



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências de Botucatu - IBB
Campus Botucatu

Marcelo Dante Tacconi Alvarez

**Obtenção de Imagens Quantitativas Através da Aplicação do
Problema Inverso Utilizando um Sistema Híbrido de
Magnetorresistores Anisotrópicos e BAC**

BOTUCATU – SP

2023



Marcelo Dante Tacconi Alvarez

**Obtenção de Imagens Quantitativas Através da Aplicação do
Problema Inverso Utilizando um Sistema Híbrido de
Magnetorresistores Anisotrópicos e BAC**

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências, Câmpus
de Botucatu, UNESP, para a
obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em
Ciência Biomoleculares e
Farmacológicas.

Orientador: Prof. Titular Dr.
José Ricardo de Arruda Miranda

Co-orientador: Dr. Guilherme
Augusto Soares

BOTUCATU – SP

2023

A473o	Alvarez, Marcelo Dante Tacconi Obtenção de imagens quantitativas através da aplicação do problema inverso utilizando um sistema híbrido de magnetorresistores anisotrópicos e BAC / Marcelo Dante Tacconi Alvarez. -- Botucatu, 2023 65 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda Coorientador: Guilherme Augusto Soares 1. Biosusceptometria de Corrente Alteranda. 2. Magnetorresistores Anisotrópicos. 3. Problema Inverso. 4. Imagens Quantitativas. 5. Nanopartículas Magnéticas. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARCELO DANTE TACCONI ALVAREZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOTECNOLOGIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de novembro do ano de 2023, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARCELO DANTE TACCONI ALVAREZ, intitulada **Obtenção de Imagens Quantitativas Através Da Aplicação Do Problema Inverso Utilizando um Sistema Híbrido de Magnetorresistores Anisotrópicos e BAC**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Prof. Dr. OSWALDO BAFFA FILHO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física (DF) / Universidade de São Paulo - USP, Prof. Dr. JOEL MESA HORMAZA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física e Biofísica / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE RICARDO DE ARRUDA MIRANDA
Data: 28/11/2023 16:04:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedico esse trabalho a três pessoas fundamentais em minha vida: minha mãe, Rita, meu pai, Marcelo e minha noiva, Vitória. Sem o apoio deles, nada disso seria possível. Em especial, dedico à memória de meu pai, cuja boas lembranças me mantiveram de pé para continuar.

Agradecimentos

É necessário agradecer primeiramente a Deus, à vida e a todas as oportunidades que tive. O simples fato de termos uma cama para descansar e não nos preocuparmos com a próxima refeição é motivo de gratidão.

Agradeço profundamente aos meus pais, Rita de Cássia Tacconi e Marcelo Romão Alvarez, que nunca mediram esforços para me apoiar em qualquer sonho ou necessidade. Sempre me aparando e se preocupando, sempre ajudando em qualquer necessidade e estando do meu lado em qualquer situação. Exemplos de pai e mãe. Dedico esse agradecimento em especial ao meu pai, que não se encontra mais em corpo entre nós, mas que sempre foi um exemplo de bom pai. Batalhador, honesto e amoroso. Suas lembranças o manterão sempre vivo em nossos corações.

Agradeço à minha companheira e noiva, Vitória Maria Borbolato Martins, que em 9 anos de caminhada me mostrou que não importa a distância que nos separa, sempre vai estar comigo a cada passo. Que compartilhou sua vida comigo e me mostrou que a vida pode ser mais bonita quando se tem alguém tão especial para compartilhar também.

Agradeço a toda a minha família: tias, tios e avós, que sempre me apoiaram nessa jornada, me ajudando com o que precisasse. Agradeço e dedico em especial à minha tia Ana Tacconi, que sempre trouxe alegria e leveza à vida e hoje não pode prestigiar esse momento em vida.

Agradeço aos meus amigos de Botucatu. Aos que me acompanham desde a graduação e fizeram parte dessa conquista: Guilherme (Boa Impressão), Laís e Ana. Vocês foram fundamentais em cada apoio e risada. Aos amigos que fiz na República Põe na Mão de Deus, que me acolheram como uma família e fizeram de todos os momentos motivos para rir e se divertir juntos. Agradeço em especial: Ivan, Mais, Rola, Boa, Tico e nossa eterna Dona Ivete. Ao meu grande irmão Henrique, por sempre me ouvir e aconselhar.

Agradeço ao meu orientador Dr. José Ricardo de Arruda Miranda, que me proporcionou a oportunidade desse mestrado. Agradeço todos os ensinamentos e preocupações, estando presente em cada etapa desse processo. Agradeço também aos Drs. Fabiano Carlos Paixão, Guilherme Augusto Soares e Gabriel Gustavo de Albuquerque

Biasotti, por toda paciência e conhecimentos transmitidos durante esse trajeto. Agradeço também ao Dr. André Gonçalves Próspero, pelos conhecimentos transmitidos durante todos esses anos de laboratório.

Agradeço a todos os integrantes dos laboratórios Biomag e Lafar, dos quais as conversas sérias ou descontraídas deixaram o ambiente de trabalho mais leve e prazeroso.

Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo nº 133898/2021-0) e toda coordenação/secretaria e corpo docente e discente do programa de Pós-Graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas.

Resumo

Os avanços crescentes em técnicas biomagnéticas de imagem tornam cada vez mais viável o estudo de diversos parâmetros fisiológicos e anatômicos de forma não invasiva. Essas técnicas utilizam campos eletromagnéticos gerados por tecidos biológicos ou através de traçadores magnéticos (TM), que podem ser micro ou nanoparticulados. Dentro dessa última categoria, a técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) se destaca por sua versatilidade, portabilidade e custo reduzido em comparação com técnicas de alto padrão. No seu desenvolvimento, a BAC foi principalmente empregada em medidas de parâmetros do trato gastrointestinal, como esvaziamento e atividade de contração gástrica. Ela também foi utilizada para mensuração de outros parâmetros fisiológicos, como perfil e tempo de circulação de nanopartículas magnéticas (NPMs) em animais com lesões renais, cerebrais e hepáticas induzidas, bem como em estudos de internalização celular e captação tecidual de NPM. Recentemente, estudos relacionados à solução e aplicação do problema inverso associado à técnica possibilitaram novas abordagens e investigações a partir da obtenção de imagens quantitativas de TMs. Isso torna necessário realizar atualizações quantitativas sobre estudos anteriores, explorando inclusive diferentes instrumentações e suas características no contexto da técnica BAC. Assim, o objetivo deste estudo foi resolver e aplicar o problema inverso associado ao sistema BAC-AMR Vetorial, que emprega sensores de magnetorresistência anisotrópicos (AMR - do inglês *Anisotropic Magnetoresistance*) para a detecção de campos magnéticos em três direções ortogonais. Devido às propriedades desse sistema, como o tamanho do sensor AMR e sua capacidade de detecção vetorial, foi possível obter imagens quantitativas de TM micro particulados (ferrita em pó) com melhor resolução espacial quando comparadas com o sistema BAC Convencional (sensor Mono canal). Além de proporcionar imagens quantitativas para fins de caracterização do método, esse sensor também demonstrou ser capaz de obter imagens quantitativas *in vivo* em modelo de ratos Wistar após ingestão de ração marcada. Dessa forma, este trabalho destaca a importância do desenvolvimento de novas instrumentações biomédicas versáteis e de baixo custo. Esses avanços abrem portas e têm um impacto significativo em estudos quantitativos tanto na pesquisa quanto na pré-clínica médica.

Palavras-Chave: Nanopartículas Magnéticas; Instrumentação Médica; Imagens Quantitativas; Biosusceptometria AC; Magnetorresistores Anisotrópicos; Problema Inverso.

Abstract

The increasing advancements in biomagnetic imaging techniques make it increasingly feasible to study various physiological and anatomical parameters non-invasively. These techniques utilize electromagnetic fields generated by biological tissues or through magnetic tracers (MT), which can be micro or nanoparticles. Within this latter category, the technique of Alternating Current Biosusceptometry (ACB) stands out for its versatility, portability, and reduced cost compared to high-standard techniques. In its development, ACB was mainly employed in measurements of parameters of the gastrointestinal tract, such as emptying and gastric contraction activity. It has also been used for measuring other physiological parameters, such as profile and circulation time of magnetic nanoparticles (MNPs) in animals with induced renal, cerebral, and hepatic lesions, as well as in studies of cellular internalization and tissue uptake of MNPs. Recently, studies related to the solution and application of the inverse problem associated with the technique have enabled new approaches and investigations through the acquisition of quantitative images of MTs. This makes it necessary to perform quantitative updates on previous studies, including exploring different instrumentations and their characteristics in the context of the ACB technique. Thus, the objective of this study was to solve and apply the inverse problem associated with the BAC-Vector AMR system, which employs anisotropic magnetoresistance (AMR) sensors for the detection of magnetic fields in three orthogonal directions. Due to the properties of this system, such as the size of the AMR sensor and its vector detection capability, it was possible to obtain quantitative images of micro-particulate MTs (powdered ferrite) with excellent spatial resolution when compared to the Conventional BAC system (Single-Channel sensor). In addition to providing quantitative images for method characterization purposes, this sensor also demonstrated the ability to obtain *in vivo* quantitative images of Wistar rats that ingested marked feed. Thus, this work highlights the importance of developing low-cost and versatile biomedical instrumentation. These advancements open doors and have a significant impact on quantitative studies in both research and medical pre-clinics.

Keywords: Magnetic Nanoparticles; Medical Instrumentation; Quantitative Imaging; AC Biosusceptometry; Anisotropic Magnetoresistors; Inverse Problem.

Sumário

Resumo	6
Abstract.....	7
Lista de Abreviações	10
Lista de Figuras	11
Lista de Tabelas	13
1 Introdução.....	14
1.1 Motivação	17
2 Objetivos	18
3 Metodologia	19
3.1 BAC Mono canal	19
3.2 BAC-AMR Vetorial.....	20
3.3 Caracterização.....	23
3.4 Modelagem Matemática do Problema Direto e Problema Inverso.....	23
3.4.1 Modelo Direto	24
3.4.2 Modelo Inverso.....	26
3.5 Construção de Fantomas	27
3.6 Aquisição de Imagens Qualitativas através do PI.....	29
3.6.1 Aquisição da Matriz de Sensibilidade Experimental.....	29
3.6.2 Caracterização do Método de Reconstrução de Imagens	29
3.6.3 Reconstruções de Distribuições Não Triviais.....	30
3.6.4 Experimentação animal	31
3.7 Simulações computacionais	31
4 Resultados e Discussão	32
4.1 Caracterização do Sensor BAC-AMR Vetorial	32
4.1.1 Sensibilidade do Sensor em Função da Massa	32
4.1.2 Sensibilidade Axial.....	34

4.1.3	Sensibilidade Tangencial.....	35
4.1.4	Resolução Espacial.....	37
4.2	Caracterização das Imagens Quantitativas	39
4.2.1	Sensibilidade das Imagens Quantitativas	39
4.2.2	Teste de Aproximação	42
4.2.3	Geometrias Cúbicas.....	44
4.3	Imagens não triviais	46
4.4	Prova de Conceito.....	52
4.5	Simulações Computacionais	56
5	Conclusões	61
6	Referências Bibliográficas	63

Lista de Abreviações

TM – Traçador Magnético

BAC – Biossusceptometria de Corrente Alternada

NPM – Nanopartícula Magnética

MR – Magnetorresistor

AMR – Magnetorresistor Anisotrópico (*Anisotropic Magnetoresistor*)

FOV – Campo de Visão (*Field of View*)

PI – Problema Inverso

NNLS – Mínimos Quadrados Não-Negativos (*Non-Negative Least Squares*)

CC – Coeficiente de Correlação de Pearson

X_{diff} – Diferença Percentual de Massa

FWHM – Meia Largura da Banda (*Full Width at Half Maximum*)

PSF – Função de Espalhamento Pontual (*Point Spread Function*)

R – Resolução Espacial

MRI – Imagem de Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*)

MEG – Magnetoencefalografia

SQUID – Supercondutores de Interferência Quântica (*Superconducting Quantum Interference Devices*)

MPI – Imagem de Partícula Magnética (*Magnetic Particle Imaging*)

MRX – Magnetorrelaxometria

MPS – Espectroscopia de Partícula Magnética (*Magnetic Particle Spectroscopy*)

TGI – Trato Gastrointestinal

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma de funcionamento e aquisição de dados do sistema BAC.	20
Figura 2 - Estrutura funcional (tira de Permalloy e 2 faixas condutoras) na ausência (A) e na presença (B) de um campo magnético externo H.	21
Figura 3 – Conjunto real BAC-AMR com o pré-amplificador (módulo maior) e conversor True-RMS-to-DC (módulo menor).	22
Figura 4 – Diagrama funcional e instrumentação do sistema BAC-AMR.	22
Figura 5 – Pontos $p_{1,i}$ e $p_{2,i}$ ligando, respectivamente, o início e o fim de um segmento retilíneo da bobina excitadora a um voxel.	25
Figura 6 – Todos os fantasmas utilizados em medidas, sendo: A) Fantoma cúbico (representando as demais fontes nessa geometria); B) Fantoma estomacal e C) Fantasmas finos em moldes de letras.	28
Figura 7 – Sensibilidade em função da massa de ferrita de manganês para os sistemas: BAC Convencional (quadrados pretos – escala da esquerda) e BAC-AMR Vetorial (círculos cinzas – escala da direita).	32
Figura 8 – Sensibilidade Axial para os sistemas: BAC Convencional (linha preta – escala da esquerda) e BAC-AMR Vetorial (linha vermelha – escala da direita).	35
Figura 9 – PSF obtida ao tangenciar a fonte sobre a face dos sistemas: (A) BAC-AMR Vetorial e (B) BAC Convencional.	36
Figura 10 – Representação da sensibilidade dos eixos do sensor BAC-AMR Vetorial nos quadrantes X e Y.	36
Figura 11 – PSFs obtidas para os sistemas BAC Convencional (linha preta – escala a esquerda) e BAC-AMR Vetorial (linha vermelha – escala a direita) utilizando: (A) o fantoma cúbico A1 e (B) uma fonte pontual de 20 mg de ferrita de manganês.	38
Figura 12 – Teste de sensibilidade em função da massa de TM realizado para os fantoma 1, 2, 3, 4 e 5. As quantificações são apresentadas individualmente para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).	39
Figura 13 – Teste de aproximação para os fantasmas A (esquerda) e B (direita). As aproximações são mostradas sequencialmente para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).	42

Figura 14 – Distribuição nominal e reconstrução quantitativa pelos sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional das letras formadas pelos fantoma cúbicos. As quantificações são apresentadas para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).	44
Figura 15 – Sinais brutos (sem processamento) e reconstruções quantitativas obtidos com o sistema BAC-AMR Vetorial.	46
Figura 16 – Sinais brutos (sem processamento) e reconstruções quantitativas obtidos com o sistema BAC Convencional.....	47
Figura 17 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto (sem processamento) do sensor BAC-AMR Vetorial e sua respectiva imagem quantitativa.	50
Figura 18 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto (sem processamento) do sensor BAC Convencional e sua respectiva imagem quantitativa.	50
Figura 19 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 1.	52
Figura 20 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 2.	53
Figura 21 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sistemas BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 3.	53
Figura 22 - Imagens quantitativas obtidas para o fantoma simulado para os sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha).	57
Figura 23 - Imagens quantitativas com FOV de 9x9cm do rato 3 para os sistemas BAC-AMR Vetorial (esquerda) e BAC Convencional (direita).	60

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Quantidade nominal de ferrita presente nos fantasmas cúbicos.	28
Tabela 2 – Quantidade nominal de ferrita presente nos fantasmas não homogêneos.....	28
Tabela 3 – Quantidade nominal de ferrita presente nos moldes para o teste de sensibilidade em função da massa.	33
Tabela 4 – Valores de FWHM e Resolução Espacial (R) obtidos com os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional para um fantoma cúbico e uma fonte pontual.	38
Tabela 5 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e <i>Xdiff</i> calculados para o teste de sensibilidade do método de quantificação.	40
Tabela 6 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e <i>Xdiff</i> calculados para o teste de aproximação do método de quantificação.	42
Tabela 7 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e <i>Xdiff</i> (%) calculados para o teste com geometrias cúbicas e a massa nominal total presente no FOV.....	44
Tabela 8 – Valores de <i>Xdiff</i> (%) para os fantasmas finos de letras obtido para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.	47
Tabela 9 – Valores de <i>Xdiff</i> (%) para o fantoma de estômago obtido para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.	50
Tabela 10 – Valores de quantificação e seus respectivos <i>Xdiff</i> (%) para as medidas in vivo obtidas para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.....	54

1 Introdução

Com os progressivos avanços tecnológicos, principalmente na área da medicina moderna, as preocupações com a saúde se elevaram a níveis cada vez mais minuciosos, promovendo a popularização de tratamentos menos invasivos e mais eficazes. Uma das formas de se alcançar isso é por meio de técnicas de imagem, que permitem desde diagnósticos mais precisos até a detecção precoce de doenças e o monitoramento de tratamentos de maneira mais assertiva e menos invasiva. Atualmente, existem diversas técnicas de imagem, cada uma com suas características e aplicações específicas. Algumas das técnicas mais comuns no meio clínico incluem a Tomografia Computadorizada, a Imagem de Ressonância Magnética, a Radiografia e a Ultrassonografia, todas utilizadas em diferentes contextos médicos e diagnósticos.

Buscando diminuir ainda mais os riscos à saúde, algumas dessas técnicas de imagem oferecem excelente performance sem o uso de radiação ionizante, sendo particularmente atraente para uso em crianças e gestantes, visando reduzir ou até zerar o dano causado às células em desenvolvimento [1]. Dentre as técnicas de melhor desempenho podemos citar as que utilizam campos magnéticos externos ou proveniente de tecidos biológico para a formação de imagens [2, 3]. Alguns exemplos de técnicas biomagnéticas bem estabelecidas na área médica são a Imagem Por Ressonância Magnética (MRI - do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) e a Magnetoencefalografia (MEG). A MRI utiliza fortes campos magnéticos e ondas de radiofrequência para alinhar e perturbar os spins nucleares de átomos de hidrogênio, medindo assim o contraste através de seus diferentes tempos de relaxação nos tecidos biológicos. Já nas imagens geradas pela MEG, o campo magnético proveniente da atividade elétrica neural do paciente é mensurado por sensores de alta sensibilidade posicionados em sua cabeça, como os Supercondutores de Interferência Quântica (SQUIDs – do inglês *Superconducting Quantum Interference Devices*) [4].

Além de técnicas magnéticas bem estabelecidas na área médica, existem outras abordagens semelhantes que tem mostrado potencial promissor para uso pré-clínico. São exemplos dessas técnicas a Imagem de Partícula Magnética (MPI – do inglês *Magnetic Particle Imaging*) e a Magnetorrelaxometria (MRX). Diferente das técnicas citadas anteriormente, a MRX e o MPI podem gerar imagens com base na propriedade responsiva

de traçadores magnéticos (TMs) à campos magnéticos aplicados [5-7]. Para a MRX, a geração e imagens consiste em duas fases: i) magnetização dos TMs com um campo magnético homogêneo e conhecido e ii) medição do decaimento dos momentos magnéticos dos TMs na ausência do campo magnetizante [8]. O MPI, por sua vez, envolve a geração de imagens por meio da criação de harmônicos. Esses harmônicos surgem quando as nanopartículas magnéticas superparamagnéticas (usadas como TMs) são submetidas a um campo magnético oscilante no tempo, de forma a explorar a relação não-linear desses materiais com o campo magnetizante [9]. Com isso é possível obter informações fisiológicas e anatômicas ligadas à absorção e biodistribuição desses traçadores *in vivo*. Além disso, os TMs são frequentemente associados a outras técnicas magnéticas, como a Espectroscopia de Partícula Magnética (MPS – do inglês *Magnetic Particle Spectroscopy*), capazes de obter informações sobre as propriedades físico-químicas desse material em diferentes meios biológicos, extraindo informações valiosas para estudos e aplicações *in vivo* [10]. Isso permite explorar as inúmeras características dos TMs e suas interações com muitos sistemas biológicos, uma vez que esse material possui tamanho variado (de micrometros a nanômetros) e diversas possibilidades de revestimento, incluindo fármacos e moléculas orgânicas e inorgânicas [11-13]. Apesar das técnicas de MRI e MEG não necessitarem de nenhum tipo de traçador magnético para a realização da imagem, outras técnicas como a MRX e o MPI, já citadas, são baseadas no uso de contraste nas aplicações laboratoriais e pré-clínicas [14, 15].

Apesar dos bons resultados quanto à sensibilidade e resolução espacial, as técnicas de alto desempenho e sensibilidade citados possuem algumas limitações, como o alto custo instrumental e operacional, além da necessidade de ambiente magneticamente blindado. Esses fatores tornam as técnicas menos acessíveis, reduzem suas portabilidades e limitam o campo de visão (FOV – do inglês *Field of View*). De maneira alternativa, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é proposta como uma técnica biomagnética simples, com baixo custo, alta portabilidade e que dispensa o uso de salas blindadas [16]. Esse sistema possui um amplo histórico de aplicações em estudos farmacológicos e fisiológicos, se consolidando principalmente na área da gastroenterologia, onde são empregadas micropartículas (ferrita de manganês) como traçador magnético [17-20]. Esse material é inerte e não é absorvido pelo organismo, possuindo tamanho variado de 50 a 175 μm [21]. Além disso, a BAC foi empregada com sucesso na detecção de nanopartículas magnéticas (NPMs) *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo* por

métodos de aquisição de sinais em tempo real. Mais especificamente, a técnica apresentou resultados satisfatórios para avaliar a perfusão renal, retenção hepática, circulação sanguínea, biodistribuição e internalização celular de NPMs [22-26].

Um estudo recente envolvendo colaboração estrangeira também demonstrou a capacidade do sistema BAC em reconstruir distribuições quantitativas 2D de NPMs. Esse trabalho possibilitou ainda desenvolver técnicas experimentais e computacionais que ampliam a resolução espacial do sensor para obtenção de imagens com melhor precisão e com a possibilidade de sua realização em um FOV ilimitado [27]. Essa melhora e capacidade de quantificação foi realizada através da aplicação da solução do problema inverso (PI) atrelado ao sistema. O PI é um tipo de problema matemático em que a solução desejada é uma função ou um conjunto de parâmetros que, dado um conjunto de observações, descrevem um sistema. O PI pode ser simples ou complexo, dependendo da função ou dos parâmetros que descrevem o sistema, além da quantidade e qualidade dos dados disponíveis [28].

Buscando novas abordagens para sensores magnéticos, em 2012 foi apresentado por Paixão et al. um sistema híbrido composto com Biosusceptometria AC e magnetorresistores anisotrópicos (AMR - do inglês *Anisotropic Magnetoresistor*) [29]. A princípio, esse novo sistema foi utilizado para medidas do trato gastrointestinal (TGI), como amplitude e frequência de contração e outros parâmetros relacionados a motilidade gástrica. Nessa aplicação, os sensores de magnetorresistência ou magnetorresistores (MR) ganham destaque na detecção de campos magnéticos devido à sua alta sensibilidade, baixo custo, tamanho reduzido e ampla versatilidade [30-34]. A detecção em si é baseada na variação de resistência, ΔR , causada por um campo magnético externo, em relação à resistência natural do material, R , quando não há campo externo aplicado ($H=0$), ou seja, $\Delta R/R$. Por esse motivo, esses sensores podem medir campos magnéticos DC e AC de forma direta.

Uma variação dos sensores MR são os sensores de magnetorresistência anisotrópicos. Esses dispositivos são compostos por um material chamado *Permalloy* (80% níquel e 20% ferro) depositado em um substrato de silício e apresenta menos de 4% de magnetorresistência [35]. Os sensores AMR são uma classe de sensores magnetorresistivos que dependem do eixo de magnetização preferencial do material (formado por um campo magnético aplicado durante a deposição do filme de *Permalloy*

no processo de fabricação do sensor) e da direção em que o campo externo é aplicado. Uma das vantagens na utilização desses sensores para detecção de campos magnéticos alternados é a sua independência com a frequência do campo utilizado, onde a resposta varia apenas com a intensidade desse campo.

Neste estudo, foram explorados e aplicados os principais atributos dos sensores AMR e da Biossusceptometria AC, combinados no sistema BAC-AMR Vetorial, visando obter imagens quantitativas de traçadores magnéticos com aprimorada resolução espacial. Fantomas de diversas geometrias foram escaneados utilizando o sensor BAC-AMR Vetorial, e suas respectivas imagens foram analisadas quanto à diferença percentual de massa e à correlação geométrica com os dados nominais. Diante dos estudos recentes sobre resolução e aplicação do problema inverso relacionado ao sistema BAC, torna-se imperativo desenvolver novas metodologias e abordagens para uma melhor compreensão e aproveitamento dessa capacidade de obtenção de imagens quantitativas.

1.1 Motivação

Desde suas primeiras aplicações a técnica BAC mostrou excelente performance para avaliar TMs em estudos do trato gastrointestinal. Inicialmente esses estudos eram realizados utilizando o sensor Mono canal (utilizado nesse trabalho). Com o avanço da técnica, novas metodologias e arranjos de sensores foram implementados, permitindo a exploração de novas abordagens para a obtenção de imagens. Como exemplo de sensores podemos citar o sensor Multicanal, que proporcionou a obtenção de imagens em tempo real de biodistribuições de NPMs e o arranjo octogonal de sensores, que permitiu a exploração inicial de imagens tomográficas com a técnica. Vale ressaltar que até então todos esses estudos eram realizados de forma semi-quantitativa. Recentemente, com a solução do problema inverso atrelado ao sistema BAC, todas essas abordagens de imagem puderam ser reavaliadas, ganhando novos propósitos de aplicação. Novos estudos envolvendo imagens quantitativas puderam ser desenvolvidos utilizando as peculiaridades de cada arranjo de sensores. Esses estudos visam aplicações de NPMs para a avaliação de parâmetros farmacológicos e fisiológicos *in vitro* e em pequenos animais. Além disso, outros trabalhos estão voltados para a exploração da susceptibilidade AC desses materiais pelo modelo de Debye e os processos de relaxação de Néel e Browniano para implementação de novos modelos matemáticos e computacionais para BAC [36, 37].

Visto que a BAC possui um amplo histórico de aplicações e pesquisas em andamento, o desenvolvimento e aprimoramento/otimização de novos métodos que possam aumentar a performance na quantificação e reconstrução de distribuições de TMs pode contribuir significativamente nos atuais estudos e possibilitar que novas aplicações sejam realizadas. Desde suas primeiras aplicações associadas a estudos do TGI, o sensor BAC-AMR Vetorial se mostrou capaz de avaliar atividades relacionadas à amplitude e frequência de contração gástrica. Tais medidas apresentam resultados equiparáveis e com boa correlação com a técnica de manometria, já estabelecida na clínica médica [38]. Assim, como proposta de nova metodologia, temos a reconstrução de distribuições espaciais de TMs através do desenvolvimento e aplicação da solução do problema inverso para o sistema BAC-AMR Vetorial.

Como o sistema BAC-AMR é capaz de detectar campos magnéticos de forma vetorial, é possível ampliar o número de informações na solução do PI visando aumentar sua estabilidade. Além disso, outras características, como seu tamanho reduzido e sua resposta independente da frequência de excitação, se tornam atraentes para a obtenção de imagens. Com isso, é possível atingir quantificações mais precisas e com melhor resolução espacial de parâmetros fisiológicos e farmacológicos *in vivo* em animais de pequeno e médio porte. Essa nova linha de pesquisa abre espaço para novas abordagens não destrutivas e que trazem consigo muitas informações, servindo de ponto de partida para outras técnicas e métodos de imagem semelhantes.

2 Objetivos

Considerando a importância do desenvolvimento de métodos mais precisos de quantificação e reconstrução de imagens, o objetivo desse trabalho foi desenvolver e implementar a resolução do problema inverso atrelada à técnica BAC-AMR Vetorial para reconstruir e quantificar distribuições de traçadores magnéticos (microparticulados) em fantasmas (*in vitro*) e animais (*in vivo*). Para atingir esse objetivo final, os objetivos específicos foram:

- Caracterização do sistema BAC-AMR Vetorial em termos de: sensibilidade em função da massa de TM, resposta individual dos eixos de detecção e resolução espacial;
- Desenvolvimento dos modelos matemáticos do problema direto e problema inverso;

- Construções de fantasmas contendo micropartículas magnéticas – ferrita de manganês (90 – 125 μm);
- Construções da matriz de sensibilidade (função de transferência) do sistema BAC-AMR Vetorial de forma experimental;
- Caracterização do método de resolução do problema inverso proposto em termos de: sensibilidade em função da massa de TM e resolução espacial;
- Experimentações para avaliar a performance do método em reconstruir e quantificar distribuições de TMs não triviais;
- Prova de conceito com experimentação *in vivo*;
- Construção do sistema BAC-AMR Vetorial em ambiente virtual para experimentações *in silico*.

Cada etapa de caracterização e aplicação do sistema BAC-AMR Vetorial foi realizada em paralelo com o sistema padrão BAC Convencional (sensor Mono canal), com o intuito de realizar uma análise comparativa entre as técnicas e destacar suas principais características que contribuem para a solução do problema investigado. Além disso, a técnica BAC Convencional já foi amplamente estudada, o que a torna seus resultados um referencial para a análise dos novos dados obtidos.

3 Metodologia

3.1 BAC Mono canal

Para entender o funcionamento do sistema BAC-AMR Vetorial é preciso compreender o sistema Convencional. Em prática, o sistema BAC atua na detecção de campos magnéticos através de dois pares de bobinas, como um transformador duplo de fluxo magnético. Cada um desses pares é composto por uma bobina utilizada para a excitação do material ferromagnético e outra bobina no mesmo plano e de menor diâmetro utilizada para a detecção de sinal gerado pelo material magnético. O par de bobinas excitadora/detectora próximo à amostra é utilizado para a detecção enquanto o par mais distante atua como referência. No sensor BAC, os pares são dispostos como um gradiômetro axial de primeira ordem para que exista uma subtração do sinal detectado

pelo sistema de referência do detectado pelo sistema de medida. Nessa configuração, todo o ruído do ambiente (considerando-o distante o suficiente para que seja de mesma amplitude em ambos os pares de bobinas) é subtraído. O sinal resultante é então mensurado, digitalizado e armazenado através de um amplificador sensível à fase (*Lock-in*), uma placa analógico/digital e um computador, conforme o fluxograma da Figura 1.

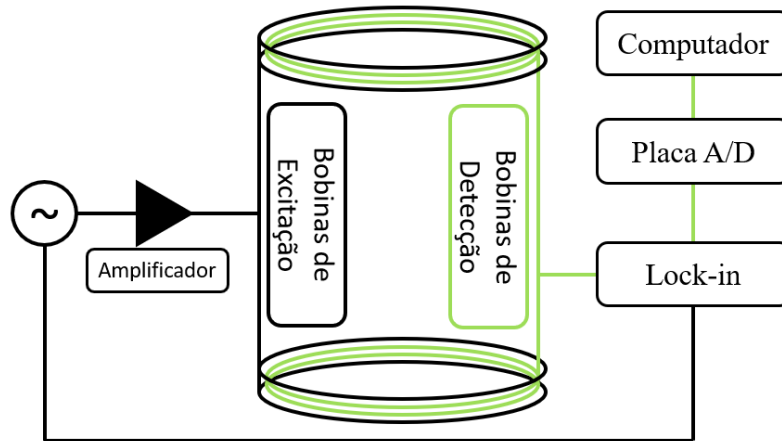


Figura 1– Fluxograma de funcionamento e aquisição de dados do sistema BAC.

O sensor BAC Mono canal utilizado nesse trabalho conta com bobinas de detecção de diâmetro interno de 10,14 mm, diâmetro externo de 11,84 mm, composta de 450 voltas de fio AWG 36 e bobinas de excitação de diâmetro interno de 13,50 mm, diâmetro externo de 22,30 mm e composta de 150 voltas de fio AWG 24. As bobinas possuem 10 mm de espessura e são separadas por uma linha de base de 15 cm. A corrente utilizada nesse trabalho foi de 500 mA.

3.2 BAC-AMR Vetorial

Neste trabalho, como proposta de substituição das bobinas de detecção, foram empregados sensores AMRs do tipo HMC 1023 (Honeywell Inc., EUA), que apresentam capacidade vetorial de detecção, ou seja, mensura a intensidade de campos magnéticos em 3 eixos ortogonais (X, Y, Z). A Figura 2 apresenta a estrutura funcional de um sensor AMR na ausência (Figura 2A) e na presença (Figura 2B) de um campo magnético externo aplicado, H .

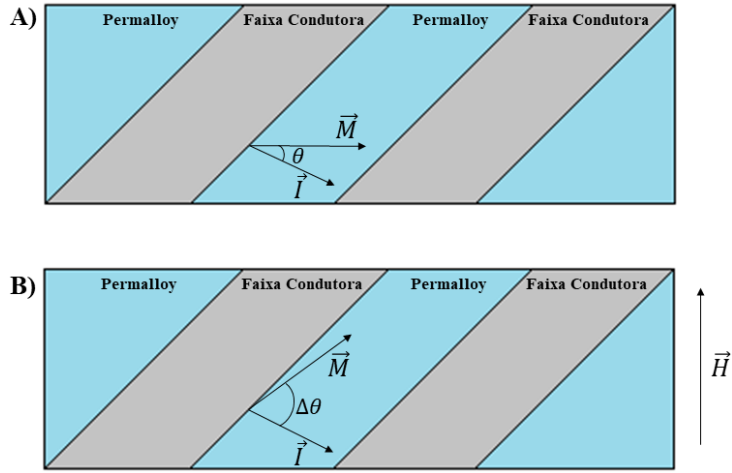


Figura 2 - Estrutura funcional (tira de Permalloy e 2 faixas condutoras) na ausência (A) e na presença (B) de um campo magnético externo $\vec{H}$.

A detecção do campo magnético se faz a partir de quatro faixas condutoras depositadas na tira de *Permalloy*, onde é aplicado um fluxo de corrente contínua para avaliar a variação de resistência do material [31]. Quando um campo magnético externo é aplicado, o vetor do eixo de magnetização ($\vec{M}$) do material é rotacionado na direção desse campo externo, aumentando ou diminuindo o ângulo θ entre a magnetização e o fluxo de corrente ($\vec{I}$). Assim, quando o ângulo entre as componentes citadas diminui, há um ligeiro aumento da resistência do material em razão da alteração dos dipolos do *Permalloy* (alteração da magnetização), se traduzindo em um aumento do caminho tomado pela corrente até a próxima faixa condutora. Do mesmo modo, quanto mais próximo de 90° é o ângulo entre o vetor magnetização e a corrente, menor é a resistência do material. O alinhamento do vetor magnetização com a direção do campo externo é dependente da magnitude desse campo e a direção que se encontra o vetor.

No sistema BAC-AMR, desenvolvido por Paixão et. al e apresentado na Figura 3, os componentes AMR fazem a detecção do campo magnético no lugar de bobinas detectoras do sensor Mono canal [29]. O sensor do sistema BAC-AMR é constituído por duas partes, cada uma delas contendo uma bobina excitadora com 175 voltas de fio AWG 25 (diâmetro interno de 40 mm e diâmetro externo de 50 mm) e um sensor AMR fixado em uma placa de circuito impresso no centro da bobina. O par excitadora/AMR próximo à amostra é utilizado para a detecção enquanto o par mais distante atua como referência, sendo separados por uma linha de base de 10 mm. A corrente de excitação foi mantida em 100 mA em todos os experimentos para que o campo de excitação não ultrapassasse 5 Gauss, uma vez que a saturação dos sensores AMR ocorre com 6 Gauss.



Figura 3 – Conjunto real BAC-AMR com o pré-amplificador (módulo maior) e conversor True-RMS-to-DC (módulo menor).

A Figura 4 apresenta um fluxograma do sistema BAC-AMR e suas instrumentações básicas.

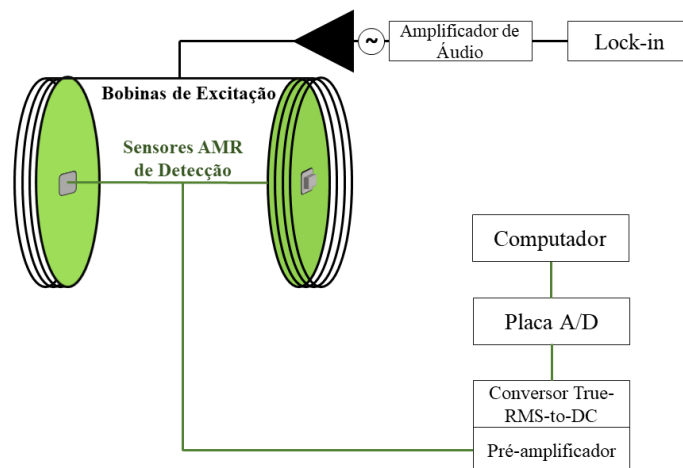


Figura 4 – Diagrama funcional e instrumentação do sistema BAC-AMR Vetorial.

Em funcionamento, um amplificador *lock-in* (SR830, Stanford Research Systems, EUA) é utilizado para gerar uma tensão alternada que é amplificada por um amplificador de áudio (TIP 800, Ciclotron, Brasil), alimentando as duas bobinas excitadoras. A detecção do campo gerado pelas bobinas de excitação e pela magnetização do material (quando houver) é realizada pelos sensores AMRs. O sinal de saída dos sensores passa por um pré-amplificador e o sinal amplificado é enviado a um conversor *True RMS-to-DC*, responsável em obter os valores RMS (do inglês – *Root Mean Square*) dos dados AC. Ao final, o sinal é digitalizado por uma placa A/D (*National Instruments*, NI

DAQPad-6015) e enviado para um computador, onde é pré-processado e armazenado em tempo real no software *LabView* (*National Instruments*, Austin, EUA).

3.3 Caracterização

A caracterização do sistema BAC-AMR Vetorial busca avaliar a integridade do sensor, bem como compreender seus limites de funcionamento. No presente trabalho foram executados três testes principais para avaliar as propriedades do sistema. Caracterizações mais completas foram realizadas anteriormente por Paixão et al. e em outros estudos envolvendo o sistema BAC-AMR [38]. Buscando aproximar os conhecimentos obtidos com a caracterização e aplicá-los na obtenção de imagens quantitativas, nesse teste foram utilizados os mesmos fantasmas cúbicos empregues na obtenção dessas imagens. Assim, os testes realizados foram:

- Sensibilidade em função da concentração de material magnético: esse ensaio busca avaliar a capacidade mínima de detecção de material magnético pelo sistema BAC-AMR, além de mensurar a variação do sinal resposta com o aumento de massa e sua linearidade. Foram utilizados os moldes com concentrações variadas descrita na Tabela 3. Os moldes foram posicionados a 2 mm do sensor AMR para não haver saturação e o sinal foi registrado;
- Sensibilidade tangencial e axial: para a avaliar a resposta de cada eixo independente, um fantoma de ferrita com boa relação sinal/ruído foi transladado ao longo dos eixos de detecção, sendo axialmente para o eixo Z e tangencialmente ao sensor para os eixos X e Y;
- Resolução Espacial: para conhecer a capacidade de detalhamento do sensor e todo sistema BAC-AMR Vetorial a resolução espacial foi obtida através da PSF (do inglês – *Point Spread Function*) de um molde padrão e calculada como sendo o inverso do valor da FWHM (do inglês – *Full Width at Half Maximum*) da curva obtida ou $r = 1/FWHM$. A PSF foi obtida através do módulo dos sinais do sensor BAC-AMR, obtendo-se assim sua resolução espacial intrínseca.

Vale ressaltar que todos os testes foram realizados paralelamente com o sistema BAC Convencional utilizando o sensor Mono canal.

3.4 Modelagem Matemática do Problema Direto e Problema Inverso

3.4.1 Modelo Direto

Como o sistema BAC-AMR Vetorial tem como proposta a substituição das bobinas detectoras do sistema BAC Convencional por sensores AMRs, o modelo direto desse método possui similaridades com modelos utilizados para outros magnetômetros. Desse modo, o modelo direto para a técnica BAC-AMR foi determinado por adaptações do modelo de dipolo magnético proposto por Liebl e colaboradores para a MRX [8, 39]. Tal modelo representa a magnetização dos materiais através de dipolos distribuídos no *voxel* ocupado pela massa de TM. Nessa adaptação foram alterados parâmetros dependentes da aplicação do campo magnético DC, característicos da MRX, para parâmetros dependentes da aplicação de campo magnético AC, característicos da BAC. Assim, a densidade de fluxo magnético $\mathbf{B}$ gerado pela massa de TMs, X_{TM} na posição $\mathbf{r}'$ em um sensor AMR na posição $\mathbf{r}$, em um eixo de detecção, com $\mathbf{n} = [n_x, n_y, n_z]$ (sendo $\mathbf{n}$ o vetor normal à superfície do sensor AMR) é dada por:

$$\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{3\mathbf{n}^T (\mathbf{r} - \mathbf{r}') (\mathbf{r} - \mathbf{r}')^T}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^5} - \frac{\mathbf{n}^T}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \right) \mathbf{H}_e(\mathbf{r}') \cdot \chi(\omega) \cdot X_{TM}(\mathbf{r}') \quad (1)$$

no qual $\mathbf{H}_e$ é o valor RMS do campo magnetizante e χ é a susceptibilidade magnética dos TMs, dependente da frequência de excitação ω . Nesse modelo o sinal magnético detectado pelo AMR é diretamente proporcional à massa e a susceptibilidade dos TMs na amostra, amplitude do campo de excitação aplicado e da posição da amostra em relação a sensor.

Uma vez que os cálculos de campo magnético nos *voxels* determinados não se encontram, em sua maioria, no eixo de simetria do sensor, os métodos de solução se tornam complexos e de alto custo computacional. Além disso, a maior parte dos métodos numéricos geram grande inacurácia acerca do valor de campo em pontos espaciais próximos da bobina. Em virtude da colaboração com os pesquisadores da Alemanha, foram desenvolvidos algoritmos baseados no método numérico de Hanson & Hirshman, o qual se esquia dos problemas citados [40]. Nesse modelo, a bobina excitadora é seccionada em 36 filamentos retilíneos por volta de fio e o espaço é discretizado em K *voxels* de mesmo tamanho, de forma que o fluxo magnético gerado pela soma dos i -ésimos segmentos da bobina é dada pela seguinte equação:

$$\mathbf{H}_{e,k}(t) = \frac{1}{4\pi} \sum_i \frac{(\|\mathbf{p}_{1,i}\| + \|\mathbf{p}_{2,i}\|)(\mathbf{p}_{1,i} \times \mathbf{p}_{2,i}) I_C}{\|\mathbf{p}_{1,i}\| \|\mathbf{p}_{2,i}\| \langle \|\mathbf{p}_{1,i}\| \|\mathbf{p}_{2,i}\| + \langle \mathbf{p}_{1,i}, \mathbf{p}_{2,i} \rangle \rangle} \sin(\omega t)_{\alpha,k} \quad (2)$$

onde $\mathbf{p}_{1,i}$ e $\mathbf{p}_{2,i}$ são os pontos iniciais e finais do i -ésimo segmento retilíneo de fio da bobina excitadora com o k -ésimo *voxel* a ser imageado e I_C é a corrente aplicada nessa bobina, conforme mostra a Figura 5.

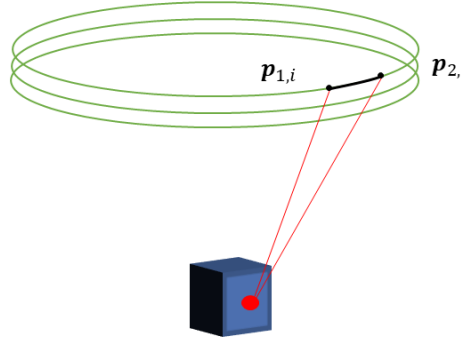


Figura 5 – Pontos $\mathbf{p}_{1,i}$ e $\mathbf{p}_{2,i}$ ligando, respectivamente, o início e o fim de um segmento retilíneo da bobina excitadora a um *voxel*.

Como a modelagem é voltada para a formação de imagens em escaneamentos com translação do sensor em M posições, o método de Hanson & Hirshman é aplicado para calcular o campo magnético na m -ésima posição do sensor AMR gerado pela excitação do k -ésimo *voxel*, sendo escrito como:

$$\mathbf{B}_{m,k} = \frac{\mu_0}{16\pi^2} \left[\sum_i \frac{(\|\mathbf{p}_{1,i}\| + \|\mathbf{p}_{2,i}\|)(\mathbf{p}_{1,i} \times \mathbf{p}_{2,i}) I_C}{\|\mathbf{p}_{1,i}\| \|\mathbf{p}_{2,i}\| \langle \|\mathbf{p}_{1,i}\| \|\mathbf{p}_{2,i}\| + \langle \mathbf{p}_{1,i}, \mathbf{p}_{2,i} \rangle \rangle} \cdot \left(\frac{3\mathbf{n}^T (R_{m,k})(R_{m,k})^T}{|R_{m,k}|^5} - \frac{\mathbf{n}^T}{|R_{m,k}|^3} \right) \cdot \chi(\omega) \cdot \sin(\omega t)_{\alpha,k} \cdot \mathbf{X}_{TM,k} \right] \quad (3)$$

onde $\mathbf{R}_{m,k} = \mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k$ são o vetor que unem o k -ésimo *voxel* até as m -ésima posições do sensor. Na prática experimental, os parâmetros relacionados ao sensor e a susceptibilidade dos TMs podem ser agrupados e a densidade de fluxo na m -ésima posição dada pela contribuição dos K *voxels* imageados torna-se:

$$\mathbf{B}_m = \sum_k L_{m,k} \cdot X_{MNP,k} = \mathbf{L}_m \cdot \mathbf{X}_{TM} \quad (4)$$

na qual $\mathbf{L}_m$ é o vetor de sensibilidade para a m -ésima posição do sensor, obtidos experimentalmente ou por simulações. Ao considerarmos o problema como um todo, temos um conjunto de sinais $\mathbf{B}$ e o problema direto do método é definido como:

$$\mathbf{B} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{X}_{TM} \quad (5)$$

em que $\mathbf{L}$ é a matriz de sensibilidade do sistema, definida como $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{M \times K}$ para um FOV de medida pré-estabelecido.

Por uma questão de comodidade e similaridade com o modelo obtido para o sensor BAC Mono canal, é possível multiplicar uma constante α pelo fluxo magnético para se obter a voltagem $\mathbf{V}$ induzida nos AMR, uma vez que ambos os sensores possuem saídas em voltagem:

$$\mathbf{V} = \alpha \mathbf{B} = (\mathbf{L} \cdot \mathbf{X}_{TM}) \quad (6)$$

sendo α uma constante de calibração obtida empiricamente. Essa conversão de densidade de fluxo magnético para o sinal de tensão pode ser realizada porque os sensores AMR respondem linearmente ao campo magnético.

3.4.2 Modelo Inverso

Durante as aquisições de sinais experimentais, o vetor $\mathbf{V}$ é obtido e buscamos estimar a distribuição de traçadores magnéticos $\mathbf{X}_{TM}$. Matematicamente isso pode ser realizado isolando $\mathbf{X}_{TM}$ na Equação 5 através da multiplicação da matriz inversa de $\mathbf{L}$ pelo sinal obtido através do escaneamento dessa distribuição. No entanto, $\mathbf{L}$ é uma matriz retangular e que não é invertível naturalmente. Além disso, o pouco número de informações para as diversas soluções torna o problema tido como mal condicionado. Em técnicas já estabelecidas como a MRX e, mais recentemente, para modelos convencionais de BAC, a matriz pseudo-inversa de Moore-Penrose ($\mathbf{L}^+ = (\mathbf{L}^T \cdot \mathbf{L})^{-1} \cdot \mathbf{L}^T$) calculada pelo método de decomposição de valores singulares truncados (TSVD – do inglês *truncated singular value decomposition*) mostrou eficácia para esse propósito [41-43]. Para o sistema BAC-AMR Vetorial foi utilizado o método de Mínimos Quadrados Não-Negativos (NNLS – do inglês *Non-Negative Least Squares*). É conveniente utilizar esse método devido suas semelhanças com o método inicial utilizado para o sistema Convencional aplicado às suas restrições de não negatividade, visto que massas negativas de TMs não apresentam sentido físico [44-46]. Assim, as técnicas empregadas na solução do PI para o sensor Mono canal podem ser aplicadas para o sensor BAC-AMR, sendo possível criar uma matriz $\mathbf{L}$ com 3 vezes mais informações. Desse modo, o problema inverso para a BAC-AMR é definido como:

$$X_{TM} = L^+ \cdot V \quad (6)$$

Após determinar a matriz sensibilidade L , qualquer distribuição de TMs pode ser reconstruída e quantificada dentro do FOV no qual a L foi obtida.

3.5 Construção de Fantomas

Para a construção da matriz sensibilidade experimental (L) do sistema e caracterização das imagens quantitativas foram confeccionados fantomas cúbicos ($1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$). Para isso, uma mistura de gesso, água destilada e traçador magnético foi depositada em um molde de alginato com as dimensões escolhidas. O traçador utilizado foi pó de ferrita de manganês ($\text{Fe}_2\text{O}_4\text{Mn}$) com diâmetro entre 90 e $125\mu\text{m}$, conhecido por sua alta susceptibilidade magnética e por ser inerte ao organismo. Os fantomas foram organizados em dois grupos: i) fantomas com concentração crescente de material magnético e ii) fantomas projetados para possuírem quantidades próximas de material magnético.

De modo análogo, foram confeccionados fantomas únicos com geometrias não triviais a fim de avaliar a capacidade de reconstrução pelo problema inverso de modo livre, sem que haja truncamento nos *voxels*. Os mesmos procedimentos descritos anteriormente para confecção dos fantomas foram adotados. Esses fantomas podem ser divididos em dois grupos: i) fantomas confeccionados em moldes finos de letra (0,5 cm de espessura) e ii) fantoma plano estomacal. Ambos os tipos de fantomas foram escolhidos baseados no conhecimento adquirido na solução do PI para o sistema BAC Convencional e voltado para linhas de pesquisas dentro deste laboratório.

Os fantomas foram confeccionados e organizados de acordo com suas características, como quantidade de material magnético e funcionalidade. Esse fantomas são apresentados na Figura 6 e suas respectivas massas descritas nas Tabelas 1 (fantomas cúbicos) e 2 (fantomas não triviais).

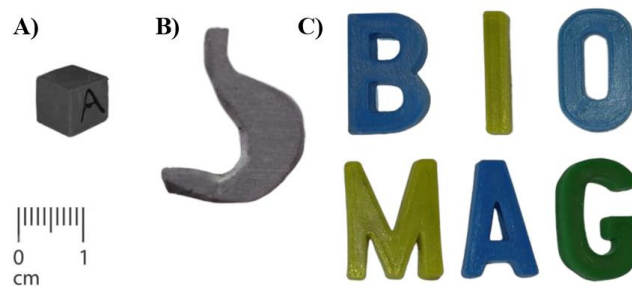


Figura 6 – Todos os fantasmas utilizados em medidas, sendo: A) Fantoma cúbico (representando as demais fontes nessa geometria); B) Fantoma estomacal e C) Fantasmas finos em moldes de letras.

Na Figura 6A, todos os fantasmas cúbicos são representados pelo fantoma A. Esses cubos são apresentados na Tabela abaixo, onde os fantasmas enumerados foram usados nos testes de sensibilidade e os fantasmas numéricos nas demais etapas de caracterização das imagens obtidas.

Tabela 1 - Quantidade nominal de ferrita presente nos fantasmas cúbicos.

Fantoma Cúbico	Qnt. de TM (mg)	Fantoma Cúbico	Qnt. de TM (mg)
1	12,60	F	461,30
2	35,00	G	476,00
3	200,00	H	427,30
4	830,00	I	485,60
5	1180,00	J	485,30
A	453,60	K	427,00
B	436,60	L	466,30
C	481,00	M	433,30
D	447,30		
E	474,30		

Na Tabela 2, foram agrupados os fantasmas de formatos irregulares utilizados para explorar a capacidade de reconstrução pelo problema inverso de modo livre, sem que haja truncamento nos *voxels*.

Tabela 2 – Quantidade nominal de ferrita presente nos fantasmas não homogêneos.

Forma do Fant.	Qnt. de TM (mg)	Forma do Fant.	Qnt. de TM (mg)
B	666,00	M	867,00
I	321,00	A	504,00
O	677,30	G	525,60
Estômago	548,00		

Todos os fantasmas foram submetidos à estufa por 24 horas na temperatura de 40 °C para que toda a água em excesso fosse retirada por evaporação antes de suas quantificações, garantindo que a pesagem dos fantasmas não sofresse variações de massa.

3.6 Aquisição de Imagens Qualitativas através do PI

3.6.1 Aquisição da Matriz de Sensibilidade Experimental

Para que qualquer distribuição de material magnético seja quantificada pelo sistema BAC-AMR Vetorial é necessário a obtenção de sua função de transferência, ou seja, a matriz L . Assim, foram realizados escaneamentos através da translação do sensor linha a linha em uma área de $9 \times 9 \text{ cm}^2$ com movimentação e aquisição contínua de sinal via LabView® e movimentação mecânica CNC (resolução milimétrica) em ambiente *Mach3Mill*. O tamanho do FOV escolhido foi de $5 \times 5 \times 1 \text{ cm}^3$, sendo subdividido em 25 *voxels* de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$, idealizado para futuras experimentações *in vivo* e *ex vivo* com pequenos animais. Através do método proposto, a matriz L foi construída utilizando um fantoma cúbico com boa relação sinal/ruído, sendo este centralizado e escaneado em cada um dos 25 *voxels*. Os sinais adquiridos foram armazenados em formato matricial, onde $L \in \mathbb{R}^{(3.M) \times K}$, sendo $M = 361$ posições ocupadas pelo sensor (igualmente espaçadas 0,5 cm no FOV) e $K = 25$ *voxels* em que o FOV foi subdividido. É importante frisar que para cada posição em que foi realizada uma aquisição de sinal foram obtidos 3 valores de saída pelo sensor AMR (X, Y e Z), resultando em $L \in \mathbb{R}^{1083 \times 25}$.

3.6.2 Caracterização do Método de Reconstrução de Imagens

Com base em protocolos pré-estabelecidos para o sistema BAC Convencional, foram conduzidos experimentos *in vitro* para caracterizar o método de aquisição proposto para a BAC-AMR Vetorial. Esses testes levam em consideração a sensibilidade do método ao quantificar diferentes distribuições de material magnético e sua resolução espacial.

Para estimar a sensibilidade do modelo proposto, os fantasmas cúbicos enumerados na Tabela 1, com crescentes valores de massa de TM, foram escaneados no *voxel* central do FOV. Para cada cubo foi realizada a reconstrução de sua imagem quantitativa e os valores de massa obtidas pelo PI foram comparadas como os valores nominais, avaliando principalmente a variação de X_{diff} com o aumento da massa. Já para determinar a resolução espacial do método de imagem foram utilizados dois fantasmas cúbicos com diferentes massas de partículas. Esses fantasmas foram posicionados simultaneamente ao longo da linha central do FOV e escaneados, com distâncias entre si de 0, 1 e 3 cm, sendo formada uma imagem em cada situação. Posteriormente, foram escaneadas as geometrias

formando as letras B, I, O, M, A e G através da união dos fantasmas cúbicos com concentrações próximas de TM (Tabela 1), buscando entender o comportamento do sistema perante diferentes distribuições de massa. Diferentes dos fantasmas finos de letras (Figura 6C), através dos fantasmas cúbicos é possível calcular com precisão os coeficientes de correlação geométrica. Por fim, as reconstruções geradas em ambos os testes puderam ser analisadas em termos de diferença percentual de massa e correlação geométrica com suas respectivas distribuições nominais.

Para avaliar a correlação geométrica entre as reconstruções obtidas e as distribuições nominais, a linearidade entre os dados foi calculada pelo coeficiente de correlação de Pearson (CC), que pode variar de -1 a 1. Para valores próximos de 1 a linearidade entre os vetores é alta e a reconstrução se aproxima do esperado. O mesmo acontece para valores próximos de -1, porém com correlação inversa [47]. Já para valores próximos de 0, não há linearidade entre os dados e a reconstrução não possui qualidade. A equação para o cálculo do CC é apresentada abaixo.

$$CC = \frac{\sum_i^n (X_{TM} - \bar{X}_{TM}) \cdot (X_{nom} - \bar{X}_{nom})}{\sqrt{\sum_i^n (X_{TM} - \bar{X}_{TM})^2 \cdot \sum_i^n (X_{nom} - \bar{X}_{nom})^2}} \quad (7)$$

Nessa Equação, X_{TM} representa a quantidade de material calculada pelo problema inverso em um determinado *voxel* e X_{nom} a quantidade nominal de material contida no respectivo *voxel*. $\bar{X}_{TM}$ e $\bar{X}_{nom}$ representam a média aritmética simples do valor de TM contida em todos os respectivos *voxels*. As somatórias são realizadas para todos os n *voxels*. Para avaliar a precisão de quantificação, foram calculadas as diferenças percentuais relativas absolutadas (X_{diff}) entre a massa de TMs total estimada pelo método (X_{tot}) e as nominais de massa de cada fantoma (M_{nom}). Esse cálculo é dado por:

$$X_{diff} = \left| \frac{X_{TM}}{M_{nom}} - 1 \right| \times 100\% \quad (8)$$

3.6.3 Reconstruções de Distribuições Não Triviais

Para validar e explorar o método que foi desenvolvido para a BAC-AMR Vetorial, foram realizados escaneamentos de diferentes distribuições de TMs dispondo os fantasmas com geometrias não triviais ao longo do FOV. Nessas imagens, a avaliação pelo método do coeficiente de correlação de Pearson não é realizada, uma vez que as distribuições de massa no FOV não são uniformes, tornando difícil a reprodução precisa de suas

distribuições nominais para a comparação dos dados. Assim, as reconstruções foram avaliadas quanto ao valor quantificado (X_{diff}) e suas semelhanças geométricas visuais com os fantasmas reais. Nessa etapa, foram utilizados os fantasmas finos das letras B, I, O, M, A e G e o fantoma na geometria de estômago, apresentados na Tabela 2.

3.6.4 Experimentação animal

A fim de verificar a viabilidade técnica e aplicabilidade do método de imagens quantitativas do sistema BAC-AMR Vetorial em ensaios *in vivo*, foi realizado um conceito de prova com pequenos animais visando futuras aplicações pré-clínicas. Seguindo os princípios éticos em pesquisa animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e o protocolo CEUA 5019090823, foram escolhidos randomicamente 3 ratos Wistar machos com tempo de vida de 12 semanas. Esses animais foram submetidos a um jejum de 12 horas e logo após receberam rações padrão de 2 g as quais eram incorporadas 0,5 g de traçador magnético (ferrita de manganês) e essência de baunilha. Decorrido 30 minutos da ingestão da ração, os ratos foram anestesiados com Quetamina (30 mg/kg) e Xilazina (15 mg/kg) administradas por via intraperitoneal. Cerca de uma hora após a ingestão da ração, os ratos, já com ausência de reflexos motores, eram posicionados em decúbito ventral e os sensores posicionados sobre as projeções estomacais. Após o escaneamento com os dois sensores sob o mesmo FOV descrito para os demais testes, os ratos foram sacrificados por rompimento dos vasos cervicais.

3.7 Simulações computacionais

De maneira complementar, foram realizadas simulações computacionais através da criação do sistema BAC-AMR Vetorial em ambiente virtual. Esse sistema foi baseado nas características do sensor real, como tipo de fio, número de voltas, diâmetro e posições das bobinas e do sensor AMR. Através de simulações computacionais foi construída a matriz de sensibilidade L_{sim} do sistema virtual.

Para avaliar o modelo experimental, também foi criada uma réplica virtual do fantoma em forma de estômago apresentado na Figura 6B. O sinal virtual desse fantoma foi reconstruído pela matriz simulada de ambos os sistemas, BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional. Com esses resultados é possível explorar a capacidade máxima de cada sensor de maneira simplificada e com significativa redução de tempo para a obtenção de imagens. Essa redução de tempo é especialmente desejada para a obtenção de matriz de

sensibilidade para diferente FOVs e tamanhos de *voxels*, uma vez que substitui em poucos minutos uma construção experimental que poderia levar várias horas. Assim, apresentando compatibilidade com os sistemas físicos, os modelos computacionais podem ser usados para qualquer análise prévia antes de qualquer procedimento de longa duração.

Todas as simulações e processamentos ocorreram em ambiente Python 3.8.5 através da plataforma *Spyder* 5. Para isso foram utilizadas bibliotecas essenciais como *numpy*, *matplotlib*, *pyplot*, *math*, *mpl_toolkits*, *mplot3d*. Além dessas, foi utilizada uma biblioteca própria desenvolvida especificamente para os problemas envolvendo a BAC, com funções para a criação das bobinas virtuais, aplicações do problema direto, aplicações do problema inverso, determinação do *CC* e do X_{diff} , dentre outras funções.

4 Resultados e Discussão

4.1 Caracterização do Sensor BAC-AMR Vetorial

4.1.1 Sensibilidade do Sensor em Função da Massa

Para comparar os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional da melhor forma possível, os resultados foram plotados utilizando um gráfico de duplo eixo Y, uma vez que existe uma diferença de até duas ordens de grandeza entre os sinais de resposta. Esse gráfico é mostrado na Figura 7 e o valor das massas de TM utilizado em cada ponto está indicado na Tabela 3.

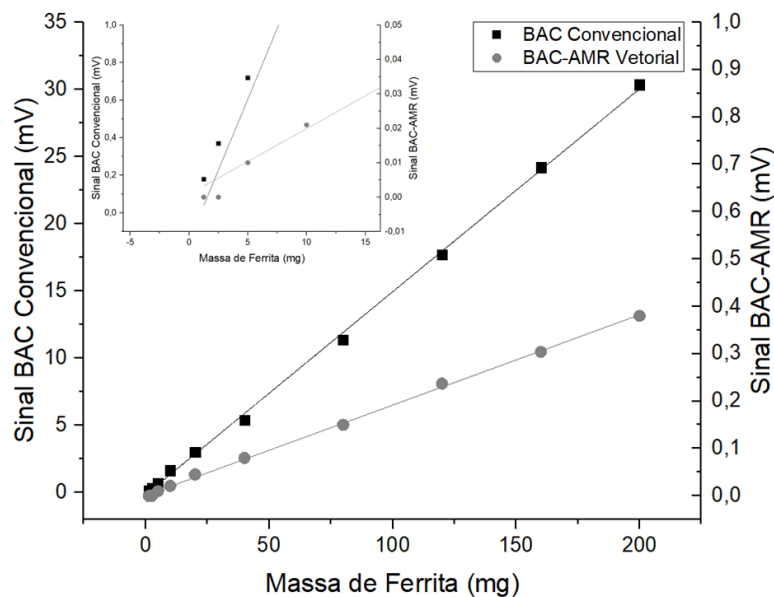


Figura 7 – Sensibilidade em função da massa de ferrita de manganês para os sistemas: BAC Convencional (quadrados pretos – escala da esquerda) e BAC-AMR Vetorial (círculos cinzas – escala da direita).

Tabela 3 – Quantidade nominal de ferrita presente nos moldes para o teste de sensibilidade em função da massa.

Molde	Qnt. de TM (mg)	Molde	Qnt. de TM (mg)
1	200,00	6	20,00
2	160,00	7	10,00
3	120,00	8	5,00
4	80,00	9	2,50
5	40,00	10	1,25

Vale ressaltar nessa etapa da caracterização foram utilizados moldes com ferrita e gesso, sem o endurecimento da mistura com água, diferente dos fantoma cúbicos descritos para a obtenção de imagens quantitativas. Dessa forma, os fantasmas possuem uma massa exata de material magnéticos, aferida pela balança e depositada diretamente nos moldes.

A Figura 7 mostra que, apesar da grande diferença na intensidade do sinal/resposta para a mesma massa de partícula, os dois sistemas respondem linearmente com essa grandeza, apresentando R^2 de 0,99 em ambos os casos. Assim, as retas (*fitting*) exibidas no gráfico representam a função: $y = A \cdot x + B$. Nesse caso, a inclinação dessas retas (A) correspondem à 0,1510 para o sistema BAC Convencional e 0,0019 para o sistema BAC-AMR. Esses valores evidenciam a real diferença na intensidade de resposta capaz de ser gerada pelos dois sensores.

Outro ponto importante indicado no gráfico é o limite de detecção dos dois sistemas. Esse limite é mais bem apresentado na ampliação do gráfico, no canto superior da Figura 7. Nesse gráfico é possível ver que para as duas últimas amostras de material (2,5 mg e 1,25 mg) o sensor BAC-AMR não apresentou leituras legíveis, enquanto o sensor Mono canal obteve respostas com até uma ordem de grandeza acima de seu ruído intrínseco (1,25 mg $\rightarrow$ 0,18 mV $\pm$ 0,02 mV). Vale ressaltar que a caracterização realizada para o sistema Convencional contou com a utilização do sensor Mono canal com o intuito de aproximar tais resultados da sensibilidade da técnica quando empregue para a obtenção de imagens quantitativas. Medidas que buscam explorar a sensibilidade em função da massa com esse sistema utilizam sensores específicos capazes de detectar até poucas dezenas de microgramas de material, como o sensor intitulado sensor Cavidade. Esse sensor possui uma cavidade destina para o posicionamento de um tubo tipo *Eppendorf* na

região central da bobina de detecção, de forma a ampliar a homogeneidade do campo magnético e realizar leituras mais precisas. Além disso, as características do traçador magnético empregado, como tamanho da partícula e susceptibilidade magnética, são bem difundidas no grupo pela boa geração de sinal no sistema Convencional.

Com essas informações é possível concluir que o sistema BAC Convencional exibe não apenas maior amplitude de sinal para pequenas variações de massa magnética, como também apresenta maior sensibilidade a pequenas massas. Apesar do sistema BAC-AMR apresentar uma margem inferior de detecção próxima ao sistema Convencional, sua resposta ainda é prejudicada por alguns aspectos intrínsecos do sensor. Dentre esses aspectos podemos citar: i) a baixa relação sinal/ruído para a quantidade de material magnético utilizado; ii) o tamanho do sensor, uma vez que o material se encontra distribuído de forma homogênea em um volume maior que a área de detecção do sensor, podendo haver perda de sinal e iii) baixa resposta gerada pelo traçador magnético devido à baixa amplitude do campo magnético de excitação, escolhido de forma a não saturar o sensor AMR. Mesmo assim, o sistema BAC-AMR Vetorial conseguiu detectar até 5 mg desse material magnético, valor pelo menos 100 vezes menor do que as quantidades comumente utilizadas em estudos de motilidade gástrica pelo presente grupo [17, 18].

4.1.2 Sensibilidade Axial

O gráfico da Figura 8 apresenta a sensibilidade axial dos sistemas BAC Convencional e BA-AMR Vetorial.

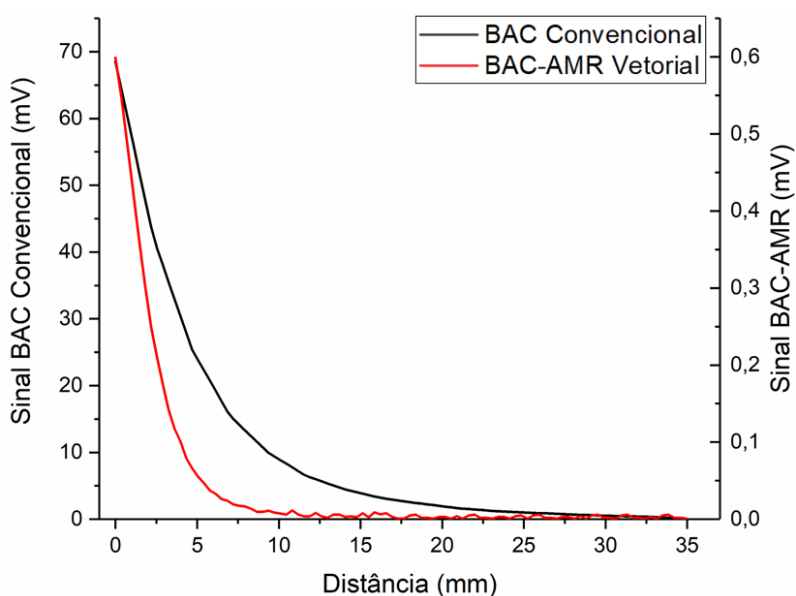


Figura 8 – Sensibilidade Axial para os sistemas: BAC Convencional (linha preta – escala da esquerda) e BAC-AMR Vetorial (linha vermelha – escala da direita).

O teste de sensibilidade axial mostrou que o sensor BAC Mono canal atingiu leitura legível com duas ordens de grandeza acima do ruído basal com o fantoma a uma distância de 22,5 mm da face do sensor, registrando 1,5 mV. Para o eixo Z do sistema BAC-AMR, esse valor foi de 0,012 mV a 10 mm de distância da face do sensor. Como mencionado, para o sensor BAC-AMR foi utilizado apenas o eixo Z para o teste de sensibilidade axial, visto que esse é o eixo que realiza a leitura predominante nessa direção.

Essa diferença de 12,5 mm entre o alcance de medida dos sensores se apresenta em decorrência de alguns fatores, como: i) maior sensibilidade das bobinas de detecção do sistema Convencional para campos alternados e ii) baixo alcance do campo magnético de excitação devido à baixa corrente utilizada no sensor BAC-AMR. Dentre esses fatores, a corrente excitação influencia fortemente a intensidade e o alcance do campo magnético. Nesse caso o sensor Mono canal trabalha com correntes de 500 mA sem sofre saturação na medida, enquanto o sistema BAC-AMR satura para corrente acima de 100 mA, perdendo em alcance.

4.1.3 Sensibilidade Tangencial

A análise da translação tangencial sobre os sensores mostra que é possível obter mais informações sobre o sensor BAC-AMR e definir alguns parâmetros que auxiliam na aquisição de imagens quantitativas com esse sistema. A Figura 9 abaixo apresenta a translação do fantoma A (453 mg de ferrita) tangenciando a face dos sensores BAC-AMR Vetorial (9A) e BAC Mono canal do sistema Convencional (9B).

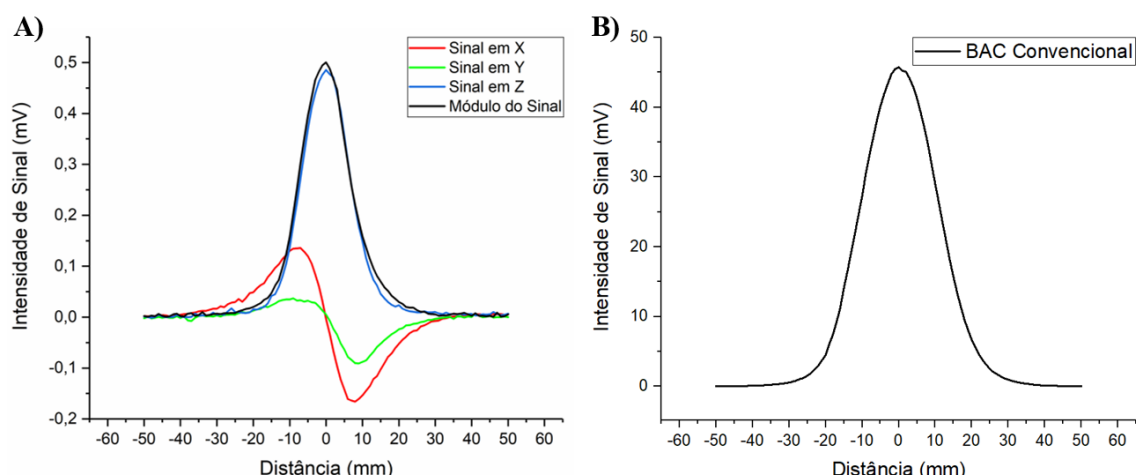


Figura 9 – PSF obtida ao tangenciar a fonte sobre a face dos sistemas: (A) BAC-AMR Vetorial e (B) BAC Convencional.

A PSF apresentada na Figura 9A mostra a resposta independente de cada eixo de detecção do sistema BAC-AMR Vetorial. Os eixos horizontais X e Y, paralelos ao movimento de translação da fonte, apresentaram uma simetria inversa no ponto de inflexão da curva, caracterizado pela passagem do cubo pelo centro do sensor. Isso acontece, pois os sensores AMRs possuem quadrantes de detecção bem definidos e com simetria octogonal, diferente do sistema Convencional que apresenta uma única resposta independente do eixo de translação horizontal. A resposta de cada quadrante pode ainda ser mapeada através de uma fonte conhecida e assim ser determinado sua localização exata, conforme a Figura 10 [38].

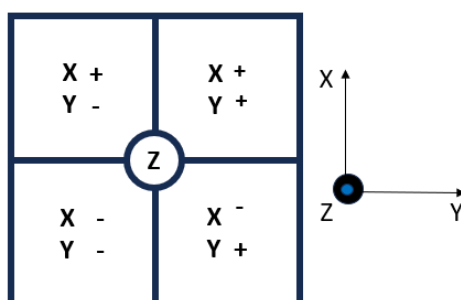


Figura 10 – Representação da sensibilidade dos eixos do sensor BAC-AMR Vetorial nos quadrantes X e Y.

Apesar da resposta simétrica, o eixo Y apresentou resultados um pouco divergente do esperado. Quando o fantoma passa pelo centro do sensor a diferença entre os picos de leitura máxima positiva e máxima negativa do eixo X é de apenas 0,03 mV, denotando sua simetria. Porém, para o sinal obtido pelo eixo Y no mesmo movimento é observado um perfil de resposta semelhante ao do eixo X, porém com menor simetria e sensibilidade,

especialmente para valores positivos. Essa característica se destaca do lado esquerdo da curva, resultando em um crescimento gradual cerca de 3 vezes menor do que no lado direito (respostas negativas). Tal diferença entre respostas positivas e negativas, bem como a menor intensidade do eixo Y em relação ao eixo X podem estar relacionados a fatores ligados ao tamanho da fonte e pequenos erros experimentais. Visto a sensibilidade do sensor AMR próximo à origem dos eixos, a mínima diferença de posicionamento da fonte em relação ao sensor pode gerar diferentes respostas nos eixos X e Y. Nesse caso, o tamanho e a geometria da fonte e do campo magnético de excitação também são fatores que influenciam fortemente nessa resposta e já foram relatados em estudos com esse sistema [38]. Apesar disso, o módulo dos sinais (linha preta – Figura 8A) não reflete tal diferença e mantém um perfil estável em qualquer direção se assemelhando ao sinal do eixo Z.

Mesmo diante de algumas divergências encontradas nos eixos X e Y, o eixo Z apresentou uma resposta consistente e conforme o esperado na translação tangencial. Sua sensibilidade foi aproximadamente 5 vezes maior do que nos demais eixos em decorrência de uma maior concatenação do fluxo magnético nessa direção. Por essa razão, o sinal desse eixo possui maior contribuição para o módulo dos sinais. Além disso, a resposta do eixo Z independe da direção de translação (tangenciando a face do sensor). Nesse sentido, o comportamento do eixo Z assemelha-se à resposta do sistema BAC Convencional, visto na Figura 9B, onde a direção e o sentido de translação da fonte tangenciando a face normal do sensor não afeta sua saída.

4.1.4 Resolução Espacial

Para melhor comparar as respostas dos sensores os sinais foram plotados no mesmo gráfico. Além disso, buscando explorar melhor a resolução espacial desses sensores, o mesmo teste foi realizado utilizando uma fonte cúbica (fantoma A) (Figura

11A) e uma fonte quase pontual de 20 mg de ferrita de manganês em pó depositadas no fundo de um recipiente plástico (Figura 11B).

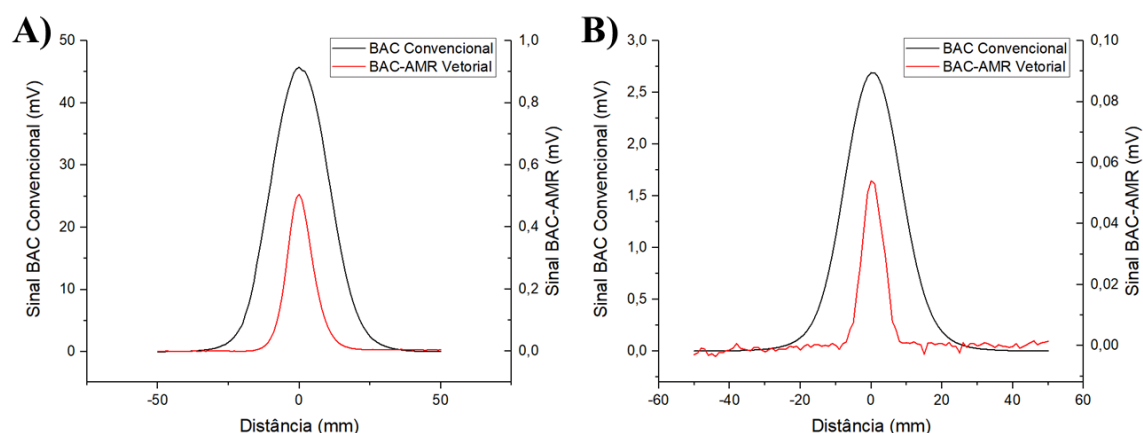


Figura 11 – PSFs obtidas para os sistemas BAC Convencional (linha preta – escala a esquerda) e BAC-AMR Vetorial (linha vermelha – escala a direita) utilizando: (A) o fantoma cúbico A1 e (B) uma fonte pontual de 20 mg de ferrita de manganês.

A Tabela 4 apresenta os valores de FWHM e Resolução Espacial (definida como $R = 1/FWHM$) para o fantoma de 1 cm³ e para a fonte pontual.

Tabela 4 – Valores de FWHM e Resolução Espacial (R) obtidos com os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional para um fantoma cúbico e uma fonte pontual.

Fontes	BAC-AMR Vetorial		BAC Convencional	
	FWHM (mm)	R(mm ⁻¹)	FWHM (mm)	R(mm ⁻¹)
Fantoma	12,70	0,08	23,41	0,04
Pontual	8,06	0,13	18,76	0,05

As informações fornecidas pela Figura 11 e Tabela 4 confirmam a maior resolução espacial alcançada pelo sistema BAC-AMR Vetorial, conforme mencionado anteriormente. Para os fantasmas de 1 cm³, utilizado em imagens quantitativas, observou-se que o sensor AMR apresentou uma FWHM significativamente menor em comparação ao sensor Mono canal, proporcionando o dobro de resolução espacial. Esses resultados indicam que o sistema BAC-AMR pode atingir uma resolução espacial duas vezes maior que o sistema convencional em estruturas de pequeno porte. Além disso, a diferença de resolução entre as diferentes fontes no sistema BAC-AMR foi de 0,05 mm⁻¹, enquanto no sistema BAC foi de apenas 0,01 mm⁻¹. Isso sugere que o sensor Mono canal já está

próximo de seu limite de resolução espacial para o fantoma de 1 cm³, enquanto o sensor AMR tem potencial para alcançar um limite ainda menor.

É importante ressaltar que o sistema BAC Convencional ainda demonstrou maior sensibilidade e melhor relação sinal/ruído para todas as massas de ferrita utilizadas. Por essa razão, as curvas relacionadas a esse sistema são mais definidas em comparação ao sistema BAC-AMR. É possível observar que o sinal máximo do sistema BAC-AMR está próximo à amplitude do ruído, tornando esse ruído visível no gráfico apresentado na Figura 9B.

4.2 Caracterização das Imagens Quantitativas

4.2.1 Sensibilidade das Imagens Quantitativas

A Figura 12 apresenta os fantasmas cúbico 1, 2, 3, 4 e 5 escaneados no centro do grid para avaliar a sensibilidade do método de quantificação pelo Problema Inverso.

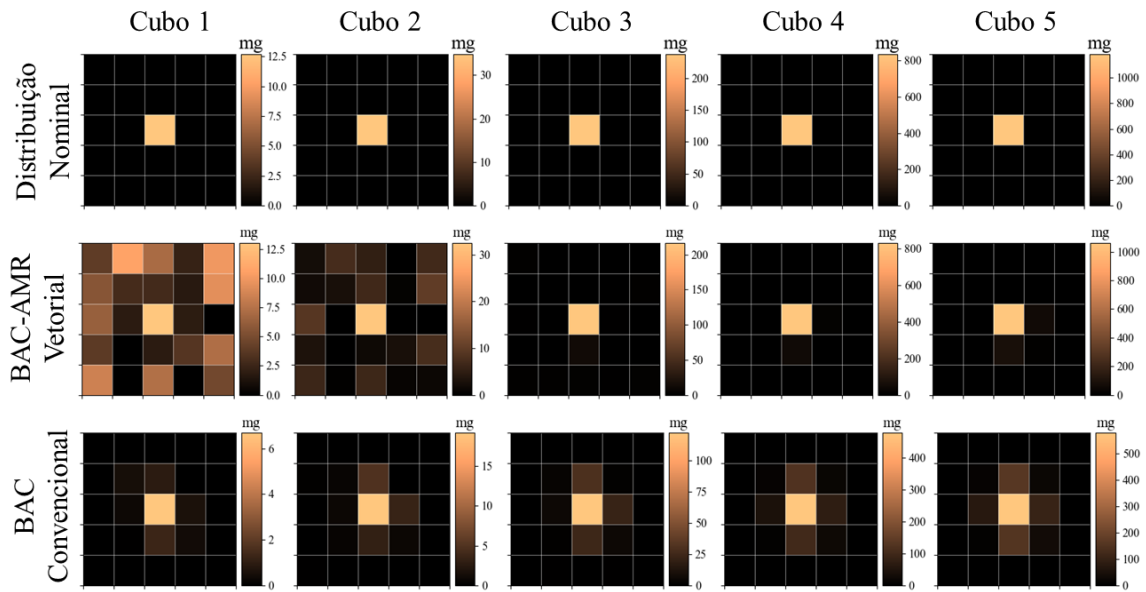


Figura 12 – Teste de sensibilidade em função da massa de TM realizado para os fantoma 1, 2, 3, 4 e 5. As quantificações são apresentadas individualmente para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).

Na primeira linha da Figura 12 são apresentadas as distribuições com valores nominais de massa no centro do *grid*, inseridos em uma matriz de zeros, seguido das quantificações obtidas pelos sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional na segunda e terceira linha de imagens, respectivamente. Nessa Figura os valores de escala de cada imagem foram ajustados de acordo com a quantificação máxima realizada no

FOV. Desse modo, é possível observar melhor como os sistemas reconstroem diferentes distribuições de massa e sua relação sinal/ruído para cada uma delas.

Abaixo é apresentado a Tabela 5 com os valores do Coeficiente de Correlação de Pearson (CC) e de X_{diff} para cada reconstrução comparada com os valores de suas respectivas matrizes de distribuição nominal.

Tabela 5 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e X_{diff} calculados para o teste de sensibilidade do método de quantificação.

Fantomas Cúbicos	Massa dos Fantomas (mg)	BAC-AMR Vetorial		BAC Convencional	
		CC	X_{diff} (%)	CC	X_{diff} (%)
1	12,6	0,47	819,60	0,96	15,55
2	35,0	0,87	230,82	0,95	3,50
3	200,0	0,99	4,60	0,94	2,68
4	830,0	0,99	7,14	0,94	4,62
5	1180,0	0,99	2,81	0,92	2,55

Analisando os resultados apresentados de forma geral, é possível observar as características distintas de cada sistema, como resolução espacial e sensibilidade, que conferem vantagens únicas a cada um. Para o sensor BAC-AMR, tanto a variação percentual de massa quanto a correlação melhoraram progressivamente à medida que a massa de TM nos fantomas aumenta, alcançando seu desempenho máximo a partir do fantoma 3 (200,0 mg de material). Em contraste, o sensor BAC Mono canal manteve uma menor variação nos dados de quantificação e correlação geométrica devido à sua maior sensibilidade e boa relação sinal/ruído para as massas de material utilizadas, apresentando resultados sólidos já no fantoma 1.

Conforme evidenciado pelos dados de sensibilidade em função da massa, o limite de detecção do sensor BAC-AMR se aproxima da quantidade de TM presente no fantoma 1. Para esses valores de massa, a baixa relação sinal/ruído é predominante e acaba causando interferências em todo o FOV. Como consequência, boa parte do ruído é quantificado como sinal, resultando em um desempenho geométrico deficiente na reconstrução e em uma diferença de 819,60% na quantificação em relação à massa nominal. Por outro lado, no sistema BAC Convencional, embora o fantoma 1 apresente uma diferença percentual de massa significativa em relação aos demais fantomas

(15,55%), esse valor é consideravelmente menor quando comparado ao obtido pelo sistema BAC-AMR e está dentro dos limites aceitáveis. Além disso, a baixa intensidade sinal desse fantoma possibilitou um truncamento mais adequado dos valores, restringindo a maior parte da massa ao *voxel* central e elevando o coeficiente de correlação a 0,96 para esse fantoma.

No fantoma 2, a relação sinal/ruído diminuiu com o aumento da quantidade de material, resultando em uma diferença percentual de massa de 230,82% obtida pelo BAC-AMR e um coeficiente de correlação de 0,87. Para quantidades maiores do que as utilizadas nesse fantoma, o sistema Convencional conseguiu quantificar a massa do traçador magnético sem dificuldades, com uma variação máxima de 2,07%. No entanto, o coeficiente de correlação desse sistema apresentou uma queda constante de 0,04 com o aumento da massa dos fantasmas. Isso pode ser atribuído a dois fatores: i) os tamanhos dos fantasmas estão próximos do limite de resolução espacial do sensor; e ii) a alta susceptibilidade do traçador magnético utilizado aliado a sensibilidade desse sensor garante que os prejuízos causados por erros experimentais sejam amplificados. Essa resposta possibilita a quantificação do sinal próximo ao fantoma, distribuindo sua massa pelos *voxels* vizinhos. Tal distribuição faz com que cerca de 20 a 25% da massa dos fantasmas seja encontrada nos *voxels* próximos ao central. Como resultado, as diferenças geométricas entre as imagens de distribuição nominal são ampliadas, mas sem afetar significativamente a capacidade de quantificação do sistema.

Conforme mencionado, para a massa de material contida no fantoma 3, os valores de correlação geométrica e quantificação atingem seu valor máximo no sistema BAC-AMR. A partir desse ponto, a diferença percentual de massa varia apenas 4,33% para os demais fantasmas, enquanto o coeficiente de correlação se estabiliza em 0,99. Isso demonstra que, para maiores quantidades de material magnético, a resolução espacial do sistema BAC-AMR Vetorial é otimizada. Além disso, a informação adicional fornecida pelos três eixos de detecção do sensor garante maior estabilidade para a solução do problema inverso, minimizando as consequências do ruído nas regiões sem material no FOV e mantendo a correlação acima de 0,99 para altas quantidades de TM.

4.2.2 Teste de Aproximação

Além de compor umas das análises de resolução espacial do método de reconstrução, o teste de aproximação também permitiu estudar a sensibilidade e o comportamento das técnicas quando há distribuições de massas distintas no FOV. A Figura 13 abaixo apresenta esse teste para dois fantasmas de massa bastante próxima e uma alta concentração de ferrita.

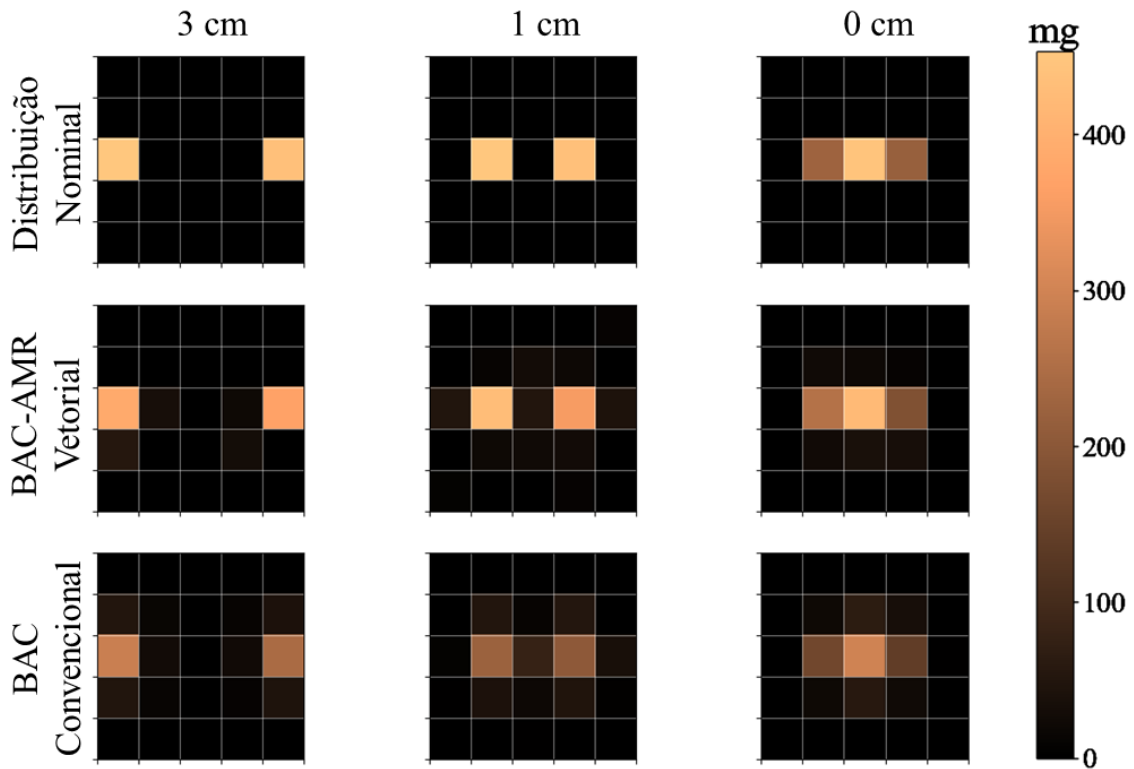


Figura 13 – Teste de aproximação para os fantasmas A (esquerda) e B (direita). As aproximações são mostradas sequencialmente para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).

Para melhor avaliar os resultados e compará-los com seus valores nominais, todas as imagens que formam a Figura 13 respondem à mesma escala. Abaixo é apresentado a Tabela 6 com os valores do Coeficiente Correlação de Pearson (CC) e de X_{diff} para cada reconstrução comparada com os valores de suas respectivas matrizes de distribuição nominal.

Tabela 6 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e X_{diff} calculados para o teste de aproximação do método de quantificação.

Aproximação	Distância (cm)	3	1	0
BAC-AMR Vetorial	CC	0,99	0,98	0,99
	X_{diff} (%)	0,90	22,30	10,66
BAC Convencional	CC	0,97	0,92	0,96
	X_{diff} (%)	4,37	10,16	3,34

Ao considerar os resultados apresentados nas imagens e na Tabela acima, podemos afirmar que o perfil dos resultados do teste de sensibilidade de imagem se mantém. O sistema BAC-AMR Vetorial demonstra um desempenho geométrico superior devido à sua maior resolução espacial, enquanto o sistema BAC Convencional se destaca pela estabilidade na quantificação de TM devido à sua alta sensibilidade. Nesse sentido, o sistema BAC-AMR apresenta uma variação de apenas 0,006 no coeficiente de correlação, mas um desvio de 21,4% na quantificação. Já o sistema Convencional apresenta uma oscilação máxima de 5,83% na quantificação de material, porém com uma variação de 0,044 em sua correlação geométrica.

Apesar de estarem de acordo com os dados de sensibilidade para as distâncias de 3 e 0 cm, ambos os sistemas apresentam alguns resultados abaixo dos limites esperados e um desempenho inferior para a distância de 1 cm entre os fantasmas. No caso do sistema Convencional, essa distância encontra-se no limite da resolução espacial do sensor, o que afeta principalmente o coeficiente de correlação geométrico, uma vez que a quantificação está ligada à sua sensibilidade. De forma contrária, o sistema BAC-AMR manteve sua estabilidade geométrica devido a maior resolução espacial do sensor, enquanto sua baixa sensibilidade acarretou maior variação nos dados de quantificação. Além disso, a quantificação desse sistema também é afetada pela resposta do eixo Y. Isso porque a leitura desse eixo é realizada paralelamente à disposição dos fantasmas, registrando valores positivos e negativos a pequenas mudanças de posição. Essa resposta ambígua é a principal responsável pela queda dos valores de CC e X_{diff} desse sistema. Assim, é possível afirmar que diferentes distribuições de massa podem afetar o desempenho dos dois sistemas, de forma a enaltecer as respectivas qualidades e deficiência de cada um.

4.2.3 Geometrias Cúbicas

Seguindo para uma caracterização mais completa das imagens quantitativas, a Figura 14 apresenta as reconstruções obtidas com os fantasmas formando as letras B, I, O, M, A e G.

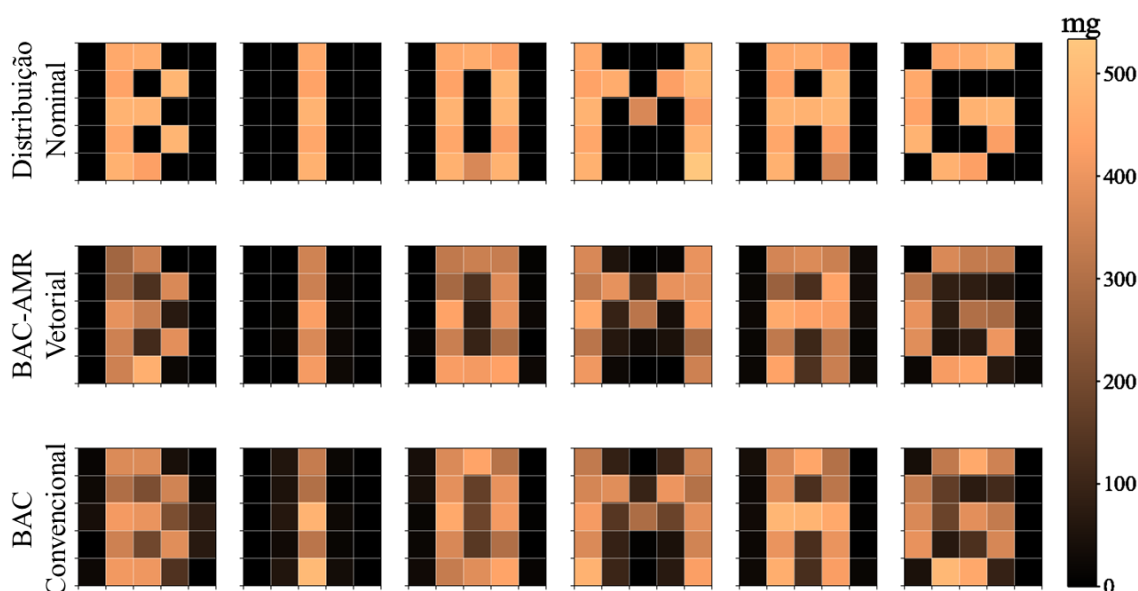


Figura 14 – Distribuição nominal e reconstrução quantitativa pelos sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional das letras formadas pelos fantoma cúbicos. As quantificações são apresentadas para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).

Tabela 7 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e X_{diff} (%) calculados para o teste com geometrias cúbicas e a massa nominal total presente no FOV.

Letras	Massa Total no FOV (g)	BAC-AMR Vetorial		BAC Convencional	
		CC	X_{diff} (%)	CC	X_{diff} (%)
B	4,63	0,95	16,26	0,92	3,94
I	2,29	0,99	12,24	0,96	0,42
O	5,52	0,96	11,90	0,94	2,98
M	5,95	0,96	11,36	0,95	3,15
A	5,52	0,96	6,07	0,95	0,78
G	5,05	0,95	10,30	0,93	1,91

Apesar de maior complexidade das geometrias envolvidas, as imagens resultam da união de diferentes fantasmas com massas muito próximas. Logo, os valores

apresentados na Tabela 7 estão em concordância com os resultados dos demais testes realizados para ambas as instrumentações, especialmente para o teste de aproximação que envolve duas fontes de sinal. Além disso, nenhum valor ultrapassa os limites estabelecidos até o momento para os sistemas, o que garante a qualidade das reconstruções e a identificação de todas as estruturas.

Ao analisarmos em conjunto os valores do coeficiente de correlação, observamos que ambos os sistemas apresentaram maiores dificuldades na reconstrução de geometrias mais complexas. Por exemplo, em estruturas onde os *voxels* vazios estão próximos ou entre os *voxels* preenchidos, como nas letras B e G, ambos os sistemas alcançaram os valores mais baixos de correlação geométrica, sendo 0,95 para o BAC-AMR e 0,92 para o BAC Convencional. Por outro lado, estruturas simples compostas apenas pela união dos fantasmas, como na letra I, alcançaram o valor máximo de correlação geométrica definido para as técnicas (0,99 e 0,96). Essa relação também foi observada nos testes de aproximação, nos quais ambas as técnicas apresentaram menor desempenho geométrico para a distância de 1 cm entre os fantasmas, voltando a melhorar quando os fantasmas estão unidos (0 cm). Assim, a variação máxima do coeficiente de correlação nos dois sistemas foi de 0,04 e está diretamente relacionada ao nível de detalhes geométricos das Figuras.

Vale ressaltar que a variação do coeficiente de correlação para o sistema BAC-AMR foi maior nos testes utilizando geometrias de letras em comparação com o teste de aproximação (0,040 contra 0,006). Isso pode ser explicado pelo mesmo motivo mencionado anteriormente, no qual a disposição dos fantasmas interfere na resposta dos eixos de medida que são paralelos a essa distribuição. No caso de geometrias mais complexas, com distribuição de massa em todas as direções do FOV, as leituras dos eixos X e Y são afetadas simultaneamente, o que leva a uma leve redução no desempenho da técnica com AMR.

Apesar de diferentes distribuições de massa influenciarem geometricamente as reconstruções nos dois sistemas, não foram observadas grandes variações nos valores de X_{diff} . Além disso, também não foi encontrada nenhuma relação entre a complexidade da forma imagiada e o desempenho quantitativo das instrumentações. Isso pode estar relacionado à quantidade de material magnético presente no FOV, que, apesar de afetar a resposta dos sensores em determinadas configurações, aumenta a relação sinal/ruído na região escaneada. Nesse sentido, a variação máxima de X_{diff} para o sistema BAC-AMR

foi de 10,2%, enquanto para o sistema Convencional foi de 3,5%. Esses valores estão dentro dos limites encontrados para ambas as técnicas, sendo que o sistema Convencional apresenta uma variação quantitativa menor devido a uma melhor relação sinal/ruído para as massas utilizadas. Além disso, os resultados de quantificação (bem como os de desempenho geométrico) são consistentes com os valores apresentados na Tabela 6 para a distância de 0 cm, o que está em conformidade com a formação das estruturas escaneadas nesse teste.

4.3 Imagens não triviais

Conforme mencionado anteriormente, nesta etapa, o objetivo é explorar ao máximo a reconstrução das imagens de forma livre, permitindo que as distribuições de massa não sejam contidas em *voxels*. Assim, por questões relacionadas a imprecisão para determinar a quantidade de material magnético em cada *voxel*, a correlação entre as imagens quantitativas e os fantasmas reais foi realizada através o sinal magnético bruto dos sensores. Essa abordagem também permite compreender de maneira mais clara como a aplicação do problema inverso pode degradar a imagem original obtida pelos sensores.

Nas Figuras 15 (BAC-AMR Vetorial) e 16 (BAC Convencional), é possível observar as imagens obtidas com os fantasmas finos de letras, que ressaltam as características de resolução espacial e sensibilidade dos dois sensores magnéticos.

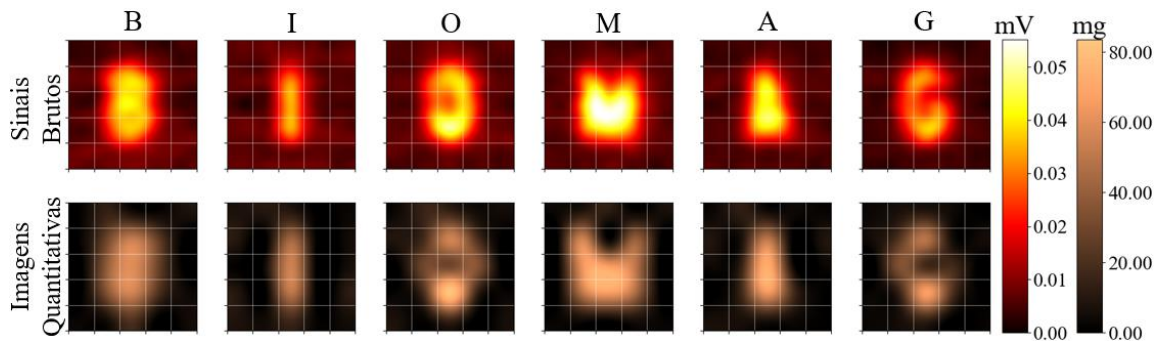


Figura 15 – Sinais brutos (sem processamento) e reconstruções quantitativas obtidas com o sistema BAC-AMR Vetorial.

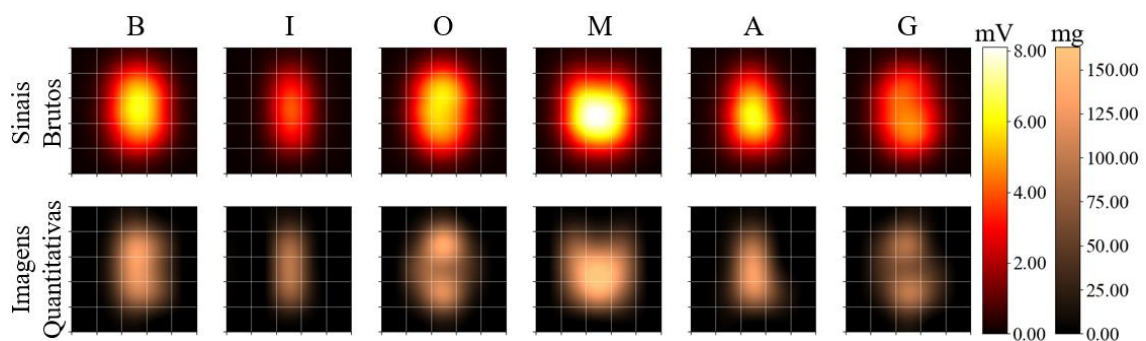


Figura 16 – Sinais brutos (sem processamento) e reconstruções quantitativas obtidos com o sistema BAC Convencional.

A Tabela abaixo apresenta os valores de X_{diff} relacionados às Figuras 15 e 16 de cada fantoma alfabético.

Tabela 8 – Valores de X_{diff} (%) para os fantasmas finos de letras obtido para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.

Fantomas Finos	Massa dos Fantomas (mg)	BAC-AMR Vetorial	BAC Convencional
		X_{diff} (%)	X_{diff} (%)
B	666,00	34,70	3,70
I	321,05	18,71	4,74
O	677,30	37,41	7,03
M	867,00	39,73	5,46
A	504,00	32,61	4,32
G	525,65	36,40	6,64

Ao analisar os mapas de voltagem obtidos pelos dois sensores, fica evidente a discrepância na qualidade das imagens trazida pela resolução espacial do sensor AMR. Essa disparidade se reflete em vários aspectos visíveis nas imagens provenientes desse sistema. Por exemplo, é possível observar contornos mais intrincados e a capacidade de identificar áreas internas sem material em certas regiões dos fantasmas. Algumas dessas áreas ausentes de material apresentam largura de aproximadamente 5 mm, como nas letras "O" e "G". Esse nível de detalhe facilita o reconhecimento das formas e reforça a resolução espacial do sistema BAC-AMR. Em contraste a esse resultado, as respostas de baixa intensidade para as quantidades usuais de material utilizadas nesse laboratório tornam as oscilações causadas pelos ruídos de fundo mais evidente nos mapas de voltagem. Como consequência, as imagens quantitativas são impactadas diretamente, uma vez que as flutuações em torno de zero trazem maior instabilidade para o problema inverso apesar do maior número de informações trazidas pelo sensor vetorial. Por essa razão é possível observar resquícios de massa sendo quantificada em pontos isolados do FOV, afastando os resultados de quantificação para o sistema BAC-AMR. Além disso, tais flutuações próximas de zero em conjunto com a baixa razão sinal/ruído desfavorecem a melhora de resolução espacial proporcionada pela aplicação do problema inverso.

Assim, as imagens quantitativas apresentam contornos menos definidos e maior ausência de detalhes do que seus respectivos mapas de voltagem, exibindo degradações quanto ao formato dos fantasmas, como o desfoque e espalhamento, visíveis nas letras “B”, “O” e “G” com maior intensidade.

Ao comparar os ditos resultados do sistema BAC-AMR com mapas de voltagem obtidos pelo sistema Convencional é possível destacar novamente as duas características que diferem no desempenho dessas instrumentações: i) resolução espacial e ii) sensibilidade. A baixa resolução espacial do sensor Mono canal em comparação com o sensor AMR limita a definição de contornos e a presença de detalhes fundamentais para a distinção dos fantasmas. Tal consequência compromete, inclusive, a identificação de letras de formatos mais simples, como a letra "I". Apesar disso, a sensibilidade superior do sistema BAC garante maior distinção entre regiões com e sem material (maiores que 1 cm), diminuindo as interferências ao longo FOV e diminuindo os erros de quantificação. Tal diferença na ordem de grandeza do sinal e do ruído também proporciona ao sistema BAC maior estabilidade para a aplicação do problema inverso, garantindo um melhor truncamento. Como consequência direta disso, as imagens quantitativas obtidas com o sistema BAC Convencional apresentam ligeira melhora da resolução espacial favorecida pelo problema inverso. Essa progressão nos resultados é expressa por contornos mais precisos e com menor espalhamento de sinal, além da melhora para visualizar regiões internas nos fantasmas onde não possui material magnético, como nas letras “O” e “G”. Vale ressaltar que tais regiões menores que 5 mm, como nas letras “B” e “A” ainda não visíveis nas imagens por estarem bem abaixo do limite de resolução espacial do sensor Mono canal.

Os resultados de quantificação apresentados na Tabela 8 para os dois sistemas mostram que a característica de maior sensibilidade também foi mantida pelo sistema BAC Convencional. Mesmo assim, é possível observar que a média geral dos valores de X_{diff} aumentaram significativamente para ambos os sistemas se comparados com resultados anteriores. Tais resultados podem estar associado a dois fatores: i) imprecisões experimentais e ii) distribuições irregulares de massa nos *voxels*. As imprecisões experimentais estão relacionadas ao cálculo indireto de massa nominal contida nos fantasmas e ao posicionamento do sensor em relação ao FOV. Por mais que sempre verificadas, a mínima diferença na distância transversal entre o sensor e o plano do FOV pode afetar a aquisição do sinal. Esse fator afeta principalmente o sistema BAC-AMR,

visto a baixa sensibilidade axial desse sensor. Além disso, o ruído de fundo apontado para esse sistema ajuda a distanciar seus resultados dos valores nominais. No entanto, o fator predominante para a imprecisão da quantificação está relacionado à variação da distribuição de parte da massa do fantoma no *voxel*. Quando as matrizes de sensibilidade são formadas, considera-se que todo o FOV é homogêneo e o material magnético se distribui igualmente, preenchendo cada *voxel* por completo. Diferente disso, os fantasmas com geometrias mais finas se distribuem de formas irregulares nos *voxels*, de maneira que todo material está acumulado na região mais próxima da superfície do sensor devido à sua menor espessura. Assim, a intensidade de sinal para uma mesma massa varia conforme suas diferentes distribuições nos *voxels*, sendo essa variação mais acentuada quando a massa é distribuída de forma irregular sobre o eixo normal à face do sensor. Logo, a reconstrução do sinal através do modelo linear proposto apresenta desvios no valor de massa estimado para o *voxel* durante a aquisição da matriz de sensibilidade, o que é estendido para todas as partes do FOV com distribuições irregulares de massa.

A limitação apresentada é bem definida para o sensor BAC Mono canal e ocorre porque um único valor de sinal magnético não é suficiente para determinar simultaneamente a distância e a massa do material magnético. Nesse caso, o problema está associado a distribuição irregular de material magnético em relação ao eixo transversal ao plano do sensor BAC. No caso do sensor BAC-AMR essa limitação é intensificada por conta da aquisição de sinal em três eixos ortogonais. A irregularidade da distribuição dos materiais no volume do *voxel* impacta também as componentes do sinal que pertencem ao plano paralelo ao FOV, afetando a quantificação da massa em seus respectivos *voxels*.

Esse problema relacionado à profundidade do *voxel* também foi observado para o fantoma estomacal, porém com menor intensidade visto sua maior espessura. As imagens desse fantoma obtidas pelos dois sensores são apresentadas nas Figuras 17 (BAC-AMR Vetorial) e 18 (BAC Convencional) e com valores de quantificação na Tabela 9.

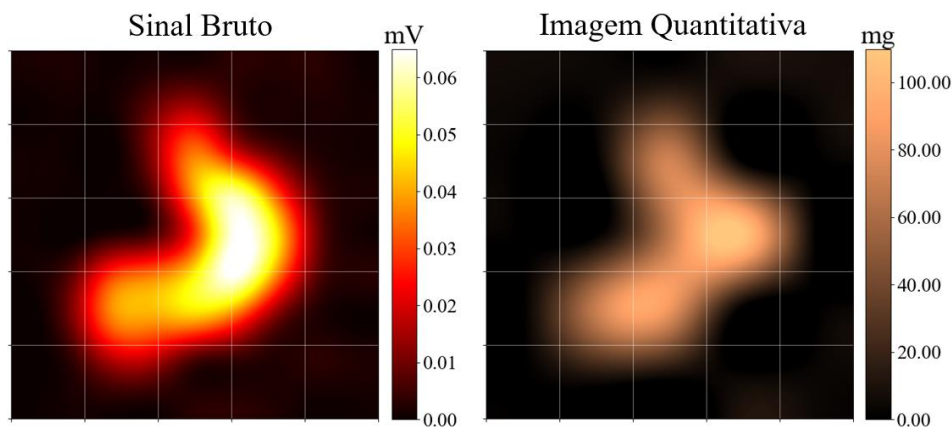


Figura 17– Mapa de voltagem construído com o sinal bruto (sem processamento) do sensor BAC-AMR Vetorial e sua respectiva imagem quantitativa.

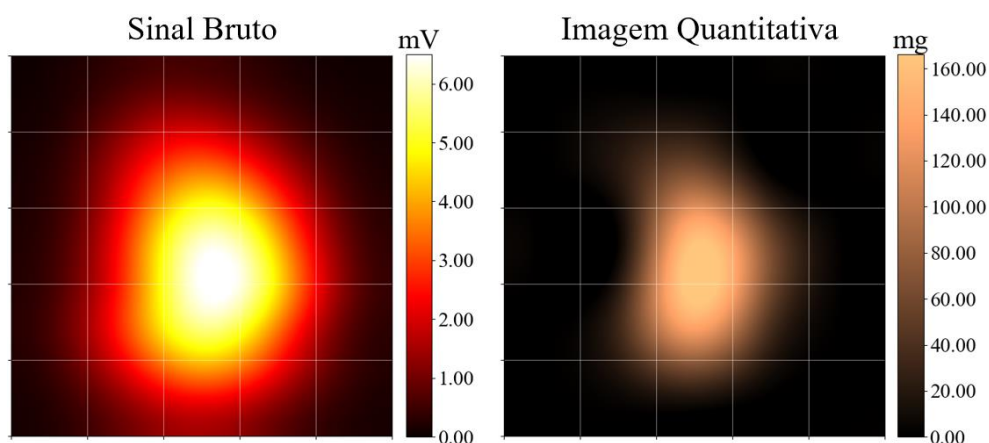


Figura 18 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto (sem processamento) do sensor BAC Convencional e sua respectiva imagem quantitativa.

Tabela 9 – Valores de X_{diff} (%) para o fantoma de estômago obtido para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.

Fantoma	BAC-AMR Vetorial	BAC Convencional
de	$X_{diff}(\%)$	$X_{diff}(\%)$
Estômago	17,80	2,30

Apesar dos valores de quantificação na Tabela 9 serem um pouco maiores do que em outros resultados de caracterização, essa diferença é atenuada por uma maior homogeneidade do fantoma estomacal, tanto no plano do FOV quanto perpendicular à sua superfície. Essa homogeneidade reduz as variações de sinal e minimiza os efeitos de profundidade nos eixos do sensor AMR e no eixo transversal do sistema BAC Convencional. Essa uniformidade também ajuda a diminuir o ruído de fundo na imagem do sistema BAC-AMR, visto a maior concentração de material no centro do FOV, resultando em um sinal mais estável que pode ser subtraído do ruído branco e promover

uma quantificação mais precisa. Assim, ambos os sistemas apresentaram melhora nos valores de quantificação, estando dentro das expectativas.

Ao analisar as imagens não processadas da Figura 17 em termos geométricos, podemos observar que as características de homogeneidade e espessura contribuíram para a resolução espacial do sistema BAC-AMR. A imagem não processada desse sensor conseguiu reproduzir fielmente as principais características do fantoma estomacal, essenciais para sua identificação. Embora tenha ocorrido alguma perda de detalhes devido ao espalhamento do sinal, as regiões correspondentes ao final do esôfago e início do duodeno podem ser facilmente diferenciadas do corpo do estômago, demarcado pelas curvaturas maior e menor. Essa diferenciação é crucial para a identificação da forma. Por outro lado, o sistema BAC Convencional enfrentou dificuldades para reproduzir os contornos da estrutura em seu sinal bruto, apresentado na Figura 18. A imagem gerada por esse sistema não apresentou nenhuma estrutura relacionada ao fantoma estomacal, tornando a identificação da forma impossível.

Quanto às características geométricas relacionadas à aplicação do Problema Inverso nas imagens do sistema BAC-AMR, é possível inferir que a maior estabilidade dos dados e a redução do ruído de fundo foram fundamentais para a obtenção de uma reconstrução de qualidade. Na imagem quantitativa desse sistema, a estrutura com maior acúmulo de material magnético, sendo o corpo do estômago, sofreu um ligeiro achatamento. Essa distorção foi responsável por afetar outras estruturas importantes para a distinção da forma, como o esôfago e o duodeno, mencionadas anteriormente. Apesar disso, características cruciais para a compreensão da forma, como as curvaturas maior e menor do corpo do estômago, foram preservadas. Isso ressalta a importância da qualidade e estabilidade dos dados para manter as características da forma e como diferentes distribuições de massa são influenciadas pelo processamento inverso.

Assim como nas imagens quantitativas obtidas para os fantoma algébricos, o processamento pelo problema inverso para os dados do sistema Convencional foram responsáveis por uma melhora significativa da resolução da imagem quantitativa. Ao contrário do sinal bruto, que não revela nenhuma característica do fantoma estomacal, a imagem quantitativa obtida com o sensor Mono canal, apresentada na Figura 18, exhibe algumas características estruturais do fantoma. Embora a forma do fantoma ainda não seja totalmente clara, a reconstrução desse sistema revela estruturas mais detalhadas, como as curvaturas maior e menor do corpo do estômago, além de uma seção mais estreita

correspondente ao início do estômago. Isso ilustra novamente como uma maior estabilidade do sinal influencia o processamento do Problema Inverso, ao mesmo tempo relacionando isso com as características do fantoma.

4.4 Prova de Conceito

Buscando aprimorar os mecanismos de quantificação do sistema BAC-AMR Vetorial e visando futuras aplicações pré-clínicas, foi realizado uma prova de conceito através de imagens *in vivo*. Nas Figuras 19, 20 e 21 são apresentadas as imagens formadas a partir do sinal bruto e suas respectivas reconstruções quantitativas para o sistema BAC-AMR e BAC Convencional.

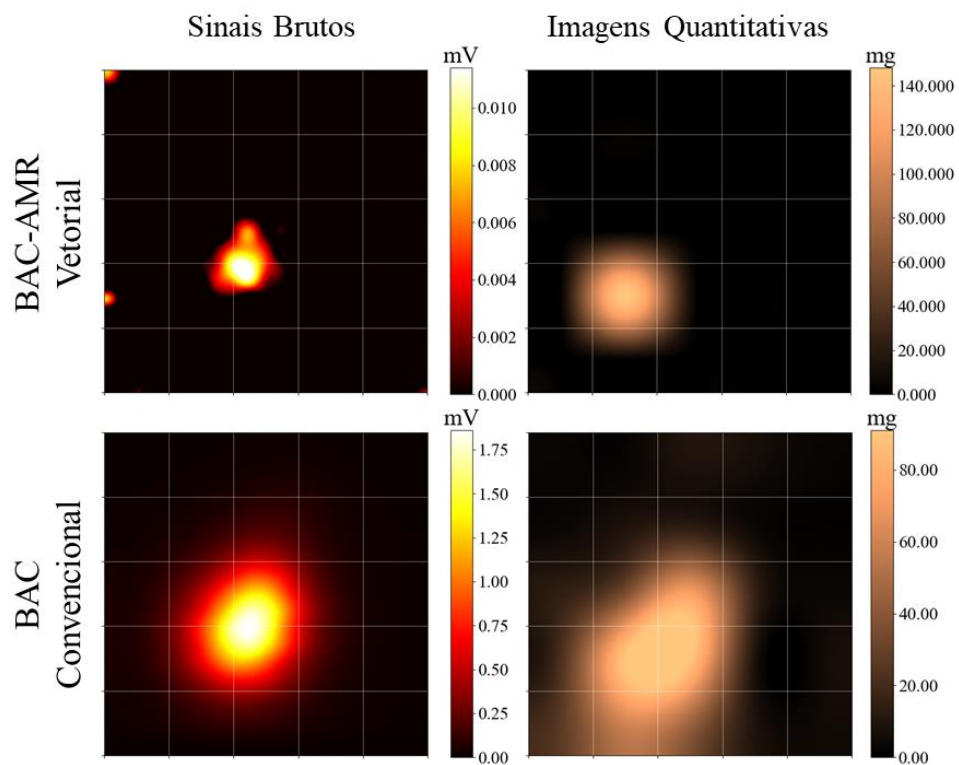


Figura 19 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 1.

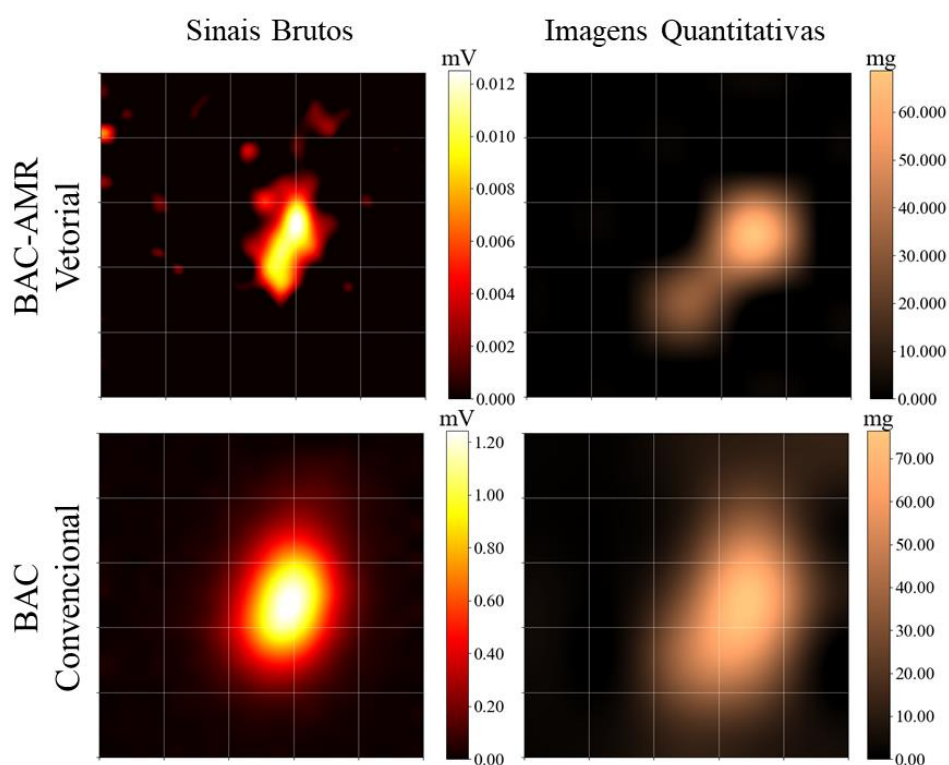


Figura 20 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 2.

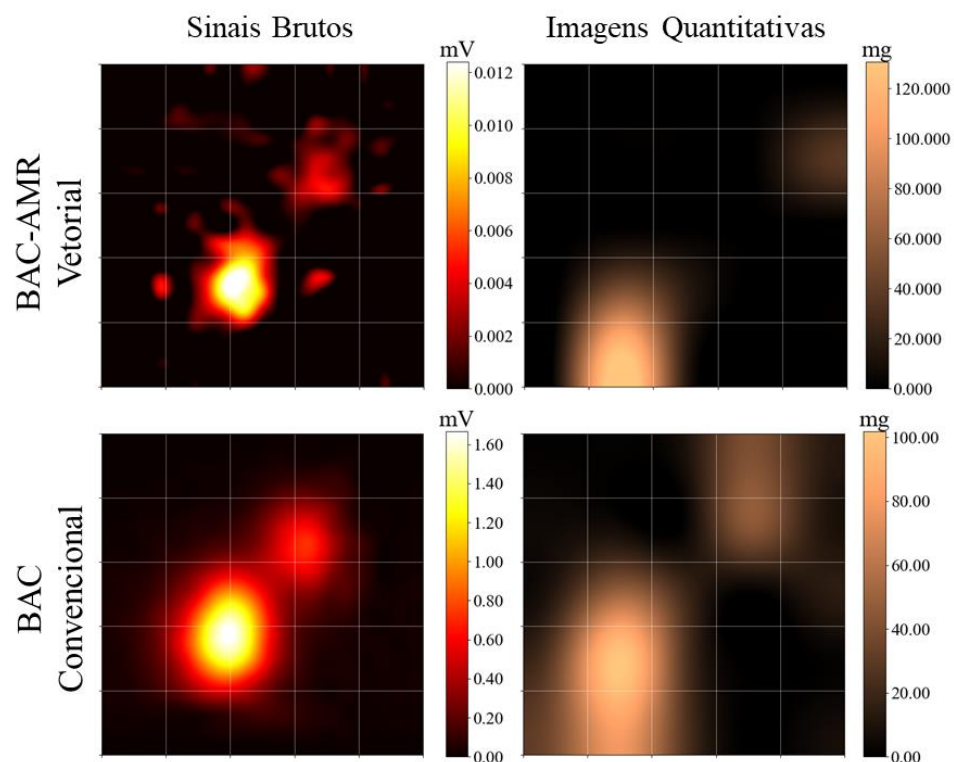


Figura 21– Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sistemas BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 3.

A Tabela 10 apresentada abaixo indica a quantificação e os valores de X_{diff} obtidos pelos sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.

Tabela 10 – Valores de quantificação e seus respectivos X_{diff} (%) para as medidas *in vivo* obtidas para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.

Animal	Quantidade Nominal (mg)	BAC-AMR Vetorial		BAC Convencional	
		Qnt. (mg)	X_{diff} (%)	Qnt. (mg)	X_{diff} (%)
1	1052,00	364,43	65,35	554,75	47,26
2	1296,00	565,98	56,32	1115,95	23,95
3	1992,00	853,64	57,14	1514,80	13,90

Ao comparar inicialmente as imagens sem processamento obtidas com os sensores BAC-AMR e Mono canal, é notável que as áreas de acúmulo de ração magnética se encontram nos mesmos locais do FOV para os três ratos analisados em ambos os sistemas. Isso indica que o sistema BAC-AMR Vetorial conseguiu localizar os traçadores magnéticos *in vivo* com precisão espacial comparável ao sistema Convencional. Isso fica evidente na Figura 21, onde o esvaziamento gástrico rápido do rato resultou na formação de duas áreas de acúmulo de material magnético visíveis nas imagens dos dois sistemas, indicando a passagem da ração do estômago para o intestino delgado do animal. Apesar do processo de trânsito gastrointestinal ocorrer gradualmente, a sensibilidade axial limitada do sistema BAC-AMR permitiu identificar apenas dois pontos discretos, indicando um maior acúmulo de material nesses pontos. Por outro lado, na mesma imagem sem processamento obtida pelo sistema Convencional, os dois pontos de acúmulo estão conectados por um ligeiro espalhamento do sinal, sugerindo a presença residual de material magnético naquele ponto. Essa observação se destaca ao comparar as imagens quantitativas de ambos os sistemas na Figura 21. Nessas imagens, o sistema BAC-AMR quantificou apenas os dois pontos distintos de massa, sem conexão entre eles, enquanto o trânsito do estômago para o intestino foi evidenciado pelo sistema Convencional.

Nas imagens sem processamento referentes aos ratos 1 e 2 (Figuras 19 e 20), observa-se o mesmo comportamento mencionado para o rato 3 em relação à localização do material magnético. Embora as áreas de acúmulo de material sejam coincidentes nos dois sistemas, o sistema BAC Convencional é capaz de detectar maior quantidade de

material magnético devido à sua sensibilidade mais elevada. Consequentemente, esse sinal se difunde por uma região mais ampla, exibindo praticamente todo o estômago do animal nas imagens de voltagem. Nas imagens quantitativas associadas às Figuras 19 e 20, a posição do traçador magnético permanece em relação ao sinal bruto. Entretanto, no caso das imagens do sistema BAC Convencional, maiores oscilações nos valores obtidos resultantes do espalhamento do material ou de maior distanciamento do material do sensor (considerando a distribuição não uniforme ao longo do eixo transversal) geram maior dispersão da massa magnética nas imagens quantitativas. Além disso, pequenas oscilações resultantes de ruídos de fundo associados ao baixo sinal nessas situações podem ser erroneamente interpretadas como pequenas quantidades de material, prejudicando delimitação de áreas com e sem massa. Devido à sensibilidade reduzida do sistema BAC-AMR, os pontos de massa podem ser mais facilmente limitados e definidos, enquanto as áreas com menor acúmulo de material não são distinguíveis do ruído intrínseco desse sistema e, portanto, são truncadas pela aplicação do problema inverso, que delimita a região sem dispersão de material (mesmo que essa dispersão possa existir).

Embora a sensibilidade do sistema BAC Convencional tenha desempenhado um papel fundamental na quantificação da maior parte do material magnético, a Tabela 10 ilustra as dificuldades enfrentadas por ambos os sistemas na detecção de traçador magnético *in vivo*. Essa dificuldade está ligada ao problema de profundidade associado à excitação e detecção do material magnético, o qual está distribuído de maneira não uniforme. Como já mencionado, essa limitação afeta ainda mais o sistema com o sensor AMR, especialmente nos eixos X e Y, que são paralelos ao FOV. A restrição da sensibilidade axial devido à corrente de excitação reduzida também prejudica o desempenho desse sistema.

Apesar das dificuldades enfrentadas pelos sistemas na quantificação do material magnético, os valores registrados na Tabela 10 refletem padrões consistentes em relação às quantidades de material ingerido pelos animais. No caso do rato 1, o sistema BAC Convencional quantificou somente cerca da metade do material magnético ingerido, resultando em uma diferença percentual de 47,26% do valor total. Para o sistema BAC-AMR, a detecção foi ainda menor, com uma diferença de 65,35% em relação à massa total de ferrita. Contudo, os ratos 2 e 3, que consumiram quantidades maiores de ração, exibiram melhorias progressivas na quantificação. No sistema Convencional, os valores de X_{diff} melhoraram quase linearmente à medida que a massa de material magnético

ingerido aumentava para esses animais, com diferenças percentuais de 23,95% e 13,90% em relação às suas respectivas massas nominais. Isso sugere que no sistema Convencional, uma maior quantidade de material gerando um sinal mais intenso contribui para mitigar as questões de falta de homogeneidade relacionadas à profundidade. Para o sistema BAC-AMR, essa melhora foi menos pronunciada, sendo que o valor de X_{diff} diminuiu apenas cerca de 10% para o rato 2 (56,32%). Já para o rato 3, que ingeriu quase 2g de material, o sistema BAC-AMR não demonstrou qualquer melhora em relação ao X_{diff} calculado para o rato 2. Isso sugere que, ao contrário dos resultados do sistema Convencional, o sistema AMR possui um limite de detecção associado à quantidade e profundidade do material magnético. Outro fator que pode contribuir para esse resultado no sistema BAC-AMR é a variação na distância entre o material magnético e o sensor, uma vez que o sensor AMR é particularmente sensível a esse aspecto devido à sua limitada sensibilidade axial. Essa variação pode ser atribuída a erros experimentais ou variações anatômicas entre os animais, onde mesmo um pequeno afastamento do material magnético em relação ao sensor AMR pode impactar os resultados de maneira significativa.

4.5 Simulações Computacionais

Através de simulações, é possível obter matrizes de diferentes dimensões e quantidades de *voxels*, bem como ajustar o tamanho dos mesmos, conforme as necessidades do problema, permitindo a exploração de parâmetros que influenciam na qualidade da imagem, conforme discutido neste tópico. A Figura 22 abaixo apresenta as imagens quantitativas obtidas para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional. Nessa Figura, tanto as matrizes quanto o sinal são frutos de simulações e estão livres de qualquer ruído intrínseco dos sistemas ou de procedimentos experimentais.

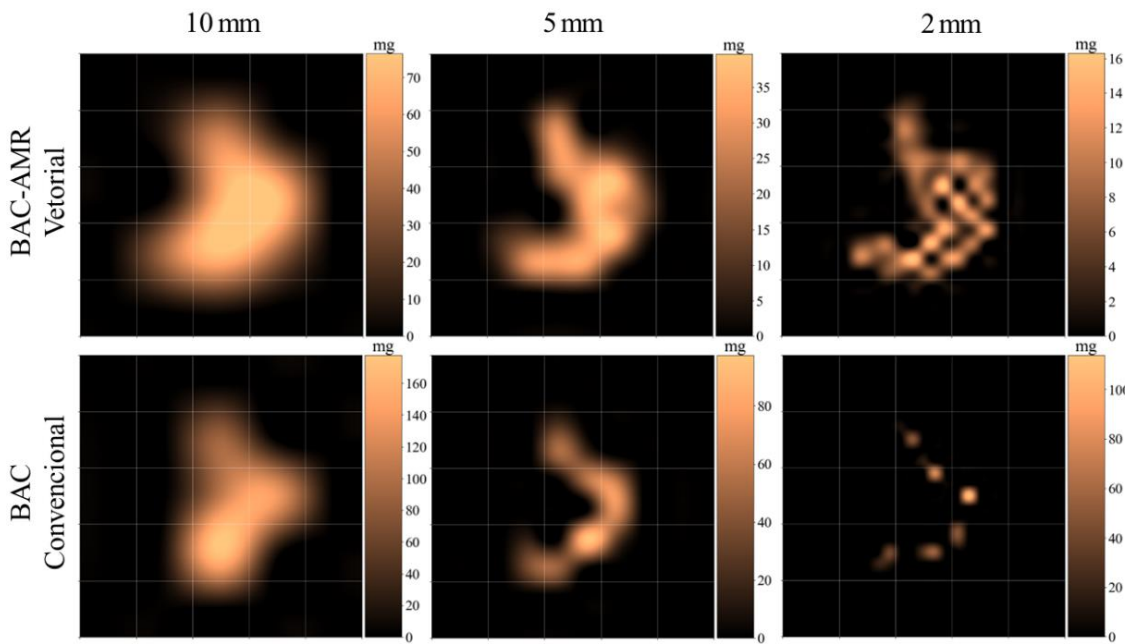


Figura 22 - Imagens quantitativas obtidas para o fantoma simulado para os sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha).

As imagens da Figura 22 foram geradas para os *voxels* de 10mm, 5mm e 2mm, visando explorar e discutir a resolução espacial de cada sistema. Abaixo é apresentada a Tabela contendo as informações quantitativas e o X_{diff} para cada imagem e sistema.

Tabela 11 – Valores de quantificação e seus respectivos X_{diff} (%) para as medidas computacionais obtidas para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.

Tamanho dos <i>voxels</i> (mm)	BAC-AMR Vetorial		BAC Convencional	
	Qnt. (mg)	X_{diff} (%)	Qnt. (mg)	X_{diff} (%)
10	397,76	27,41	546,61	0,25
5	528,08	3,63	532,12	2,90
2	505,13	7,82	526,75	3,87

Ao analisar as imagens em relação ao tamanho dos *voxels*, podemos obter uma compreensão mais precisa de como a resolução espacial dos sensores influencia na reconstrução de imagens. Com *voxels* de 10 mm, as imagens apresentam resultados comparáveis aos dos sistemas físicos, demonstrando concordância entre as simulações e os sistemas reais. De maneira geral, tanto os resultados obtidos com as matrizes experimentais quanto os computacionais para *voxels* de 10 mm indicam alguma alteração

na estrutura do fantoma após a aplicação do problema inverso. Estas modificações são observadas nos contornos externos da forma, uma vez que os sinais nessas regiões oscilam em torno de zero, indo de áreas com para áreas sem material, o que dificulta o processamento através do PI e aumenta a instabilidade da reconstrução. A simulação do sistema Convencional, entretanto, apresentou uma leve melhoria no contorno da forma, possibilitando a visualização de estruturas mais finas, como as curvaturas maiores e menores do estômago. Esta melhora se atribui não apenas à simulação mais precisa e livre de ruídos experimentais, mas também ao fato de o fantoma virtual possuir detalhes mais minuciosos e ser ligeiramente maior que o original. No que se refere às quantificações para *voxels* de 10mm, estas também demonstraram boa semelhança com os valores obtidos pelos sistemas físicos. Para o sistema Convencional, o valor de X_{diff} registrou uma diferença mínima de 0,25% em relação ao valor nominal do material no fantoma. Esta melhoria em relação ao valor experimental está diretamente relacionada à ausência de ruídos provenientes de medidas experimentais, tais como interferências na rede elétrica, vibrações da mesa de medidas e posicionamento inadequado do fantoma no FOV. Tais fatores são responsáveis por pequenas flutuações nos dados, e a ausência deles contribui significativamente para a estabilidade do PI. No entanto, é importante destacar que, para o sistema BAC-AMR, a quantificação de material pelo modelo virtual excedeu em quase 10% a quantificação pelo sistema físico. Estes resultados foram inesperados para a matriz simulada, dadas as boas condições de sua obtenção. No entanto, é importante lembrar que esta matriz também reflete a baixa sensibilidade axial do sensor BAC-AMR, e seus eixos também enfrentam problemas de profundidade, isto é, tem um decaimento mais acentuado frente a distância entre material magnético e sensor.

No caso do *voxel* de 5 mm, os resultados de ambas as matrizes foram profundamente influenciados pela resolução espacial de seus respectivos sensores. Para o sistema BAC-AMR Vetorial, o *voxel* de 5 mm se aproximou do tamanho máximo do sensor AMR, o que se revelou crucial para a obtenção do melhor resultado. Todos os contornos nesta estrutura ficaram definidos. Os valores de X_{diff} atingiram 3,63%, indicando também um bom desempenho quantitativo ao reduzir a imprecisão dos *voxels*. No entanto, para o *voxel* de 5 mm, o sistema BAC Convencional ultrapassou os limites de sua resolução espacial, demonstrando dificuldades na reconstrução dos dados. Nesta situação, grandes volumes de informações repetidas causaram instabilidade no problema inverso. Como resultado, o problema extrapolou valores em alguns *voxels*, enquanto

zerou em outros. Isso resultou em distorções na imagem, principalmente na região central, onde há um maior volume de informações. Apesar disso, a sensibilidade do sistema Convencional manteve sua boa quantificação, apresentando um aumento de apenas 2% no X_{diff} .

Já para o *voxel* de 2 mm, ambos os sistemas enfrentaram desafios na reconstrução da imagem quantitativa. Assim como no caso do sistema Convencional (com *voxel* de 5mm), o sistema BAC-AMR também encontrou dificuldades na reconstrução da imagem com o *voxel* de 2 mm, já que esse tamanho ultrapassou os limites de sua resolução espacial. Apesar de apresentar os mesmos problemas relacionados à aplicação do PI mencionados para o sensor Mono canal, o sistema AMR foi capaz de definir os contornos do fantoma, extrapolando o sinal em algumas regiões e zerando em outras, mas sem afetar o formato da estrutura. Isso foi suficiente para que a quantificação desse sensor voltasse a diminuir, subindo para 7,82%. No entanto, no caso do sistema BAC Convencional, a reconstrução da imagem não demonstrou semelhança alguma com o fantoma. As regiões onde material foi detectado foram agrupadas, como se o sinal estivesse concentrado em poucas áreas. A quantificação nessa etapa também registrou seu pior valor para o sistema, 3,87%, ainda que dentro dos limites, devido à sensibilidade da técnica.

Conforme mencionado, outra vantagem da simulação computacional reside na rápida construção da matriz de sensibilidade, permitindo a alteração de alguns parâmetros. Apesar de o sistema simulado apresentar algumas discrepâncias de compatibilidade em relação ao sistema BAC-AMR, como a sensibilidade específica de cada eixo, as respostas dos sistemas permanecem bastante próximas. Um exemplo prático disso é a capacidade de corrigir tamanhos de FOV. A imagem abaixo ilustra os dados experimentais coletados para o rato 1, no entanto, foram reconstruídos em um FOV quadrado com lados de 9 cm, contendo 81 *voxels* de 10mm.

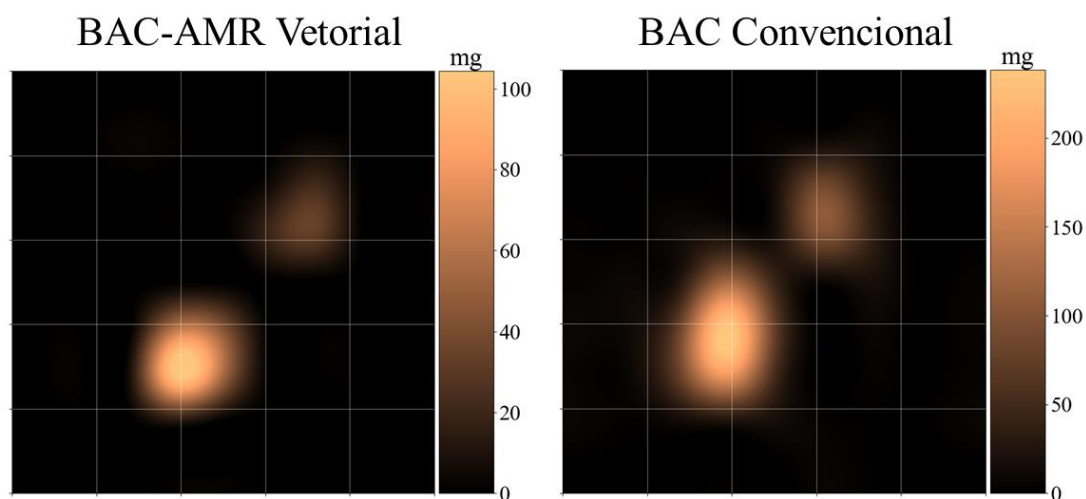


Figura 23 - Imagens quantitativas com FOV de 9x9cm do rato 3 para os sistemas BAC-AMR Vetorial (esquerda) e BAC Convencional (direita).

Diferente da imagem obtida experimentalmente, na Figura 23 é possível observar que o FOV foi capaz de englobar todo o sinal escaneado pelos sensores, corrigindo o mal posicionamento do animal. Com isso, os valores de quantificação podem ser mais precisos. Vale ressaltar que a quantificação da Figura 23 não realizada devido a necessidade de maiores calibrações ao reconstruir dados experimentais com uma matriz de sensibilidade virtual.

5 Conclusões

Conclui-se, então, que o sistema BAC-AMR Vetorial foi capaz de detectar e reconstruir imagens quantitativas de traçadores magnéticos microparticulados, tanto em fantasmas quanto em medidas *in vivo* com pequenos animais. Comparativamente, observou-se que esse sistema apresentou cerca de duas vezes mais resolução espacial do que o sistema BAC Convencional (sensor Mono canal) conforme evidenciado pelos valores de FWHM das funções de espalhamento pontual. Essa melhoria na resolução espacial é diretamente atribuída ao tamanho do sensor AMR e sua capacidade de detecção de campos magnéticos em várias direções, resultando em imagens mais detalhadas.

No entanto, é importante mencionar que a proximidade entre o sinal detectado pelo sensor AMR e o ruído de fundo, seja de origem experimental ou instrumental, levou a uma baixa sensibilidade do sistema. Esse aspecto comprometeu a capacidade do sistema BAC-AMR de detectar quantidades reduzidas de material magnético, em contraste com o sistema Convencional, que demonstrou maior sensibilidade. No entanto, para quantidades de material acima de 200 mg, o efeito do ruído foi minimizado pelo processamento inverso, resultando em reconstruções quantitativas mais próximas das distribuições nominais dos fantasmas cúbicos. Para massas de TM acima dessa quantidade, todas as reconstruções mantiveram um coeficiente de correlação de Pearson superior a 0,99, mantendo sua estabilidade.

Uma limitação adicional do sistema BAC-AMR Vetorial foi a necessidade de utilizar correntes de excitação baixas, a fim de evitar a saturação do sensor AMR. Contudo, essa escolha resultou em uma sensibilidade axial reduzida, contribuindo para problemas de profundidade relacionadas ao eixo Z, algo que também impacta o sistema Convencional. Isso levou a perdas de sensibilidade devido a pequenas flutuações na distância entre o campo de visão (FOV) e o sensor. Essa questão de profundidade também afetou os eixos X e Y, dificultando a obtenção de imagens de fantasmas que não seguissem uma distribuição uniforme em relação ao plano do FOV. Esse desafio também amplificou as dificuldades associadas à distribuição não uniforme de material em profundidade nos *voxel*, especialmente em medidas *in vivo*, afetando mais o sistema BAC-AMR em comparação ao sistema BAC Convencional.

Apesar da limitação na sensibilidade, o sistema BAC-AMR Vetorial demonstrou competência na geração de imagens com resolução espacial superior ao sistema

Convencional. Esse estudo abre portas para novas investigações visando mitigar as limitações relacionadas à sensibilidade. Uma proposta seria desenvolver um sensor que unisse a sensibilidade das bobinas de detecção do sistema Convencional com a resolução espacial característica dos sensores AMR de tamanho reduzido. Tais desenvolvimentos podem contribuir significativamente para pesquisas em curso, melhorando a qualidade das imagens em estudos *in vivo* ou no avanço de metodologias de imagem.

6 Referências Bibliográficas

1. Kasban, H., M. El-Bendary, and D. Salama, *A comparative study of medical imaging techniques*. International Journal of Information Science and Intelligent System, 2015. **4**(2): p. 37-58.
2. Körber, R., et al., *SQUIDS in biomagnetism: a roadmap towards improved healthcare*. Superconductor Science and Technology, 2016. **29**(11): p. 113001.
3. Tirotta, I., et al., *19F magnetic resonance imaging (MRI): from design of materials to clinical applications*. Chemical reviews, 2015. **115**(2): p. 1106-1129.
4. Baillet, S., *Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging*. Nature neuroscience, 2017. **20**(3): p. 327-339.
5. Jaufenthaler, A., et al., *Quantitative 2D magnetorelaxometry imaging of magnetic nanoparticles using optically pumped magnetometers*. Sensors, 2020. **20**(3): p. 753.
6. Weizenecker, J., et al., *Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging*. Physics in Medicine & Biology, 2009. **54**(5): p. L1.
7. Shin, T.-H., et al., *Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging*. Chemical Society Reviews, 2015. **44**(14): p. 4501-4516.
8. Liebl, M., et al., *Magnetorelaxometry procedures for quantitative imaging and characterization of magnetic nanoparticles in biomedical applications*. Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, 2015. **60**(5): p. 427-443.
9. Borgert, J., et al., *Fundamentals and applications of magnetic particle imaging*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2012. **6**(3): p. 149-153.
10. Löwa, N., et al., *Magnetic nanoparticles in different biological environments analyzed by magnetic particle spectroscopy*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2017. **427**: p. 133-138.
11. Li, Q., et al., *Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline Fe₃O₄ nanoparticles*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 9894.
12. Wahby, M.H., et al., *Hydrophobic and superhydrophobic bio-based nano-magnetic epoxy composites as organic coating of steel*. Coatings, 2020. **10**(12): p. 1201.
13. Biehl, P., et al., *Synthesis, characterization, and applications of magnetic nanoparticles featuring polyzwitterionic coatings*. Polymers, 2018. **10**(1): p. 91.
14. Jeon, M., et al., *Iron oxide nanoparticles as T1 contrast agents for magnetic resonance imaging: fundamentals, challenges, applications, and perspectives*. Advanced materials, 2021. **33**(23): p. 1906539.
15. Chieh, J.-J., et al., *Dual-imaging model of SQUID biosusceptometry for locating tumors targeted using magnetic nanoparticles*. Journal of Nanobiotechnology, 2015. **13**(1): p. 1-11.
16. Miranda, J.R., et al., *An AC biosusceptometer to study gastric emptying*. Medical physics, 1992. **19**(2): p. 445-448.
17. Andreis, U., et al., *Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs*. Physiological measurement, 2008. **29**(9): p. 1023.
18. Quini, C.C., et al., *Employment of a noninvasive magnetic method for evaluation of gastrointestinal transit in rats*. Journal of biological engineering, 2012. **6**(1): p. 1-6.
19. Corá, L.A., et al., *Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. **69**(1): p. 372-379.

20. Corá, L.A., et al., *Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry*. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2010. **74**(1): p. 67-77.
21. Corá, L., et al., *Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry*. Physics in Medicine & Biology, 2005. **50**(23): p. 5523.
22. Quini, C.C., et al., *Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic nanoparticles*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2015. **380**: p. 2-6.
23. Quini, C.C., et al., *Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2017. **13**(4): p. 1519-1529.
24. Próspero, A.G., et al., *Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry*. Journal of nanobiotechnology, 2017. **15**(1): p. 22.
25. Soares, G.A., et al., *Multichannel AC biosusceptometry system to map biodistribution and assess the pharmacokinetic profile of magnetic nanoparticles by imaging*. IEEE transactions on nanobioscience, 2019. **18**(3): p. 456-462.
26. Quini, C.C., et al., *Development of a protocol to assess cell internalization and tissue uptake of magnetic nanoparticles by AC Biosusceptometry*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2019. **473**: p. 527-533.
27. Biasotti, G.G.d.A., et al., *2D Quantitative Imaging of Magnetic Nanoparticles by an AC Biosusceptometry Based Scanning Approach and Inverse Problem*. Sensors, 2021. **21**(21): p. 7063.
28. Neelamani, R., *Inverse problems in image processing*. 2004: Rice University.
29. Paixao, F.C., et al., *Development of an AMR-ACB array for gastrointestinal motility studies*. IEEE transactions on biomedical engineering, 2012. **59**(10): p. 2737-2743.
30. Dieny, B., L. Giacomoni, and A. Vedyayev, *Magnetoresistor with tunnel effect and magnetic sensor using same*. 2002, Google Patents.
31. Biglarbegan, M., et al. *Layout study of contactless magnetoresistor current sensor for high frequency converters*. in 2016 IEEE Energy Conversion Congress and Exposition (ECCE). 2016. IEEE.
32. Lenz, J. and S. Edelstein, *Magnetic sensors and their applications*. IEEE Sensors journal, 2006. **6**(3): p. 631-649.
33. Miller, M., et al., *Detection of a micron-sized magnetic sphere using a ring-shaped anisotropic magnetoresistance-based sensor: A model for a magnetoresistance-based biosensor*. Applied Physics Letters, 2002. **81**(12): p. 2211-2213.
34. Nibir, S.J., et al., *A technique to enhance the frequency bandwidth of contactless magnetoresistive current sensors*. IEEE Transactions on Industrial Electronics, 2016. **63**(9): p. 5682-5686.
35. Quynh, L., et al., *Design optimization of an anisotropic magnetoresistance sensor for detection of magnetic nanoparticles*. Journal of Electronic Materials, 2019. **48**(2): p. 997-1004.
36. Tu, L., et al., *Measurement of Brownian and Néel relaxation of magnetic nanoparticles by a mixing-frequency method*. IEEE transactions on magnetics, 2012. **49**(1): p. 227-230.
37. Deissler, R.J., et al. *Brownian and Néel relaxation times in magnetic particle dynamics*. in 2013 International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPPI). 2013. IEEE.
38. Paixão, F.C., *Utilização de magnetorresistores no desenvolvimento de novas técnicas para aplicações em gastroenterologia*. 2009.
39. Wiekhorst, F., et al., *Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles*. Pharmaceutical research, 2012. **29**(5): p. 1189-1202.

40. Hanson, J.D. and S.P. Hirshman, *Compact expressions for the Biot–Savart fields of a filamentary segment*. Physics of Plasmas, 2002. **9**(10): p. 4410-4412.
41. Liebl, M., et al., *Quantitative reconstruction of a magnetic nanoparticle distribution using a non-negativity constraint*. BIOMEDICAL ENGINEERING-BIOMEDIZINISCHE TECHNIK, 2013. **58**(suppl. 1).
42. Schier, P., et al., *Optimizing excitation coil currents for advanced magnetorelaxometry imaging*. Journal of Mathematical Imaging and Vision, 2020. **62**(2): p. 238-252.
43. Liebl, M., et al., *Quantitative imaging of magnetic nanoparticles by magnetorelaxometry with multiple excitation coils*. Physics in Medicine & Biology, 2014. **59**(21): p. 6607.
44. Okamura, N., T. Sasayama, and T. Yoshida, *Inverse problem analysis in magnetic nanoparticle tomography using minimum variance spatial filter*. IEEE Transactions on Magnetics, 2021. **58**(2): p. 1-5.
45. Chu, Z. and Y. Yang, *Comparison of deconvolution methods for the visualization of acoustic sources based on cross-spectral imaging function beamforming*. Mechanical Systems and Signal Processing, 2014. **48**(1-2): p. 404-422.
46. Canales-Rodríguez, E.J., et al., *Revisiting the T2 spectrum imaging inverse problem: Bayesian regularized non-negative least squares*. NeuroImage, 2021. **244**: p. 118582.
47. Starovoytov, V., E. Eldarova, and K.T. Iskakov, *Comparative analysis of the SSIM index and the pearson coefficient as a criterion for image similarity*. Eurasian Journal of Mathematical and Computer Applications, 2020. **8**(1): p. 76-90.