

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS DEPARTAMENTO DE FÍSICA E METEOROLOGIA
CURSO DE BACHARELADO FÍSICA DOS MATERIAIS

DANIELA GOMES BORNAL

“Nanopartículas metálicas em imagens de ressonância magnética: um estudo do sinal e desenvolvimento de um algoritmo para determinação automática do tempo de relaxamento longitudinal”

Bauru, 2023

Daniela Gomes Bernal

“Nanopartículas metálicas em imagens de ressonância magnética: um estudo do sinal e desenvolvimento de um algoritmo para determinação automática do tempo de relaxamento longitudinal”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Física e Meteorologia, na Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como requisito básico para conclusão do Curso de Bacharelado em Física de Materiais.

Orientadora: Marcela de Oliveira

Bauru, 2023

B736n

Bornal, Daniela Gomes

Nanopartículas metálicas em imagens de ressonância magnética:
um estudo do sinal e desenvolvimento de um algoritmo para
determinação automática do tempo de relaxamento longitudinal /

Daniela Gomes Bornal. -- Bauru, 2023

31 p. : tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Física) -
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências,
Bauru

Orientadora: Marcela de Oliveira

Coorientadora: Marina Piacenti da Silva

~~1. Ressonância Magnética. 2. Python. 3. Nanopartículas. I. Título.~~

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Ciências, Bauru. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 17 dias do mês de fevereiro de 2023, às 8 horas, em sessão pública em formato virtual via Google Meet, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Profa. Dra. Marcela de Oliveira e composta pelos examinadores Prof. Dr. Wallace Moreira Pazin e Ms. Maicon Carlone da Silva, o(a) aluno(a) Daniela Gomes Bernal apresentou o trabalho de conclusão de curso intitulado: "Nanopartículas Metálicas em Imagens de Ressonância Magnética: um Estudo do Sinal e Desenvolvimento de um Algoritmo para Determinação Automática do Tempo de Relaxamento Longitudinal", como requisito curricular indispensável para a integralização do curso de Física – Bacharelado em Física de Materiais. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores e pelo aluno.

Marcela de Oliveira.gov.br

Documento assinado digitalmente
MARCELA DE OLIVEIRA
Data: 18/02/2023 11:37:44-0300
Verifique em <https://verificador.jd.br>

Orientador

Documento assinado digitalmente

gov.br

WALLACE MOREIRA PAZIN
Data: 17/02/2023 18:24:27-0300
Verifique em <https://verificador.jd.br>

Membro 1

Documento assinado digitalmente

gov.br

MAICON CARLONE DA SILVA
Data: 18/02/2023 13:37:38-0300
Verifique em <https://verificador.jd.br>

Membro 2

Documento assinado digitalmente

gov.br

DANIELA GOMES BERNAL
Data: 18/02/2023 18:12:40-0300
Verifique em <https://verificador.jd.br>

Aluno (a)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar este trabalho a todas as pessoas que me ajudaram e acreditaram em mim ao longo desses anos de graduação.

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por ter me dado forças e não ter permitido que desistisse ao longo do caminho.

Aos meus pais, Antônio e Eliana, por me encorajarem nos meus momentos de fraqueza e por fornecerem todo auxílio necessário para minha formação.

Gostaria de fazer uma menção especial a uma pessoa que entrou na minha vida e com tão pouco tempo pôde torná-la muito mais leve, me incentivando a continuar mesmo nos dias mais difíceis. Obrigada Orisson, por ser tão incrível e por ter demonstrado todo o apoio necessário que precisei durante esse processo.

Agradeço também aos meus amigos, Hulder, Ísis, Felipe, Juliana, Silvio, Denisson, Edmar e Lucas por sempre me incentivar e celebrar junto comigo cada conquista que tive durante minha jornada. Jamais esquecerei dos incentivos, risadas, de todos os conselhos, provas e trabalhos em grupo. Todos tiveram um papel fundamental na minha vida e sem eles, jamais conseguiria chegar onde cheguei.

Agradeço às minhas orientadoras, Marina Piacenti da Silva e Marcela de Oliveira pela confiança de poder realizar este trabalho e por todo ensinamento e paciência que tiveram comigo. Vocês se tornaram minha inspiração para a vida toda e se Deus quiser, teremos muito mais conquistas pela frente! A todos os outros colegas do Grupo de Física Aplicada à Medicina e Nanotecnologia (GFAMN), em especial, Paulo Noronha Lisboa Filho e Jean Uchôa por acreditarem em mim e transmitirem todo ensinamento necessário. Saibam que tudo que conquistei até hoje, não seria possível sem vocês.

A todos os professores que se dedicaram em ensinar, por compartilhar sabedoria e transmitir os conteúdos das disciplinas.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

A ressonância magnética tem sido uma das técnicas de diagnóstico por imagem com crescente ascensão dentro da área médica. A imagem de ressonância magnética (IRM) permite obter informações estrutural e dinâmica da anatomia humana, baseando-se na detecção das propriedades magnéticas de núcleos atômicos. Em relação à análise visual das IRMs, os diferentes tempos de relaxamento longitudinal (T1) de cada estrutura/tecido é representado em diferentes contrastes (tons de cinza). Assim, a quantificação de T1 pode ser adotada como um parâmetro para análise das imagens de ressonância magnética.

Apesar das grandes vantagens das IRMs ponderadas em T1 e das diferentes sequências empregadas, as dificuldades remanescentes estão na geração de contraste reprodutível e na extração de informações quantitativas úteis para auxiliar no diagnóstico e/ou acompanhamento de alguma doença. Além disso, a execução de técnicas para calcular o tempo de relaxação T1 nas imagens de ressonância magnética ainda não são tão simples e, muitas vezes, esse cálculo é feito manualmente por métodos matemáticos que não são rápidos. Assim, com a recente aplicação da inteligência artificial, o uso de algoritmos computacionais para o desenvolvimento de códigos que auxiliem na análise de imagens médicas de forma mais objetiva tornou-se uma alternativa. Nesse sentido, este trabalho de pesquisa teve como objetivo o desenvolvimento de um programa computacional em linguagem python para determinação automática do tempo de relaxamento longitudinal em imagens de ressonância magnética.

Palavras-chaves: IRMs, Algoritmo, Nanopartículas, Tempo de relaxamento.

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging has been one of the diagnostic imaging techniques with increasing growth in the medical field. Magnetic resonance imaging (MRI) provides structural and dynamic information of the human anatomy based on the detection of the magnetic properties of atomic nuclei. Regarding the visual analysis of MRIs, the different longitudinal relaxation times of each structure/tissue are represented in different contrasts (shades of gray). Thus, T1 quantification can be adopted as a parameter for analyzing MRI images.

Despite the great advantages of T1-weighted MRIs and the different sequences employed, the remaining difficulties are in generating reproducible contrast and extracting quantitative information useful to aid in the diagnosis and/or follow-up of some disease. In addition, the execution of techniques to calculate the T1 relaxation time in MRI images are still not so simple, and this calculation is done manually, by mathematical methods that are not fast. Thus, with the recent application of artificial intelligence, the use of computational algorithms for the development of codes that help in the analysis of medical images in a more objective way has become an alternative. In this sense, this research work aimed to develop a computational program in python language for automatic determination of the longitudinal relaxation time in magnetic resonance images.

Keywords: MRI, Algorithm, Nanoparticles, Relaxation time.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Sequências de pulso T1, T2 e FLAIR, geralmente usadas em pacientes com alterações encefálicas. Os retângulos destacados em vermelho características da EM são melhor visualizados nas sequências de pulso FLAIR (WEI et al., 2019).....	10
Figura 2: Esquema representativo dos átomos. a) átomos com orientação aleatória, b) átomos com orientação paralela e antiparalela na presença de um campo magnético (B_0) (AMORIM, 2013c).....	11
Figura 3: Movimento de precessão do átomo de hidrogênio (MLYNÁRIK, 2017)	12
Figura 4: a) Visualização da magnetização estática M no plano cartesiano. b) Precessão da magnetização((HATTINGEN et al., 2017).....	13
Figura 5: Curva exponencial T1, característica do tecido ((WESTBROOK; TALBOT, 2018).....	14
Figura 6: Representação de diferentes nano-bioaplicações de nanopartículas magnéticas. Adaptado de (Bohara, R. A.; Thorat, N. D.; Pawar, S. H. Role of Functionalization: Strategies to Explore Potential Nano-Bio Applications of Magnetic Nanoparticles. RSC Adv. 2016, 6, 43989–44012.)	16
Figura 7: a) Equipamento de Ressonância Magnética, b) Fantoma posicionado no equipamento para realização do exame	19
Figura 8: Fantoma para simulação do encéfalo	19
Figura 9: Etapas do processamento e análise de imagens (“Análise de Imagens Digitais: Princípios, Algoritmos e Aplicações”, [s.d.])	21
Figura 10: a) Imagem original de RM, b) Filtro de correção e c) Imagem já corrigida (ZAPAROLI et al., 2021).....	22
Figura 11: Carregamento das IRMs do objeto simulador (Fonte: Autor)	23
Figura 12: Slice 15, exemplo do corte escolhido para análise. (Fonte: Autor).....	23
Figura 13: Segmentação das diferentes 4 regiões escolhidas (Fonte: Autor).....	24

Figura 14: Diferentes cortes das imagens de pacientes com lesões encefálicas. (Fonte: Autor).....	25
Figura 15: a) Seleção de um corte específico. b) Exemplos de ROIs segmentadas.(Fonte: Autor).....	26
Figura 16: a) Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente do fantoma b) Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente dos exames. (Fonte:Autor).....	28
Figura 17: a) Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente do fantoma b) Comparação dos resultados obtidos manuamente e automaticamente dos exames. (Fonte: Autor).....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores obtidos do tempo de relaxamento longitudinal para o fantoma com diferentes NPs.....	25
Tabela 2. Cálculo para exames reais.....	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Exame de Ressonância Magnética	8
1.2. Princípios Físicos e Formação da Imagem de RM	9
1.3. Papel das Nanopartículas em IRM's	13
1.4. Utilização de algoritmos para o auxílio nas imagens médicas	15
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1. Obtenção das Imagens de Ressonância Magnética	16
3.2. Desenvolvimento do Programa Computacional	17
3.2.1. Aquisição- Leitura da imagem em formato DICOM	17
3.2.2. Pré- Processamento- Redução de ruído e não homogeneidade de campo magnético	18
3.2.3. Segmentação- Seleção da região de interesse	18
3.2.4. Análise e Reconhecimento- Determinação automática do tempo de relaxação T1	18
3.3. Validação do código	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	19
4.1. Pré- Processamento de Imagens	19
4.2. Segmentação	20
4.3. Tempo de relaxamento longitudinais	22
4.4. Validação do Código	25
5. CONCLUSÃO	27
6. REFERÊNCIAS	28

1. Introdução

1.1. Exame de Ressonância Magnética

O principal exame utilizado para detectar alterações encefálicas em pacientes é a imagem por ressonância magnética (IRM) (THOMPSON et al., 2018). Através desses exames é possível obter imagens internas de várias partes do corpo humano, permitindo a visualização e análise da anatomia de diferentes estruturas e tecidos, podendo extrair importantes informações para diagnóstico e tratamento de certas doenças (AMORIM, 2013a). Este tipo de exame possibilita ainda, a diferenciação dos estados dos tecidos (saudáveis ou não), apresentando maior contraste em relação aos tecidos moles quando comparada a outros métodos diagnósticos por imagem, além de adquirir imagens de diferentes planos (transversal, longitudinal e oblíquo) e imagens volumétricas (THOMPSON et al., 2018). Do ponto de vista radiológico, as lesões inflamatórias desmielinizantes de substância branca são obtidas e facilmente observáveis como pontos hiperintensos (brancos) em IRM através das sequências T2 ou FLAIR (do inglês *Fluid Attenuated Inversion Recovery*)(KLEIN, 2016a), e as imagens obtidas através da sequência T1, apresentam lesões hipointensas. Tais lesões encefálicas são distribuídas irregularmente pela substância branca em todo o hemisfério cerebral, e são lesões características que podem ser observadas em indivíduos com doenças neurodegenerativas, tais como a Esclerose Múltipla (EM) (KLEIN, 2016b). As diferentes sequências usadas para obtenção das IRMs são demonstradas na Figura 1.

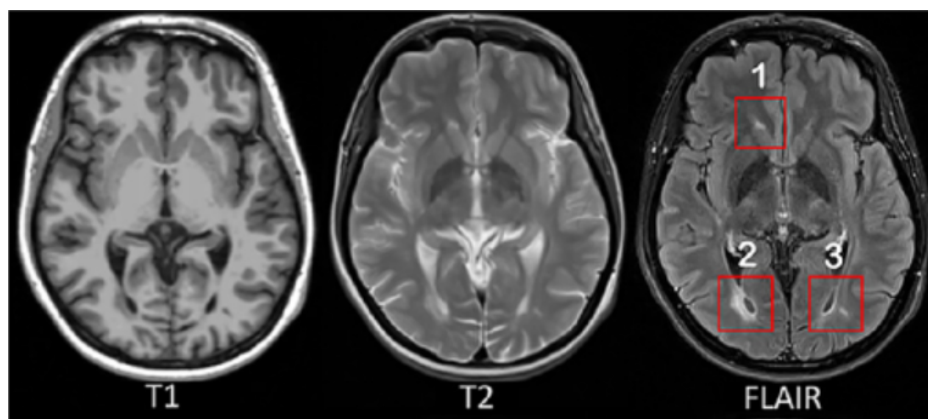


Figura 1: Sequências de pulso T1, T2 e FLAIR, geralmente usadas em pacientes com alterações encefálicas. Os retângulos destacados em vermelho características da EM são melhor visualizados nas sequências de pulso FLAIR (WEI et al., 2019)

1.2. Princípios Físicos e Formação da Imagem de Ressonância Magnética

A imagem de ressonância magnética (IRM) permite obter informações estrutural e dinâmica da anatomia humana, baseando-se na detecção das propriedades magnéticas dos núcleos atômicos ativos (AMORIM, 2013b). Esse fenômeno físico no qual os núcleos atômicos, presentes em um forte campo magnético constante, são excitados por ondas de radiofrequência e, em resposta, produzem um sinal convertendo-o em uma imagem ou informação (HAGE; IWASAKI, 2009).

Em relação aos elementos que são considerados isótopos e influentes na ressonância magnética, podemos citar o carbono (C), o oxigênio (O) e o flúor (F), com destaque maior ao hidrogênio (H). O átomo de hidrogênio é o mais abundante no corpo humano, possui apenas um único próton em seu núcleo que têm propriedades magnéticas, denominadas de spin, que contribuem para transmissão de sinais para geração de IRMs.

Na ausência de um campo magnético externo, os spins do núcleo do hidrogênio apresentam ordem aleatória resultando numa magnetização total nula, conforme na Figura 2(a) (“Bushberg - The Essential Physics for Medical Imaging - Livro essencial para o curso | Docsity”, [s.d.]). No entanto, na presença de um campo externo (B_0), os spins tendem a se alinhar na direção do campo aplicado, conforme a Figura 2(b).

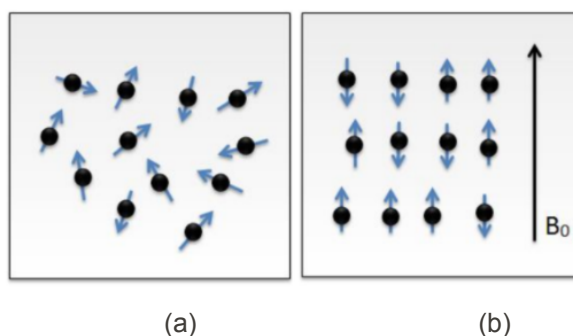


Figura 2: Esquema representativo dos átomos. a) átomos com orientação aleatória, b) átomos com orientação paralela e antiparalela na presença de um campo magnético (B_0) (AMORIM, 2013c).

Sabendo que os prótons possuem spin, essa interação também ocorre ao redor do próprio eixo do átomo do hidrogênio, denominado como trajetória de precessão (“Bushberg - The Essential Physics for Medical Imaging - Livro essencial para o curso | Docsity”, [s.d.]). Essa rotação secundária caracteriza-se pelo momento magnético que descreve uma trajetória circular ao redor do campo magnético, e assim, a velocidade que oscilam é denominada como

frequência de precessão (ω) conforme representada na Figura 3 (WESTBROOK; TALBOT, 2018)

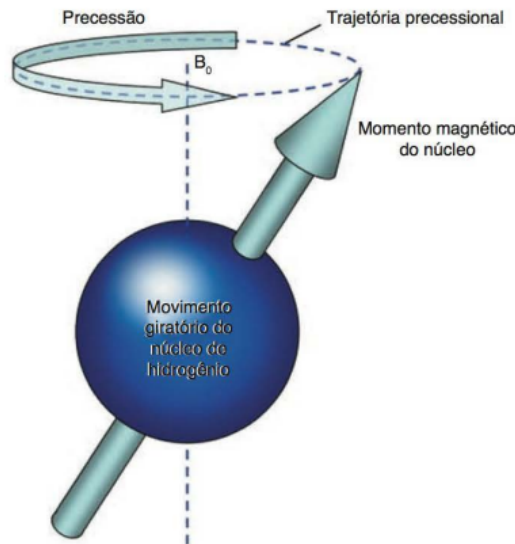


Figura 3: Movimento de precessão do átomo de hidrogênio (MLYNARSKI, 2017).

A orientação dos momentos magnéticos nucleares no campo magnético externo B_0 resulta em uma magnetização macroscópica M através da soma vetorial dos momentos magnéticos nucleares individuais (MLYNÁRIK, 2017). A magnetização é uma grandeza vetorial, que obedece às regras da eletrodinâmica clássica (“The magnetic resonance myth of radio waves - Hoult - 1989 - Concepts in Magnetic Resonance - Wiley Online Library”, [s.d.]). Assim, a interação dos campos magnéticos com a magnetização pode ser descrita pela equação da física clássica:

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M \times B_0 = -M \times \omega \quad (1)$$

onde γ é a constante giromagnética, que é definida como a razão entre o momento magnético nuclear e seu momento angular. De acordo com a equação (1), se a magnetização estiver alinhada com o campo magnético B_0 (convencionalmente alinhado com o eixo z), o produto vetorial $M \times B_0$ é igual a zero e M é estático (Figura 4.a). No entanto, se M e B_0 não são paralelos, a magnetização precessa em torno da direção de B_0 com uma frequência angular de ω ($\omega = 2\pi\nu$, onde ν é a frequência em Hz), que geralmente é chamada de frequência de

Larmor (Figura 4.b). A magnetização M só pode ser detectada quando não é estática, ou seja, quando precessa da direção do campo magnético.

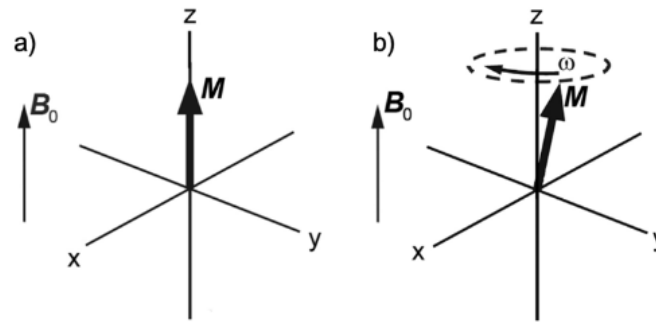


Figura 4: a) Visualização da magnetização estática M no plano cartesiano. b) Precessão da magnetização((HATTINGEN et al., 2017).

De acordo com a Lei de Faraday, a magnetização em movimento induz uma força eletromotriz na bobina, que é proporcional a dM/dt . Assim, para medir a magnetização, precisa-se incliná-la para que não fique paralela ao campo magnético, o que levará à sua precessão. Como uma inclinação repentina do campo magnético estático não é tecnicamente viável, o conceito de ressonância deve ser usado. Um campo magnético de radiofrequência (RF) de baixa amplitude B_1 produzido por uma corrente elétrica de RF na bobina com o eixo perpendicular a B_0 é capaz de girar a magnetização. A aplicação de B_1 por um curto período de tempo é chamada de pulso de RF. Como consequência da ressonância, o sinal é produzido através de um pulso de RF exatamente na mesma frequência de Larmor do átomo de hidrogênio e perpendicular ao B_0 (WESTBROOK; TALBOT, 2018).

O pulso de RF perturba o equilíbrio e o alinhamento dos prótons, e quando é encerrado, o equilíbrio entre os estados de energia tende a se restabelecer, isto é, os spins de alta energia retornam ao estado de menor energia (“Bushberg - The Essential Physics for Medical Imaging - Livro essencial para o curso | Docsity”, [s.d.]). Assim, após a aplicação de um pulso de RF, a componente de magnetização paralela a B_0 é reduzida, totalmente removida ou invertida e começa a recuperar seu estado de equilíbrio M_0 . Este processo é chamado de relaxamento longitudinal (MLYNÁRIK, 2017). A recuperação da magnetização longitudinal é caracterizada por uma curva exponencial em função do tempo, na qual determina-se o tempo de relaxação longitudinal T_1 como o tempo necessário para que ocorra 63% da magnetização longitudinal do tecido, conforme demonstrado na Figura 5.

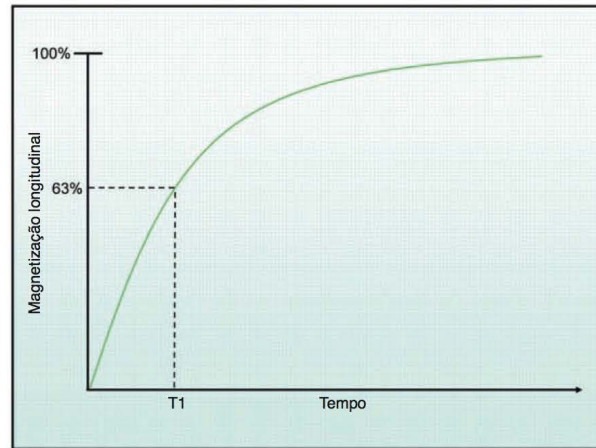


Figura 5: Curva exponencial T1, característica do tecido ((WESTBROOK; TALBOT, 2018).

O tempo de relaxação T1 caracteriza o tempo de relaxação longitudinal do tecido, e atua como um mecanismo fundamental de contraste de ressonância magnética que está sendo cada vez mais usado para estudar os padrões de (des)mielinização do cérebro (WANG et al., 2020a). Essa grandeza fornece contraste útil em uma variedade de patologias, com ou sem uso de agentes de contraste paramagnéticos exógenos que aumentam o contraste da imagem e encurtam o tempo de relaxamento longitudinal (T1) e o transversal (T2) (“Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis - PubMed”, [s.d.]). Dentre os agentes de contraste paramagnéticos mais usados nas imagens de ressonância magnética, podemos citar o uso de íons altamente paramagnéticos como gadolínio (Gd^{+3}), manganês (Mn^{+2}) e o ferro (Fe^{+3}) (PELLICO; ELLIS; DAVIS, 2019). O átomo mais usado em agentes de contraste de ressonância magnética é o íon lantanídeo gadolínio (III), pois além de possuir um alto momento magnético, é o íon mais estável com elétrons desemparelhados (XIAO et al., 2016) e, portanto, o íon Gd^{+3} pode induzir com muita eficiência o relaxamento longitudinal de um próton de água (PARK et al., 2009). Nos diferentes tecidos encontrados no corpo humano, uma grande contribuição para o relaxamento T1 se origina da transferência de magnetização entre os prótons de água, assim cada estrutura irá apresentar uma constante de relaxamento longitudinal específica proporcional a essa magnetização. Em relação a análise visual das IRMs, os diferentes tempos de relaxamento longitudinal de cada estrutura/tecido é representado em diferentes contrastes (tons de cinza). Assim, a quantificação de T1 pode ser adotada como um parâmetro para análise das imagens de ressonância magnética.

Hattingen e colaboradores (“Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients - PMC”, [s.d.]),

realizaram um estudo que explorou a relaxometria T1 quantitativa como uma técnica de imagem alternativa não invasiva para detecção da carga tumoral e determinação da resposta radiográfica. Em outro trabalho, Kang e colegas (KANG et al., 2018), aplicaram a sequência multi-dinâmica de multi-eco para a medição direta dos tempos de relaxamento de RM para análise de volume tumoral em metástases cerebrais. A análise da relaxometria por ressonância magnética também auxiliou no estudo realizado por Filip et al (FILIP et al., 2020) para o diagnóstico diferencial de síndromes de tremor. Em 2017, pesquisadores apresentaram uma avaliação entre o tempo de relaxação T1 na região da substância cinzenta do encéfalo em função da idade (“Relationship between aging and T1 relaxation time in deep gray matter: A voxel-based analysis - PubMed”, [s.d.]).

1.3. Papel das Nanopartículas em IRMs

As propriedades únicas dos materiais em nanoescala originaram a inúmeras atividades de pesquisa direcionada à fabricação, caracterização e aplicações de nanopartículas (NPs) (SCHRÖFEL et al., 2014). Atualmente esses materiais podem ser sintetizados e modificados com vários grupos funcionais químicos permitindo que sejam conjugados com anticorpos, ligantes e drogas de interesse, possibilitando diversas aplicações em biotecnologia, como separação magnética, pré-concentração de analitos alvo, direcionados entrega de drogas e veículos para entrega de genes e drogas e, diagnóstico por imagem (MODY et al., 2010). A Figura 6 apresenta as diferentes aplicações das NPs magnéticas dentro da área biomédica.

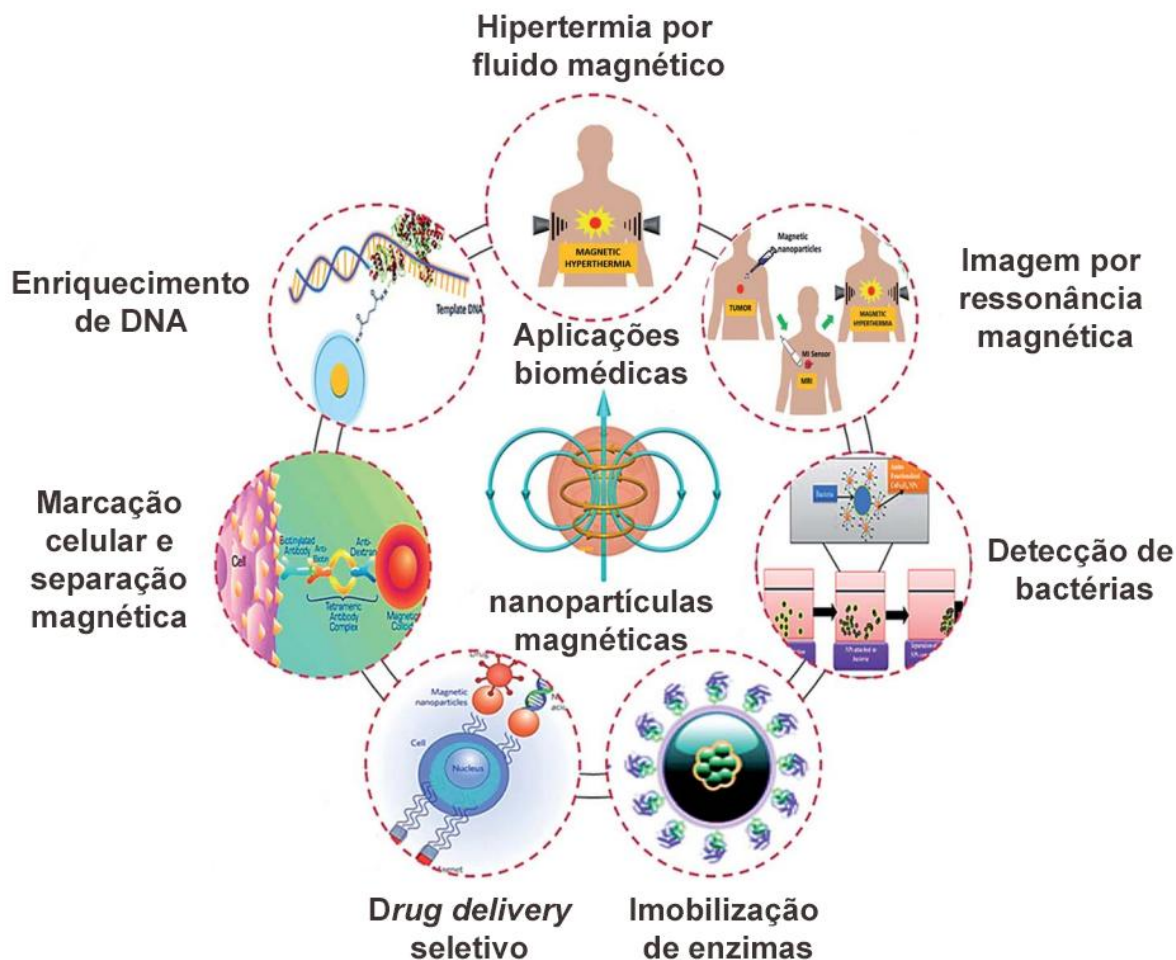


Figura 6: Representação de diferentes nano-bioaplicações de nanopartículas magnéticas. Adaptado de (Bohara, R. A.; Thorat, N. D.; Pawar, S. H. Role of Functionalization: Strategies to Explore Potential Nano-Bio Applications of Magnetic Nanoparticles. RSC Adv. 2016, 6, 43989–44012.)

Dentre as diferentes aplicações indicadas na Figura 6, as diferentes nanopartículas (NPs) metálicas têm sido utilizadas como agentes de contraste em IRMs. A aplicação desse tipo de material se deve às suas propriedades físicas únicas, as quais têm auxiliado na análise e diagnóstico de certas doenças (AVASTHI et al., 2020). Estudos têm mostrado que as NPs metálicas apresentam propriedades magnéticas que modificam a magnetização da região interferindo no tempo de relaxamento longitudinal e consequentemente, interferem no sinal da IRM (JEON et al., 2021). O contraste é aumentado quando um tecido tem maior afinidade para os agentes de contraste ou maior vascularização do que outro (ESTELRICH; SÁNCHEZ-MARTÍN; BUSQUETS, 2015). Assim, as NPs agem encurtando os tempos de relaxamento T1 e T2 o que pode trazer requisitos necessários para as aplicações médicas, tais como relaxação adequada, efeitos de suscetibilidade, tolerância, segurança, e boa estabilidade.

1.4. Utilização de algoritmos para o auxílio nas imagens médicas

Apesar das grandes vantagens das IRMs ponderadas em T1 e as diferentes sequências empregadas e a utilização de NPs, as dificuldades remanescentes estão na geração de contraste reprodutível e na extração de informações quantitativas úteis para auxiliar no diagnóstico e/ou acompanhamento de alguma doença (WANG et al., 2020b). Como descrito anteriormente, na literatura existem vários métodos de mapeamento de T1, que apresentam uma certa variabilidade inter-estudos dependente dos parâmetros físicos envolvidos em cada sequência (STIKOV et al., 2015). Entretanto, a maioria apresenta diferentes sequências sem a definição direta do tempo de relaxamento longitudinal característico de cada estrutura/tecido. Além disso, a execução de técnicas para calcular T1 nas IRMs ainda são complexas. Muitas vezes, esse cálculo é feito manualmente, por métodos matemáticos de baixa precisão que demandam elevados períodos de tempo (TOFTS, 2009). Desta forma, visa-se a necessidade de uma ferramenta de maior precisão e rapidez para determinação objetiva do tempo de relaxamento longitudinal em imagens de ressonância magnética.

A utilização de algoritmos computacionais tem sido uma alternativa para desenvolvimento de códigos que auxiliam na análise de imagens médicas de uma forma mais objetiva. Atualmente a linguagem computacional em *python* se tornou uma ferramenta muito difundida no meio da análise de dados por representar recursos mais acessíveis e preciosos de ferramentas para aplicação em imagens médicas. Sua popularidade pode ser vista por vários motivos, incluindo estar em todos os sistemas operacionais como Windows, Mac e Linux, permitindo ao operador programar em menos linhas de código sem reduzir sua qualidade (CHITYALA; PUDIPEDDI, [s.d.]). Além disso, a linguagem em *python* fornece um excelente suporte de *script* para *software*, além de possuir uma variedade de bibliotecas específicas de alto nível para abrir, processar e visualizar imagens médicas (CHITYALA; PUDIPEDDI, [s.d.]).

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um programa computacional para determinação automática do tempo de relaxamento longitudinal (T1) em imagens de ressonância magnética, incluindo o estudo do sinal de nanopartículas metálicas utilizadas como agentes de contraste.

Os objetivos específicos foram:

- Obtenção das imagens de ressonância magnética com utilização de NPs;
- Análise visual e manual do sinal/T1 nas IRMs;
- Desenvolvimento do algoritmo em linguagem *python*:
 - Leitura da imagem em formato DICOM;
 - Redução de ruído e não homogeneidade de campo magnético;
 - Seleção da região de interesse;
 - Determinação automática do tempo de relaxação T1.
- Validação do código;

3. Materiais e Métodos

3.1. Obtenção das Imagens de Ressonância Magnética:

As imagens de ressonância magnética utilizadas nesse estudo foram realizadas com um objeto simulador do encéfalo (fantoma) no equipamento Siemens Verio 3.0 T. Na Figura 7, estão registradas as fotos do equipamento de Ressonância Magnética e do objeto simulado devidamente posicionado no equipamento.

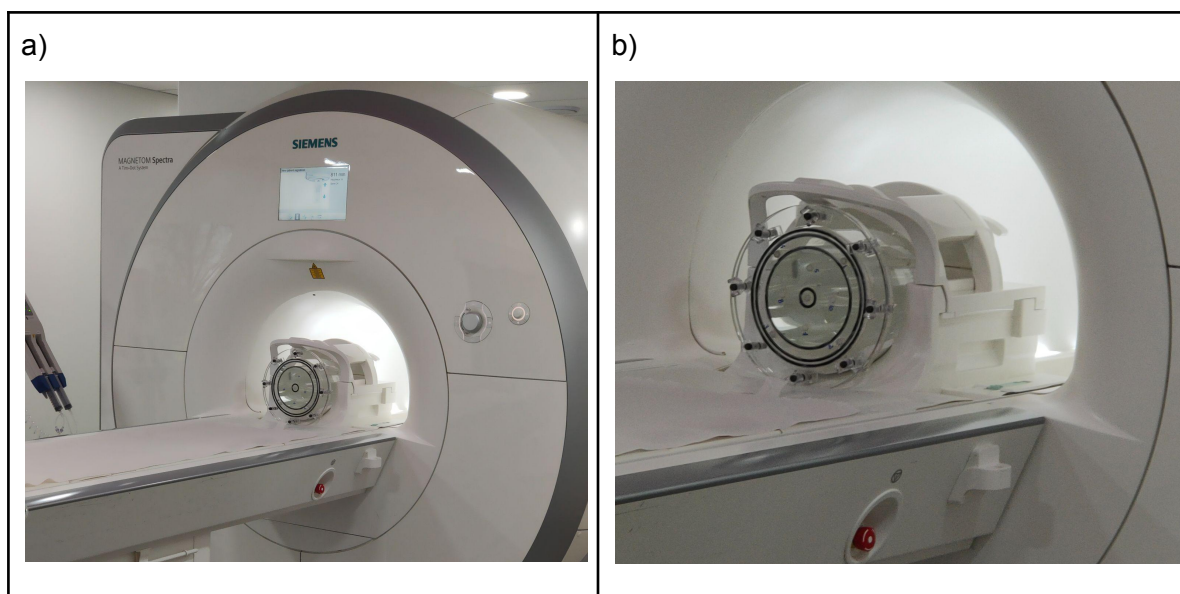


Figura 7: a) Equipamento de Ressonância Magnética, b) Fantoma posicionado no equipamento para realização do exame.

Foram obtidas imagens nas sequências T1, T2 e FLAIR, com suas respectivas dimensões (416x512x40), (384x384x30) e (512x512x40) para o plano axial na região de interesse deste trabalho (crânio), devidamente simulado pelo fantoma. O fantoma utilizado neste trabalho foi desenvolvido em um estudo prévio do nosso grupo de pesquisa, e composto conforme descrito por Zaparoli e colaboradores (ZAPAROLI et al., 2021).

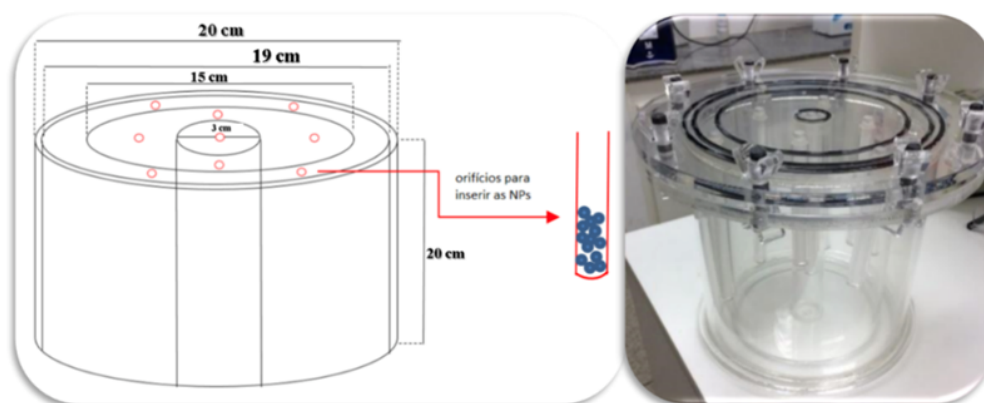


Figura 8: Fantoma para simulação do encéfalo

O fantoma foi confeccionado em acrílico (polimetil-metacrilato - PMMA), e é constituído por 21 orifícios, nos quais foram inseridas soluções aquosas em diferentes concentrações das nanopartículas. Após a montagem do fantoma, o mesmo foi submetido ao exame de ressonância magnética para obtenção das imagens. Em adição, este trabalho realizou a análise de IRMs retrospectivas de pacientes com lesões encefálicas.

3.2. Desenvolvimento do Programa Computacional

3.2.1. Aquisição - Leitura da imagem em formato DICOM

As imagens de ressonância magnética desta pesquisa foram apresentadas através do padrão mundial *Digital Imaging and Communication in Medicine* (DICOM), que atualmente tem sido uma escolha muito recorrente para armazenar, visualizar e processar informações das imagens médicas (AMORIM, 2013a). Devido à sua estrutura e caráter aberto, pode ser facilmente adaptadas e atualizadas para acomodar as mudanças na tecnologia de imagens médicas. Um arquivo DICOM não apenas contém todos os valores do pixel, como também permite que as informações dos pacientes sejam armazenadas com a imagem de forma estruturada com uma grande variedade de elementos de dados. Ou seja, em cada elemento são armazenados por uma “tag” que identifica e limita as informações contidas nas imagens (ARYANTO; OUDKERK; VAN OOIJEN, 2015). As primeiras linhas de desenvolvimento do código foram responsáveis por realizarem a leitura e o carregamento das MRIs em formato DICOM, para posterior processamento e análise.

3.2.2. Pré-Processamento - Redução de ruído e não homogeneidade de campo magnético

As linhas seguintes do código foram responsáveis pelo pré-processamento das imagens, para garantir que todas as sequências tivessem a mesma padronização e normalização (correção de homogeneidade e redução de ruído). Tais parâmetros foram realizados através do software 3D Slicer, com o operador morfológico N4ITK, o qual foi responsável por realizar a correção de *bias* (HWANG; KIM; DU, 2010). Para tal correção, o algoritmo utilizou um filtro de normalização de intensidades, permitindo então a homogeneidade da intensidade de sinal na imagem.

3.2.3. Segmentação - Seleção da região de interesse

Em seguida, o código permitiu ao operador a seleção da região de interesse (ROI – do inglês *region of interest*), ou seja, a escolha da área onde se pretende realizar a definição automática do tempo de relaxamento longitudinal T1.

3.2.4. Análise e Reconhecimento - Determinação automática do tempo de relaxação T1

Após a seleção da ROI, o programa foi responsável pelo cálculo automático de T1 seguindo a equação 2:

$$Y = A - Be^{(-TI/T1)} \quad (2)$$

onde Y representa a intensidade do sinal, TI representa o tempo de inversão, o parâmetro A descreve um fator de escala para cada intensidade do sinal e o parâmetro B representa a qualidade de inversão. As linhas de código foram responsáveis por detectar e guardar a informação do valor da intensidade de sinal, pelo reconhecimento de A e B como constantes, e por solicitar para o operador o valor de TI utilizado no protocolo de realização do exame de ressonância magnética. Assim, com os parâmetros definidos, o código pôde realizar o cálculo automático e como resultado de saída o valor do tempo de relaxamento longitudinal T1. De uma maneira geral, as etapas realizadas pelo código desenvolvido neste trabalho estão representadas na Figura 8.

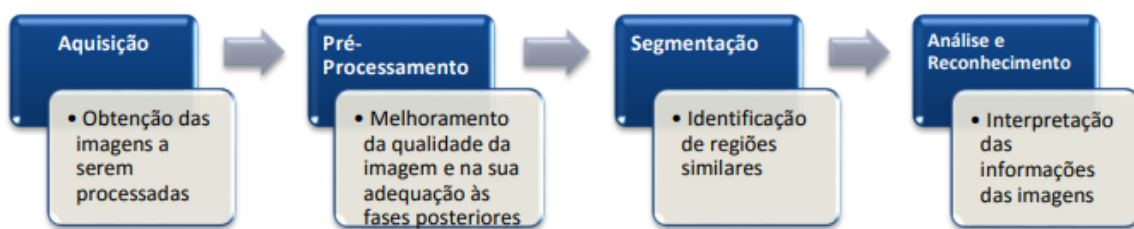


Figura 9: Etapas do processamento e análise de imagens (“Análise de Imagens Digitais: Princípios, Algoritmos e Aplicações”, [s.d.])

3.3. Validação do Código

Por fim, como forma de validação do código desenvolvido, foi realizada uma comparação entre o resultado automático obtido pelo programa e a quantificação realizada de forma manual. Tal quantificação manual é dependente do operador realizar o cálculo manual do valor de T1, seguindo a equação (2). Além disso, o código foi testado em imagens reais de ressonância magnética de indivíduos, podendo ser útil para determinação do T1 de estruturas específicas do encéfalo.

4. Resultados e Discussão

4.1. Pré- Processamento e correção de homogeneidade das imagens

Após a realização dos exames de RM conforme descrito no item 3.2.2 realizou-se a correção de homogeneidade e redução de ruído através das imagens do objeto simulador (fantoma) utilizando o operador morfológico N4ITK do *software* 3D Slicer, conforme a Figura 9.



Figura 10: a) Imagem original de RM, b) Filtro de correção e c) Imagem já corrigida (ZAPAROLI et al., 2021)

Após a realização do pré-processamento, conforme descrito anteriormente, foi realizada a etapa de segmentação, a qual foi responsável pela definição da região de interesse na qual, posteriormente, seria realizada uma análise das intensidades de sinal.

4.2. Segmentação

Nesta fase, foram realizadas as etapas do carregamento dos exames realizadas pelo código conforme descritas na seção 3.2.2. Assim, após a realização do pré-processamento, realizou-se a leitura das imagens que compunham todo o exame de ressonância magnética. A Figura 10 ilustra um exemplo das imagens obtidas da sequência axial T1 para o exame com IRMs do fantoma (objeto simulador com as nanopartículas).

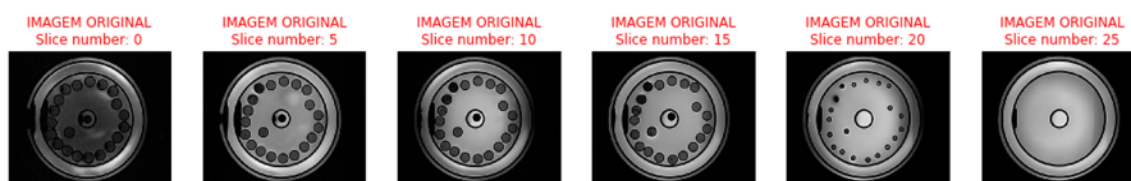


Figura 11: Carregamento das IRMs do objeto simulador (Fonte: Autor)

Em seguida, foi realizada a escolha de uma única imagem (corte) para segmentação da região de interesse. Na Figura 11 podemos observar um exemplo do corte escolhido.

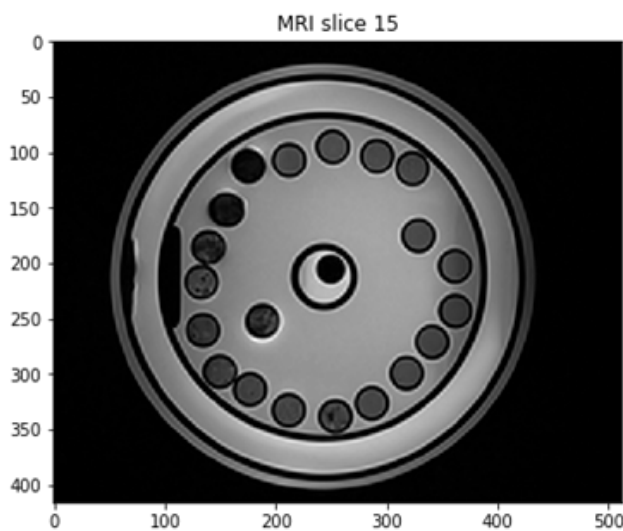


Figura 12: Slice 15, exemplo do corte escolhido para análise. (Fonte: Autor)

A funcionalidade da Região de Interesse (ROI) é importante nas aplicações médicas onde certas partes da imagem são de maior importância diagnóstica do que outras (DOUKAS; MAGLOGIANNIS, 2007). Nesse sentido, foram definidas diferentes ROIs, para cada região do fantoma que se desejava determinar o tempo de relaxamento longitudinal. A

Figura 12 apresenta a segmentação de 4 diferentes ROIs escolhidas (indicadas pelos círculos vermelhos).

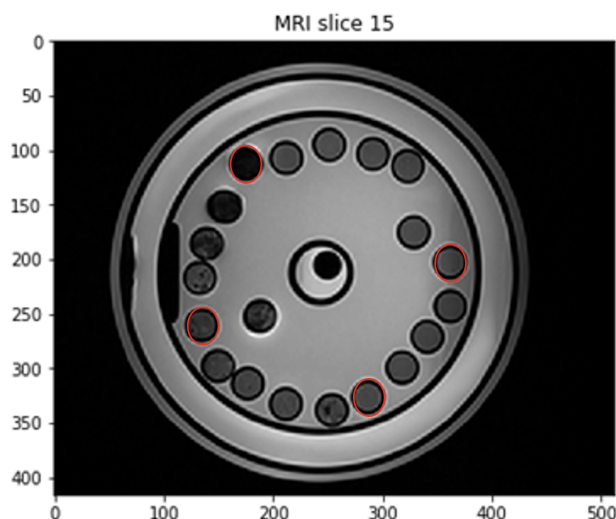


Figura 13: Segmentação das diferentes 4 regiões escolhidas.(Fonte: Autor)

Após a segmentação de cada ROI o código foi responsável por armazenar, como informação, a intensidade de sinal desta região e realizar o cálculo automático conforme descrito no item 3.2.4.

4.3. Tempos de relaxamento longitudinais

Uma das principais vantagens das sequências de mapeamento T1 é a capacidade para uma avaliação mais objetiva para alterações encefálicas (KIM et al., 2017). Os tempos T1 podem ser determinados usando ROIs manuais ou automáticas (KIM et al., 2017).

Assim, como saída do código, foi possível obter automaticamente o tempo de relaxamento longitudinal da ROI selecionada. Em seguida, as mesmas ROIs da imagem foram avaliadas manualmente, para definição manual do tempo de relaxamento. A Tabela 1 apresenta os valores obtidos pelo código automaticamente e os valores obtidos de maneira manual.

Tabela 1. Valores obtidos do tempo de relaxamento longitudinal para o fantoma com diferentes NPs.

NPs	Cálculo Manual	Cálculo Automático
Ferro	21,40	22,45
Cobre	20,27	19,22
Níquel	18,68	18,54
Cobalto	17,89	17,92

4.4. Aplicação em IRMs de pacientes

As mesmas etapas computacionais realizadas para para análise das imagens do fantoma foram aplicadas para análise em imagens de pacientes com lesões encefálicas. O carregamento do exame de ressonância como um todo pode ser observado na Figura 13.

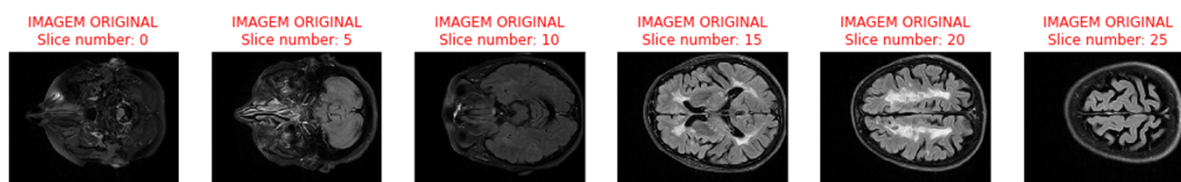


Figura 14: Diferentes cortes das imagens de pacientes com lesões encefálicas. (Fonte: Autor)

A seleção do corte específico para análise está representada na Figura 14.a). Os exemplos de ROIs segmentadas para análise podem ser observadas na Figura 14.b). Por fim, a tabela 3 apresenta os valores dos tempos de relaxamento longitudinal obtidos pelos dois métodos, automático e manual.

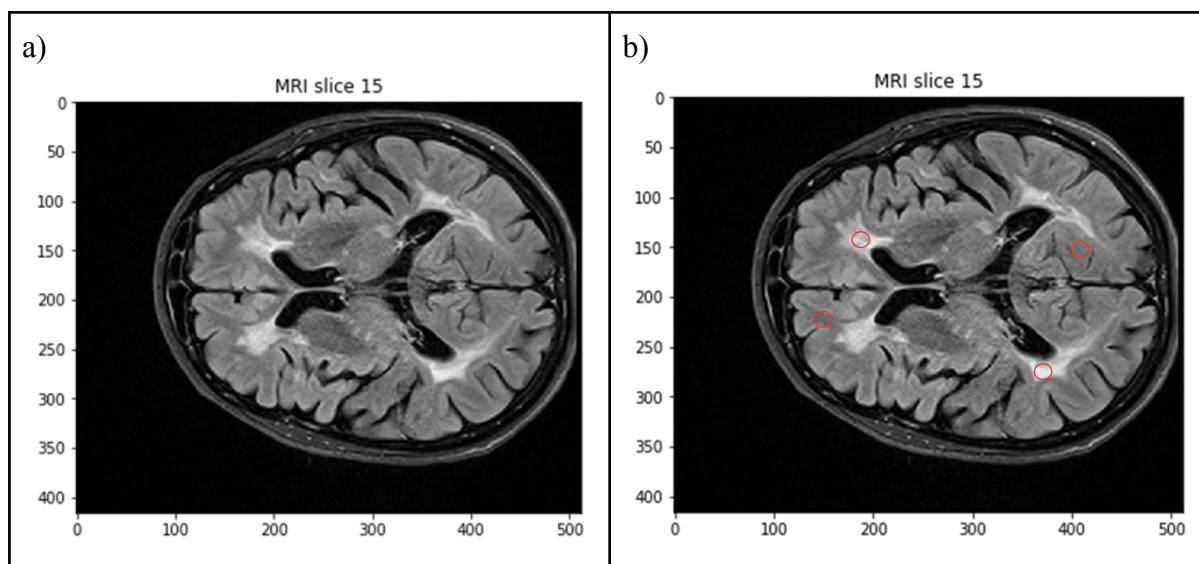


Figura 15: a) Seleção de um corte específico. b) Exemplos de ROIs segmentadas.(Fonte: Autor)

Tabela 2: Valores obtidos do tempo de relaxamento longitudinal para o exame real do encéfalo.

Regiões	Cálculo Manual	Cálculo Automático
Lesão	15,03	15,40
Lesão	14,72	15,29
Substância Branca	15,86	16,91
Substância Cinzenta	15,68	16,77

As funções de detecção e segmentação de áreas específicas em uma imagem de ressonância magnética são essenciais para a área médica, possibilitando uma melhor visualização, análises quantitativas e auxiliando no diagnóstico e acompanhamento de diferentes doenças (DESPOTOVIĆ; GOOSSENS; PHILIPS, 2015). Neste sentido, uma segmentação acurada e robusta de certas regiões de interesse são de grande importância (DE OLIVEIRA et al., 2022). Nos últimos anos, vários trabalhos da literatura trazem uma ampla aplicação de ferramentas computacionais capazes de realizar tais funções (ROY et al., 2018) (“Brain and lesion segmentation in multiple sclerosis using fully convolutional neural networks: A large-scale study - Refaat E Gabr, Ivan Coronado, Melvin Robinson, Sheeba J Sujit, Sushmita Datta, Xiaojun Sun, William J Allen, Fred D Lublin, Jerry S Wolinsky, Ponnada A Narayana, 2020”, [s.d.]) (“CNN 3D multiescala eficiente com CRF totalmente

conectado para segmentação precisa de lesões cerebrais - ScienceDirect”, [s.d.]). Porém, para além da definição da região de interesse, uma análise quantitativa do tempo de relaxamento longitudinal dependente da intensidade de sinal observada na imagem, pode servir como um fator contribuinte para a diferenciação de estruturas e/ou lesões. Verloh e colaboradores (“Quantitative analysis of liver function: 3D variable-flip-angle versus Look-Locker T1 relaxometry in hepatocyte-specific contrast-enhanced liver MRI - PMC”, [s.d.]) mostraram que sequências de relaxometria T1 são adequadas para a avaliação da função hepática. Em outro estudo, os autores avaliaram a relaxometria T1 de fibras cruzadas no cérebro humano (“T1 relaxometry of crossing fibres in the human brain - PMC”, [s.d.]). Colbert e colaboradores também apresentaram a importância do monitoramento do tempo de relaxamento longitudinal para avaliação da atividade do miocárdio (COLBERT et al., 2021). Em adição, o monitoramento do tempo de relaxamento longitudinal foi utilizado para investigar mudanças na microestrutura cordical de pacientes com doença neurodegenerativa (NÜRNBERGER et al., 2017). Como podemos ver, a literatura apresenta como o tempo de relaxamento longitudinal é um parâmetro de grande importância e pode ser utilizado de forma a auxiliar na análise de imagens médicas. Nesse sentido, o código desenvolvido neste trabalho permitiu realizar esta análise quantitativa do tempo de relaxamento longitudinal. Os resultados obtidos mostraram esta ferramenta como um caminho promissor para auxílio na análise de IRMs.

Em adição, devido à grande ascensão da utilização de nanopartículas magnéticas como agentes de contraste nesta modalidade de exame, foi de extrema importância aplicar o código desenvolvido em imagens compostas com esses materiais particulados. Haimerl et al. (“Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry for assessment of liver function determined by real-time ¹³C-methacetin breath test. - Abstract - Europe PMC”, [s.d.]) mostraram um estudo da influência de diferentes composições de materiais magnéticos no tempo de relaxamento T1 em exames de monitoramento da função hepática. Deike-Hofmann e colaboradores (DEIKE-HOFMANN et al., 2020) avaliaram estruturas cerebrais baseadas na influência de partículas de gadolínio no tempo de relaxamento T1. Em adição, Muller et al. (“Brain relaxometry after macrocyclic Gd-based contrast agent | Request PDF”, [s.d.]) pesquisaram sobre a relaxometria cerebral após aplicação de contraste macrocíclico à base de gadolínio. Assim, a aplicação do código desenvolvido para análise de intensidade de sinal em imagens do objeto simulador composto por nanopartículas, ressalta sua utilização promissora também para exames que necessitam do uso de agentes de contraste baseados em materiais particulados magnéticos.

4.5. Validação do código

Em termos de reprodutibilidade e validação da determinação do tempo de relaxamento, os resultados obtidos automaticamente pelo código desenvolvido foram comparados com os valores obtidos manualmente usando o método de Bland-Altman plot (Figura 15). Na figura 15.a) podemos observar as comparações obtidas para as imagens com o fantoma e na Figura 15.b) as comparações para as imagens dos pacientes. Os resultados mostram que os valores estão dentro dos limites esperados, validando o nosso método. Em adição, valores similares foram encontrados por ambos os métodos para os dois tipos de imagens, mostrando alto grau de concordância com $R=0,91$ para as IRMs do fantoma e $R=0,98$ para as IRMs de pacientes (Figura 16).

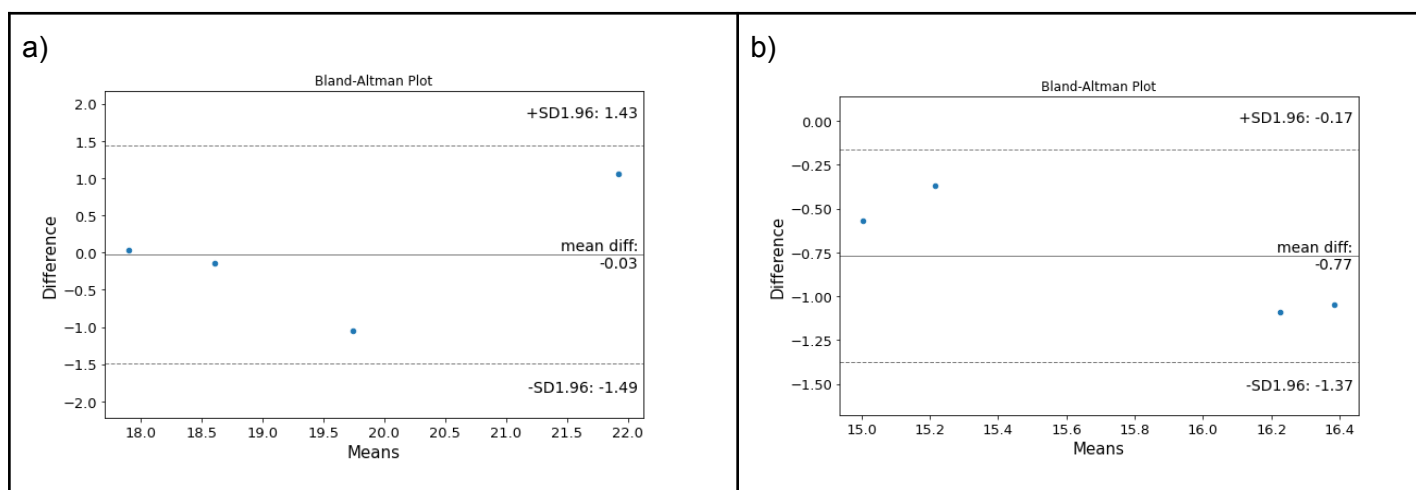


Figura 16: a) Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente do fantoma **b)** Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente dos exames. (Fonte: Autor)

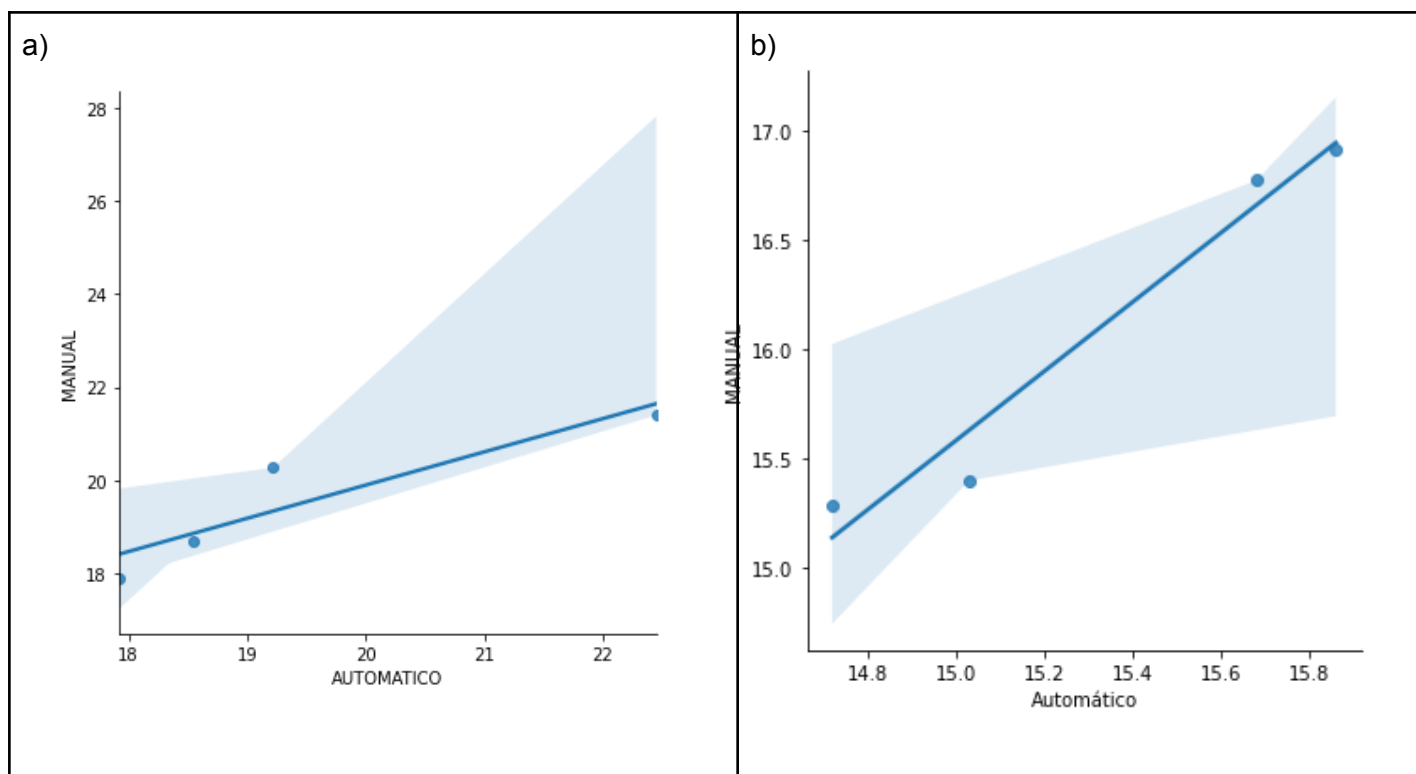


Figura 17: **a)** Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente do fantoma **b)** Comparação dos resultados obtidos manualmente e automaticamente dos exames. (Fonte: Autor)

5. Conclusão

Esse trabalho teve como objetivo principal desenvolver um algoritmo para o cálculo automático do tempo de relaxamento longitudinal para diferentes nanopartículas: ferro, cobre, níquel e cobalto, através de um objeto simulador, além da análise de imagens de pacientes com lesões causadas por Esclerose Múltipla. De acordo com os resultados encontrados, o algoritmo foi capaz de determinar automaticamente os diferentes tempos de relaxamento longitudinal associados ao reconhecimento dos valores de intensidade de sinal obtidos nas imagens de ressonância magnética. Assim, o algoritmo se mostrou eficaz para determinação do tempo de relaxamento para distintos materiais ou estruturas, podendo ser utilizado no auxílio das análises de IRMs.

6. Referências

- [1] ABDEL-ATY, H.; SIMONETTI, O.; FRIEDRICH, M. G. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 26, n. 3, p. 452–459, 2007.
- [2] AMORIM, D. A. F. DE. **Desenvolvimento de um fantoma cerebral para ressonância magnética**. masterThesis—[s.l: s.n.].
- [3] AMORIM, D. A. F. DE. **Desenvolvimento de um fantoma cerebral para ressonância magnética**. 2013b.
- [4] AMORIM, D. A. F. DE. **Desenvolvimento de um fantoma cerebral para ressonância magnética**. masterThesis—[s.l: s.n.].
- [5] **Análise de Imagens Digitais: Princípios, Algoritmos e Aplicações**. Disponível em: <https://www.ic.unicamp.br/~helio/book_aid/index.html>. Acesso em: 11 fev. 2023.
- [6] ARYANTO, K. Y. E.; OUDKERK, M.; VAN OOIJEN, P. M. A. Free DICOM de-identification tools in clinical research: functioning and safety of patient privacy. **European Radiology**, v. 25, n. 12, p. 3685–3695, dez. 2015.
- [7] AVASTHI, A. et al. Magnetic Nanoparticles as MRI Contrast Agents. Em: PUENTE-SANTIAGO, A. R.; RODRÍGUEZ-PADRÓN, D. (Eds.). **Surface-modified Nanobiomaterials for Electrochemical and Biomedicine Applications**. Topics in Current Chemistry Collections. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 49–91.
- [8] **Brain and lesion segmentation in multiple sclerosis using fully convolutional neural networks: A large-scale study - Refaat E Gabr, Ivan Coronado, Melvin Robinson, Sheeba J Sujit, Sushmita Datta, Xiaojun Sun, William J Allen, Fred D Lublin, Jerry S Wolinsky, Ponnada A Narayana, 2020**. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458519856843>>. Acesso em: 11 fev. 2023.
- [9] **Brain relaxometry after macrocyclic Gd-based contrast agent | Request PDF**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/318667536_Brain_relaxometry_after_macrocyclic_Gd-based_contrast_agent>. Acesso em: 11 fev. 2023.
- [10] **Bushberg - The Essential Physics for Medical Imaging - Livro essencial para o curso** | **Docsity**. Disponível em: <<https://www.docsity.com/pt/bushberg-the-essential-physics-for-medical-imaging/4822852/>>. Acesso em: 22 jan. 2023.
- [11] CHITYALA, R.; PUDIPEDDI, S. **Processamento e aquisição de imagens usando Python**. [s.l: s.n.].
CNN 3D multiescala eficiente com CRF totalmente conectado para segmentação precisa de lesões cerebrais - ScienceDirect. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841516301839?via%3Dihub>>. Acesso em: 11 fev. 2023.
- [12] COLBERT, C. M. et al. Ferumoxytol-Enhanced Magnetic Resonance T1 Reactivity for Depiction of Myocardial Hypoperfusion. **NMR in biomedicine**, v. 34, n. 7, p. e4518, jul. 2021.
- [13] DE OLIVEIRA, M. et al. Lesion Volume Quantification Using Two Convolutional Neural

Networks in MRIs of Multiple Sclerosis Patients. **Diagnostics**, v. 12, n. 2, p. 230, 18 jan. 2022.

[14] DEIKE-HOFMANN, K. et al. No Changes in T1 Relaxometry After a Mean of 11 Administrations of Gadobutrol. **Investigative radiology**, v. 55, n. 6, p. 381–386, 1 jun. 2020.

[15] DESPOTOVIĆ, I.; GOOSSENS, B.; PHILIPS, W. MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2015, p. e450341, 1 mar. 2015.

[16] DOUKAS, C.; MAGLOGIANNIS, I. Region of Interest Coding Techniques for Medical Image Compression. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v. 26, n. 5, p. 29–35, set. 2007.

[17] ELKADY, A. M. et al. Assessing the differential sensitivities of wave-CAIPI ViSTa myelin water fraction and magnetization transfer saturation for efficiently quantifying tissue damage in MS. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 56, p. 103309, nov. 2021.

[18] ESTELRICH, J.; SÁNCHEZ-MARTÍN, M. J.; BUSQUETS, M. A. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 1727–1741, 6 mar. 2015.

[19] FILIP, P. et al. Differential diagnosis of tremor syndromes using MRI relaxometry. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 81, p. 190–193, dez. 2020.

[20] **Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry for assessment of liver function determined by real-time ¹³C-methacetin breath test. - Abstract - Europe PMC.** Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/29532241>>. Acesso em: 11 fev. 2023.

[21] HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, v. 39, p. 1275–1283, jul. 2009.

[22] HATTINGEN, E. et al. Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients. **Oncotarget**, v. 8, n. 32, p. 53542–53551, 27 jun. 2017.

[24] **Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis - PubMed.** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9595975/>>. Acesso em: 22 jan. 2023.

[25] HWANG, D.; KIM, D. H.; DU, Y. P. In vivo multi-slice mapping of myelin water content using T2* decay. **NeuroImage**, v. 52, n. 1, p. 198–204, ago. 2010.

[26] **In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain - PubMed.** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8978630/>>. Acesso em: 22 jan. 2023.

[27] JEON, M. et al. Iron Oxide Nanoparticles as T1 Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: Fundamentals, Challenges, Applications, and Prospectives. **Advanced Materials**, v. 33, n. 23, p. 1906539, 2021.

[28] KANG, K. M. et al. Application of synthetic MRI for direct measurement of magnetic resonance relaxation time and tumor volume at multiple time points after contrast administration: Preliminary results in patients with brain metastasis. **Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society**, v. 19, n. 4, p. 783–791, 1

jul. 2018.

[28] KIM, P. K. et al. Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications. **Korean Journal of Radiology**, v. 18, n. 1, p. 113–131, 2017.

[29] KLEIN, P. C. Detecção de lesões de esclerose múltipla em imagens de ressonância magnética do tipo Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR). 29 mar. 2016a.

[30] KLEIN, P. C. Detecção de lesões de esclerose múltipla em imagens de ressonância magnética do tipo Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR). 29 mar. 2016b.

[31] MLYNÁRIK, V. Introduction to nuclear magnetic resonance. **Analytical Biochemistry**, v. 529, p. 4–9, 15 jul. 2017.

[32] MODY, V. V. et al. Introduction to metallic nanoparticles. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 2, n. 4, p. 282–289, 2010.

[33] NÜRNBERGER, L. et al. Longitudinal changes of cortical microstructure in Parkinson's disease assessed with T1 relaxometry. **NeuroImage: Clinical**, v. 13, p. 405–414, 1 jan. 2017.

[34] PARK, J. Y. et al. Paramagnetic Ultrasmall Gadolinium Oxide Nanoparticles as Advanced T1 MRI Contrast Agent: Account for Large Longitudinal Relaxivity, Optimal Particle Diameter, and In Vivo T1 MR Images. **ACS Nano**, v. 3, n. 11, p. 3663–3669, 24 nov. 2009.

[35] PELLICO, J.; ELLIS, C. M.; DAVIS, J. J. Nanoparticle-Based Paramagnetic Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. **Contrast Media & Molecular Imaging**, v. 2019, p. e1845637, 5 maio 2019.

[36] **Quantitative analysis of liver function: 3D variable-flip-angle versus Look-Locker T1 relaxometry in hepatocyte-specific contrast-enhanced liver MRI - PMC**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8923846/>>. Acesso em: 11 fev. 2023.

[37] **Relationship between aging and T1 relaxation time in deep gray matter: A voxel-based analysis - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152255/>>. Acesso em: 22 jan. 2023.

[38] ROY, S. et al. **Multiple Sclerosis Lesion Segmentation from Brain MRI via Fully Convolutional Neural Networks**. arXiv, , 24 mar. 2018. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1803.09172>>. Acesso em: 11 fev. 2023

[39] SCHRÖFEL, A. et al. Applications of biosynthesized metallic nanoparticles – A review. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 10, p. 4023–4042, 1 out. 2014.

[40] STIKOV, N. et al. On the accuracy of T1 mapping: searching for common ground. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 73, n. 2, p. 514–522, fev. 2015.

[41] **T1 relaxometry of crossing fibres in the human brain - PMC**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035137/>>. Acesso em: 11 fev. 2023.

[42] **The magnetic resonance myth of radio waves - Hoult - 1989 - Concepts in Magnetic Resonance - Wiley Online Library**. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cmr.1820010104>>. Acesso em: 22 jan. 2023.

[43] THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald

criteria. **The Lancet. Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162–173, fev. 2018.

[44] TOFTS, P. Methods for quantitative relaxation parameter mapping: Measuring T1 and T2. **ISMRM**, 1 jan. 2009.

[45] **Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients - PMC**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581129/>>. Acesso em: 22 jan. 2023.

[46] WANG, Y. et al. B0-field dependence of MRI T1 relaxation in human brain. **NeuroImage**, v. 213, p. 116700, jun. 2020a.

[47] WANG, Y. et al. B0-field dependence of MRI T1 relaxation in human brain. **NeuroImage**, v. 213, p. 116700, jun. 2020b.

[48] WEI, W. et al. Fluid-attenuated inversion recovery MRI synthesis from multisequence MRI using three-dimensional fully convolutional networks for multiple sclerosis. **Journal of Medical Imaging (Bellingham, Wash.)**, v. 6, n. 1, p. 014005, jan. 2019.

[49] WESTBROOK, C.; TALBOT, J. **MRI in Practice**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2018.
XIAO, Y.-D. et al. MRI contrast agents: Classification and application (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 38, n. 5, p. 1319–1326, 1 nov. 2016.

[50] ZAPAROLI, H. H. et al. Utilização de Partículas de Zinco em Fantoma para Simulação de Lesões de Esclerose Múltipla em Imagens de Ressonância Magnética. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 15, p. 619–619, 19 nov. 2021.