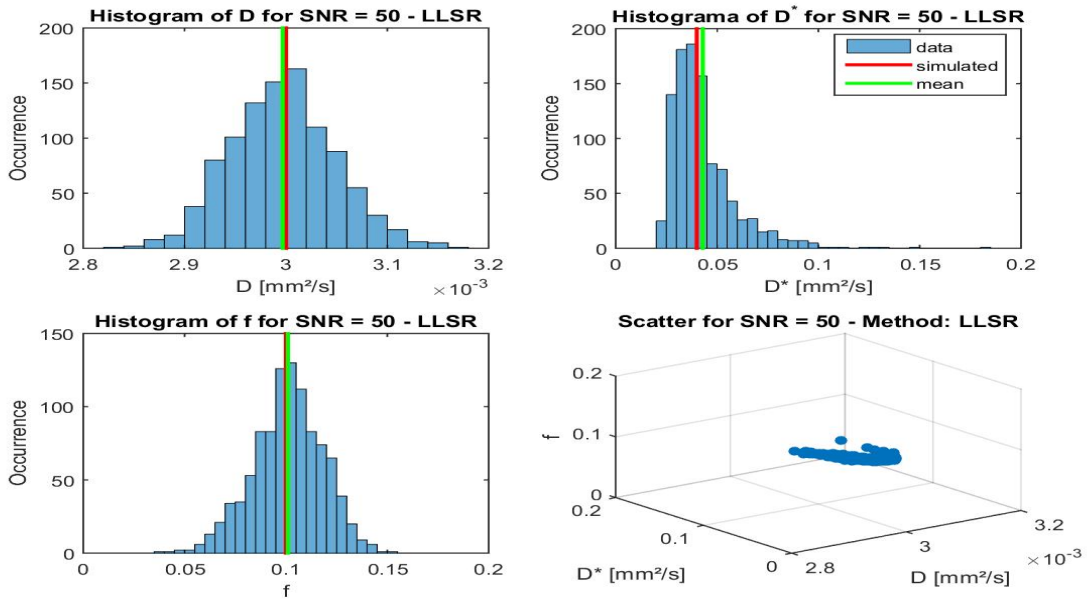


Figura 64 – Histograma e dispersões de LLSR, $b1$, $f = 0.1$ e $SNR = 50$
 Fonte: Elaborada pelo autor

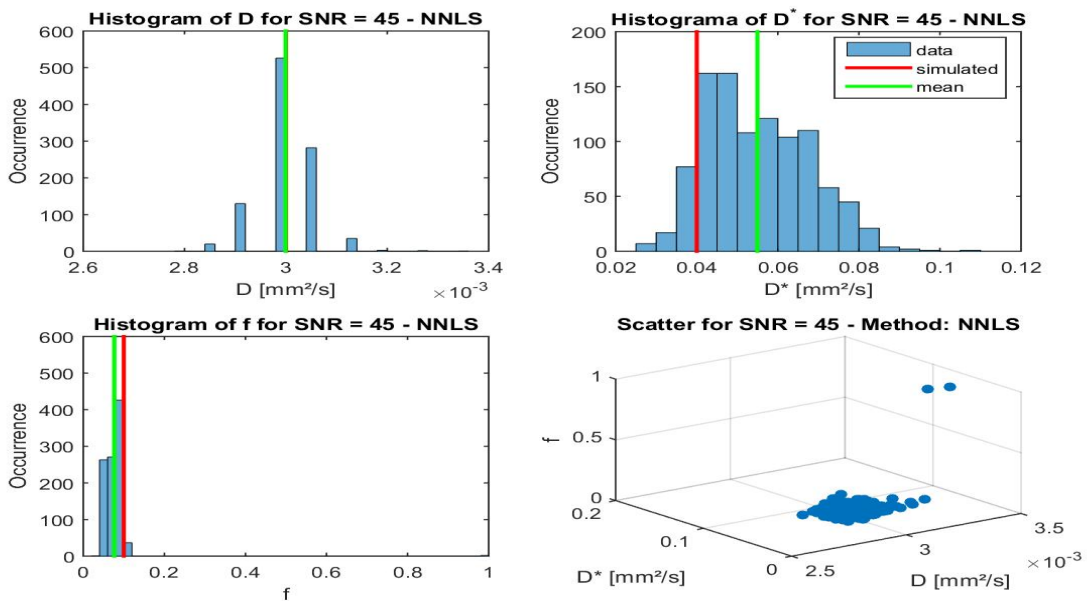


Figura 65 – Histograma e dispersões de NNLS, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 45$
 Fonte: Elaborada pelo autor

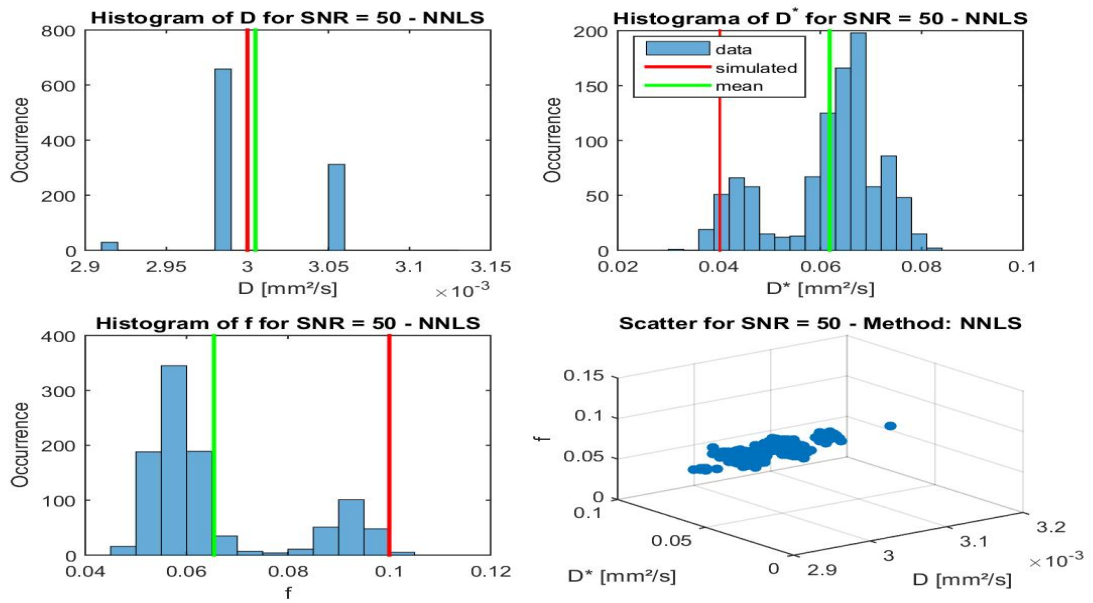


Figura 66 – Histograma e dispersões de NNLS, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 50$
 Fonte: Elaborada pelo autor

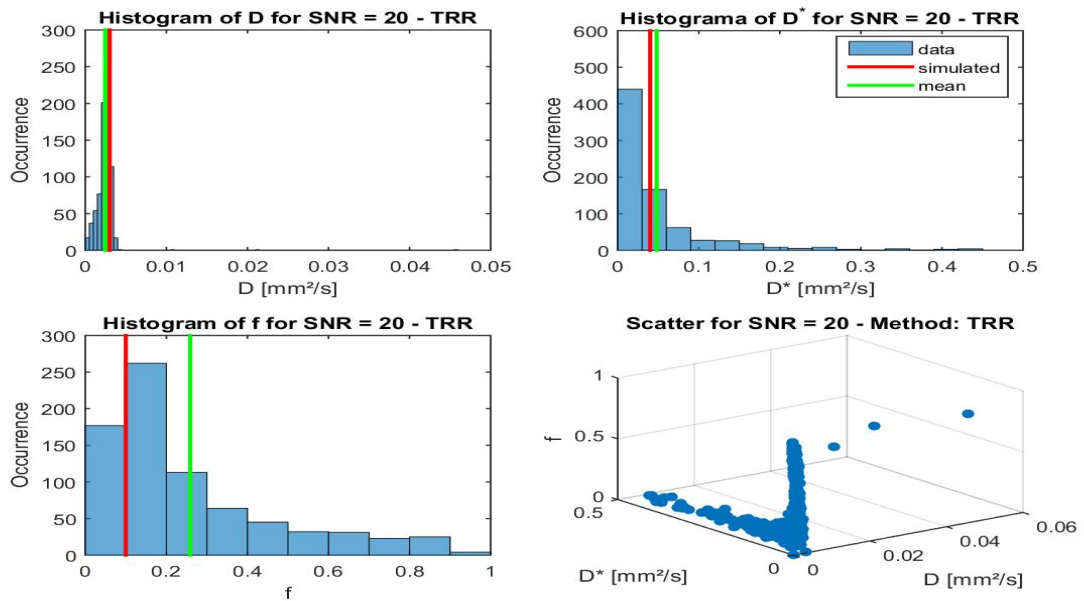


Figura 67 – Histograma e dispersões de TRR, $b3$, $f = 0.1$ e $SNR = 20$
 Fonte: Elaborada pelo autor

Os resultados acima estão, de modo geral, de acordo com os encontrados na literatura.^{58,63,64,157} Um ponto importante a ser recordado é que, em uma abordagem prática, valores muito altos de b podem ocasionar o efeito chamado *noise floor*,⁵⁸ no qual o SNR é baixo e o sinal não chega ao valor zero, mas forma uma curvatura a partir de determinado valor de b (ver seção 2.3.4.4). A consequência disto é que estimativas fisiologicamente incoerentes podem acontecer, como valores negativos. É possível mitigar

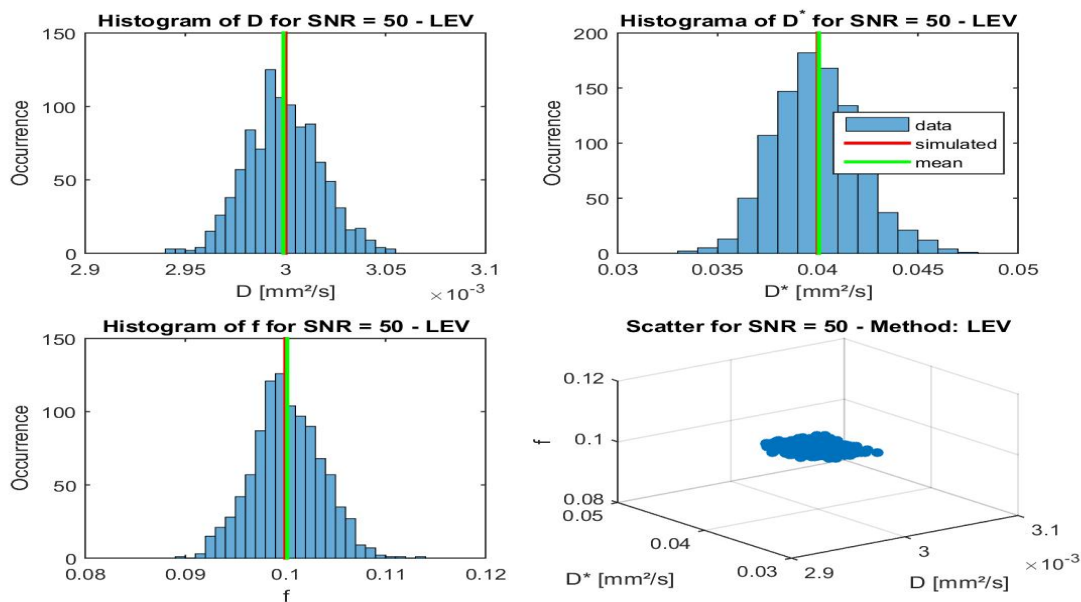


Figura 68 – Histograma e dispersões de LEV, b_3 , $f = 0.1$ e $SNR = 50$

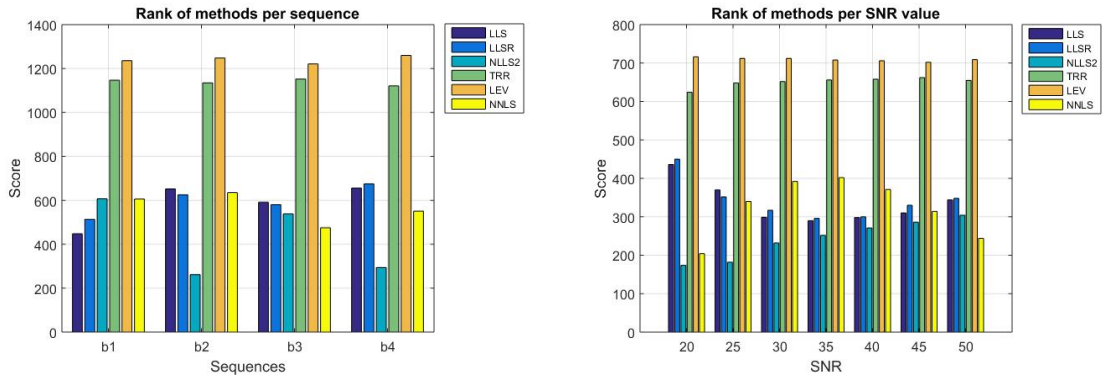
Fonte: Elaborada pelo autor

estes efeitos incluindo fatores de correção adquiridos experimentalmente.⁸⁰ Este fenômeno não foi analisado neste trabalho, pois não foi observado, já que os valores de ponderação de difusão não foram altos o suficiente. A influência deletéria do baixo SNR vem simplesmente dos desvios ocasionados pela aleatoriedade do ruído. Esta influência se mostra presente principalmente na estimativa de D^* como evidenciado nos histogramas e nos gráficos de erro. É possível ver também nos gráficos de comparação de distâncias de cada SNR dos métodos não lineares não segmentados que as estimativas são mais vulneráveis para valores mais baixos de f e D^* .²⁶ Intuitivamente, pode-se dizer que isto ocorre porque para f baixo, a contribuição do compartimento de microcirculação no sinal é menor.

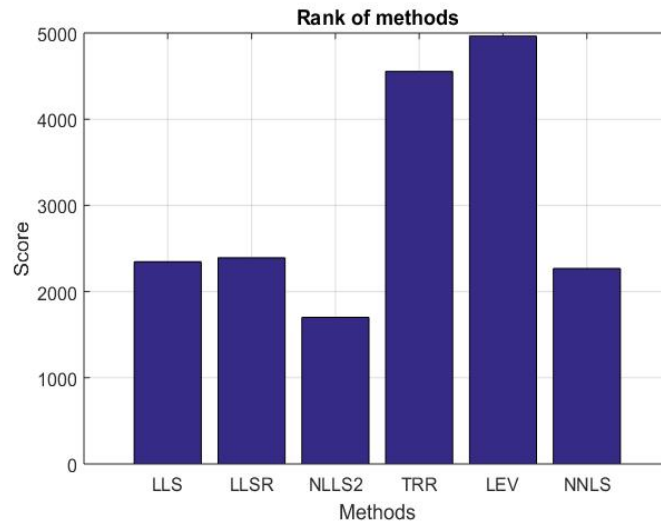
4.2.2 Melhor Método

A figura 69 mostra o desempenho (score) dos métodos de *fitting*. O histograma (a) mostra o desempenho para cada sequência de b ; o histograma (b), o desempenho para cada valor de SNR; e o histograma (c), o desempenho geral dos métodos. Percebe-se que os métodos LLS e LLSR pouco diferem em termos de desempenho apesar de o segundo ter uma aferição estatística mais robusta, o que proporciona ligeira melhora nos cálculos. Aliás, para estes métodos, muitas vezes não há diferenças estatísticas significativas, pois $p = 1$ de forma geral. O gráfico da figura 69a mostra inclusive que, até para sequências b_3 e b_4 , com menos valores, LLS e LLSR obtiveram resultados melhores do que os métodos NLLS2 e NNLS.

De acordo com todos os gráficos gerados, pode-se dizer que os métodos com melhor acurácia e precisão são TRR e LEV, pois são os que proporcionam as menores distâncias,



(a) Desempenho de métodos por sequência (b) Desempenho de métodos por valor de SNR



(c) Desempenho total de métodos

Figura 69 – Desempenho de métodos

Fonte: Elaborada pelo autor

os menores erros, menores valores de desvio-padrão e menos *outliers*. Os desempenhos destes métodos também são muito parecidos de acordo com os respectivos gráficos de desempenho, de tal modo que não foram encontradas diferenças estatísticas significativas, apesar de a figura 69c indicar o LEV como superior ao TRR. A única ocasião em que estas diferenças existiram foi no cálculo de D^* para $SNR = 25$ e $(f; D) = (0.2; 0.007)$ com a sequência $b4$ ($p < 0.05$); o restante proporcionou $p > 0.14$. Além disso, apresentam certa uniformidade de desempenho por sequências e SNR observados (Fig. 69a e 69b). Isto significa que a partir de determinados valores de SNR como 35, estes métodos praticamente não apresentam diferenças estatísticas de desempenho que dependa da sequência de b utilizada.

A segmentação do método não linear NLLS2 proporcionou o pior desempenho dentre os métodos testados. Com isso, a segmentação junto com a regressão não linear piora a performance do método. Somente para a sequência $b1$ há melhor desempenho

em comparação aos métodos lineares segmentados. Mesmo em relação ao NNLS, que tem muitos *outliers*, o NLLS2 acaba por ser inferior de modo geral (Fig. 69); para estes dois métodos, se estabelece, na maioria das vezes, diferenças estatísticas significativas ($p < 0.001$), apenas para ocasiões de cálculo do D^* não há diferenças. Talvez o fato de usarmos uma estratégia não linear para considerar, após o *threshold*, um segmento quase linear tenha atrapalhado no momento das estimativas de f e D ; conseqüentemente, o erro foi propagado para a estimativa de D^* também.

Para o método NNLS, houve grande instabilidade no momento do cálculo de f principalmente, contrariando o que se acha em algumas publicações.^{121,162} Pelo fato de lidar com espectros de D , f pode se tornar um parâmetro instável, visto que pequenas alterações nos parâmetros de regularização podem provocar grandes alterações nas estimativas de f . Este método tem um desempenho relativamente satisfatório para valores de SNR intermediários como 30 e 35, quando supera métodos segmentados. Por vezes, contudo, observou-se um aumento das distâncias aos parâmetros simulados conforme o valores de SNR cresciam ou quando diminuía o número de valores em b , além de quase 50% de *outliers* para valores baixos de ruído, o que mostra certa instabilidade do método. Isto é ilustrado, por exemplo, na figura 70, que mostra gráficos de erro relativo, desvio-padrão e *outliers* das estimativas dos três parâmetros de IVIM feitas com NNLS, b_1 enquanto f simulado foi igual a 0,1

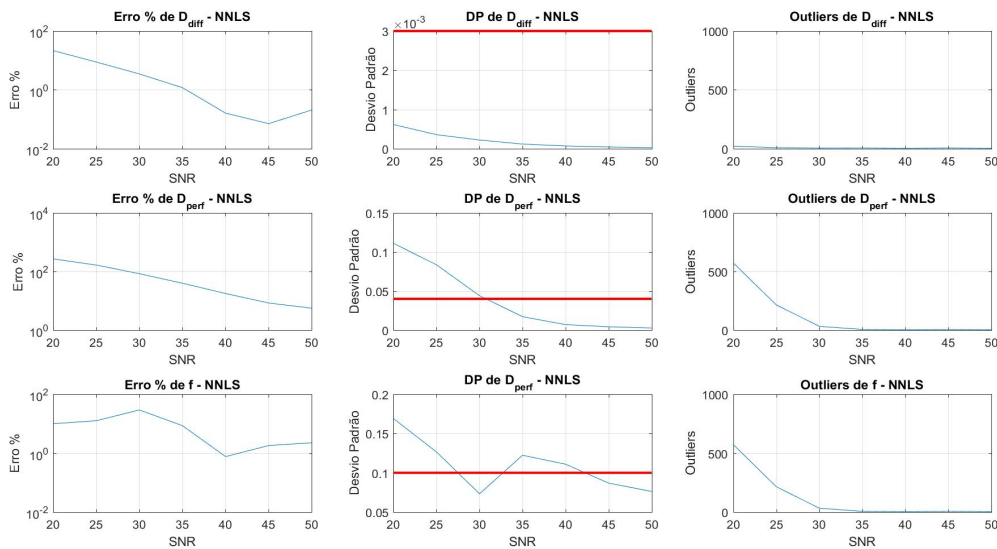


Figura 70 – Erro relativo, desvio-padrão e *outliers* para NNLS b_1 , $f = 0,1$
 Fonte: Elaborada pelo autor

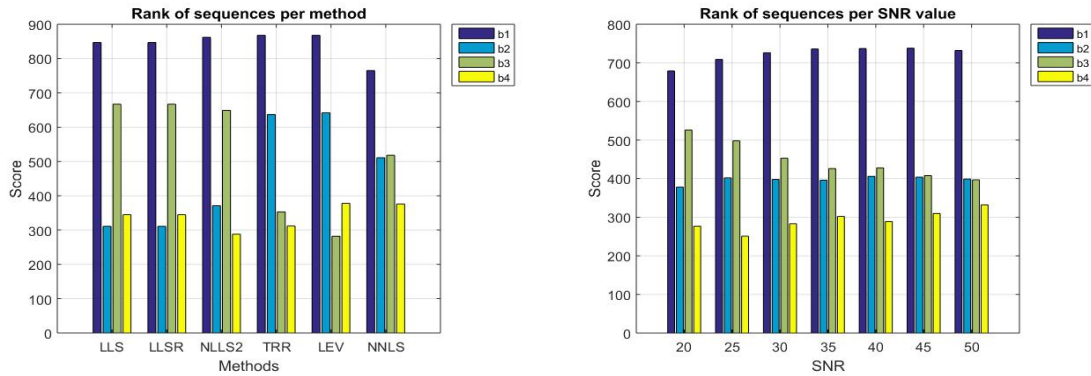
Diante desta análise, a piora de desempenho no método pode ser oriunda de sua segmentação, visto que os segmentados performaram pior do que os não segmentados. Além disso, ao contrário do que se encontra frequentemente na literatura,^{60,63,70,124,140} os métodos de *fitting* LLS e LLSR proporcionaram estimativas piores quando comparados

a TRR e LEV. Uma hipótese para esta discordância é que, nos trabalhos publicados, dificilmente existe uma análise geral de parâmetros como se fez aqui – com muitas variações de coeficientes, de sequências de b e de valores de SNR –, talvez o comportamento dos métodos não tenha sido explorado o suficiente. A hipótese de que a métrica de distâncias Euclidianas pudesse influenciar nesta discordância foi levantada, mas foi descartada, pois foi visto que os não segmentados apresentam menores erros relativos, desvio padrão e menos *outliers* nas métricas convencionais. Há evidências apenas de que TRR e LEV superariam LLS ou LLSR apenas se estes fizessem o cálculo de f no segundo segmento do processo – cálculo em conjunto com o D^* , a etapa não linear.⁶¹ Uma possível explicação para isto, é a influência da distribuição e o tamanho das sequências de valores de b após o *threshold* utilizado – as sequências são analisadas na seção a seguir. Apesar de parte da literatura admitir que métodos como estes dois não sejam utilizados clinicamente devido à sua sensibilidade ao ruído e instabilidade,^{70,87} LEV e TRR foram, nesta ordem, os métodos com melhores resultados. Mesmo para SNR baixos, eles apresentaram distâncias baixas, tipicamente abaixo de 0.5, que diminuem ainda mais conforme SNR aumenta.

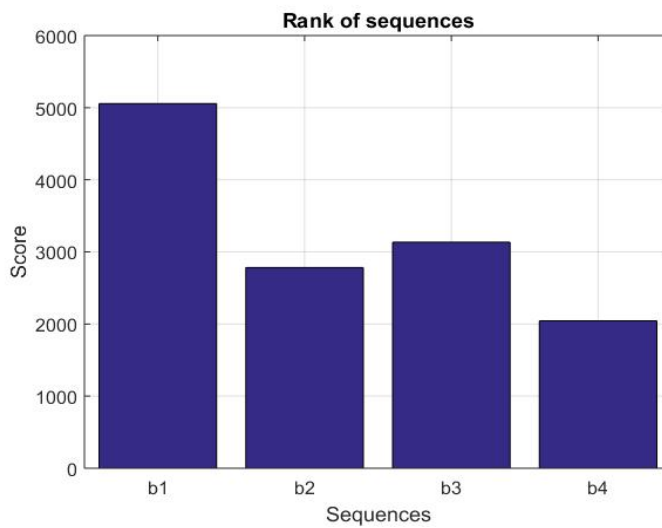
4.2.3 Influência das sequências

O gráfico da figura 71a, b e c mostram os desempenhos (score) das sequências de b para cada método, cada valor de SNR e geral, respectivamente. Nota-se que $b1$ foi a sequência de melhor desempenho. Isto já era esperado, pois ela tem maior número de valores que caracterizam o decaimento de perfusão e difusão, fornecendo, portanto, mais informação sobre o sinal¹⁶²; deste são estimados parâmetros com maior acurácia, precisão e são adquiridos dados com menos *outliers*. Um detalhe técnico a ser recordado, porém, é que $b1$ tem 25 valores, o que em termos práticos pode inviabilizar o uso da sequência, pois implica tempos de exame muito longos, já que mais aquisições devem ser feitas, gerando desconforto para o paciente e aumentando a probabilidade de haver artefatos nas imagens adquiridas. Para efeitos de comparação, há publicações que citam 10 como número razoável de valores de b ,⁸³ mas também há aquelas para as quais este número se reduz a 3, pelo menos para o cálculo de f e D .¹⁵⁶

Como alternativa à sequência 1, tem-se a sequência 3, que foi superior às sequências 2 e 4 de modo geral; apenas para os métodos TRR e LEV, a sequência 2 foi muito superior, bem como a $b4$ para LEV (Fig. 71a). Já foi dito aqui que, na literatura, encontra-se frequentemente que os métodos lineares segmentados são robustos e apresentam performance satisfatória; possivelmente esta performance é alcançada com o uso de sequências semelhantes a $b3$. A expectativa, porém, era que $b2$ tivesse desempenho melhor do que $b3$, principalmente para a estimativa de D^* , já que tem mais valores inferiores ao *threshold* de 200 s/mm^2 , valor a partir do qual assume-se que o decaimento devido ao D^* se torne desprezível. Uma possível explicação para a superioridade de $b3$ é que esta tem valores acima do *threshold* mais bem distribuídos, o que proporciona, pelo menos, melhores cálculos



(a) Desempenho das sequências por métodos (b) Desempenho das sequências por valores de SNR



(c) Desempenho total dos sequências

Figura 71 – Desempenho de sequências
Fonte: Elaborada pelo autor

de D e de f .

Já a sequência 4, com 8 valores, de modo geral, foi a pior dentre as quatro; raramente figura entre as menores distâncias calculadas, forneceu maiores erros relativos, maiores valores de desvio-padrão e quantidade de *outliers*. Esta sequência chegou a fornecer distâncias baixas apenas com NNLS em alguns valores de SNR (Fig. 72 e 73), que, aliás, é o método com o qual b_4 teve melhor desempenho, similar ao do LEV (Fig. 71a). Havia a expectativa de resultados melhores, pois há indícios de que é possível usar 3, 4 ou 5 valores de b para boa aplicabilidade, a depender da quantidade de parâmetros que se quer estimar.^{86,88,118,126,163} De todo modo, é compreensível que b_4 tenha sido a pior de todas, pois tem menos valores disponíveis e os que estão presentes tem uma distribuição mais pobre.

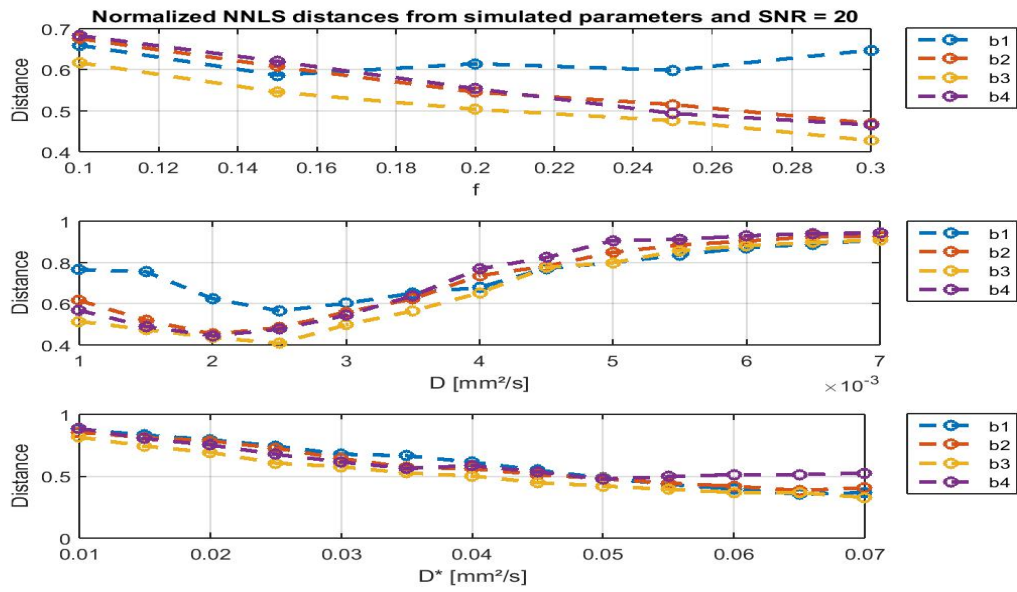


Figura 72 – Comparação das distâncias de cada sequência de b para $SNR = 20$ e $NLLS$
 Fonte: Elaborada pelo autor

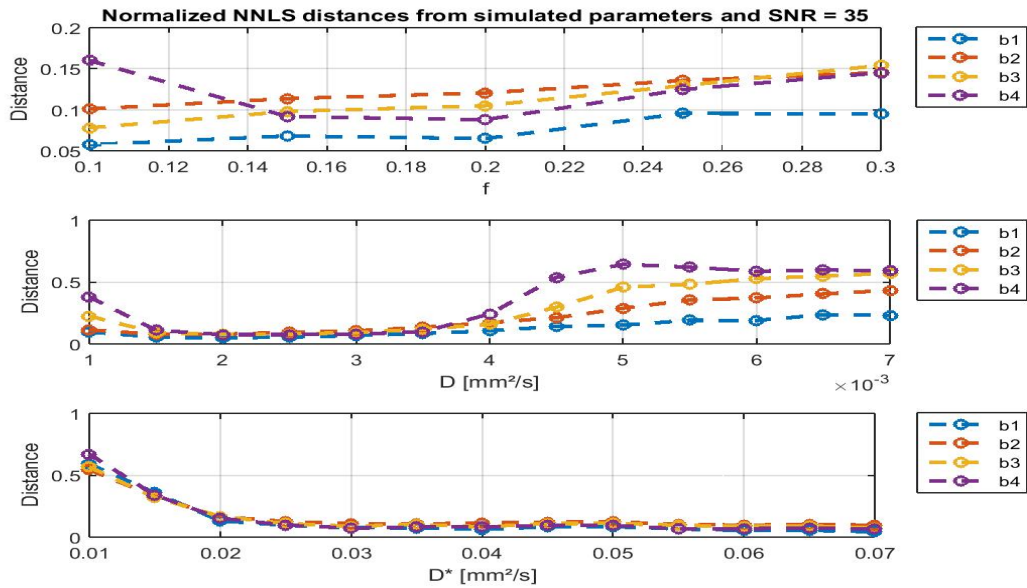


Figura 73 – Comparação das distâncias de cada sequência de b para $SNR = 35$ e $NLLS$
 Fonte: Elaborada pelo autor

A influência das sequências também se manifesta na distribuição dos parâmetros estimados, principalmente no que se refere ao D^* . Isto segue conforme trabalhos antigos concluíram, pois à medida que diminui a quantidade de valores na sequência, principalmente de valores baixos ($b < 50s/mm^2$), mais dificilmente os valores de D^* se aproximam do valor simulado e da distribuição Gaussiana,^{69,93} muitas vezes são subestimados⁹³; isto resta evidente nos histogramas e dispersões. Aparentemente, este efeito não é tão patente para f e D , que parecem ser mais dependentes do método de *fitting* e do SNR.

Há que se observar, porém, que, conforme o valor de SNR aumenta, diminuem as diferenças estatísticas para as sequências, podendo chegar a ser não significativas ($p > 0.06$) para valores superiores a 40. Este valor pode ser menor caso consideremos métodos com desempenhos melhores como TRR ou LEV, que não enxergam muitas diferenças, por exemplo, entre b_2 e b_3 por vezes já em $SNR = 25$. Este efeito também ocorre entre b_1 e b_3 , e entre b_2 e b_4 . Curiosamente, pelo gráfico da figura 71b, a sequência 3 é a única a apresentar um desempenho descendente conforme cresce o valor de SNR: esta sequência teve o melhor desempenho para $SNR = 20$ e o pior para $SNR = 50$. Já a b_2 oferece uma pontuação razoavelmente constante para todos os SNR.

Por último, pode-se dizer que b_2 , b_3 e b_4 possuem 12, 10 e 8 valores respectivamente, caso forneçam resultados precisos e com acurácia suficiente, devem ser, a depender do método utilizado, as melhores opções para uma aplicação clínica, já que um tempo elevado de exame é, de novo, um problema por permitir mais movimento do paciente, o que provocaria artefatos nas imagens e erros de estimativas. Vale ressaltar também que houve boa concordância dos resultados de desempenho das sequências com os cálculos realizados na simulação de CRLB.

4.2.4 Influência da variação dos parâmetros

O cálculo de D^* foi o que proporcionou maiores erros, maiores desvios e mais *outliers*, o que está de acordo com a literatura observada^{61,78,87} e com as simulações de CRLB. Isto ocorre possivelmente por ser um fator intravascular de decaimento rápido do sinal que atua em conjunto com f e D , ou seja, sua influência é mais difícil de aferir por não ser totalmente isolada, como ocorre com estes dois últimos parâmetros para valores altos de b . Tanto é assim que muitos trabalhos simplesmente desconsideraram o cálculo de D^* ^{88,164} e passam a se concentrar somente em f e D . O parâmetro estimado de difusão pura é o que, de modo geral, menos se distancia do simulado. Quando o valor de f é menor – como nos casos de tecidos pouco vascularizados – as dificuldades de se calcular D^* tendem a aumentar, pois seria menos perceptível a presença da exponencial de pseudodifusão segundo a equação 2.8.⁶⁴

Não só em casos de valores de SNR menores que 25, mas também para valores acima de 40, o valor do desvio-padrão de D^* chega a superar o valor do parâmetro simulado e fica bem acima dos desvios encontrados em publicações^{63,157}; os métodos lineares e o NNLS são os métodos nos quais mais se observa este evento (Fig. 70, 74 e 75). Para este último método, f também se desviou consideravelmente do valor simulado. Por vezes, os números de *outliers* passam de 50 % dos parâmetros e os erros relativos superam 100 %, neste caso apenas para SNR pequenos. Isto ocorre exatamente para aquelas situações em que a distribuição de parâmetros menos se aproxima de uma distribuição Normal.

As distâncias mostram uma certa dificuldade no cálculo dos parâmetros conforme

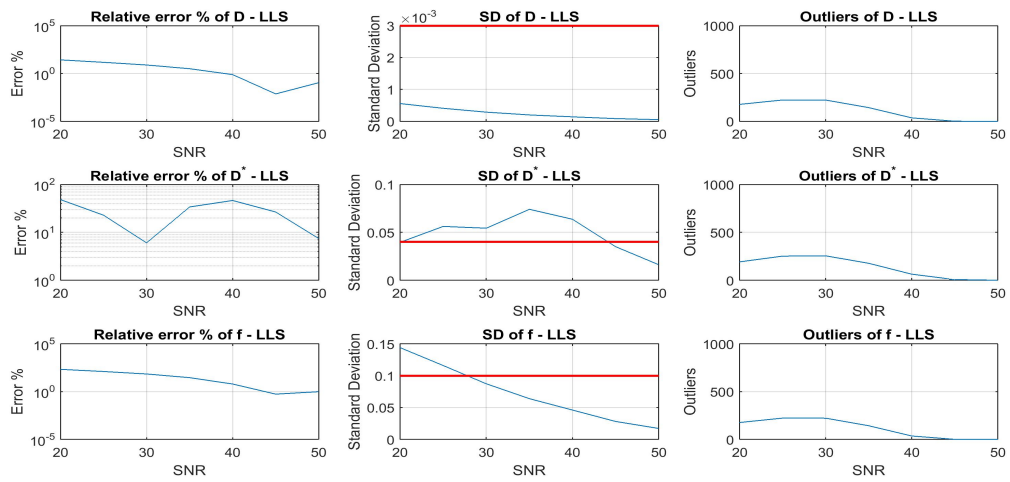


Figura 74 – Erro relativo, desvio-padrão e *outliers* para LLS b_1 , $f = 0.1$
 Fonte: Elaborada pelo autor

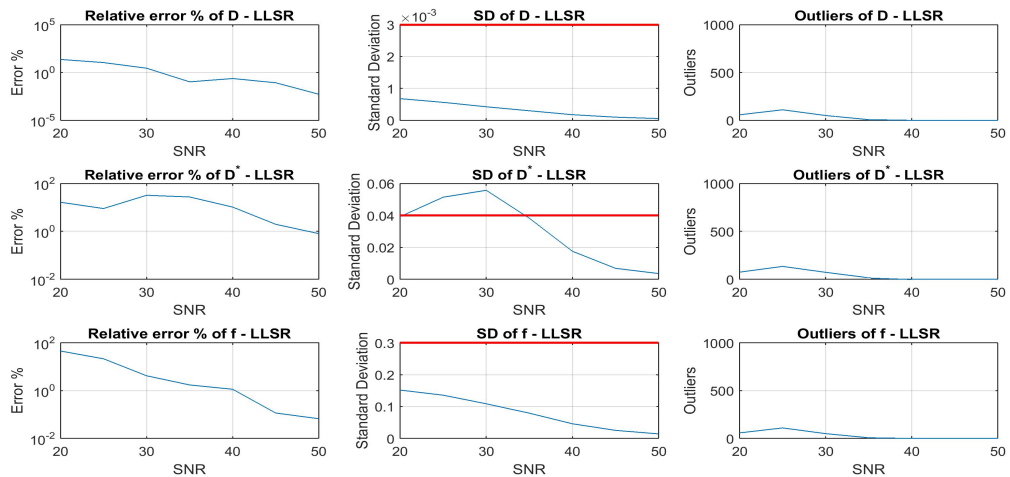


Figura 75 – Erro relativo, desvio-padrão e *outliers* para LLSR b_1 , $f = 0.3$
 Fonte: Elaborada pelo autor

os valores de D aumentam (Fig. 76 e 77); sob este comportamento, as distâncias ficam maiores e, por vezes, ultrapassam o valor 0.5. Parte constituinte deste efeito foi prevista pela simulação CRLB, que mostrou a estrutura 2 como a que proporcionaria a pior precisão para os cálculos do próprio D . Uma possível explicação para estes comportamentos é que a proximidade entre D e D^* também aumenta, entrando em conflito com a hipótese de que o segundo é pelo menos uma ordem de grandeza maior que o primeiro. O oposto sucede no cálculo para a maioria dos métodos na estrutura 3, enquanto D^* aumenta – este se distancia ainda mais do valor fixo de $D = 0,003$.

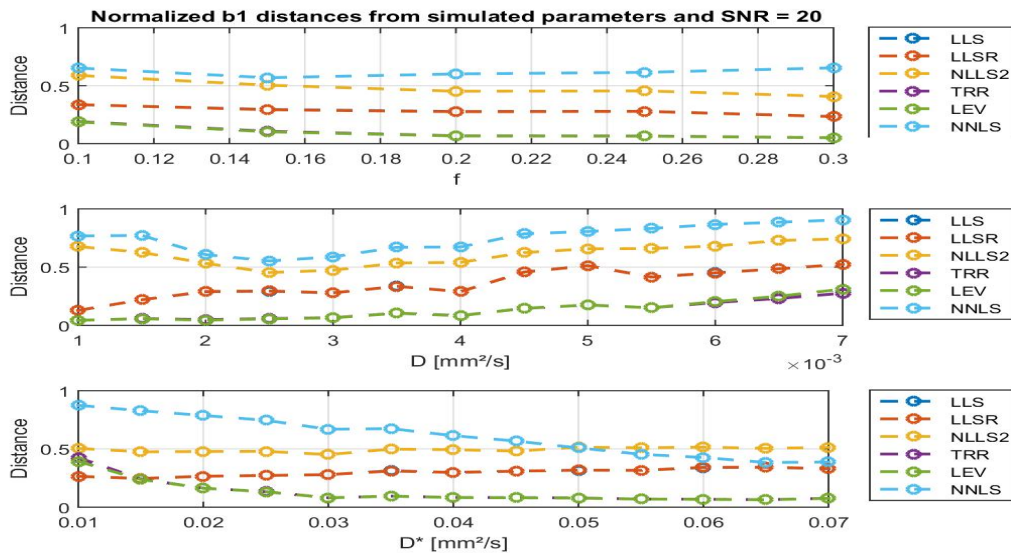


Figura 76 – Comparação das distâncias de cada método para b_1 e $SNR = 20$
 Fonte: Elaborada pelo autor

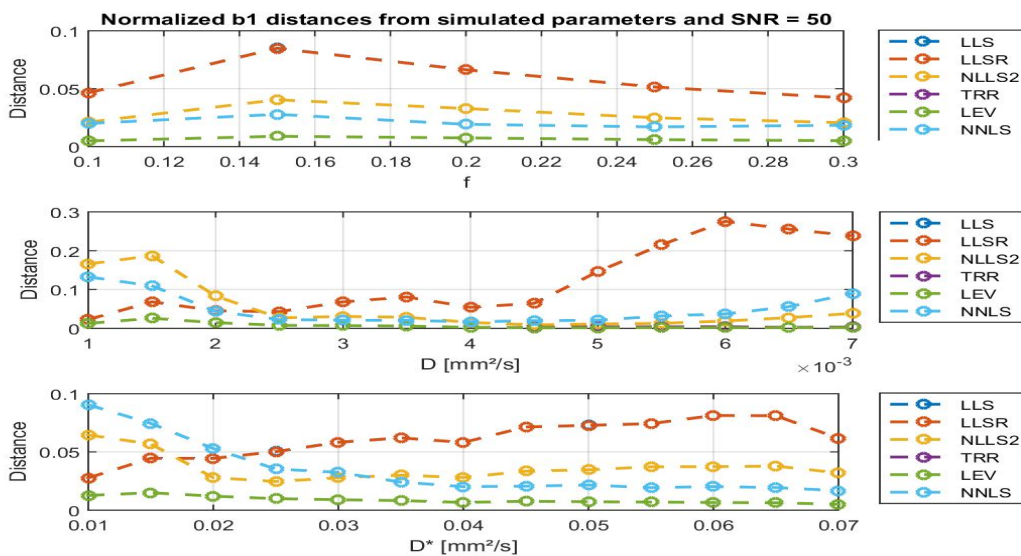


Figura 77 – Comparação das distâncias de cada método para b_1 e $SNR = 50$
 Fonte: Elaborada pelo autor

4.3 Simulação de reticulado

4.3.1 Reticulado sintético

A formação do reticulado por meio do programa `reticulado.m` forneceu imagens como a da figura 78, que representa a aquisição de uma imagem para $b = 75 \text{ s/mm}^2$ e $SNR = 20$. Este exemplo com b não nulo foi posto para que se perceba a separação entre tecidos. Além disso, a função `RegionOI.m` resultou no posicionamento visto na figura 79. Uma peculiaridade da formação das regiões de interesse no Matlab mostra que as

fronteiras das *ROIs* não coincidem com as fronteiras dos pixels, mas sim com seus centros. Contudo, deve-se considerar o valor total não só dos pixels dentro das *ROIs*, mas também daqueles tocados pelas suas fronteiras.

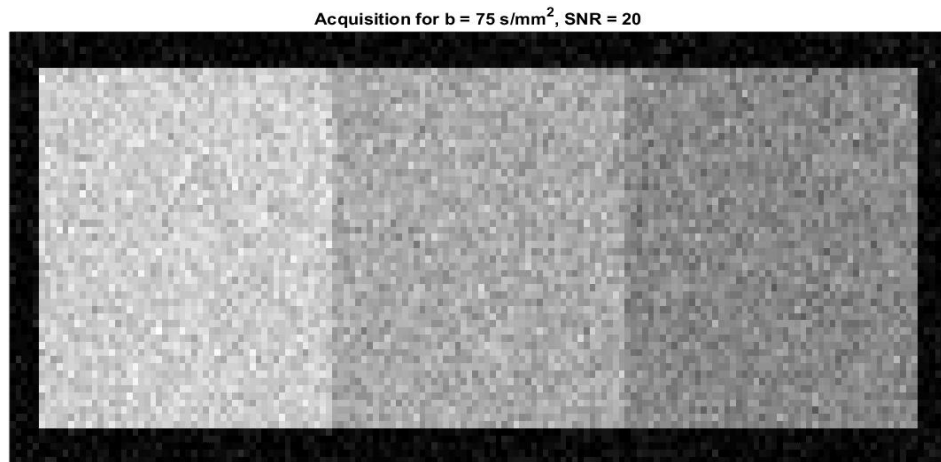


Figura 78 – Exemplo de reticulado para $\text{SNR} = 20$ e $b = 75 \text{ s/mm}^2$
Fonte: Elaborada pelo autor

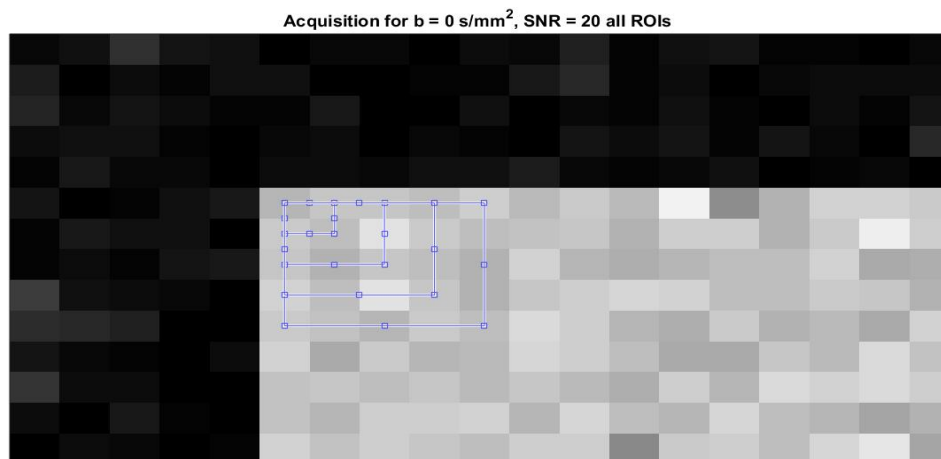


Figura 79 – *ROIs* posicionadas inicialmente no tecido 1
Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.2 Cálculo de mapas paramétricos

Os mapas paramétricos feitos a partir das varreduras (Fig. 80 a 85) mostram que há boa diferenciação de tecidos pelas *ROIs*; apenas para D^* com SNR baixos há problemas de superestimativas que diferem muito dos valores simulados.

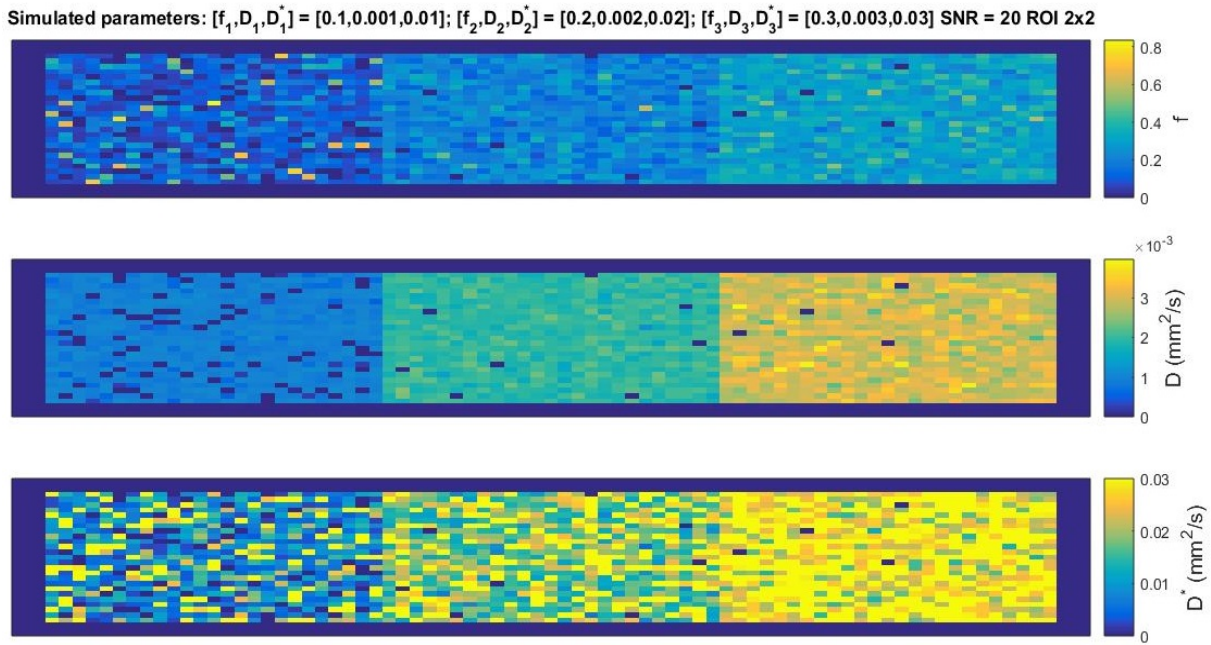


Figura 80 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 2×2
 Fonte: Elaborada pelo autor

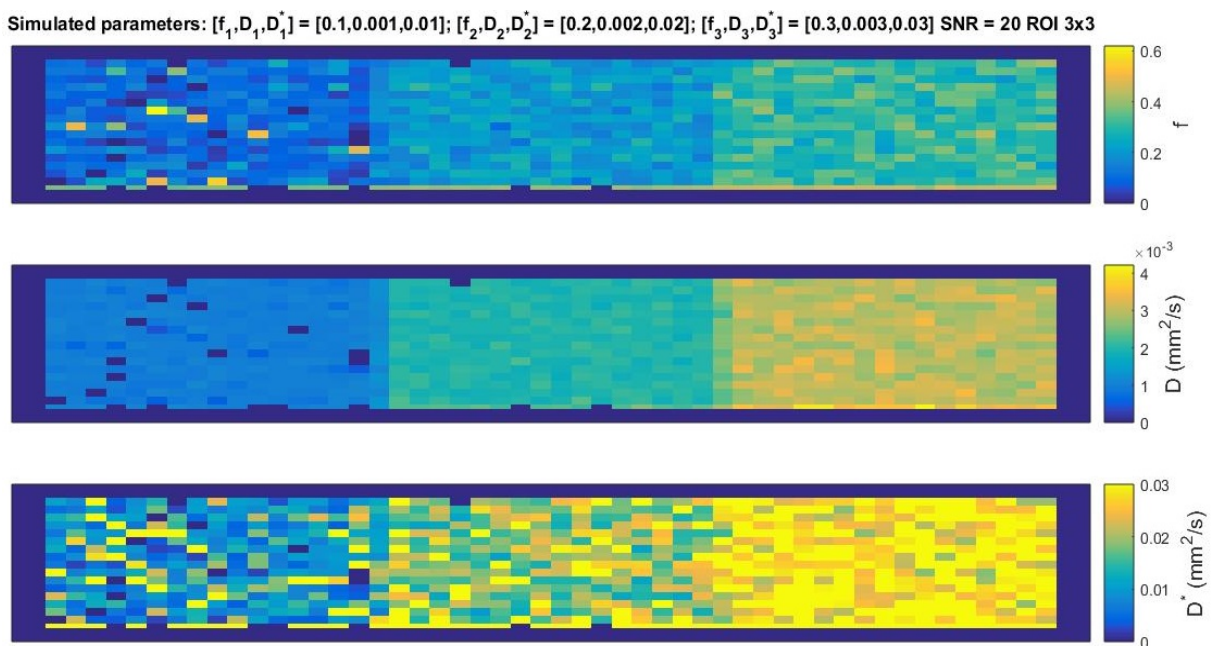


Figura 81 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 3×3
 Fonte: Elaborada pelo autor

Simulated parameters: $[f_1, D_1, D_1^*] = [0.1, 0.001, 0.01]$; $[f_2, D_2, D_2^*] = [0.2, 0.002, 0.02]$; $[f_3, D_3, D_3^*] = [0.3, 0.003, 0.03]$ SNR = 20 ROI 4x4

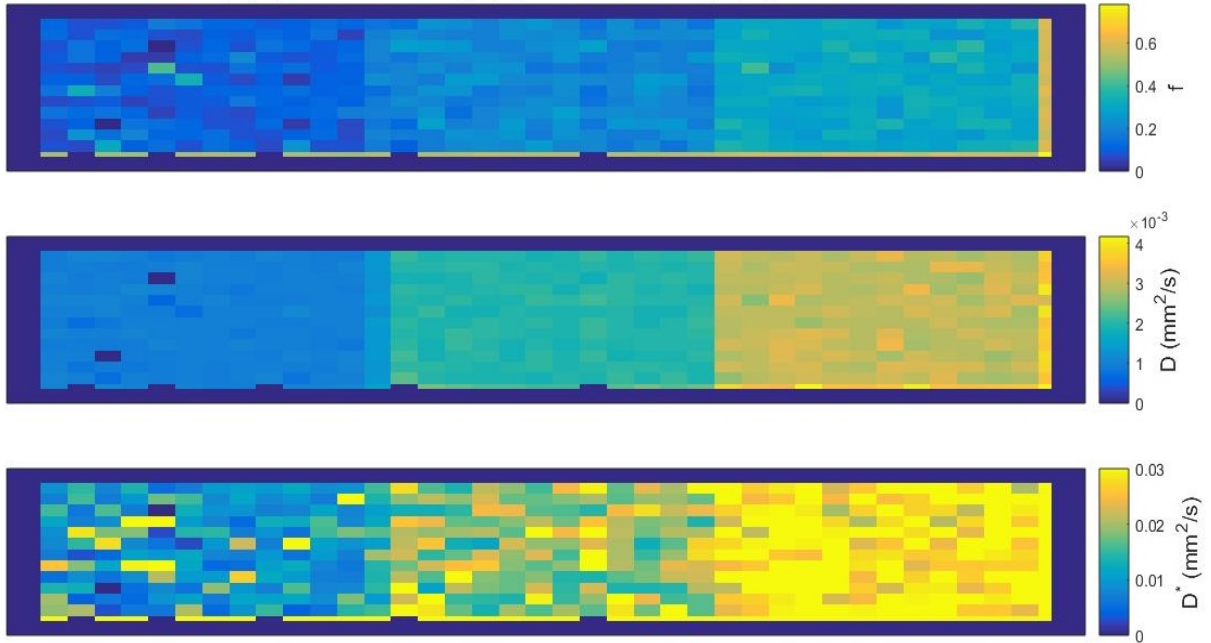


Figura 82 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 4×4
Fonte: Elaborada pelo autor

Simulated parameters: $[f_1, D_1, D_1^*] = [0.1, 0.001, 0.01]$; $[f_2, D_2, D_2^*] = [0.2, 0.002, 0.02]$; $[f_3, D_3, D_3^*] = [0.3, 0.003, 0.03]$ SNR = 20 ROI 5x5

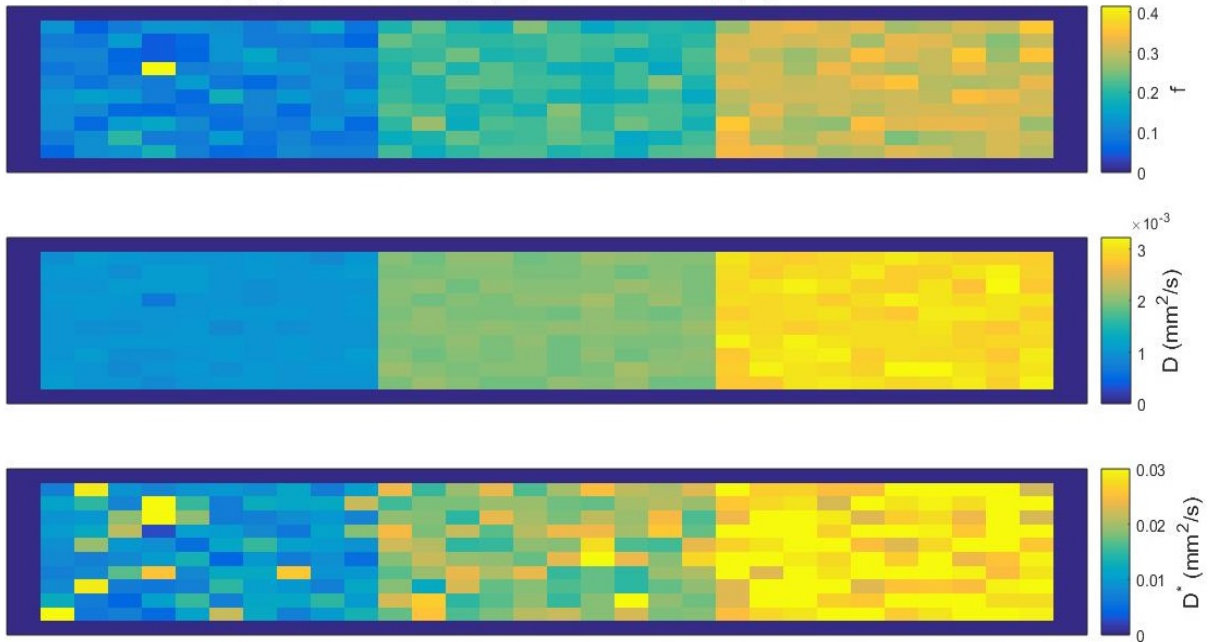


Figura 83 – Mapas paramétricos para $SNR = 20$ e ROI 5×5
Fonte: Elaborada pelo autor

As *ROIs* de dimensão 3 e 4, particularmente, superestimaram os valores dos parâmetros sempre que envolveram áreas de fundo de imagem ao mesmo tempo que envolviam tecidos (Fig. 81 e 82); isto acontece inclusive para valores de $SNR = 50$ (Fig. 84 e 85).

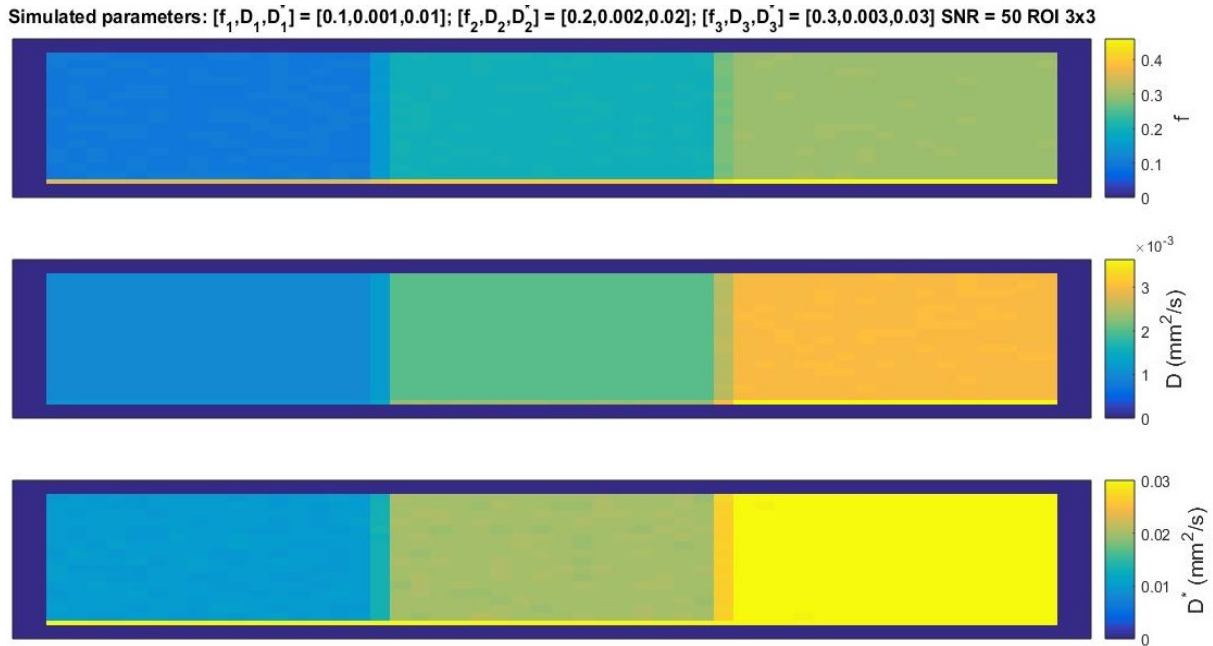


Figura 84 – Mapas paramétricos para $SNR = 50$ e ROI 3×3
 Fonte: Elaborada pelo autor

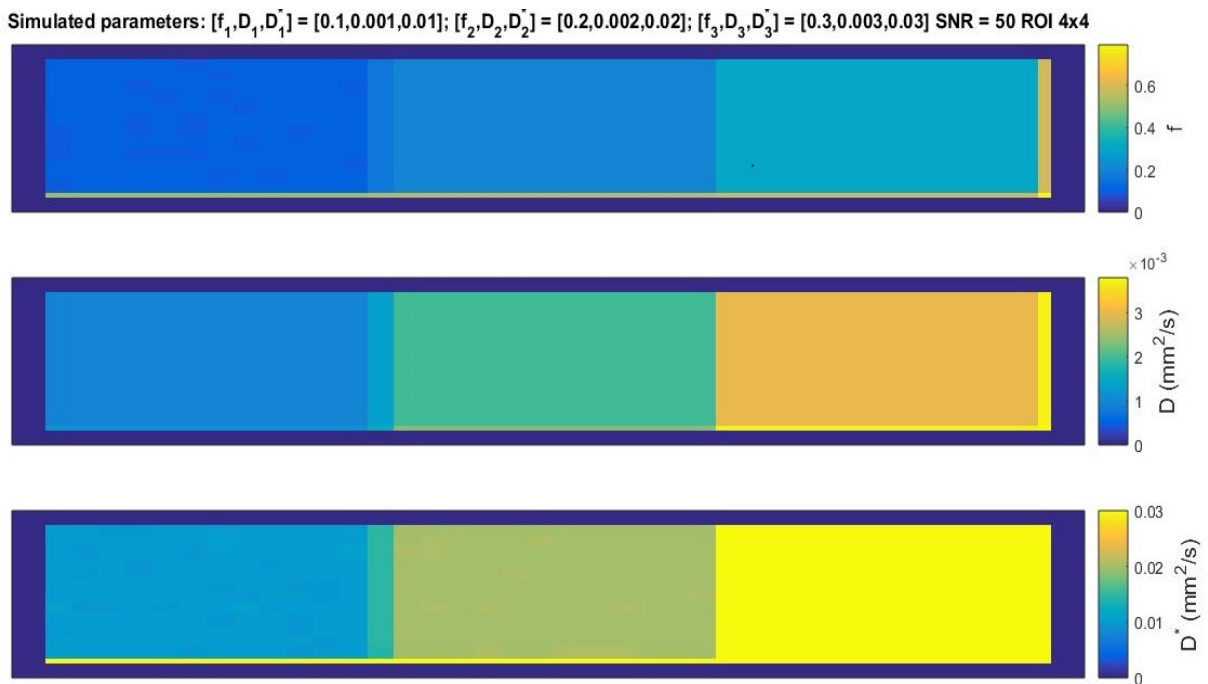


Figura 85 – Mapas paramétricos para $SNR = 50$ e ROI 4×4
 Fonte: Elaborada pelo autor

Este aspecto se justifica pelo fato de a média do sinal adquirido pela ROI nesta ocasião ser menor. Se a amplitude média do sinal é menor, entende-se que o decaimento do sinal seja mais rápido, isto é, os valores de sinal se aproximam do zero mais do que aqueles adquiridos sem interferência do fundo de imagem, então isto propiciará a estimativa de valores maiores de parâmetros de IVIM. As áreas com efeito de volume parcial, no caso

destas mesmas dimensões, tiveram estimativas que estão limitadas pelos valores simulados dos dois tecidos participantes no efeito. Percebe-se também, pelas figuras 80 a 83, que os *outliers*, que receberam o valor zero e estiveram mais frequentes para $SNR = 20$, se concentram nas áreas de tecido 1, possivelmente pela maior proximidade com o limite inferior estipulado para os *outliers*.

As figuras 86 a 88 mostram os erros relativos e desvio-padrão por dimensão de ROI para D , D^* e f , respectivamente, com valores de SNR de 20 – nos gráficos, esta simulação é representada pela legenda *Region*; já a legenda *Whole* representa o resultado dos tecidos inteiros. Observando os resultados obtidos pela simulação das regiões de $46 \text{ px} \times 42 \text{ px}$, percebe-se que quanto maior a dimensão das *ROIs*, maior é a acurácia e melhor é a precisão das estimativas dos três parâmetros de IVIM, o que contradiz a literatura.^{132,134–136} O que se encontra é que, na análise e diferenciação entre tumores de mama malignos e benignos, por exemplo, a acurácia e a precisão dos resultados obtidos são melhores quando as dimensões das *ROIs* são menores, pois facilitaria a exclusão de áreas necrosadas e que sofreram hemorragias, as quais influenciariam negativamente na diferenciação.

Uma explicação para esta discordância é que nas circunstâncias desta simulação (*Region*), lidamos com uma morfologia discreta de tecidos e não há envolvimento de dois tecidos simultaneamente pela ROI, portanto não há efeitos de volume parcial. Assim, as *ROIs* maiores têm a capacidade de reduzir ainda mais o efeito do ruído por meio da estimação da média do sinal.²⁶ Outro aspecto que vale comentar é que a aquisição dos dados na simulação é feita dentro de um único tecido homogêneo para cada voxel. Isto destoa um pouco da realidade, pois, em um exame real, há a possibilidade de que os voxels contenham mais do que um único tipo de tecido.

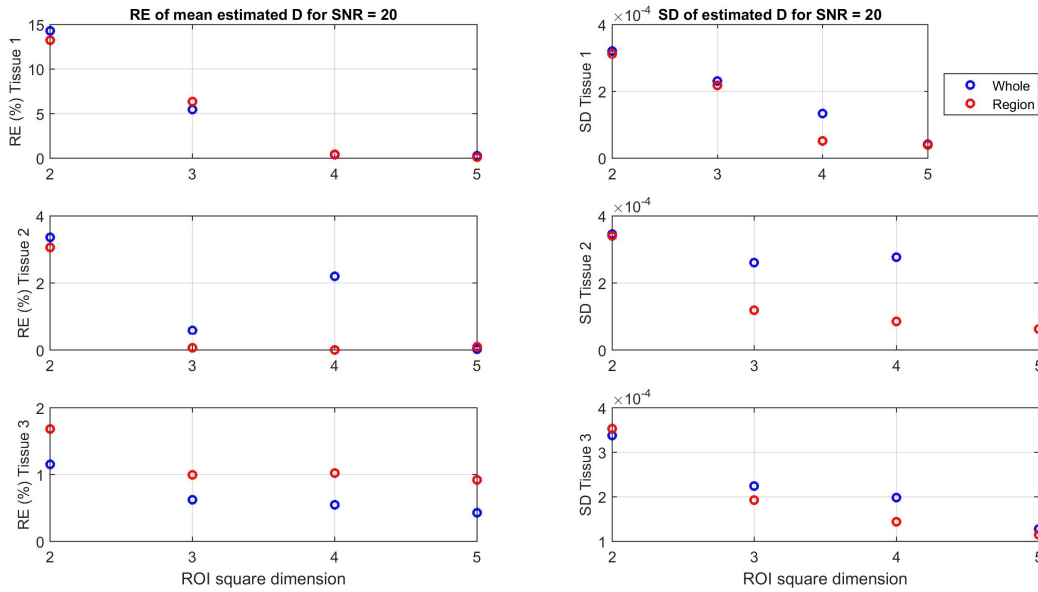


Figura 86 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as ROI s para D e $SNR = 20$

Fonte: Elaborada pelo autor

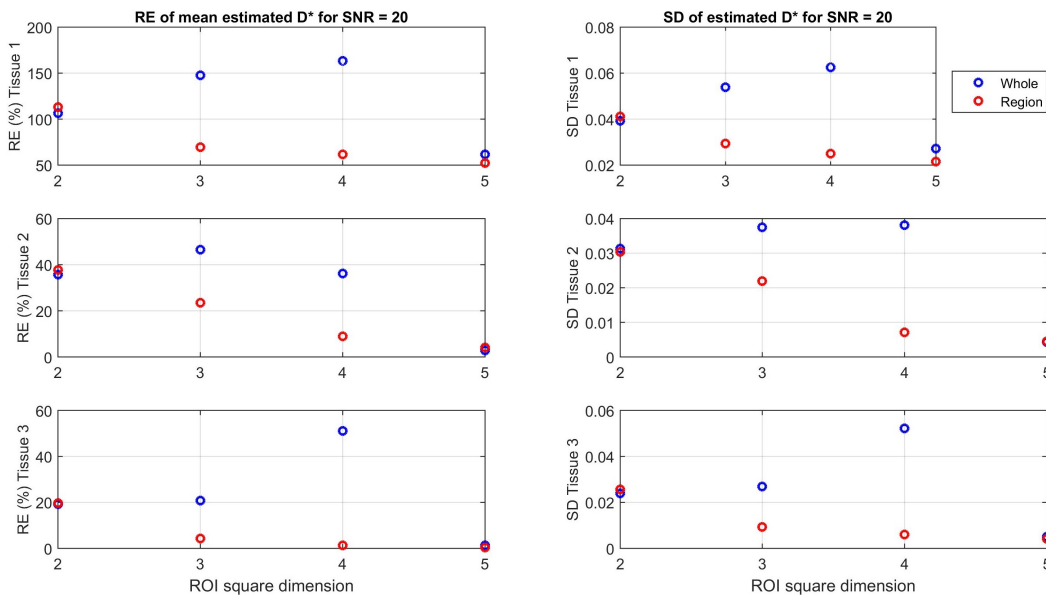


Figura 87 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as ROI s para D^* e $SNR = 20$

Fonte: Elaborada pelo autor

É no cálculo da região total compreendida por tecidos (*Whole*) que se pode notar como ROI s maiores mal posicionadas (dimensões 3 e 4) podem ter efeitos deletérios à medida que estão mais propensas a envolver regiões de ruído ou envolver mais do que um só tipo de tecido nos exames reais^{133,165}; contudo, não há evidências de técnicas que otimizam o posicionamento.^{133,134,165} É possível ver nas tabelas 1a a 1d, que mostram a média e o desvio padrão das estimativas feitas para cada ROI , como a presença de erros no

posicionamento pode influenciar nas estimativas dos parâmetros. A diferença de resultados devido ao posicionamento se pronuncia inclusive em ocasiões nas quais o valor de SNR é alto (Fig. 89 a 91).

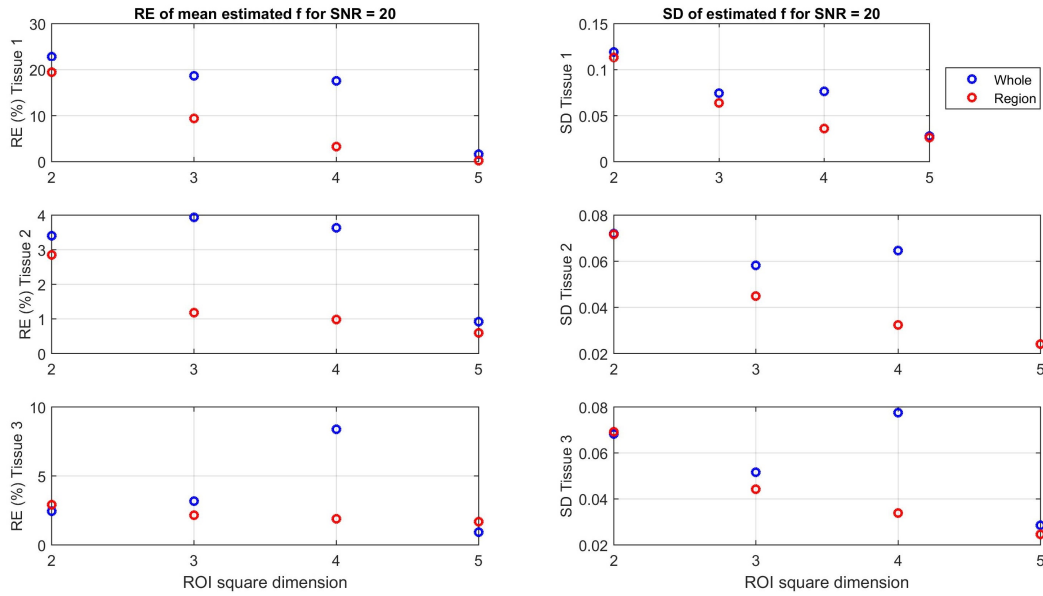


Figura 88 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as ROI s para f e $SNR = 20$

Fonte: Elaborada pelo autor

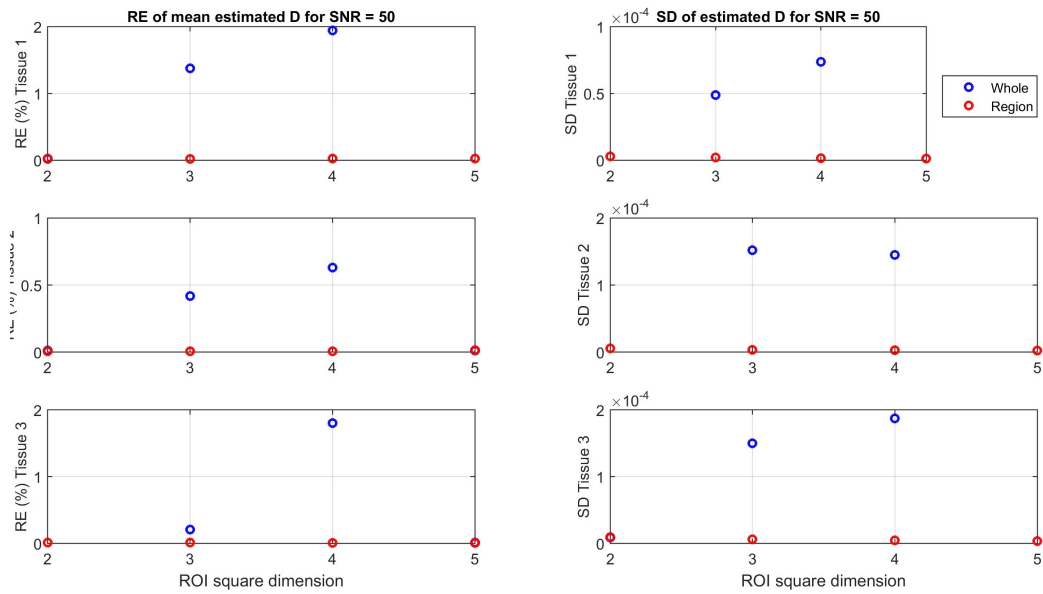


Figura 89 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as ROI s para D e $SNR = 50$

Fonte: Elaborada pelo autor

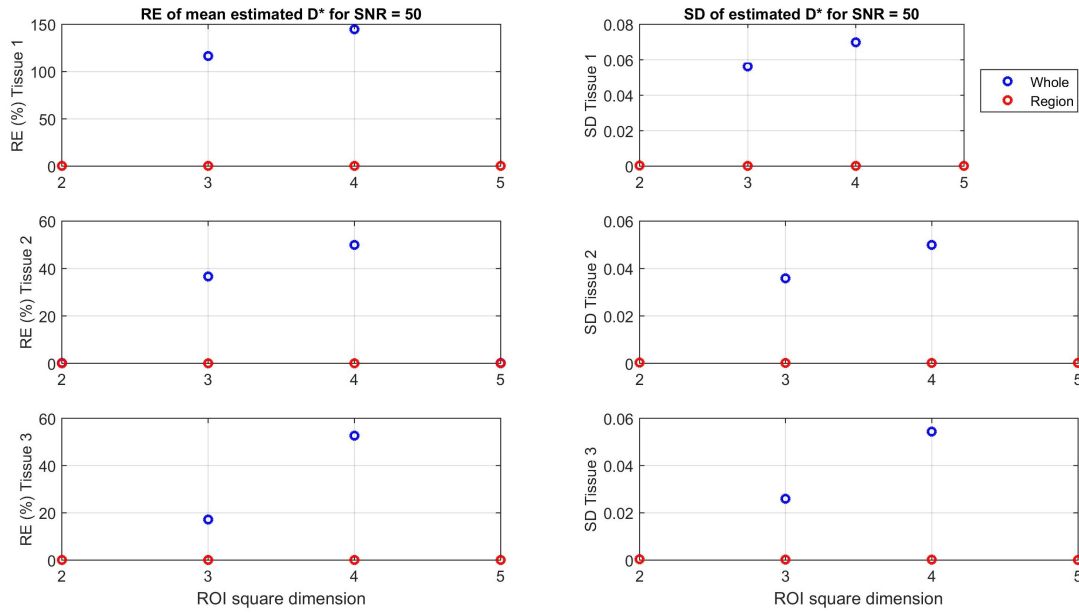


Figura 90 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as ROI s para D^* e $SNR = 50$

Fonte: Elaborada pelo autor

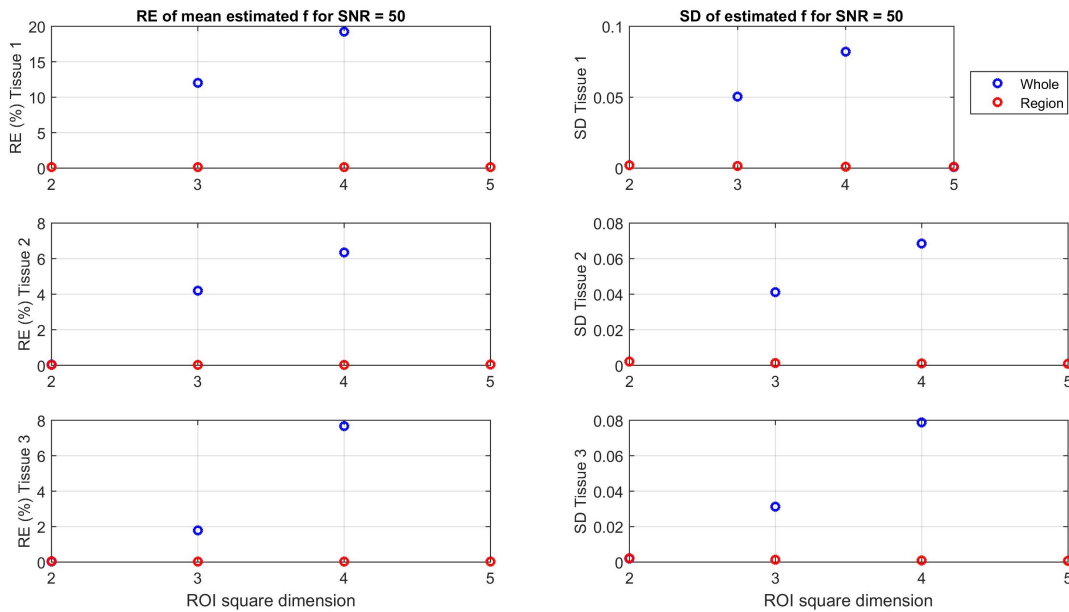


Figura 91 – Erro relativo e desvio padrão das estimativas de todas as ROI s para f e $SNR = 50$

Fonte: Elaborada pelo autor

Foi observado, nestas ocasiões, que as diferenças entre os resultados de *Whole* das dimensões 3 e 4 são significativas em comparação com as dimensões 2 e 5 quando $SNR \geq 30$ para f e D^* ($p < 0.05$); a respeito deste último parâmetro, os erros podem superar 100 % e o desvio padrão supera, por vezes, o valor estimado (Tabelas 1b e 1c). Para D , a diferença passa a ser não significativa quando $SNR \geq 25$ ($p > 0.12$). Já com dimensões 2 e 5, para as quais não há coincidência de tecidos nem envolvimento do fundo

da imagem, as estimativas tiveram, de forma geral, acurácia e precisão muito melhores, como pode ser visto nas tabelas 1a e 1d, e nas figuras 86 a 91. As diferenças estatísticas não foram significativas entre estas dimensões para D^* quando $SNR \geq 30$ ($p > 0.90$) e para D e f quando $SNR \geq 25$ ($p > 0.24$ e $p > 0.06$).

No que diz respeito à *Region*, apenas as *ROIs* de dimensão 2 e 5, quando $SNR = 20$, tiveram diferenças significativas ($p < 0.05$) nas estimativas de f . Para o parâmetro D , a dimensão 2 se diferenciou significativamente de todas as demais somente quando $SNR = 20$ ($p < 0.05$). A dimensão 5, para D^* , com $SNR = 20$, voltou a ter diferenças significativas em relação às dimensões 2 e 3 ($p < 0.05$). Já em $SNR = 25$, a dimensão 2 foi a única a se diferenciar das demais ($p < 0.001$). Nesta etapa, a única justificativa que se encontra para estas diferenças é o baixo valor de SNR .

Foi cogitada a possibilidade de se usar *ROIs* de forma circular, mas esta possibilidade foi descartada devido ao fato de a discretização do reticulado não ser tão grande, de a ROI quadrada ser muito utilizada em exames reais,¹³³ e de haver evidências de que nenhuma diferença significativa exista entre *ROIs* quadradas e redondas.¹³¹ Vale ressaltar também que não houve comparação das *ROIs* aqui utilizadas, todas 2D, com *ROIs* 3D, muito utilizadas na reconstrução do volume total de tumores; na literatura, é possível encontrar evidências da superioridade das *ROIs* 2D^{133,165} em relação às 3D, pois estas consomem muito tempo de reconstrução.

Tabela 1 – Média e desvio-padrão (Dp) das estimativas do reticulado

(a) ROI 2x2

Tecido 1						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,107	0,055	0,00097	0,00016	0,0143	0,0187
25	0,101	0,020	0,00100	0,00003	0,0109	0,0046
30	0,101	0,011	0,00100	0,00002	0,0101	0,0016
35	0,100	0,006	0,00100	0,00001	0,0100	0,0008
40	0,100	0,004	0,00100	0,00001	0,0100	0,0005
45	0,100	0,002	0,00100	0,00000	0,0100	0,0003
50	0,100	0,001	0,00100	0,00000	0,0100	0,0002
Tecido 2						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,203	0,032	0,00200	0,00008	0,0212	0,0064
25	0,202	0,019	0,00200	0,00005	0,0203	0,0032
30	0,201	0,011	0,00200	0,00003	0,0201	0,0017
35	0,200	0,006	0,00200	0,00002	0,0201	0,0009
40	0,200	0,003	0,00200	0,00001	0,0200	0,0005
45	0,200	0,002	0,00200	0,00001	0,0200	0,0003
50	0,200	0,001	0,00200	0,00000	0,0200	0,0002
Tecido 3						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,301	0,032	0,00300	0,00014	0,0310	0,0059
25	0,301	0,018	0,00300	0,00008	0,0302	0,0031
30	0,300	0,010	0,00300	0,00004	0,0301	0,0018
35	0,300	0,006	0,00300	0,00003	0,0301	0,0010
40	0,300	0,003	0,00300	0,00002	0,0301	0,0006
45	0,300	0,002	0,00300	0,00001	0,0300	0,0003
50	0,300	0,001	0,00300	0,00000	0,0300	0,0002

(c) ROI 4x4

Tecido 1						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,113	0,077	0,00101	0,00014	0,0225	0,0626
25	0,115	0,076	0,00101	0,00011	0,0223	0,0638
30	0,120	0,081	0,00102	0,00007	0,0243	0,0693
35	0,120	0,082	0,00102	0,00007	0,0244	0,0697
40	0,120	0,082	0,00102	0,00007	0,0245	0,0702
45	0,119	0,082	0,00102	0,00007	0,0245	0,0701
50	0,119	0,082	0,00102	0,00007	0,0245	0,0701
Tecido 2						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,213	0,067	0,00199	0,00015	0,0302	0,050
25	0,214	0,068	0,00198	0,00015	0,0295	0,0475
30	0,213	0,068	0,00199	0,00015	0,0300	0,0501
35	0,213	0,068	0,00199	0,00015	0,0300	0,0498
40	0,213	0,068	0,00199	0,00015	0,0300	0,0499
45	0,213	0,069	0,00199	0,00015	0,0300	0,0499
50	0,213	0,069	0,00199	0,00015	0,0300	0,0498
Tecido 3						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,322	0,077	0,00305	0,00017	0,0455	0,0526
25	0,323	0,077	0,00305	0,00018	0,0456	0,0539
30	0,322	0,078	0,00305	0,00018	0,0458	0,0541
35	0,323	0,078	0,00305	0,00019	0,0458	0,0543
40	0,323	0,079	0,00306	0,00019	0,0458	0,0542
45	0,323	0,079	0,00305	0,00019	0,0458	0,0544
50	0,323	0,079	0,00306	0,00019	0,0458	0,0544

(b) ROI 3x3

Tecido 1						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,109	0,051	0,00100	0,00013	0,0206	0,0491
25	0,110	0,049	0,00101	0,00009	0,0209	0,0546
30	0,113	0,050	0,00101	0,00005	0,0215	0,0559
35	0,112	0,050	0,00101	0,00005	0,0216	0,0564
40	0,112	0,050	0,00101	0,00005	0,0217	0,0566
45	0,112	0,050	0,00101	0,00005	0,0216	0,0563
50	0,112	0,050	0,00101	0,00005	0,0216	0,0564
Tecido 2						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,209	0,045	0,00201	0,00016	0,0281	0,0387
25	0,209	0,042	0,00201	0,00016	0,0269	0,0339
30	0,209	0,041	0,00201	0,00015	0,0274	0,0364
35	0,208	0,041	0,00201	0,00015	0,0273	0,0358
40	0,208	0,041	0,00201	0,00015	0,0273	0,0358
45	0,208	0,041	0,00201	0,00015	0,0273	0,0358
50	0,208	0,041	0,00201	0,00015	0,0273	0,0358
Tecido 3						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,305	0,036	0,00301	0,00017	0,0356	0,0260
25	0,306	0,033	0,00300	0,00016	0,0351	0,0259
30	0,305	0,032	0,00301	0,00015	0,0351	0,0255
35	0,305	0,031	0,00301	0,00015	0,0351	0,0256
40	0,305	0,031	0,00301	0,00015	0,0351	0,0256
45	0,305	0,031	0,00301	0,00015	0,0352	0,0259
50	0,305	0,031	0,00301	0,00015	0,0351	0,0258

(d) ROI 5x5

Tecido 1						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,099	0,015	0,00100	0,00002	0,0106	0,0022
25	0,100	0,007	0,00100	0,00001	0,0102	0,0010
30	0,100	0,005	0,00100	0,00001	0,0100	0,0007
35	0,100	0,002	0,00100	0,00000	0,0100	0,0003
40	0,100	0,002	0,00100	0,00000	0,0100	0,0002
45	0,100	0,001	0,00100	0,00000	0,0100	0,0001
50	0,100	0,000	0,00100	0,00000	0,0100	0,0001
Tecido 2						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,201	0,012	0,00200	0,00003	0,0200	0,0020
25	0,201	0,007	0,00200	0,00002	0,0199	0,0011
30	0,201	0,004	0,00200	0,00001	0,0200	0,0007
35	0,200	0,002	0,00200	0,00001	0,0200	0,0004
40	0,200	0,001	0,00200	0,00000	0,0200	0,0002
45	0,200	0,001	0,00200	0,00000	0,0200	0,0001
50	0,200	0,000	0,00200	0,00000	0,0200	0,0001
Tecido 3						
SNR	f		D [mm ² /s]		D^* [mm ² /s]	
	Média	Dp	Média	Dp	Média	Dp
20	0,300	0,012	0,00300	0,00005	0,0302	0,0021
25	0,300	0,007	0,00300	0,00003	0,0299	0,0012
30	0,300	0,005	0,00300	0,00002	0,0301	0,0008
35	0,300	0,002	0,00300	0,00001	0,0300	0,0004
40	0,300	0,001	0,00300	0,00001	0,0300	0,0002
45	0,300	0,001	0,00300	0,00000	0,0300	0,0001
50	0,300	0,000	0,00300	0,00000	0,0300	0,0001

Fonte: Elaborada pelo autor

4.3.3 Cálculo de SNR

A figura 92 mostra o reticulado e as regiões desenhadas para aquisição das intensidades do fundo de imagem e de área de tecido para $SNR = 20$ de simulação; o restante dos reticulados simulados apresentam configuração semelhante. As estimativas de SNR feitas estão na tabela 2. Para as condições da simulação de reticulado, o método de estimativa conferiu boa acurácia e precisão ao cálculo e, por isso, foi utilizado no caso de imagens reais.

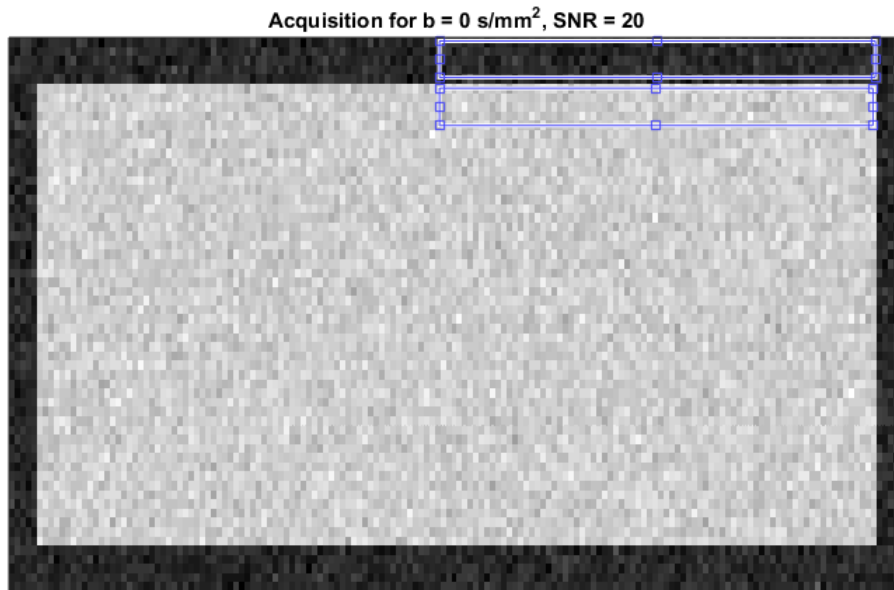


Figura 92 – ROI para estimativa de SNR
Fonte: Elaborada pelo autor

Desde já, há que se dizer que a situação desta aplicação se destoa um pouco da realidade pelo fato de a área de tecido ser muito bem definida, pois a morfologia do reticulado é discreta e, neste caso, os pixels na região têm a mesma intensidade média e flutuam segundo um único valor de desvio padrão. Isto não ocorrerá nas imagens reais, pois estas contam com problemas de não uniformidade de campo, de tecidos e artefatos que podem levar a diferentes distribuições de ruído que devem ser consideradas antes que se selecione as áreas da imagem.^{95,166}

Tabela 2 – Desvio relativo das estimativas de SNR

SNR simulado	20	25	30	35	40	45	50
SNR Estimado	21,46	31,10	26,19	35,76	41,53	46,07	50,95
Desvio relativo (%)	7.30	4.76	3.67	2.17	3.83	2.38	1.90

Fonte: Elaborada pelo autor

4.4 Análise com a IDE

Para a região do tálamo, houve diferença estatística significativa para f e D^* ($p < 0.05$) quando se compara os valores do tálamo direito calculados com o método do sinal médio da ROI e com a média paramétrica; no tálamo esquerdo, de referência, os métodos demonstraram boa concordância ($p = 0.09$ para f da referência; $p = 0.52$ para D da referência; $p = 0.43$ para D^* da referência; e $p = 0.95$ para D da contralateral). Isto pode ser visto na figura 93, um gráfico Bland-Altman das regiões em questão que compara a média paramétrica com o sinal médio. Por se tratar de uma ROI feita à mão livre em uma imagem com definição ruim e alguns artefatos, é possível que erros de contorno tenham sido cometidos e, como consequência, os efeitos de volume parcial possam ter atrapalhado as estimativas.

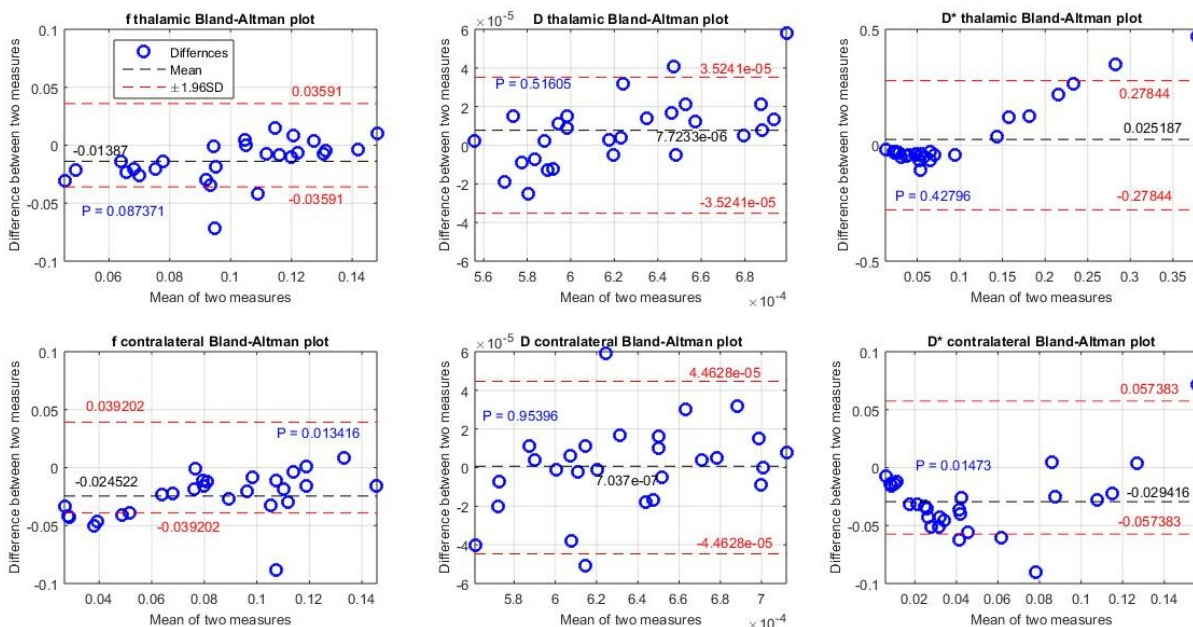


Figura 93 – Gráficos Bland Altman entre os métodos de estimativa de cada parâmetro de IVIM. A primeira linha se refere aos parâmetros da região talâmica esquerda; a segunda, aos da respectiva região contralateral

Fonte: Elaborada pelo autor

Na região do tálamo, aliás, f e D^* apresentaram diferenças significativas ($p < 0.05$ para f e D^*) entre a referência e a zona contralateral para o método do sinal médio, o que não ocorreu para o método da média paramétrica ($p = 0.48$ para D da referência; $p = 0.14$ para f da contralateral; $p = 0.13$ para D da contralateral; e $p = 0.07$ para D^* da contralateral); estas evidências podem ser vistas na figura 94. Esperava-se que estas diferenças não ocorressem, a final trata-se do mesmo tecido e assume-se a hipótese de que f , D e D^* são simetricamente distribuídos. Porém, além dos possíveis efeitos de volume parcial, esta hipótese pode ser incorreta. De acordo com a literatura, houve estudos que investigaram a assimetria entre hemisférios contralaterais, constatando que é possível que

haja diferenças entre estas regiões, pelo menos para f e D .¹⁶⁷ Na referência citada, as diferenças significativas foram vistas, na matéria branca desta região, para D e, na matéria cinza, para f e D . Uma explicação para esta assimetria é a anisotropia da difusão causada pelo caráter randômico da distribuição dos vasos sanguíneos, que pode ser percebido nos exames de tractografia.^{168,169}

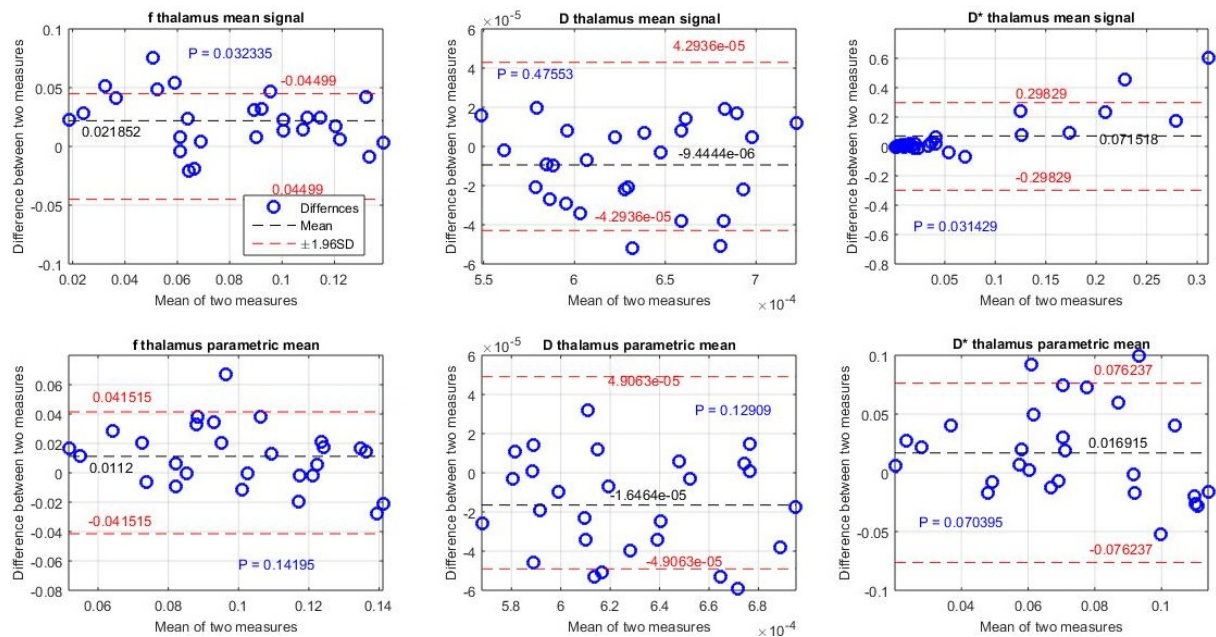


Figura 94 – Gráficos Bland Altman dos métodos de sinal médio (primeira linha) e média paramétrica (segunda linha) entre a região talâmica esquerda e a respectiva região contralateral

Fonte: Elaborada pelo autor

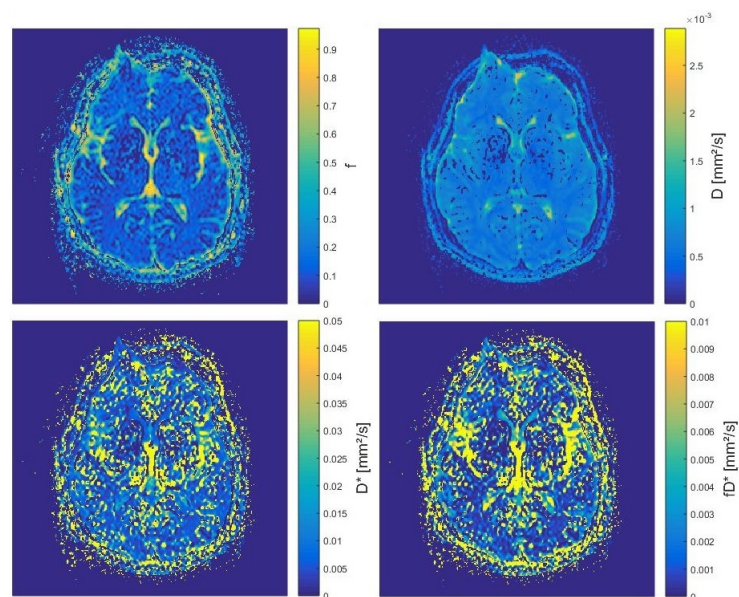


Figura 95 – Mapa paramétrico da fatia que contém o tálamo de um paciente

Fonte: Elaborada pelo autor

O mapa paramétrico da fatia que contém a região do tálamo (Fig. 95) foi calculado e, como esperado, apresentou maior variabilidade de valores para D^* e fD^* ; para estes parâmetros foi necessário alterar a escala de cores dos mapas para que fosse possível enxergar o tecido escolhido, uma manobra que acaba revelando não só o tecido buscado, mas também o ruído na imagem do mapa.

É possível perceber, também, regiões geometricamente opostas com distribuição de valores ligeiramente diferentes. Mais ainda, a presença de pixels com valor nulo é recorrente nos mapas; estes são pixels de cujos sinais o método de *fitting* não foi capaz de estimar qualquer parâmetro não nulo. Além disso, durante o cálculo dos mapas, os métodos tiveram que lidar com áreas distorcidas – como a área do córtex frontal – devido ao método de aquisição (EPI-SE). As escalas dos mapas de D^* e fD^* foram ajustadas para que fosse possível enxergar a distribuição dos valores de regiões que, inicialmente, estavam camufladas pelos tons de cores de fundo.

A figura 96 mostra histogramas de ocorrência de valores de parâmetros de IVIM para cada região cerebral analisadas. Cada gráfico ilustra uma comparação entre a região de referência e a contralateral, a média e o desvio-padrão destas distribuições. Os histogramas foram produzidos a partir das regiões envolvidas por ROIs nos mapas paramétricos e mostram distribuições de parâmetros entre regiões opostas com alta variabilidade para f e D^* , o que evidencia certas assimetrias presentes nas regiões investigadas e justifica as diferenças entre parâmetros calculados.

Esta é uma evidência importante da dificuldade de encontrar valores padronizados que sirvam para realizar diagnósticos em comparação com valores adquiridos de pacientes. Talvez seja mais prudente, no momento de analisar um tumor, adquirir parâmetros do tecido patológico e do tecido saudável no mesmo paciente e compará-los¹⁷⁰; e mesmo com isso há chances de haver diferenças significativas que devem ser interpretadas de forma apropriada.

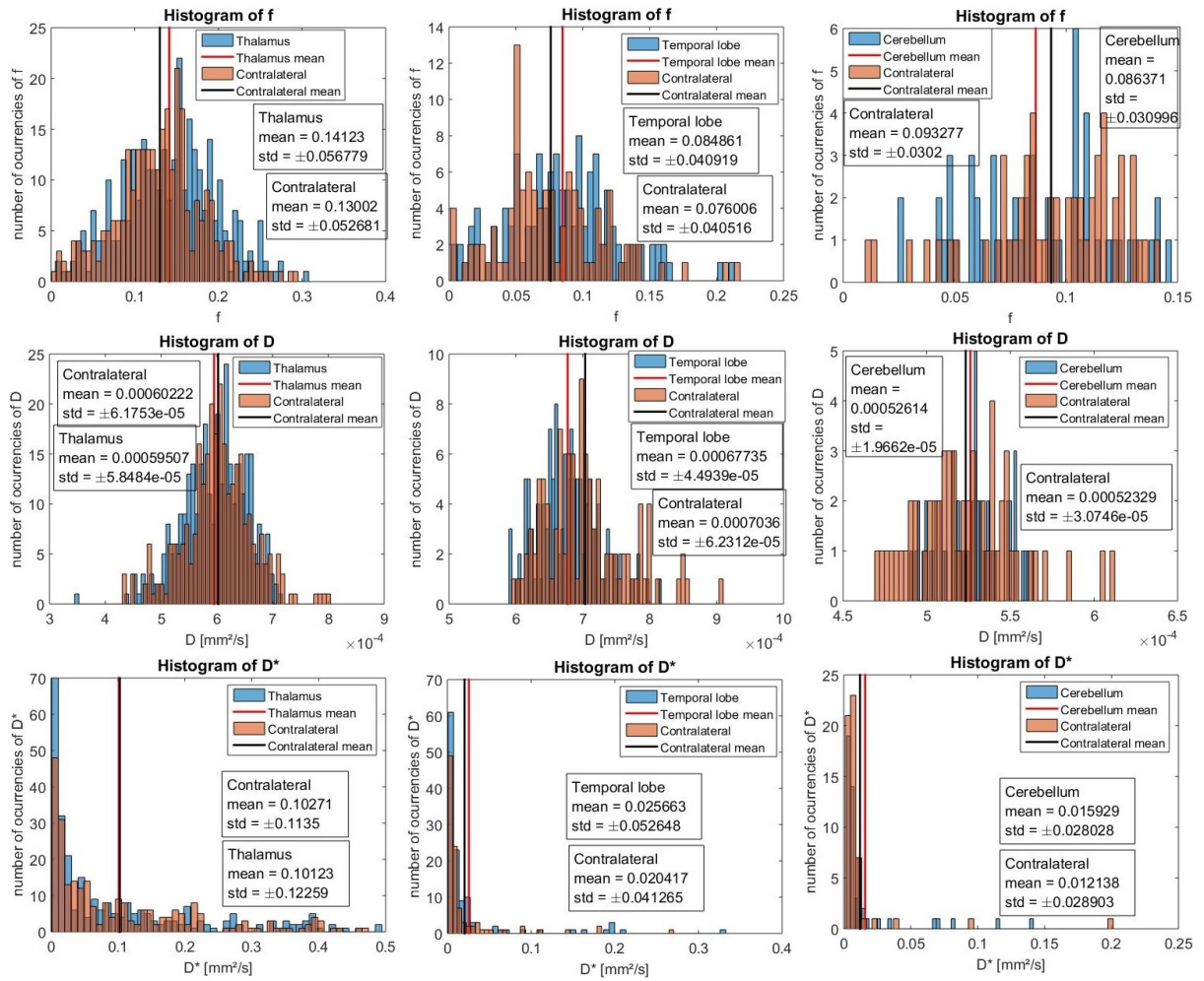


Figura 96 – Histogramas de frequência dentro das ROIs utilizadas; há também a média e o desvio padrão de cada distribuição. A primeira coluna se refere ao tálamo, a segunda ao lobo temporal e a terceira ao cerebelo. Este é um exemplo de apenas um paciente analisado

Fonte: Elaborada pelo autor

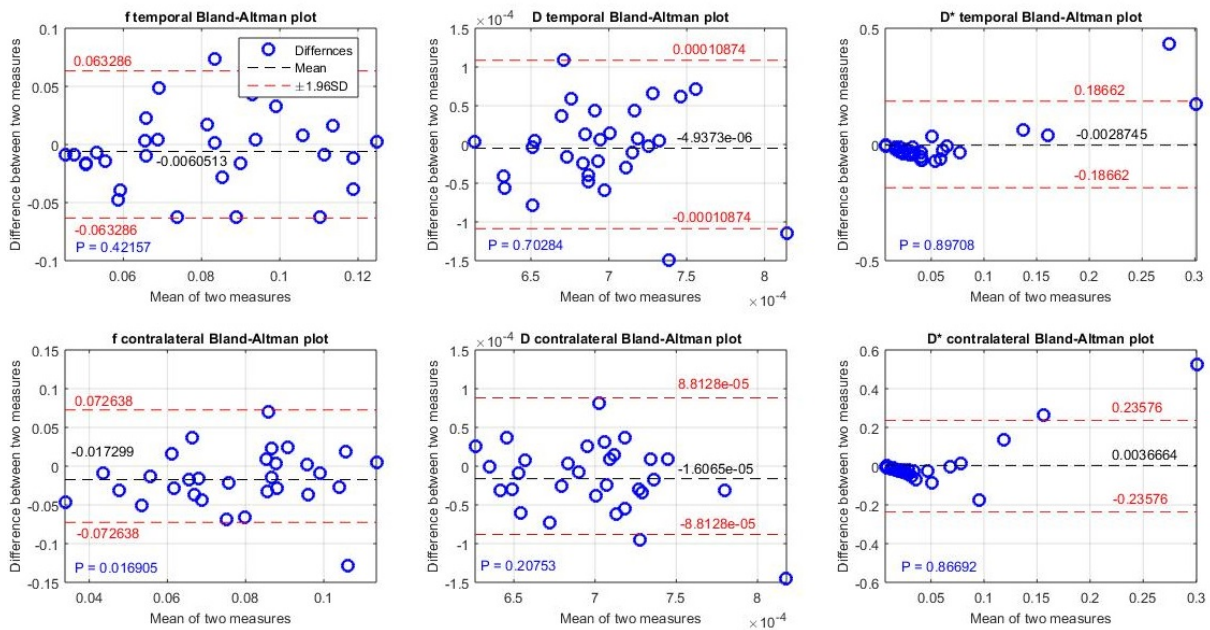


Figura 97 – Gráficos Bland Altman entre os métodos de estimativa de cada parâmetro de IVIM. A primeira linha se refere aos parâmetros da região do lobo temporal direito; a segunda, aos da respectiva região contralateral

Fonte: Elaborada pelo autor

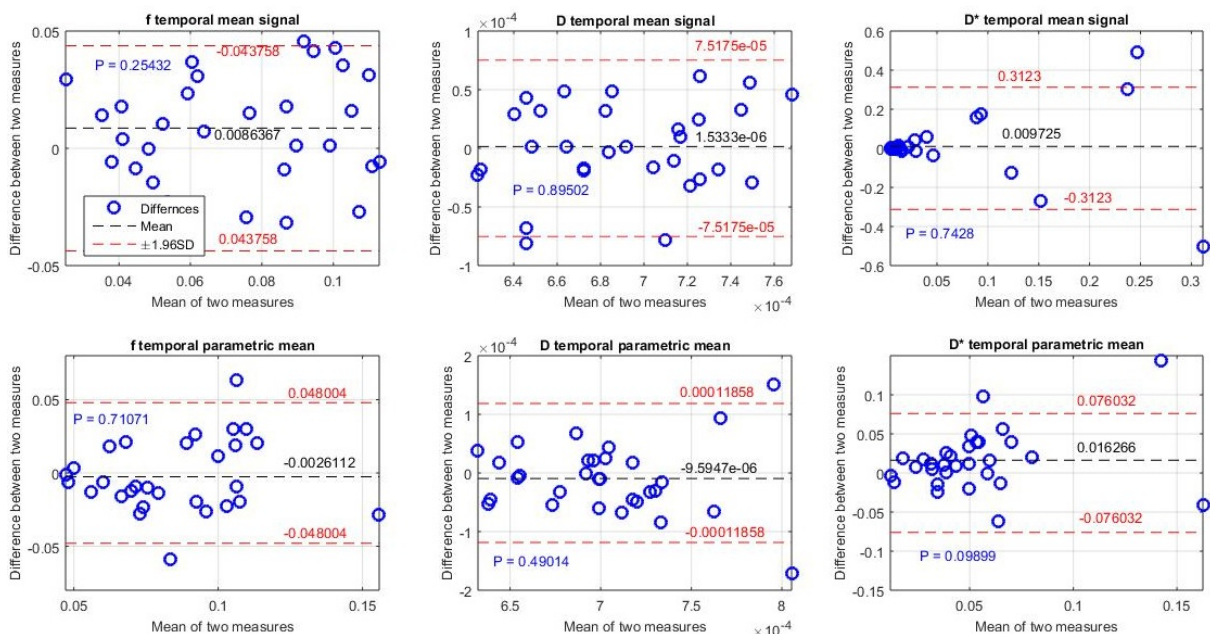


Figura 98 – Gráficos Bland Altman dos métodos de sinal médio (primeira linha) e média paramétrica (segunda linha) entre a região do lobo temporal direito e a respectiva região contralateral

Fonte: Elaborada pelo autor

Os resultados do tálamo contrastam com aqueles obtidos para o lobo temporal (Fig. 97, 98) e para cerebelo (Fig. 99, 100), onde os valores das regiões de referência e contralateral apresentaram diferenças não significativas ($p > 0.05$).

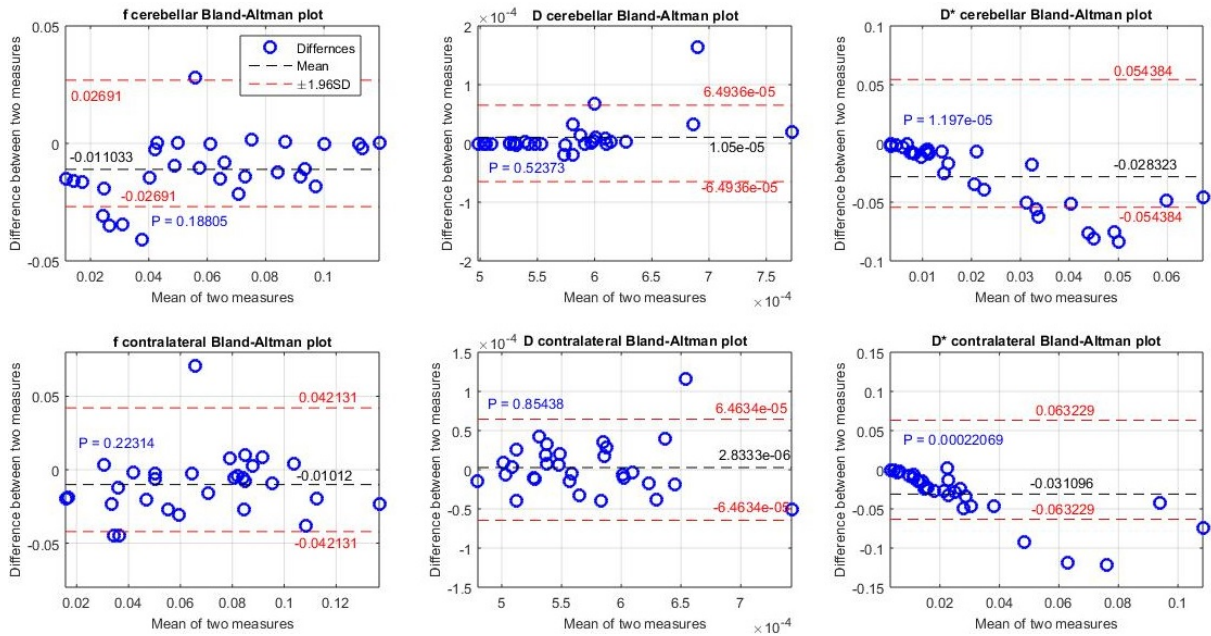


Figura 99 – Gráficos Bland Altman entre os métodos de estimativa de cada parâmetro de IVIM. A primeira linha se refere aos parâmetros do hemisfério direito do cerebelo; a segunda, aos da respectiva região contralateral

Fonte: Elaborada pelo autor

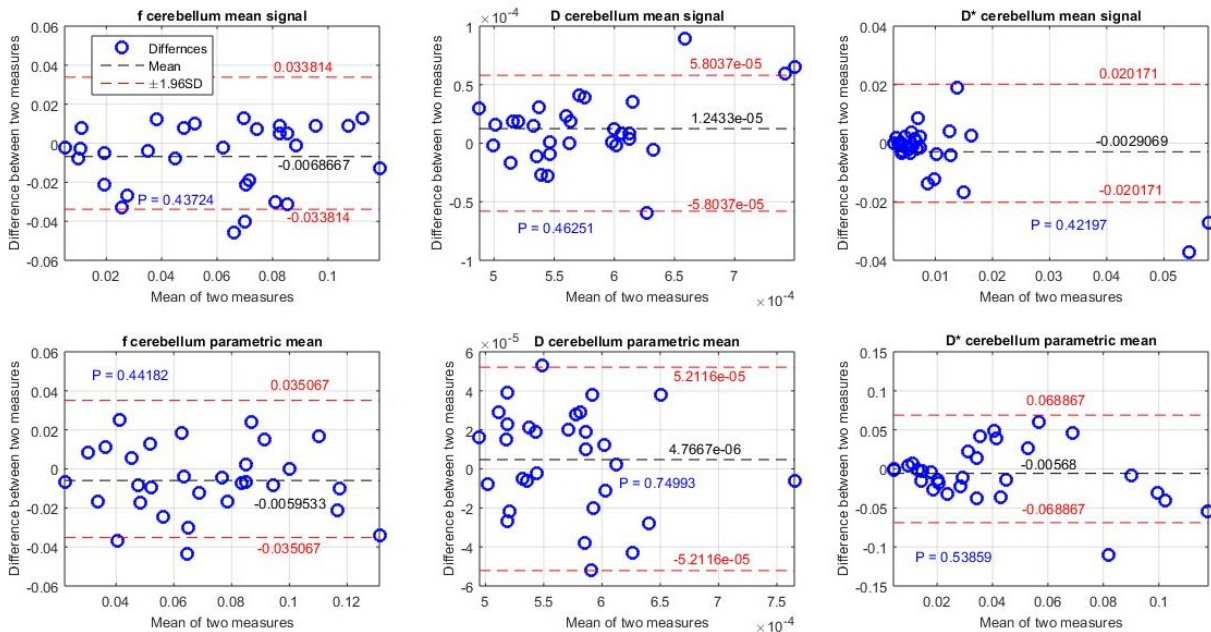


Figura 100 – Gráficos Bland Altman dos métodos de sinal médio (primeira linha) e média paramétrica (segunda linha) entre direito do cerebelo e a respectiva região contralateral

Fonte: Elaborada pelo autor

Os lobos temporais mostraram, também, boa concordância entre métodos, exceto no que se refere ao parâmetro f para a região contralateral ($p < 0.05$), o que conflui com os resultados de trabalhos anteriores.¹⁶⁷ Já para o cerebelo houve boa concordância entre

métodos na região de referência para os três parâmetros ($p > 0.05$), exceto para estimativas de D^* da região contralateral, para a qual os resultados diferem significativamente ($p < 0.001$). Estes resultados, também estão de acordo com trabalhos passados; há evidências que processos como diátese podem ser detectados por diferenças em D^* entre regiões afetadas e saudáveis.¹⁷¹

Os mapas paramétricos da fatia que contém a região dos lobos temporais e do cerebelo estão mostrados nas Figs. 101 e 102, respectivamente.

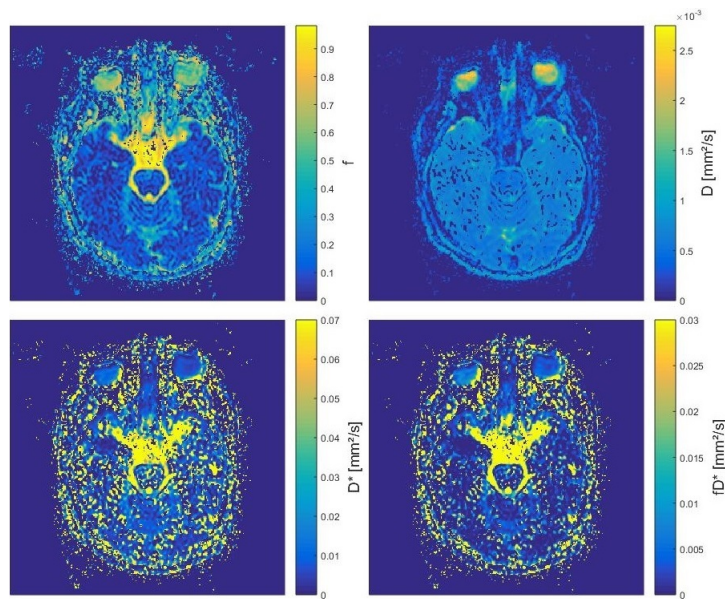


Figura 101 – Mapa paramétrico da fatia que contém os lobos temporais de um paciente
Fonte: Elaborada pelo autor

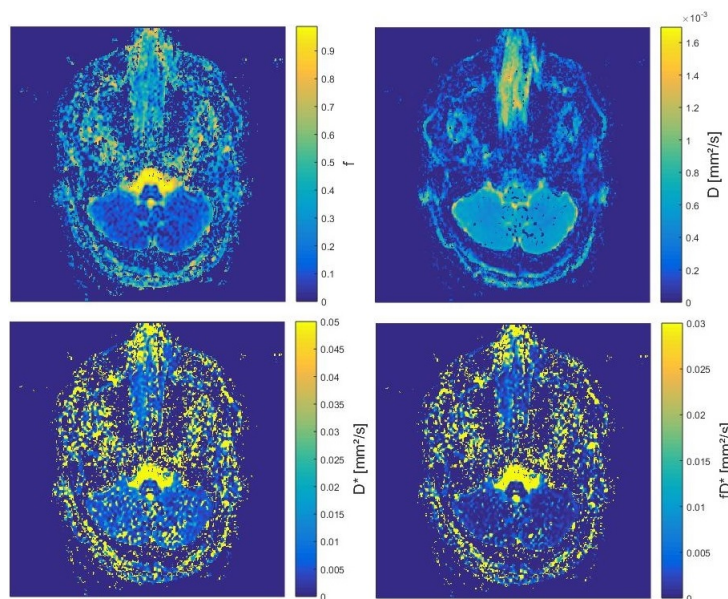


Figura 102 – Mapa paramétrico da fatia que contém o cerebelo de um paciente
Fonte: Elaborada pelo autor

Daqui, pode-se depreender que o ruído pouco interferiu nos cálculos dos parâmetros, logo os mapas paramétricos não fornecem valores significativamente diferentes do sinal médio dentro das ROIs para as regiões analisadas. Os valores de SNR das imagens dos pacientes oscilaram entre valores acima de 35, o que favoreceu a realização das estimativas. A ideia de aplicação de ROIs em mapas paramétricos surgiu da circunstância em que estes podem apresentar tecidos com parâmetros muito altos, ou muito baixos, mas que não caracterizam com fidelidade a região analisada, isto é, que se destacam dentre os valores de maior ocorrência apontados pelo mapa naquele tecido e que não indicam reais enfermidades, de modo que a média aritmética, o desvio padrão e a distribuição dos parâmetros dentro de uma ROI pudesse desfazer qualquer dúvida acerca da real situação daquelas regiões com parâmetros anormais.¹⁷²

Percebe-se que a variabilidade inter-sujeito é muito alta para f e D^* independentemente do método utilizado (Tabela 3). O desvio padrão deste último parâmetro chega a ultrapassar os 100 %, tal como ocorreu na simulação de voxels; e o desvio de f alcança patamares superiores aos 50 %; a variação de D ficou em torno de 7 % para o tálamo e 10 % para o cerebelo. Esta é uma evidência de que a técnica IVIM, aplicada da forma como foi aqui, pode ser ineficaz na busca por um padrão de valores que caracterizem determinados tecidos cerebrais, pois estes valores variam muito conforme o sujeito analisado.

Para efeitos de comparação, a tabela 3 contém exemplos extraídos da literatura¹⁷³; valores diferentes dos estimados e dos exemplos podem ser encontrados.^{107,128,162,167,174} Para se obter os valores desta tabela, 10 pacientes foram analisados com o método IVIM e houve superestimação de f e D , em todas as áreas, em relação aos calculados com a interface desenvolvida aqui; além disso, os valores da variabilidade dos 30 pacientes são muito maiores. A primeira justificativa para estas diferenças é o fato de esta tabela conter estimativas feitas com uma sequência regular e uma sequência otimizada de 16 valores de b , enquanto os dados utilizados aqui para estimativa foram criados com sequências de 10 ou 15 valores. Outro fator a se considerar são os valores de SNR. Com sequências de b diferentes, os valores de ruído no sinal variam, logo o método de *fitting* utilizado trará resultados muito discrepantes, pois a distribuição dos dados do sinal será diferente.¹⁷⁵

Inesperadamente, os valores estimados de f alcançaram, por vezes, valores acima de 0,15, bem superior aos valores citados em muitos trabalhos. Um dos motivos seria o tempo ao eco mais elevado.^{59,176} Quanto maior o TE, maior será o valor de f , pois o tempo ao eco rege a amplitude da magnetização transversal detectada no exame: quanto maior o TE, menor será esta magnitude graças às relaxações T_2 ; portanto, quanto maior for TE, menor será a amplitude total do sinal de IVIM. Como demonstrado na seção teórica sobre o sinal de IVIM, o parâmetro f é o que modula a amplitude do sinal em todos os patamares de b , de modo que um valor maior de f proporcione uma amplitude menor; logo, quanto maior fosse TE, maior seria o valor estimado de f . Porém, foi utilizada a

relação $S(b)/S_0$, ou seja, o efeito de TE seria cancelado pela divisão dos sinais, e por isso esta hipótese foi descartada.

Tabela 3 – Tabela com valores médios e desvios-padrão inter-sujeito de parâmetros calculados por sinal médio e média paramétrica em regiões de referência e contralaterais. Há também valores obtidos na literatura para comparação

		Valor médio \pm desvio padrão da referência		
		f (%)	D $\times 10^{-3}mm^2/s$	D* $\times 10^{-3}mm^2/s$
Sinal Médio	Cerebelo	5,56 \pm 3,48	0,58 \pm 0,07	9,01 \pm 9,73
	Tálamo	9,26 \pm 3,33	0,63 \pm 0,05	105,57 \pm 161,03
	Lobo Temporal	7,80 \pm 2,96	0,69 \pm 0,05	57,15 \pm 113,83
Média Paramétrica	Cerebelo	6,67 \pm 2,90	0,57 \pm 0,06	37,33 \pm 30,89
	Tálamo	10,65 \pm 2,45	0,62 \pm 0,04	80,39 \pm 30,04
	Lobo Temporal	8,40 \pm 2,83	6,97 \pm 0,05	61,76 \pm 41,21
		Valor médio \pm desvio padrão contralateral		
		f (%)	D $\times 10^{-3}mm^2/s$	D* $\times 10^{-3}mm^2/s$
Sinal Médio	Cerebelo	6,24 \pm 3,31	0,57 \pm 0,06	11,91 \pm 17,12
	Tálamo	7,08 \pm 3,94	0,64 \pm 0,05	34,05 \pm 48,05
	Lobo Temporal	6,93 \pm 2,85	0,69 \pm 0,04	47,43 \pm 114,64
Média Paramétrica	Cerebelo	7,26 \pm 3,05	0,57 \pm 0,06	43,01 \pm 39,68
	Tálamo	9,53 \pm 3,04	0,64 \pm 0,04	63,47 \pm 36,90
	Lobo Temporal	8,66 \pm 2,59	0,71 \pm 0,06	43,76 \pm 33,07
		Valor médio \pm desvio padrão da literatura ¹⁷³		
		f (%)	D $\times 10^{-3}mm^2/s$	D* $\times 10^{-3}mm^2/s$
Sequência regular	Cerebelo	13,85 \pm 1,82	0,93 \pm 0,13	14,25 \pm 2,99
	Tálamo	9,77 \pm 1,97	0,86 \pm 0,09	15,26 \pm 5,02
	Lobo Temporal	11,80 \pm 3,94	0,87 \pm 0,11	15,27 \pm 3,65
Sequência otimizada	Cerebelo	14,72 \pm 2,20	0,92 \pm 0,13	19,73 \pm 5,88
	Tálamo	11,20 \pm 2,85	0,86 \pm 0,09	19,55 \pm 8,16
	Lobo Temporal	11,40 \pm 2,85	0,88 \pm 0,10	24,76 \pm 8,32

Fonte: Elaborada pelo autor

A hipótese mais factível, neste caso, é o baixo valor de SNR. Como visto nos resultados da simulação do voxel e em trabalhos passados,⁷² valores de f podem ser superestimados quando valores de SNR são baixos. Contudo, estes resultados podem ser vistos, também, como uma inconsistência inerente do modelo biexponencial, que assume T_2 igual para ambos os compartimentos do modelo, provocando superestimação de f . Em relação a isto, há modelos em desenvolvimento que buscam levar em conta as diferenças de relaxação transversal entre tecido e microcirculação.⁵⁹

Uma diferença importante entre esta aplicação e as simulações é que o método LLSR foi o mais bem sucedido nesta etapa e, por isso, o mais utilizado, enquanto o LEV e TRR o foram apenas nas simulações. Mais bem sucedido, aqui, significa que o método foi,

pelo menos, capaz de calcular parâmetros não nulos e construir uma curva de regressão satisfatória ($R^2 > 0,9$). Aliás, mesmo o método NLLS2 conseguiu realizar regressões em casos que o LEV e o TRR não conseguiram. Portanto, foi observada, durante os testes, a robusteza dos métodos segmentados em contraste com métodos não lineares diretos. Vale dizer que o coeficiente de determinação pode não representar exatamente o grau de precisão e de acurácia das estimativas nem o grau de eficiência do modelo utilizado, pois variações grandes entre os parâmetros de *fitting* podem fornecer curvas de regressão muito similares com R^2 altos devido a não ortogonalidade do modelo exponencial.^{155,177} Contudo, é útil como parâmetro comparativo da eficiência dos métodos de *fitting*.

As figuras 103 a 105 fornecem informações acerca da precisão e das diferenças das estimativas dos parâmetros dos mapas por região analisada. Cada caixa refere-se ao conjunto de desvios padrão intra-sujeito para cada parâmetro das regiões analisadas; os valores de desvio padrão inter-sujeito também estão escritos nos gráficos para fins de comparação.

O coeficiente de difusão D apresenta mais *outliers*, mas isto se deve ao fato de que sua variabilidade é pequena, então valores que destoam da maioria das estimativas serão distinguidos mais facilmente. O contrário pode-se depreender do gráfico de D^* , onde a dispersão dos valores e a assimetria das distribuições é grande, principalmente para o lobo temporal de referência e o cerebelo de referência; a distribuição de valores pouco se assemelha com a Normal, pois suas medianas se aproximam muito ou do primeiro, ou do terceiro quartil. De forma geral, o cerebelo foi a região que proporcionou os menores valores de desvio. Não houve casos em que o desvio padrão inter-sujeito ultrapassasse os quartis dos valores intra-sujeito, normalmente estes valores são maiores.

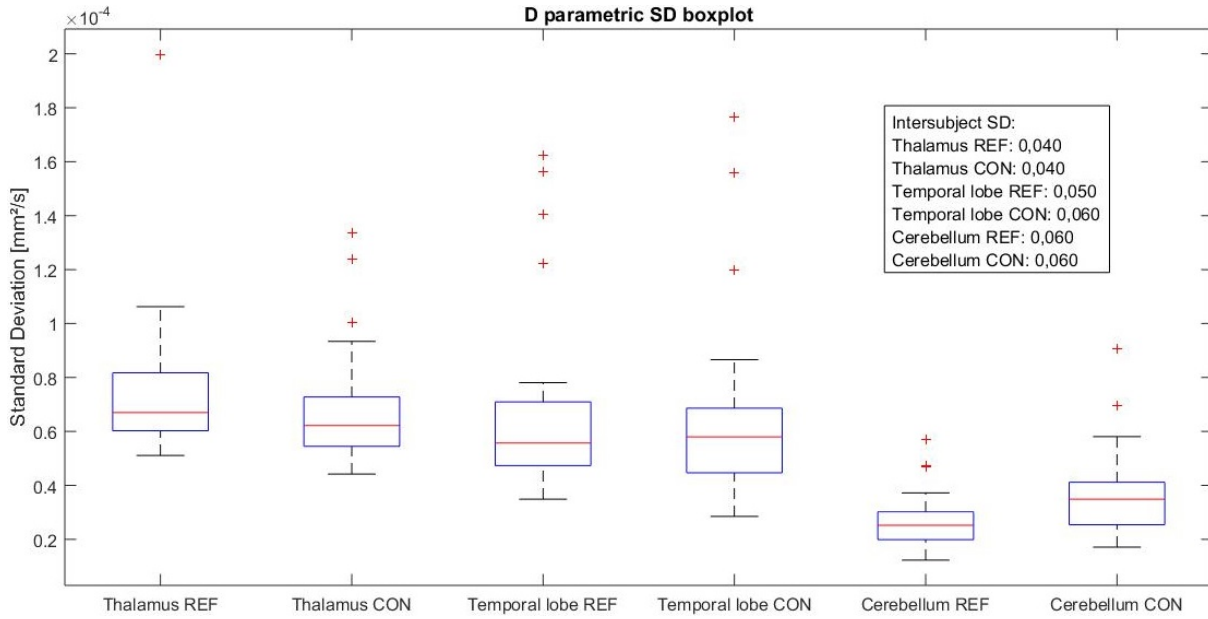


Figura 103 – Boxplot de desvio padrão intra-sujeito para regiões de referência (REF) e contralateral (CON) no mapa paramétrico de D
 Fonte: Elaborada pelo autor

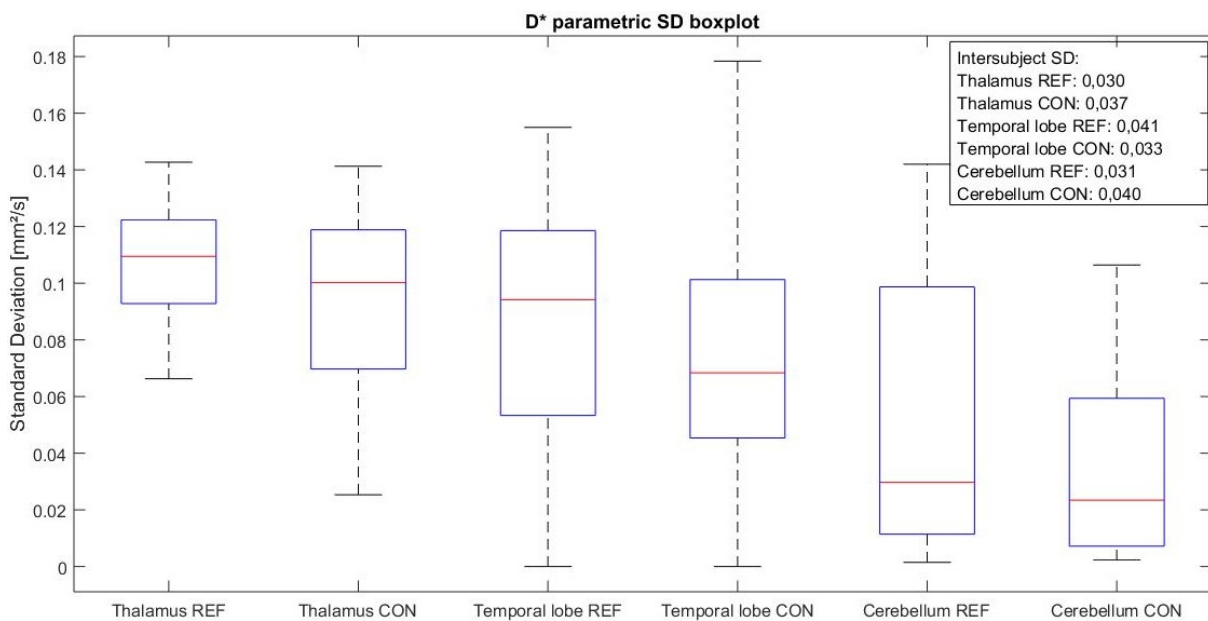


Figura 104 – Boxplot de desvio padrão intra-sujeito para regiões de referência (REF) e contralateral (CON) no mapa paramétrico de D^*
 Fonte: Elaborada pelo autor

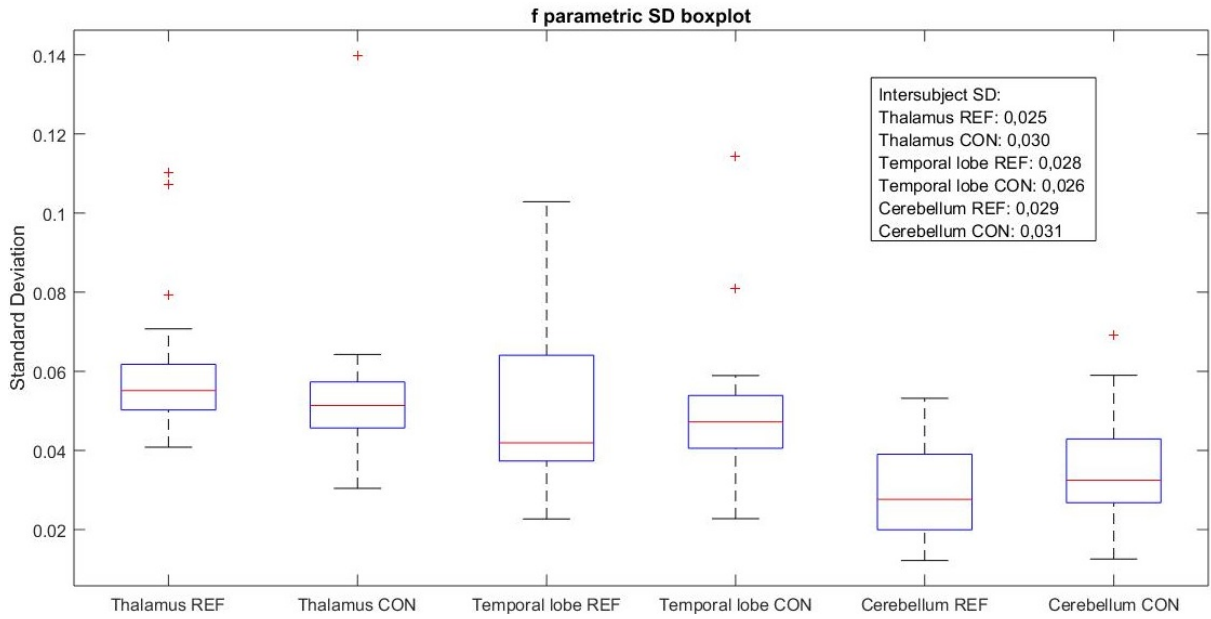


Figura 105 – Boxplot de desvio padrão intra-sujeito para regiões de referência (REF) e contralateral (CON) no mapa paramétrico de f
 Fonte: Elaborada pelo autor

Com estes desvios, a variabilidade intra-sujeito pode ser mais alta do que a variabilidade inter-sujeito. Este resultado abre espaço para a discussão da pertinência de tentar padronizar valores de parâmetros de IVIM dos tecidos por meio da comparação entre resultados de pacientes voluntários. A relevância desta padronização cai por terra se a variabilidade intra-sujeito for muito maior do que a inter-sujeito, pois, caso a técnica IVIM venha a ser aplicada em exames reais, mais significativo seria adquirir, de um único paciente, informações do tecido patológico e compará-las com aquelas do tecido saudável de função semelhante, do que adquirir informações do tecido patológico e compará-las com limites pré-estabelecidos.

5 CONCLUSÕES

5.1 Sobre a simulação do voxel e suas limitações

No que se refere à simulação de voxels, foi observado que os métodos segmentados tiveram pior desempenho se comparados com os não segmentados, algo que dificilmente se encontra em trabalhos publicados. A estratégia segmentada tem como objetivo facilitar o cálculo dos parâmetros, pois diminui os graus de liberdade das estimativas. Porém, percebe-se que mesmo a redução dos graus de liberdade não evita o fato de o método ser sensível à configuração de parâmetros do sinal biexponencial e ao ruído, algo que não ocorreu tanto com os métodos não segmentados não lineares. Portanto, nas simulações, estes métodos se mostraram mais robustos do que os segmentados.

A distribuição e o número de valores das sequências de b são de vital importância para que haja boa acurácia e precisão nas estimativas dos coeficientes, pois cada um deles se manifesta de forma diferente a depender destes valores. Para estimativas de f e D , é suficiente que se dê mais atenção aos valores mais altos de b , para os quais a componente de perfusão do sinal seja muito pequena. Com isso, a depender das condições do ruído, até métodos segmentados poderiam ser utilizados, pois a linearização se encarregaria de calcular estes dois parâmetros. Entretanto, se for desejável também obter D^* , há que se levar em conta que este é um parâmetro mais difícil de se calcular e que está presente no sinal enquanto os valores de b ainda são relativamente pequenos. Sendo assim, valores pequenos de b devem ser mais abundantes na sequência, em detrimento de valores altos, já que D é calculado com mais facilidade.

Como dito antes, b é um fator que deve ser pensado com cuidado, pois não é possível que se use muitos valores, já que a questão do tempo de exame ficaria comprometida; mas, usar poucos também causaria problemas, porque deixaria o sinal mais suscetível ao ruído e muita informação se perderia. Além disso, b assume valores que dependem diretamente do gradiente que pode ser gerado no equipamento de RM. Portanto, a decisão acerca de b deve considerar as possibilidades de hardware disponíveis, o tecido estudado e sobre quais parâmetros de IVIM se deseja ter mais atenção.

Todas as estimativas feitas dependem diretamente do valor de SNR, já que quanto menor for este valor, mais informação do sinal é perdida e pior são os cálculos dos coeficientes. Os métodos analisados tiveram desempenho bastante uniforme em relação aos valores de SNR. Como regra geral, quanto maior for este valor, melhores as estimativas – exceção feita ao NNLS –, portanto é desejável melhorá-lo ao máximo com o aprimoramento das técnicas de aquisição ou com a aplicação de filtros de imagem, por exemplo. Atualmente, estas melhorias são mais difíceis de se conseguir pois as técnicas de aquisição rápida, como

EPI, são muito utilizadas e são mais suscetíveis ao ruído.

Apesar da expressiva quantidade de dados gerados, podemos apontar alguns problemas com esta simulação. Primeiro, apenas o modelo biexponencial é testado, modelos mono- e tri-exponenciais não foram contemplados aqui, e ainda são grandes candidatos da técnica a depender do tecido analisado. Nenhum efeito de difusão não Gaussiana foi simulado aqui, e recomenda-se que se leve em consideração os efeitos deste tipo de difusão a depender dos valores de b utilizados. Além disso, as 4 sequências de b pré-definidas deram evidências dos efeitos causados pela distribuição destes valores nas estimativas, mas nenhuma otimização destas sequências foi feita, algo que pode ser interessante quando se trata de uma aplicação clínica. Outro limitante desta parte é a falta de alguns métodos de fitting presentes nas pesquisas com a técnica de IVIM, como o bayesiano e o NLME, mas que ainda carecem de evidências se comparados com os métodos mais difundidos, que oferecem parâmetros de comparação mais bem reconhecidos. A inclusão dos métodos aqui ausentes em trabalhos futuros é interessante para sua caracterização em face das diversas dificuldades da técnica. Uma tendência, porém, é o uso de técnicas de inteligência artificial que substituiriam os métodos de fitting no cálculo de parâmetros; isto já está em processo de investigação.

À parte disso, uma nova métrica de avaliação de desempenho dos métodos, das sequências e dos valores de SNR foi utilizada. Esta métrica, a distância Euclidiana, facilita de fato a análise dos desempenhos, pois fornece uma perspectiva mais ampla acerca das estimativas. Porém, os detalhes de cada parâmetro calculado permanecem ocultos, e há evidências de que os resultados variem para f , D e D^* individualmente a depender dos outros fatores de aquisição. Com isso, a distância Euclidiana pode auxiliar na análise de desempenho, mas deve ser acompanhada por outras métricas que mostrem os resultados para cada parâmetro estimado.

5.2 Sobre a simulação das ROIs e suas limitações

A respeito das *ROIs*, resta evidente que o posicionamento é essencial para que estimativas sejam bem feitas: fenômenos como efeitos de volume parcial e envolvimento de ruído pelas regiões de interesse prejudicam bastante o desempenho das estimativas. Neste trabalho, o tamanho, isoladamente analisado, mostrou que não exerce um papel decisivo na análise; maiores dimensões podem até ser benéficas para aumentar o SNR das regiões em questão. Porém, e esta é uma limitação, admite-se que isto ocorreu aqui porque os tecidos criados na simulação têm morfologia discreta, têm fronteiras muito bem definidas e seus voxels não englobam mais do que um tecido por vez. Nas situações reais, a confluência de tecidos é bastante recorrente e sua heterogeneidade pode ser alta. Sendo assim, quanto maior a dimensão das *ROIs*, maiores são as chances de se obter estimativas pouco precisas. Como sugestão para melhorar o grau de verossimilhança da simulação, reticulados com

morfologia contínua entre tecidos podem ser criados para testar determinados protocolos de ROIs. Outra característica limitante desta simulação é o fato de haver apenas ROIs quadradas, não houve simulação de ROIs feitas à mão e nem ROIs com geometria elíptica – estas foram usadas na análise clínica. As implicações decorrentes do uso destas geometrias não foram analisadas aqui, mas, intuitivamente, os resultados a respeito de suas dimensões e posicionamento devem ser semelhantes.

5.3 Sobre o uso de dados clínicos com a interface e suas limitações

A interface desenvolvida na versão 2015a do MATLAB pode ser utilizada para análise de sinais de IVIM construídos por meio de imagens contidas em arquivos .PAR e .REC. Estas análises podem ser feitas a nível de voxel, e neste caso mapas paramétricos de f , D , D^* e fD^* são fornecidos; ou com ROIs, e neste caso apenas a regressão é fornecida após os cálculos dos valores dos parâmetros com o sinal médio da ROI; em ambos os casos, o método de fitting deve ser escolhido antes. É possível também avaliar a relação sinal-ruído da fatia selecionada da aquisição. Ao final da análise, recomenda-se a exportação, em arquivos .txt, dos dados da análise e das imagens utilizadas, seja na forma de mapas paramétricos, ou como imagens brutas com ROIs construídas. O protocolo das regiões de interesse também pode ser exportado para usos futuros. Esta ferramenta pode ser importante nas investigações que envolvam análise de imagens com técnica IVIM.

As ROIs aqui utilizadas podem ser consideradas pequenas, mas como as imagens têm muita distorção, dificilmente conseguiríamos distinguir os diferentes tecidos. Logo, grandes ROIs podem intensificar o efeito de volume parcial. A discrepância entre os parâmetros inter-sujeitos são comuns pelo que se observou na literatura, pois as condições fisiológicas inerentes de cada paciente e a orientação randômica dos vasos de microcirculação fazem com que f , D e D^* difiram muito. Um procedimento de diagnóstico talvez seja a comparação de regiões patológica e saudável de um único tecido, em vez da definição de valores padronizados que sejam considerados válidos para todo e qualquer paciente.

Houve discordâncias entre os resultados obtidos nas simulações de voxel e nos resultados obtidos durante o teste da interface, pois, no primeiro caso, os métodos não segmentados não lineares foram aqueles que proporcionaram os melhores resultados. Porém, no segundo, os métodos segmentados com linearização tiveram melhor repetibilidade e estabilidade, o que lhes conferiu melhor desempenho. Portanto, com dados clínicos cerebrais, métodos como LLSR e LLS foram mais viáveis associados às sequências de b utilizadas e ao ruído da imagem.

Algumas limitações da interface podem ser apontadas. Primeiramente, o único modelo disponível para as regressões é o modelo biexponencial; futuramente, outros modelos poderão ser adicionados, e neste caso as funções dos métodos devem ser alteradas para levar em conta estes modelos. Também não há a opção de cálculo do coeficiente ADC,

muito utilizado em pesquisas de DWI para comparações com o método de IVIM. Outra limitação é que a interface aceita somente arquivos .PAR e .REC, típicos de equipamentos da Philips; arquivos .DICOM, por exemplo, não podem ser lidos, uma função específica para isso deve ser adicionada. Neste trabalho, apenas dados de cérebro foram investigados, restando de fora imagens de órgãos abdominais e de mama, muito recorrentes na utilização da técnica IVIM.

5.4 Conclusão geral

Neste trabalho, foi desenvolvida uma ferramenta de avaliação de dados de IVIM a partir de imagens de RM após a avaliação de desempenho de vários métodos de fitting em face ao efeito dos diferentes parâmetros que influenciam o sinal biexponencial de um voxel. Foi analisado também o quão influentes são o tamanho e o posicionamento das regiões de interesse nas estimativas de parâmetros de IVIM a partir de sinais de um reticulado de voxels. O programa codificado para estas simulações pode ser reutilizado e suas variáveis de entrada facilmente alteradas.

Esta é uma técnica de RM bastante promissora e que tem potencial de bom desempenho no monitoramento e diagnóstico de enfermidades relacionadas à circulação, bem como na diferenciação entre tumores benignos e malignos que causem alterações sérias nos processos de difusão e perfusão; o IVIM pode auxiliar também no prognóstico de doenças degenerativas e cognitivas. Porém, ainda não há protocolos bem estabelecidos e padronizados para uso clínico da técnica, pois as variações de f , D e D^* são altamente dependentes de muitos fatores, como a distribuição dos valores de b , características dos tecidos, método de fitting, condições de ruído, TE e as características intrínsecas à fisiologia dos sujeitos submetidos à aquisição. Disto, depreende-se que as pesquisas e testes com a técnica devem prosseguir a fim de caracterizar a influência destes parâmetros e de estabelecer protocolos específicos para cada parâmetro e tecido investigados. Uma boa sugestão seria a utilização do IVIM em conjunto com técnicas tradicionais e bem estabelecidas como ASL, que forneceria informações complementares sobre a perfusão.

REFERÊNCIAS

- 1 DAMADIAN, R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 171, n. 3976, p. 1151–1153, 1971.
- 2 LAUTERBUR, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, Nature Publishing Group, v. 242, n. 5394, p. 190–191, 1973.
- 3 KUMAR, A.; WELTI, D.; ERNST, R. R. Nmr fourier zeugmatography. **Journal of Magnetic Resonance (1969)**, Elsevier, v. 18, n. 1, p. 69–83, 1975.
- 4 STEWART, C. **Number of magnetic resonance imaging units in selected countries as of 2019 (per million population)**. 2020. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/282401/density-of-magnetic-resonance-imaging-units-by-country/>. Acesso em: 29 nov. 2020.
- 5 ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Magnetic resonance imaging (MRI) exams**. Paris, 2019. Disponível em: <https://data.oecd.org/healthcare/magnetic-resonance-imaging-mri-exams.htm>. Acesso em: 29 nov. 2020.
- 6 CARR, H. Y.; PURCELL, E. M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. **Physical Review**, APS, v. 94, n. 3, p. 630, 1954.
- 7 STEJSKAL, E. O.; TANNER, J. E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. **Journal of Chemical Physics**, American Institute of Physics, v. 42, n. 1, p. 288–292, 1965.
- 8 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Magnetic Resonance Imaging (MRI) units per million population**. Geneva, 2014. Disponível em: https://www.who.int/diagnostic_imaging/collaboration/mripermill_14.jpg?ua=1&ua=1. Acesso em: 21 nov. 2020.
- 9 BIHAN, D. L. *et al.* Mr imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. **Radiology**, v. 161, n. 2, p. 401–407, 1986.
- 10 BIHAN, D. L. *et al.* Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion mr imaging. **Radiology**, v. 168, n. 2, p. 497–505, 1988.
- 11 NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **IVIM+MRI**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=IVIM+MRI&filter=years.1986-2020&timeline=expanded>. Acesso em: 02 nov. 2020.
- 12 NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Diffusion**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Diffusion\%20MRI&filter=years.1986-2020&timeline=expanded>. Acesso em: 02 nov. 2020.
- 13 BROWN, R. W. *et al.* **Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design**. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2014.

- 14 BROWN, M. A.; SEMELKA, R. C. **MRI basic principles and applications**. 3rd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2011.
- 15 WINTERMARK, M. *et al.* Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. **Stroke**, Am Heart Assoc, v. 36, n. 9, p. e83–e99, 2005.
- 16 IIMA, M.; BIHAN, D. L. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion mr imaging: past, present, and future. **Radiology**, Radiological Society of North America, v. 278, n. 1, p. 13–32, 2016.
- 17 BIHAN, D. L. *et al.* Introduction to ivim mri. *In*: BIHAN, D. L. (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 1, p. 5–22.
- 18 LUCIANI, A. *et al.* Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion mr imaging—pilot study. **Radiology**, Radiological Society of North America, v. 249, n. 3, p. 891–899, 2008.
- 19 YAMADA, I. *et al.* Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar mr imaging. **Radiology**, Radiological Society of North America, v. 210, n. 3, p. 617–623, 1999.
- 20 LUYPAERT, R. *et al.* Diffusion and perfusion mri: basic physics. **European Journal of Radiology**, Elsevier, v. 38, n. 1, p. 19–27, 2001.
- 21 LI, S. P.; PADHANI, A. R. Tumor response assessments with diffusion and perfusion mri. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 35, n. 4, p. 745–763, 2012.
- 22 FEDERAU, C. *et al.* Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion mri. **American Journal of Neuroradiology**, American Society of Neuroradiology, v. 35, n. 2, p. 256–262, 2014.
- 23 BROWN, R. W. *et al.* Magnetic resonance imaging: a preview. *In*: BROWN, R. W. *et al.* (ed.). **Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design**. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2014. cap. 1, p. 1–12.
- 24 WESTBROOK, C.; ROTH, C. K.; TALBOT, J. **Ressonância magnética: aplicações práticas**. Rio de Janeiro: Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2000.
- 25 BROWN, R. W. *et al.* Random walks, relaxation and diffusion. *In*: BROWN, R. W. *et al.* (ed.). **Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design**. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2014. cap. 21, p. 619–632.
- 26 FEDERAU, C. Intravoxel incoherent motion mri as a means to measure in vivo perfusion: A review of the evidence. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 30, n. 11, p. e3780, 2017.
- 27 BAMMER, R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. **European Journal of Radiology**, Elsevier, v. 45, n. 3, p. 169–184, 2003.
- 28 BERNSTEIN, M. A.; KING, K. F.; ZHOU, X. J. Diffusion-weighting gradients. *In*: ZHOU, X. J. (ed.). **Handbook of MRI pulse sequences**. Berlin: Elsevier, 2004. cap. 9, p. 275–290.

-
- 29 BIHAN, D. L. Intravoxel incoherent motion perfusion mr imaging: a wake-up call. **Radiology**, Radiological Society of North America, v. 249, n. 3, p. 748–752, 2008.
- 30 HAGMANN, P. *et al.* Understanding diffusion mr imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. **Radiographics**, Radiological Society of North America, v. 26, n. 1, p. S205–S223, 2006.
- 31 BERNSTEIN, M. A.; KING, K. F.; ZHOU, X. J. Diffusion imaging. *In*: ZHOU, X. J. (ed.). **Handbook of MRI pulse sequences**. Berlim: Elsevier, 2004. cap. 17, p. 830–856.
- 32 BAALEN, S. van *et al.* Intravoxel incoherent motion modeling in the kidneys: comparison of mono-, bi-, and triexponential fit. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 46, n. 1, p. 228–239, 2017.
- 33 BROWN, R. W. *et al.* Segmented k-space and echo planar imaging. *In*: BROWN, R. W. *et al.* (ed.). **Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design**. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2014. cap. 19, p. 522–568.
- 34 BROWN, M. A.; SEMELKA, R. C. Echo planar imaging sequences. *In*: BROWN, M. A.; SEMELKA, R. C. (ed.). **MRI: basic principles and applications**. 3rd. ed. New York: John Wiley & Sons, 2011. cap. 6, p. 80–82.
- 35 WESTBROOK, C.; ROTH, C. K.; TALBOT, J. Técnicas de imagem funcional. *In*: WESTBROOK, C.; ROTH, C. K.; TALBOT, J. (ed.). **Ressonância magnética: aplicações práticas**. Rio de Janeiro: Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2014. cap. 12, p. 339.
- 36 QUARLES, C. C.; BELL, L. C.; STOKES, A. M. Imaging vascular and hemodynamic features of the brain using dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast enhanced mri. **Neuroimage**, Elsevier, v. 187, p. 32–55, 2019.
- 37 ROSEN, B. R. *et al.* Perfusion imaging with nmr contrast agents. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 14, n. 2, p. 249–265, 1990.
- 38 LIU, W. *et al.* Perfusion deficits in patients with mild traumatic brain injury characterized by dynamic susceptibility contrast mri. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 26, n. 6, p. 651–663, 2013.
- 39 DIJKEN, B. R. van *et al.* Perfusion mri in treatment evaluation of glioblastomas: Clinical relevance of current and future techniques. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 49, n. 1, p. 11–22, 2019.
- 40 BOXERMAN, J. L. *et al.* Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast mri protocol for use in high-grade gliomas. **Neuro-oncology**, Oxford University Press US, v. 22, n. 9, p. 1262–1275, 2020.
- 41 PADHANI, A. R. Dynamic contrast-enhanced mri in clinical oncology: current status and future directions. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 16, n. 4, p. 407–422, 2002.
- 42 SOURBRON, S. P.; BUCKLEY, D. L. Classic models for dynamic contrast-enhanced mri. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 26, n. 8, p. 1004–1027, 2013.

43 TOFTS, P. T2 and t2* dce-mri: blood perfusion and volume estimation using bolus tracking. *In*: KENNAN, R. P.; JÄGER, H. R. (ed.). **Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease**. New York: John Wiley & Sons, 2005. cap. 11, p. 365–412.

44 LARSSON, C. *et al.* Sampling requirements in dce-mri based analysis of high grade gliomas: simulations and clinical results. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 37, n. 4, p. 818–829, 2013.

45 WOLF, R. L.; DETRE, J. A. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. **Neurotherapeutics**, Elsevier, v. 4, n. 3, p. 346–359, 2007.

46 TOFTS, P. Asl: blood perfusion measurements using asl. *In*: PARKES, L. M.; DETRE, J. A. (ed.). **Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease**. New York: John Wiley & Sons, 2005. cap. 13, p. 455–473.

47 ALSOP, D. C. *et al.* Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion mri for clinical applications: a consensus of the ismrm perfusion study group and the european consortium for asl in dementia. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 73, n. 1, p. 102–116, 2015.

48 DETRE, J. A. *et al.* Arterial spin-labeled perfusion mri in basic and clinical neuroscience. **Current Opinion in Neurology**, LWW, v. 22, n. 4, p. 348–355, 2009.

49 BIAGI, L. *et al.* Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 25, n. 4, p. 696–702, 2007.

50 DETRE, J. A. *et al.* Perfusion imaging. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 23, n. 1, p. 37–45, 1992.

51 PASCHOAL, A. M. **Optimização e aplicação de métodos quantitativos de imagem por ressonância magnética para analisar perfusão sanguínea e funções cerebrais**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências) — Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

52 FERNÁNDEZ-SEARA, M. A. *et al.* Continuous arterial spin labeling perfusion measurements using single shot 3d grase at 3 t. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 54, n. 5, p. 1241–1247, 2005.

53 DAI, W. *et al.* Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 60, n. 6, p. 1488–1497, 2008.

54 GRAESSNER, J. Frequently asked questions: diffusion-weighted imaging (dwi). **MAGNETON Flash**, v. 1, p. 6–9, 2011.

55 PASCHOAL, A. M. *et al.* Intravoxel incoherent motion mri in neurological and cerebrovascular diseases. **NeuroImage**, Elsevier, v. 20, p. 705–714, 2018.

56 KAEWLAI, R.; ABUJUDEH, H. Nephrogenic systemic fibrosis. **American Journal of Roentgenology**, American Roentgen Ray Society, v. 199, n. 1, p. W17–W23, 2012.

-
- 57 GULANI, V. *et al.* Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. **The Lancet Neurology**, Elsevier, v. 16, n. 7, p. 564–570, 2017.
- 58 BIHAN, D. L. What can we see with ivim mri? **Neuroimage**, Elsevier, v. 187, p. 56–67, 2019.
- 59 JEROME, N. P. *et al.* Extended t2-ivim model for correction of the dependence of pseudo-diffusion volume fraction in clinical diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **Physics in Medicine & Biology**, IOP Publishing, v. 61, n. 24, p. N667, 2016.
- 60 PARK, H. J. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri of the abdomen: the effect of fitting algorithms on the accuracy and reliability of the parameters. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 45, n. 6, p. 1637–1647, 2017.
- 61 BARBIERI, S. *et al.* Impact of the calculation algorithm on biexponential fitting of diffusion-weighted mri in upper abdominal organs. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 75, n. 5, p. 2175–2184, 2016.
- 62 JALNEFJORD, O. *et al.* Comparison of methods for estimation of the intravoxel incoherent motion (ivim) diffusion coefficient (d) and perfusion fraction (f). **Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine**, Springer, v. 31, n. 6, p. 715–723, 2018.
- 63 MEEUS, E. M. *et al.* Evaluation of intravoxel incoherent motion fitting methods in low-perfused tissue. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 45, n. 5, p. 1325–1334, 2017.
- 64 HUANG, H.-M. Reliable estimation of brain intravoxel incoherent motion parameters using denoised diffusion-weighted mri. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 33, n. 4, p. e4249, 2020.
- 65 WURNIG, M. C. *et al.* Systematic analysis of the intravoxel incoherent motion threshold separating perfusion and diffusion effects: proposal of a standardized algorithm. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 74, n. 5, p. 1414–1422, 2015.
- 66 FOURNET, G. *et al.* A two-pool model to describe the ivim cerebral perfusion. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 37, n. 8, p. 2987–3000, 2017.
- 67 SIGMUND, E. E. *et al.* Intravoxel incoherent motion and diffusion-tensor imaging in renal tissue under hydration and furosemide flow challenges. **Radiology**, Radiological Society of North America, Inc., v. 263, n. 3, p. 758–769, 2012.
- 68 FEDERAU, C. *et al.* Dependence of brain intravoxel incoherent motion perfusion parameters on the cardiac cycle. **PloS ONE**, Public Library of Science, v. 8, n. 8, p. e72856, 2013.
- 69 COHEN, A. D. *et al.* The effect of low b-values on the intravoxel incoherent motion derived pseudodiffusion parameter in liver. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 73, n. 1, p. 306–311, 2015.

70 WHILE, P. T. Advanced methods for ivim parameter estimation. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 23, p. 449–484.

71 HUANG, H.-M.; SHIH, Y.-Y.; LIN, C. Formation of parametric images using mixed-effects models: a feasibility study. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 29, n. 3, p. 239–247, 2016.

72 NEIL, J. J.; BRETTHORST, G. L. On the use of bayesian probability theory for analysis of exponential decay date: an example taken from intravoxel incoherent motion experiments. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 29, n. 5, p. 642–647, 1993.

73 ORTON, M. R. *et al.* Improved intravoxel incoherent motion analysis of diffusion weighted imaging by data driven bayesian modeling. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 71, n. 1, p. 411–420, 2014.

74 WHILE, P. T. A comparative simulation study of bayesian fitting approaches to intravoxel incoherent motion modeling in diffusion-weighted mri. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 78, n. 6, p. 2373–2387, 2017.

75 GUSTAFSSON, O. *et al.* Impact of prior distributions and central tendency measures on bayesian intravoxel incoherent motion model fitting. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 79, n. 3, p. 1674–1683, 2018.

76 QAMAR, S. *et al.* Pre-treatment intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging predicts treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma. **European Journal of Radiology**, Elsevier, p. 109127, 2020.

77 CERCUEIL, J.-P. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in the liver: comparison of mono-, bi-and tri-exponential modelling at 3.0-t. **European Radiology**, Springer, v. 25, n. 6, p. 1541–1550, 2015.

78 CHEVALLIER, O. *et al.* Comparison of tri-exponential decay versus bi-exponential decay and full fitting versus segmented fitting for modeling liver intravoxel incoherent motion diffusion mri. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 32, n. 11, p. e4155, 2019.

79 WURNIG, M. C.; GERMANN, M.; BOSS, A. Is there evidence for more than two diffusion components in abdominal organs?—a magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 31, n. 1, p. e3852, 2018.

80 IIMA, M. *et al.* Quantitative non-gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: differentiation of malignant and benign breast lesions. **Investigative Radiology**, LWW, v. 50, n. 4, p. 205–211, 2015.

81 FOURNET, G.; CIOBANU, L.; BIHAN, D. L. Ivim models: Advantages, disadvantages and analysis pitfalls. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 19, p. 375–402.

-
- 82 LIAO, Y.-P. *et al.* Optimal model mapping for intravoxel incoherent motion mri. **Frontiers in Human Neuroscience**, Frontiers, v. 15, p. 22, 2021.
- 83 LEMKE, A. *et al.* Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. **Magnetic Resonance Imaging**, Elsevier, v. 29, n. 6, p. 766–776, 2011.
- 84 VOERT, E. E. T. *et al.* Intravoxel incoherent motion protocol evaluation and data quality in normal and malignant liver tissue and comparison to the literature. **Investigative Radiology**, LWW, v. 51, n. 2, p. 90–99, 2016.
- 85 NORTON, M. R. *et al.* Ivim in the body: A general overview. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 6, p. 117–146.
- 86 ZHU, G. *et al.* Optimized combination of b-values for ivim perfusion imaging in acute ischemic stroke patients. **Clinical Neuroradiology**, Springer, p. 1–10, 2019.
- 87 LI, Y. T. *et al.* Liver intravoxel incoherent motion (ivim) magnetic resonance imaging: a comprehensive review of published data on normal values and applications for fibrosis and tumor evaluation. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, AME Publications, v. 7, n. 1, p. 59, 2017.
- 88 JALNEFJORD, O. *et al.* Optimization of b-value schemes for estimation of the diffusion coefficient and the perfusion fraction with segmented intravoxel incoherent motion model fitting. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 82, n. 4, p. 1541–1552, 2019.
- 89 ZHANG, J. L. *et al.* Optimization of b-value sampling for diffusion-weighted imaging of the kidney. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 67, n. 1, p. 89–97, 2012.
- 90 LEE, W.; KIM, B.; PARK, H. Quantification of intravoxel incoherent motion with optimized b-values using deep neural network. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, 2021.
- 91 SCHNEIDER, M. J.; NOTOHAMIPRODJO, M.; DIETRICH, O. Ivim mri in the kidney. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 13, p. 261–282.
- 92 VIENI, C. *et al.* Effect of intravoxel incoherent motion on diffusion parameters in normal brain. **NeuroImage**, Elsevier, v. 204, p. 116228, 2020.
- 93 HU, Y.-C. *et al.* Can the low and high b-value distribution influence the pseudodiffusion parameter derived from ivim dwi in normal brain? **BMC Medical Imaging**, Springer, v. 20, n. 1, p. 14, 2020.
- 94 SUO, S. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mr imaging of breast cancer at 3.0 tesla: comparison of different curve-fitting methods. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 42, n. 2, p. 362–370, 2015.
- 95 AJA-FERNÁNDEZ, S.; VEGAS-SÁNCHEZ-FERRERO, G. **Statistical analysis of noise in MRI**. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.

- 96 JALNEFJORD, O. *et al.* Data-driven identification of tumor subregions based on intravoxel incoherent motion reveals association with proliferative activity. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 82, n. 4, p. 1480–1490, 2019.
- 97 BOSS, A. *et al.* Simultaneous multi-slice echo planar diffusion weighted imaging of the liver and the pancreas: optimization of signal-to-noise ratio and acquisition time and application to intravoxel incoherent motion analysis. **European Journal of Radiology**, Elsevier, v. 85, n. 11, p. 1948–1955, 2016.
- 98 LÉVY, S. *et al.* Intravoxel incoherent motion at 7 tesla to quantify human spinal cord perfusion: Limitations and promises. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, 2020.
- 99 SZUBERT-FRANCZAK, A. E. *et al.* Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: basic principles and clinical applications. **Polish Journal of Radiology**, Termedia Publishing, v. 85, p. e624, 2020.
- 100 FEDERAU, C. Clinical applications of ivim mri to the nervous system. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 3, p. 69–84.
- 101 HU, Y.-C. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mr imaging of gliomas: efficacy in preoperative grading. **Scientific Reports**, Nature Publishing Group, v. 4, n. 1, p. 1–7, 2014.
- 102 YAO, Y. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in stroke patients: initial clinical experience. **Clinical Radiology**, Elsevier, v. 71, n. 9, p. 938–e11, 2016.
- 103 SUO, S. *et al.* Stroke assessment with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 29, n. 3, p. 320–328, 2016.
- 104 FEDERAU, C. *et al.* Intravoxel incoherent motion perfusion imaging in acute stroke: initial clinical experience. **Neuroradiology**, Springer, v. 56, n. 8, p. 629–635, 2014.
- 105 MAIER, S. E.; MULKERN, R. V. Biexponential analysis of diffusion-related signal decay in normal human cortical and deep gray matter. **Magnetic Resonance Imaging**, Elsevier, v. 26, n. 7, p. 897–904, 2008.
- 106 ZHANG, X. *et al.* Comparison of perfusion signal acquired by arterial spin labeling–prepared intravoxel incoherent motion (ivim) mri and conventional ivim mri to unravel the origin of the ivim signal. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 79, n. 2, p. 723–729, 2018.
- 107 FEDERAU, C. *et al.* Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion mr imaging. **Radiology**, Radiological Society of North America, Inc., v. 265, n. 3, p. 874–881, 2012.
- 108 ZHANG, C. E. *et al.* Intravoxel incoherent motion imaging in small vessel disease: microstructural integrity and microvascular perfusion related to cognition. **Stroke**, Am Heart Assoc, v. 48, n. 3, p. 658–663, 2017.

- 109 NOIJ, D. P. *et al.* Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in head and neck cancer: a systematic review of the diagnostic and prognostic value. **Oral Oncology**, Elsevier, v. 68, p. 81–91, 2017.
- 110 ICHIKAWA, S.; MOTOSUGI, U. Liver fibrosis. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 10, p. 205–218.
- 111 FORNER, A.; REIG, M.; BRUIX, J. Hepatocellular carcinoma. **The Lancet**, Elsevier, v. 391, n. 10127, p. 1301–1314, 2018.
- 112 REGEV, A. *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic hcv infection. **The American Journal of Gastroenterology**, Elsevier, v. 97, n. 10, p. 2614–2618, 2002.
- 113 BRAVO, A. A.; SHETH, S. G.; CHOPRA, S. Liver biopsy. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 344, n. 7, p. 495–500, 2001.
- 114 STANDISH, R. *et al.* An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. **Gut**, BMJ Publishing Group, v. 55, n. 4, p. 569–578, 2006.
- 115 PATEL, J. *et al.* Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion mri and dynamic contrast-enhanced mri alone and in combination: preliminary experience. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 31, n. 3, p. 589–600, 2010.
- 116 DO, R. K. *et al.* Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis with diffusion-weighted imaging: value of normalized apparent diffusion coefficient using the spleen as reference organ. **American Journal of Roentgenology**, Am Roentgen Ray Soc, v. 195, n. 3, p. 671–676, 2010.
- 117 VIGNAUD, A.; LUCIANI, A.; RAHMOUNI, A. Intravoxel incoherent motion (ivim)*: a potential application in cirrhosis assessment. **MAGNETOM Flash**, v. 3, p. 36–39, 2009.
- 118 KOH, D.-M.; COLLINS, D. J.; ORTON, M. R. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted mri: reality and challenges. **American Journal of Roentgenology**, Am Roentgen Ray Soc, v. 196, n. 6, p. 1351–1361, 2011.
- 119 ZHANG, B. *et al.* Intravoxel incoherent motion mr imaging for staging of hepatic fibrosis. **PloS ONE**, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 11, n. 1, p. e0147789, 2016.
- 120 BERNSTEIN, M. A.; KING, K. F.; ZHOU, X. J. Cardiac triggering. *In*: BERNSTEIN, M. A. (ed.). **Handbook of MRI pulse sequences**. Berlin: Elsevier, 2004. cap. 12, p. 443–453.
- 121 GAMBAROTA, G. *et al.* Eliminating the blood-flow confounding effect in intravoxel incoherent motion (ivim) using the non-negative least square analysis in liver. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 77, n. 1, p. 310–317, 2017.

- 122 HECTORS, S. J.; LEWIS, S.; TAOULI, B. Assessment of liver tumors with ivim diffusion-weighted imaging. *In*: BIHAN, D. L. *et al.* (ed.). **Intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI: principles and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2018. cap. 11, p. 219–244.
- 123 NOTOHAMIPRODJO, M.; REISER, M. F.; SOURBRON, S. P. Diffusion and perfusion of the kidney. **European Journal of Radiology**, Elsevier, v. 76, n. 3, p. 337–347, 2010.
- 124 CHO, G. Y. *et al.* Comparison of fitting methods and b-value sampling strategies for intravoxel incoherent motion in breast cancer. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 74, n. 4, p. 1077–1085, 2015.
- 125 NOTOHAMIPRODJO, M. *et al.* Diffusion tensor imaging (dti) of the kidney at 3 tesla—feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 tesla. **Investigative Radiology**, LWW, v. 45, n. 5, p. 245–254, 2010.
- 126 MARCHAND, A. *et al.* Mri quantification of diffusion and perfusion in bone marrow by intravoxel incoherent motion (ivim) and non-negative least square (nnls) analysis. **Magnetic Resonance Imaging**, Elsevier, v. 32, n. 9, p. 1091–1096, 2014.
- 127 LEE, E. Y. P. *et al.* Relationship between intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri and dynamic contrast-enhanced mri in tissue perfusion of cervical cancers. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 42, n. 2, p. 454–459, 2015.
- 128 FEDERAU, C. *et al.* Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (ivim): initial clinical experience. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 39, n. 3, p. 624–632, 2014.
- 129 WIRESTAM, R. *et al.* Perfusion-related parameters in intravoxel incoherent motion mr imaging compared with cbv and cbf measured by dynamic susceptibility-contrast mr technique. **Acta Radiologica**, Taylor & Francis, v. 42, n. 2, p. 123–128, 2001.
- 130 LIANG, L. *et al.* Using intravoxel incoherent motion mr imaging to study the renal pathophysiological process of contrast-induced acute kidney injury in rats: comparison with conventional dwi and arterial spin labelling. **European Radiology**, Springer, v. 26, n. 6, p. 1597–1605, 2016.
- 131 INOUE, C. *et al.* Apparent diffusion coefficient (adc) measurement in endometrial carcinoma: effect of region of interest methods on adc values. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 40, n. 1, p. 157–161, 2014.
- 132 MA, C. *et al.* Apparent diffusion coefficient (adc) measurements in pancreatic adenocarcinoma: a preliminary study of the effect of region of interest on adc values and interobserver variability. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 43, n. 2, p. 407–413, 2016.
- 133 OZSUNAR, Y. *et al.* Mri measurements of water diffusion: impact of region of interest selection on ischemic quantification. **European Journal of Radiology**, Elsevier, v. 51, n. 3, p. 195–201, 2004.

-
- 134 ARPONENT, O. *et al.* Diffusion-weighted imaging in 3.0 tesla breast mri: diagnostic performance and tumor characterization using small subregions vs. whole tumor regions of interest. **PloS ONE**, Public Library of Science, v. 10, n. 10, p. e0138702, 2015.
- 135 GITY, M. *et al.* Two different methods of region-of-interest placement for differentiation of benign and malignant breast lesions by apparent diffusion coefficient value. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, v. 19, n. 10, p. 2765, 2018.
- 136 XU, X.-Q. *et al.* Diffusion weighted imaging for differentiating benign from malignant orbital tumors: diagnostic performance of the apparent diffusion coefficient based on region of interest selection method. **Korean Journal of Radiology**, v. 17, n. 5, p. 650–656, 2016.
- 137 WEI, Y. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for assessment of histologic grade of hepatocellular carcinoma: comparison of three methods for positioning region of interest. **European Radiology**, Springer, v. 29, n. 2, p. 535–544, 2019.
- 138 DIJKSTRA, H. *et al.* Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted imaging. **European Radiology**, Springer, v. 22, n. 4, p. 891–899, 2012.
- 139 BERGAMINO, M. *et al.* Preliminary assessment of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri (ivim-dwi) metrics in alzheimer’s disease. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, p. e27272, 2020.
- 140 HEUSCH, P. *et al.* Biexponential analysis of diffusion-weighted imaging: comparison of three different calculation methods in transplanted kidneys. **Acta Radiologica**, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 54, n. 10, p. 1210–1217, 2013.
- 141 PASCHOAL, A. M.; PAIVA, F. F.; LEONI, R. F. **Regularized nonnegative least-square fitting for intravoxel incoherent motion data processing**: a simulation study. Disponível em: <http://indexsmart.mirasmart.com/ISMRM2018/PDFfiles/1583.html>. Acesso em: 21 nov. 2020.
- 142 MATHWORKS, M. **Robustfit**: fit robust linear regression. 1992. Disponível em: https://www.mathworks.com/help/stats/robustfit.html#mw_48d239e7-b4dc-4a5e-8e97-ba7c34ce85b9. Acesso em: 12 jan. 2021.
- 143 HINICH, M. J.; TALWAR, P. P. A simple method for robust regression. **Journal of the American Statistical Association**, Taylor & Francis Group, v. 70, n. 349, p. 113–119, 1975.
- 144 HOLLAND, P. W.; WELSCH, R. E. Robust regression using iteratively reweighted least-squares. **Communications in Statistics-theory and Methods**, Taylor & Francis, v. 6, n. 9, p. 813–827, 1977.
- 145 DUMOUCHEL, W.; O’BRIEN, F. *et al.* Integrating a robust option into a multiple regression computing environment. *In*: COMPUTER SCIENCE AND STATISTICS: SYMPOSIUM ON THE INTERFACE, 21, 1989, Alexandria. **Proceedings [...]**. Alexandria: American Statistical Association, 1989. p. 297–302.

- 146 LE, T. M.; FATAHI, B.; OWEN, D. Trust-region reflective optimisation to obtain soil visco-plastic properties. **Engineering Computations**, Emerald Group Publishing Limited, v. 33, p. 410–442, 2016.
- 147 WU, L. A parameter choice method for tikhonov regularization. **Electronic Transactions on Numerical Analysis**, Institute of Computational Mathematics, v. 16, p. 107–128, 2003.
- 148 COLEMAN, T. F.; LI, Y. An interior trust region approach for nonlinear minimization subject to bounds. **SIAM Journal on Optimization**, SIAM, v. 6, n. 2, p. 418–445, 1996.
- 149 COLEMAN, T. F.; LI, Y. A reflective newton method for minimizing a quadratic function subject to bounds on some of the variables. **SIAM Journal on Optimization**, SIAM, v. 6, n. 4, p. 1040–1058, 1996.
- 150 GAVIN, H. P. **The Levenberg-Marquardt algorithm for nonlinear least squares curve-fitting problems**. 2019. Disponível em: <http://people.duke.edu/~hpgavin/ce281/lm.p>. Acesso em: 23 jan. 2021.
- 151 CHEN, J. *et al.* Nonnegative least-mean-square algorithm. **IEEE Transactions on Signal Processing**, IEEE, v. 59, n. 11, p. 5225–5235, 2011.
- 152 HANSEN, P. C. Regularization tools: a matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems. **Numerical Algorithms**, Springer, v. 6, n. 1, p. 1–35, 1994.
- 153 HANSEN, P. C. **The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems**. 1999. Disponível em: <https://www.sintef.no/globalassets/project/evitameting/2005/lcurve.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2021.
- 154 HANSEN, P. C.; O’LEARY, D. P. The use of the l-curve in the regularization of discrete ill-posed problems. **SIAM Journal on Scientific Computing**, SIAM, v. 14, n. 6, p. 1487–1503, 1993.
- 155 ISTRATOV, A. A.; VYVENKO, O. F. Exponential analysis in physical phenomena. **Review of Scientific Instruments**, American Institute of Physics, v. 70, n. 2, p. 1233–1257, 1999.
- 156 MEEUS, E. M. *et al.* Rapid measurement of intravoxel incoherent motion (ivim) derived perfusion fraction for clinical magnetic resonance imaging. **Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine**, Springer, v. 31, n. 2, p. 269–283, 2018.
- 157 ZHANG, Q. *et al.* Cramér-rao bound for intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging fitting. *In*: CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY (EMBC), 35., 2013, Osaka. **Proceedings [...]**. Osaka: IEEE, 2013. p. 511–514.
- 158 RECHICHI, G. *et al.* Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases. **American Journal of Roentgenology**, Am Roentgen Ray Soc, v. 197, n. 1, p. 256–262, 2011.

-
- 159 LIU, F. *et al.* Fast realistic mri simulations based on generalized multi-pool exchange tissue model. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, IEEE, v. 36, n. 2, p. 527–537, 2016.
- 160 PAR REC FILE UTILITIES. **Matlab script to read in PAR REC files**. [S.l.], 2014. Disponível em: <http://godzilla.kennedykrieger.org/dicomfiles/rec.shtml#readrec>. Acesso em: 08 set. 2020.
- 161 GEORGE, R. *et al.* **MRI anatomy**: free MRI axial brain anatomy. Disponível em: <https://mrimaster.com/index.5.html>. Acesso em: 21 jan. 2021.
- 162 KEIL, V. C. *et al.* Intravoxel incoherent motion mri in the brain: Impact of the fitting model on perfusion fraction and lesion differentiability. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Wiley Online Library, v. 46, n. 4, p. 1187–1199, 2017.
- 163 WHILE, P. T. *et al.* Relative enhanced diffusivity: noise sensitivity, protocol optimization, and the relation to intravoxel incoherent motion. **Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine**, Springer, v. 31, n. 3, p. 425–438, 2018.
- 164 CONKLIN, J. *et al.* A simplified model for intravoxel incoherent motion perfusion imaging of the brain. **American Journal of Neuroradiology**, Am Soc Neuroradiology, v. 37, n. 12, p. 2251–2257, 2016.
- 165 BICKEL, H. *et al.* Diffusion-weighted imaging of breast lesions: region-of-interest placement and different adc parameters influence apparent diffusion coefficient values. **European Radiology**, Springer, v. 27, n. 5, p. 1883–1892, 2017.
- 166 KAUFMAN, L. *et al.* Measuring signal-to-noise ratios in mr imaging. **Radiology**, v. 173, n. 1, p. 265–267, 1989.
- 167 WANG, C. *et al.* Distribution of intravoxel incoherent motion mri-related parameters in the brain: evidence of interhemispheric asymmetry. **Clinical Radiology**, Elsevier, v. 72, n. 1, p. 94–e1, 2017.
- 168 ANGSTMANN, S. *et al.* Microstructural asymmetry of the corticospinal tracts predicts right–left differences in circle drawing skill in right-handed adolescents. **Brain Structure and Function**, Springer, v. 221, n. 9, p. 4475–4489, 2016.
- 169 SHU, N. *et al.* Hemispheric asymmetry of human brain anatomical network revealed by diffusion tensor tractography. **BioMed Research International**, Hindawi, v. 2015, p. 908917, 2015. DOI: 10.1155/2015/908917.
- 170 BISDAS, S. *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mr imaging of gliomas: feasibility of the method and initial results. **Neuroradiology**, Springer, v. 55, n. 10, p. 1189–1196, 2013.
- 171 WANG, J. *et al.* Detection of crossed cerebellar diaschisis by intravoxel incoherent motion mr imaging in subacute ischemic stroke. **Cell Transplantation**, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 28, n. 8, p. 1062–1070, 2019.
- 172 BERTLEFF, M. *et al.* Diffusion parameter mapping with the combined intravoxel incoherent motion and kurtosis model using artificial neural networks at 3 t. **NMR in Biomedicine**, Wiley Online Library, v. 30, n. 12, p. e3833, 2017.

173 CHABERT, S. *et al.* Impact of b-value sampling scheme on brain ivim parameter estimation in healthy subjects. **Magnetic Resonance in Medical Sciences**, Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine, p. mp-2019, 2019.

174 PAVILLA, A. *et al.* Measuring cerebral hypoperfusion induced by hyperventilation challenge with intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in healthy volunteers. **Journal of Computer Assisted Tomography**, LWW, v. 42, n. 1, p. 85–91, 2018.

175 RYDHÖG, A. S. *et al.* Intravoxel incoherent motion (ivim) imaging at different magnetic field strengths: what is feasible? **Magnetic Resonance Imaging**, Elsevier, v. 32, n. 10, p. 1247–1258, 2014.

176 LEMKE, A. *et al.* An in vivo verification of the intravoxel incoherent motion effect in diffusion-weighted imaging of the abdomen. **Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 64, n. 6, p. 1580–1585, 2010.

177 YUAN, J. *et al.* Statistical assessment of bi-exponential diffusion weighted imaging signal characteristics induced by intravoxel incoherent motion in malignant breast tumors. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, AME Publications, v. 6, n. 4, p. 418, 2016.

178 KAY, S. M. **Fundamentals of statistical signal processing**. Hoboken: Prentice Hall PTR, 1993.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ACÚMULO DE FASE POR DIFUSÃO

A formulação abaixo encontra-se também na referência.²⁵ A probabilidade de se achar um spin k com fase total ϕ é estimada pela distribuição de probabilidade Gaussiana (Eq. A.1), onde $\langle \phi_k^2 \rangle$ é a média quadrática da fase do k -ésimo spin.

$$P(\phi) = \frac{e^{-\phi^2/(2\langle \phi_k^2 \rangle)}}{\sqrt{2\pi \langle \phi_k^2 \rangle}} \quad (\text{A.1})$$

Diante disso, pode-se escrever a magnetização M dos spins como a integral complexa de $P(\phi)$ multiplicada pela amplitude total de magnetização:

$$\begin{aligned} M &= \frac{M_0}{\sqrt{2\pi \langle \phi_k^2 \rangle}} \int_{-\infty}^{+\infty} d\phi e^{i\phi} e^{-\phi^2/(2\langle \phi_k^2 \rangle)} \\ &= M_0 e^{-\langle \phi_k^2 \rangle/2} \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Sabe-se também que a difusão transporta prótons a cada τ_d segundos de uma posição x para outra $x + \epsilon_i \nu$ onde o campo externo é tal que a variação seja ΔB . O tamanho ν do passo do próton é fixo e pequeno e o valor ϵ_i assume os valores $+1$ ou -1 aleatoriamente. Percebe-se que a variação de campo com a posição funciona como um pequeno gradiente G , então o spin experimenta um campo $B(j\tau_d) = B(0) + G\nu \sum_{i=1}^j \epsilon_i$ após um número j de passos. A frequência de precessão muda, portanto, a cada passo e a mudança de fase, neste caso, é $\tau_d \Delta B(j\tau_d)$. Após N passos, a fase acumulada do spin será

$$\begin{aligned} \phi &= - \sum_{j=1}^N \gamma \tau_d \Delta B(j\tau_d) \\ &= -G\nu\gamma\tau_d \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^j \epsilon_i \\ &= -G\nu\gamma\tau_d \sum_{p=1}^N p \epsilon_{N+1-p} \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

Basta agora achar o valor médio $\langle \phi_k^2 \rangle$, que pode ser escrito como a primeira linha do equacionamento A.4. Mas $\epsilon_{N+1-p}^2 = 1$, pois ϵ assume valor -1 ou $+1$. Então, resta

uma somatória de 1 a N de termos p^2 :

$$\begin{aligned}
 \langle \phi_k^2 \rangle &= G^2 \nu^2 \gamma^2 \tau_d^2 \sum_{p=1}^N \langle p^2 \epsilon_{N+1-p}^2 \rangle \\
 &= G^2 \nu^2 \gamma^2 \tau_d^2 \sum_{p=1}^N \langle p^2 \rangle \\
 &= \frac{1}{3} G^2 \nu^2 \gamma^2 \tau_d^2 N^3
 \end{aligned} \tag{A.4}$$

Fazendo $N\tau_d = t$ e substituindo o resultado da equação A.4 na A.2, tem-se

$$M = M_0 e^{-G^2 \nu^2 \gamma^2 t^3 / (6\tau_d)} \tag{A.5}$$

Levando em conta que ν é o deslocamento r apresentado na equação 2.2 do capítulo 2, o coeficiente de difusão pode ser escrito como $D = \nu^2 / (2\tau_d)$, então a equação A.5 pode ser escrita como

$$M = M_0 e^{-G^2 D \gamma^2 t^3 / 3} \tag{A.6}$$

Imaginemos, agora, que seja utilizada uma sequência spin-eco em uma aquisição para corrigir possíveis inhomogeneidades de campo, de modo que reste o efeito puro de decaimento de T_2 . A magnetização total, neste caso, com a presença da difusão, tem a seguinte forma da equação abaixo, onde b é a ponderação da difusão que depende da configuração do pulso de gradiente de difusão.

$$M = M_0 \cdot e^{-t/T_2} \cdot e^{-bD} \tag{A.7}$$

APÊNDICE B – ESTIMADORES DE VARIÂNCIA MÍNIMA

Toda fundamentação teórica para esta formulação foi baseada nos capítulos 1 a 3 da referência.¹⁷⁸

O estimador $\hat{\beta}$ aqui utilizado é desenvolvido a partir do sinal x determinístico observado como na equação B.1, onde s é o sinal sintético do modelo biexponencial e ϵ é um ruído Gaussiano branco aleatório de variância σ^2 . Com esta classe de ruído, podemos modelar os dados do sinal observável com uma função de densidade de probabilidade (*PDF*), que é representada pela equação B.2. $\beta = [b, f, D, D^*]^T$ abriga os fatores dos quais o sinal biexponencial depende, ou seja, os três parâmetros de IVIM e a sequência de b de tamanho n .

$$\begin{aligned} x[n] &= s[n; \beta] + \epsilon[n] \\ &= fe^{-b[n]D^*} + (1-f)e^{-b[n]D} + \epsilon[n] \end{aligned} \quad (\text{B.1})$$

$$PDF(x; \beta) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi\sigma^2})^{N/2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{n=1}^N (x[n] - s[n; \beta])^2 \right] \quad (\text{B.2})$$

Como a equação B.2 reproduz uma distribuição Gaussiana de probabilidade, quanto mais estreita for sua curva, melhor será o desempenho do estimador, pois seu desvio-padrão em torno da média será menor, logo maiores são as chances de estimarmos o valor esperado. Para quantificar o quão estreita é a curvatura, isto é, o quão súbito é o ponto de inflexão da curva, podemos calcular o oposto da segunda derivada parcial do logaritmo natural da equação B.2 para cada parâmetro de β no valor máximo de *PDF*. O valor apropriado desta curvatura seria calculado com a equação B.3, que avalia a curvatura média.

$$-E \left[\frac{\partial^2 \ln[PDF(x; \beta)]}{\partial \beta^2} \right] \quad (\text{B.3})$$

O teorema de CRLB afirma que a função de densidade de probabilidade satisfaz a condição de regularidade indicada a seguir (Eq. B.4) para todos os valores de β , de onde a expectativa é feita em relação à *PDF*($x; \beta$). Daí, podemos escrever que a variância do estimador deve satisfazer a condição da equação B.5. O denominador em $var(\hat{\beta})$ é tido como a *informação de Fisher*, referente à diagonal principal da matriz de Fisher.

$$E \left[\frac{\partial \ln[PDF(x; \beta)]}{\partial \beta} \right] = 0 \quad (\text{B.4})$$

$$var(\hat{\beta}) \geq \frac{1}{-E \left[\frac{\partial^2 \ln[PDF(x; \beta)]}{\partial \beta^2} \right]} \quad (\text{B.5})$$

Com uma representação alternativa da equação B.3 (Eq. B.6), podemos estabelecer o limite superior da variância do estimador para qualquer um dos parâmetros em β (Eq. B.7).

$$-E \left[\frac{\partial^2 \ln[PDF(x; \beta)]}{\partial \beta^2} \right] = E \left[\left(\frac{\partial \ln[PDF(x; \beta)]}{\partial \beta} \right)^2 \right] \quad (\text{B.6})$$

$$var(\hat{\beta}) \geq \frac{1}{E \left[\left(\frac{\partial \ln[PDF(x; \beta)]}{\partial \beta} \right)^2 \right]} \quad (\text{B.7})$$

Desenvolvendo as derivadas necessárias e tirando o valor esperado, tem-se que

$$var(\hat{\beta}) \geq \frac{\sigma^2}{\sum_{n=1}^N \left(\frac{\partial s[n; \beta]}{\partial \beta} \right)^2} \quad (\text{B.8})$$

ANEXOS

ANEXO A – FLUXOGRAMAS

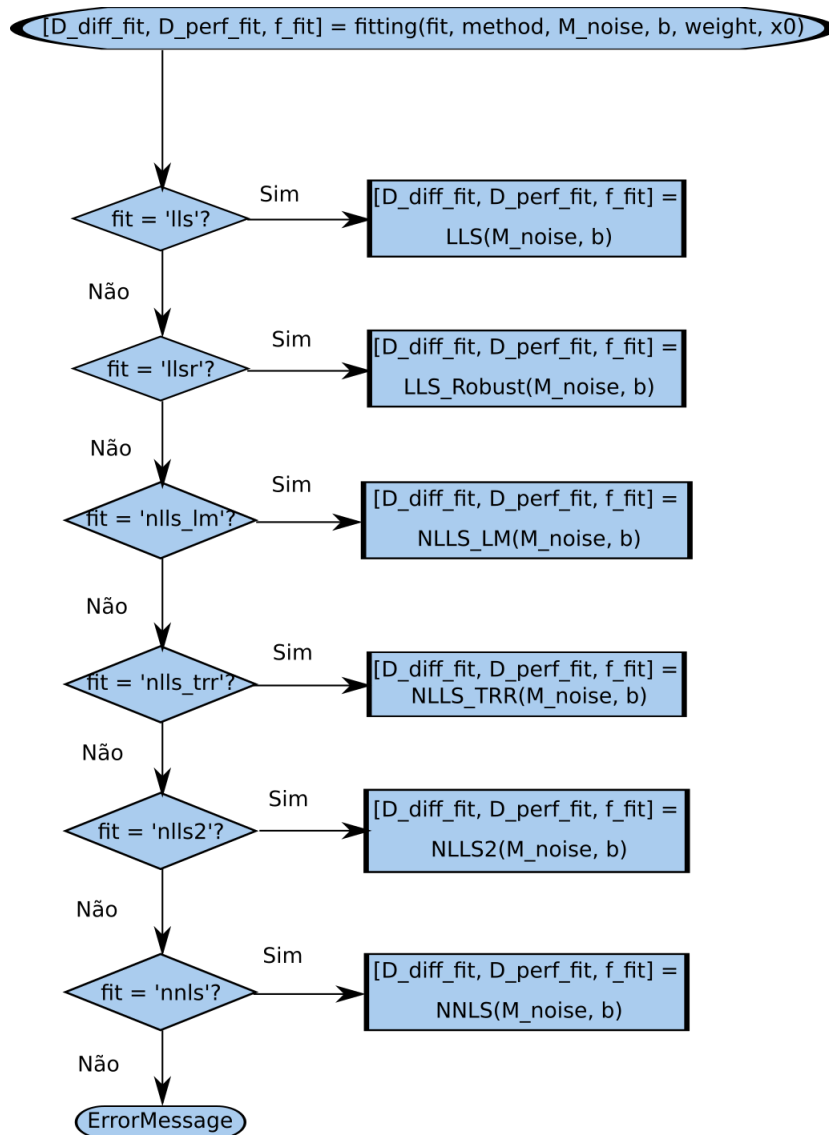


Figura 106 – Fluxograma da função `fitting.m`. Esta função recebe o método de regressão, o método de NNLS, o sinal ruidoso, os valores de `b` o peso de LLSR e o chute inicial. A função de regressão é escolhida a depender da variável `fit`. Caso nenhum dos métodos seja identificado, uma mensagem de erro é utilizada. Ao final da regressão, a função retorna os valores de IVIM estimados

Fonte: Elaborada pelo autor.

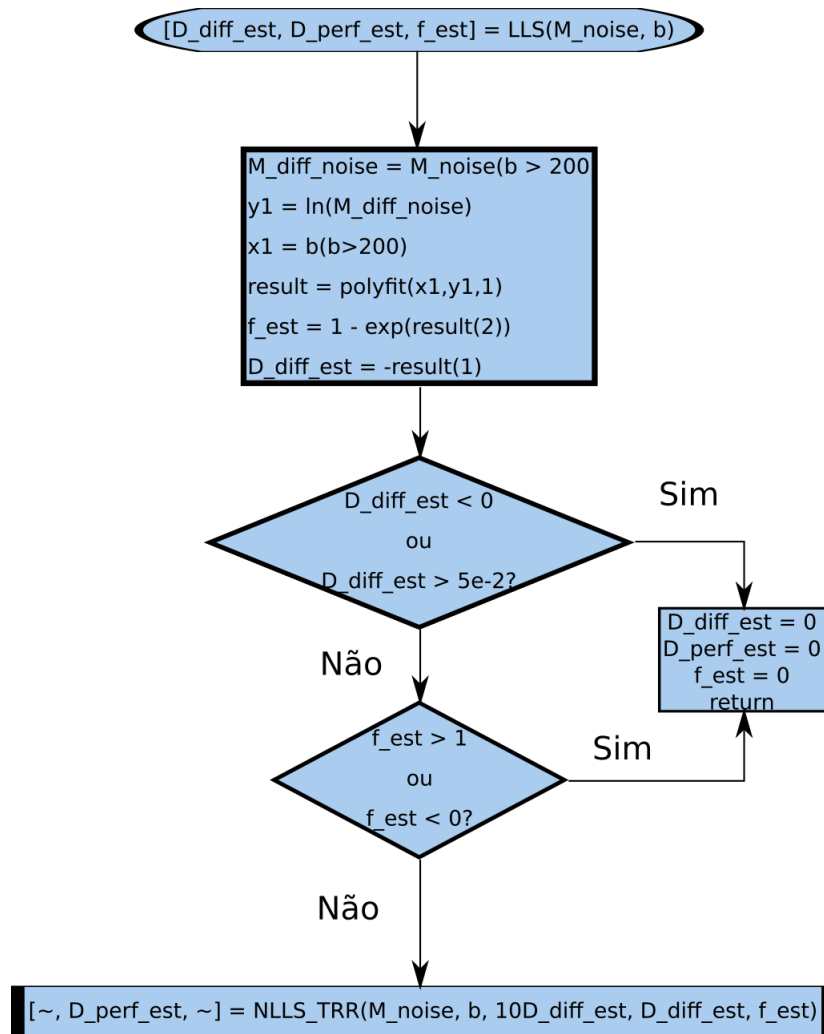


Figura 107 – Fluxograma da função LLS.m. Esta função recebe o sinal ruidoso e os valores de b . O sinal é segmentado para $b = 200$ s/mm \check{s} ; o sinal é linearizado para b maior que 200 e a regressão é realizada para f e D . Caso a estimativa seja um outlier, seu valor será zero. O parâmetro D^* é estimado com o método TRR

Fonte: Elaborada pelo autor

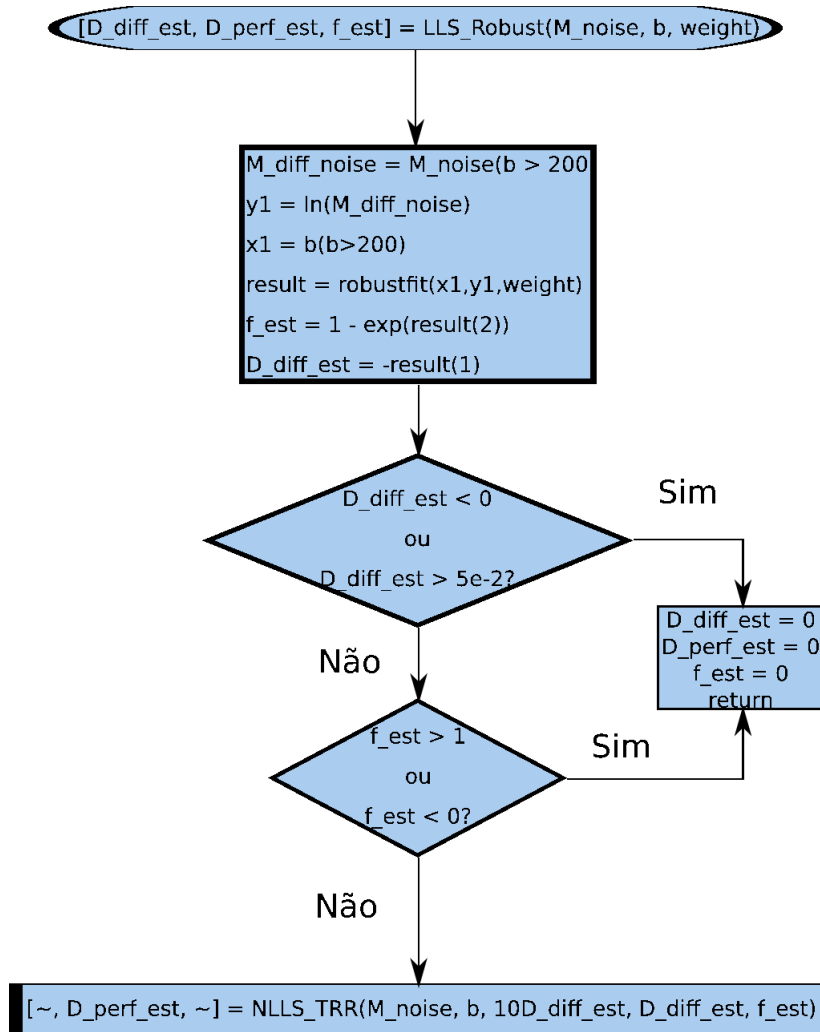


Figura 108 – Fluxograma da função `LLS_Robust.m`. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b e o peso para robustez da regressão. O sinal é segmentado para $b = 200 \text{ s/mm}\ddot{s}$; o sinal é linearizado para b maior que 200 e a regressão é realizada para f e D . Caso a estimativa seja um outlier, seu valor será zero. O parâmetro D^* é estimado com o método TRR

Fonte: Elaborada pelo autor

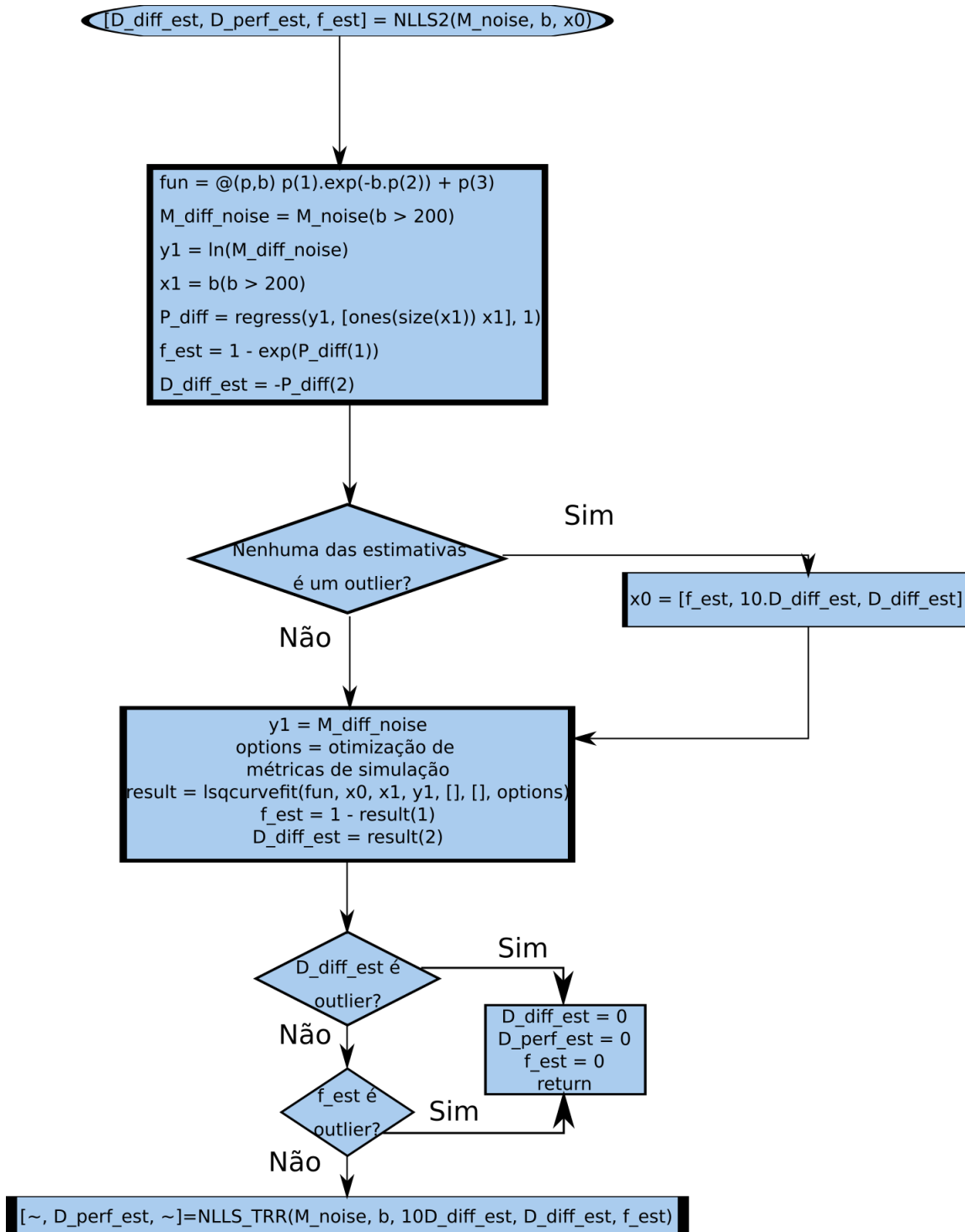


Figura 109 – Fluxograma da função `NLLS2.m`. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b e o chute inicial. Inicialmente, uma regressão linear é feita para que se tenha um chute inicial melhor do que x_0 ; caso esta primeira estimativa seja um outlier, o próprio x_0 é utilizado. O sinal é segmentado para $b = 200$ s/mm \ddot{s} ; o sinal não é linearizado para b maior que 200 e a regressão é realizada para f e D com LEV. Caso a estimativa seja um outlier, seu valor será zero. O parâmetro D^* é estimado com o método TRR

Fonte: Elaborada pelo autor

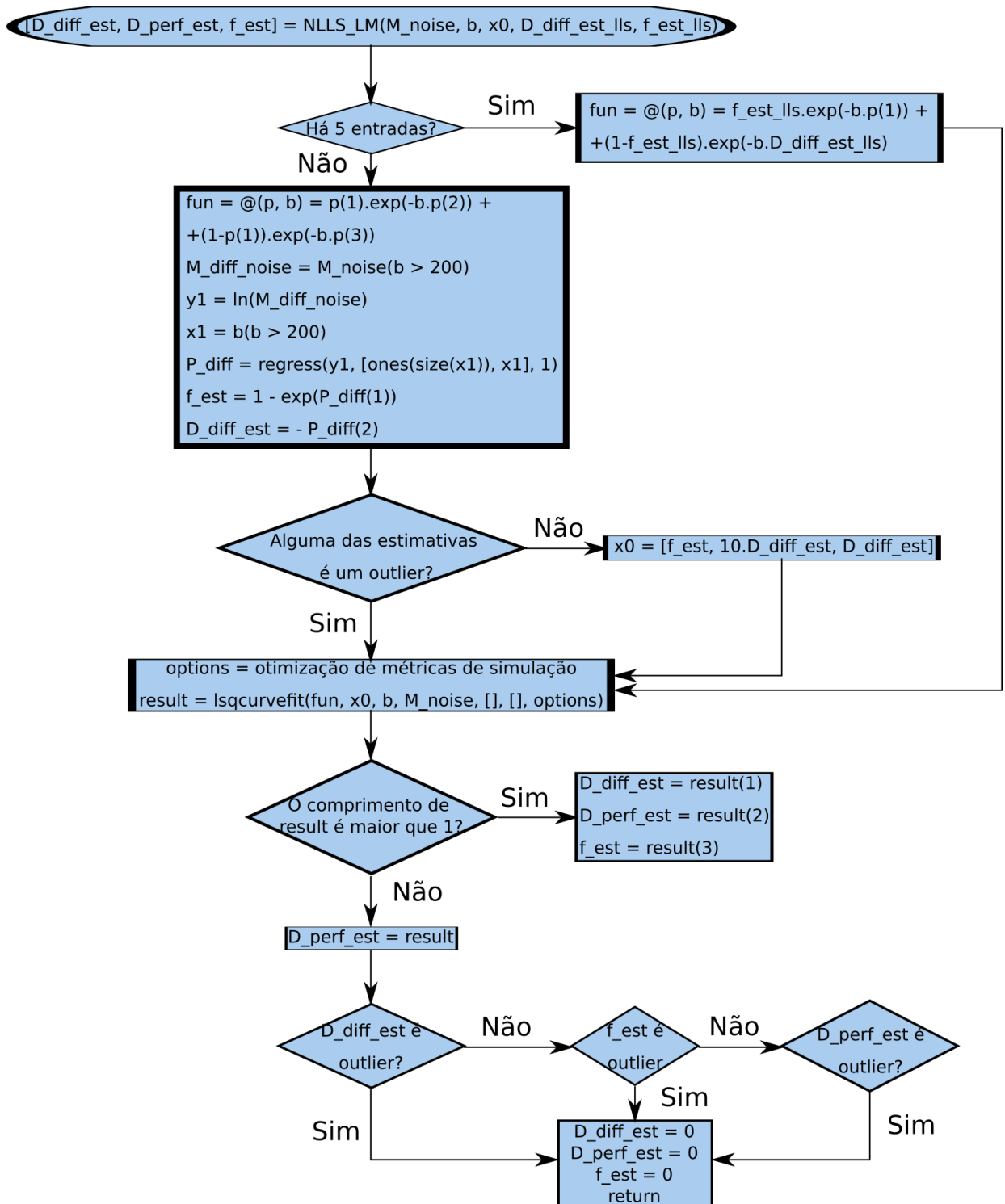


Figura 110 – Fluxograma das funções NLLS_LM.m e NLLS_TRR.m. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b , o chute inicial e , e se for o caso, os valores estimados a partir da linearização com LLS e LLSR. Caso a estimativa não seja para um método segmentado, realiza-se uma regressão para procurar um valor de chute inicial melhor do que o fornecido; se estas os valores destas primeiras regressões são outliers, prossegue-se com os valores de x_0 . Em seguida, utiliza-se métricas de otimização e um método específico para definir o algoritmo Levenberg-Marquadt ou Região Refletiva de Confiança

Fonte: Elaborada pelo autor

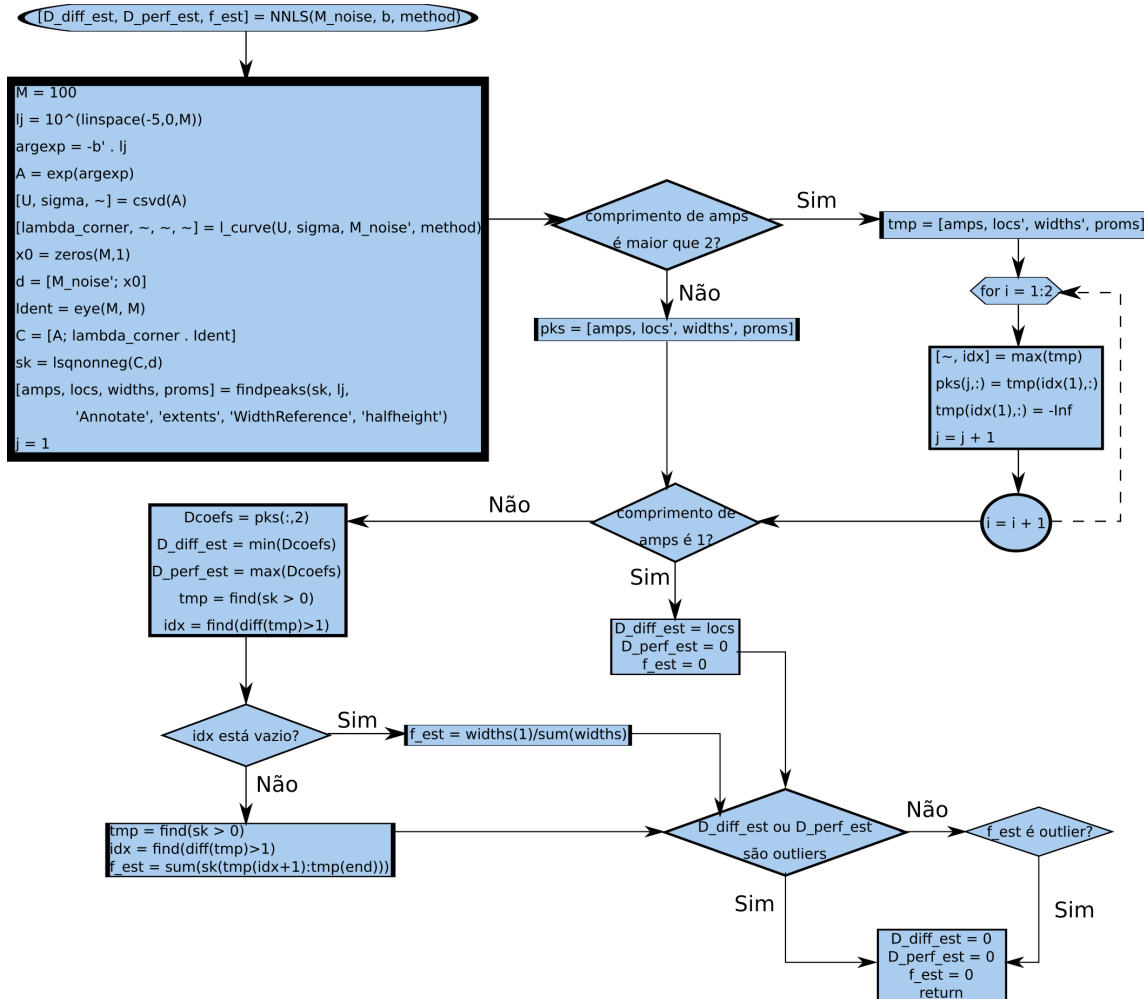


Figura 111 – Fluxograma da função `NNLS.m`. Esta função recebe o sinal ruidoso, os valores de b e o método de NNLS, que, no caso deste trabalho, 'Tikh', que denota o método de Tikhonov. Em seguida, a matriz de exponenciais, a matriz identidade, a curva L e o espectro de D . O número de picos do espectro é verificado e ajustes são feitos para que se considere dois picos com distância razoável. Depois, o valor de f é calculado de acordo com a amplitude do espectro de D .

Fonte: Elaborada pelo autor