

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

EFEITO DA ACELERAÇÃO NA AQUISIÇÃO DE IMAGEM
PONDERADA EM T1 VOLUMÉTRICA NA CLASSIFICAÇÃO DE
DOENTES COM ALZHEIMER

CAROLINA MARTINS CECHINEL

MD, MSCENG, PHD HUGO ALEXANDRE TEIXEIRA DUARTE FERREIRA
PHD LUÍS FREIRE

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde
Ramo de Especialização em Imagem por Ressonância Magnética

Lisboa, 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**EFEITO DA ACELERAÇÃO NA AQUISIÇÃO DE IMAGEM
PONDERADA EM T1 VOLUMÉTRICA NA CLASSIFICAÇÃO DE
DOENTES COM ALZHEIMER**

CAROLINA MARTINS CECHINEL

MD, MSCENG, PHD HUGO ALEXANDRE TEIXEIRA DUARTE FERREIRA
PHD LUÍS FREIRE

JÚRI

DOUTOR NUNO MIGUEL DE PINTO LOBO E MATELA

DOUTOR RUI PEDRO PEREIRA DE ALMEIDA

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde
Ramo de Especialização em Imagem por Ressonância Magnética

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2022

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o meu alicerce.

A minha mãe, pois sem ela nada disso seria possível. Por todo apoio e dedicação pela minha vida.

Aos meus familiares e amigos, por fazerem parte de quem eu sou e por estarem ao meu lado, mesmo longe, dando todo suporte e incentivo.

A família portuguesa que ganhei, por todo apoio e assistência em todo meu período em Portugal.

A todos os funcionários do Instituto Federal de Santa Catarina, Universidade de Regina, Instituto Politécnico de Lisboa e Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa que mesmo indiretamente fizeram parte da minha caminhada académica até a escrita desta tese de mestrado. A cada membro do corpo docente destas instituições de ensino, por todo auxílio e ensinamentos.

Aos colegas de turma, que me ensinaram enquanto aprendíamos juntos.

Ao orientador Hugo Alexandre Ferreira, por sua atenção e disposição em auxiliar-me pacientemente com inúmeras contribuições para a construção da presente investigação.

Ao orientador interno Luís Freire, pelo seu auxílio e orientações.

Ao ADNI, pelo trabalho incrível realizado pelo grupo que permitiu que investigações como esta fossem possíveis mesmo durante uma pandemia.

Aos membros do júri por fazerem parte da prova pública.

A todos que contribuíram de alguma maneira para a realização desta etapa da minha vida, gratidão.

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood.
Now is the time to understand more, so that we may fear less.”

Marie Curie

Resumo

As imagens por ressonância magnética são utilizadas no apoio ao diagnóstico de doenças neurológicas, como a doença de Alzheimer. Por se tratar de um exame com diversas sequências, muito demorado, têm-se desenvolvido diferentes métodos para que a aquisição da imagem seja mais rápida. Contudo, existem dúvidas sobre o seu impacto no diagnóstico, em particular na sua utilização com algoritmos de inteligência artificial. Dado o contexto, o objetivo principal desta investigação é comparar o desempenho de imagens RM ponderadas em T1 aceleradas ou não aceleradas na capacidade discriminativa da doença de Alzheimer. Os dados utilizados foram imagens de ressonância magnética, exclusivamente obtidos através da plataforma on-line ADNI. Foram utilizadas imagens de sequências MPRAGE ponderadas em T1 3D adquiridas em 3T. A amostra utilizada foi 73 indivíduos com doença de Alzheimer e 73 cognitivamente normais, cada uma delas com imagens não aceleradas e aceleradas. O processamento das imagens foi realizado com o programa FreeSurfer para parcelização em volumes cerebrais. Os volumes de imagens aceleradas e não aceleradas foram comparados estatisticamente fazendo recurso ao programa SPSS. Observou-se diferenças significativas dos volumes cerebrais obtidos das imagens aceleradas estando aumentados nos doentes e diminuídos nos cognitivos normais. Foram utilizados ainda algoritmos de análise de discriminante linear e análise de regressão logística. Observou-se uma boa capacidade de discriminação entre os doentes e saudáveis, sendo contudo menor aquando da utilização das imagens aceleradas. Neste caso, as diferenças encontradas nos volumes afetaram a exatidão da discriminação. Sugere-se, portanto, que em análises futuras não se devem misturar imagens adquiridas com ou sem aceleração sob o risco de se comprometerem os resultados.

Palavras-chaves: Aquisição acelerada; Aquisição em paralelo; Imagem Volumétrica; Doença de Alzheimer; Classificação automática.

Abstract

Magnetic resonance imaging is used to support the diagnosis of neurological diseases such as Alzheimer's disease. Because it is an exam with several sequences, which takes a long time, different methods have been developed to make image acquisition faster. However, there are doubts about its impact on diagnosis, in particular its use with artificial intelligence algorithms. Given the context, the main objective of this investigation was to compare the performance of accelerated and non-accelerated T1-weighted MR images regarding their ability to discriminate Alzheimer's disease. The data used were magnetic resonance images, exclusively obtained through the ADNI online platform. Images of 3D T1-weighted MPRAGE sequences acquired in 3T were used. The sample used was 73 individuals with Alzheimer's disease and another 73 cognitively normal individuals, each with non-accelerated and accelerated images. Image processing was performed using the FreeSurfer program for brain volume parcelization. The volumes of accelerated and non-accelerated images were statistically compared using the SPSS program. Significant differences were observed in the cerebral volumes obtained from the accelerated images, being increased in patients and decreased in cognitively normal individuals. Linear discriminant analysis and logistic regression analysis were also used. A good ability to discriminate patients and cognitively normal individuals was observed, however it was lower when using accelerated images. In this case, the differences found in the volumes affected the discrimination accuracy. Therefore, it is suggested that, in future analyses, images acquired with or without acceleration should not be mixed under the risk of compromising the results.

Keywords: *Accelerated acquisition. Parallel acquisition; Volumetric images; Alzheimer's disease; Machine-learning classification.*

Índice

<i>Resumo</i>	<i>iv</i>
<i>Abstract</i>	<i>v</i>
<i>Lista de Abreviaturas</i>	<i>vii</i>
<i>Índice de Figuras</i>	<i>ix</i>
<i>Índice de Tabelas</i>	<i>x</i>
<i>1. Introdução</i>	<i>1</i>
1.1. Motivação e justificação do tema.....	1
1.2. Objetivo Geral.....	2
1.3. Objetivos Específicos.....	2
<i>2. Conceitos teóricos</i>	<i>2</i>
2.1. Doença de Alzheimer.....	2
2.2. Imagem por Ressonância Magnética.....	7
2.2.1. Qualidade da imagem em ressonância magnética.....	9
2.2.2. Eco de gradiente.....	10
2.2.2.1. Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo.....	12
2.2.2.2. Imagem paralela.....	14
2.3. Análise Preditiva.....	16
2.3.1. Análise de regressão logística.....	16
2.3.2. Análise discriminante linear.....	18
2.4. Revisão de literatura.....	18
<i>3. Metodologia</i>	<i>24</i>
3.1. Coleta e seleção de dados.....	24
3.1.1. Critérios de elegibilidade.....	26
3.2. Tratamento e análise de dados.....	27
3.2.1. Avaliação dos parâmetros da imagem.....	28
3.2.2. Processamento das imagens.....	31
3.2.3. Processamento estatístico.....	35
3.2.4. Avaliação e construção de modelos.....	36
<i>4. Resultados e discussão</i>	<i>38</i>
<i>5. Conclusão</i>	<i>52</i>
5.1. Considerações gerais.....	52
5.2. Limitações.....	54
5.3. Perspectivas futuras.....	55
<i>Referências Bibliográficas</i>	<i>57</i>

Lista de Abreviaturas

2D – Duas Dimensões

3D – Três Dimensões

ADNI – *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

CAIPIRINHA – *Controlled Aliasing in Parallel Imaging Results in Higher Acceleration*

CN – Cognitivamente Normal

CNR – Razão Contraste-Ruído

DA – Doença de Alzheimer

DCL – Défice Cognitivo Ligeiro

DP – Densidade Protónica

EMCI – Défice Cognitivo Ligeiro Precoce (Amnésico)

FLASH – *Fast Low-Angle Shot*

FOV – Campo de Visão

GE – *General Electric*

GM – Substância Cinzenta

GRAPPA – *Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition*

GRE – Eco de Gradiente / Gradient Echo

IA – Inteligência Artificial

IDA – *Image and Data Archive*

IP – Imagem Paralela

IRM – Imagem por Ressonância Magnética

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LDA – Análise de Discriminante Linear

LMCI – Défice Cognitivo Ligeiro Tardio

LRA – Análise de Regressão Logística

MAPS – *Multi-Atlas Propagation and Segmentation*

MPRAGE – *Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo*

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

RF – Radiofrequência

ROI – Região de Interesse

SD – Desvio-Padrão

SE – Eco de Spin / *Spin Echo*

SENSE - *Sensitivity Encoding*

SMC – Queixas Subjetivas de Memória

SNR – Razão Sinal-Ruído

SPECT – Tomografia Computadorizada de Emissão por Fóton Único

T – Tesla

T1 – Tempo de relaxação longitudinal

T2 – Tempo de relaxação transversal

TC – Tomografia Computorizada

TBM – *Tensor-Based Morphometry*

TE – Tempo de Eco

TI – Tempo de Inversão

TR – Tempo de Repetição

WM – Substância branca

Índice de Figuras

Figura 1. Córtex cerebral (Netter, 2014, p. 124).	4
Figura 2. Anatomia do Hipocampo (Netter, 2014).	5
Figura 3. Sequência GRE demonstrando como a aplicação bipolar de gradiente de codificação de frequência produz um Eco de Gradiente. (Westbrook et al., 2013).	11
Figura 4. Etapas da sequência de impulso MPRAGE (Mugler & Brookeman, 1991).	12
Figura 5. Diagrama da sequência MPRAGE (Brant-Zawadzki et al., 1992).	13
Figura 6. Imagem paralela (Westbrook, 2013, p. 162).	15
Figura 7. ADNI website (https://adni.loni.usc.edu/about/).	24
Figura 8. IDA website. (https://ida.loni.usc.edu/).	25
Figura 9. Distribuição dos dados ADNI: Cognitively Normal (CN) 1024; Significant Memory Concern (SMC) 165; Mild Cognitive Impairment (MCI) 730; Early Mild Cognitive Impairment (EMCI) 477; Late Mild Cognitive Impairment (LMCI) 235; Alzheimer's Dementia (DA) 523.	26
Figura 10. Visualizador do HOROS.	28
Figura 11. Três ROIs aplicados: ar, substância cinzenta e substância branca.	29
Figura 12. Fluxograma dos dados DA utilizados para investigação.	32
Figura 13. Esquema dados CN selecionados.	33
Figura 14. Visualização dos volumes no Freeview.	34
Figura 15. Demonstração da imagem T1 e de seus volumes no Freeview.	35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Tempos de relaxamento T1 e T2 e intensidade de sinal de tecidos cerebrais humano (Westbrook et al., p. 139, 2013).....	9
Tabela 2. Estudos Revisão de Literatura.....	23
Tabela 3. Distribuição dos dados utilizados na investigação.....	34
Tabela 4. Comparação dos volumes gerais e subcorticais de doentes.....	38
Tabela 5. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério esquerdo de doentes.....	39
Tabela 6. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério direito de doentes.....	41
Tabela 7. Comparação dos volumes gerais e subcorticais de sujeitos saudáveis.....	42
Tabela 8. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério esquerdo de sujeitos saudáveis.....	43
Tabela 9. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério direito de sujeitos saudáveis.....	44
Tabela 10. Comparação das métricas de qualidade da imagem obtidas através dos ROIs aplicados nas imagens dos sujeitos com doença de Alzheimer aceleradas e não aceleradas...	45
Tabela 11. Comparação das métricas de qualidade da imagem obtidas através dos ROIs aplicados nas imagens dos sujeitos cognitivamente normais aceleradas e não aceleradas.....	46
Tabela 12. Exatidão Nacc vs Acc com LDA para DA.....	48
Tabela 13. Exatidão Nacc vs Acc com LRA para DA.....	48
Tabela 14. Exatidão Nacc vs Acc com LDA para CN.....	49
Tabela 15. Exatidão Nacc vs Acc com LRA para CN.....	49
Tabela 16. Exatidão não acelerados LDA - CN vs DA.....	50
Tabela 17. Exatidão não acelerados LRA - CN vs DA.....	50
Tabela 18. Exatidão acelerados LDA - CN vs DA.....	50
Tabela 19. Exatidão acelerados LRA - CN vs DA.....	51

1. Introdução

As imagens por Ressonância Magnética (RM) são utilizadas no apoio ao diagnóstico de doenças neurológicas, como a Doença de Alzheimer (DA) (Fox & Freeborough, 1997). Por se tratar de um exame constituído por um conjunto de imagens realizadas com diversas sequências, acaba por ser muito demorado, pelo que se têm desenvolvido diferentes métodos para que a aquisição das imagens seja mais rápida. Estes métodos de aceleração, quando aplicados, diminuem drasticamente o tempo das sequências e, conseqüentemente, o tempo de exame, contudo à custa também da diminuição da relação sinal-ruído. As imagens “aceleradas” são normalmente analisadas e utilizadas para fins diagnósticos. Contudo, existem dúvidas sobre o seu impacto no diagnóstico, em particular aquando da utilização, cada vez mais frequente, de algoritmos de inteligência artificial (IA).

1.1. Motivação e justificação do tema

Por falta de mais investigações a respeito deste tema, existem dúvidas e ainda não há consenso sobre os efeitos dos métodos de aceleração na capacidade diagnóstica. Dado o contexto, este trabalho tem como objetivo responder à seguinte questão: A utilização das imagens aceleradas é adequada no diagnóstico da Doença de Alzheimer com modelos classificadores?

As mais valias de maneira global, para as comunidades científicas e clínicas serão de certa forma um passo em direção à garantia de orientações de boa prática. Informar quem for investigar no diagnóstico de doença neurológica se podemos ou não considerar juntar imagens com e sem aceleração sem que haja relevante interferência na capacidade diagnóstica, tem o potencial de trazer maior acuidade e robustez diagnóstica.

1.2. Objetivo Geral

Neste trabalho, pretende-se comparar o desempenho de imagens RM ponderadas em T1 aceleradas ou não aceleradas na capacidade discriminativa da doença de Alzheimer.

1.3. Objetivos Específicos

Foram delineados os seguintes objetivos em consonância com o objetivo geral:

- Comparar estatisticamente métricas morfológicas (volumes) obtidas a partir do processamento de imagens aceleradas e não aceleradas dos mesmos indivíduos adquiridas com a mesma sequência e intensidade de campo magnético.
- Investigar a possibilidade de discriminação entre imagens aceleradas e não aceleradas usando modelos de classificação.
- Investigar o desempenho na discriminação de indivíduos com Doença de Alzheimer vs. indivíduos saudáveis cognitivamente normais utilizando imagens aceleradas e não aceleradas.

2. Conceitos teóricos

Para embasar a elaboração da presente investigação, coleta, análise e discussão dos dados, tornou-se necessária a procura por um referencial teórico que torne possível a compreensão geral do contexto em que os exames de ressonância magnética utilizando técnicas de aceleração da aquisição da imagem estão inseridos, principalmente em conjunto com o diagnóstico da doença de Alzheimer.

2.1. Doença de Alzheimer

Alzheimer é uma doença degenerativa progressiva que ocorre no cérebro de forma lenta. O seu diagnóstico é clínico, ocorrendo já na fase sintomática da doença, com o auxílio de avaliação comportamental e análise do declínio cognitivo. Existem subtipos clínicos distintos de comportamento cognitivo: leve, moderado ou grave (Osborn et al., 2004). Em estágios mais avançados da Doença de Alzheimer (DA) ocorre o comprometimento cognitivo grave, em que os sinais e sintomas mais comuns são: disfunção relevante na memória e cognição, e mudanças de personalidade. O doente sofre com dificuldade de organizar até mesmo as tarefas mais simples do seu cotidiano, logo há um impacto direto na sua autonomia.

A DA está associada a uma acumulação anormal da proteína tau, no citosol, desempenhando um papel importante na disfunção neural, glial e morte celular. Também, são formadas placas de depósitos de um fragmento de proteína chamado beta-amilóide que se acumulam nos espaços extracelulares. Estas acumulações proteicas anormais desempenham um papel crítico no bloqueio da comunicação entre células nervosas e na interrupção dos processos que as células precisam para sobreviver (Osborn et al., 2015). A destruição e morte das células nervosas causa falha de memória, alterações de personalidade, problemas nas atividades diárias e outros sintomas característicos da DA.

Logo, a morte celular gera uma atrofia cortical, diminuição do volume cortical, que é uma característica dos doentes com Alzheimer e possui maior prevalência nos lobos temporais e parietais (anatomia cortical apresentada em figura 1). O melhor indício diagnóstico está relacionado com a atrofia dos córtices parietal e temporal associado com a perda desproporcional do volume do hipocampo (anatomia do hipocampo visualizada em figura 2). Esta atrofia é principalmente acentuada no hipocampo, uma região que exerce papel importante na formação de novas memórias.

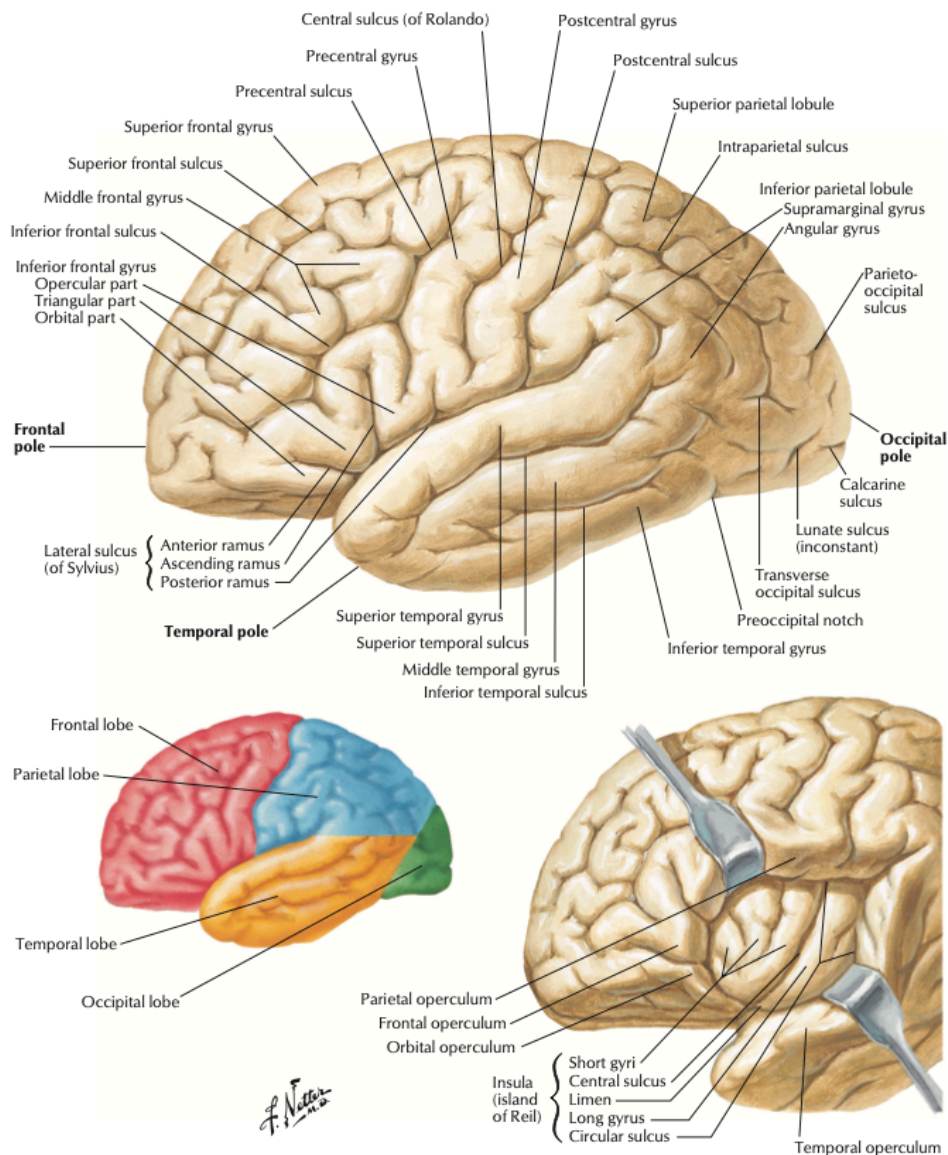


Figura 1. Córtex cerebral (Netter, 2014, p. 124).

Uma outra característica relevante é o alargamento dos ventrículos laterais, espaços preenchidos por líquido cefalorraquidiano (LCR), devido a atrofia dos lobos temporais. O processo degenerativo normalmente segue uma evolução, começando no lobo temporal medial, propagando-se para o giro parahipocampal, e seguidamente para o lobo temporal e parietal, e finalmente para os córtices motor e visual (Osborn et al., 2004). Casos de paciente sem atrofia hipocampal são considerados improváveis de serem diagnosticados com DA.

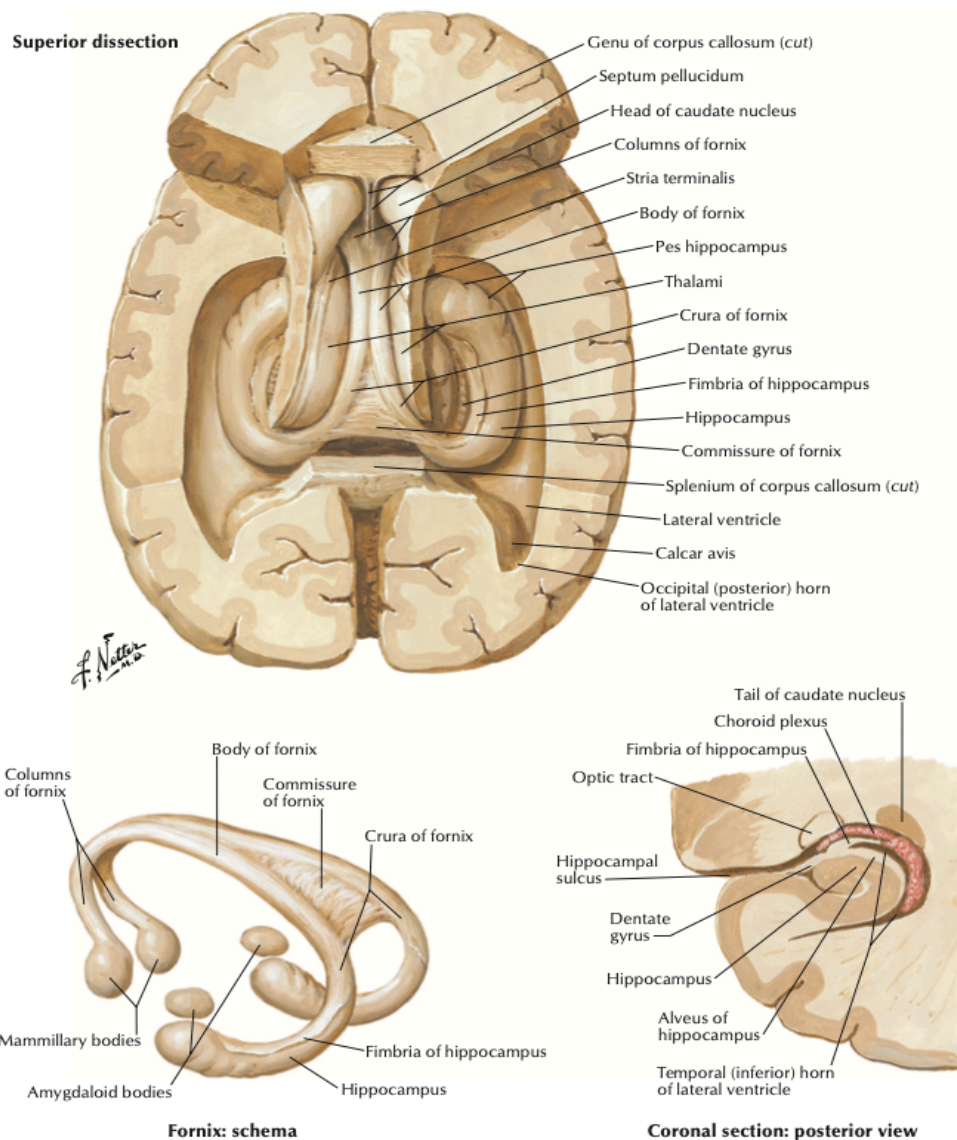


Figura 2. Anatomia do Hipocampo (Netter, 2014).

DA é um tipo de demência, considerada a mais comum, compreendendo cerca de 70% a 80% dos casos. A sua prevalência aumenta com a idade, porém, mais comumente afeta as mulheres. O tempo de sobrevivência de doente com Alzheimer após o início dos sintomas é de 8 a 10 anos (Osborn et al., 2015). A prevalência possui uma influência genética: 5% a 10% dos casos são considerados familiares, advindos de características genéticas; logo o histórico familiar é considerado um fator de risco. DA autossômica dominante ocorre por mutações no

gene da proteína precursora de amilóide no cromossoma 21. Entretanto, a maioria dos casos é considerado espontâneo, como forma de condição adquirida e que se desenvolve com a idade (Osborn et al., 2015). Embora os estudos de autópsia mostrem que a maioria das pessoas desenvolve algumas placas e emaranhados de proteína com a idade, as pessoas com Alzheimer tendem a se desenvolver mais acentuada e com um padrão previsível, começando nas áreas importantes para a memória antes de se espalhar para outras regiões.

Por se tratar de uma doença que causa modificações na anatomia usual do córtex cerebral, alguns tipos de exames de diagnóstico por imagem, como a Tomografia Computadorizada (TC), a RM, a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e a Tomografia Computadorizada de Emissão por Fóton Único (SPECT) são utilizados no auxílio do diagnóstico da Doença de Alzheimer. Atualmente, a utilização destes exames imagiológicos tem finalidade de exclusão de outras formas de demência ou até mesmo identificar as fases iniciais da doença para possíveis tratamentos inovadores (Osborn et al., 2015).

As imagens de ressonância magnética possuem informações importantes para o diagnóstico da doença. Imagens ponderadas em T1, por exemplo, são excelentes para identificação de perda de volume no córtex entorrinal, área que está localizada no lobo temporal medial, que juntamente com o hipocampo possuem funções fundamentais na consolidação da memória (Osborn *et al.*, 2015). Desta forma, aquisições volumétricas, em três dimensões (3D), são cruciais na análise do hipocampo e do giro-parahipocampal dando um auxílio na distinção entre o déficit cognitivo ligeiro e idosos sem a doença, Cognitivamente Normal (CN).

Infelizmente a DA não possui uma cura definitiva até os dias de hoje. Entretanto, o que se tem atualmente são tratamentos medicamentosos que auxiliam a estabilizar a condição ou até mesmo tratamentos sem a utilização de medicações que possuem um foco na melhoria das condições de vida do doente. Ou seja, quanto mais cedo a doença for diagnosticada, maior a possibilidade de o doente ter uma melhor qualidade de vida.

Além da DA existem outras doenças mais comumente relacionadas a perda de memória que são distinguidas de acordo com o seu nível e déficit cognitivo. Estas doenças podem ser definidas como: *Significant Memory Concern* (SMC) que tem como característica principal doentes que expressaram preocupações subjetivas de memória ou auto-baseada em reclamações; *Mild Cognitive Impairment* (MCI), também conhecido como déficit cognitivo ligeiro, é um estágio inicial de perda de memória ou outra perda de capacidade cognitiva (como linguagem ou percepção visual/espacial) em indivíduos que mantêm a capacidade de realizar independentemente a maioria das atividades da vida diária. Entretanto, há diferentes estágios da doença de comprometimento cognitivo leve como a *Early Mild Cognitive Impairment* (EMCI) conhecida como o comprometimento cognitivo leve precoce que é o estágio entre o declínio cognitivo relacionado à idade e à DA ou outros tipos de demência; E ainda o *Late Mild Cognitive Impairment* (LMCI) que é uma das formas de comprometimento cognitivo leve porém mais tardio.

2.2. Imagem por Ressonância Magnética

Atualmente fazem 47 anos desde que a primeira imagem por ressonância magnética (IRM) foi realizada, entretanto apenas a partir de 1981 elas foram introduzidas para uso clínico e desde então tem assumido um papel importante no diagnóstico médico. O seu avanço é considerado o mais importante desde a inserção dos raios-x em 1895 (Stark & Bradley, 1999). A RM é inquestionavelmente a modalidade de diagnóstico por imagem escolhida para a avaliação do sistema nervoso central. Além disso, a sua utilização para avaliação de outras partes do corpo também está em constante e rápido avanço, sendo que com o passar dos anos vêm sendo desenvolvidos novos *softwares* e *hardwares* para uso em RM. O sucesso desta modalidade deve-se principalmente aos diferentes parâmetros da imagem que permitem enfatizar o contraste entre tecidos moles normais e anómalos (Stark & Bradley, 1999).

As maiores vantagens da utilização de imagens por ressonância magnética devem-se à excelência de resolução do contraste de tecidos moles, capacidade de construção de imagens multiplanares e aos diferentes contrastes disponíveis. Para se ter uma boa definição anatômica é necessário o contraste adequado entre os tecidos normais. Inclusive para melhor sensibilidade a patologias, torna-se essencial o contraste adequado entre tecidos saudáveis e doentes. A aparência do tecido cerebral em exames de RM depende da sequência de impulso utilizada, bem como também da idade do doente a ser estudado. Diversos processos patológicos podem afetar as propriedades dos tempos de recuperação longitudinal (T1) e de relaxação transversal (T2) do tecido ou órgão envolvido. Em adultos, o córtex cerebral tem um sinal intermédio em imagens ponderadas em T1, que são baixos ou hipointensos em relação à substância branca normal (Burgener et al., 2002).

A fonte primária do contraste dos tecidos inerentes em RM é formada pelo trio: densidade de prótons (DP), tempo de recuperação longitudinal e tempo de relaxação transversal. Estes são chamados de parâmetros de contraste intrínsecos pois são fatores inerentes dos órgãos e tecidos e não podem ser alterados. (Westbrook et al., 2013).

Todas as sequências de impulso incluem a combinação entre o contraste DP, T1 e T2. A ponderação dessas fontes inerentes de contraste do tecido é determinado pela intensidade do impulso de radiofrequência (RF), sequências de impulso, e parâmetros de tempos de impulso. (Stark & Bradley, 1999).

Mesmo que a densidade do hidrogénio em tecidos moles tipicamente varie apenas uma porcentagem muito baixa, a contribuição do hidrogénio para a medição do sinal em RM varia com bons valores que chegam até 30% em tecidos moles. Já as relaxações T1 e T2 geralmente possuem uma variação ainda maior, muitas vezes variam entre os tecidos moles por mais de 100%. Por exemplo, os valores de T1 e T2 para o líquido cefalorraquidiano (LCR) são várias

vezes maiores do que os mesmos valores para as substâncias branca e substância cinzenta no cérebro humano, conforme demonstrado na tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Tempos de relaxamento T1 e T2 e intensidade de sinal de tecidos cerebrais humano em 3T (Westbrook et al., p. 139, 2013).

Tecido	Tempo T1 (ms)	Tempo T2 (ms)	T1/T2	Intensidade do sinal
Água	2.500	2.500	1	↑
Gordura	200	100	0,5	↑
Líquido cefalorraquidiano	2.000	300	0,15	↓
Substância branca	500	100	0,2	↓

A maior parte dos contrastes de imagem em RM vem de variantes das relaxações T1 e T2. O T1 é o tempo de relaxação do spin, conhecida como longitudinal ou spin-rede. É mais longo em água pura do que em soluções proteicas ou tecidos (Stark & Bradley, 1999). Existem ainda os parâmetros de contraste extrínsecos como: tempo de repetição (TR), tempo eco (TE), Tempo de inversão (TI) e ângulo de nutação (Westbrook et al., 2013). Todos esses fatores podem ser modificados pelo técnico de radiologia na consola de controlo do equipamento. Os parâmetros que são seleccionados dependem da sequência de impulsos que será empregada.

“O tempo de repetição (TR) é o intervalo de tempo desde a aplicação de um pulso de RF até a aplicação do pulso de RF seguinte e é medido em milissegundos (ms)”. (Westbrook et al., 2013, p. 15) Ou seja, o TR determina o relaxamento T1 no momento que o sinal é lido. O TR controla o grau de ponderação em T1, sendo que o TR precisa ser curto para que seja considerada uma ponderação T1. As propriedades de uma sequência em particular são determinadas por um valor mínimo de TR e TE.

2.2.1. Qualidade da imagem em ressonância magnética

A qualidade da imagem em ressonância magnética é controlada por diversos fatores, mas principalmente é essencial o equilíbrio entre estes parâmetros. A escolha dos parâmetros utilizados na aquisição dos protocolos de RM são dependentes do utilizador, torna-se uma

escolha técnica da troca entre resolução espacial, razão sinal-ruído (SNR), contraste e a rapidez na aquisição da imagem (Stark & Bradley, 1999).

Quando se fala em qualidade em RM pensamos logo na relação entre o sinal e o ruído da imagem, pois a SNR é uma das muitas variáveis importantes e que devem ser observadas para comparação do desempenho das diferentes técnicas de aquisição da imagem. Entretanto, a SNR não é o fator determinante de uma imagem diagnóstica de qualidade, uma imagem livre de artefatos, boa resolução espacial e uma boa razão contraste-ruído (*contrast to noise ratio* - CNR) são tão importantes quanto a SNR (Kaufman *et al.*, 1989).

Deve otimizar-se a qualidade da imagem com a correta utilização dos parâmetros relacionados. A detecção de patologias é melhorada com a maximização do sinal e contraste em relação ao ruído. O SNR é a razão entre a amplitude do sinal recebido e a amplitude média de ruído. Já a CNR é a diferença de SNR entre duas áreas adjacentes. Em particular, a autora Catherine Westbrook, considera o CNR como sendo o fator crucial para a qualidade por ser responsável pela capacidade de diferenciação visual entre regiões com mais ou menos sinal nas imagens de RM (Westbrook *et al.*, 2013).

2.2.2. Eco de gradiente

Cada sequência de impulso possui suas características específicas das quais diferem-se umas das outras. Segundo a descrição de Westbrook *et al.*, 2013, “uma sequência de pulso é, por definição, uma série de pulsos de radiofrequência (RF), aplicações de gradiente e intervalos de tempo de intervenção.” Logo, cada uma delas são formadas, de forma cuidadosa, por uma sequência de eventos coordenados que geram um contraste de imagem específico. A escolha da sequência de impulso determina a ponderação e a qualidade das imagens, além da sensibilidade a determinada patologia.

A sequência de impulso eco de gradiente (GRE) utiliza um impulso de RF variável, e inclina o vetor de magnetização efetiva para qualquer ângulo, diferente de 90° e 180° . O contraste da imagem é determinado primeiramente pelo ângulo de nutação. Em casos de baixos ângulos de nutação a recuperação da magnetização longitudinal ocorre mais cedo em comparação com ângulos maiores. Com isso, a capacidade de aquisições rápidas se torna uma vantagem desta sequência devido ao TR curto que está fortemente relacionado ao tempo total do exame. Valores de TR curtos permitem imagens planares, duas dimensões (2D), rápidas e imagens volumétricas, três dimensões (3D).

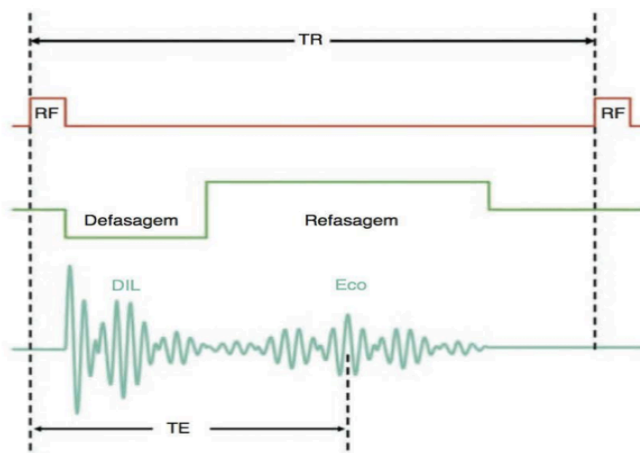


Figura 3. Sequência GRE demonstrando como a aplicação bipolar de gradiente de codificação de frequência produz um Eco de Gradiente. (Westbrook et al., 2013).

O gradiente de codificação de frequência é empregado primeiro negativamente para promover a defasagem da magnitude transversal (Figura 3). Em seguida um segundo gradiente de codificação de frequência é aplicado com polaridade invertida permitindo a refasagem do eco de gradiente e leitura do sinal (Westbrook et al., 2013). Entretanto, o gradiente não é capaz de compensar ou eliminar os efeitos das heterogeneidades do campo. Portanto, este tipo de sequência é mais sensível à falta de homogeneidade do campo, tendo maior sensibilidade aos

artefactos devidos a suscetibilidade magnética. Em consequência, as imagens adquiridas com GRE possuem mais ruído e menor SNR.

2.2.2.1. Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo

Um avanço na IRM é a utilização de métodos de aceleração de imagem, com a redução do tempo de varredura volumétrica de imagens ponderadas em T1 de cerca de 9 para 5 min. Desde seu desenvolvimento, há quase 30 anos, a introdução do *Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo* (MPRAGE) em três dimensões (3D) para uso clínico foi feita por Mugler & Brookeman em 1991. Tipicamente esta sequência de impulsos foi estabelecida como um ciclo composto por três passos (Figura 4): o primeiro passo é a preparação da magnetização para controlo do contraste; o segundo é a aquisição de dados com sequência de GRE com TR curto; e o terceiro é a recuperação da magnetização para controlo de contraste adicional. Inicialmente, como resultado obteve-se um tempo de aquisição de aproximadamente 4-6 minutos para imagens de toda a cabeça utilizando campos com intensidade de 1,5T (Mugler & Brookeman, 1991).

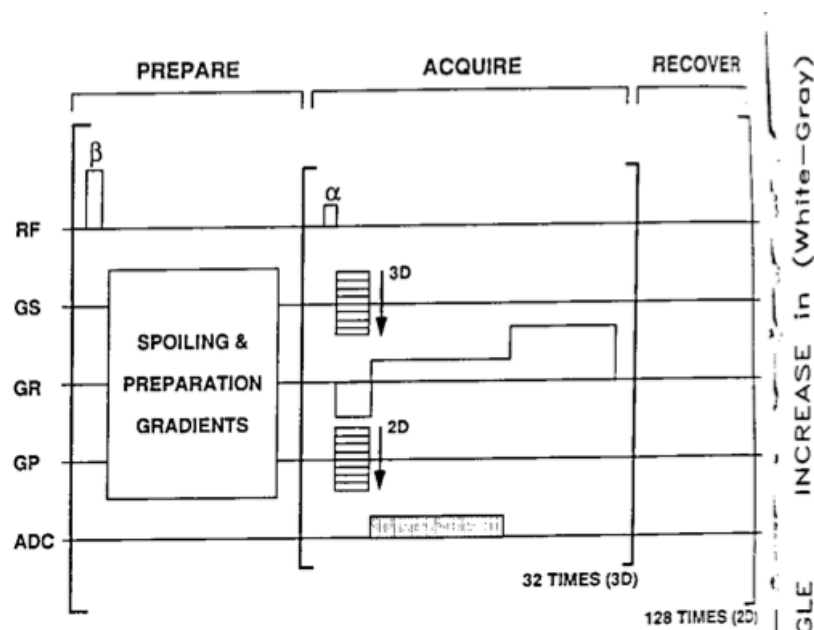


Figura 4. Etapas da sequência de impulso MPRAGE (Mugler & Brookeman, 1991).

Conforme Brant-Zawadzki et al. (1992) as seqüências ponderadas em T2 eco de spin (spin echo - SE) eram muito utilizadas na rotina clínica para imagens de cérebro, acrescidas de aquisições adicionais ponderadas em T1 SE para informações anatômicas de estruturas cerebrais. Com o avanço das seqüências GRE, começou a surgir uma nova gama de seqüências, inicialmente de forma complementar. Entretanto, sendo uma seqüência GRE, a MPRAGE demonstrou uma grande vantagem por ser um método com um tempo de aquisição mais rápido e com potencial para o uso clínico em imagens cerebrais (Brant-Zawadzki et al., 1992).

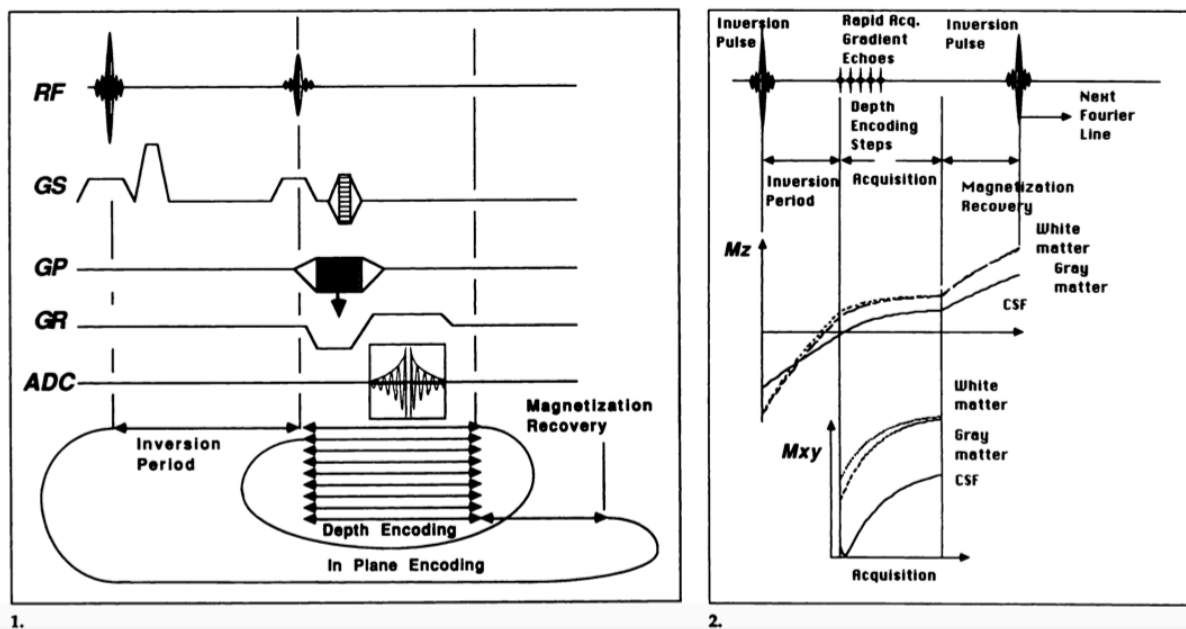


Figura 5. Diagrama da seqüência MPRAGE (Brant-Zawadzki et al., 1992).

Para estabelecer o aprimoramento do contraste T1, o TI é utilizado juntamente com FLASH (Fast Low-Angle Shot) com um TR tão curto quanto 10 ms e um TE de 4 ms. Na seqüência TurboFLASH, introduzida pela Siemens, cada linha do espaço de Fourier contém diferentes ponderações de contraste, devido ao TI ser diferente para cada uma das linhas do espaço k e a curva de relaxação ser alterada pela excitação prévia (Brant-Zawadzki et al., 1992). MPRAGE é considerada uma extensão da técnica TurboFLASH, pois usa essa técnica para as etapas de codificação de profundidade depois do TI, enquanto os tecidos estão a relaxar,

conforme demonstrado na Figura 5 anteriormente: (1) Diagrama da sequência MPRAGE. O ciclo no plano consiste num impulso de inversão, tempo de inversão, ciclo de codificação de profundidade e tempo de recuperação da magnetização; (2) Após o impulso de inversão, imagens rápidas de eco de gradiente são adquiridas ao longo do ciclo de codificação de profundidade. Após um tempo de recuperação, o impulso de inversão é repetido e o ciclo de codificação de profundidade é repetido para a próxima linha de Fourier no plano.

2.2.2.2. Imagem paralela

Como resultado do desenvolvimento tecnológico, as técnicas de aquisição rápidas foram implementadas. A principal motivação da utilização de técnicas rápidas é a procura por uma redução do tempo de execução do exame de forma a melhorar o conforto do doente bem como reduzir os artefactos da imagem por movimento deste. Entretanto, para alcançar uma boa resolução temporal em imagens aceleradas pode-se ter uma redução da qualidade da imagem. Técnicas rápidas são baseadas em gradiente reverso ou em RF reorientada (Stark & Bradley, 1999).

A imagem paralela (IP) é uma técnica de reconstrução da imagem, que pode ser associada a quase todas as sequências de impulso. O preenchimento do espaço K é realizado de forma eficaz utilizando bobinas emparelhadas. São adquiridas múltiplas linhas do espaço K num único TR (Westbrook *et al.*, 2013). A IP é considerada como um método de aceleração da imagem, logo desta forma a aquisição das IRM é realizada de forma mais rápida, diminuindo assim o tempo total do exame.

Durante a aquisição, o número de linhas do espaço K preenchidas por uma única bobina no mesmo TR é o que chamamos de fator de aceleração. Neste exemplo, na Figura 6, temos o fator de aceleração quatro, uma vez que cada bobina preencheu quatro linhas a cada TR. Portanto, o tempo da aquisição da imagem seria reduzido, sendo quatro vezes menor.

Cada fabricante de equipamentos e softwares de RM utiliza diferentes nomes e abreviaturas para fazer a distinção entre as sequências de impulso, métodos de aceleração e formas de preenchimento do espaço K. Por exemplo, a Siemens utiliza a técnica de aceleração chamada de *Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition* (GRAPPA), já a Philips utiliza a técnica chamada *Sensitivity Encoding* (SENSE).

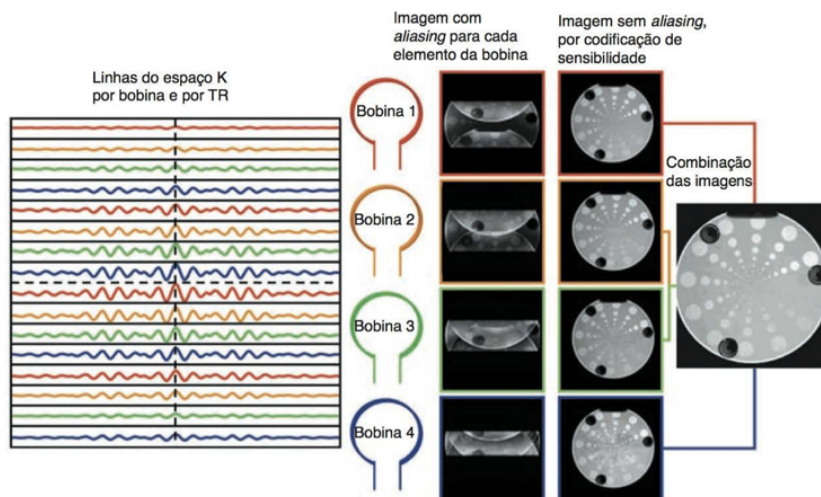


Figura 6. Imagem paralela (Westbrook, 2013, p. 162).

A técnica GRAPPA, utilizada pelo fabricante de equipamentos de RM da Siemens, é uma técnica de desdobramento da imagem adquirida utilizando a PI de forma que faz a correção da imagem no domínio das frequências. O processo ocorre antes da transformada de Fourier, ainda no espaço K, e só depois de corrigidas as imagens são reconstruídas. A aquisição dos dados ocorre de forma parcial, apenas a zona central está preenchida no espaço k. As linhas não adquiridas são estimadas de acordo com as informações das linhas centrais determinadas pelo fator de ponderação de cada bobina. São geradas as imagens produzidas por cada uma das bobinas e depois combinadas para a obtenção da imagem final. A técnica GRAPPA permite um campo de visão (FOV) pequeno e sem artefactos significativos, sendo ainda vantajoso o facto de ser menos afetada por variações na suscetibilidade magnética.

Já a técnica SENSE, presente nos equipamentos do fabricante Philips, é uma técnica com a mesma finalidade que a técnica GRAPPA, porém, as imagens são reconstruídas primeiro

e a correção é efetuada depois, já no domínio espacial. Primeiro, são realizados os mapas de sensibilidade das bobines, depois são adquiridos os dados de RM para cada bobine, e o espaço K é preenchido de forma parcial. Em seguida é realizada a reconstrução da imagem com FOV parcial. Por fim os mapas de sensibilidade das bobinas são combinados com as imagens adquiridas para obter a imagem final. Esta técnica tem maior SNR para fatores de aceleração maiores que dois. Entretanto, esta técnica traz desvantagens em estudos de regiões muito heterogêneas e ainda é muito sensível a movimentos.

2.3. Análise Preditiva

Análises preditivas usam dados, algoritmos estatísticos e técnicas de aprendizagem automática, *machine learning*, para identificar a probabilidade de resultados futuros, a partir de dados históricos. O objetivo é ir além de saber o que aconteceu para obter uma melhor avaliação do que poderá acontecer no futuro.

Os modelos preditivos usam resultados conhecidos para desenvolver (ou treinar) um modelo que pode ser usado para prever valores para dados diferentes ou novos. A modelação fornece resultados na forma de previsões que representam uma probabilidade da variável de destino com base na importância estimada de um conjunto de variáveis de entrada. Isso é diferente dos modelos descritivos que ajudam a entender o que aconteceu, ou dos modelos de diagnóstico que ajudam a entender as principais relações e a determinar por que algo aconteceu.

2.3.1. Análise de regressão logística

A análise de Regressão Logística (LRA), é um dos métodos mais populares em estatística. A LRA estima relações entre variáveis e é destinada a dados contínuos que podem seguir uma distribuição normal. Ela encontra padrões essenciais em grandes conjuntos de dados

e é frequentemente usada para determinar quanto cada fator específico, como por exemplo o preço, influencia o movimento de um ativo (Larson & Farber, 2010).

Com a análise de regressão, queremos prever um número, chamado de resposta ou variável Y. Com regressão linear, uma variável independente é usada para explicar e/ou prever o resultado de Y. Já a regressão múltipla usa duas ou mais variáveis independentes para prever o resultado. Com a regressão logística, variáveis desconhecidas são previstas com base no valor conhecido de outras variáveis. A variável de resposta é categórica, o que significa que pode assumir apenas um número limitado de valores. Com a regressão logística binária, uma variável de resposta tem apenas dois valores, como 0 ou 1. Na regressão logística múltipla, uma variável de resposta pode ter vários níveis, como baixo, médio e alto, ou 1, 2 e 3.

A sensibilidade e especificidade são medidas estatísticas do desempenho de um teste de classificação binária, também conhecido em estatística como função de classificação:

- A sensibilidade (também chamada de taxa de verdadeiros positivos ou recall em alguns campos) mede a proporção de positivos atuais que são corretamente identificados como tal (por exemplo, a percentagem de pessoas doentes que são corretamente identificadas como portadoras da doença) e é complementar à taxa de falsos negativos. $\text{Sensibilidade} = \frac{\text{verdadeiros positivos}}{\text{verdadeiros positivos} + \text{falsos negativos}}$.

- A especificidade (também chamada de taxa de verdadeiros negativos) mede a proporção de negativos que são corretamente identificados como tal (por exemplo, a percentagem de pessoas saudáveis que são corretamente identificadas como não tendo a doença) e é complementar à taxa de falsos positivos. $\text{Especificidade} = \frac{\text{verdadeiros negativos}}{\text{verdadeiros negativos} + \text{falsos positivos}}$.

2.3.2. Análise discriminante linear

A análise discriminante linear, também conhecida por *Linear Discriminant Analysis* (LDA), pode ser aplicada em todos os setores e indústrias. Uma análise discriminante constrói um modelo preditivo por associação de grupo mutuamente exclusiva e coletivamente exaustiva, medindo a relação de uma variável dependente e categórica com um ou mais preditores de escala independentes (Larson & Farber, 2010).

Como característica da LDA os preditores devem ser independentes sendo utilizados para prever o grupo, chamado dependente. Numa LDA a associação ao grupo deve ser mutuamente exclusiva, não podendo um elemento pertencer a dois grupos ao mesmo tempo. Este procedimento estatístico é muito sensível a extremos, portanto deve haver ausência de extremos. Ainda, o tamanho da amostra deve ser maior do que o número de variáveis preditivas.

LDA é um procedimento útil para prever a discriminação entre grupos não métricos, nos permitindo determinar a probabilidade de pertencer a um grupo baseado nas variáveis preditoras. Ela fornece um modelo de decisão imparcial, concentrando-se em maximizar as separações entre as categorias conhecidas.

2.4. Revisão de literatura

É importante perceber o caminho percorrido até que se chegue aos estudos mais atuais, para que desta forma se possa compreender como se iniciaram as investigações a respeito do tema deste trabalho.

Com o passar do tempo, várias estratégias foram propostas para reduzir ainda mais o tempo de aquisição nos protocolos 3D de imagens estruturais do cérebro além da imagem paralela convencional. Com a finalidade de testar a robustez e a validade da utilização destes métodos de aceleração da imagem existem alguns estudos que podem ser considerados como fronteira do conhecimento, bem como sua relevância ao tema.

A RM volumétrica desempenha um papel fundamental no diagnóstico, investigação e ensaios clínicos em demência. A RM estrutural do cérebro permite a visualização dos padrões de atrofia e a quantificação dos volumes cerebrais, o que pode auxiliar no diagnóstico de doenças neurodegenerativas (Fox & Freeborough, 1997). No entanto, a qualidade de cada aquisição é importante para fornecer resultados robustos e precisos.

Iniciando com o estudo realizado por Manning et al. (2017), intitulado “A Comparison of Accelerated and Non-accelerated MRI Scans for Brain Volume and Boundary Shift Integral Measures of Volume Change: Evidence from the ADNI Dataset” onde o objetivo foi avaliar se o uso de exames de ressonância magnética acelerados no lugar de exames não acelerados influenciou as medidas do volume cerebral e da taxa de atrofia em pessoas cognitivamente normais e indivíduos DCL e DA. Os dados utilizados foram retirados da Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), com protocolos de aquisição acelerada e não acelerada para cada participante. Os equipamentos utilizados para estas aquisições foram realizadas com equipamentos 3 T de três fabricantes diferentes (Philips, Siemens e General Electric - GE), logo com diferentes sequências de aceleração. Um total de 573 sujeitos com 6 meses de acompanhamento e 384 sujeitos com 12 meses de acompanhamento foram utilizados, entre eles CN, EMCI, LMCI e DA. Após realizado o controle de qualidade das imagens onde as imagens com artefatos metálicos ou de movimentos foram excluídos do estudo. As regiões do cérebro foram delineadas por Propagação e Segmentação Multi-Atlas (*Multi-Atlas Propagation and Segmentation* - MAPS). Neste estudo, as diferenças nas taxas de atrofia calculadas para as aquisições aceleradas e não aceleradas dos scanners GE foram mais altas do que nos scanners Siemens e Philips, mas não foram significativas. Em conclusão, a técnica de aceleração de imagens não causou impacto nos volumes encefálico total, ventricular e hipocampo e nem nas taxas de atrofia.

Já no estudo “Comparison of accelerated T1-weighted whole-brain structural-imaging protocols” (Falkovskiy et al., 2016) foram comparados diferentes protocolos de aceleração, examinando-se quatro variantes de um protocolo MPRAGE com aceleração maior: 2D-GRAPPA, *Controlled Aliasing in Parallel Imaging Results in Higher Acceleration* (CAIPIRINHA), CAIPIRINHA elíptica e MPRAGE segmentada. Foram analisados 22 indivíduos CN utilizando o equipamento 3T da Siemens. O principal objetivo deste estudo foi investigar o impacto que os protocolos acelerados têm nas leituras qualitativas do observador num procedimento automatizado de segmentação cerebral. Compararam-se leituras clínicas, métricas básicas de qualidade de imagem (SNR, CNR e ruído) e do tecido cerebral com segmentação automatizada para avaliações morfológicas das estruturas cerebrais. Os resultados foram comparados com um protocolo 3T ADNI MPRAGE, amplamente utilizado, com o fator de aceleração 2, que serviu de referência neste estudo. Em conclusão, observou-se que a utilização de sequencias aceleradas tem um impacto mensurável em algumas métricas de análise de imagem, principalmente aumento do nível de ruído dos protocolos acelerados mais visíveis na região do tronco cerebral dos indivíduos. Entretanto, notaram que as leituras radiológicas das varreduras de CAIPIRINHA forneceram, em média, a mesma qualidade de imagem diagnóstica que as varreduras de referência da ADNI.

Outra investigação, realizada por Ching et al. (2015) “Does MRI scan acceleration affect power to track brain change?” teve como objetivo observar como a aceleração da varredura afeta o poder de detectar alterações longitudinais do cérebro. Os dados utilizados foram de todos os participantes ADNI-2, adquirindo dados de RM estruturais de 3T acelerados e não acelerados. Os scanners da General Electric usam sequências IR-FSPGR e a Philips e Siemens usam sequências MPRAGE. Foram utilizados 345 estudos com 6 meses de acompanhamento e 156 estudos com 12 meses de acompanhamento, entre eles haviam indivíduos com CN, EMCI, LMCI e DA, e todos com aquisições não aceleradas e aceleradas. Os autores estimaram as taxas

de atrofia dos doentes em que os exames usaram morfometria baseada em tensores, *Tensor-Based Morphometry* (TBM), para estudar as diferenças anatómicas entre imagens cerebrais. Verificaram que não haviam diferenças visuais óbvias entre as varreduras, aceleradas e não aceleradas, ponderadas em T1. Eles descobriram que aceleração da varredura pode influenciar as medidas cerebrais, mas tem efeitos mínimos nas medidas de atrofia derivada da TBM. Os tamanhos dos efeitos das alterações estruturais do cérebro não foram detectáveis nos dados acelerados versus não acelerados. Logo, concluíram que as taxas estimadas de atrofia usando aquisições não acelerada e aquisição acelerada eram muito semelhantes e tinham poder semelhante para rastrear alterações cerebrais.

Por fim, na investigação “Effects of changing from non-accelerated to accelerated MRI for follow-up in brain atrophy measurement” Leung et al.(2015) estudaram o impacto sobre a atrofia cerebral, medida pelo integral de deslocamento normalizado normal (KN-BSI) e morfometria baseada na deformação, ao mudar de aquisições de RM não aceleradas para aceleradas ao longo de um período de 12 meses usando varreduras de um total de 422 indivíduos (116 CN, 186 EMCI, 94 LMCI e 26 DA) da base de dados ADNI. Foram calculados usando uma varredura de linha de base não acelerada e varreduras de repetição não aceleradas (ou seja, aquisição consistente), e uma varredura de linha de base não acelerada e uma varredura de repetição acelerada (ou seja, aquisição alterada). A taxa de atrofia cerebral foi calculada como uma porcentagem do volume cerebral basal dividindo o KN-BSI pelo volume cerebral basal. Descobriram que o efeito no KN-BSI e a morfometria baseada em deformações dependiam do fabricante do equipamento. Para o KN-BSI, nos equipamentos Philips (0,051%) e Siemens (0,035%), a mudança teve muito pouco impacto na taxa de atrofia calculada; enquanto que, no GE, a alteração causou uma redução média de 0,65% na taxa de atrofia cerebral. Para registros não rígidos baseados em fluidos, a alteração causou um aumento médio de 0,29% na taxa de atrofia cerebral na aquisição alterada em comparação com a aquisição consistente na Philips,

enquanto na GE e Siemens, a alteração teve menos impacto na média taxa de atrofia (aumento de 0,18% na GE e 0,049% na Siemens). Concluíram os autores que, passar das varreduras de linha de base não aceleradas para as varreduras aceleradas para acompanhamento pode ter surpreendentemente pouco efeito nas taxas de atrofia calculada, dependendo dos detalhes exatos da sequência e do fabricante do equipamento, para que ainda possam ser usadas varreduras acidentalmente inconsistentes dessa natureza. A diferença na taxa de atrofia entre aquisições consistentes e modificadas não parecia depender do diagnóstico, embora apenas um pequeno número de participantes com DA no ADNI estivesse disponível no momento do estudo.

Com a análise dos estudos no estado da arte (Tabela 2), podemos observar que foram realizadas diferentes abordagens a respeito do tema em questão. O efeito das imagens aceleradas sobre as métricas da imagem e diagnóstico foi feito com formas de análise dos dados distintas, utilizando também diferentes técnicas de medidas para comparação.

O presente estado da arte possui alguns estudos que utilizaram aquisições fornecidas pela mesma base de dados, ADNI. Entretanto, ainda se tornaram mais evidentes as dúvidas em relação a utilização de métodos rápidos de aquisição da imagem, por uma necessidade de investigações que comprovem que estas aquisições não prejudicam na análise de patologias. Logo, ainda existem abordagens que podem ser testadas de forma a analisar o seu impacto diagnóstico, que podem ser possíveis limitações da técnica. As perspectivas futuras demonstram uma necessidade de mais investigações que testem a utilização de métodos de aprendizagem automática/inteligência artificial no efeito da aceleração na classificação/potencial utilização destes modelos/algoritmos no diagnóstico.

Tabela 2. Estudos Revisão de Literatura.

<i>ID Ref. Estudo</i>	<i>Ano de Publicação</i>	<i>Objetivo do Estudo</i>	<i>Base de dados Utilizada / Sequências</i>	<i>Número de participantes</i>	<i>Intensidade do Campo</i>	<i>Scanner</i>	<i>Métricas utilizadas para avaliação</i>	<i>Resumo dos resultados</i>
<i>Ching et al.</i>	2015	Observar como a aceleração da varredura afeta o poder de detectar alterações longitudinais do cérebro.	ADNI MPRAGE e IR-FSPGR	6 meses: 345. 12 meses: 156. (EMCI, LMCI, DA e CN) (acelerado e não acelerado)	3T	Philips, Siemens e GE	Estimaram as taxas de atrofia dos doentes em que os exames usaram morfometria baseada em tensores, <i>Tensor-Based Morphometry</i> (TBM), para estudar as diferenças anatómicas entre imagens cerebrais.	Concluíram que as taxas estimadas de atrofia usando aquisições não acelerada e aquisição acelerada eram muito semelhantes e tinham poder semelhante para rastrear alterações cerebrais.
<i>Leung et al.</i>	2015	Investigar se medidas de morfometria baseadas em deformação seriam robustas para mudar de uma aquisição não acelerada para uma aquisição acelerada de ressonância magnética em um intervalo de 12 meses.	ADNI MPRAGE e IR-FSPGR	422 total: 116 CN, 186 EMCI, 94 LMCI e 26 DA. (acelerado e não acelerado)	3T	Philips, Siemens e GE	Atrofia cerebral, medida pelo integral de deslocamento normalizado normal (KN-BSI) e morfometria baseada na deformação.	A diferença na taxa de atrofia não depende do diagnóstico. O efeito no KN-BSI e a morfometria baseada em deformações dependiam do fabricante do equipamento. Para o KN-BSI, nos equipamentos Philips (0,051%) e Siemens (0,035%), pouco impacto na taxa de atrofia calculada; no GE, a alteração causou uma redução média de 0,65% na taxa de atrofia cerebral.
<i>Falkovskiy et al.,</i>	2016	Investigar o impacto que protocolos acelerados têm nas leituras qualitativas do observador num procedimento automatizado de segmentação cerebral.	Aquisições com protocolos ADNI, 2D GRAPPA, CAIPIRINHA, CAIPIRINHA elliptical e MPRAGE segmentado	22 CN (apenas acelerado)	3T	Siemens	Comparou leituras clínicas, métricas básicas de qualidade de imagem (SNR, CNR) e segmentação automatizada de tecido cerebral para avaliações morfológicas de estruturas cerebrais.	Observou-se que a utilização de sequências aceleradas tem um impacto mensurável em algumas métricas de análise de imagem, principalmente aumento do nível de ruído dos protocolos acelerados mais visíveis na região do tronco cerebral dos indivíduos. Entretanto, notaram que as leituras radiológicas das varreduras de CAIPIRINHA forneceram, em média, a mesma qualidade de imagem diagnóstica que as varreduras de referência da ADNI.
<i>Manning et al.</i>	2017	Avaliar se o uso de exames de RM acelerados no lugar de exames não acelerados influenciou as medidas do volume cerebral e da taxa de atrofia em indivíduos CN, DCL e DA.	ADNI	6 meses: 573 12 meses: 384 (EMCI, LMCI, DA e CN) (acelerado e não acelerado)	3T	Philips, Siemens e GE	Calculamos as taxas de atrofia cerebral total, ventricular e hipocampal usando o K-means BSI. As regiões do cérebro foram delineadas por Propagação e Segmentação Multi-Atlas.	As diferenças nas taxas de atrofia calculadas para as aquisições aceleradas e não aceleradas dos scanners GE foram mais altas do que nos scanners Siemens e Philips, mas não foram significativas. Em conclusão, a técnica de aceleração de imagens não causou impacto nos volumes encefálico total, ventricular e hipocampo e nem nas taxas de atrofia.

3. Metodologia

3.1. Coleta e seleção de dados

Os dados utilizados para o desenvolvimento desta investigação, nomeadamente imagens de ressonância magnéticas humanas, foram exclusivamente obtidos através de uma plataforma *on-line* chamada *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI).

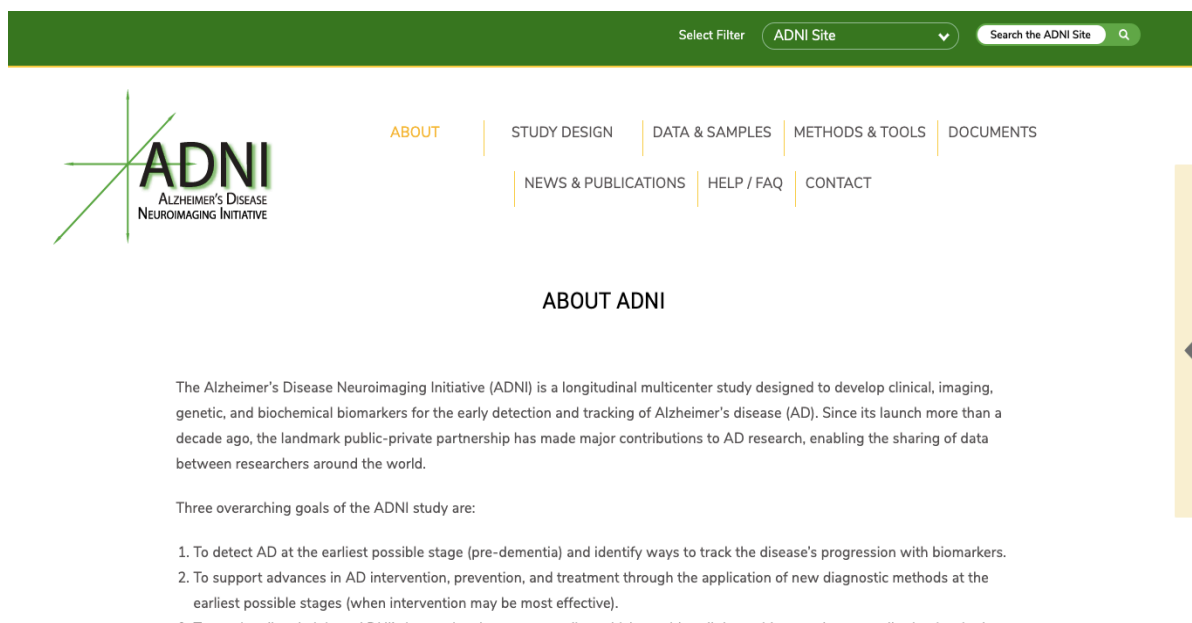


Figura 7. ADNI website (<https://adni.loni.usc.edu/about/>).

A ADNI é uma iniciativa que começou em 2004 com o Dr. Michael W. Weiner em São Francisco, Califórnia nos Estados Unidos da América. “A iniciativa procura desenvolver biomarcadores da doença e avançar na compreensão da fisiopatologia da DA, melhorar os métodos de diagnóstico para detecção precoce da DA e melhorar o desenho de ensaios clínicos (Figura 7). Os seus objetivos adicionais são examinar a taxa de progresso tanto para o défice cognitivo ligeiro quanto para a doença de Alzheimer, além de construir um grande repositório de dados clínicos e de imagem.” (<https://adni.loni.usc.edu/about/>).

Além disso, é importante ressaltar que a ADNI é um estudo multicêntrico, e que as varreduras aceleradas e não aceleradas foram adquiridas na mesma sessão de aquisição para todos os participantes. A ADNI implementou recentemente imagens estruturais aceleradas ponderadas em T1 para reduzir o tempo de aquisição. Aquisições mais rápidas podem reduzir os custos do estudo e o desgaste do participante, acomodando pessoas que não podem tolerar longas sessões de aquisição do exame.

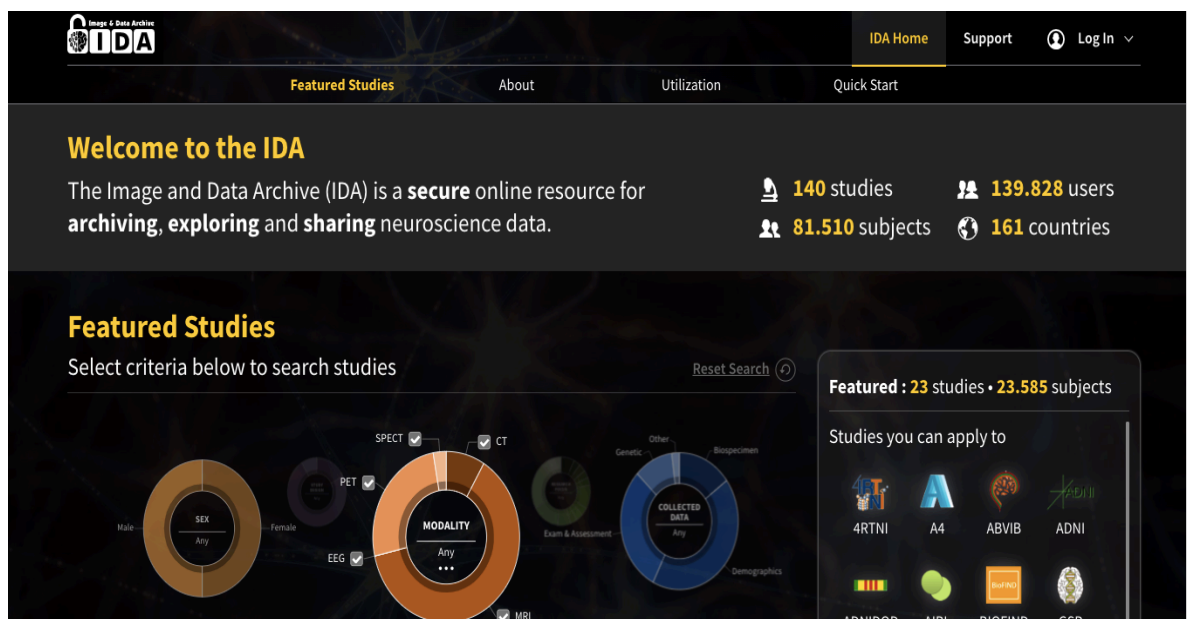


Figura 8. IDA website. (<https://ida.loni.usc.edu/>).

A ADNI utiliza uma plataforma (Figura 8) da *Image and Data Archive* (IDA) que possui um recurso online seguro para arquivar, explorar e compartilhar dados de neurociência. Os dados utilizados foram recolhidos anteriormente e estão disponíveis publicamente para serem utilizadas no meio acadêmico e investigações na base de dados. As imagens e respectivos dados já se encontram previamente consentidos, anonimizados, codificados e regularizados dentro das normas de proteção de dados, logo, não há violação de qualquer tipo de privacidade e confidencialidade dos mesmos. Portanto, a obtenção de consentimento informado não foi aplicável para a presente investigação.

O gráfico da Figura 9 mostra a disposição dos dados na ADNI. Encontram-se disponíveis quatro grupos de estudo principais: pessoas saudáveis (*Cognitively Normal – CN*); pessoas com queixas subjetivas de memória (*Significant Memory Concern - SMC*); pessoas com problemas de memória ou DCL (*Mild Cognitive Impairment -MCI*) e seus diferentes estágios da doença: precoce (*Early Mild Cognitive Impairment - EMCI*) ou tardio (*Late Mild Cognitive Impairment - LMCI*); e pessoas com demência / doença de Alzheimer (*Alzheimer's Dementia - DA*).

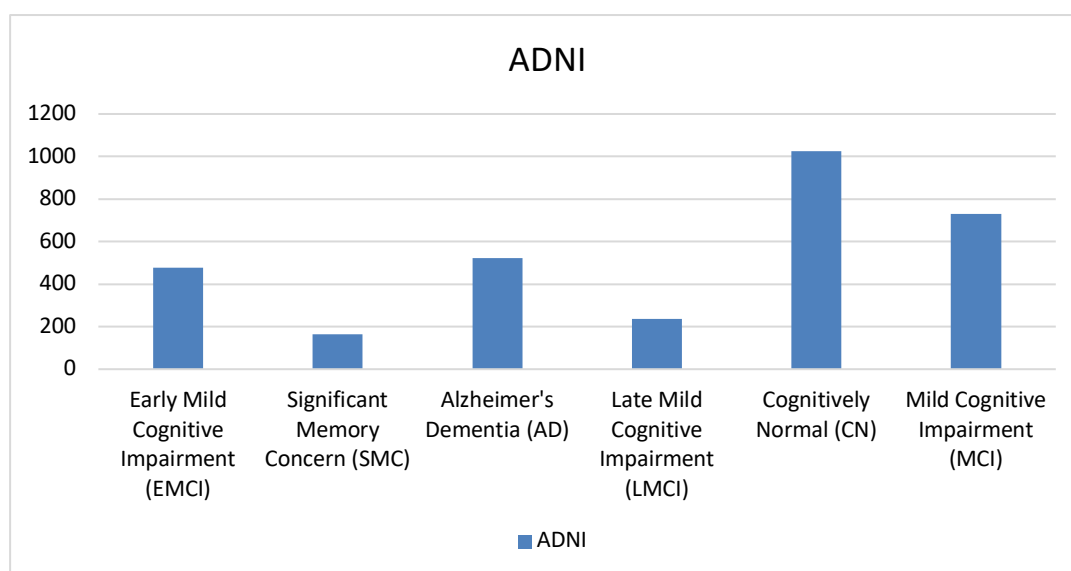


Figura 9. Distribuição dos dados ADNI: Cognitively Normal (CN) 1024; Significant Memory Concern (SMC) 165; Mild Cognitive Impairment (MCI) 730; Early Mild Cognitive Impairment (EMCI) 477; Late Mild Cognitive Impairment (LMCI) 235; Alzheimer's Dementia (DA) 523.

3.1.1. Critérios de elegibilidade

A base de dados utilizada conta com um total de mais de três mil sujeitos, entretanto a presente investigação teve como foco apenas as imagens e dados de pessoas com DA, e dados das imagens CN para análise comparativa. Entre os sujeitos disponibilizados pela ADNI temos um total de 523 com DA e 1024 do grupo controle saudáveis - CN.

O primeiro passo após a pesquisa bibliográfica foi a seleção e recolha de imagens da base de dados com foco em neuroimagens que se enquadravam nos critérios da pesquisa. Para

delimitar a amostra de estudo, a seleção das imagens respeitou as seguintes condições: imagens de RM de crânio de humanos com DA e CN; aquisições ponderadas em T1 volumétrico com sequências MPRAGE; aquisições com intensidade do campo magnético de 3T; cada um dos indivíduos participantes deve ter pelo menos um estudo com imagens adquiridas com alguma técnica de aceleração e um estudo sem aceleração numa mesma sessão, e ainda com fator de aceleração dois em todos os estudos acelerados.

Também, as imagens não aceleradas do estudo sempre foram adquiridas antes das aceleradas, durante a mesma sessão do exame. Portanto, imagens que não se enquadrassem nestes parâmetros não foram selecionadas, ou ainda foram eliminadas do estudo.

3.2. Tratamento e análise de dados

Foram verificados, dentro da base de dados ADNI, os estudos que se encaixavam dentro dos critérios pré-definidos. Primeiramente, verificou-se a quantidade de exames de RM de sujeitos com DA disponíveis na ADNI que se encaixem nos critérios. Foram utilizados o total de 156 estudos, sendo um MPRAGE sem aceleração e outro acelerado para cada doente. Estes estudos foram adquiridos com equipamentos da Philips Medical Systems ou Siemens. Sendo assim, advindo da base de dados ADNI somaram-se 78 sujeitos diferentes com DA inicialmente selecionados para a presente investigação.

Depois, foram selecionados também os exames de RM de sujeitos CN disponíveis que se enquadravam nos critérios de elegibilidade. Foram selecionados 366 estudos, dois para cada sujeito (um acelerado e outro não acelerado). Também dos mesmos fabricantes de equipamentos Philips e Siemens, apenas por questões de disponibilidade na plataforma ADNI, o fabricante não foi considerado um critério de elegibilidade. Inicialmente um total de 183 sujeitos CN foram selecionados, mas ainda passariam por um processo de seleção para serem utilizados o mesmo número de CN e DA na investigação.

3.2.1. Avaliação dos parâmetros da imagem

Foi realizado o *download* e instalação do *HOROS Project*, que é um visualizador de imagens médicas de código aberto compatível com Mac OS X. Os arquivos de imagem selecionados e em formato DICOM exportados do ADNI foram então importados para o HOROS (Figura 10).

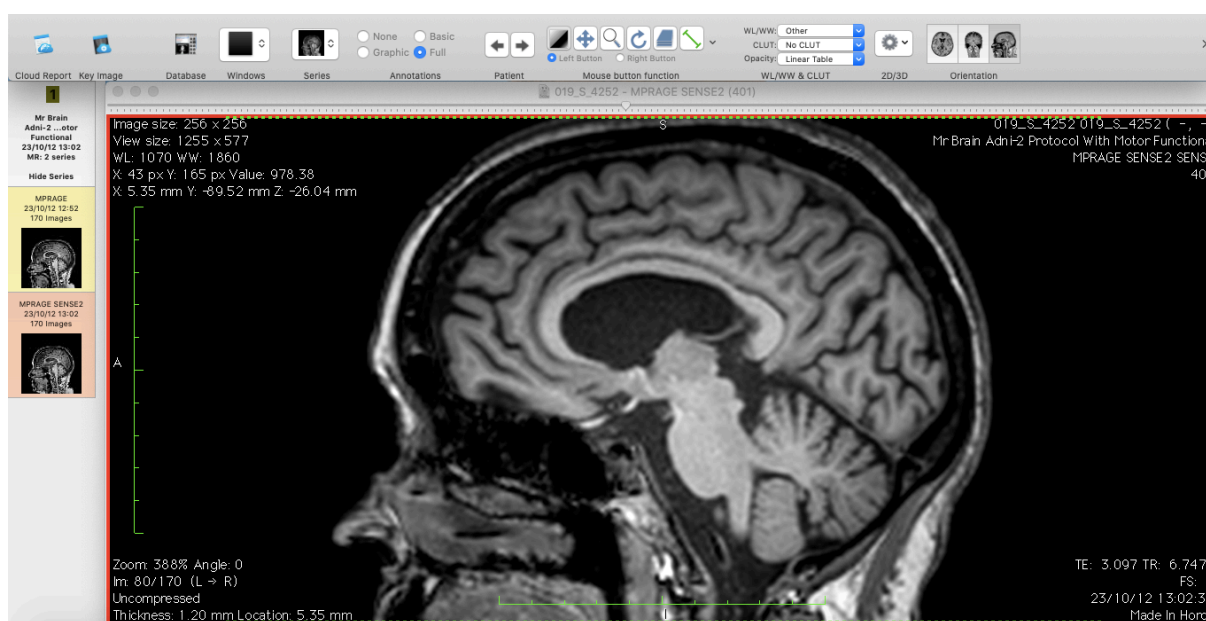


Figura 10. Visualizador do HOROS.

A seguir, a análise de cada um dos exames foi realizada individualmente no qual se avaliou a presença de artefactos de movimento, suscetibilidade magnética ou outros artefactos que prejudicam a qualidade das imagens. Com isso, verificou-se se estavam em condições de serem utilizadas no estudo ou não; o requisito eliminatório foi utilizado nos casos de presença de artefactos. Foi uma fase de controlo de qualidade interno prévio realizado pela investigadora, onde foi possível identificar a ocorrência de problemas de forma a ganhar maior sensibilidade sobre o estudo.

No decorrer deste primeiro controlo de qualidade foram identificados oito sequencias AD que não se encaixavam nos critérios de inclusão, sendo eles dois de cada indivíduo. Quatro dos sequencias estavam com artefactos de movimento. Outros quatro sequencias não tinham a sua versão com aceleração, apenas tinham a sua repetição, ou seja, eram duas sequencias sem aceleração do mesmo individuo sem valia alguma para a nossa investigação. Portanto, as quatro sequencias com artefactos e os quatro sequencias sem aceleração foram eliminados dos dados utilizados nas próximas etapas da investigação. Somam-se um total de oito sequencias eliminadas, restando 148 exames de 74 indivíduos para serem processados e válidos para a investigação.

Utilizando as ferramentas presentes no HOROS, foram visualizados e medidos os sinais RM de todos os exames importados das pessoas doentes (148 exames). Onde fez-se a aplicação de regiões-de-interesse (ROIs) para a quantificação, das métricas de controle de qualidade (relação sinal-ruído e relação contraste-ruído). Foram aplicados três ROIs simétricos com 1 cm² de área, em cada um dos estudos, conforme apresentado na Figura 11 a seguir.

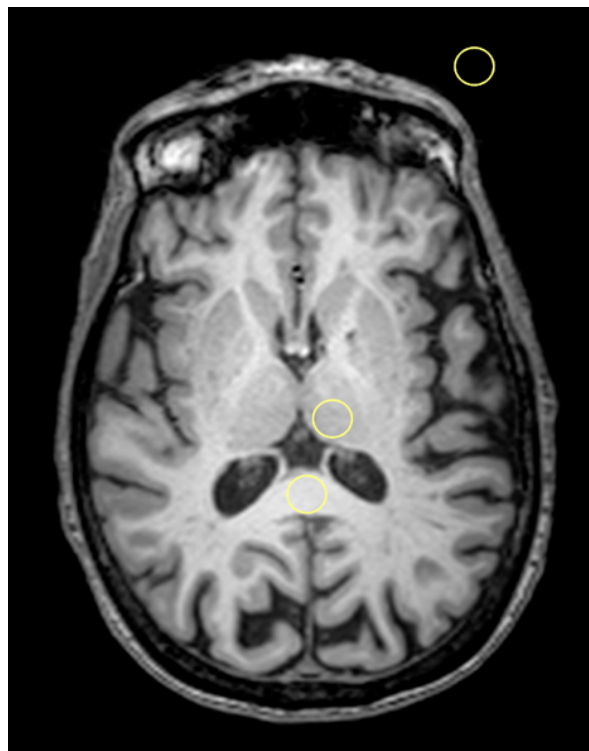


Figura 11. Três ROIs aplicados: ar, substância cinzenta e substância branca.

Medições da intensidade do sinal foram realizados através dos seguintes ROIs:

- 1- ROI Air: ROI aplicado na região livre de artefactos, fora das estruturas anatómicas para estimativa do ruído através do desvio-padrão da intensidade de sinal do ar.
- 2- ROI GM: ROI aplicado em região anatómica cerebral com prevalência de substância cinzenta (GM – *gray matter*), em sua grande maioria o ROI foi posicionado mais especificamente em cortes axiais sobre o Tálamo.
- 3- ROI WM: ROI aplicado em região anatómica cerebral com prevalência de substância branca (WM – *white matter*), em sua grande maioria a ROI foi posicionada mais especificamente em cortes axiais sobre substancia branca parietoccipital, como o joelho posterior do corpo caloso.

Primeiramente, para saber se seria possível realizar o cálculo do SNR utilizando a abordagem de duas regiões (GM e WM), foi necessário verificar se o ruído de fundo teria uma distribuição de Rayleigh. Se a razão calculada for significativamente diferente de 1,91 o ruído de fundo não é descrito como uma distribuição de Rayleigh (Henkelman et al., 1985). O cálculo foi realizado através do valor médio do sinal do ROI aplicado no ar dividido pelo seu desvio-padrão (Dietrich et al., 2007).

$$Rayleigh = Mean_{Air} / SD_{Air} \quad (\text{equação 1})$$

Baseado nos valores encontrados através dos ROIs aplicados em cada uma das estruturas para cada um dos estudos DA, acelerados e não acelerados, o SNR e CNR foram calculados utilizando diferentes abordagens.

Outros métodos para calcular as SNR utilizados foram os abaixo demonstrados:

$$SNR_1 = \frac{Mean_x}{SD_{Air}} \quad (\text{equação 2})$$

$$SNR_2 = \frac{Mean_x}{Mean_{Air}} \quad (\text{equação 3})$$

$$SNR_3 = \frac{Mean_x}{0,8 \times Mean_{Air}} \quad (\text{equação 4})$$

$$SNR_4 = \frac{Mean_x}{1,53 \times SD_{Air}} \quad (\text{equação 5})$$

A CNR foi calculada utilizando a diferença da média dos sinais dos ROIs aplicados na WM e GM a dividir pelo desvio-padrão do ar.

$$CNR = \frac{Mean_{WM} - Mean_{GM}}{SD_{Air}} \quad (\text{equação 6})$$

Todos os seus valores médios e desvios padrão foram apontados e tabelados para serem calculados de forma a avaliar a variação da SNR de todas as imagens. Entretanto, nenhum exame foi excluído baseado no SNR e CNR, uma vez que o ruído das sequências aceleradas não apresentou uma diferença estatisticamente significativa.

3.2.2. Processamento das imagens

O passo seguinte foi a obtenção de métricas morfológicas, o que envolveu a parcelização das regiões cerebrais para cada imagem, com vista a determinar volumes das estruturas corticais e subcorticais. Nesta etapa da investigação utilizou-se o programa FreeSurfer, que é um

programa de computador de código aberto para processamento e análise de imagens de RM do cérebro humano.

O FreeSurfer é comumente utilizado para análise e visualização de dados de neuroimagem estrutural e funcional de estudos transversais ou longitudinais. Ainda, o software fornece processamento completo para dados estruturais de ressonância magnética, incluindo: decapagem de crânio, correção de campo de polarização B1 e segmentação de substância cinzenta e branca; reconstrução de modelos da superfície cortical (superfície limítrofe cinza-branca e superfície pial); anotação de regiões na superfície cortical, bem como estruturas cerebrais subcorticais.

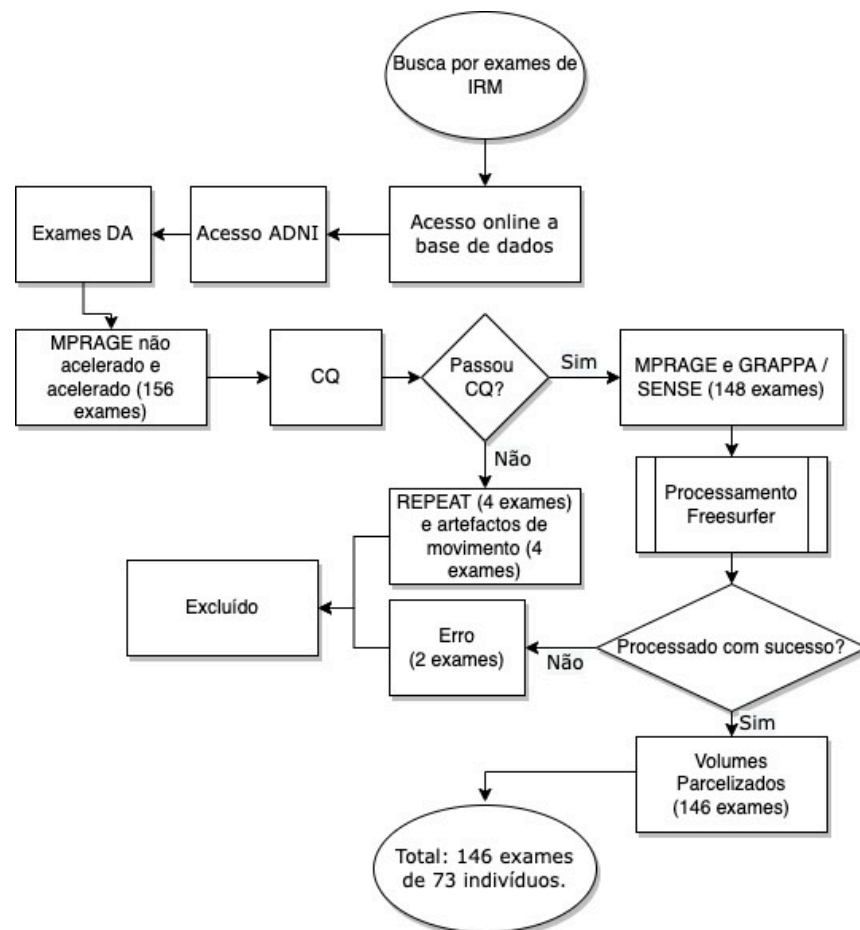


Figura 12. Fluxograma dos dados DA utilizados para investigação.

Durante processamento da imagem utilizando o Freesurfer ocorreu um erro desconhecido não permitindo o processamento de um dos indivíduos DA do estudo. Devido a impossibilidade de obter os volumes deste doente, o mesmo foi eliminado automaticamente da investigação, restando um total de 73 indivíduos DA com dois estudos cada. Por fim, após eliminação baseada nos critérios de elegibilidade para a investigação foram utilizadas apenas 73 pessoas, com duas sequencias cada (total de 146 sequencias DA) conforme demonstrado no Fluxograma na Figura 12.

Já os 366 exames de 183 sujeitos CN, passaram por uma seleção prévia para que pudessem ser comparados estatisticamente com de DA após processamento. Além dos critérios de elegibilidade já descritos, antes de obter as métricas morfológicas, as imagens passam por uma segunda análise criteriosa, para que esta comparação pudesse ser fidedigna foram estipulados também critérios para seleção de 73 sujeitos CN, para se igualar ao número de sujeitos com DA. Abaixo temos o esquema de seleção dos dados CN (Figura 13) em compatibilidade com os dados já seleccionados anteriormente dos DA de modo que os grupos DA e CN não fosse significativamente diferentes relativamente a idade e sexo. A Tabela 3 a seguir demonstra a seleção final dos dados que foram utilizados para a presente investigação.

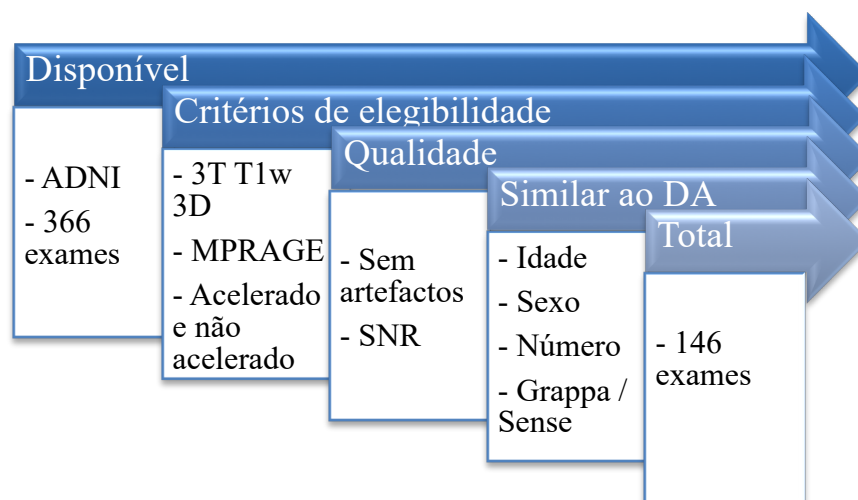


Figura 13. Esquema dados CN seleccionados.

Tabela 3. Distribuição dos dados utilizados na investigação.

Dados	DA	CN
Exames Disponíveis	156	366
Exames Utilizados	146	146
Sujeitos	73	73
Volumes Segmentados	108	108
Volumes Gerais e Subcorticais	40	40
Volumes Corticais Esq.	34	34
Volumes Corticais Dir.	34	34
<i>Grappa</i>	53	53
<i>Sense</i>	20	20
Masculino	39	39
Feminino	34	34
Idades	61-89	60-90
Média das Idades	76,9	76,3
SD das idades	6,9	6,8

Após o processamento das imagens utilizando o FreeSurfer as regiões cerebrais foram parcelizadas de forma automática e foram utilizados os volumes corticais e subcorticais. A Figura 14 demonstra o Freeview que é o visualizador de imagem do FreeSurfer, onde é possível visualizar um exemplo de uma sequência com os volumes parcelizados.

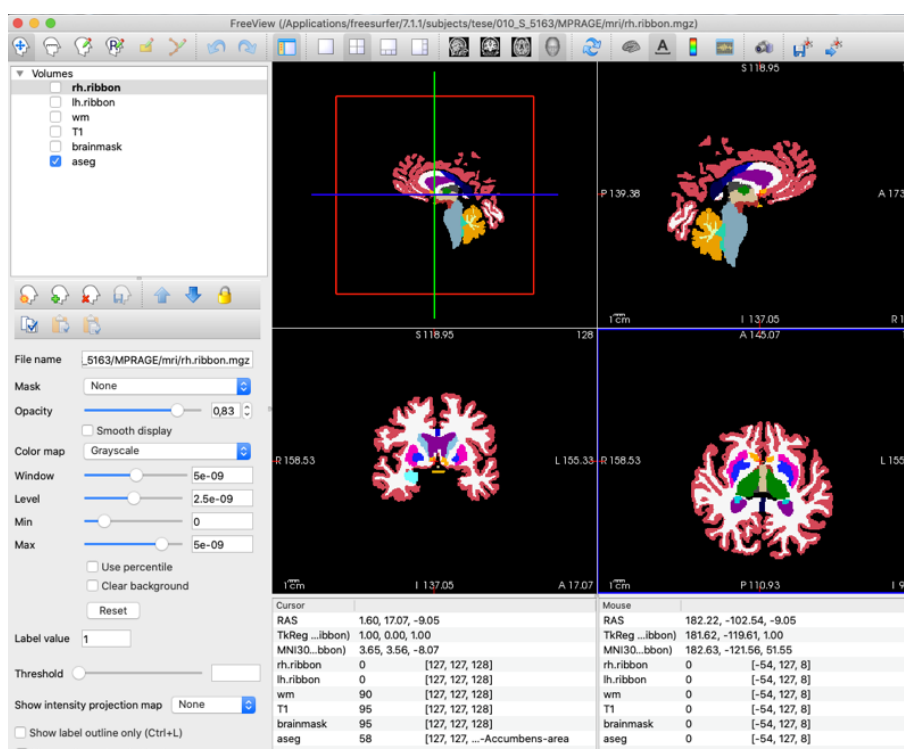


Figura 14. Visualização dos volumes no Freeview.

A figura 15 demonstra a imagem original MPRAGE volumétrica ponderada em T1, à esquerda, utilizada para o processamento no Freesurfer e a imagem da segmentação dos volumes, à direita, como resultado deste processamento. Todos os volumes estão parcelizados e representados com cores diferentes para diferentes estruturas cerebrais. As métricas obtidas foram utilizadas para responder às questões colocadas no início da investigação. Os valores numéricos dos volumes foram armazenados e organizados inicialmente em ficheiro Microsoft Excel para Mac versão 16.17.

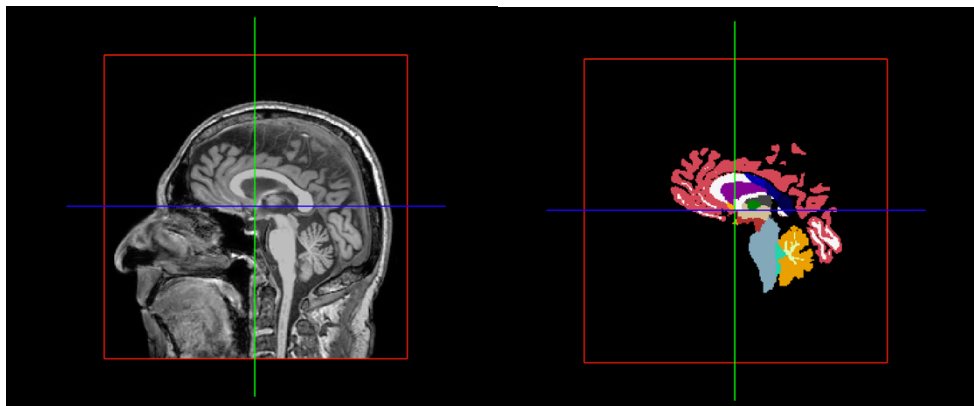


Figura 15. Demonstração da imagem T1 e de seus volumes no Freeview.

3.2.3. Processamento estatístico

A etapa do processamento estatístico contou com o recurso principalmente do “SPSS Statistics que é um conjunto de software estatístico desenvolvido pela IBM para gerenciamento de dados, análise avançada, análise multivariada, inteligência de negócios e investigação criminal.” A versão utilizada foi a Software IBM SPSS Statistics 26. A primeira análise estatística foi realizada logo na fase de seleção da amostra dos dados uma vez que tínhamos a disposição um número maior de dados de CN do que DA. Então foi feita a amostragem com idade e sexo iguais, para que obtivéssemos o mesmo número de indivíduos tanto no grupo dos doentes quanto no dos saudáveis e com um número em cada genero e com idades proporcionais. Para avaliar o sexo entre os dois grupos utilizamos o teste Qui-quadrado (χ^2) com nível de

significância ($p=0,05$); para as idades foi avaliada pelo teste Mann-Whitney U Test com nível de significância de $p=0,05$.

Após o processamento das imagens e segmentação em volumes, os valores dos volumes foram analisados estatisticamente também utilizando o SPSS. Foi realizada toda a estatística descritiva de todos os volumes acelerados e não acelerados dos DA e CN. Após isso, foi feito o teste de Wilcoxon que é um método não-paramétrico para comparação de duas amostras emparelhadas. Como pressupostos temos: dados emparelhados que provêm de uma mesma população; cada par é escolhido aleatoriamente e de forma independente; os dados são medidos numa escala ordinal, não podem ser nominais.

Utilizamos o teste Wilcoxon para comparar os volumes acelerados com os não acelerados tanto para o grupo DA quanto para o grupo CN. Tendo em conta as comparações múltiplas realizadas, devido ao número total de volumes comparados ser muito elevado, total de 108 volumes para cada grupo (DA e CN), a significância (valor de p) teve que ser corrigido e passou a ser $p=0,005$.

Ainda, também utilizamos o teste Wilcoxon para comparar as métricas derivadas da aplicação dos ROIs, para isso utilizamos um valor de significância $p=0,01$. Por se tratar de menor número de fatores comparados onde foram comparadas apenas 10 variáveis relacionadas com a qualidade da imagem.

3.2.4. Avaliação e construção de modelos

Posteriormente foram utilizadas outras ferramentas do SPSS para realizar as análises preditivas, para construir diferentes modelos de classificação com o objetivo de distinguir imagens aceleradas de não aceleradas. E ainda definir o quão diferentes são as imagens de pessoas saudáveis *versus* com doença de Alzheimer recorrendo a estes dois tipos de imagens. Para isso foram realizadas LDA e a LRA.

Na presente investigação foram realizadas duas análises: uma com os grupos: Não Acelerados e Acelerados; e outra com os grupos: Saudáveis e Doentes. Já como preditores, foram utilizados em ambos os casos os volumes subcorticais e corticais, permitindo determinar a probabilidade de pertencer a um dos grupos baseado nas variáveis preditoras (volumes). A associação ao grupo deve ser mutuamente exclusiva, logo cada volume não pode ser não acelerado e acelerado ao mesmo tempo. Ainda, este procedimento estatístico é muito sensível a outliers, portanto deve haver ausência de outliers.

O tamanho da amostra deve ser maior do que as variáveis preditivas, mas não possuímos uma amostra (73 estudos cada) com um tamanho tão grande em relação ao número de variáveis preditoras (108 volumes). Por isso que não utilizamos todos os volumes juntos, e sim separados em três categorias: Volumes Gerais e Subcorticais (40 volumes), Volumes Corticais do lado Esquerdo (34 volumes) e Volumes Corticais do lado Direito (34 volumes).

Com estes métodos fomos capazes de prever qual destes volumes foram adquiridos sem aceleração da imagem e quais foram adquiridos utilizando aceleração. Obtivemos a probabilidade de pertencerem ao grupo Não Acelerado ou ao grupo Acelerado. Sendo que as imagens aceleradas foram definidas como imagens previamente adquiridas com a utilização de aceleração de imagem com fator 2.

Ainda com os mesmos métodos e ferramentas, utilizamos para prever qual destes volumes foram adquiridos de indivíduos saudáveis ou doentes. Obtivemos a probabilidade de pertencerem ao grupo Saudáveis, CN ou ao grupo Doentes, DA. Sendo que as imagens do grupo de doentes foram previamente diagnosticadas e definidas como doentes de Alzheimer.

4. Resultados e discussão

Os valores dos volumes provenientes do processamento das imagens foram então exportados para o SPSS e analisados estatisticamente. A primeira abordagem foi da análise da estatística descritiva. Os seus valores médios, mediana, desvio-padrão, valor máximo e mínimo, foram utilizados para análise e conclusões dos resultados. Quanto ao teste da normalidade obteve-se o resultado de que ambas as distribuições dos volumes das imagens aceleradas e não aceleradas possuem um comportamento não normal. Ainda, após avaliação da correlação entre as distribuições, obteve-se um valor que demonstra uma correlação significativa e forte entre as métricas dos volumes acelerados e não acelerados.

Tabela 4. Comparação dos volumes gerais e subcorticais de doentes.

Volumes Gerais e Subcorticais (DA)*						
ID	Nome	p=0,005	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
2	Left Cerebral White Matter	(p=0,000)	1356,9	1290,3	66,6	5,0
8	Left Cerebellum Cortex	(p=0,000)	321,8	325,5	-3,7	-1,1
24	CSF	(p=0,000)	9,4	9,3	0,2	1,6
31	Left Choroid Plexus	(p=0,002)	6,4	6,1	0,3	5,3
41	Right Cerebral White Matter	(p=0,000)	1353,0	1278,7	74,3	5,6
47	Right Cerebellum Cortex	(p=0,000)	329,2	333,6	-4,4	-1,3
48	Right Thalamus	(p=0,002)	40,0	40,5	-0,5	-1,2
85	Optic Chiasm	(p=0,000)	1,3	1,2	0,1	10,2
254	CC Mid Anterior	(p=0,001)	2,6	2,5	0,1	2,8
Mediana						2,8

*Volumes das estruturas normalizados de acordo com a estimativa do volume intracraniano total (eTIV). (DA – Doentes com Alzheimer; ID – Identificação; CSF - Líquido Cefalorraquidiano; CC – Corpo Caloso; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Foram realizadas comparações estatísticas das métricas morfológicas (volumes) obtidas a partir do processamento de imagens aceleradas e não aceleradas dos mesmos indivíduos adquiridas com a mesma sequência e intensidade de campo magnético. A primeira análise realizada foi o teste de Wilcoxon, com nível de significância $p=0,005$, para comparação entre

os volumes dos doentes com Alzheimer com e sem aceleração. Os valores demonstrados nas tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9 são apenas aqueles volumes em que houve uma diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,005$).

Tabela 5. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério esquerdo de doentes.

Volumes Corticais Hemisfério Esquerdo (DA)*						
ID	Nome	p=0,005	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
1001	Left Banks of Superior Temporal Sulcus	(p=0,000)	11,7	12,1	-0,4	-3,3
1003	Left Caudal Middle Frontal	(p=0,000)	33,4	33,5	-0,1	-0,4
1005	Left Cuneus	(p=0,000)	17,5	18,4	-0,9	-5,2
1007	Left Fusiform	(p=0,000)	51,4	52,4	-1,0	-2,0
1008	Left Inferior Parietal	(p=0,000)	59,6	62,2	-2,6	-4,3
1011	Left Lateral Occipital	(p=0,000)	66,1	69,3	-3,2	-4,7
1012	Left Lateral Orbitofrontal	(p=0,000)	42,2	43,5	-1,4	-3,2
1013	Left Lingual	(p=0,000)	37,5	39,8	-2,3	-5,8
1014	Left Medial Orbitofrontal	(p=0,004)	29,6	29,7	-0,1	-0,4
1015	Left Middle Temporal Gyrus	(p=0,000)	53,2	56,0	-2,9	-5,3
1017	Left Paracentral	(p=0,000)	20,2	20,6	-0,5	-2,3
1018	Left Pars Opercularis	(p=0,000)	25,2	25,6	-0,4	-1,6
1019	Left Pars Orbitalis	(p=0,000)	13,1	13,6	-0,5	-4,0
1020	Left Pars Triangularis	(p=0,000)	19,3	20,2	-0,9	-4,6
1022	Left Postcentral	(p=0,000)	55,5	57,8	-2,3	-4,1
1023	Left Posterior Cingulate	(p=0,000)	16,7	17,0	-0,3	-1,8
1024	Left Precentral	(p=0,000)	76,2	79,3	-3,1	-4,0
1025	Left Precuneus	(p=0,000)	49,5	52,5	-2,9	-5,7
1026	Left Rostral Anterior Cingulate	(p=0,001)	14,6	15,2	-0,6	-3,9
1027	Left Rostral Middle Frontal	(p=0,000)	81,2	84,6	-3,4	-4,1
1028	Left Superior Frontal	(p=0,000)	123,3	127,8	-4,5	-3,6
1029	Left Superior Parietal	(p=0,000)	71,5	75,6	-4,1	-5,6
1030	Left Superior Temporal Gyrus	(p=0,000)	64,8	67,4	-2,6	-4,0
1031	Left Supra Marginal	(p=0,000)	58,1	61,5	-3,3	-5,6
1034	Left Transverse Temporal	(p=0,000)	6,7	7,2	-0,5	-7,5
1035	Left Insula	(p=0,000)	41,8	42,5	-0,7	-1,7
Mediana						-4,0

*Volumes das estruturas normalizados de acordo com a estimativa do volume intracraniano total (eTIV). (DA – Doentes com Alzheimer; ID – Identificação; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

A análise das estruturas anatómicas representadas pelos volumes foi efetuada de forma parcializada para análise se eventualmente as diferenças teriam uma tradução fisiológica importante, dependendo do volume que apresentasse diferenças significativas. Entretanto, não encontramos diferenças nas amígdalas e hipocampo, estruturas tipicamente com alterações relevantes em doentes com Alzheimer.

Devido a maior profundidade em que se encontram as estruturas subcorticais do cérebro humano, era expectável encontrarmos maiores diferenças em volumes subcorticais quando comparados com os corticais, esperávamos que o sinal da imagem fosse mais sensível às estruturas corticais. Uma das hipóteses era que quando adquiríamos as imagens com aceleração poderia ter mais ruído nas estruturas subcorticais, pois encontram-se mais no interior do cérebro e longe das bobinas. Por este motivo a análise foi realizada de forma separada, para que assim pudéssemos perceber se havia alguma relação com a localização ou tamanho dos volumes estudados.

Através dos resultados obtidos nos testes de estatística descritiva, verificamos se as diferenças são no mesmo sentido em todas as estruturas cerebrais. Analisando assim os valores das medianas dos volumes que possuem diferenças significativas, onde foi possível perceber se são maiores ou menores quando acelerado ou não acelerados.

Para as imagens dos doentes com DA, observamos nos resultados que dos 40 volumes de estruturas subcorticais, apenas 9 delas (22,5%) demonstraram diferenças significativas (Tabela 4). Entretanto a variação das diferenças não seguiu um padrão em direção, pois alguns volumes aumentaram (3 volumes) e outros diminuíram (6 volumes) quando comparamos os não acelerados com os acelerados. Já os volumes corticais tanto do hemisfério esquerdo (Tabela 5) quanto do hemisfério direito (Tabela 6) obtivemos um aumento na maioria dos volumes com

aceleração, consistente com os resultados do córtex cerebeloso, que é considerado substância cinzenta.

Tabela 6. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério direito de doentes.

Volumes Corticais Hemisfério Direito (DA)*						
ID	Nome	p=0,005	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
2003	Right Caudal Middle Frontal	(p=0,000)	31,2	31,9	-0,8	-2,4
2005	Right Cuneus	(p=0,000)	19,8	20,4	-0,6	-2,8
2007	Right Fusiform	(p=0,001)	49,5	50,3	-0,8	-1,6
2008	Right Inferior Parietal	(p=0,000)	73,6	76,5	-3,0	-4,0
2011	Right Lateral Occipital	(p=0,000)	69,3	71,2	-1,8	-2,6
2012	Right Lateral Orbitofrontal	(p=0,000)	41,0	42,6	-1,6	-3,8
2013	Right Lingual	(p=0,000)	41,3	43,2	-1,9	-4,5
2015	Right Middle Temporal Gyrus	(p=0,000)	60,6	62,2	-1,6	-2,6
2016	Right Parahippocampal Gyrus	(p=0,001)	10,7	11,1	-0,4	-3,7
2017	Right Paracentral	(p=0,000)	22,9	23,3	-0,4	-1,7
2018	Right Pars Opercularis	(p=0,000)	21,2	22,1	-0,9	-4,0
2020	Right Pars Triangularis	(p=0,000)	23,7	24,2	-0,6	-2,4
2021	Right Pericalcarine	(p=0,000)	13,0	14,4	-1,3	-9,6
2022	Right Postcentral	(p=0,000)	51,1	53,5	-2,4	-4,6
2023	Right Posterior Cingulate	(p=0,000)	16,7	17,3	-0,6	-3,8
2024	Right Precentral	(p=0,000)	77,0	80,4	-3,4	-4,4
2025	Right Precuneus	(p=0,000)	52,2	54,6	-2,4	-4,5
2027	Right Rostral Middle Frontal	(p=0,000)	83,4	85,5	-2,0	-2,4
2028	Right Superior Frontal	(p=0,000)	116,6	120,0	-3,4	-2,8
2029	Right Superior Parietal	(p=0,000)	70,3	73,2	-2,9	-4,1
2030	Right Superior Temporal Gyrus	(p=0,000)	62,4	65,3	-2,9	-4,6
2031	Right Supramarginal	(p=0,000)	54,6	57,2	-2,7	-4,8
2034	Right Transverse Temporal	(p=0,000)	5,0	5,2	-0,2	-3,5
2035	Right Insula	(p=0,000)	39,5	39,6	-0,1	-0,2
Mediana						-3,7

*Volumes das estruturas normalizados de acordo com a estimativa do volume intracraniano total (eTIV). (DA – Doentes com Alzheimer; ID – Identificação; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Dos 34 volumes corticais do hemisfério esquerdo 26 volumes (76,5%) obtiverem diferenças significativas e dos volumes corticais do hemisfério direito 24 volumes (70,6%) também obtiverem diferenças significativas. Logo, dos 108 volumes dos doentes analisados, um total

de 59 volumes (54,6%) tiveram diferenças significativas quando comparamos aquisições não aceleradas com aceleradas. Entretanto, incluindo todos os volumes aqui tabelados para os DA: volumes gerais, corticais quanto nos volumes subcorticais a mediana da diferença relativa foi -3,6%. Mesmo havendo diferenças entre os acelerados e não acelerados essa diferença não passou de 10%.

Tabela 7. Comparação dos volumes gerais e subcorticais de sujeitos saudáveis.

Volumes Gerais e Subcorticais (CN)*						
ID	Nome	p=0,005	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
2	Left Cerebral White Matter	(p=0,000)	1376,2	1406,2	-30,0	-2,2
8	Left Cerebellum Cortex	(p=0,000)	334,4	327,9	6,6	2,0
11	Left Caudate	(p=0,004)	20,8	20,7	0,2	0,8
12	Left Putamen	(p=0,000)	28,5	27,9	0,6	2,1
15	4th Ventricle	(p=0,000)	12,1	12,0	0,1	0,7
16	Brain Stem	(p=0,000)	138,0	136,5	1,5	1,1
26	Left Accumbens Area	(p=0,004)	2,6	2,5	0,2	7,1
41	Right Cerebral White Matter	(p=0,000)	1357,2	1393,7	-36,5	-2,7
47	Right Cerebellum Cortex	(p=0,000)	345,6	338,9	6,8	2,0
51	Right Putamen	(p=0,000)	28,9	28,5	0,4	1,4
85	Optic Chiasm	(p=0,000)	1,1	1,3	-0,2	-12,4
Mediana						1,1

*Volumes das estruturas normalizados de acordo com a estimativa do volume intracraniano total (eTIV). (CN – Cognitivamente Normal; ID – Identificação; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Já para os dados obtidos dos saudáveis (CN), os volumes gerais e subcorticais (Tabela 7) obtivemos resultados similares ao de DA, onde houve uma variação de aumento ou diminuição. Das 40 estruturas subcorticais analisadas, 11 delas (27,5%) tiveram uma diferença significativa nos acelerados, onde 8 volumes diminuíram e 3 aumentaram. Entretanto, quando avaliamos os resultados dos volumes corticais tanto do hemisfério esquerdo (Tabela 8) quanto do direito (Tabela 9) o resultado foi o oposto do encontrado nos DA, há uma tendência geral de diminuição dos volumes acelerados. Dos volumes corticais esquerdos 29 (85,3%) tiveram

diminuição significativa e também dos corticais direitos 28 (82,4%) tiveram o mesmo comportamento.

Tabela 8. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério esquerdo de sujeitos saudáveis.

Volumes Corticais Hemisfério Esquerdo (CN)*						
ID	Nome	p=0,005	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
1001	Left Banks of Superior Temporal Sulcus	(p=0,001)	13,8	13,7	0,2	1,1
1002	Left Caudal Anterior Cingulate	(p=0,000)	9,7	9,2	0,5	5,1
1003	Left Caudal Middle Frontal	(p=0,000)	36,0	34,5	1,4	4,1
1005	Left Cuneus	(p=0,000)	18,2	17,4	0,8	4,7
1007	Left Fusiform	(p=0,002)	58,8	57,9	0,9	1,6
1008	Left Inferior Parietal	(p=0,000)	71,4	69,1	2,3	3,2
1009	Left Inferior Temporal Gyrus	(p=0,000)	66,2	64,8	1,5	2,3
1010	Left Isthmus	(p=0,000)	16,0	15,5	0,5	3,1
1011	Left Lateral Occipital	(p=0,000)	72,3	70,0	2,3	3,2
1012	Left Lateral Orbitofrontal	(p=0,000)	45,8	45,2	0,6	1,2
1013	Left Lingual	(p=0,000)	40,9	38,9	2,0	5,0
1015	Left Middle Temporal Gyrus	(p=0,000)	64,7	62,4	2,3	3,6
1016	Left Parahippocampal Gyrus	(p=0,003)	13,2	13,0	0,2	1,8
1017	Left Paracentral	(p=0,000)	21,4	20,9	0,5	2,2
1018	Left Pars Opercularis	(p=0,000)	27,4	26,4	1,0	3,6
1019	Left Pars Orbitalis	(p=0,005)	14,2	14,2	0,0	0,2
1020	Left Pars Triangularis	(p=0,000)	21,5	20,4	1,1	5,0
1021	Left Pericalcarine	(p=0,000)	13,0	12,0	1,1	8,5
1022	Left Postcentral	(p=0,000)	59,3	56,3	3,1	5,3
1023	Left Posterior Cingulate	(p=0,000)	18,4	17,8	0,6	3,2
1024	Left Precentral	(p=0,000)	83,6	79,5	4,2	5,1
1025	Left Precuneus	(p=0,000)	57,0	54,2	2,7	4,9
1027	Left Rostral Middle Frontal	(p=0,000)	88,3	85,5	2,8	3,2
1028	Left Superior Frontal	(p=0,000)	130,6	129,3	1,3	1,0
1029	Left Superior Parietal	(p=0,000)	78,6	76,1	2,5	3,2
1030	Left Superior Temporal Gyrus	(p=0,000)	76,1	72,6	3,4	4,6
1031	Left Supra Marginal	(p=0,000)	69,0	65,2	3,8	5,7
1034	Left Transverse Temporal	(p=0,000)	7,5	7,2	0,3	3,5
1035	Left Insula	(p=0,000)	44,2	43,2	1,0	2,4
Mediana						3,2

*Volumes das estruturas normalizados de acordo com a estimativa do volume intracraniano total (eTIV). (CN – Cognitivamente Normal; ID – Identificação; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Tabela 9. Comparação dos volumes de estruturas corticais do hemisfério direito de sujeitos saudáveis.

Volumes Corticais Hemisfério Direito (CN)*						
ID	Nome	p=0,005	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
2001	Right Banks of Superior Temporal Sulcus	(p=0,003)	12,9	12,9	0,0	0,2
2002	Right Caudal Anterior Cingulate	(p=0,000)	12,3	11,8	0,5	4,2
2003	Right Caudal Middle Frontal	(p=0,000)	34,0	33,0	1,0	3,1
2005	Right Cuneus	(p=0,000)	20,5	19,6	1,0	4,8
2007	Right Fusiform	(p=0,000)	58,6	57,7	0,9	1,6
2008	Right Inferior Parietal	(p=0,000)	84,9	82,1	2,9	3,4
2009	Right Inferior Temporal Gyrus	(p=0,001)	64,4	64,1	0,3	0,5
2010	Right Isthmus	(p=0,000)	15,0	14,4	0,6	4,1
2011	Right Lateral Occipital	(p=0,000)	76,3	73,9	2,4	3,1
2012	Right Lateral Orbitofrontal	(p=0,000)	44,9	43,6	1,3	2,9
2013	Right Lingual	(p=0,000)	44,0	42,6	1,4	3,1
2015	Right Middle Temporal Gyrus	(p=0,000)	71,6	69,5	2,1	3,0
2017	Right Paracentral	(p=0,000)	23,2	22,4	0,8	3,3
2018	Right Pars Opercularis	(p=0,000)	22,9	21,8	1,1	5,0
2019	Right Pars Orbitalis	(p=0,000)	17,9	16,8	1,1	6,4
2020	Right Pars Triangularis	(p=0,000)	25,9	24,8	1,1	4,4
2021	Right Pericalcarine	(p=0,000)	15,2	14,1	1,1	7,3
2022	Right Postcentral	(p=0,000)	57,1	53,9	3,2	5,8
2023	Right Posterior Cingulate	(p=0,000)	18,4	17,6	0,8	4,4
2024	Right Precentral	(p=0,000)	81,6	77,2	4,3	5,5
2025	Right Precuneus	(p=0,000)	59,8	57,3	2,5	4,3
2027	Right Rostral Middle Frontal	(p=0,000)	93,7	89,3	4,4	4,8
2028	Right Superior Frontal	(p=0,000)	126,8	122,8	4,0	3,2
2029	Right Superior Parietal	(p=0,000)	77,6	75,3	2,3	3,0
2030	Right Superior Temporal Gyrus	(p=0,000)	68,6	66,5	2,1	3,1
2031	Right Supramarginal	(p=0,000)	60,4	57,5	2,8	4,8
2033	Right Temporal Pole	(p=0,000)	16,9	16,4	0,5	3,0
2034	Right Transverse Temporal	(p=0,000)	5,3	5,1	0,2	3,8
Mediana						3,6

*Volumes das estruturas normalizados de acordo com a estimativa do volume intracraniano total (eTIV). (CN – Cognitivamente Normal; ID – Identificação; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Em suma, dos 108 volumes controle saudáveis analisados 68 volumes (62,9%) demonstraram diferenças significativas entre sequências aceleradas e não aceleradas. Para os CN a diferença encontrada foi maioritariamente no sentido de diminuição dos volumes quando

acelerados. A mediana da diferença relativa dos volumes CN foi de 3,2%, e o maior valor foi de 12%.

Quando analisamos os dois grupos, doentes e saudáveis, esperávamos maior número de volumes subcorticais com diferenças do que corticais, e ocorreu exatamente o oposto em ambos os grupos. E ainda, percebemos um comportamento diferenciado dos volumes com aceleração nos doentes e nos indivíduos saudáveis, onde no grupo dos DA houve aumento e nos CN houve diminuição dos volumes corticais após aceleração. Sendo assim a diferenças dos volumes entre CN e DA encontram-se diminuídas quando utilizamos a aceleração, o que pode causar maior dificuldade do ponto de vista de diferenciação ou classificação.

Os resultados demonstram que a aceleração vai resultar numa segmentação dos volumes distinta, o que nos faz refletir sobre o quão lícito é utilizar conjuntamente dados de imagens adquiridas com protocolos de aceleração e sem aceleração. Há evidente diferença nos volumes acelerados que pode interferir nos resultados de estudos misturados com não acelerados.

Tabela 10. Comparação das métricas de qualidade da imagem obtidas através dos ROIs aplicados nas imagens dos sujeitos com doença de Alzheimer aceleradas e não aceleradas.

DA

Nome	Fórmula	p=0,01	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
<i>SNR GM</i>	MeanGM/SDair	(p=0,000)	62,9	97,8	-34,9	-43,4
<i>SNR WM</i>	MeanWM/SDair	(p=0,000)	80,7	110,0	-29,3	-30,7
<i>S/N GM</i>	MeanGM/MeanAir	(p=0,000)	34,7	57,9	-23,2	-50,0
<i>S/N WM</i>	MeanGM/MeanAir	(p=0,002)	40,7	68,9	-28,2	-51,4
<i>SNRm GM</i>	MeanGM/(0,8*MeanAir)	(p=0,000)	43,4	72,4	-28,9	-50,0
<i>SNRm WM</i>	MeanWM/(0,8*MeanAir)	(p=0,000)	50,9	86,1	-35,2	-51,4
<i>SNRsd GM</i>	MeanGM/(1,53*SDair)	(p=0,000)	41,1	63,9	-22,8	-43,4
<i>SNRsd WM</i>	MeanWM/(1,53*SDair)	(p=0,000)	52,8	71,9	-19,1	-30,7
<i>CNR</i>	(MeanWM-MeanGM)/SDair	(p=0,001)	12,8	14,9	-2,1	-15,0
<i>Rayleigh</i>	MeanAir/SDair	(p=0,000)	1,7	1,6	0,1	6,0
				Mediana		-43,4

(DA - Doentes com Alzheimer; SNR – Razão Sinal-ruído; GM – Substância Cinzenta; WM – Substância Branca; S - Sinal; N - Ruído; m – média; sd – desvio padrão; CNR – Razão Contraste-ruído; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Sabendo disso, para explorar ainda mais as diferenças quantificamos o SNR e CNR de todos os sujeitos DA (Tabela 10) e uma amostra dos CN (Tabela 11) com suas respectivas imagens aceleradas e não aceleradas. A principal motivação para a medição do SNR e CNR é comparar o desempenho de diferentes técnicas de aquisição de imagem, como por exemplo o desempenho de técnicas com métodos de aceleração da imagem em comparação com uma aquisição sem aceleração. Todos os resultados obtidos através da aplicação dos três ROIs as imagens axiais de cada estudo demonstraram um SNR e CNR com variações significativas. Utilizamos maneiras diferentes de calcular a razão sinal-ruído e contraste-ruído.

Tabela 11. Comparação das métricas de qualidade da imagem obtidas através dos ROIs aplicados nas imagens dos sujeitos cognitivamente normais aceleradas e não aceleradas.

CN						
Nome	Fórmula	p=0,01	Mediana Nacc	Mediana Acc	Diferença (Nacc-Acc)	Diferença Relativa (%)
<i>SNR GM</i>	MeanGM/SDair	(p=0,000)	208,3	250,8	-34,9	-15,2
<i>SNR WM</i>	MeanWM/SDair	(p=0,000)	255,1	310,5	-29,3	-10,4
<i>S/N GM</i>	MeanGM/MeanAir	(p=0,000)	310,9	306,7	-23,2	-7,5
<i>S/N WM</i>	MeanGM/MeanAir	(p=0,002)	379,6	378,5	-28,2	-7,4
<i>SNRm GM</i>	MeanGM/(0,8*MeanAir)	(p=0,000)	388,6	383,4	-28,9	-7,5
<i>SNRm WM</i>	MeanWM/(0,8*MeanAir)	(p=0,000)	474,5	473,2	-35,2	-7,4
<i>SNRsd GM</i>	MeanGM/(1,53*SDair)	(p=0,000)	136,1	164,0	-22,8	-15,2
<i>SNRsd WM</i>	MeanWM/(1,53*SDair)	(p=0,000)	166,7	203,0	-19,1	-10,3
CNR	(MeanWM-MeanGM)/SDair	(p=0,001)	30,6	39,4	-2,1	-5,9
<i>Rayleigh</i>	MeanAir/SDair	(p=0,000)	0,7	0,8	0,1	13,3
					Mediana	-7,5

(CN – Cognitivamente Normais; SNR – Razão Sinal-ruído; GM – Substância Cinzenta; WM – Substância Branca; S - Sinal; N - Ruído; m – média; sd – desvio padrão; CNR – Razão Contraste-ruído; Nacc - Não Acelerados; Acc – Acelerados).

Os resultados demonstram que a SNR dos estudos utilizados sem aceleração quando comparados com aceleração possuem grandes discrepâncias e com diferenças estaticamente significativas. Quando comparamos estas métricas relacionadas com a qualidade da imagem

derivadas da aplicação dos ROIs nas imagens dos doentes, nove das dez variáveis estudadas demonstraram aumento quando aceleradas.

Segundo estudos anteriores como o de Falkovskiy et al. (2016) seria expectável que obtivéssemos uma diminuição do SNR devido ao método de aceleração na aquisição da imagem. Entretanto, observámos um comportamento diferenciado com o aumento do SNR e CNR em aquisições aceleradas. Após análise do comportamento do ruído bem como da variabilidade do sinal no ar observamos:

- Uma diminuição do sinal e do desvio padrão do ar após aceleração;
- Uma diminuição substancial do ruído no ar após aceleração;
- Um aumento dos sinais de GM e WM após aceleração.

Portanto o comportamento do SNR e CNR podem ser explicados pois os sinais de GM e WM aumentaram ligeiramente nas imagens aceleradas, mas o ruído diminuiu, aumentando ainda mais o SNR e CNR. Ainda, nas imagens aceleradas observa-se uma diminuição do sinal o ar, bem como o seu ruído e isso vai se traduzir em um aumento do SNR e CNR após aceleração, pois os cálculos foram realizados com o sinal a dividir pelo ruído, quanto menor o ruído maior será o SNR e CNR.

Após verificarmos que existem diferenças significativas na maioria dos volumes estudados e ainda que há diferença significativa nos parâmetros relacionados a qualidade da imagem como o SNR e o CNR, passámos a investigar a possibilidade de discriminação entre imagens aceleradas e não aceleradas usando modelos de classificação (Tabelas 12, 13, 14 e 15). E ainda, investigámos o desempenho na discriminação de indivíduos DA vs CN utilizando imagens aceleradas e não aceleradas (Tabelas 16, 17,18 e 19).

Utilizando SPSS realizámos a LDA e a LRA, onde as tabelas a seguir se demonstram os resultados obtidos. Estas análises foram elaboradas para comparar as métricas encontradas

para imagens aceleradas e não aceleradas dos DA e CN, e assim verificar a capacidade de diferenciação entre os dois grupos de estudo.

O primeiro modelo criado foi o dos doentes de DA (Tabelas 12 e 13), para o qual se obteve através da LDA e LRA, a exatidão para os volumes gerais e subcorticais e corticais subdivididos em não acelerados e acelerados. Os resultados da LDA e LRA demonstraram uma elevada capacidade de discriminação entre os volumes pertencentes aos grupos acelerados e não acelerados, sendo maior nos acelerados.

Tabela 12. Exatidão Nacc vs Acc com LDA para DA.

Análise de Discriminante Linear			
Volumes DA	N ACC	ACC	Total
Gerais e Subcorticais	79,5%	80,8%	80,1%
Corticais esquerdo	63,0%	65,8%	64,4%
Corticais direito	68,5%	68,5%	68,5%

Tabela 13. Exatidão Nacc vs Acc com LRA para DA.

Análise de Regressão Logística			
Volumes DA	N ACC	ACC	Total
Gerais e Subcorticais	80,8%	78,1%	79,5%
Corticais esquerdo	65,8%	67,1%	66,4%
Corticais direito	74,0%	68,5%	71,2%

Para os DA a exatidão total dos volumes corticais direito e esquerdo foram de 64,4% e 68,5% e 66,4% e 71,2%, respectivamente, o que foi mais baixa quando comparados aos volumes gerais e subcorticais, que foram de 80,1% e 79,5%. O que quer que dizer que obtivemos maior capacidade de discriminar entre não acelerados e acelerados os volumes gerais e subcorticais do que os volumes corticais. De forma geral, para os DA a percentagem em que o grupo foi classificado de forma correta foi boa nos três subgrupos dos volumes analisados, pois observámos uma exatidão total mínima de 64,4%.

O segundo modelo foi criado utilizando apenas com o grupo de indivíduos CN (Tabelas 14 e 15), que seguiu um padrão parecido aos DA. Os volumes gerais e subcorticais possuem maior exatidão do que os volumes corticais, mas com uma menor diferença entre os subgrupos dos volumes. Os CN também obtiveram nível de exatidão maior do que os DA para discriminação entre os grupos.

Tabela 14. Exatidão Nacc vs Acc com LDA para CN.

Análise de Discriminante Linear			
Volumes CN	N ACC	ACC	Total
Gerais e Subcorticais	71,2%	76,7%	74,0%
Corticais esquerdo	71,2%	72,6%	71,9%
Corticais direito	69,9%	72,6%	71,2%

Tabela 15. Exatidão Nacc vs Acc com LRA para CN.

Análise de Regressão Logística			
Volumes CN	N ACC	ACC	Total
Gerais e Subcorticais	74,0%	78,1%	76,0%
Corticais esquerdo	72,6%	72,6%	72,6%
Corticais direito	69,9%	71,2%	70,5%

O terceiro modelo de classificação foi utilizado para análise da capacidade de discriminação entre os doentes (DA) e os indivíduos saudáveis (CN) (Tabelas 16,17, 18 e 19). Os valores nas tabelas 16 e 17 representam o percentual de exatidão calculados através de LDA e LRA apenas para os volumes adquiridos sem o método de aceleração e as tabelas 18 e 19 incluem apenas os volumes adquiridos com o método de aceleração das imagens.

Quando utilizámos todos os 108 volumes ao mesmo tempo para a análise, os resultados obtidos foram desconsiderados uma vez que haviam mais variáveis do que amostra (73 exames). Logo, os resultados de LDA e LRA para todos não foram fidedignos e nem relevantes para a análise, apenas os dos subgrupos de volumes foram levados em consideração.

A LRA calcula a percentagem de classificação correta dos grupos, e através do output gerado do SPSS os resultados da classificação foram aqui transcritos. Este modelo em particular tem elevada sensibilidade e especificidade. Elevada sensibilidade significa que temos pouco falso negativos e elevada especificidade significa que temos poucos falsos positivos.

Ainda, os resultados da LDA, nos três modelos de classificação criados, demonstraram uma elevada capacidade de prever a discriminação entre os grupos. Logo, baseado nos volumes (variáveis preditoras), foi possível determinar a probabilidade de pertencer cada conjunto de volumes a cada um dos grupos, acelerados ou não, e doentes ou saudáveis.

Tabela 16. Exatidão não acelerados LDA - CN vs DA.

Análise de Discriminante Linear - Nacc			
Volumes CN vs DA	CN	DA	Total
Gerais e Subcorticais	94,5%	90,4%	92,5%
Corticais esquerdo	87,7%	90,4%	89,0%
Corticais direito	89,0%	87,7%	88,4%

Tabela 17. Exatidão não acelerados LRA - CN vs DA.

Análise de Regressão Logística - Nacc			
Volumes CN vs DA	CN	DA	Total
Gerais e Subcorticais	86,3%	83,6%	84,9%
Corticais esquerdo	91,8%	89,0%	90,4%
Corticais direito	90,4%	91,8%	91,1%

Tabela 18. Exatidão acelerados LDA - CN vs DA.

Análise de Discriminante Linear - Acc			
Volumes CN vs DA	CN	DA	Total
Gerais e Subcorticais	90,4%	89,0%	89,7%
Corticais esquerdo	90,4%	86,3%	88,4%
Corticais direito	87,7%	79,5%	83,6%

Tabela 19. Exatidão acelerados LRA - CN vs DA.

Análise de Regressão Logística - Acc			
Volumes CN vs DA	CN	DA	Total
Gerais e Subcorticais	87,7%	87,7%	87,7%
Corticais esquerdo	94,5%	89,0%	91,8%
Corticais direito	87,7%	83,6%	85,6%

Através dos resultados encontrados na exatidão total utilizando os dois classificadores, LDA e LRA, foi possível identificar diferença nos resultados de acordo com os algoritmos utilizados. O LRA obteve uma exatidão maior para aceleradas, mas não em todos os casos. E o LDA diminuiu nos acelerados, sendo, por conseguinte, mais difícil de discriminar os grupos após a aceleração o que pode ser explicado pela tendência de diminuição dos volumes dos CN após aceleração gerando assim uma menor capacidade de discriminação.

Aquilo que nos observamos quando corremos os algoritmos, foi que conseguimos discriminar aquisições não aceleradas de aquisição aceleradas, ou seja que existem diferenças que são observáveis entre as imagens aceleradas e não aceleradas. A capacidade diagnóstica depende não só da existência de aceleração, mas também do algoritmo classificador e que o mais seguro será utilizar imagens não aceleradas.

5. Conclusão

5.1. Considerações gerais

Os recentes avanços na metodologia de aquisição e hardware de imagiologia por RM prometem uma maior alavancagem do sinal de RM e artefatos mais benignos, em particular ao empregar fatores de aceleração na rotina clínica e na investigação. A aquisição estável da RM é essencial para a medição confiável da atrofia cerebral em estudos longitudinais. Em alguns estudos, uma decisão de mudar para uma aquisição acelerada pode ter sido tomada deliberadamente.

O grande atrativo atualmente da utilização de aquisições de RM com métodos de aceleração da imagem é que estes métodos trazem vantagens do ponto de vista financeiro para o estabelecimento, como por exemplo, quanto mais rápido é o tempo total do exame, um maior número de doentes pode ser atendido por dia, conseqüentemente maior rentabilidade para o estabelecimento. Entretanto, a sua vantagem não se limita apenas aos gestores. Outra grande vantagem está no conforto do doente durante a realização do exame; quanto mais rápido o exame, menos tempo o doente necessita de estar dentro do equipamento de RM, imóvel e a ouvir barulho intenso das bobinas. Como resultado, ainda temos uma grande vantagem para ambas as partes: aquisições rápidas tendem a diminuir o aparecimento de artefactos de movimento, pois em exames mais curtos tende a ser menos provável que o doente se mova durante a aquisição.

Por estas razões é que as sequências aceleradas vêm ganhando cada vez mais espaço no mercado e a cada dia novas técnicas e tecnologias surgem para acelerar ainda mais os estudos de RM. Existe competição entre os fabricantes, em busca dos melhores algoritmos de reconstrução da imagem, melhores formas de desdobramento da imagem e melhores métodos de aceleração; sendo que isso tudo deve ser equilibrado com os parâmetros de qualidade da

imagem. O balanço ideal deve ser realizado de forma que os métodos de aceleração da imagem não comprometam a qualidade da imagem e muito menos com a sua capacidade diagnóstica.

Com a análise dos estudos no estado da arte, pudémos observar que foram realizadas diferentes abordagens a respeito do tema em questão. O efeito das imagens aceleradas sobre as métricas da imagem e diagnóstico foi feito com formas de análise dos dados distintas, utilizando também diferentes técnicas de medidas para comparação.

A presente investigação proporcionou um panorama geral da fronteira do conhecimento a respeito do efeito das imagens de RM adquiridas com aceleração nas características e propriedades das imagens bem como o seu efeito no diagnóstico. Deve-se considerar cuidadosamente o caso de uso exato dos protocolos acelerados. Nalgumas situações, os benefícios do uso de tais protocolos acelerados podem potencialmente superar as desvantagens. Como vantagem, tem-se que a gestão do movimento do doente melhora com o uso de protocolos acelerados sem dúvidas.

Com a metodologia apresentada, encontrámos diferenças que foram estatisticamente significativas entre a utilização de imagens aceleradas e de imagens não aceleradas em RM. Existem alterações das imagens não aceleradas para não aceleradas do ponto de vista de qualidade da imagem. Ao contrário do expectável, ficou evidente que as aquisições aceleradas possuem menor ruído e maior razão sinal-ruído do que as não aceleradas. Isso devido à diminuição do ruído nas imagens aceleradas que tem impacto direto no aumento da SNR.

Aquilo que se observa é que do ponto de vista dos volumes é que nos indivíduos CN as aquisições aceleradas têm volume maior em relação as não aceleradas. Contudo, nos doentes observa-se o contrário os volumes não acelerados são maiores. Conclui-se que há uma diferença estatisticamente significativa ente os valores dos volumes cerebrais entre os estudos realizados com e sem aceleração.

Embora as diferenças entre os volumes após a aceleração sejam pequenas, em torno de 3%, o que se demonstra no nível de classificação é que tem impacto na discriminação. Uma vez que os volumes dos CN diminuem e os volumes dos DA aumentam, a capacidade discriminatória será menor na utilização das imagens aceleradas. Neste caso, as diferenças encontradas nos volumes afetaram a exatidão da discriminação.

Em conclusão, as imagens aceleradas resultam em alterações na parcialização das imagens, gerando diferenças nos volumes e diminuindo a capacidade discriminatória. Sugere-se, portanto, que em análises futuras não podemos misturar imagens com ou sem aceleração, sob o risco de se comprometerem os resultados.

5.2. Limitações

Durante a elaboração da presente investigação encontrámos algumas limitações devido a situação pandémica atravessada, o que me impediu de realizar o processamento dos dados de forma mais rápida e prática utilizando um hardware com maior capacidade de processamento de forma presencial na instituição de ensino por exemplo. Tive de trabalhar exclusivamente de casa com os meios que tive acesso no momento para processar as imagens. Uma vez que os exames de RM volumétricas possuem um tamanho muito elevado, eles levaram muito tempo na etapa de processamento e segmentação das imagens utilizando o Freesurfer. Esta etapa de processamento das imagens levou uma média de sete horas por estudo. Tendo em vista que após o controlo de qualidade e aplicação dos critérios de elegibilidade foram processados um total de 292 exames, (metade indivíduos CN e a outra metade doentes com DA) o que levou cerca de 2044 horas de processamento, o que somam um pouco mais que 85 dias.

Resolvendo a limitação de processamento dos exames com um computador com maior capacidade o ideal ainda seria utilizar um maior número de exames para que a investigação tivesse maior significância e robustez. Entretanto, dentro da base de dados da ADNI existiam,

até o momento da coleta de dados para presente investigação, 523 exames de doentes, mas apenas 156 eram os exames em que a metade foi adquirida utilizando o método de aceleração da imagem e a outra metade foi realizada sem aceleração. Ou seja, tínhamos a disposição apenas 78 indivíduos com imagens aceleradas e não aceleradas. Seria ideal que tivéssemos ainda mais exames para serem incluídos na investigação, mas infelizmente devido a insuficiência de meios e exames disponíveis *online* que coubessem nestes critérios. Portanto, para a concretização desta etapa da investigação ficou com uma amostra muito limitada.

Outra limitação encontrada está na falta de utilização de diferentes sequências de imagem e campo magnético. Existem também outras sequências e outras intensidades de campo magnético em ressonância que dão origem a imagens que não foram testadas, apenas utilizamos imagens ponderadas em T1 volumétricas MPRAGE e equipamentos com campo de 3T, o que condiciona a generalização dos meus resultados.

5.3. Perspectivas futuras

Atualmente, métodos de aprendizagem automática e de inteligência artificial estão a ser aplicados como apoio ao diagnóstico através das imagens médicas. Sendo assim, há um grande potencial na utilização destes algoritmos também em investigações semelhantes a esta. Porém, recomenda-se a comparação das imagens adquiridas utilizando métodos de aceleração em RM com a aplicação de outros algoritmos, incluindo e redes neuronais artificiais.

Ainda, as perspectivas futuras demonstram a crescente utilização e desenvolvimento de novos de métodos de aceleração como forma de tornar os exames de ressonância magnética mais rápidos. Logo, verificamos a necessidade de investigações adicionais que testem a utilização de outros métodos de aceleração de imagens em ressonância magnética diferentes do MPRAGE, já estudado na presente investigação.

Sugere-se ainda que em futuras investigações se possam comparar estudos de RM e utilizar a mesma metodologia para verificar o efeito da aceleração da imagem em outras patologias associadas ao volume cerebral, e desta forma contribuir para que mais investigações testem o efeito da aceleração de imagens em diferentes aspectos e aplicações. Há uma necessidade de investigações que comprovem que estas aquisições não prejudicam na análise de patologias. Logo, ainda existem abordagens que podem ser testadas de forma a analisar o seu impacto diagnóstico, pois estas podem ser possíveis limitações das técnicas de aceleração.

Além disso, análises semelhantes também podem ser repetidas, mas num estudo diferente e com uma amostra maior para investigar a generalidade dos resultados e conclusões. Desta forma, teremos mais evidências científicas para continuar a utilizar a aceleração de imagens na prática clínica com a certeza de não interferir no diagnóstico médico das patologias associadas.

Referências Bibliográficas

- Brant-Zawadzki, M., Gillan, G. D., & Nitz, W. R. (1992). MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence initial experience in the brain. *Radiology*, *182*(3), 769-775.
- Burgener, F. A., Meyers, S. P., Tan, R. K., Zaunbauer, W. (2002). *Differential Diagnosis in Magnetic Resonance Imaging*. Thieme.
- Ching, C. R., Hua, X., Hibar, D. P., Ward, C. P., Gunter, J. L., Bernstein, M. A., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Does MRI scan acceleration affect power to track brain change?. *Neurobiology of Aging*, *36*, S167-S177. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.039.
- Dietrich, O., Raya, J. G., Reeder, S. B., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2007). Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, *26*(2), 375-385.
- Dyniewicz, Ana Maria. *Metodologia da Pesquisa em iniciantes*. 2. ed. São Paulo: Difusão, 2009.
- Falkovskiy, P., Brenner, D., Feiweier, T., Kannengiesser, S., Maréchal, B., Kober, T., ... & Stoecker, T. (2016). Comparison of accelerated T1-weighted whole-brain structural-imaging protocols. *Neuroimage*, *124*, 157-167. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.026.
- Fox, N. C., & Freeborough, P. A. (1997). Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *7*(6), 1069–1075. doi:10.1002/jmri.1880070620.
- Henkelman, R. M. (1985). Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images. *Medical Physics*, *12*(2), 232-233. doi: 10.1118/1.595711.
- Higgins, C. B., Hricak, H., Helms, C. A., & Nicolet, V. (1998). [Magnetic resonance imaging of the body. *Canadian Association of Radiologists Journal*, *49*(3), 205.
- Jack Jr, C. R., Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., ... & Weiner, M. W. (2008). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, *27*(4), 685-691.
- Kaufman, L., Kramer, D. M., Crooks, L. E., & Ortendahl, D. A. (1989). Measuring signal-to-noise ratios in MR imaging. *Radiology*, *173*(1), 265-267.
- Larson, R., & Farber, B. (2010). *Estatística Aplicada*. 4ª edição. São Paulo.

- Leung, K. K., Malone, I. M., Ourselin, S., Gunter, J. L., Bernstein, M. A., Thompson, P. M., et al. (2015). Effects of changing from non-accelerated to accelerated MRI for follow-up in brain atrophy measurement. *NeuroImage*, 107, 46–53. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.049.
- Manning, E. N., Leung, K. K., Nicholas, J. M., Malone, I. B., Cardoso, M. J., Schott, J. M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). A Comparison of Accelerated and Non-accelerated MRI Scans for Brain Volume and Boundary Shift Integral Measures of Volume Change: Evidence from the ADNI Dataset. *Neuroinformatics*, 15(2), 215-226. doi:10.1007/s12021-017-9326-0.
- Mugler III, J. P., & Brookeman, J. R. (1990). Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, 15(1), 152-157.
- Mugler III, J. P., & Brookeman, J. R. (1991). Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1(5), 561-567.
- Netter, F. H. (2014). *Atlas of Human Anatomy: Including Student Consult Interactive Ancillaries and Guides (Netter Basic Science)* (6th ed.). Saunders.
- Osborn, A. G., Blaser, S. I., Salzman, K. L., Katzman, G. L., Provenzale, J., Castillo, M., Hedlund, G., Illner, A., Ric Harnsberger, H., Cooper, J. A., Blaise, V. J., Hamilton, B. E. (2004). *Diagnostic Imaging: Brain* (1st ed.). AMIRSYS.
- Osborn, A. G., Salzman, K. L., Jhaveri, M. D. (2015). *Diagnostic Imaging: Brain* (3rd ed.). Elsevier.
- Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., ... & Weiner, M. W. (2010). Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*, 74(3), 201-209. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25.
- Stark, D. D., Bradley, W. G. (1999). *Magnetic Resonance Imaging* (Vol. 1). Mosby.
- Steckner, M. C., Liu, B., & Ying, L. (2009). A new single acquisition, two-image difference method for determining MR image SNR. *Medical Physics*, 36(2), 662-671.
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., ... & Trojanowski, J. Q. (2013). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5), e111-e194. doi:10.1016/j.jalz.2013.05.1769.
- Westbrook, C., Roth, C. K., Talbot, J. (2013). *Ressonância Magnética: Aplicações Práticas* (4 ed). Grupo Gen-Guanabara Koogan.