

Aplicações do problema inverso na Biosusceptometria AC para reconstrução e quantificação de distribuições de nanopartículas magnéticas

GABRIEL GUSTAVO DE ALBUQUERQUE BIASOTTI

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Biotecnologia.

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

Co-orientador: Dr. André Gonçalves Próspero

Botucatu

2021

Aplicações do problema inverso na Biosusceptometria AC para reconstrução e quantificação de distribuições de nanopartículas magnéticas

GABRIEL GUSTAVO DE ALBUQUERQUE BIASOTTI

Dissertação de mestrado apresentada
ao Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Campus de Botucatu,
para obtenção do título de Mestre em
Farmacologia e Biotecnologia.

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

Co-orientador: Dr. André Gonçalves
Próspero

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Biasotti, Gabriel Gustavo de Albuquerque.

Aplicações do problema inverso na Biosusceptometria AC para reconstrução e quantificação de distribuições de nanopartículas magnéticas / Gabriel Gustavo de Albuquerque Biasotti. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Coorientador: André Gonçalves Próspero

Capes: 30400007

1. Nanopartículas. 2. Nanomedicina. 3. Biotecnologia.
4. Farmacologia. 5. Biosusceptometria de Corrente Alternada.

Palavras-chave: Biosusceptometria AC; Imagiamento quantitativo; Nanomedicina; Nanopartículas magnéticas; Problema inverso.

AGRADECIMENTO

Agradeço aos meus pais, **Marcelo Biasotti** e **Adriana de Albuquerque Biasotti**, que sempre aprovaram e apoiaram minha trajetória acadêmica. Mesmo o início do meu mestrado ter sido um tanto quanto conturbado por não conseguir bolsa, eles sempre me incentivaram a continuar os estudos independentes disso e sempre tiveram dispostos a ajudar no que fosse. Também agradeço ao meu irmão **Daniel Augusto de Albuquerque Biasotti Correa** e sua esposa **Ana Carolina Correa Biasotti** por serem exemplos de que, independente do motivo, a determinação na vida das pessoas é essencial. Também incluo todas as outras pessoas que fazem parte da minha família direta ou indiretamente, principalmente minhas avós **Maria Luiza dos Santos Albuquerque** e **Cinira Antônia da Silva Biasotti** que acima de tudo prezam pela união familiar, por me proporcionarem um ambiente confortante em meios às crises encontradas por quem decide trilhar a vida acadêmica no Brasil. Queria também fazer um agradecimento especial a minha companheira de vida **Amanda Martins Borges** por cada vitória e derrota trilhadas juntas, sonhos compartilhados e realizados, todo incentivo e por sua compressão em relação ao custo pessoal gerado pelo caminho acadêmico.

Em relação ao ambiente de pesquisa, agradeço a todos os membros e ex-membros do Laboratório de Biomagnetismo (Erick, Gabriela, Gabriele, Guilherme, Gustavo, Lais, Leonardo e Marcelo), do Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (Abner, Alexandre, Allan, Ana Luiza e a Professora Diana Rodrigues de Pina Miranda) e o pessoal da Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Botucatu (Kerolyn, Lucas, Patrícia e Zandoná) por todas as experiências e conhecimentos compartilhados, assim como os trabalhos executados em parcerias. Além desses, gostaria de agradecer especialmente ao meu orientador e chefe do Laboratório de Biomagnetismo **Professor José Ricardo de Arruda Miranda** e co-orientador **André Gonçalves Próspero** que mesmo com poucos anos de experiência comparado a outros pesquisadores, é um exemplo de pesquisador que muitos deveriam seguir. Apesar do meu modo peculiar de trabalhar, ambos sempre confiaram em meu potencial, sempre tentaram despertar o melhor que posso oferecer a comunidade científica e certamente sem a orientação de ambos a execução desse trabalho não teria sido concluída. Também gostaria de agradecer ao **Maik Liebl** e **Frank Wiekhorst**, membros do grupo alemão Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), por terem colaborado significativamente nos passos iniciais e andamento do projeto com seus amplos conhecimentos experimental e teóricos de técnicas biomagnéticas e por fornecerem as nanopartículas *Perimag® plain*. Também gostaria de agradecer ao **Professor Andris Figueiroa Bakuzis**, do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, por fornecer as nanopartículas magnéticas de ferrita de manganês.

Também agradeço Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) pelo fomento (Processo 88882.433284/2019-01) ao corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Biotecnologia e a Seção Técnica da Pós-graduação (em especial o Davi).

RESUMO

Aplicações biomédicas de nanopartículas magnéticas (MNPs – do inglês *Magnetic Nanoparticles*) têm se tornado cada vez mais comuns, onde as aplicações mais conhecidas são em diagnósticos de tumores, seu uso no tratamento por hipertermia e entrega de fármacos de maneira controlada. Para isso são essenciais técnicas capazes de detectar, localizar e quantificar as MNPs em meios biológicos. A biosusceptometria AC (BAC) é uma técnica biomagnética com histórico de estudos farmacológicos e fisiológicos utilizando marcadores magnéticos macroscópicos e, mais recentemente, na avaliação da circulação sanguínea, retenção hepática, perfusão renal e cerebral e a biodistribuição de MNPs. Diferente das outras técnicas, não há histórico da reconstrução de imagens quantitativas ou quantificação direta de materiais magnéticos via sistema BAC. Para outras técnicas biomagnéticas reconstruções quantitativas da distribuição espacial de MNPs já foram realizadas com sucesso por meio da resolução do problema inverso.

A proposta desse trabalho foi criar e implementar modelos matemáticos e computacionais para a resolução do problema inverso dos sistemas BAC Mono Canal (B1C) e BAC Multi Canal 19 (B19C) para reconstruções quantitativas da distribuição 2D de MNPs. Para o B1C, foi possível reconstruir as distribuições de MNPs com boa resolução espacial (1 voxel/cm), tempo de escaneamento de 6 minutos e sensibilidade de 0.85 mg de MNPs nos objetos simuladores (fantomas cúbicos contendo MNPs de ferrita de manganês imobilizadas em gesso) distantes em 5 mm da superfície do sensor. Para o B19C, as imagens quantitativas foram reconstruídas em tempo real com resolução espacial moderada (0.33 voxels/cm) e sensibilidade de 0.71 mg de MNPs em objetos simuladores (MNP *Perimag*® *plain*) distantes em 3 mm da superfície do sensor. A modelagem e simulação computacional do sistema BAC resultou em ganhos significativos na qualidade das imagens obtidas, além de permitir a reconstrução quantitativa da distribuição espacial de MNPs pela primeira vez na literatura. Os resultados desse trabalho são de grande valia e permitirão novas aplicações e aprimoramento dos trabalhos do grupo que estão em andamento. Sendo assim, os resultados aqui obtidos podem e serão aplicados em diversos outros trabalhos envolvendo experimentação biológica *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-chave: Nanopartículas Magnéticas, Biosusceptometria AC, Imagiamento quantitativo, Nanomedicina.

ABSTRACT

Biomedical applications of magnetic nanoparticles (MNPs) have become increasingly common. The most well-known applications are in tumor diagnostics, their treatment by hyperthermia, and drug delivery in a controlled manner. Thus, techniques capable of detecting, locating, and quantifying MNPs in biological media are essential. AC Biosusceptometry (BAC) is a biomagnetic technique with a history of pharmacological and physiological studies using macroscopic magnetic markers and, more recently, in the assessment liver retention, renal and cerebral perfusion and the biodistribution of MNPs. To the best of our knowledge, there is no history of reconstructing quantitative images or direct quantification of magnetic materials via the BAC system. For another biomagnetic technical, the MNPs' quantitative spatial distribution reconstruction has already been carried out successfully by solving the inverse problem.

The purpose of this work was to create and implement mathematical and computational models to solve the inverse problem of the BAC Mono Channel (B1C) and BAC Multi Channels 19 (B19C) systems for reconstructing quantitative 2D images, and finally reconstructing spatial distributions of MNPs quantitatively. For B1C, it was possible to reconstruct quantitative images with a good spatial resolution (1 *voxel/cm*), scanning time of 6 minutes, and sensitivity of 1.8 *mg* of MNPs (cubic phantoms containing MNPs of manganese ferrite immobilized in gypsum) 5 *mm* from the sensor surface. For the B19C, the quantitative images were reconstructed in real-time with a moderate spatial resolution (0.33 *voxels/cm*), and a sensitivity of 0.71 *mg* of MNPs in simulator objects (MNPs Perimag[®] plain) 3 *mm* away from the sensor surface. The BAC system's computational modeling resulted in significant gains in the quality of the reconstructed MNPs' spatial distribution. This work results are of great value and will allow for countless new applications and improvement of the group's works that are in progress. Thus, the results obtained here can, and will, be applied in other works involving biological experimentation *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: Magnetic Nanoparticles, AC Biosusceptometry, Quantitative Imaging, Nanomedicine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Imagens dos sistemas BAC reais utilizados nesse trabalho. Em (A) temos o Sistema BAC Mono Canal, composto por 1 par de bobinas de excitação e 1 par de bobinas de detecção e em (B) temos o Sistema BAC Multi Canal 19, composto por 1 par de bobinas de excitação e 19 pares de bobinas de detecção 22

Figura 3.2 – Representação das componentes e sinais induzidos no B1C na ausência (A) e presença (B) de materiais magnéticos. A tensão AC gerada pelo amplificador *lock-in* é amplificada pelo amplificador de audio e a corrente AC resultante desse processo alimenta as bobinas de excitação que geram campo magnético AC. Esse campo magnetiza o material magnético e a bobina de detecção do sistema de medidas é sensibilizada pela magnetização do material. O *lock-in* estima e converte a diferença de tensão induzida, entre o sistema de medida e referência, em valores RMS. Essa tensão resultante é enviada a uma placa de conversão de sinal analógico-digital que irá armazenar esses dados em um computador. As setas azuis e laranjas indicam a orientação das bobinas, arranjadas gradiométricamente..... 23

Figura 3.3 – Representação das componentes e sinais induzidos no B19C na ausência (A) e presença (B) de materiais magnéticos. A densidade de fluxo magnético da magnetização dos materiais altera a tensão RMS induzida apenas nas bobinas detectoras próximas e, com isso, podemos estimar a localização do material. As setas azuis e laranjas indicam a orientação das bobinas, arranjadas gradiométricamente..... 24

Figura 3.4 – Representações espaciais das matrizes de coordenadas dos sensores virtuais do B1C e B19C. Em (A) e (B) temos a perspectiva geral e frontal do sensor do B1C, enquanto (C) e (D) são as perspectivas geral e frontal do sensor do B19C. Por padrão, para ambos sensores virtuais o plano xy em $z = 0$ coincide com a superfície dos chassis na extremidade do sistema de medidas dos sensores reais. Desse modo, as simulações foram feitas utilizando material no espaço $z > 0$ 25

Figura 3.5 – Perfis de campo dos sensores e curvas de magnetização das MNP utilizadas no trabalho. Em (A) temos o decaimento da intensidade de campo dos sensores dos sistemas B1C e B19C em função da distância, calculados com os valores reais de corrente utilizadas nesse trabalho. Em (B) temos estimativas das curvas de magnetização das MNP construídas da função de Langevin. Em (C) temos um enfoque da curva de magnetização no intervalo de amplitude de campo de -2 a 2 kA/m .

Como a amplitude de campo para ambos sistemas não ultrapassa 1 kA/m , ambas MNP estão sujeitas ao regime linear de magnetização..... 27

Figura 3.6 – Método de escaneamento para a construção das matrizes L_{1R} e L_{1V} do B1C. Em (A) temos o modelo empregado para o sistema real. O cubo D1 posicionado no k -ésimo *voxel* é magnetizado pela densidade de fluxo magnético $B_{1,k,m}$, com o sensor na m -ésimas posição, então a densidade de fluxo da magnetização $M_{k,m}$ é detectado pela bobina de detecção e a tensão RMS induzida é estimada pelo amplificador *lock-in*. Em (B) temos o modelo empregado para o sistema virtual. As densidades de fluxo magnético $B_{1^0,k,m}$ e recíproco $B_{r^0,k,m}$, com o sensor transladado para a m -ésima posição do *grid* de escaneamento, são calculados no ponto k_c do *grid* de *voxels*, então as tensões RMS induzidas na bobina de detecção são estimadas através da Equação 48..... 38

Figura 3.7 – Construção das matrizes L_{19R} e L_{19V} do B19C. Em (A) temos o modelo empregado para o sistema real. O cubo de MNP posicionado no k -ésimo *voxel* é magnetizado pela densidade de fluxo magnético $B_{1,k}$, então a n -ésima bobina de detecção capta a densidade de fluxo da magnetização $M_{k,n}$ das MNPs e as tensões induzidas $V_{RMS,n}$ são estimadas pelo amplificador *lock-in*. Em (B) temos o modelo empregado para o sistema virtual. As densidades de fluxo magnético $B_{1^0,k}$ e $B_{r^0,k,n}$, para a n -ésima bobina detectora, são calculados no ponto k_c do *grid* de *voxels*, então as tensões induzidas $V_{RMS,n}$ são estimadas através da Equação 53 40

Figura 3.8 – Representação da posição das distribuições de simulação do coração, cubos inferiores, e fígado, cubos superiores, de ratos. Em (A) temos uma maior área cardíaca, porém com menor massa de MNPs. Em (B) a área cardíaca é menor e com maior massa de MNPs 42

Figura 4.1 – Representações espaciais das matrizes de sensibilidade dos sistemas B1C real e virtual. Na primeira coluna temos as sensibilidades no FOV do sensor real (A) e virtual (C) em cada posição do *grid* de escaneamento. A segunda coluna estão os mapas de sensibilidade do sensor real (B) e virtual (D), obtidos com a soma das projeções de cada posição dos sensores. Os valores apresentados foram normalizados pela massa de MNP utilizada na construção das matrizes L_{1R} e L_{1V} 44

Figura 4.2 – Procedimento para determinar a margem de truncamento e os valores singulares das matrizes L_{1R} e L_{1V} . (A) Perfis de R e X_{diff} normalizados, obtidos da reconstrução da distribuição da letra B em função de diferentes margens de truncamento aplicadas na L_{1R} . (B) Perfis de R e X_{diff} normalizados, obtidos da reconstrução da distribuição da letra B em função de diferentes margens de truncamento aplicadas na L_{1V} . Linhas tracejadas verticais mostram os pontos de margem de

truncamento ótima. (C) Valores singulares normalizados de ambas matrizes com suas respectivas linhas de truncamento 45

Figura 4.3 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos com os cubos A1, B1, C1, D1 e E1 centralizados no FOV para estimar a sensibilidade dos sistemas B1C real e virtual para a metodologia proposta. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as reconstruções com a L_{1R} e a terceira as reconstruções com a L_{1V} 46

Figura 4.4 – Perfis de R e X_{diff} em função da massa de MNPs para as matrizes L_{1R} e L_{1V} . Em (A) temos os perfis de R em função da massa para ambas matrizes. A linha tracejada corresponde ao valor de $R = 0.7$, limite de correlação para a sensibilidade dos sistemas. Em (B) temos os perfis de X_{diff} em função da massa de MNPs para ambos sistemas. A linha tracejada corresponde ao valor de $X_{diff} = 20\%$, limite de imprecisão na quantificação para a sensibilidade dos sistemas 47

Figura 4.5 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos na aproximação dos cubos do par E na linha central do FOV para estimar a resolução espacial dos sistemas B1C real e virtual. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as reconstruções com a L_{1R} e a terceira as reconstruções com a L_{1V} . Para cada coluna os cubos foram posicionados com diferentes distâncias entre si 48

Figura 4.6 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos nos escaneamentos das distribuições não triviais propostas para os sistemas B1C. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as distribuições reconstruídas com a L_{1R} e a terceira as reconstruídas com a L_{1V} . Cada coluna representa uma distribuição diferente 49

Figura 4.7 – Distribuições reconstruídas pelo problema inverso e pelo método de distribuição magnética com os sinais adquiridos nos escaneamentos das distribuições não triviais propostas para os sistemas B1C. A primeira linha corresponde as distribuições nominais das MNPs, a segunda as reconstruções pela resolução do problema inverso (L_{1V}) e a terceira as projeções de distribuição magnética ($pixels\ 0.5 \times 0.5\ cm^2$) 51

Figura 4.8 – Representações espaciais das matrizes de sensibilidade dos sistemas B19C real e virtual. Na primeira coluna temos as sensibilidades das bobinas de detecção dos sensores real (A) e virtual (C) no FOV. A segunda coluna estão os mapas de sensibilidade do sensor real (B) e virtual (D), obtidos com a soma das sensibilidades de todas as detectoras. Os valores apresentados foram normalizados pela massa de MNPs utilizadas na construção das matrizes L_{19R} e L_{19V} 52

Figura 4.9 – Procedimento para determinar a margem de truncamento e os valores singulares das matrizes L_{19R} e L_{19V} . Em (A) e (B) temos os perfis de R e X_{diff} normalizados do sinal do escaneamento da distribuição da letra B em função de diferentes margens de truncamento aplicadas nas matrizes real e virtual, respectivamente. As linhas tracejadas verticais mostram os pontos de margem de truncamento ótima. Em (C) temos os valores singulares normalizados de ambas matrizes com suas respectivas linhas de truncamento..... 53

Figura 4.10 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos com um cubo centralizado na bobina detectora. Cada uma das Figuras A, B, C e D apresentam 3 diferentes cubos com diferentes massas de MNPs (Cubos M1 ao M12, conforme mostra a Tabela 3.2). Em cada Figura a primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as reconstruções com a L_{19R} e a terceira as reconstruções com a L_{19V} 54

Figura 4.11 – Perfis de R e X_{diff} em função da massa de MNPs para as matrizes L_{19R} e L_{19V} . Em (A) temos os perfis de R em função da massa de MNPs. A linha tracejada corresponde ao valor de $R = 0.7$, limiar para a sensibilidade dos sistemas. Em (B) temos os perfis de X_{diff} em função da massa de MNPs. A linha tracejada corresponde ao valor de $X_{diff} = 20\%$, limiar para a sensibilidade do sistema..... 56

Figura 4.12 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos na aproximação dos cubos M11 e M12 na coluna central do FOV para estimar a resolução espacial dos sistemas B19C real e virtual. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as imagens reconstruídas com a L_{19R} e a terceira as reconstruídas com a L_{19V} . Para cada coluna os cubos estavam diferentemente distantes entre si 56

Figura 4.13 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos das distribuições não triviais propostas para o B19C. A primeira linha corresponde ao modelo de rato A, a segunda ao modelo de rato B. Na primeira coluna estão as distribuições nominais, a segunda as distribuições reconstruídas com a L_{19R} e a terceira as reconstruídas com a L_{19V} 58

Figura 4.14 – Distribuições reconstruídas pelo problema inverso e pelo método de distribuição magnética com os sinais adquiridos nos escaneamentos das distribuições não triviais propostas para os sistemas B19C. A primeira linha corresponde ao modelo A de simulação de rato e a segunda linha o modelo B. A primeira coluna mostra as distribuições nominais, a segunda as reconstruções pela resolução do problema inverso (L_{19R}) e a terceira as reconstruções de distribuição magnética ($pixels\ 1.0 \times 1.0\ cm^2$) 59

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Parâmetros geométricos e tipo de condutores utilizados nos sensores do B1C e B19C	21
Tabela 3.2 – Massa de MNPs de ferrita de manganês presentes nos cubos utilizados para as experimentações com o B1C.....	25
Tabela 3.3 – Massa de MNPs <i>Perimag® plain</i> presente nos cubos utilizados para experimentações com o B19C	25
Tabela 3.4 – Classificações dos graus de correlação e as qualidades geométricas das imagens reconstruídas para determinados intervalos de valores do coeficiente de Pearson R	40
Tabela 4.1 – Parâmetros de reconstrução com a L_{1R} e a L_{1V} obtidos no teste de sensibilidade do B1C	45
Tabela 4.2 – Parâmetros de reconstrução com a L_{1R} e a L_{1V} obtidos no teste de resolução espacial do B1C	47
Tabela 4.3 – Parâmetros de reconstrução com a L_{1R} e a L_{1V} obtidos com as distribuições não triviais do B1C	49
Tabela 4.4 – Parâmetros de reconstrução com a L_{19R} e a L_{19V} obtidos no teste de sensibilidade do B19C.	54
Tabela 4.5 – Parâmetros de reconstrução com a L_{19R} e a L_{19V} obtidos no teste de resolução do B19C	56
Tabela 4.6 – Parâmetros de reconstrução com a L_{19R} e a L_{19V} obtidos com as distribuições não triviais do B19C	57

LISTA DE ABREVIATURAS

B19C	Sistema BAC Multi Canal 19
B1C	Sistema BAC Mono Canal
BAC	Biosusceptometria AC
BMC	Sistema BAC Multi Canal
DVST	Decomposição em Valores Singulares Truncados
FEM	Força Eletromotriz
FOV	<i>Field of View</i>
MNPs	<i>Magnetic Nanoparticles</i>
MPI	<i>Magnetic Particle Imaging</i>
MRI	<i>Magnetic Ressonance Imaging</i>
MRXI	<i>Magnetorelaxometry Imaging</i>
MSI	<i>Magnetic Susceptibility Imaging</i>
RMS	<i>Root Mean Square</i>
SQUID	<i>Superconducting Quantum Interference Device</i>

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS	13
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1.Técnica BAC: Instrumentações e Princípios Gerais	21
3.2.Construção de Objetos Simuladores	25
3.3.Modelagem do Problema Direto e Problema Inverso	27
3.4.Matrizes de Sensibilidade dos Sistema BAC	36
3.4.1. Método de Aquisição e Construção da Matriz de Sensibilidade do B1C.....	36
3.4.2. Método de Aquisição e Construção da Matriz de Sensibilidade do B19C.....	38
3.5.Experimentações para Aplicação do Modelo Inverso	40
3.5.1. Testes de Sensibilidade e Resolução Espacial com o B1C	41
3.5.2. Testes de Sensibilidade e Resolução Espacial com o B19C	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
4.1.Resultados do Sistema B1C.....	43
4.1.1. Matriz de Sensibilidade (B1C)	43
4.1.2. Testes de Sensibilidade (B1C).....	45
4.1.3. Testes de Resolução Espacial (B1C)	48
4.1.4. Distribuições Não Triviais (B1C).....	49
4.2.Resultados do Sistema B19C.....	51
4.2.1. Matriz de Sensibilidade (B19C)	51
4.2.2. Testes de Sensibilidade (B19C).....	53
4.2.3. Testes de Resolução Espacial (B19C).....	56
4.2.4. Distribuições Não Triviais (B19C).....	57
4.3.Perspectivas Gerais dos Modelos Aplicados	59
5. CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, estudos demonstraram que nanopartículas magnéticas (MNPs - do inglês *Magnetic Nanoparticles*) podem ser utilizadas para diferentes aplicações biomédicas devido as suas propriedades físico-químicas, como sua composição, propriedades magnéticas, tamanho, revestimento e reatividade (1-3). As características farmacológicas, biológicas e aplicabilidade clínica das MNPs são dependentes dessas propriedades físico-químicas, visto que são determinantes para a resposta magnética e biodistribuição do material dentro do meio biológico (4-6). Assim, as MNPs podem ser empregadas para diagnósticos, tratamentos ou diagnosticar e tratar doenças e disfunções com a mesma partícula, caracterizando assim seus efeitos teranósticos (7). Exemplos de aplicações promissoras das MNPs são o diagnóstico de tumores, tratamento por hipertermia magnética e distribuição de fármacos de maneira controlada. No diagnóstico de tumores, as MNPs podem ser desenvolvidas para se acumularem e atuarem como agentes de contraste em tecidos tumorais (8-11). Após a retenção das MNPs em tecido tumoral é possível induzir a morte dessas células pela hipertermia magnética, com algumas restrições como a baixa biodisponibilidade das MNPs no tecido alvo. Nesse tratamento a morte das células tumorais é induzida através do calor gerado pelas MNPs ao serem expostas a campos magnéticos alternados (12). Estudos mostram que os campos utilizados em tratamentos por hipertermia possuem frequência próxima de 100 a 500 kHz e amplitudes na escala de kA/m (13). Segundo o critério de Atkinson (14), o produto da amplitude do campo e a frequência não devem ser superiores a $4.85 \times 10^8 \frac{A}{m.s}$ para evitar lesões nos tecidos saudáveis causadas correntes parasitas. Já Dutz e Hergt (15) sugerem que para bobinas menores, com diâmetros próximos a 10 cm, esse limiar pode ser ampliado para $5 \times 10^9 \frac{A}{m.s}$. As MNPs também podem ser projetadas para serem acopladas a fármacos e realizarem distribuições de maneira controlada em regiões específicas (16). Através da aplicação de campos magnéticos externos é possível orientar o local de acúmulo das MNPs e técnicas capazes de detectar, localizar, gerar imagens e quantificar as nanopartículas distribuídas nos meios biológicos. As técnicas como a Imagem por Magnetorelaxometria (MRXI – do inglês *Magnetorelaxometry Imaging*) (17-19), Imagem por Partículas Magnéticas (MPI – do inglês *Magnetic Particle Imaging*) (20, 21), Imagem de Susceptibilidade Magnética (MSI – do inglês *Magnetic Susceptibility Imaging*) (22, 23) e Imagem por Ressonância Magnética (MRI – do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) (24, 25) têm mostrado eficácia na detecção e no imageamento das MNPs.

Na técnica MRXI, as MNPs são expostas a um campo magnético externo DC e o momento magnético de cada MNP é orientada no sentido do campo e a amostra fica magnetizada. Após a remoção do campo externo os momentos magnéticos das MNPs perdem a orientação e a magnetização da amostra se torna nula. O perfil de decaimento da magnetização após a remoção do campo externo é adquirido e são extraídas informações das propriedades físicas, quantidade e localização das MNPs (17, 26). A detecção do processo de relaxação é comumente realizada por dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID, do inglês *Superconducting quantum interference devices*) com sensibilidade da ordem de $fT/Hz^{1/2}$ (19, 27), ou mais recentemente utilizando-se magnetômetros de bombeamento ótico (28). Na técnica de MSI, as MNPs são magnetizadas por aplicação de campo magnético externo AC e é estimada a intensidade dessa magnetização. O campo externo é gerado por bobinas de excitação e a magnetização do material é detectada por magnetômetros *fluxgate* ou por bobina de detecção (22). A intensidade do sinal adquirido depende da localização, concentração e susceptibilidade magnética das MNPs, e também da amplitude e frequência do campo externo (22, 29). Na MRI, a presença de MNPs num tecido alvo a ser imagiado gera inomogeneidades no campo local, que por sua vez gera um gradiente de campo e, conseqüentemente, alteração no tempo de relaxação dos spins dos prótons adjacentes às MNPs, podendo então ser usadas como meio de contraste. Dessa maneira, nessa técnica o imageamento e quantificação de MNPs é realizado de modo indireto através das alterações que a presença dessas causam na orientação dos spins dos prótons dos tecidos (24, 25). A MPI trabalha com a saturação magnética das MNPs através de campos magnéticos DC, gerados por dois magnetos permanentes, em regiões específicas, e campos magnéticos AC, gerados por bobinas de excitação. Os dois magnetos permanentes são posicionados em configuração norte-norte, e a repulsão magnética de seus campos formam um ponto no espaço livre de campo magnético (FFP – do inglês *Free Field Point*). Ao aplicar campo magnético AC externo de alta amplitude, os momentos magnéticos das MNPs dentro do FFP são orientados de acordo com o campo AC (até a região de magnetização não linear) e os demais fora do FFP permanecem orientados com o campo DC (suficientemente intenso para saturar magneticamente as MNPs). A tensão induzida nas bobinas de detecção depende da variação da magnetização das MNPs no tempo e, portanto, apenas as MNPs dentro do FFP expostas ao campo AC contribuirão no sinal adquirido. Pôr o sistema operar em regime de saturação das MNPs, são gerados e adquiridos os harmônicos ímpares e o sinal é dado pela intensidade do momento magnético espectral, dependente da quantia de MNPs presentes no FFP. As amostras são avaliadas ponto a ponto através da translação do FFP por

aplicações de campos externos homogêneos por eletroímãs (20, 21, 30). Dadas as características intrínsecas de cada técnica, a MRX, RMI e a MPI necessitam de ambiente magnética- ou eletromagneticamente blindado para serem executadas (19, 21, 31). A demanda por blindagem e os custos operacionais e instrumentais elevados tornam essas técnicas menos portáteis e acessíveis a ambientes pré-clínicos e clínicos. Desse modo, os desenvolvimentos de métodos magnéticos para o imageamento de MNPs, com baixos custos, portáteis e versáteis, como o MSI, podem contribuir significativamente para estudos envolvendo as MNPs e suas aplicações.

De maneira similar ao MSI, a biosusceptometria AC (BAC) é uma técnica biomagnética que magnetiza os materiais magnéticos e detecta a tensão induzida pela magnetização dos materiais através de bobinas de indução (32, 33). O sensor em sua forma básica apresenta quatro bobinas de indução, sendo duas para excitação e duas para detecção. Os pares de bobinas de referência e medida (cada um formado por uma bobina de excitação e uma de detecção) formam um arranjo coaxial, onde as bobinas de detecção estão em disposição gradiométrica de primeira ordem. Ambos os pares de bobinas atuam como transformadores de fluxo magnético, e o par afastado da região com presença de materiais magnéticos, atua como referência.

Em estudos farmacológicos, o sistema BAC foi aplicado na avaliação de parâmetros farmacotécnicos e farmacocinéticos de comprimidos, pellets e cápsulas magneticamente marcadas. Estudos aplicando a BAC em humanos mostraram os processos de desintegração e trânsito gastrointestinal de comprimidos revestidos com o polímero pH-dependente Eudragit® E-100 (*Röhm-Pharma, Germany*) na região gástrica (34, 35), comprimidos revestidos com Eudragit® S-100 (*Röhm-Pharma, Germany*) (36) e cápsulas de hidroxipropilmetilcelulose preenchidas com pó de ferrita ou pellets na região entérica (32, 37, 38), além da influência da força de compressão de comprimidos em sua desintegração (39). Nas aplicações fisiológicas, a BAC foi eficaz na análise da motilidade e contratilidade gastrointestinal em animais saudáveis (40-45), em prenhez (46) e pós-cirúrgico de gastrectomia proximal (47). Em estudos recentes, a BAC apresentou resultados promissores para monitorar as MNPs na circulação sanguínea (48), sua biodistribuição (49, 50), retenção hepática (49), a perfusão renal (51) e cerebral (52), além de estudar lesões renais em ratos com uso de MNPs (53). Sendo assim, a literatura mostra que a BAC é aplicável para ensaios *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo* por aquisições espectroscópicas, escaneamentos ou em tempo real. Nesses estudos, os parâmetros farmacológicos e fisiológicos foram estimados através da análise da morfologia dos sinais, de imagens da distribuição de voltagens detectadas pelo sistema em determinadas posições e análises qualitativas. As imagens apresentadas nesses trabalhos citados são projeções

bidimensionais da intensidade da tensão induzida nas bobinas de detecção na região de medida. Dessa maneira, as imagens apresentam intensidade de *pixels* correspondentes à valores de tensão, e não possibilitam quantificações de MNPs no estado da arte. Não há histórico recente do desenvolvimento de modelos matemáticos, físicos ou computacionais para o processamento de dados do sistema BAC que permitam o aprimoramento da técnica para a reconstrução quantitativa da distribuição espacial das MNPs.

Em técnicas como a MRXI e a MPI, a resolução do problema inverso mostrou eficácia para gerar imagens quantitativas e determinar com precisão a massa de MNPs detectada (18, 30, 54, 55). Vale ressaltar que problemas inversos relacionados ao imageamento de MNPs geralmente são mal postos, o que leva a uma dificuldade na determinação quantitativa da distribuição espacial das MNPs, e consequente baixa resolução espacial e precisão de quantificação (19, 56). Quando aplicados novos métodos para melhorar o condicionamento do problema inverso, como a inclusão de múltiplas bobinas de excitação gerando campos magnéticos de excitação não homogêneos (aumentando a quantidade de informação no problema), houve aumento na performance da reconstrução da distribuição e quantificação de MNPs em determinado FOV via MRXI (18, 19). Além disso, também foi possível o desenvolvimento da capacidade de identificar espacialmente e quantificar diferentes tipos MNPs em uma amostra composta (26). Para o MPI os avanços possibilitaram aquisições tridimensionais em tempo real *in vivo*, e também de identificar diferentes tipos de MNPs em uma amostra composta (57). Na MSI o aumento do número de bobinas e frequências de excitação resultaram em reconstruções com maior número de *voxels* e precisão (23).

Originalmente o sistema BAC foi desenvolvido para operar com duas bobinas de excitação e duas bobinas de detecção, chamado Sistema BAC Mono Canal (B1C) (34, 58, 59). Nesse modelo as informações espaciais para gerar imagens são obtidas através de escaneamentos com o sensor posicionado em diferentes pontos do espaço (36). O sensor é transladado manualmente, ou por sistemas mecânicos, e os escaneamentos completos podem levar de alguns segundos a minutos dependendo do número de pontos de varredura. De modo alternativo para adquirir sinais com informações espaciais em tempo real foi desenvolvido o Sistema BAC Multi Canal (BMC) (34). Nesse modelo, são utilizadas duas bobinas de excitação e dois ou mais pares de bobinas de detecção distribuídas nas áreas internas das bobinas de excitação. A distribuição espacial das bobinas de detecção permite que sinais de diferentes pontos espaciais sejam adquiridos simultaneamente sem necessidade de transladar o sensor (35, 50). Apesar do menor tempo de aquisição (em tempo real), o BMC é limitado a adquirir um número de sinais em cada

ponto do espaço referente ao número de bobinas detectoras, como por exemplo o BMC com 19 pares de bobinas detectoras (B19C), que adquire sinais simultaneamente da magnetização do material em 19 pontos do espaço. O condicionamento do problema inverso proposto para esses sistemas depende dos métodos de aquisição e das características dos sensores e, quanto maior for o condicionamento do problema, maior será a resolução espacial das imagens obtidas e precisão na quantificação. A estabilidade do problema está relacionada ao número de informações que o alimentam (para a BAC é a quantidade dos sinais adquiridos – número de sensores) e o número de variáveis que serão determinadas (para reconstrução de imagens, o número de *voxels* utilizados). Dessa maneira, apesar do B19C ter maior resolução temporal, a limitação do método de aquisição de 19 sinais reduz a estabilidade do problema e reduz sua performance em reconstruções e quantificações. O B1C pode ser aplicado para adquirir um maior número de sinais e, como consequência, o problema pode se tornar mais estável e apresentar maior performance para reconstruções e quantificações (com maior custo temporal de medida). Neste trabalho será apresentada a resolução do problema inverso para a reconstrução quantitativa de distribuições espaciais de MNPs, o que traz novas perspectivas aos estudos em andamentos e possibilita novas pesquisas envolvendo a utilização dos sistemas B1C e B19C.

2. OBJETIVOS

Diante do cenário apresentado no item referente à Introdução, em termos gerais, o objetivo principal desse trabalho foi resolver o problema inverso dos sistemas B1C e B19C para reconstrução quantitativa da distribuição espacial de MNPs o que proporciona impactos diretos na sensibilidade e resolução espacial dos sistemas. Assim, os objetivos específicos foram:

- Desenvolver os modelos diretos da técnica BAC para os sistemas B1C e B19C;
- Construir os sistemas B1C e B19C em ambiente virtual e aplicar o modelo direto para simulações *in silico*;
- Estabelecer metodologias viáveis para a aquisição de sinais dos sistemas BAC que proporcionem a resolução do problema inverso;
- Desenvolvimento de objetos simuladores (*fantomas*) contendo MNPs;
- Construção das matrizes de sensibilidade dos sistemas B1C e B19C reais e virtuais;
- Aquisição de sinais provenientes de distribuições espaciais de MNPs por meio da utilização dos objetos simuladores desenvolvidos;
- Resolução dos problemas inversos de cada sistema utilizando ambas as matrizes de sensibilidade obtidas experimentalmente e por simulações;
- Análise e comparação das reconstruções quantitativas das distribuições espaciais das MNPs, obtidas por ambos os sistemas e matrizes sensibilidade, com a distribuição nominal (objetos simuladores definidos *a priori*).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção estão as informações referentes à instrumentação utilizada, e metodologias desenvolvidas e aplicadas para a realização desse trabalho. Mais especificamente, estão relatados a instrumentação dos sistemas BAC, o princípio geral de execução da técnica, o desenvolvimento dos sistemas virtuais, a construção dos objetos simuladores, os tipos de MNP utilizadas e suas características magnéticas, a modelagem matemática do problema direto e problema inverso, a definição dos métodos de aquisição e construções das matrizes de sensibilidade dos sistemas e as experimentações para resolver o problema inverso, a estimativa da performance de reconstruções da distribuição espacial de MNPs, quantificação das MNPs e estimativa da sensibilidade e resolução espacial dos sistemas.

3.1. Técnica Bac: Instrumentações e Princípios Gerais

O sistema BAC é constituído pelo sensor, composto por pares de bobinas de excitação e detecção, e periféricos eletrônicos. Os periféricos eletrônicos essenciais são o amplificador *lock-in* (SR830, *Stanford Research Systems*, EUA), amplificador de áudio (TIP 800, *Ciclotron*, Brasil), placa A/D (DAQPad 6015, *National Instruments*, EUA) e computador. O *lock-in* atua como gerador de tensão AC, seleciona uma fase e frequência, e estima a tensão RMS (do inglês – *Root Mean Square*) induzida na bobina de detecção pela variação na densidade de fluxo magnético ocasionado pela presença de materiais magnéticos próximos ao sensor. O amplificador de áudio amplifica a tensão gerada pelo *lock-in* e a corrente desse processo alimenta as bobinas de excitação que geram campos magnéticos AC. A placa A/D converte o sinal analógico de saída do *lock-in* em sinal digital na taxa de 20 Hz. Os sinais digitais são armazenados no computador com auxílio do software LabView® e os dados processados em ambiente *Python* 3.8.5. O sensor do sistema pode apresentar diferentes características de acordo com suas aplicações. Dentre essas características, podem haver variações na espessura dos fios, diâmetro e número de volta das bobinas e quantia de canais de detecção.

Nesse trabalho foram utilizados o sistema B1C, com 1 par de bobinas de excitação e 1 par de detecção (Figura 3.1A), e o sistema B19C, com 1 par de bobinas de excitação e 19 pares de bobina de detecção (Figura 3.1B), onde suas características estão descritas na Tabela 3.1.

A**B**

Figura 3.1 – Imagens dos sensores BAC reais utilizados nesse trabalho. Em (A) temos o sensor do Sistema BAC Mono Canal, composto por 1 par de bobinas de excitação e 1 par de bobinas de detecção e em (B) temos o sensor Sistema BAC Multi Canal 19, composto por 1 par de bobinas de excitação e 19 pares de bobinas de detecção.

Tabela 3.1 – Parâmetros geométricos e tipo de condutores utilizados nos sensores do B1C e B19C.

Parâmetros	B1C	B19C
Diâmetro das Bobinas de Excitação	13.51 mm	62.43 mm
Diâmetro das Bobinas de Detecção	10.14 mm	8.36 mm
Bitola do Fio das Bobinas de Excitação	AWG 24 Esmaltado (0.55 mm)	AWG 20 Esmaltado (0.86 mm)
Bitola do Fio das Bobinas de Detecção	AWG 36 Esmaltado (0.14 mm)	AWG 32 Esmaltado (0.22 mm)
Largura das Bobinas	10 mm	10 mm
Comprimento do Chassi	150 mm	150 mm
Linha de Base	137 mm	137 mm
Número de Espiras Bobina de Excitação	150	135
Número de Espiras Bobinas de Detecção	450	1200

Os sensores são subdivididos em dois sistemas, cada um composto por uma bobina de excitação e uma de detecção. Cada sistema tem sua função, onde um é usado para mensurar os materiais e outro para referência. Ambos sistemas são compostos por bobinas idênticas e a orientações dos pares de detecção são opostas, estabelecendo um sistema gradiométrico. Em funcionamento, o *lock-in* gera tensão AC e o amplificador de áudio amplifica a tensão e a corrente AC gerada nesse processo alimenta as bobinas de excitação que geram fluxos

magnéticos nas superfícies internas das bobinas de detecção e induzem tensão nessas últimas. Na região do sistema de medidas, os campos das bobinas de excitação magnetizam os materiais e sua magnetização altera o fluxo magnético na superfície limitada pelas bobinas de detecção do sistema de medida. Após a subtração da tensão induzida (pelo fluxo intrínseco e ruídos ambientais) pelo sistema de referência, o sinal resultante corresponde ao fluxo magnético da magnetização do material. Apesar do *lock-in* filtrar o sinal, o principal fator que descarta a necessidade de blindagem magnética para aplicar a técnica é a subtração do sinal correspondente ao fluxo intrínseco e ruídos ambientais pelo sistema de referência. vale ressaltar que o sistema B1C permite aquisições de um maior número de pontos espaciais através da translação manual ou mecânica do sensor com duração de uma única aquisição dependente do número de pontos. A Figura 3.2 mostra a representação didática dos componentes do sistema B1C e seu funcionamento.

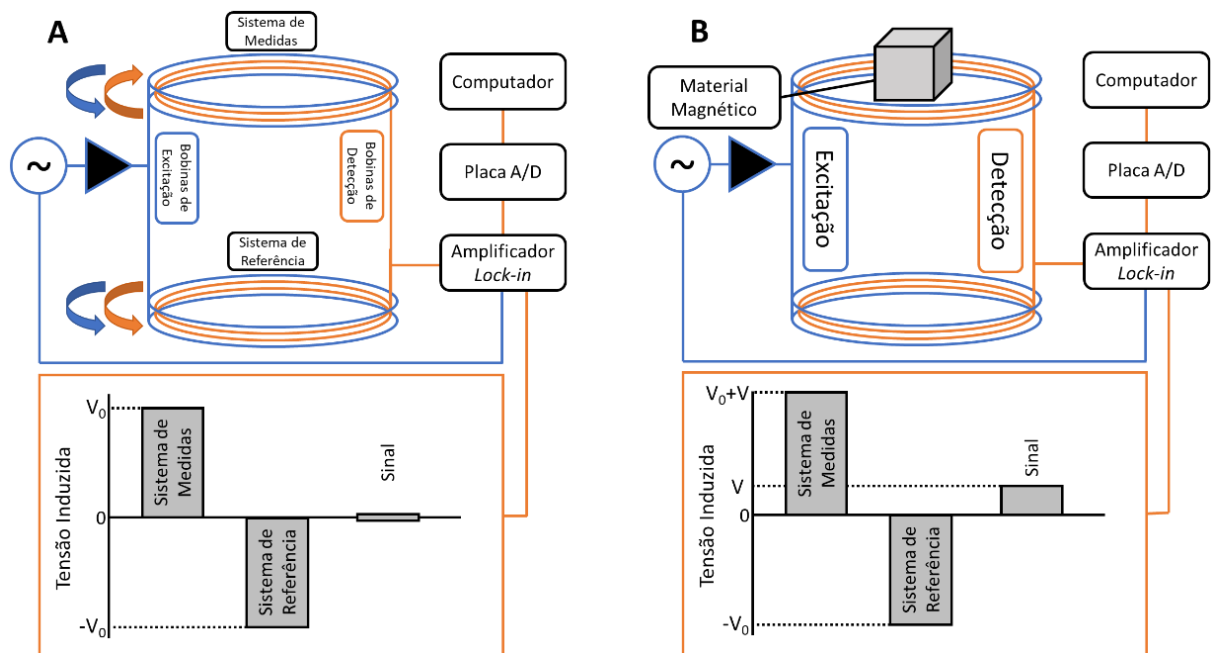


Figura 3.2 – Representação das componentes e sinais induzidos no B1C na ausência (A) e presença (B) de materiais magnéticos. A tensão AC gerada pelo amplificador *lock-in* é amplificada pelo amplificador de áudio e a corrente AC resultante desse processo alimenta as bobinas de excitação que geram campo magnético AC. Esse campo magnetiza o material magnético e a bobina de detecção do sistema de medidas é sensibilizada pela magnetização do material. O *lock-in* estima e converte a diferença de tensão induzida, entre o sistema de medida e referência, em valores RMS. Essa tensão resultante é enviada a uma placa de conversão de sinal analógico-digital que irá armazenar esses dados em um computador. As setas azuis e laranjas indicam a orientação das bobinas, arranjadas gradiométricamente.

De modo alternativo ao sistema B1C, o B19C opera com 19 pares de bobinas detectoras simultaneamente. A bobina de excitação gera um campo magnético que magnetiza os materiais próximos do sistema de medidas e cada uma das bobinas detectoras é sensibilizada. Daí então, os *lock-ins* (1 para cada canal de detecção) estimam as tensões RMS correspondentes à densidade de fluxo magnético da magnetização em cada bobina de detecção. Como o sinal

resultante de cada canal de detecção é dependente da distância entre o material e a bobina, os sinais adquiridos em tempo real podem ser utilizados para reconstruções de imagens por terem informações espaciais. A Figura 3.3 representa as componentes do sistema B19C, esquematiza com apenas 4 dos 19 pares de bobinas detectoras, e seu princípio operacional. Nesse sistema os sinais são adquiridos com o sistema fixo (sem escaneamento) e, portanto, a técnica é limitada a detectar 19 pontos espaciais simultaneamente. Desse modo, como o B1C pode ser utilizado para escaneamentos, esse sistema apresenta melhores características para ser aplicado em experimentações que demandem de maior resolução espacial e o B19C em experimentações que exijam maior resolução temporal.

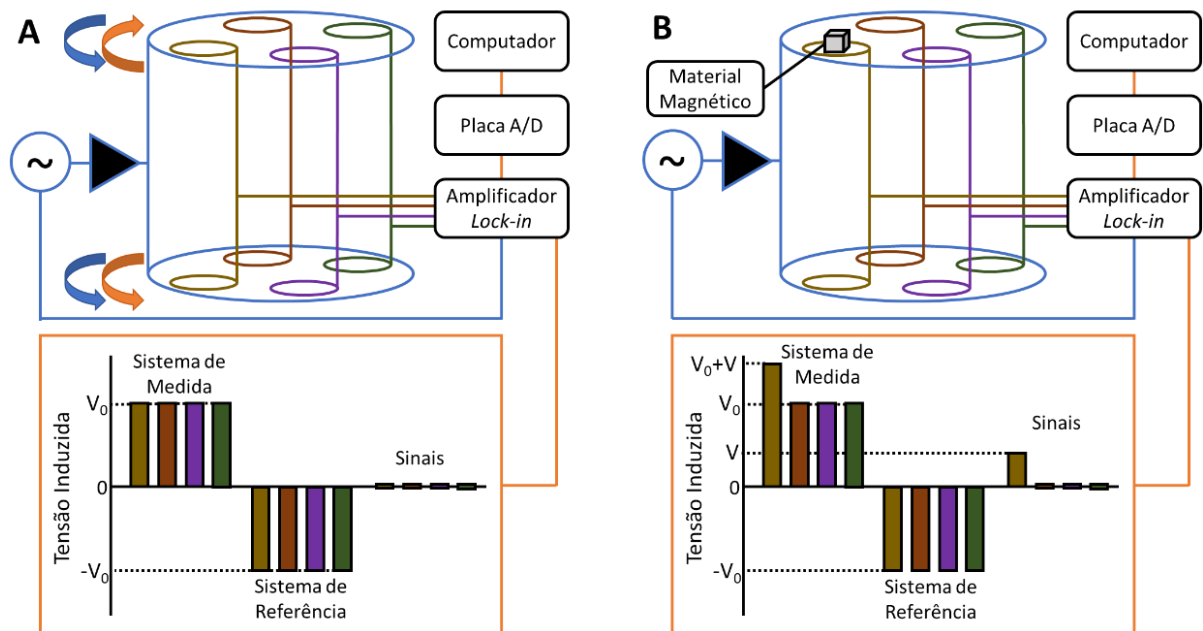


Figura 3.3 – Representação das componentes e sinais induzidos no B19C (esquematizado para apenas 4 dos 19 canais de detecção) na ausência (A) e presença (B) de materiais magnéticos. A densidade de fluxo magnético da magnetização dos materiais altera a tensão RMS induzida apenas nas bobinas detectoras próximas e, com isso, podemos estimar a localização do material. As setas azuis e laranjas indicam a orientação das bobinas, arranjadas gradiométricamente.

De maneira inédita, os sistemas B1C e o B19C foram construídos em ambiente virtual para aplicar a técnica BAC *in sílica*. Esses sistemas virtuais são compostos por matrizes numéricas que representam as coordenadas cartesianas (x, y, z) da localização real dos fios das bobinas, conforme mostra a Figura 3.4. As matrizes são organizadas de modo que ao percorrer suas linhas do início ao fim, estaremos percorrendo uma sequência de pontos que representa o sentido da corrente elétrica do sistema real. O desenvolvimento dos sistemas virtuais foi baseado nas características das bobinas e os parâmetros geométricos do chassi dos sensores reais, apresentados na Tabela 3.1. Cada uma das espiras circulares das bobinas foram aproximadas por polígonos com 36 vértices, o que confere um erro < 1% no campo magnético

a ser calculado (19). As experimentações *in sílica* são realizadas através da aplicação do problema direto e problema inverso desenvolvidos neste trabalho.

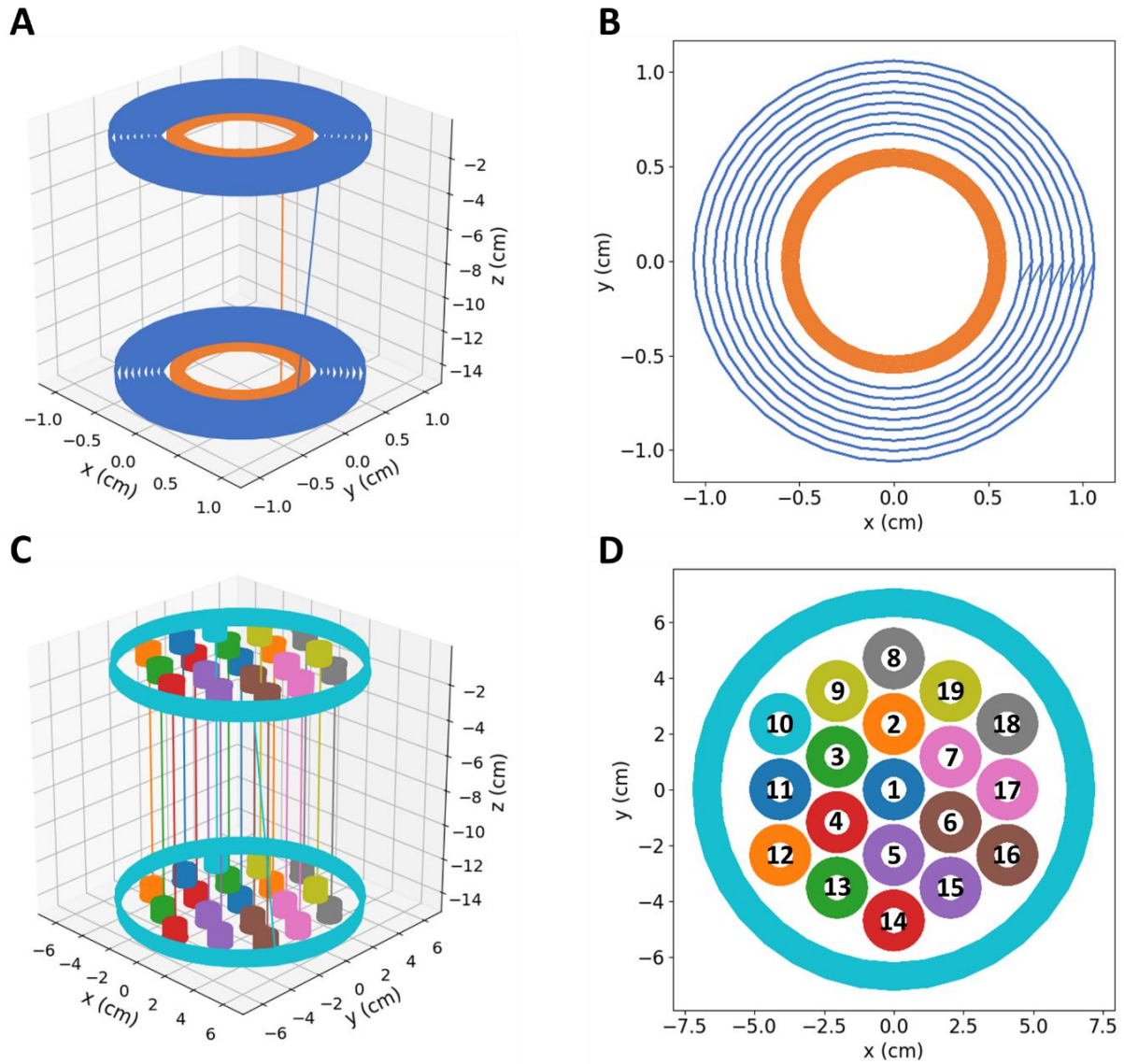


Figura 3.4 – Representações espaciais das matrizes de coordenadas dos sensores virtuais do B1C e B19C. Em (A) e (B) temos a perspectiva geral e frontal do sensor do B1C, enquanto (C) e (D) são as perspectivas geral e frontal do sensor do B19C. Por padrão, para ambos sensores virtuais o plano xy em $z = 0$ coincide com a superfície dos chassis na extremidade do sistema de medidas dos sensores reais. Desse modo, as simulações foram feitas utilizando material no espaço $z > 0$.

3.2. Construção de Objetos Simuladores

A avaliação dos modelos de resolução do problema inverso desenvolvidos nesse trabalho foi realizada através de experimentações com objetos simuladores cúbicos compostos por MNPs imobilizadas em gesso.

Os sinais com o sistema B1C foram adquiridos através de escaneamentos de cubos com volume $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ compostos por diferentes quantidades de MNPs de ferrita de manganês imobilizadas em gesso seco. Os cubos foram construídos em pares similares, e as características dos cubos para os experimentos envolvendo o sistema B1C estão apresentados na Tabela 3.2 Também foram construídos outros 13 cubos com aproximadamente 6 mg cada um, utilizando a mesma MNP, para formação de distribuições em formato de letras.

Tabela 3.2 – Massa de MNPs de ferrita de manganês presentes nos cubos utilizados para as experimentações com o B1C.

Par	Cubo 1 (mg)	Cubo 2 (mg)
A	0.44	0.43
B	1.61	1.62
C	6.35	6.77
D	9.68	10.16
E	12.38	12.87

Para os experimentos com o B19C foram construídos 12 cubos de volume $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ cm}^3$ compostos por MNP *Perimag® plain* (Micromod, Rostock, Germany) imobilizadas em gesso seco, com massas mostradas na Tabela 3.3.

Tabela 3.3 – Massa de MNPs *Perimag® plain* presente nos cubos utilizados para experimentações com o B19C.

Cubo	Massa (mg)	Cubo	Massa (mg)
M1	0.04	M7	0.47
M2	0.05	M8	0.76
M3	0.07	M9	1.01
M4	0.11	M10	1.51
M5	0.13	M11	3.06
M6	0.28	M12	4.81

As MNPs utilizadas neste trabalho operam em regime superparamagnético, ou seja, não apresentam magnetização remanente após serem expostas a campos magnéticos (O campo coercitivo é nulo). As curvas de magnetização das MNPs estão apresentadas na figura 3.5B e 3.5C (60). Nessas figuras podemos notar que as curvas são compostas por uma região linear, para menores amplitudes de campo, e duas regiões de saturação para altas amplitudes de campo,

sendo descritas matematicamente pelo modelo de Langevin (61). Utilizando o modelo de Langevin, dados das MNPs provenientes de publicações prévias do grupo (MNPs de ferrita de manganês) e do fabricante (*Perimag® plain*), foram simuladas as curvas de magnetização das MNPs utilizadas neste trabalho. A saturação de magnetização para as MNP de ferrita de manganês foi determinada sendo $M_s > 52.8 \text{ emu/g}$ (51) e para as MNP *Perimag® plain*, $M_s > 87.5 \text{ emu/g}$. Conforme mostra a Figura 3.5A, a intensidade do campo de excitação dos sistemas B1C e B19C são inferiores a 10 Oe e, portanto, os sistemas BAC trabalham na região linear da magnetização das MNPs, o que permite o emprego dos modelos magnéticos apresentados neste trabalho.

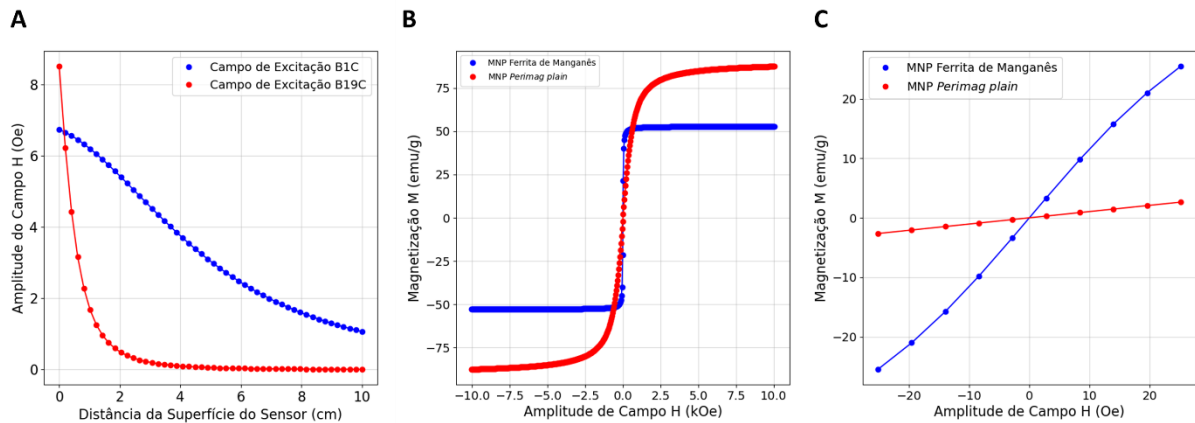


Figura 3.5 – Perfis de campo dos sensores e curvas de magnetização das MNP utilizadas no trabalho. Em (A) temos o decaimento da intensidade de campo dos sensores dos sistemas B1C e B19C em função da distância, calculados com os valores reais de corrente utilizadas nesse trabalho. Em (B) temos estimativas das curvas de magnetização das MNP construídas da função de Langevin. Em (C) temos um enfoque da curva de magnetização no intervalo de amplitude de campo de -25 a 25 Oe . Como a amplitude de campo para ambos sistemas não ultrapassa 10 Oe , ambas MNP estão sujeitas ao regime linear de magnetização.

3.3. Modelagem do Problema Direto e Problema Inverso

Para tratar do modelamento desenvolvido para a técnica BAC, inicialmente deve ser definido o seu princípio de funcionamento mais detalhadamente. Ao expor materiais ferromagnéticos a um campo externo $\mathbf{H}$, o campo magnético resultante no espaço será $\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M})$, para a densidade de fluxo magnético $\mathbf{B}$, constante de permeabilidade magnética no vácuo μ_0 e magnetização do material $\mathbf{M}$. O fluxo magnético dado pelo campo $\mathbf{B}$ através de uma superfície S com área A é dado por:

$$\Phi_B = \iint_S \mathbf{B} \cdot d\mathbf{A} \quad (1)$$

De acordo com a Equação de Indução de Faraday, a força eletromotriz (FEM) originada pela variação de fluxo magnético na região interna de uma bobina com N voltas é dada por:

$$\varepsilon = -N \frac{d\Phi_B}{dt} \quad (2)$$

Considerando especificamente o sistema BAC, composto por 2 bobinas de excitação e 2 bobinas de detecção, trabalhando como um transformador duplo de fluxo magnético para a detecção de materiais magnéticos, podemos desenvolver um modelo direto a partir da Lei de Faraday. Assim, na ausência de material ferromagnético próximo do sensor, temos $\mathbf{M} = \mathbf{0}$, ou seja, $\mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{H}$. Sendo a densidade de fluxo magnético de excitação do sistema de medidas $\mathbf{B}_1$ e do sistema de referência $\mathbf{B}_2$, temos que $\mathbf{B}_{exc} = \mu_0(\mathbf{B}_1 + \mathbf{B}_2)$. Nesse modelo consideramos que a linha de base do sensor possui tamanho suficiente para que $\mathbf{B}_1$ seja desprezível na região do sistema de referência e $\mathbf{B}_2$ desprezível na região do sistema de medidas. Desse modo, podemos definir o fluxo magnético através das superfícies limitadas pelas bobinas detectoras dos sistemas de medidas (Φ_{B_1}) e referência (Φ_{B_2}) como

$$\Phi_{B_1} = \iint_{S_1} (\mathbf{B}_1 + \boldsymbol{\eta}_{amb}) \cdot d\mathbf{A}_1 \quad (3)$$

$$\Phi_{B_2} = \iint_{S_2} (\mathbf{B}_2 + \boldsymbol{\eta}_{amb}) \cdot d\mathbf{A}_2 \quad (4)$$

para os vetores de diferenciais de áreas das bobinas de detecção do sistema de medidas $d\mathbf{A}_1$ e referência $d\mathbf{A}_2$, e a densidade de fluxo magnético dos ruídos eletromagnéticos ambientais $\boldsymbol{\eta}_{amb}$. Ruídos magnéticos são usualmente produzidos por fontes de interferência de campos magnéticos distantes e podem ser considerados uniformes na região do sensor. Assim, o ruído pode ser considerado o mesmo para ambos os sistemas: de referência e de medida. Dada a geometria idêntica das bobinas detectoras, temos que a intensidade de $\mathbf{B}_1$ na superfície S_1 é idêntica a intensidade do campo $\mathbf{B}_2$ na superfície S_2 , e como as bobinas excitadoras são enroladas no mesmo sentido, o sentido do campo é o mesmo. O vetor de área das bobinas detectoras pode ser descrito como $d\mathbf{A} = \mathbf{n} \cdot dA$, no qual $\mathbf{n}$ é o vetor normal a superfície interna das bobinas detectoras e dA , o diferencial de área. Como o sensor é gradiométrico, o sentido das bobinas de detecção do sistema de medida e referência são opostos, então os vetores normais do sistema de medidas e referência possuem a relação $\mathbf{n}_1 = -\mathbf{n}_2$. Além disso, as bobinas possuem o mesmo formato ($dA_1 = dA_2$) e, dessa maneira, temos que $d\mathbf{A}_1 = -d\mathbf{A}_2$. Assim, a soma dos fluxos magnéticos Φ_{B_1} e Φ_{B_2} pode ser escrita como

$$\Delta\Phi_B = \Phi_{B_1} + \Phi_{B_2} = 0 \quad (5)$$

e a tensão induzida na bobina de detecção do sistema de medidas pelo fluxo resultante é dada por

$$V = -\varepsilon_1 + (-\varepsilon_2) = -N \frac{d\Phi_{B_1}}{dt} + \left(-N \frac{d\Phi_{B_2}}{dt} \right) = 0 \quad (6)$$

No caso da presença de material magnético, como as MNPs, perto do sensor, surge o campo magnético devido à magnetização do material ($\mathbf{B}_m = \mu_0(\mathbf{H}_1 + \mathbf{M})$), e o fluxo que atravessa cada uma das bobinas detectoras é dado por

$$\Phi_{B_1} = \iint_{S_1} \mathbf{B}_1 \cdot d\mathbf{A}_1 + \mu_0 \iint_{S_1} \mathbf{M} \cdot d\mathbf{A}_1 \quad (7)$$

$$\Phi_{B_2} = \iint_{S_2} \mathbf{B}_2 \cdot d\mathbf{A}_2 \quad (8)$$

Dessa forma, considerando que a configuração gradiométrica irá atuar cancelando a contribuição dos campos de excitação $\mathbf{B}_1$ e $\mathbf{B}_2$ na voltagem de saída do sistema, e que o sinal elétrico de saída do sistema BAC é linear com o fluxo magnético que atravessa as bobinas de detecção; quando uma amostra é aproximada do sistema de medida, sem que existam alterações em $\mathbf{B}_1$, surge uma variação no fluxo magnético total do sistema dado por

$$\Delta\Phi_B = \Phi_{B_1} + \Phi_{B_2} = \mu_0 \iint_{S_2} \mathbf{M} \cdot d\mathbf{A}_1 \quad (9)$$

Além disso, o campo magnético de indução devido a uma fonte dipolar infinitesimal pode ser representado em termos do vetor de potencial magnético. Uma fonte dipolar infinitesimal pode ser entendida como um ponto no espaço que apresenta polaridade norte e sul. Empregando o modelo de fontes dipolares infinitesimais, o vetor de potencial magnético é dado por

$$\mathbf{A}_m = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\mathbf{m} \times \mathbf{r}}{r^3} \quad (10)$$

para o vetor que liga a fonte pontual até a bobina de detecção $\mathbf{r}$, e momento magnético da fonte $\mathbf{m}$. Por definição podemos escrever o vetor densidade de fluxo magnético em termos do vetor potencial magnético ($\mathbf{B}_{dip} = \nabla \times \mathbf{A}_m$). Aplicando essa definição à Equação 9, temos

$$\Delta\Phi_B = \iint_{S_1} \nabla \times \mathbf{A}_m \cdot d\mathbf{A}_1 = \frac{\mu_0}{4\pi} \iint_{S_1} \nabla \times \left(\frac{\mathbf{m} \times \mathbf{r}}{r^3} \right) \cdot d\mathbf{A}_1 \quad (11)$$

Aplicando o Teorema de Stokes, que enuncia que o rotacional de um campo através de uma superfície é matematicamente equivalente a circulação desse campo através da linha que delimita a superfície, e reorganizando o produto vetorial da Equação 11, obtemos

$$\Delta\Phi_B = -\frac{\mu_0 \cdot \mathbf{m}}{4\pi} \oint_C \frac{\mathbf{r} \times d\mathbf{l}}{r^3} \quad (12)$$

com a linha C que delimita a superfície S_1 , e $d\mathbf{l}$ o elemento infinitesimal dessa linha. A Equação 12 permite calcular o fluxo magnético da fonte através da superfície delimitada pela curva C dado o momento magnético $\mathbf{m}$ e o vetor posição da fonte $\mathbf{r}$. De maneira alternativa, o Princípio da Reciprocidade permite que a Equação 12 seja reescrita para estimar o fluxo da fonte através de S_1 de maneira indireta. Desta forma, podemos estudar o momento magnético gerado num ponto no espaço ($\mathbf{r}'$) como um circuito equivalente formado por uma espira de área muito pequena ($A \rightarrow 0$) que gera um fluxo magnético na bobina detectora, e assim podemos inverter fonte e detector. Logo, a densidade de fluxo magnético produzida por um momento magnético $\mathbf{m}$ em uma área A é igual ao campo magnético recíproco

$$\mathbf{B}_r = I_r \frac{\mu_0}{4\pi} \oint_C \frac{\mathbf{r}' \times d\mathbf{l}}{r'^3} \quad (13)$$

gerado por uma bobina de área A e percorrida por uma corrente I_r . O vetor distância dado por $\mathbf{r}' = -\mathbf{r}$ une a bobina até a fonte, então o fluxo pode ser escrito como

$$\Delta\Phi_B = \frac{\mathbf{m} \cdot \mathbf{B}_r}{I_r} \quad (14)$$

Considerando a aproximação linear entre o campo de excitação e a magnetização, descrita na Figura 5, temos

$$\mathbf{M} = \frac{\chi_v \mathbf{B}_1}{\mu_0} \quad (15)$$

para a magnetização do material $\mathbf{M}$, e susceptibilidade magnética volumétrica χ_v . O momento magnético de um volume do material δV infinitesimal pode ser aproximado por

$$\mathbf{m} = \mathbf{M} \delta V \approx \frac{\chi_v \mathbf{B}_1}{\mu_0} \delta V \quad (16)$$

Substituindo a Equação 16 na Equação 11, o fluxo do volume de material δV através de S_1 é dado por

$$\Delta\Phi_B = \frac{\chi_v}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_r \cdot \mathbf{B}_1) \delta V \quad (17)$$

A partir da formulação do fluxo de pequenos volumes, conforme descrito por Bastuscheck, C. e Williamson, S. (1985) (62), o fluxo para todo o volume do material magnético é dado por

$$\phi_M = \frac{1}{\mu_0 I_r} \int_V \chi_v (\mathbf{B}_1 \cdot \mathbf{B}_r) dV \quad (18)$$

Para o cálculo de campos magnéticos, é necessária uma abordagem via a lei de Biot-Savart. Entretanto, este cálculo não é trivial para pontos de cálculo fora do eixo de simetria da bobina, o que geralmente é resolvido via integrais elípticas ou métodos numéricos, aproximando a bobina como uma série de filamentos retilíneos. Dessa maneira, dependendo do número de pontos a serem calculados e das características das bobinas existe grande complexidade e custo computacional. Além disso, o campo pode apresentar divergências no filamento para algumas técnicas, o que reduz a precisão do cálculo do campo perto e no interior da bobina. Alternativamente podemos utilizar métodos numéricos para a simplificação dos cálculos, como o modelo numérico proposto por Hanson, J. D. e Hirshman, S. P. (2002)(63), para cálculos de campo magnéticos de segmentos retilíneos. Através desse modelo, a densidade de fluxo magnético de um segmento retilíneo em um ponto do espaço é dada por

$$\mathbf{B} = \frac{\mu_0 I_c}{4\pi} \frac{(\|\mathbf{p}_1\| + \|\mathbf{p}_2\|)(\mathbf{p}_1 \times \mathbf{p}_2)}{\|\mathbf{p}_1\| \|\mathbf{p}_2\| (\|\mathbf{p}_1\| \|\mathbf{p}_2\| + \mathbf{p}_1 \cdot \mathbf{p}_2)} \quad (19)$$

onde I_c é a amplitude da corrente aplicada, $\mathbf{p}_1$ e $\mathbf{p}_2$ são os vetores que, respectivamente, ligam as extremidades inicial e final do segmento de fio percorrido por corrente até o ponto onde a densidade $\mathbf{B}$ será calculada (63). Para aplicar esse modelo ao sistema BAC, foram feitas três considerações: i) a geometria circular das bobinas foi aproximada para polígonos com 36 vértices em cada volta da bobina (aproximação com erro $< 1\%$) (19), ii) a densidade do fluxo magnético da bobina em um determinado ponto é a somatória das densidades que todos os segmentos produzem nesse ponto e iii) a tensão gerada pelo *lock-in* tem formato senoidal com frequência angular ω ($\omega = 2\pi f$, onde f é a frequência de excitação). Além disso, o modelo analítico trata o espaço preenchido por material magnético de forma contínua. No modelo numérico delimitamos a região que será avaliada, chamada de campo de visão (FOV - do inglês *field of view*), e a subdividimos (discretizamos) em porções de mesmo volume, chamadas de *voxels*. Nessas condições, o modelo numérico do fluxo magnético causado pela magnetização das MNP presentes no k -ésimo *voxel* do FOV através da superfície S_1 é dado por

$$\phi_k = \frac{\chi_m}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{1,k} \cdot \mathbf{B}_{r,k}) X_{MNP,k} \quad (20)$$

para susceptibilidade mássica χ_m ($\chi_m = \frac{\chi_v}{\rho}$, onde ρ é a densidade das MNP), e massa de MNP contidas no k -ésimo *voxel*, $X_{MNP,k}$. Aplicando a Lei de Indução de Faraday, a tensão que as MNP presentes no k -ésimo *voxel* induzem na bobina de detecção é dada por

$$V_k = -\frac{d\phi_k}{dt} = -\frac{d}{dt} \left[\frac{\chi_m}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{1,k} \cdot \mathbf{B}_{r,k}) X_{MNP,k} \right] \quad (21)$$

Pelo modelo númerico, a densidade de fluxo magnético gerada pela bobina de excitação em um ponto qualquer considerando todos os i  simos segmentos da bobina é dada por

$$\mathbf{B}_1 = \frac{\mu_0 I_c}{4\pi} \sum_i \frac{(\|\mathbf{p}_{1,i}\| + \|\mathbf{p}_{2,i}\|)(\mathbf{p}_{1,i} \times \mathbf{p}_{2,i})}{\|\mathbf{p}_{1,i}\| \|\mathbf{p}_{2,i}\| (\|\mathbf{p}_{1,i}\| \|\mathbf{p}_{2,i}\| + \mathbf{p}_{1,i} \cdot \mathbf{p}_{2,i})} \cos(\omega t) = \mathbf{B}_{10} \cos(\omega t) \quad (22)$$

e o campo recíproco

$$\mathbf{B}_r = \frac{\mu_0 I_c}{4\pi} \left(\sum_i \frac{(\|\mathbf{s}_{1,i}\| + \|\mathbf{s}_{2,i}\|)(\mathbf{s}_{1,i} \times \mathbf{s}_{2,i})}{\|\mathbf{s}_{1,i}\| \|\mathbf{s}_{2,i}\| (\|\mathbf{s}_{1,i}\| \|\mathbf{s}_{2,i}\| + \mathbf{s}_{1,i} \cdot \mathbf{s}_{2,i})} \right) \cos(\omega t - \varphi) = \mathbf{B}_{r0} \cos(\omega t - \varphi) \quad (23)$$

com φ sendo a diferença de fase da magnetização em relação ao campo de excitação. Através desses campos, temos a tensão induzida

$$V_k = -\frac{\chi_m}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{10,k} \cdot \mathbf{B}_{r0,k}) X_{MNP,k} \frac{d}{dt} [\cos(\omega t) \cos(\omega t - \varphi)] \quad (24)$$

$$V_k = \frac{\chi_m}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{10,k} \cdot \mathbf{B}_{r0,k}) X_{MNP,k} \omega \sin(2\omega t - \varphi) \quad (25)$$

Para menores frequências de excitação, a magnetização do material possui uma menor defasagem em relação ao campo de excitação e a componente real da susceptibilidade magnética χ'_m   majoritária. Na medida que se aumenta a frequência, há um aumento na defasagem e, por isso, há um aumento na contribuição da componente imaginária da susceptibilidade χ''_m . Desse modo, a susceptibilidade do material é dependente da frequência de excitação, e é dada por

$$\chi_m = \chi'_m - j\chi''_m \quad (26)$$

Pelo modelo de Debye (64), podemos obter χ'_m e χ''_m como

$$\chi'_m = \chi_{m,0} \frac{1}{1 + (\omega \tau_{eff})^2} \quad (27)$$

e

$$\chi''_m = \chi_{m,0} \frac{\omega \tau_{eff}}{1 + (\omega \tau_{eff})^2} \quad (28)$$

onde $\chi_{m,0}$   a susceptibilidade est tica e τ_{eff} o tempo de relaxação efetivo das MNPs. A susceptibilidade est tica da partícula é dada por

$$\chi_{m,0} = \frac{\mu_0 n m^2}{3 \rho k_B T} \quad (29)$$

para n partículas, momento magnético m , densidade das partículas ρ , constante de Boltzmann k_B e temperatura T . A diferença de fase entre o campo de excitação e a magnetização pode ser verificada escrevendo a susceptibilidade como $\chi_m = \chi_{m,0} e^{j\varphi}$. Desse modo, temos

$$e^{j\varphi} = \frac{1}{1+(\omega\tau_{eff})^2} - j \frac{\omega\tau_{eff}}{1+(\omega\tau_{eff})^2} \quad (30)$$

e como $e^{j\varphi} = \cos(\varphi) + j \sin(\varphi)$, temos

$$\varphi = \arctg(-\omega\tau_{eff}) \quad (31)$$

Além da frequência de excitação, a susceptibilidade e a defasagem dependem do tempo de relaxação efetivo τ_{eff} . Ao expor uma amostra de MNP a campos magnéticos externos constantes ocorre o alinhamento do momento magnético de cada partículas de modo paralelo ou antiparalelo (respectivamente estado de menor e maior energia) ao sentido do campo, e a magnetização da amostra se torna não nula. Após a remoção do campo ocorre o processo de relaxação, no qual a magnetização da amostra de MNPs reduz até se tornar nula pela reorganização randômica dos momentos magnéticos das partículas para seus estados naturais. No caso das MNPs imersas em um campo AC, os momentos magnéticos são orientados alternadamente no sentido do campo externo. O processo de orientação de momentos ocorre por dois mecanismos: i) Movimento Browniano, caracterizado pelo alinhamento dos momentos magneticos por rotações mecânicas das MNPs, e é correspondente ao tempo de relaxação τ_B e ii) Movimento de Néel, caracterizado pela orientação dos momentos magnéticos devido a rotação do vetor momento magnético no interior de cada partícula em relação a sua estrutura cristalina (sem que haja rotação mecânica da MNP), correspondente ao tempo de relaxação τ_N (65). Onde os movimentos browniano e de Néel são dados por

$$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{k_B T} \quad (32)$$

e

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV_c}{k_B T}\right) \quad (33)$$

para viscosidade do meio η , volumes hidrodinâmicos e do núcleo V_h e V_c , constante de anisotropia K , e τ_0 sendo um tempo característico que depende de parâmetros do material (66). Ambos os processos existem ao mesmo tempo, o que caracteriza o tempo de relaxação efetivo

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N} \quad (34)$$

A partir desta equação podemos perceber que o movimento mais rápido, seja browniano ou de Néel, é quem dita o processo. Se a MNP estiver em suspensão líquida (livre para rotacionar mecanicamente), τ_B será o maior responsável pelo alinhamento dos momentos, e se a MNP estiver imobilizada, τ_N é o protagonista do processo. Neste trabalho foram utilizadas MNPs imobilizadas em gesso e, com isso, temos $\tau_B \rightarrow \infty$. Realizando a aproximação $\tau_B + \tau_N \approx \tau_B$, a relaxação de Néel contribui majoritariamente para a susceptibilidade e o tempo de relaxação efetivo pode ser aproximado por

$$\tau_{eff} \approx \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B} = \tau_N \quad (35)$$

O amplificador *lock-in* atua como seletor de fase e frequência, onde o sinal adquirido das bobinas detectoras são selecionados de acordo com a fase e frequência de interesse e, portanto, permite a aquisição dos sinais correspondentes às componentes real e imaginária da susceptibilidade. No caso deste trabalho, foi considerado o módulo da susceptibilidade AC. Além disso, o amplificador *lock-in* pré-processa o sinal e tem como saída o valor RMS da tensão detectada na fase e frequência selecionadas. Considerando a atuação do *lock-in*, o sinal de pico induzido pela presença da massa de MNP $X_{MNP,k}$ no k-ésimo *voxel* é dado por

$$V_{p,k} = \frac{|\chi_m|\omega}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{1^0,k} \cdot \mathbf{B}_{r^0,k}) X_{MNP,k} \quad (36)$$

e o sinal RMS

$$V_{RMS,k} = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{|\chi_m|\omega}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{1^0,k} \cdot \mathbf{B}_{r^0,k}) X_{MNP,k} \quad (37)$$

Após a determinação do FOV, número de *voxels*, frequência de excitação e o tipo de partícula utilizada, as densidades de fluxo $\mathbf{B}_{1^0,k}$ e $\mathbf{B}_{r^0,k}$, a susceptibilidade χ'_m e a frequência angular ω se tornam constantes no modelo. Ao agrupar essas constantes, temos o fator de sensibilidade do k-ésimo *voxel*, dado por

$$L_k = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{|\chi_m|\omega}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{1^0,k} \cdot \mathbf{B}_{r^0,k}) \quad (38)$$

Desse modo, podemos separar essa parte (que contém parâmetros geométricos e características eletrônicas do sistema, e propriedades das MNPs) da quantidade de MNPs no *voxel*, e reescrever o modelo direto como

$$V_{RMS,k} = L_k \cdot X_{MNP,k} \quad (39)$$

Assim, o modelo direto fundamental da técnica BAC, para o sensor B1C fixado em uma única posição e k voxels possíveis para as MNPs ocuparem, é dado por

$$V_{RMS} = \sum_k V_k = \sum_k L_k \cdot X_k = \mathbf{L} \cdot \mathbf{X}_{MNP} \quad (40)$$

para a matriz de sensibilidade $\mathbf{L} = [L_1, L_2, \dots, L_k]$ e distribuição de MNPs $\mathbf{X}_{MNP} = [X_{MNP,1}, X_{MNP,2}, \dots, X_{MNP,k}]^T$. Através do modelo proposto, podemos definir a $\mathbf{L}$ *a priori* e estimar a voltagem induzida por diferentes distribuições de MNPs no FOV.

O modelo direto corresponde matematicamente a um sistema de equações lineares com as variáveis V_k dependentes das variáveis independentes $X_{MNP,k}$ com coeficientes L_k . A resolução do problema inverso pode ser interpretada como o processo de inverter o sistema linear para tornar as variáveis $X_{MNP,k}$ dependentes das variáveis V_k com coeficientes L_k^{-1} . Após esse procedimento, dado um sinal adquirido V_s é possível estimar a distribuição de MNPs, $\mathbf{X}_{est}$. Como o modelo direto é dado por equações lineares, o problema pode ser tratado como um problema de otimização de mínimos quadrados (18), descrito por

$$\Delta^2 = \min ||\mathbf{X}_{est} \cdot \mathbf{L} - V_s||^2 \quad (41)$$

De forma alternativa, podemos definir a matriz inversa de $\mathbf{L}$ e aplicá-la no modelo direto para estabelecer o modelo inverso. Dentre os diversos métodos possíveis para inversão dessa matriz, a matriz pseudo-inversa de Moore-Penrose demonstrou eficácia em outras técnicas semelhantes (18, 19, 67). Essa matriz é definida por $\mathbf{L}^+ = (\mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} \mathbf{L}^T$ e pode ser calculada pelo método de decomposição em valores singulares truncada (DVST). Desse modo, o modelo inverso fundamental para a técnica BAC é definido como

$$\mathbf{X}_{est} = \mathbf{L}^+ \cdot V_s \quad (42)$$

Dada a instabilidade do problema inverso (problema mal-posto), é possível que a estimativa da distribuição de MNP resulte em valores negativos de $X_{est,k}$. Como não são plausíveis massas negativas de MNPs, foi aplicada a restrição de não negatividade no processo de determinação da $\mathbf{X}_{est}$.

Nesse trabalho as imagens foram geradas através do rearranjo do vetor de distribuição $\mathbf{X}_{est}$ em formato matricial, de maneira que as posições dos *pixels* da imagem correspondem as posições dos *voxels* do FOV e as intensidades dos *pixels* correspondem as massas de MNPs presentes nos *voxels*. Apesar de ser possível realizar quantificações *pixel a pixel* ou determinar

a massa de MNPs nas regiões de interesse, nesse trabalho as quantificações das massas de MNPs detectadas foram realizadas pela soma da intensidade de todos os *pixels* das imagens reconstruídas, de acordo com a Equação 43.

$$X_{est,tot} = \sum_k X_{est,k} \quad (43)$$

3.4. Matrizes de Sensibilidade dos Sistemas BAC

Conforme descrito na sessão anterior, a determinação da matriz de sensibilidade $\mathbf{L}$ dos sistemas é fundamental para a proposta de aplicação do problema inverso. A matriz $\mathbf{L}$ de um sistema BAC com “ n ” bobinas detectoras, “ m ” pontos de translação do sensor durante a aquisição e “ k ” *voxels* no FOV, pertence ao espaço $\mathbb{R}^{(n \cdot m) \times k}$. O condicionamento do problema inverso depende da quantidade de informação que o alimentará e número de variáveis que serão estimadas. O número de informações depende do modelo de aquisição e das componentes do sensor, como o número de bobinas de detecção e excitação, frequências de excitação, harmônicos detectados, frequências de intermodulação e posições de codificação de fase (23). Já o número de variáveis que deverão ser determinadas corresponde ao número de *voxels* presentes no FOV. Os sistemas BAC utilizados nesse trabalho operam com 1 par de bobina de excitação, e 1 (B1C) ou 19 (B19C) pares de bobinas de detecção, frequência de excitação fixa em 10 kHz e o sinal adquirido corresponde a um harmônico devido o filtro de fase do *lock-in*.

As limitações das técnicas e as aplicações biológicas de cada sensor foram avaliadas para determinar o número de *voxels*, tamanho do FOV e método de aquisição. A estabilidade do problema inverso foi checada através da análise do perfil de decaimento das curvas dos valores singulares (19, 68). Para representar a sensibilidade do sistema na região do FOV foram construídos os mapas de sensibilidade de cada sistema. Os mapas foram construídos somando todas as linhas das matrizes de sensibilidade em um único vetor e rearranjando esse vetor em formato matricial, similarmente ao processo de reconstrução de imagens. Os mapas de sensibilidade dos sistemas reais e simulados de cada sensor foram comparados pelos testes estatístico F e *t* de Student. O teste F permite avaliar se a sensibilidade dos modelos reais e virtuais são igualmente uniformes ao longo do FOV e, caso haja diferença, qual apresenta maior uniformidade. Já o teste *t* de Student aponta se o valor médio de sensibilidade na região do FOV possui diferença significativa entre o modelo real e virtual. Para as estatísticas foi considerada significância para $p < 0.0001$.

3.4.1. Método de Aquisição e Construção da Matriz de Sensibilidade do B1C

Nesse trabalho as aquisições de sinais com o B1C foram realizadas em escaneamentos com o posicionamento do sensor em diferentes pontos do espaço. No sistema real, foi definido um *grid* de escaneamento com 361 pontos de aquisição, $9 \times 9 \text{ cm}^2$ de área, e espaçamento entre os pontos de 5 mm para a translação do sensor. O sensor é deslocado através pontos do *grid* de escaneamento por movimentação mecânica 2D via mesa CNC automatizada (precisão de 0,1 mm) em ambiente Mach3Mill®. A programação CNC mantém o sensor fixo por 0.5 s em cada ponto de escaneamento e durante esse período envia sinal de *clock* a placa A/D. Através do sinal de *clock* são estimadas as médias de tensão induzida nos sensores durante as pausas em cada ponto. O escaneamento completo tem duração próxima de 6 minutos. O FOV selecionado é centralizado com o *grid* de escaneamento, distante 0.5 cm da superfície do sensor com volume de $5 \times 5 \times 1 \text{ cm}^3$ subdividido em 25 *voxels* de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$. No sistema virtual, o mesmo *grid* de escaneamento foi implementado em formato matricial para transladar o sensor e o FOV selecionado possui as mesmas dimensões e posicionamento do modelo real. Para representar computacionalmente o FOV, os *voxels* foram reduzidos aos seus pontos centrais e suas coordenadas foram armazenadas no *grid* de *voxels*. Com esse modelo podemos calcular os campos $\mathbf{B}_{1^0,k}$ e $\mathbf{B}_{r^0,k}$ no k-ésimo ponto do *grid* de *voxels*, através do método numérico, e aplicar a Equação 31 para estimar a tensão $V_{RMS,k}$ que a massa $X_{MNP,k}$ induz na bobina virtual. Dessa maneira, no escaneamento virtual o sensor é transladado para cada uma das m -ésimas posições do *grid* de escaneamento, os valores de $V_{RMS,m,k}$ são calculados e o sinal adquirido para a m -ésima posição é dado por $V_{RMS,m} = \sum_{k=1}^{25} V_{RMS,m,k}$. Alternativamente, após definida a matriz de sensibilidade do sistema, os sinais para uma distribuição $\mathbf{X}_{MNP}$ pode ser estimado a partir do modelo direto, descrito pela Equação 44. Para ambos sistemas a bobina de excitação foi alimentada com amplitude de corrente 500 mA com frequência de 10 kHz.

No modelo definido para o B1C temos que $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{361 \times 25}$ e o modelo direto pode ser descrito pelas seguintes equações

$$\mathbf{V}_{RMS} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{X}_{MNP} \quad (44)$$

$$\mathbf{V}_{RMS} = [V_{RMS,1}, \dots, V_{RMS,m}, \dots, V_{RMS,361}]^T \quad (45)$$

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} L_{1,1} & \cdots & L_{1,k} & \cdots & L_{1,25} \\ \vdots & \ddots & \vdots & & \vdots \\ L_{m,1} & \cdots & L_{m,k} & \cdots & L_{m,25} \\ \vdots & & \vdots & \ddots & \vdots \\ L_{361,1} & \cdots & L_{361,k} & \cdots & L_{361,25} \end{bmatrix} \quad (46)$$

$$\mathbf{X}_{MNP} = [X_{MNP,1}, \dots, X_{MNP,k}, \dots, X_{MNP,25}]^T \quad (47)$$

para o k -ésimo *voxel* e m -ésima posição do sensor. A matriz de sensibilidade do sistema real $\mathbf{L}_{R1}$ foi construída escaneando o cubo D1 em cada um dos k -ésimos *voxels*. Os sinais dos escaneamentos foram armazenados em forma matricial com linhas correspondentes as posições do sensor e as colunas os *voxels* onde o cubo estava posicionado. Após o preenchimento, a $\mathbf{L}_{R1}$ foi normalizada pela massa de MNPs presentes no cubo D1. Para construir a matriz de sensibilidade do sistema virtual $\mathbf{L}_{V1}$ foram simulados escaneamentos de distribuições do tipo $X_{k \neq k_c} = 0$. Isto é, em cada simulação foi considerado que apenas o ponto k_c do *grid* de *voxels* possui massa e todos os outros não. Dessa maneira, o sinal para cada m -ésima posição do sensor é dado por

$$V_{RMS,m} = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{|\chi'_m| \omega}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{1^0,k,m} \cdot \mathbf{B}_{r^0,k,m}) \cdot X_{MNP,k_c} \quad (48)$$

Ao alternar k_c para um dos k -ésimos pontos do *grid* de *voxels* e estimando os valores de $V_{RMS,m}$, os valores obtidos foram armazenados em uma matriz com com linhas correspondentes às posições do sensor e as colunas cada ponto do *grid* de *voxels*. Nessas simulações foram considerados $|\chi'_m| = 1 \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ e $X_{k_c} = 1 \text{ kg}$. Após o preenchimento da $\mathbf{L}_{V1}$ os valores foram normalizados pela massa X_{k_c} e calibrados para correção do valor de susceptibilidade.

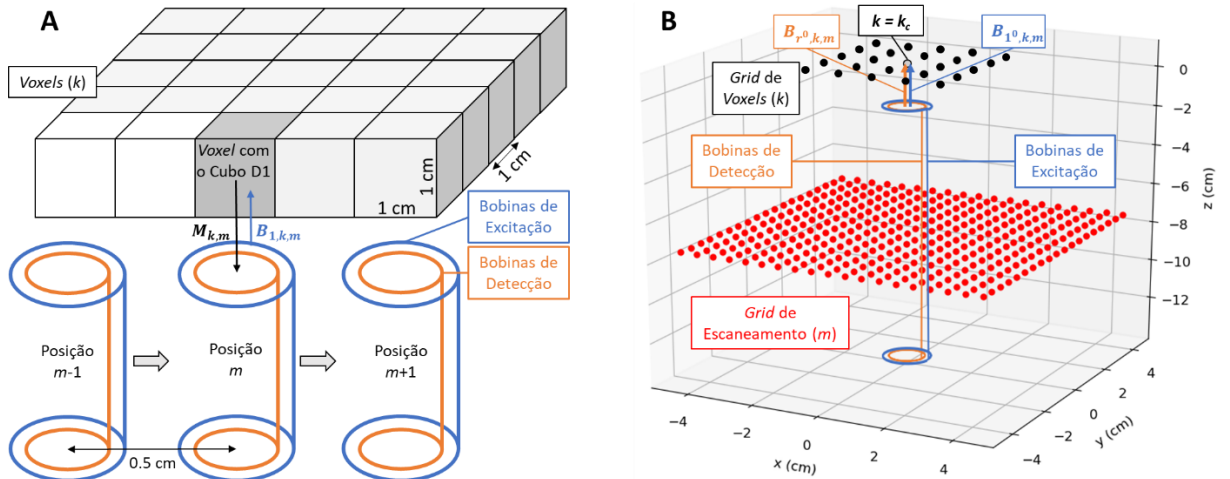


Figura 3.6 – Método de escaneamento para a construção das matrizes $\mathbf{L}_{R1}$ e $\mathbf{L}_{V1}$ do B1C. Em (A) temos o modelo empregado para o sistema real. O cubo D1 posicionado no k -ésimo *voxel* é magnetizado pela densidade de fluxo magnético $\mathbf{B}_{1,k,m}$, com o sensor na m -ésima posição, então a densidade de fluxo da magnetização $\mathbf{M}_{k,m}$ é detectada pela bobina de detecção e a tensão RMS induzida é estimada pelo amplificador *lock-in*. Em (B) temos o modelo empregado para o sistema virtual. As densidades de fluxo magnético $\mathbf{B}_{1^0,k,m}$ e recíproco $\mathbf{B}_{r^0,k,m}$, com o sensor transladado para a m -ésima posição do *grid* de escaneamento, são calculados no ponto k_c do *grid* de *voxels*, então as tensões RMS induzidas na bobina de detecção são estimadas através da Equação 48.

3.4.2. Método de Aquisição e Construção da Matriz de Sensibilidade do B19C

As aquisições com o B19C são realizadas com o sensor imóvel, portanto, em cada aquisição são obtidos 19 valores de tensão simultaneamente. Como a placa A/D adquire sinais

na taxa de 20 Hz, estabeleceu-se que o sinal de uma aquisição com material imóvel é dado pela média dos sinais adquiridos ao longo de 10 s. O FOV selecionado é centralizado com a bobina detectora 1 (bobina central) e distante 3 mm da superfície do sensor, com volume $14 \times 14 \times 1.2 \text{ cm}^3$ subdividido em 196 voxels de $1 \times 1 \times 1.2 \text{ cm}^3$. Similarmente ao B1C, foi criado um *grid* de voxels para adquirir sinais com o sistema virtual. A aplicação da Equação 49 permite estimar a tensão $V_{RMS,n,k}$ que a massa $X_{MNP,k}$ induz na n -ésima bobina detectora. Desse modo, o sinal da distribuição $\mathbf{X}_{MNP}$ na n -ésima bobina detectora é dado por $V_{RMS,n} = \sum_{k=1}^{196} V_{n,k}$. Alternativamente, após definida a matriz de sensibilidade do sistema, os sinais para uma distribuição $\mathbf{X}_{MNP}$ pode ser estimado a partir do modelo direto, descrito pela Equação 42. Para ambos sistemas a bobina de excitação foi alimentada com amplitude de corrente 150 mA com frequência de 10 kHz.

Para esse método de aquisição, a matriz de sensibilidade é dada por $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{19 \times 196}$ e o modelo direto pode ser reescrito como

$$\mathbf{V} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{X}_{MNP} \quad (49)$$

$$\mathbf{V} = [V_1, \dots, V_n, \dots, V_{19}]^T \quad (50)$$

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} L_{1,1} & \cdots & L_{1,k} & \cdots & L_{1,196} \\ \vdots & \ddots & \vdots & & \vdots \\ L_{n,1} & \cdots & L_{n,k} & \cdots & L_{n,196} \\ \vdots & & \vdots & \ddots & \vdots \\ L_{19,1} & \cdots & L_{19,k} & \cdots & L_{19,196} \end{bmatrix} \quad (51)$$

$$\mathbf{X}_{MNP} = [X_{MNP,1}, \dots, X_{MNP,k}, \dots, X_{MNP,196}]^T \quad (52)$$

para a n -ésima bobina detectora e k -ésimo voxel. A matriz de sensibilidade do sistema real $\mathbf{L}_{R19}$ foi construída através da aquisição de sinal com o cubo M14 posicionado em cada um dos 196 voxels. Os sinais adquiridos foram armazenados em uma matriz com linhas correspondentes às bobinas detectoras e as colunas aos voxels. Os valores da $\mathbf{L}_{R19}$ foram normalizados pela massa de MNPs do cubo M14. De maneira análoga ao B1C, a matriz de sensibilidade do sistema virtual $\mathbf{L}_{V19}$ foi construída por simulações de distribuições do tipo $X_{k \neq k_c} = 0$. Dessa maneira, o sinal para a n -ésima bobina detectora é dado por

$$V_{RMS,n} = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{|\chi_m| \omega}{\mu_0 I_r} (\mathbf{B}_{r,k_c} \cdot \mathbf{H}_{e,k_c,n}) \cdot X_{MNP,k_c} \quad (53)$$

Os sinais adquiridos para cada posição do *grid* de voxels foram armazenados em uma matriz com com linhas correspondentes as bobinas detectoras do sensor e as colunas cada ponto do *grid* de voxels. Nessas simulações foram considerados $|\chi'_m| = 1 \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ e $X_{k_c} = 1 \text{ kg}$.

Após o preenchimento, os valores de L_{19V} foram normalizados pela massa X_{k_c} e calibrados para correção do valor de susceptibilidade. No sensor real, as sensibilidades das bobinas de detecção variam devido às imprecisões durante a construção do sensor. Assim, foi aplicada uma segunda correção na L_{19V} para corrigir as diferenças de sensibilidade entre as bobinas do sistema real e virtual.

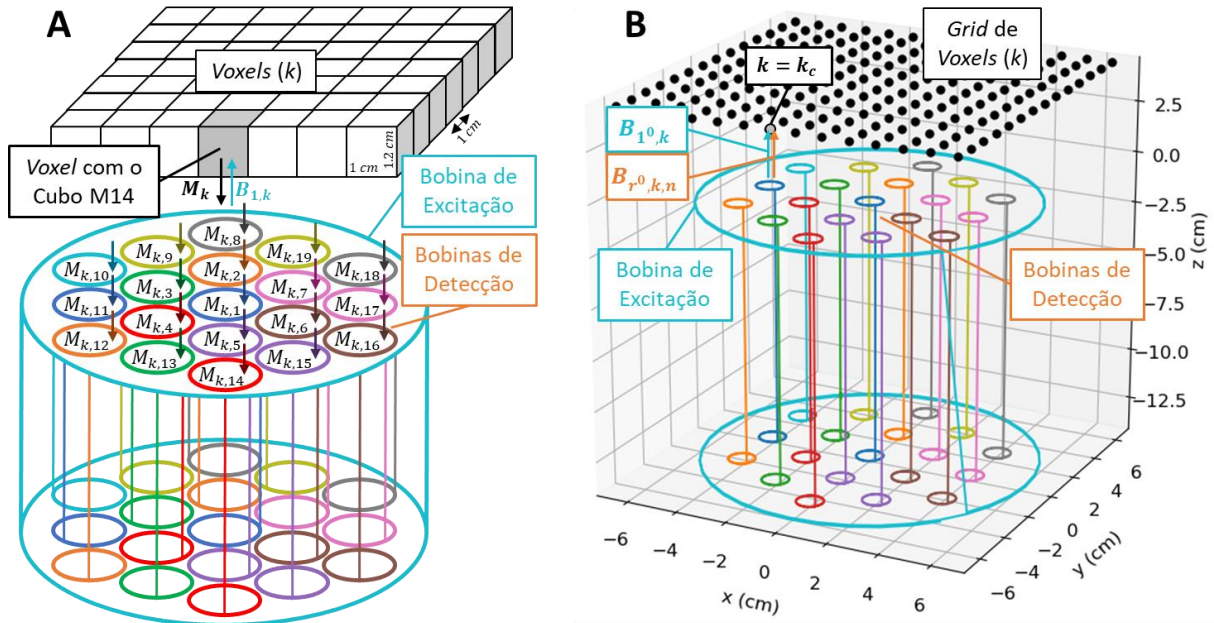


Figura 3.7 – Construção das matrizes L_{19R} e L_{19V} do B19C. Em (A) temos o modelo empregado para o sistema real. O cubo de MNP posicionado no k -ésimo voxel é magnetizado pela densidade de fluxo magnético $B_{1,k}$, então a n -ésima bobina de detecção capta a densidade de fluxo da magnetização $M_{k,n}$ das MNPs e as tensões induzidas $V_{RMS,n}$ são estimadas pelo amplificador lock-in. Em (B) temos o modelo empregado para o sistema virtual. As densidades de fluxo magnético $B_{1^0,k}$ e $B_{r^0,k,n}$, para a n -ésima bobina detectora, são calculados no ponto k_c do grid de voxels, então as tensões induzidas $V_{RMS,n}$ são estimadas através da Equação 53.

3.5. Experimentações para Aplicação do Modelo Inverso

Após a construção das matrizes de sensibilidade, foram conduzidos experimentos com o intuito de aplicar e avaliar o método de resolução do problema inverso desenvolvido. Todos os sinais foram adquiridos, a partir de diversas distribuições de MNPs diferentes, através dos sensores reais e aplicados ao problema inverso empregando as matrizes de sensibilidade L_{1R} e L_{1V} para o sistema B1C e as matrizes de sensibilidade L_{19R} e L_{19V} para o sistema B19C. Os ensaios foram projetados para avaliar a performance do modelo de inversão em reconstruir imagens e quantificar as distribuições espaciais de MNPs. Além disso foram estimados os valores de resolução espacial e sensibilidade das metodologias propostas. A diferença percentual relativa absoluta X_{diff} entre estimava de massa $X_{est,tot}$ e a massa nominal de $X_{nom,tot}$ foi calculada para avaliar a precisão das quantificações. O cálculo desse parâmetro é dado por

$$X_{diff} = \left| \frac{X_{est,tot}}{X_{nom,tot}} - 1 \right| \times 100\% \quad (54)$$

Para cada distribuição escaneada foram geradas virtualmente suas respectivas distribuições nominais X_{nom} . Essas distribuições são construídas inserindo manualmente o valor de massa de cada k -voxel. A qualidade das reconstruções de imagens foi classificada de acordo com o grau de correlação entre as distribuições estimadas X_{est} e suas respectivas distribuições nominais X_{nom} . As correlações foram realizadas através do método de Pearson, que avalia a linearidade entre dois vetores através do coeficiente de Pearson R . O coeficiente pode ser calculado por

$$R = |\cos(\alpha)| = \left| \frac{\sum_k (X_{est,k} - \bar{X}_{est})(X_{nom,k} - \bar{X}_{nom})}{\sqrt{\sum_k (X_{est,k} - \bar{X}_{est})^2} \cdot \sqrt{\sum_k (X_{nom,k} - \bar{X}_{nom})^2}} \right| \quad (55)$$

para o ângulo α entre X_{est} e X_{nom} . O valor de R varia entre 0 e 1 e representa o grau de correlação entre os vetores, conforme mostra a Tabela 3.4 (69).

Tabela 3.4 – Classificações dos graus de correlação e as qualidades das reconstruções para determinados intervalos de valores do coeficiente de Pearson R .

Coeficiente R	Grau de Correlação	Qualidade da Reconstrução
0.9 – 1.0	Muito forte	Muito Alta
0.7 – 0.9	Forte	Alta
0.5 – 0.7	Moderada	Moderada
0.3 – 0.5	Fraca	Baixa
0.0 – 0.3	Inexistente	Muito Baixa

3.5.1. Testes de Sensibilidade e Resolução Espacial com o B1C

Os cubos A1, B1, C1, D1 e E1 foram posicionados e escaneados no voxel central do FOV. Após a aplicação do problema inverso com as matrizes L_{1R} e L_{1V} foram calculados os valores de X_{diff} e R de cada cubo para o método real e virtual. Visto que a massa de MNPs de cada cubo é diferente, foram construídos os perfis da dependência de X_{diff} e R com a massa de MNPs. A sensibilidade do método foi definida como a menor massa de MNPs que gera primordialmente um $R = 0.7$ ou um $X_{diff} = 20\%$. Para estimar a resolução espacial da metodologia proposta, os dois cubos do par E foram posicionados e escaneados ao longo da linha central de voxels do FOV distanciados em 0.0, 1.0 e 3.0 cm. Foram calculados os valores

de X_{diff} e R , e a distância mínima que resolve os dois cubos foi determinada. Além disso, foram realizadas aquisições com os cubos de 6 mg distribuídos no FOV em formato das letras “B”, “I”, “O”, “M”, “A”, e “G” para verificar a capacidade do modelo proposto em resolver distribuições não triviais.

3.5.2. Testes de Sensibilidade, Resolução Espacial com o B19C

De maneira geral, os experimentos conduzidos com o B19C foram similares aos realizados com o B1C. Os sinais dos cubos M1 ao M12, posicionados na região do FOV correspondente ao centro da bobina detectora 5, foram adquiridos e o problema inverso foi aplicado com a L_{19R} e L_{19V} . Os valores de X_{diff} e R foram calculados para a reconstrução de cada cubo e os perfis da dependência de X_{diff} e R com a massa de MNPs foram obtidos. A sensibilidade foi estimada pela menor massa que corresponde primordialmente a um $R = 0.7$ ou um $X_{diff} = 20\%$. Para o teste de resolução espacial, os cubos M11 e M12 foram posicionados ao longo da coluna central do FOV com distância entre si de 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 e 4.0 cm. Os valores de X_{diff} e R de cada reconstrução foram calculados e a distância mínima (resolução do sistema) que os cubos podem ser separados na imagem foi determinada. Dadas as aplicações recentes desse sistema na avaliação da retenção hepática e perfusão cardíaca de MNPs em ratos (50), foram definidas dois modelos de distribuições de MNPs que simulam o coração e fígado de ratos, conforme mostra a Figura 3.8.

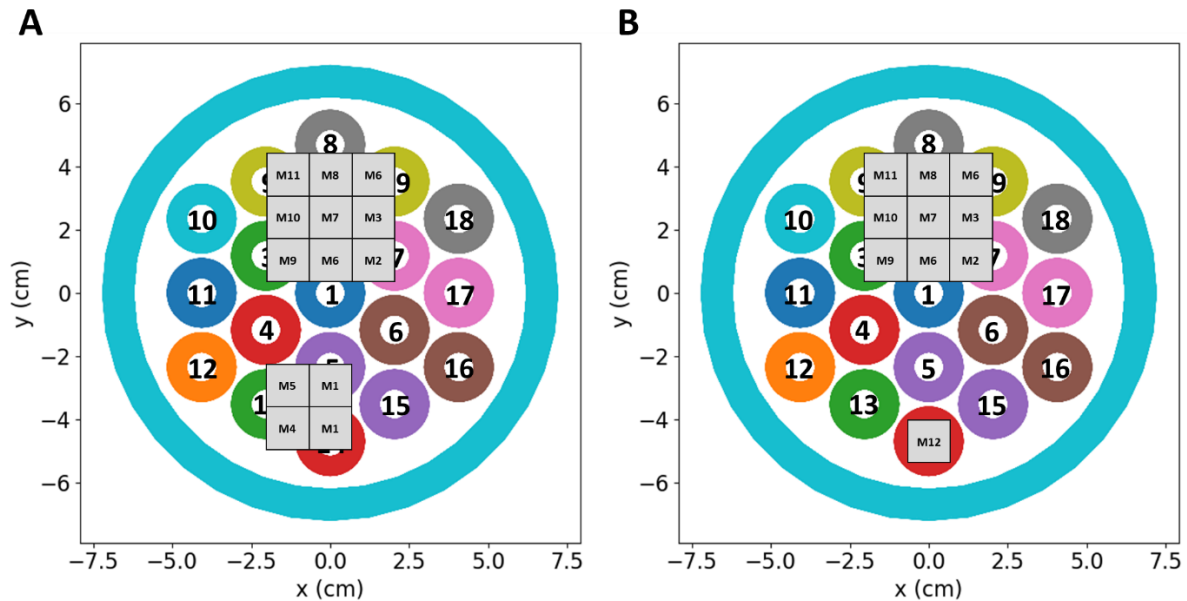


Figura 3.8 – Representação da posição das distribuições de simulação do coração, cubos inferiores, e fígado, cubos superiores, de ratos. Em (A) temos uma maior área cardíaca, porém com menor massa de MNPs. Em (B) a área cardíaca é menor e com maior massa de MNPs.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta sessão estão os resultados obtidos das experimentações, das aplicações e avaliações dos métodos de resolução do problema inverso desenvolvidos nesse trabalho. São apresentadas e discutidas as matrizes de sensibilidade, testes de sensibilidade, testes de resolução espacial, reconstruções de distribuições compostas e as perspectivas gerais dos resultados e suas discussões. Em cada um desses tópicos foram explorados os resultados obtidos com o B1C e B19C. Os resultados obtidos para os sistemas B1C e B19C foram comparados apenas numa perspectiva geral, por terem sido utilizados diferentes tipos de MNPs, diferentes distâncias do FOV ao sensor e parâmetros eletrônicos. Ressalta-se que os resultados apresentados compreendem dois artigos científicos separados (já redigidos e em fase de submissão): um sobre o sistema B1C e outro sobre o B19C, cada um com suas particularidades. Dessa forma, os resultados serão apresentados separadamente a seguir.

4.1. Resultados do Sistema B1C

4.1.1. Matriz de Sensibilidade (B1C)

As matrizes de sensibilidade do sistema B1C foram construídas por meio de 25 escaneamentos. Em cada escaneamento o cubo contendo 9.68 mg de MNPs (Ferrita de manganês) foi posicionado em apenas um dos *voxels*, e ao término de cada escaneamento a posição do cubo era alterada. Ao selecionarmos uma linha da matriz L temos os sinais obtidos em cada um dos 25 escaneamentos para uma determinada posição do sensor no *grid* de escaneamento. Organizando em matrizes os 25 sinais obtidos com o sensor posicionado no m -ésimo ponto do *grid* de escaneamento, podemos avaliar a sensibilidade no FOV para essa posição. Nas Figuras 9A e 9C temos as sensibilidades no FOV para as posições do sensor real (Figura 4.1A) e do sensor virtual (Figura 4.1C). Cada *pixel* dessas imagens correspondem a intensidade do sinal adquirido com o cubo no *voxel* do FOV correspondente ao *pixel* para cada posição do sensor. O mapa de sensibilidade do sistema é obtido ao realizar o somatório de todas essas matrizes ponto a ponto. As Figuras 4.1B e 4.1D apresentam os mapas de sensibilidade do sistema B1C real e virtual respectivamente. A intensidade média dos *pixels* dos mapas real e virtual foram respectivamente $5.54 \pm 0.50\text{ mV/mg}$ e $3.17 \pm 0.01\text{ mV/mg}$. O teste estatístico F resultou em $F = 1664.16$ ($p < 0.0001$), indicativo de diferença significativa na homogeneidade da sensibilidade dos sistemas. Constatada a diferença significativa de variâncias, o teste t foi aplicado, para duas médias de tamanhos amostrais iguais e variâncias diferentes, e foi determinado $t = 23.58$ ($p < 0.0001$), indicativo de diferença significativa na

intensidade média de sensibilidade dos sistemas, sendo o sistema real mais intenso. Essas diferenças eram esperadas devido aos erros experimentais do sistema real, como as variações na rede elétrica, interferência do suporte que prende o sensor à mesa mecânica e imprecisões no posicionamento do cubo e do sensor.

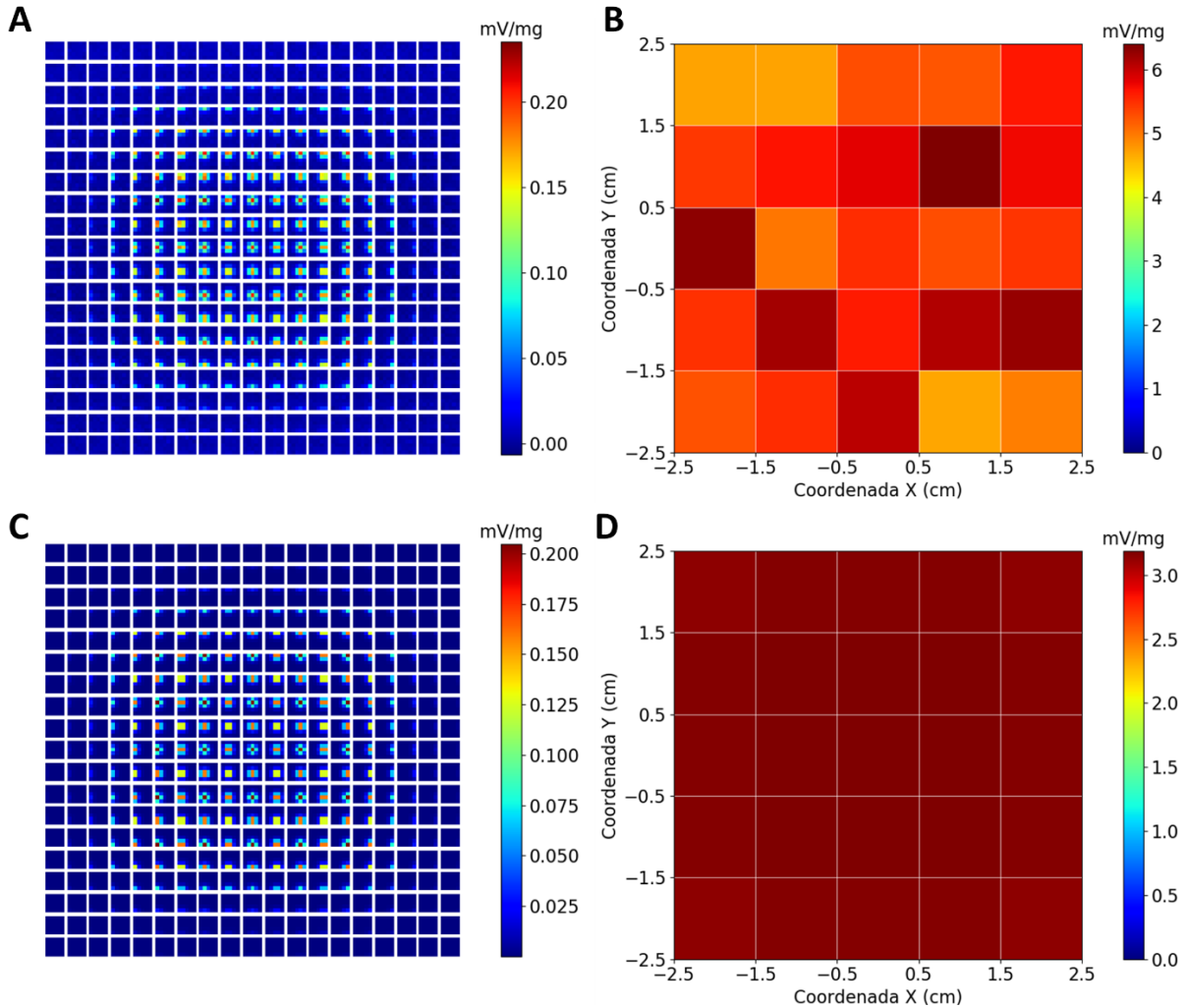


Figura 4.1 – Representações espaciais das matrizes de sensibilidade dos sistemas B1C real e virtual. Na primeira coluna temos as sensibilidades no FOV do sensor real (A) e virtual (C) em cada posição do *grid* de escaneamento. A segunda coluna estão os mapas de sensibilidade do sensor real (B) e virtual (D), obtidos com a soma das projeções de cada posição dos sensores. Os valores apresentados foram normalizados pela massa de MNP utilizada na construção das matrizes L_{1R} e L_{1V} .

Os valores singulares das matrizes de sensibilidade podem ser utilizados para avaliar a estabilidade do processo de inversão (68). O método de DVST para o cálculo da matriz pseudoinversa L^+ tem como parâmetro os valores singulares truncados da matriz L . Dessa maneira, o número máximo de *voxels* preenchidos com MNPs que podem ser reconstruídos simultaneamente é determinado pelo número de valores singulares não nulos com valores superiores a margem de truncamento (19). As margens de truncamento que apresentam melhor performance para reconstruções são 5% e 1% do valor singular máximo das L_{1R} e L_{1V} respectivamente. Para definir esses valores foram construídas 100 matrizes inversas para

truncamentos entre 0 e 99.9%. O sinal de distribuição da letra B foi reconstruído e foram calculados os valores de R e X_{diff} para cada matriz inversa. Os perfis entre R e X_{diff} com a margem de truncamento foi construído para a L_{1R} (Figura 1A) e L_{1V} (Figura 1B) e a margem de truncamento que maximiza $R - X_{diff}$ foi definida como valor ótimo. Após o truncamento dos valores singulares, o número máximo de fontes que podem ser reconstruídas simultaneamente são 22 para a L_{1R} e 24 para a L_{1V} .

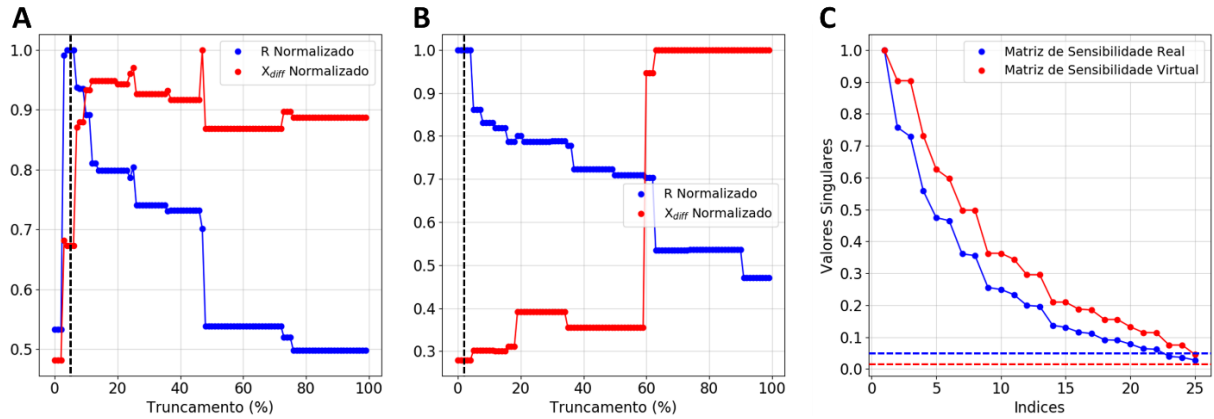


Figura 4.2 – Procedimento para determinar a margem de truncamento e os valores singulares das matrizes L_{1R} e L_{1V} . (A) Perfis de R e X_{diff} normalizados, obtidos da reconstrução da distribuição da letra B em função de diferentes margens de truncamento aplicadas na L_{1R} . (B) Perfis de R e X_{diff} normalizados, obtidos da reconstrução da distribuição da letra B em função de diferentes margens de truncamento aplicadas na L_{1V} . Linhas tracejadas verticais mostram os pontos de margem de truncamento ótima. (C) Valores singulares normalizados de ambas matrizes com suas respectivas linhas de truncamento.

4.1.2. Testes de Sensibilidade (B1C)

A Figura 4.3 mostra as distribuições nominais e reconstruídas a partir das aquisições com um cubo no *voxel* central para estimar a sensibilidade do sistema B1C. As matrizes L_{1R} e L_{1V} foram aplicadas para reconstruir as distribuições de MNPs e calcular os valores de $X_{est,tot}$, X_{diff} e R para cada cubo. Os valores de $X_{est,tot}$, X_{diff} e R estão apresentados na Tabela 4.1.

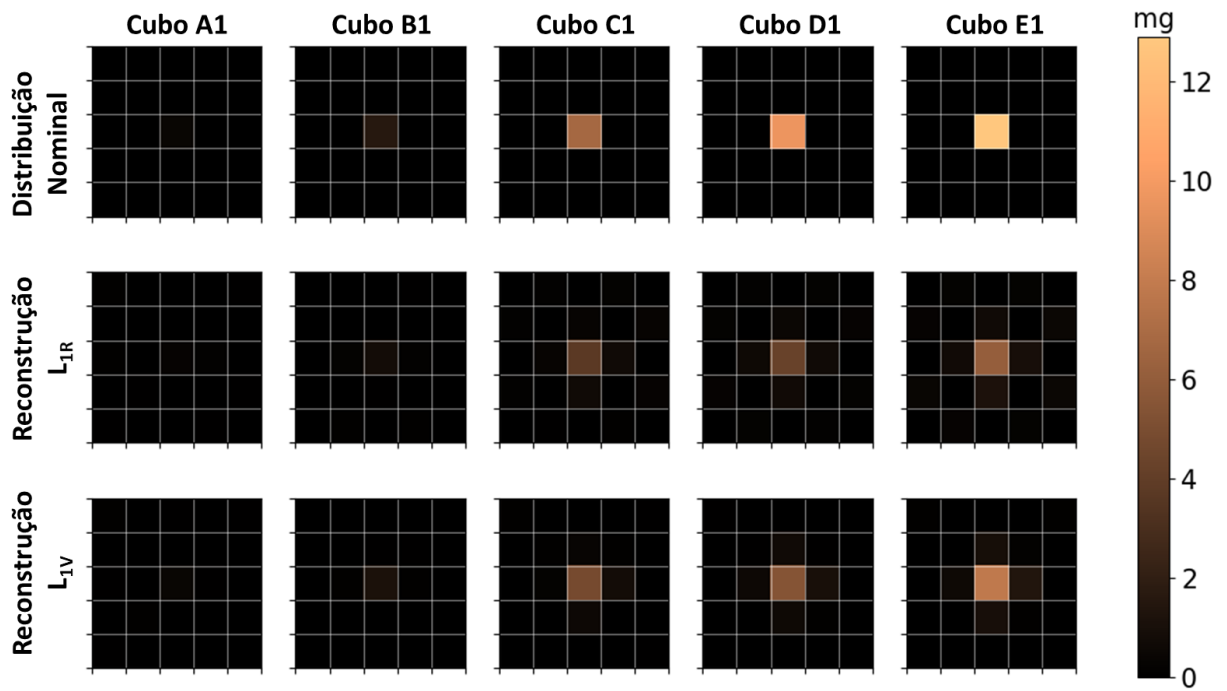


Figura 4.3 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos com os cubos A1, B1, C1, D1 e E1 centralizados no FOV para estimar a sensibilidade dos sistemas B1C real e virtual para a metodologia proposta. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as reconstruções com a L_{1R} e a terceira as reconstruções com a L_{1V} .

Tabela 4.1 – Parâmetros de reconstrução com a L_{1R} e a L_{1V} obtidos no teste de sensibilidade do B1C.

Cubo	$X_{nom,tot}$ (mg)	$X_{est,tot}$ (mg)		X_{diff} (%)		R	
		L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}
A1	0.43	1.29	1.13	200.00	162.79	0.78	0.91
B1	1.61	1.70	1.71	5.59	6.21	0.94	0.98
C1	6.77	7.39	7.38	9.16	9.01	0.99	0.98
D1	9.68	8.67	8.79	10.43	9.19	0.98	0.97
E1	12.88	12.31	12.44	4.43	3.42	0.99	0.97

As reconstruções com a L_{1V} apresentaram correlação maior que 0.9 para todos os cubos e, dessa maneira, a qualidade de todas as imagens foi classificada em muito boa (Tabela 3.4). As correlações obtidas com a matriz L_{1R} foram similares às calculadas com a L_{1V} para os 4 cubos de maiores massas (B1, C1, D1 e E1), e para o cubo de menor massa (A1) houve uma redução considerável na correlação e a imagem foi classificada em boa. Ambas matrizes apresentaram precisão para quantificar os 4 cubos de maiores massas ($X_{diff} < 11\%$ para massas de até 1.61 mg de MNPs) e ambas não foram capazes de quantificar com precisão o cubo de menor massa ($X_{diff} > 150\%$ para 0.44 mg de MNPs). Com os valores da Tabela 4.1

foram construídos os perfis da dependência dos valores de R e X_{diff} com a massa nominal de MNPs de cada cubo (Figura 4.4).

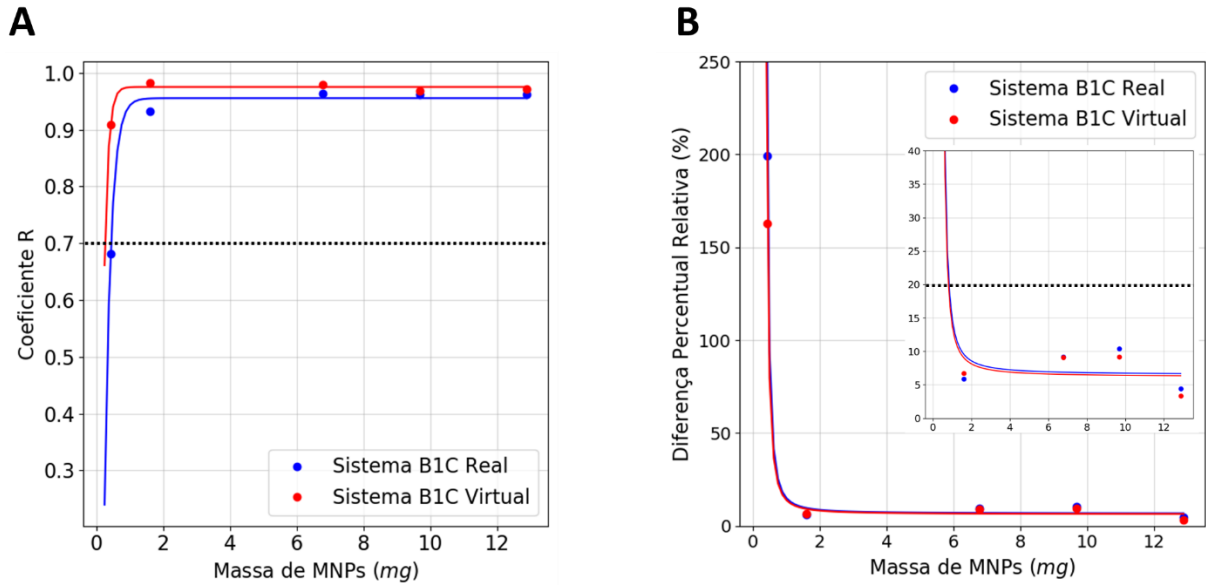


Figura 4.4 – Perfis de R e X_{diff} em função da massa de MNPs para as matrizes L_{1R} e L_{1V} . Em (A) temos os perfis de R em função da massa para ambas matrizes. A linha tracejada corresponde ao valor de $R = 0.7$, limite de correlação para a sensibilidade dos sistemas. Em (B) temos os perfis de X_{diff} em função da massa de MNPs para ambos sistemas. A linha tracejada corresponde ao valor de $X_{diff} = 20\%$, limite de imprecisão na quantificação para a sensibilidade dos sistemas.

Na Figura 4.4A podemos notar que apesar das curvas estarem próximas, a curva da L_{1V} cresce até a saturação para menores valores de massa em relação a curva da L_{1R} . Além disso, para todos os valores de massa, a L_{1V} apresentou sutil melhora qualidade das reconstruções. Como mostra a Figura 4.4B, as curvas de X_{diff} obtidas pelas matrizes L_{1R} e L_{1V} apresentam perfis e intensidades similares e, dessa maneira, podemos assumir que ambas possuem a mesma capacidade de quantificação.

As massas de MNPs correspondentes a $R = 0.7$ e $X_{diff} = 20\%$ foram obtidas através de ajustes exponenciais. As curvas de R foram traçadas a partir do modelo $R = a - e^{\left(1 - \frac{X_{MNP}}{b}\right)}$, com valores de coeficiente de determinação $CD = 0.99$ para L_{1R} e $CD = 0.96$ para a L_{1V} . As curvas de X_{diff} foram obtidas pelo modelo $X_{diff} = a + e^{\left(\frac{X_{MNP}}{t}\right)}$ com valores de $CD = 0.99$ para a L_{1R} e $CD = 0.99$ para a L_{1V} . A partir dos modelos foram calculados $X_{MNP \rightarrow R=0.7} = 0.44 \text{ mg}$ e $X_{MNP \rightarrow X_{diff}=20\%} = 0.85 \text{ mg}$ com a L_{1R} , e $X_{MNP \rightarrow R=0.7} = 0.27 \text{ mg}$ e $X_{MNP \rightarrow X_{diff}=20\%} = 0.81 \text{ mg}$ com a L_{1V} . Considerando a condição imposta de determinar o valor de massa de MNPs que primordialmente corresponde a $R = 0.7$ ou $X_{diff} = 20\%$, para o modelo proposto a sensibilidade do sistema real foi 0.85 mg e a do sistema virtual foi 0.81 mg de MNPs. A L_{1V} apresentou maior valor de correlação e maior acurácia na quantificação do

cubo de menor massa, o que já era esperado devido a ausência de ruídos e erros experimentais de posicionamento e movimentação da mesa CNC em sua construção. Também foi notado que com a diminuição da massa de MNPs ambos sensores têm a quantificação degradada mais rapidamente do que a geometria das imagens reconstruídas.

4.1.3. Testes de Resolução Espacial (B1C)

As distribuições de MNPs reconstruídas nos escaneamentos do teste de resolução do sistema B1C, realizado com a aproximação dos cubos E1 e E2, e suas respectivas distribuições nominais são mostradas na Figura 4.5. Os valores de $X_{est,tot}$, X_{diff} e R foram calculados para cada distância entre os cubos, conforme mostra a Tabela 4.2.

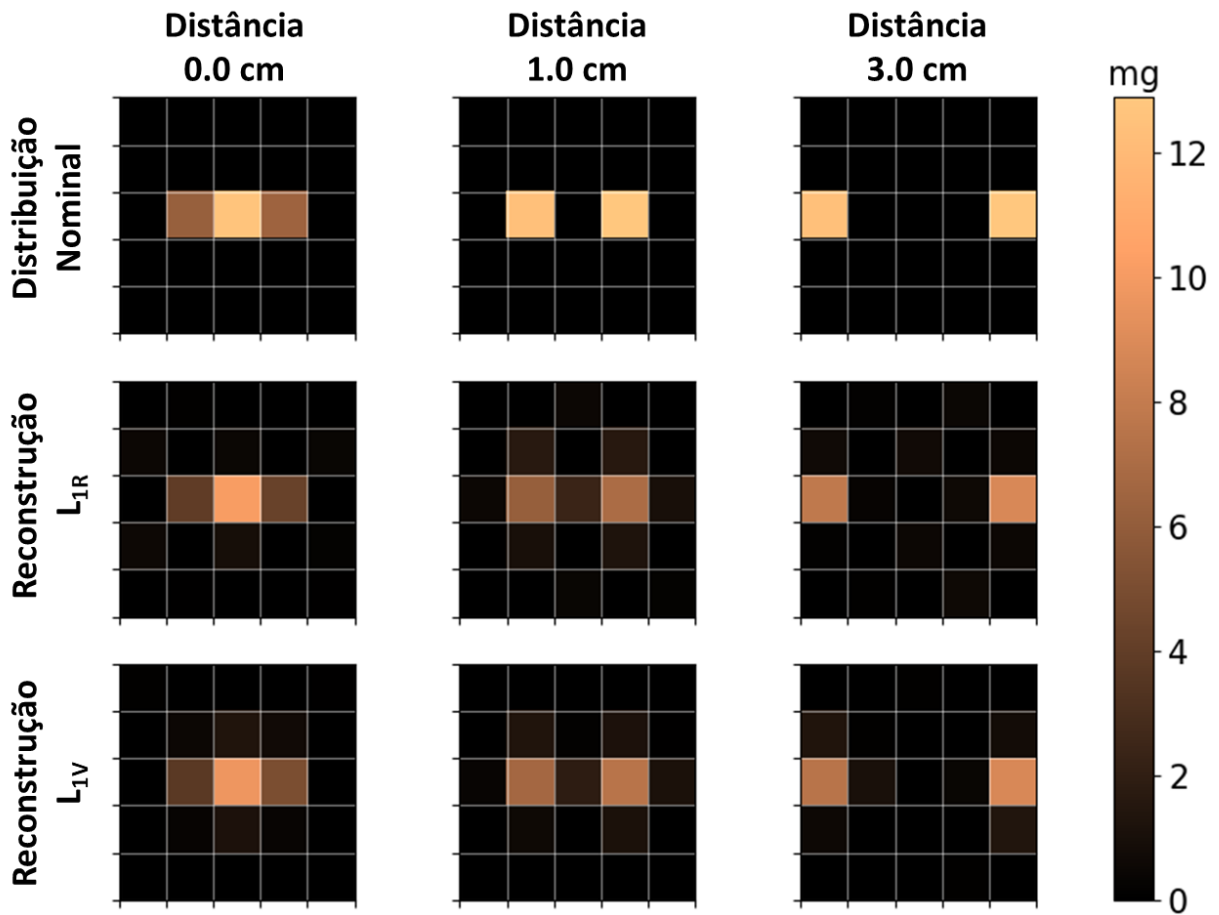


Figura 4.5 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos na aproximação dos cubos do par E na linha central do FOV para estimar a resolução espacial dos sistemas B1C real e virtual. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as reconstruções com a L_{1R} e a terceira as reconstruções com a L_{1V} . Para cada coluna os cubos foram posicionados com diferentes distâncias entre si.

Tabela 4.2 – Parâmetros de reconstrução com a L_{1R} e a L_{1V} obtidos no teste de resolução do B1C

Distância (cm)	$X_{nom,tot}$ (mg)	$X_{est,tot}$ (mg)		X_{diff} (%)		R	
		L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}
0.00	25.26	22.26	22.41	11.90	11.28	0.99	0.98
1.00	25.26	24.01	22.22	4.93	12.02	0.93	0.96
3.00	25.26	21.81	23.20	13.64	8.16	0.99	0.98

As reconstruções pelas L_{1R} e L_{1V} apresentaram qualidade de reconstrução muito boa para todas as distâncias dos cubos (Tabela 3.4). As quantificações por ambas matrizes resultaram em valores dentro do esperado ($X_{diff} < 20\%$) para todas as distâncias. A similaridade entre os resultados obtidos com a L_{1R} e a L_{1V} para todas as distâncias entre os cubos está associada a homogeneidade de resposta dos sensores ao longo do FOV (Item 4.1.1). Desse modo, os métodos propostos possuem boa performance para escanear, detectar, imaginar e quantificar MNPs posicionadas em qualquer região do FOV. A Figura 4.5 também mostra que com as matrizes L_{1R} e L_{1V} podemos resolver fontes com 1 cm de distância entre suas superfícies. Como esse trabalho foi o primeiro a desenvolver e aplicar a resolução do problema inverso para a técnica BAC, não há métodos ou protocolos estabelecidos para determinar quantitativamente a resolução espacial das técnicas. Dessa maneira, por uma avaliação qualitativa, nas metodologias propostas para ambos sistemas B1C real e virtual suas resoluções espaciais foram determinadas como sendo maiores ou iguais a 1 *voxel/cm*.

4.1.4. Distribuições Não Triviais (B1C)

As imagens reconstruídas dos escaneamentos de distribuições compostas de MNPs, com o sistema B1C, e suas respectivas distribuições nominais são mostradas na Figura 4.6. Os valores de $X_{est,tot}$, X_{diff} e R de cada distribuição estão apresentados na Tabela 4.3.

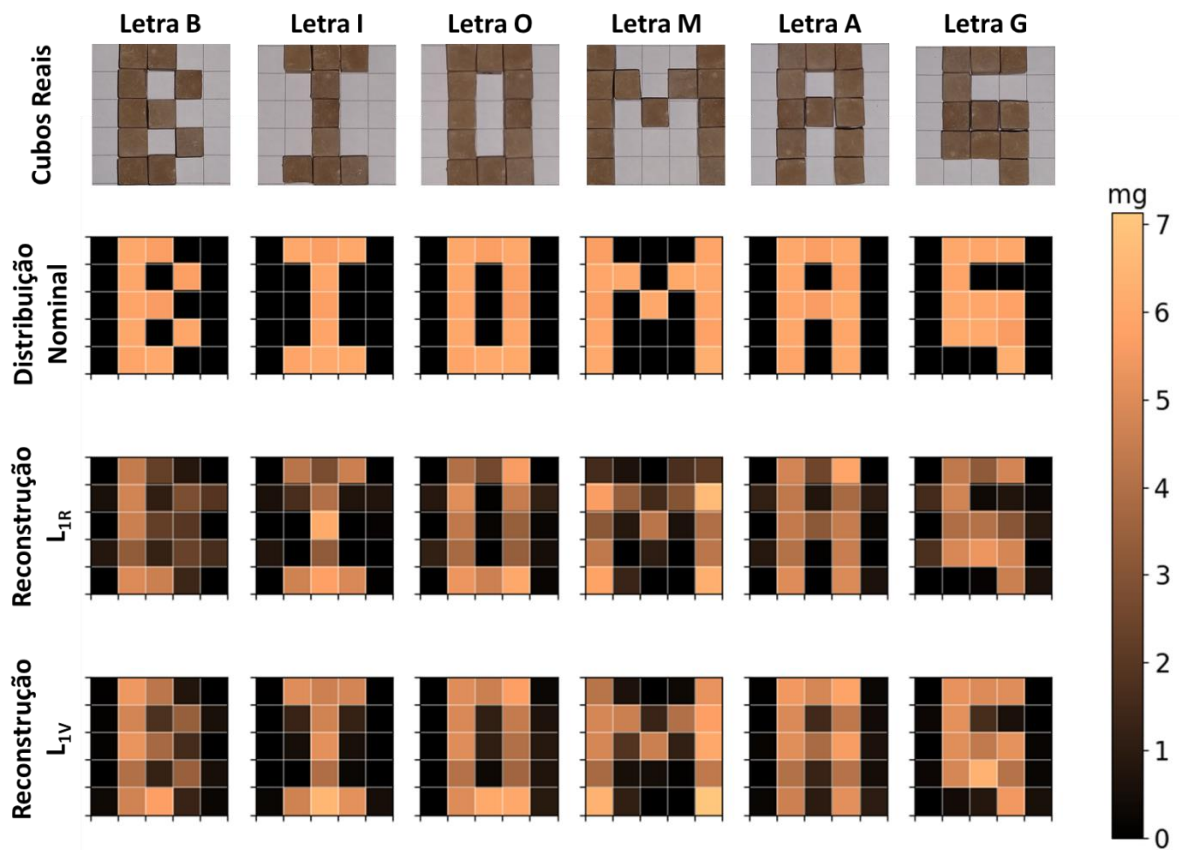


Figura 4.6 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos nos escaneamentos das distribuições não triviais propostas para os sistemas B1C. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as distribuições reconstruídas com a L_{1R} e a terceira as reconstruídas com a L_{1V} . Cada coluna representa uma distribuição diferente.

Tabela 4.3 – Parâmetros de reconstrução com a L_{1R} e a L_{1V} obtidos com as distribuições não triviais do B1C.

Letra	$X_{nom,tot}$ (mg)	$X_{est,tot}$ (mg)		X_{diff} (%)		R	
		L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}
B	59.05	48.08	53.70	32.42	24.52	0.86	0.95
I	53.47	45.12	49.54	23.60	16.11	0.94	0.98
O	71.14	57.37	64.83	12.90	1.58	0.94	0.97
M	77.57	62.40	73.50	5.56	11.25	0.84	0.95
A	71.14	56.85	65.16	6.32	21.87	0.95	0.97
G	65.87	54.41	61.20	29.86	21.11	0.95	0.98

De acordo com a Tabela 3.4 e os valores de R , todas as distribuições reconstruídas com a L_{1V} apresentaram qualidade muito boa enquanto as reconstruídas com a L_{1R} apresentaram qualidade muito boa para as letras “I”, “O”, “A” e “G” e qualidade boa para as letras “B” e “M”. Além disso, todos os valores de R obtidos com a L_{1V} foram maiores que os obtidos com a L_{1R} e, desse modo, as reconstruções com a L_{1V} foram sutilmente mais próximas das distribuições

nominais. Em relação a X_{diff} , todas as quantificações realizadas com a L_{1V} sistema real apresentaram valores inferiores a um limiar definido em $X_{diff} = 25\%$. Nas quantificações com a L_{1R} as letras “B” e “G” resultaram em $X_{diff} > 25\%$. A L_{1V} apresentou maior precisão na quantificação (menor X_{diff}) para 3 letras em comparação a L_{1R} . Dessa maneira, em um aspecto geral a matriz L_{1V} apresentou melhor performance em reconstruir e quantificar as distribuições complexas.

Nos estudos anteriores de aplicações da técnica BAC as imagens geradas representavam a projeção do sinal detectado *lock-in* no FOV (*pixels* em valores de voltagem), chamadas de distribuições magnéticas. A Figura 4.7 compara as imagens obtidas pelo problema inverso com as imagens de distribuição magnética para as distribuições não triviais. As imagens de distribuição não são quantificáveis uma vez que sua escala corresponde a intensidade de sinal (unidades de tensão) e os valores de X_{diff} não podem ser estabelecidos pois não há determinação das características da fonte de campo que gera as voltagens detectadas, nem de como o sensor detecta essa fonte (função de transferência do transdutor - L). Os valores de R para a distribuição magnética não podem ser estabelecidos e comparados ao modelo de problema inverso por seus números e tamanho de *pixels* serem diferentes. Porém uma avaliação qualitativa evidencia a maior eficácia ao reconstruir as distribuições pelo problema inverso. Esses resultados mostram uma grande melhora na capacidade de imageamento da técnica BAC com o sistema B1C.

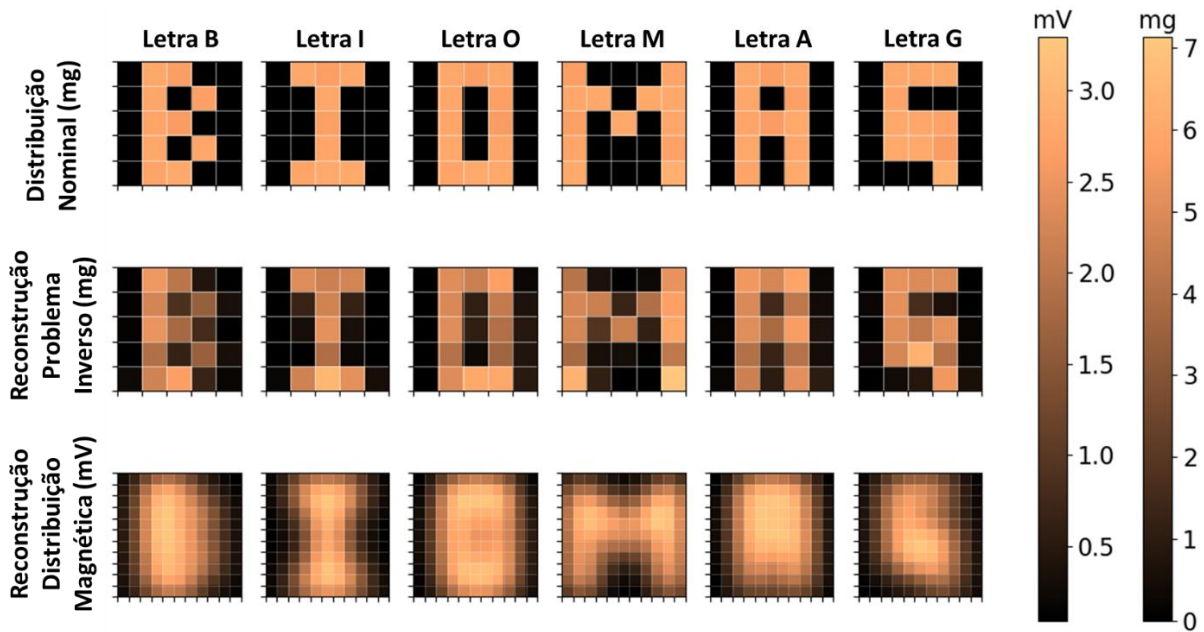


Figura 4.7 – Distribuições reconstruídas pelo problema inverso e pelo método de distribuição magnética com os sinais adquiridos nos escaneamentos das distribuições não triviais propostas para os sistemas B1C. A primeira linha corresponde as distribuições nominais das MNPs, a segunda as reconstruções pela resolução do problema inverso (L_{1V}) e a terceira as projeções de distribuição magnética (*pixels* $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$).

4.2. Resultados do sistema B19C

4.2.1. Matrizes de Sensibilidade (B19C)

As matrizes de sensibilidade dos sistemas B19C foram construídas através de 196 aquisições de sinais, onde em cada uma o cubo ocupou um dos 196 voxels que compõe o FOV e os sinais das 19 bobinas de detecção foram registrados. Para este experimento foi utilizado um cubo contendo 4.81 mg de MNPs (*Perimag® plain*). A matriz foi organizada de maneira que as linhas correspondem às bobinas detectoras e as colunas aos voxels que o cubo estava quando os sinais foram adquiridos. Ao selecionar uma das linhas e reorganiza-la em forma matricial temos a sensibilidade de cada uma das detectoras no FOV, conforme mostra a Figura 4.8A para o sistema real e a Figura 4.8C para o sistema virtual. Similarmente ao B1C, os mapas de sensibilidade dos sensores foram obtidos somando a sensibilidade de todas as detectoras, mostrados na Figura 4.8B para o sistema real e na Figura 4.8D para o sistema virtual.

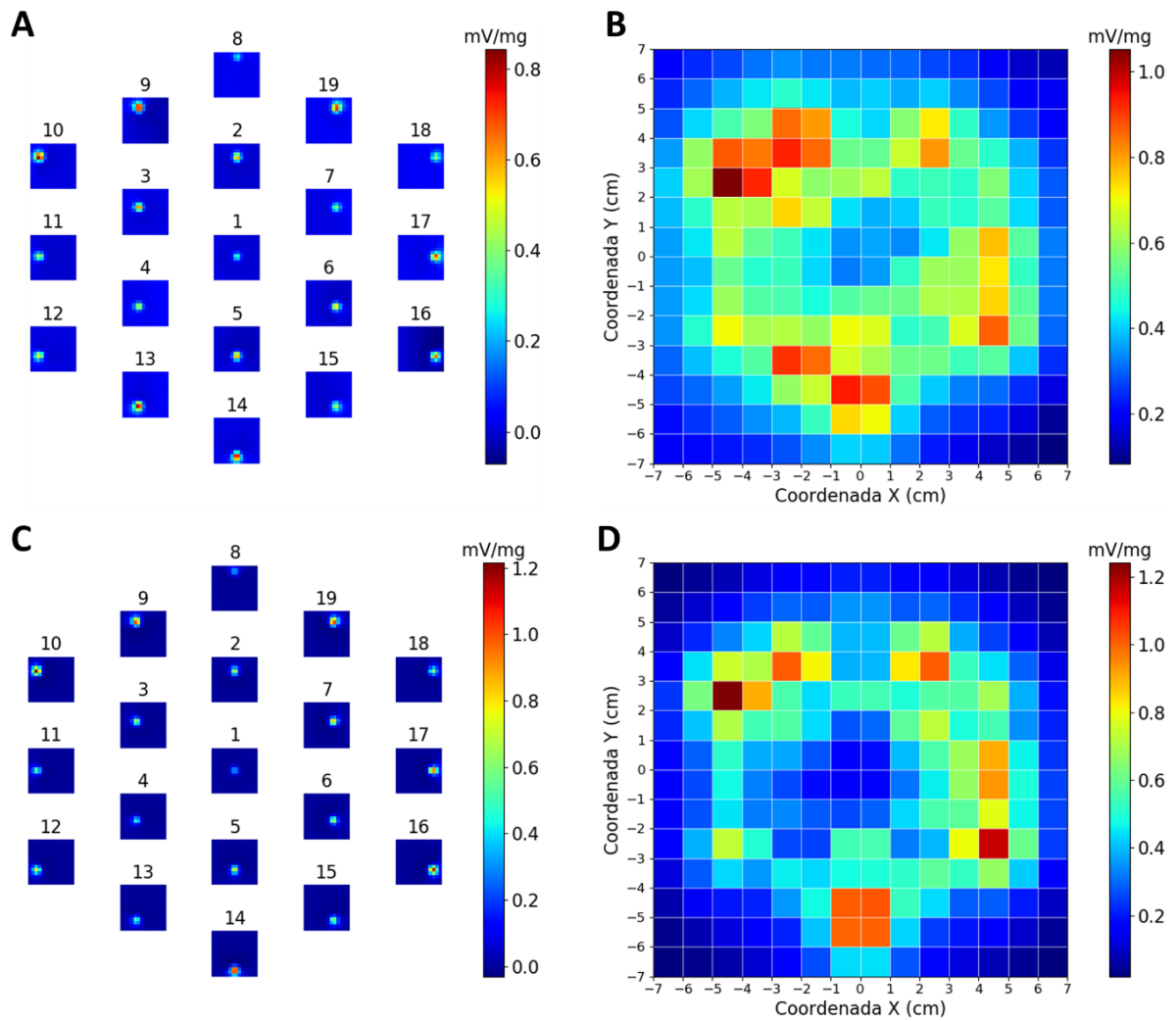


Figura 4.8 – Representações espaciais das matrizes de sensibilidade dos sistemas B19C real e virtual. Na primeira coluna temos as sensibilidades das bobinas de detecção dos sensores real (A) e virtual (C) no FOV. A segunda coluna estão os mapas de sensibilidade do sensor real (B) e virtual (D), obtidos com a soma das sensibilidades de todas as bobinas detectoras. Os valores apresentados foram normalizados pela massa de MNPs utilizadas na construção das matrizes L_{19R} e L_{19V} .

A intensidade média dos *pixels* dos mapas de sensibilidade real e virtual foram respectivamente $0.46 \pm 0.19 \text{ mV/mg}$ e $0.37 \pm 0.25 \text{ mV/mg}$. O teste estatístico F resultou em $F = 0.59$ ($p > 0.0001$), indicativo de que não há diferença significativa entre a homogeneidade da sensibilidade do sistema real e virtual. Como não há diferença significativa de variâncias, o teste t foi aplicado, para duas médias de tamanhos amostrais iguais e variâncias iguais, e foi determinado $t = 3.78$ ($p < 0.0001$), indicativo de diferença significativa na intensidade média de sensibilidade dos sistemas, sendo o sistema real o que apresentou maior intensidade média. O mesmo grau de homogeneidade para o mapa real e o virtual eram esperados por o sistema virtual ter sido calibrado para corrigir as diferentes sensibilidades das bobinas detectoras do sistema real.

A determinação dos valores de margem de truncamento ótimas para as matrizes dos sistemas B19C foram definidas através do mesmo procedimento das matrizes dos sistemas B1C. Os perfis de R e X_{diff} com a margens de truncamento foram obtidos através do sinal adquirido para a distribuição utilizada no teste de resolução com os cubos M11 e M12 afastados em 1.0 cm . Conforme mostram as Figuras 17A e 17B, a margem de truncamento ótima para ambas matrizes foi definida em 20%. De acordo com a Figura 4.9C, que apresenta os valores singulares normalizados, após o truncamento ambas as matrizes apresentaram capacidade máxima para reconstruir simultaneamente 19 diferentes fontes de sinal (MNPs distribuídas).

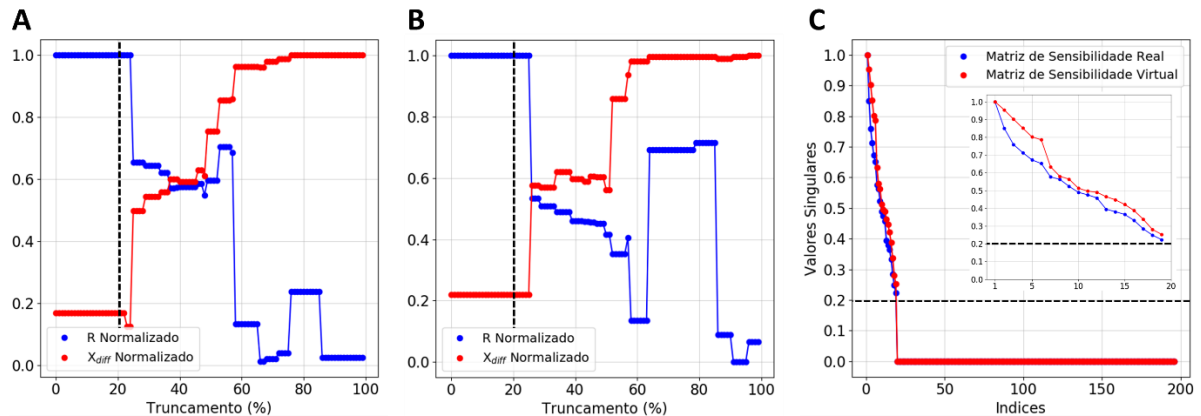


Figura 4.9 – Procedimento para determinar a margem de truncamento e os valores singulares das matrizes L_{19R} e L_{19V} . Em (A) e (B) temos os perfis de R e X_{diff} normalizados do sinal do escaneamento da distribuição da letra B em função de diferentes margens de truncamento aplicadas nas matrizes real e virtual, respectivamente. As linhas tracejadas verticais mostram os pontos de margem de truncamento ótima. Em (C) temos os valores singulares normalizados de ambas matrizes com suas respectivas linhas de truncamento.

4.2.2. Testes de Sensibilidade (B19C)

A Figura 4.10 mostra as distribuições nominais e as distribuições reconstruídas com as matrizes L_{19R} e L_{19V} das aquisições com 1 cubo (Cubos M1, M2 e M3 para a Figura 4.10A, M4, M5 e M6 para Figura 4.10B, M7, M8 e M9 para a Figura 4.10C e M10, M11 e M12 para

Figura 4.10D) centralizado na bobina detectora número 2, para estimar a sensibilidade do sistema B19C. Os valores de $X_{est,tot}$, X_{diff} e R das reconstruções com a L_{19R} e L_{19V} para cada cubo foram calculados, conforme mostra a Tabela 4.4.

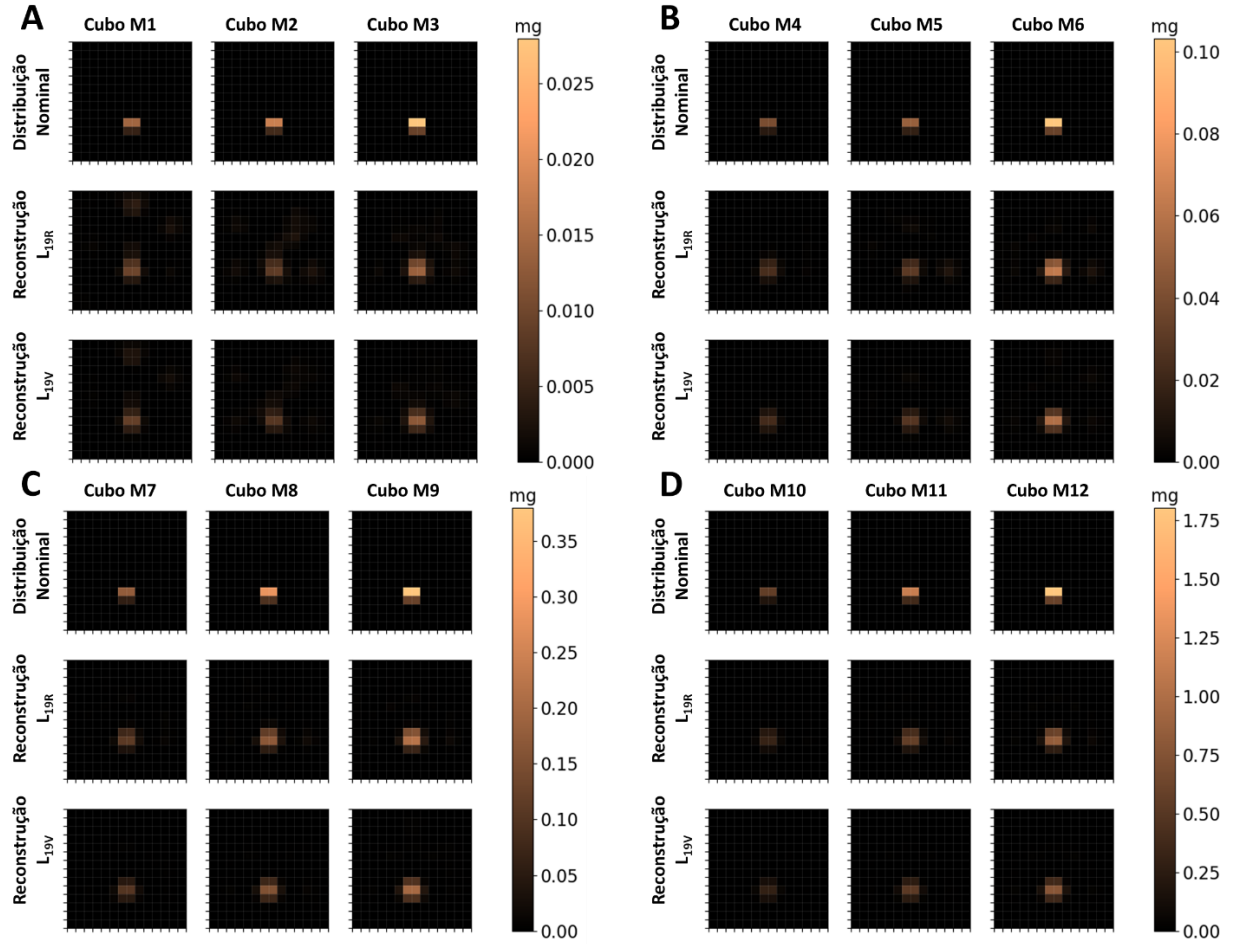


Figura 4.10 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos com um cubo centralizado na bobina detectora. Cada uma das Figuras A, B, C e D apresentam 3 diferentes cubos com diferentes massas de MNPs (Cubos M1 ao M12, conforme mostra a Tabela 3.2). Em cada Figura a primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as reconstruções com a L_{19R} e a terceira as reconstruções com a L_{19V} .

De acordo com os valores de R obtidos, a L_{19R} reconstruiu todas as distribuições com qualidade de reconstrução boa, enquanto a L_{19V} reconstruiu as distribuições dos 6 cubos de menores massas de MNPs (M1, M2, M3, M4, M5 e M6) com qualidade boa e os 6 cubos de maiores massas (M7, M8, M9, M10, M11, M12) com qualidade muito boa, levando em consideração a classificação adotada e apresentada na Tabela 3.4. Além disso, os valores de R de todas as distribuições reconstruídas com a L_{19V} foram superiores aos obtidos nas distribuições reconstruídas com a L_{19R} . Com exceção dos 2 cubos de maiores massas (M11 e M12), a L_{19V} mostrou maior precisão em quantificar as MNPs detectadas. A L_{19V} foi eficaz para quantificar massas de MNPs iguais ou maiores que a do cubo M8 (0.47 mg) e a L_{19R} foi eficaz

para quantificar massas de MNPs iguais ou maiores que a do cubo M9 (1.01 *mg*) considerando um limiar de $X_{diff} = 25\%$.

Tabela 4.4 – Parâmetros de reconstrução com a L_{19R} e a L_{19V} obtidos no teste de sensibilidade do B1C

Cubo	$X_{nom,tot}$ (mg)	$X_{est,tot}$ (mg)		X_{diff} (%)		R	
		L_{19R}	L_{19V}	L_{19R}	L_{19V}	L_{19R}	L_{19V}
M1	0.04	0.09	0.07	143.30	94.95	0.73	0.82
M2	0.05	0.09	0.08	91.02	57.06	0.71	0.82
M3	0.07	0.10	0.10	38.94	27.79	0.78	0.87
M4	0.11	0.15	0.12	37.53	16.54	0.81	0.89
M5	0.13	0.23	0.19	71.76	42.32	0.78	0.88
M6	0.28	0.39	0.36	42.64	29.54	0.80	0.89
M7	0.47	0.66	0.59	40.36	24.97	0.81	0.90
M8	0.76	0.96	0.83	27.38	10.17	0.81	0.90
M9	1.01	1.21	1.12	19.15	10.35	0.81	0.90
M10	1.51	1.78	1.56	17.72	2.76	0.81	0.90
M11	3.06	3.19	2.78	4.08	9.35	0.81	0.90
M12	4.81	4.77	4.17	0.68	13.13	0.81	0.90

De modo similar ao procedimento do sistema B1C, foram construídos os perfis de R e X_{diff} em função da massa de MNPs dos cubos (Figura 4.11). A Figura 4.11A mostra que a curva da L_{19V} cresce até a saturação para menores valores de massa de MNPs quando comparada a curva da L_{19R} . Além disso, o limite de valor de R para a L_{19V} foi consideravelmente maior que o limite da L_{19R} (cerca de 0.09 maior). As determinações das massas de MNP que resultam em $X_{diff} = 20\%$ e $R = 0.7$ foram realizadas a partir de ajustes exponenciais (pelos mesmos modelos aplicados ao B1C) aplicados ao L_{19R} e a L_{19V} . As curvas de R apresentaram valores de CD^2 0.78 para a L_{19R} e 0.85 para a L_{19V} para os sistemas real e virtual respectivamente. Nas curvas de X_{diff} os valores de CD^2 foram 0.62 para a L_{19R} e 0.56 para a L_{19V} . A partir dos modelos exponenciais foram calculados $X_{MNP \rightarrow R=0.7} = 0.02 \text{ mg}$ e $X_{MNP \rightarrow X_{diff}=20\%} = 0.71 \text{ mg}$ para a L_{19R} e $X_{MNP \rightarrow R=0.7} = 0.02 \text{ mg}$ e $X_{MNP \rightarrow X_{diff}=20\%} = 0.33 \text{ mg}$ para a L_{19V} . Considerando a condição de massa que corresponda primordialmente $X_{diff} = 20\%$ ou $R = 0.7$, para a metodologia proposta a sensibilidade do B19C real foi 0.71 *mg* de MNPs e do B19C virtual 0.33 *mg* de MNPs.

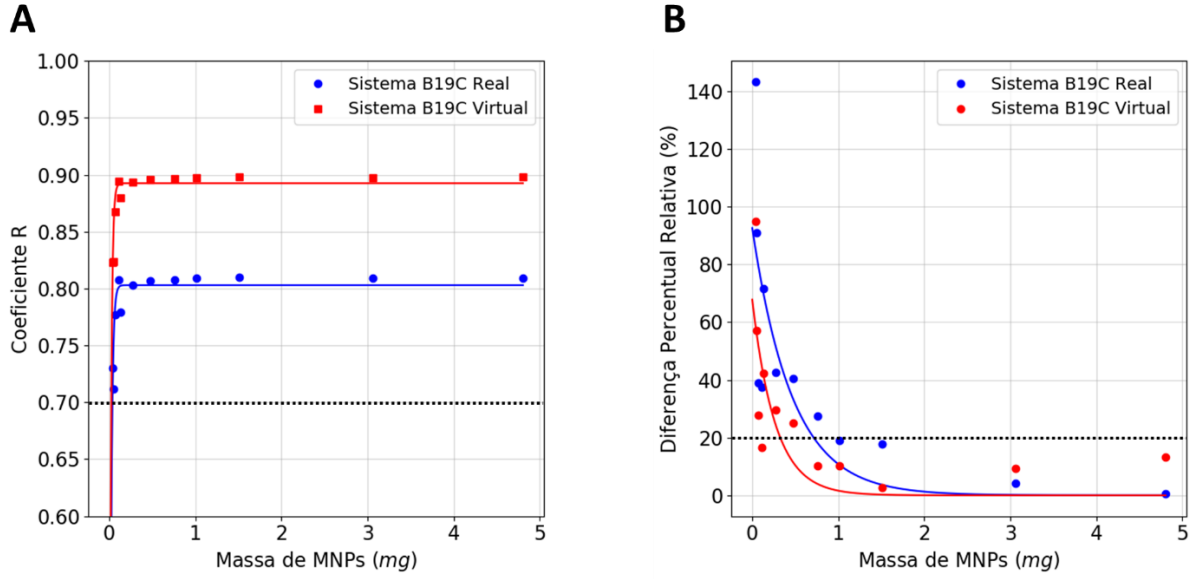


Figura 4.11 – Perfis de R e X_{diff} em função da massa de MNPs para as matrizes L_{19R} e L_{19V} . Em (A) temos os perfis de R em função da massa de MNPs. A linha tracejada corresponde ao valor de $R = 0.7$, limiar para a sensibilidade dos sistemas. Em (B) temos os perfis de X_{diff} em função da massa de MNPs. A linha tracejada corresponde ao valor de $X_{diff} = 20\%$, limiar para a sensibilidade do sistema.

4.2.3. Testes de Resolução Espacial (B19C)

Para o sistema B19C, as distribuições espaciais de MNPs reconstruídas a partir das aquisições realizadas para o teste de resolução espacial, aproximando os cubos M11 e M12, e suas respectivas distribuições nominais são mostradas na Figura 4.10. Os valores de X_{est} , X_{diff} e R calculados para cada distância entre os cubos estão na Tabela 4.5.

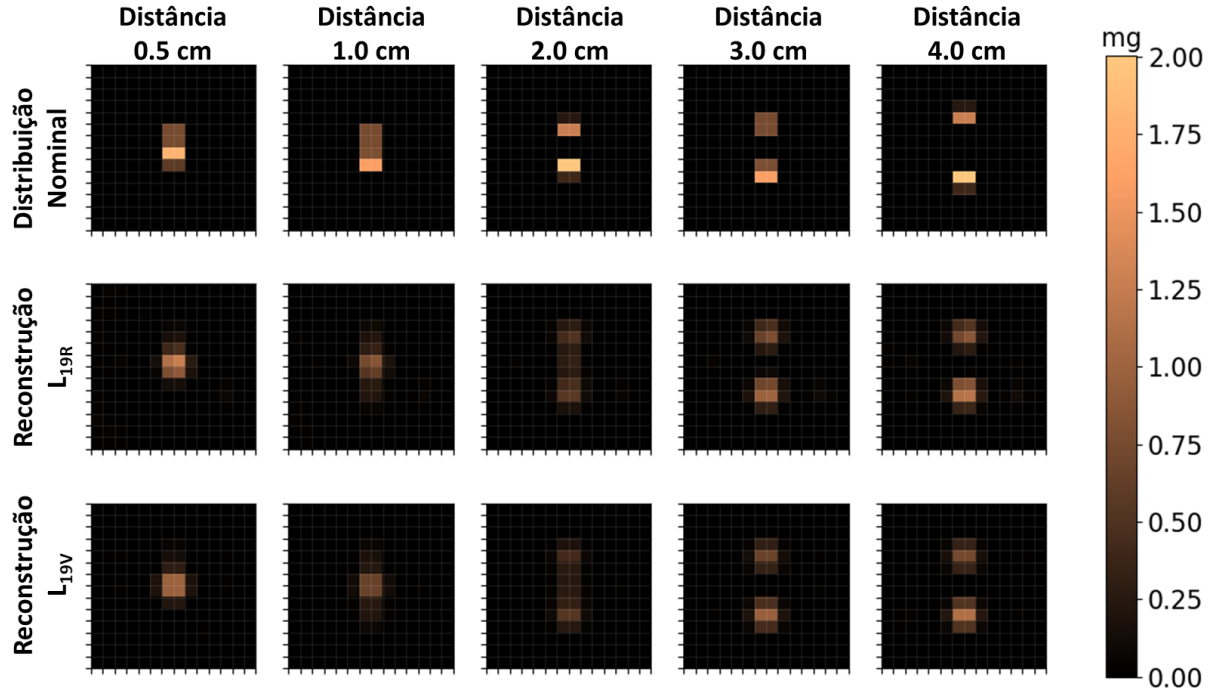


Figura 4.12 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos na aproximação dos cubos M11 e M12 na coluna central do FOV para estimar a resolução espacial dos sistemas B19C real e virtual. A primeira linha corresponde as distribuições nominais, a segunda as imagens reconstruídas com a L_{19R} e a terceira as reconstruídas com a L_{19V} . Para cada coluna os cubos estavam diferentemente distantes entre si.

Tabela 4.5 – Parâmetros de reconstrução com a L_{19R} e a L_{19V} obtidos no teste de resolução do B19C

Distância (cm)	$X_{nom,tot}$ (mg)	$X_{est,tot}$ (mg)		X_{diff} (%)		R	
		L_{19R}	L_{19V}	L_{19R}	L_{19V}	L_{19R}	L_{19V}
0.50	7.87	7.81	7.27	0.73	7.65	0.82	0.89
1.00	7.87	6.54	6.14	16.85	21.95	0.72	0.72
2.00	7.87	6.83	6.55	13.14	16.79	0.60	0.55
3.00	7.87	8.89	8.53	13.02	8.38	0.88	0.89
4.00	7.87	9.92	9.55	26.11	21.36	0.83	0.88

Não houve variação considerável entre valores de R obtidos pela L_{19R} e L_{19V} para todas as distâncias. Considerando a relação apresentada na Tabela 3.4 e os valores de R , ambas matrizes reconstruíram distribuições com qualidade boa para os cubos com distância entre suas faces de 0.5, 1.0, 3.0 e 4.0 *cm* e qualidade moderada para os cubos distantes em 2.0 *cm*. Nas quantificações, para todas as distâncias entre os cubos os valores de X_{diff} calculados com a L_{19V} foram abaixo do limite de 25% e para a L_{19R} apenas os cubos afastados em 4 *cm* ultrapassou o limite. A L_{19R} apresentou maior precisão (menor X_{diff}) para quantificar os cubos distantes em 0.5, 1.0 e 2.0 *cm* e a L_{19R} foi mais precisa em quantificar os cubos distantes em 3.0 e 4.0 *cm*. No teste de resolução pudemos notar que não há uma relação direta entre o distanciamento dos cubos e os valores de R e X_{diff} . Desse modo, a variação da performance tanto da L_{19R} e a L_{19V} para as diferentes distâncias pode estar relacionada à não homogeneidade da sensibilidade dos sensores ao longo do FOV (Figura 4.8B para o sensor real e Figura 4.8D para o sensor virtual). De maneira similar ao B1C, ainda não foram desenvolvidos métodos específicos para determinar quantitativamente a resolução espacial do método proposto para o B19C. Através da avaliação qualitativa, na Figura 4.10 podemos notar que a distância de 2.0 *cm* entre os cubos foi resolvida, porém com valor de R baixo (qualidade da imagem moderada). Desse modo, consideramos que ambos os métodos envolvendo a L_{19R} e a L_{19V} foram capazes de resolver os cubos distantes 3.0 *cm* entre suas faces e as resoluções espaciais de ambos métodos foram definidos em maiores ou iguais a 0.33 *voxels/cm*.

4.2.4. Distribuições Não Triviais (B19C)

A Figura 4.13 mostra as reconstruções e distribuições nominais dos objetos simuladores de ratos A e B. Em ambas distribuições temos MNPs na região superior da imagem, que

representam a região do fígado de um rato, e na região inferior, que representa o coração. Ambos modelos representam o fígado com a mesma massa e posicionamento de MNPs. No modelo A (Figura 3.8A) o coração é representado por uma distribuição com área maior e menores massas de MNPs. Já o modelo B (Figura 3.8B) o coração é representado com uma menor área e maior massa de MNPs.

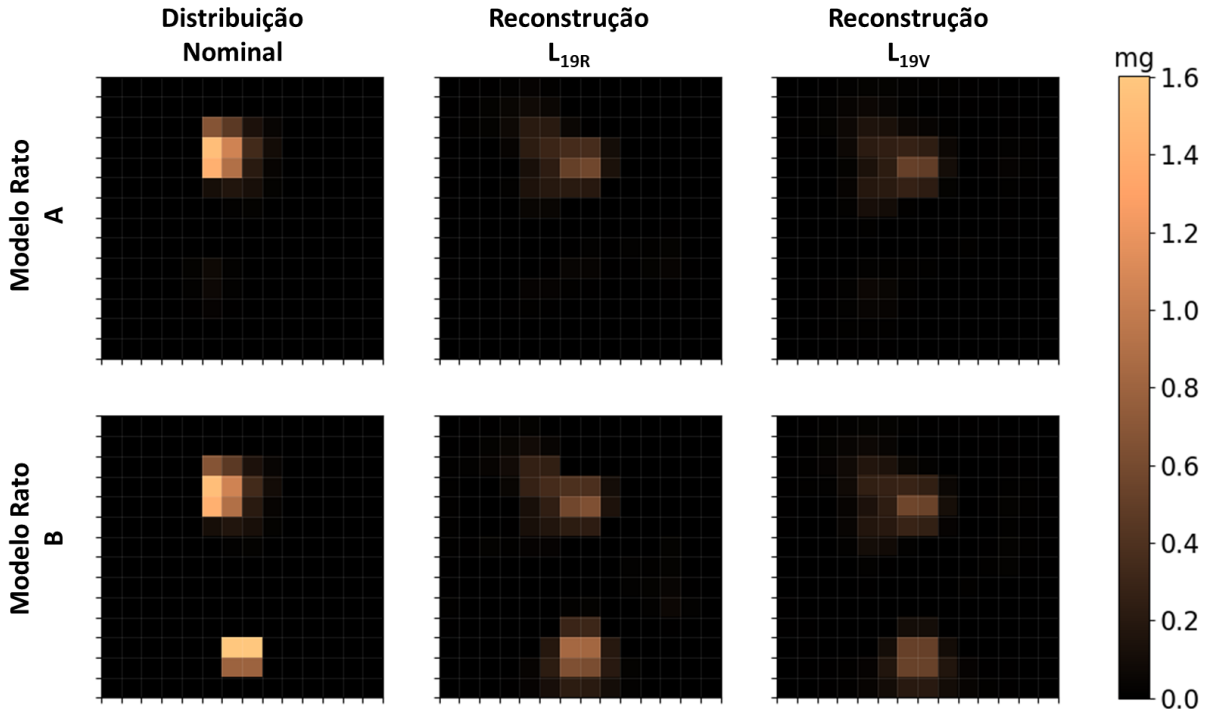


Figura 4.13 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos das distribuições não triviais propostas para o B19C. A primeira linha corresponde ao modelo de rato A, a segunda ao modelo de rato B. Na primeira coluna estão as distribuições nominais, a segunda as distribuições reconstruídas com a L_{19R} e a terceira as reconstruídas com a L_{19V} .

Ambas matrizes L_{19R} e L_{19V} foram capazes de reconstruir o modelo de distribuição B com qualidade de imagem boa e precisão de quantificação aceitável. ($0.9 > R \geq 0.7$ e $X_{diff} < 25\%$). Já para o modelo de distribuição A, ambas matrizes L_{19R} e L_{19V} apresentaram qualidade moderada nas distribuições reconstruídas e imprecisão na quantificação ($0.7 > R \geq 0.5$ e $X_{diff} > 25\%$). A dificuldade em reconstruir o modelo A já era esperada devido a baixa massa de MNPs (inferiores a sensibilidade estimada para os métodos propostos) dos cubos que representam o coração.

Tabela 4.6 – Parâmetros de reconstrução com a L_{19R} e a L_{19V} obtidos com as distribuições não triviais do B19C.

Modelo	$X_{nom,tot}$ (mg)	$X_{est,tot}$ (mg)		X_{diff} (%)		R	
		L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}	L_{1R}	L_{1V}
A	7.75	5.44	5.71	29.90	26.35	0.67	0.63
B	12.26	10.94	9.41	10.78	23.27	0.77	0.74

De maneira similar ao B1C, para o B19C também foram reconstruídas as distribuições magnéticas, método utilizado até o momento para imagiamento com a técnica BAC. Na Figura 4.14 podemos ver a comparação das distribuições nominais com as reconstruções pelo modelo de reconstrução por resolução do problema inverso e pelo modelo de distribuição magnética. Em cada método há um tamanho de FOV e *pixels* diferentes e, desse modo, não podemos calcular o valor de R para a distribuição magnética. Além disso, como a escala da imagem não é quantitativa (é dada em tensão) não é possível estimar diretamente a massa de MNPs e, como consequência, não é possível estimar os valores de X_{diff} . Apesar dessas limitações, uma avaliação qualitativa mostra que mesmo o método de resolução do problema inverso apresenta valores de R relativamente baixos, houve uma melhora significativa na geometria da reconstrução em comparação ao método de distribuição magnética.

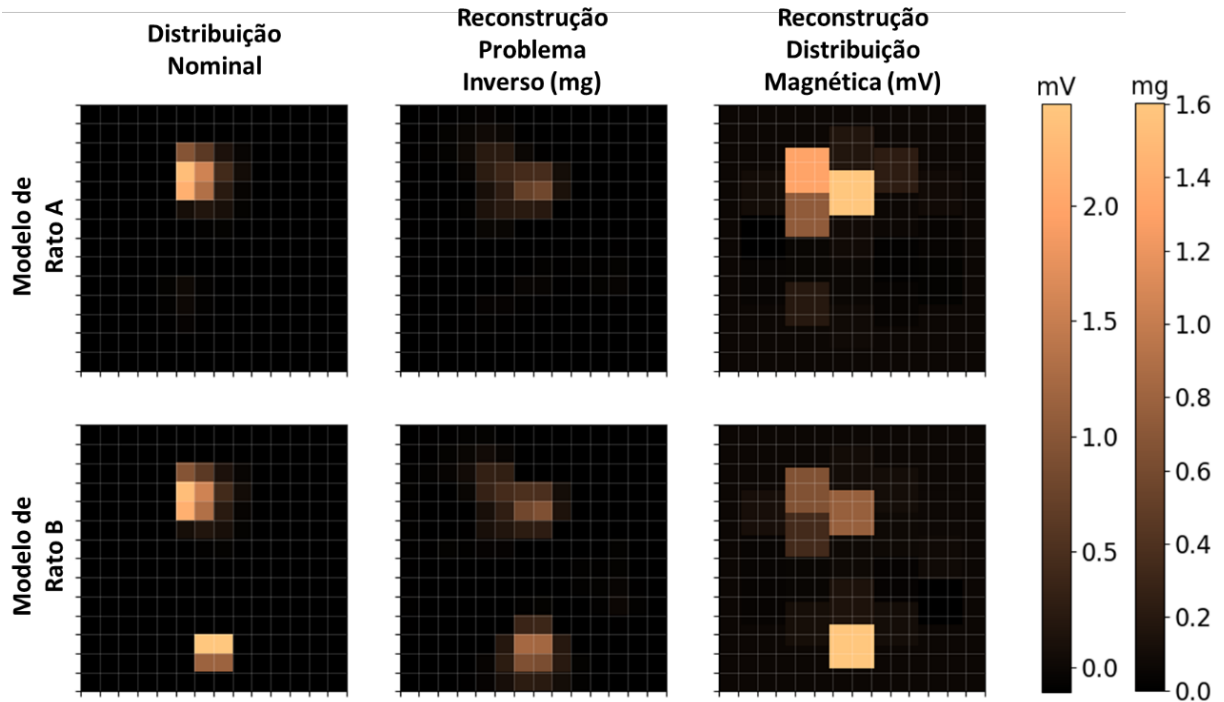


Figura 4.14 – Distribuições reconstruídas pelo problema inverso e pelo método de distribuição magnética com os sinais adquiridos nos escaneamentos das distribuições não triviais propostas para os sistemas B19C. A primeira linha corresponde ao modelo A de simulação de rato e a segunda linha o modelo B. A primeira coluna mostra as distribuições nominais, a segunda as reconstruções pela resolução do problema inverso (L_{19R}) e a terceira as reconstruções de distribuição magnética (*pixels* $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$).

4.3.Perspectivas Gerais dos Modelos Aplicados

A literatura mostra que atualmente poucos métodos são capazes de reconstruir sinais de distribuições de MNPs. Nos últimos anos as técnicas MRXI, MPI e MSI, expostas superficialmente na introdução, têm apresentado alta eficácia para esse propósito. Apesar dos bons resultados, a MPI e MRXI são técnicas altamente sensíveis e pequenas flutuações

magnéticas, como exemplo os ruídos ambientais, podem causar grande degradação no resultado obtido e até danificar o equipamento utilizado. Dessa maneira para essas técnicas operarem, são essenciais ambientes magnética- ou eletromagneticamente blindados. Com isso, a técnica se torna menos portátil e versátil e seus custos se tornam consideravelmente elevados. Desse modo, o desenvolvimento de técnicas biomagnéticas não invasivas capazes de reconstruir e quantificar distribuições de MNPs com baixo custo e alta portabilidade e versatilidade podem contribuir significativamente para pesquisas sobre as propriedades e aplicações das MNPs.

Recentemente foram conduzidos estudos *in vivo* de aplicações da BAC para a avaliação de parâmetros fisiológicos e farmacológicos com MNPs. Nesses estudos a técnica BAC mostrou capacidade em avaliar de maneira *in vivo* a distribuição, retenção hepática (49), circulação no fluxo sanguíneo (48) e a perfusão renal em rins saudáveis e lesionados (53) de MNPs em ratos. Também foram conduzidos ensaios *ex vivo* para determinar a internalização celular das MNPs, e seu acúmulo em diferentes órgãos de ratos após administração endovenosa (49, 51-53). Mais recentemente o sistema B19C foi utilizado (com apenas as 7 detectoras centrais ativas) para a avaliação dos perfis farmacocinéticos de MNPs em ratos em tempo real (50). Os resultados encontrados nesses estudos estabeleceram a BAC como uma técnica com sensibilidade suficiente para operar detectando massas de MNPs biologicamente aplicáveis. Apesar disso, as imagens obtidas nesses estudos correspondiam às distribuições magnéticas e, dessa maneira, a técnica não foi aplicada para quantificar diretamente as MNPs (os *pixels* das imagens obtidas não correspondiam diretamente à massa de MNPs detectadas).

Os modelos de resolução do problema inverso desenvolvidos nesse trabalho permitiram a reconstrução quantitativa da distribuição 2D de MNPs e estimar a massa de MNP presente no FOV com boa performance. Os sistemas B1C se mostraram sensíveis a massas de MNP de ferrita de manganês inferiores a 0.81 mg com resolução próxima a 1 *voxel/cm* e os sistemas B19C foram sensíveis a massas de MNP *Perimag® plain* inferiores a 0.33 mg com resolução próxima a 0.33 *voxel/cm*.

Estudos sobre a MRXI mostraram a capacidade dessa técnica em resolver imagens tomográficas em um FOV de $3 \times 6 \times 3 \text{ cm}^3$ com *voxels* de 1 cm^3 (3 camadas com 18 *voxels* em cada, totalizando 54 *voxels*). A MRXI também mostrou sensibilidade a poucas μg de massa de MNPs (Fe) em modelos de aquisição com duração próxima a 12 minutos (19). Com o MPI foram realizados escaneamentos em um FOV de $2.04 \times 1.2 \times 1.68 \text{ cm}^3$ com resolução

milimétrica e sensibilidade a concentrações de alguns $\mu\text{mol/L}$ de MNPs (Fe) (valores em escala de picograma e nanograma). O tamanho e quantia dos *voxels* desse sistema dependem das características e concentrações das MNPs empregadas e a resolução temporal da técnica permite aquisições em tempo real (21). A MSI mostrou bons resultados em reconstruir aproximadamente 61 *voxels* de volume milimétrico, com capacidade de reconstruir até 108 *voxels* com perda na performance da reconstrução, e sensibilidade a algumas *mg* de MNPs (Fe) em curtas distâncias (menores que 2 *cm*). Comparada a MRXI e a MPI, a BAC mostrou valores de resolução espacial e temporal próximas com menor sensibilidade e, de acordo com a metodologia pioneira estabelecida neste projeto, restrição à obtenção de imagens bidimensionais. Apesar disso, uma série de modificações como no arranjo geométrico dos sensores, frequências utilizadas, adição de um gradiente de campo DC, entre outros, podem permitir reconstruções tomográficas de distribuições 3D de MNPs.

Apesar de intuitivamente parecer que o sistema B19C possui maior sensibilidade em relação ao B1C, esse fato não pode ser afirmado quantitativamente, dada as diferenças da resposta magnética das partículas e as características dos dois modelos de sistemas (geometria das bobinas, número de voltas de fio, corrente aplicada, etc). A fim de uma comparação qualitativa, conforme esperado, a resolução espacial dos sistemas B1C foram estimadas em aproximadamente 3 vezes maior que a dos sistemas B19C. Entretanto ressaltamos que não foram estudados casos com *voxels* menores do que 1 cm^3 para o sistema B1C, o que limita a resolução espacial da técnica ao tamanho do *voxel*. Além disso, mesmo que o sistema B19C claramente apresente uma menor resolução espacial, o estudo de cada sensor utilizou um tipo diferente de MNPs (ferrita de manganês e *Perimag® plain*), o que tem uma influência significativa no sinal de saída do sistema BAC, impossibilitando uma comparação quantitativa direta entre os sistemas.

A literatura mostra que nos estudos das MNPs e suas aplicações com a técnica BAC foram utilizadas massas de MNPs (ferrita de manganês com diferentes revestimentos) em um intervalo de 10.0 a 30.0 *mg* (48-53). Dessa maneira, os modelos de aquisições e reconstruções propostos nesse trabalho possuem sensibilidade suficiente para serem aplicados a ensaios com MNPs *in vivo* em ratos. A fim de uma comparação qualitativa, mesmo com a menor resolução do B19C, as reconstruções das distribuições construídas a fim de simular os órgãos de ratos mostraram que o sistema é capaz de resolver diferentes órgãos contendo diferentes quantidades de MNPs em diferentes posições.

O sistema B1C levou cerca de 6 minutos para realizar um único escaneamento, enquanto o B19C opera em tempo real com frequência de aquisição de 20 Hz. O tempo médio de duração dos sedativos administrados em animais para experimentações com MNPs tem duração próxima a 20 minutos e, portanto, ambos métodos e sistemas possuem resolução temporal suficiente para serem aplicados a ensaios *in vivo*. Lembrando que a resolução espacial estimada para os sistemas B1C foi maior que a resolução dos sistemas B19C, o sistema B1C pode ser utilizado para experimentações que exijam maiores detalhes da distribuição e quantificação das MNPs em meios biológicos. Já o sistema B19C é ideal para experimentações que demandem de alta resolução temporal e menor precisão na localização e quantificação das MNP.

5. CONCLUSÃO

Esse trabalho teve como proposta apresentar uma nova e aprofundada perspectiva teórica da técnica BAC, implementar modelos para a resolução do problema inverso e obter reconstruções quantitativas da distribuição espacial de MNPs em 2D. O modelo de inversão baseado na DVST para obter a matriz pseudoinversa de Moore-Penrose mostrou eficácia para reconstruir diferentes distribuições de MNP com os sistemas B1C e B19C. Dentre esses sistemas, o método proposto para o B1C mostrou maior precisão na quantificação e nas reconstruções com resolução espacial consideravelmente maior. O modelo proposto para ambos sistemas resultou em sensibilidade e resolução temporal compatíveis com ensaios *in vivo* de aplicação de MNPs.

Os resultados desse trabalho representam um grande passo para a técnica BAC e a aproxima de outras técnicas quantitativas já estabelecidas para o estudo de MNP. Além disso, os modelos matemáticos e de processamento de sinais desenvolvidos possibilitam diversas novas abordagens e aplicações da técnica BAC. Há grandes perspectivas para aplicações do modelo de resolução do problema inverso para ensaios *in vivo*, desenvolvimento de métodos de reconstruções tomográficas, identificação de diferentes partículas em uma mesma amostra e identificar partículas imobilizadas (ligadas à alvos específicos – *binding assays*) em um meio biológico. Dessa maneira, os resultados desse trabalho podem aprimorar consideravelmente as pesquisas em andamento e possibilitam o início de novos estudos das propriedades e aplicações de MNP através da técnica BAC.

REFERÊNCIAS

1. Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2003;36(13):R167.
2. Tran N, Webster TJ. Magnetic nanoparticles: biomedical applications and challenges. *Journal of Materials Chemistry*. 2010;20(40):8760-7.
3. Cardoso VF, Francesko A, Ribeiro C, Bañobre-López M, Martins P, Lanceros-Mendez S. Advances in magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Advanced Healthcare Materials* 2018;7(5):1700845.
4. Bárcena C, Sra AK, Gao J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Nanoscale magnetic materials and applications*: Springer; 2009. p. 591-626.
5. Shokrollahi H. A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials and Magnetic Materials*. 2017;426:74-81.
6. Lisjak D, Mertelj A. Anisotropic magnetic nanoparticles: A review of their properties, syntheses and potential applications. *Progress in Materials Science*. 2018;95:286-328.
7. Yoo D, Lee J-H, Shin T-H, Cheon J. Theranostic magnetic nanoparticles. *Accounts of Chemical Research*. 2011;44(10):863-74.
8. Zhu L, Zhou Z, Mao H, Yang L. Magnetic nanoparticles for precision oncology: theranostic magnetic iron oxide nanoparticles for image-guided and targeted cancer therapy. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2017;12(1):73-87.
9. Kang T, Li F, Baik S, Shao W, Ling D, Hyeon T. Surface design of magnetic nanoparticles for stimuli-responsive cancer imaging and therapy. *Biomaterials*. 2017;136:98-114.
10. Li J, Wang J, Wang Y, Trau M. Simple and rapid colorimetric detection of melanoma circulating tumor cells using bifunctional magnetic nanoparticles. *Analyst*. 2017;142(24):4788-93.
11. Wu M, Huang S. Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis, drug delivery and treatment. *Molecular Clinical Oncology* 2017;7(5):738-46.
12. Jose J, Kumar R, Harilal S, Mathew GE, Prabhu A, Uddin MS, et al. Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool. *Environmental Science Pollution Research* 2020;27(16):19214-25.
13. Rodrigues HF, Capistrano G, Bakuzis AF. In vivo magnetic nanoparticle hyperthermia: a review on preclinical studies, low-field nano-heaters, noninvasive thermometry and computer simulations for treatment planning. *International Journal of Hyperthermia*. 2020;37(3):76-99.
14. Atkinson WJ, Brezovich IA, Chakraborty DP. Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1984(1):70-5.
15. Dutz S, Hergt R. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy. *International Journal of Hyperthermia*. 2013;29(8):790-800.
16. Mirza S, Ahmad MS, Shah MIA, Ateeq M. Magnetic nanoparticles: drug delivery and bioimaging applications. *Metal Nanoparticles for Drug Delivery and Diagnostic Applications*: Elsevier; 2020. p. 189-213.
17. Wiekhorst F, Steinhoff U, Eberbeck D, Trahms L. Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(5):1189-202.
18. Liebl M, Steinhoff U, Wiekhorst F, Coene A, Hauelsen J, Trahms L. Quantitative reconstruction of a magnetic nanoparticle distribution using a non-negativity constraint. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2013.

19. Liebl M, Steinhoff U, Wiekhorst F, Hauelsen J, Trahms L. Quantitative imaging of magnetic nanoparticles by magnetorelaxometry with multiple excitation coils. *Physics in Medicine & Biology*. 2014;59(21):6607.
20. Gleich B, Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature*. 2005;435(7046):1214-7.
21. Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, Dahnke H, Borgert J. Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Physics in Medicine & Biology*. 2009;54(5):L1.
22. Ficko BW, Nadar PM, Hoopes PJ, Diamond SG. Development of a magnetic nanoparticle susceptibility magnitude imaging array. *Physics in Medicine & Biology*. 2014;59(4):1047.
23. Ficko BW, Giacometti P, Diamond SG. Extended arrays for nonlinear susceptibility magnitude imaging. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2015;60(5):457-63.
24. Na HB, Song IC, Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Advanced Materials*. 2009;21(21):2133-48.
25. Qiao R, Yang C, Gao M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications. *Journal of Materials Chemistry*. 2009;19(35):6274-93.
26. Coene A, Leliaert J, Liebl M, Loewa N, Steinhoff U, Crevecoeur G, et al. Multi-color magnetic nanoparticle imaging using magnetorelaxometry. *Physics in Medicine & Biology*. 2017;62(8):3139.
27. Adolphi NL, Huber DL, Bryant HC, Monson TC, Fegan DL, Lim J, et al. Characterization of single-core magnetite nanoparticles for magnetic imaging by SQUID relaxometry. *Physics in Medicine & Biology*. 2010;55(19):5985.
28. Baffa O, Matsuda R, Aarsalani S, Prospero A, Miranda J, Wakai R. Development of an optical pumped gradiometric system to detect magnetic relaxation of magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2019;475:533-8.
29. Ficko BW, Nadar PM, Diamond SG. Spectroscopic AC susceptibility imaging (sASI) of magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2015;375:164-76.
30. Weizenecker J, Borgert J, Gleich B. A simulation study on the resolution and sensitivity of magnetic particle imaging. *Physics in Medicine & Biology*. 2007;52(21):6363.
31. Maniam S, Szklaruk J. Magnetic resonance imaging: Review of imaging techniques and overview of liver imaging. *World Journal of Radiology*. 2010;2(8):309.
32. Miranda JRA, Corá LA, Américo MF, Romeiro FG. AC biosusceptometry technique to evaluate the gastrointestinal transit of pellets under influence of prandial state. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99(1):317-24.
33. Corá LA, Américo MF, Romeiro FG, Oliveira RB, Miranda JRA. Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*. 2010;74(1):67-77.
34. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Moraes R, Romeiro FG, et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals*. 2003;56(3):413-20.
35. Cora LA, Andreis U, Romeiro FG, Americo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. *Physics in Medicine & Biology*. 2005;50(23):5523-34.
36. Cora LA, Romeiro FG, Americo MF, Oliveira RB, Baffa O, Stelzer M, et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;27(1):1-8.
37. Corá LA, Romeiro FG, Paixao FC, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC biosusceptometry. *Pharmaceutical Research*. 2006;23(8):1809-16.
38. Corá LA, Fonseca PR, Stelzer M, Paixão FC, Romeiro FG, Américo MF, et al. Magnetic multiparticulate colonic delivery systems evaluated by AC Biosusceptometry. *International Congress Series*. 2007;1300:303-6.

39. Cora LA, Fonseca PR, Americo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JR. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;69(1):372-9.
40. Moraes R, Corá L, Américo M, Oliveira R, Baffa O, Miranda J. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry. *Physiological Measurement*. 2003;24(2):337.
41. Americo M, Oliveira R, Romeiro FG, Baffa O, Corá L, Miranda J. Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007;19(10):804-11.
42. Andreis U, Americo MF, Cora LA, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs. *Physiological Measurement*. 2008;29(9):1023.
43. Américo MF, Oliveira RB, Corá LA, Marques RG, Romeiro FG, Andreis U, et al. The ACB technique: a biomagnetic tool for monitoring gastrointestinal contraction directly from smooth muscle in dogs. *Physiological Measurement*. 2009;31(2):159.
44. Americo MF, Marques RG, Zandoná E, Andreis Ud, Stelzer M, Corá LA, et al. Validation of ACB in vitro and in vivo as a biomagnetic method for measuring stomach contraction. *Neurogastroenterology & Motility*. 2010;22(12):1340-e374.
45. Quini CC, Américo MF, Corá LA, Calabresi MF, Alvarez M, Oliveira RB, et al. Employment of a noninvasive magnetic method for evaluation of gastrointestinal transit in rats. *Journal of Biological Engineering*. 2012;6(1):6.
46. Matos JF, Americo MF, Sinzato YK, Volpato GT, Corá LA, Calabresi MFF, et al. Role of sex hormones in gastrointestinal motility in pregnant and non-pregnant rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(25):5761.
47. Calabresi M, Quini C, Matos J, Moretto G, Americo M, Graça J, et al. Alternate current biosusceptometry for the assessment of gastric motility after proximal gastrectomy in rats: a feasibility study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015;27(11):1613-20.
48. Próspero AG, Quini CC, Bakuzis AF, Fidelis-de-Oliveira P, Moretto GM, Mello FP, et al. Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry. *Journal of Nanobiotechnology*. 2017;15(1):22.
49. Quini CC, Próspero AG, Calabresi MF, Moretto GM, Zufelato N, Krishnan S, et al. Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017;13(4):1519-29.
50. Soares G, Próspero A, Calabresi M, Rodrigues D, Simoes L, Quini C, et al. Multichannel AC Biosusceptometry system to map biodistribution and assess the pharmacokinetic profile of magnetic nanoparticles by imaging. *IEEE Transactions on NanoBioscience*. 2019.
51. Quini CC, Matos JF, Próspero AG, Calabresi MFF, Zufelato N, Bakuzis AF, et al. Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2015;380:2-6.
52. Próspero A, Soares G, Moretto G, Quini C, Bakuzis A, Miranda J. Dynamic cerebral perfusion parameters and magnetic nanoparticle accumulation assessed by AC biosusceptometry. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2020;65(3):343-51.
53. Próspero AG, Fidelis-de-Oliveira P, Soares GA, Miranda MF, Pinto LA, dos Santos DC, et al. AC biosusceptometry and magnetic nanoparticles to assess doxorubicin-induced kidney injury in rats. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2020;15(05):511-25.
54. Kluth T. Mathematical models for magnetic particle imaging. *Inverse Problems*. 2018;34(8):083001.
55. Föcke J, Baumgarten D, Burger MJIP. The inverse problem of magnetorelaxometry imaging. 2018;34(11):115008.
56. Wiekhorst F, Baumgarten D, Haberkorn W, Steinhoff U, Haueisen J, Bär M, et al., editors. A physical phantom modeling extended magnetic nanoparticle distributions in biological systems.

World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany; 2009: Springer.

57. Rahmer J, Halkola A, Gleich B, Schmale I, Borgert J. First experimental evidence of the feasibility of multi-color magnetic particle imaging. *Physics in Medicine & Biology*. 2015;60(5):1775.
58. Miranda JR, Baffa O, de Oliveira RB, Matsuda NM. An AC biosusceptometer to study gastric emptying. *Medical Physics*. 1992;19(2):445-8.
59. Miranda JRA, Oliveira RB, Sousa PL, Braga FJH, Baffa O. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. *Physics in Medicine & Biology*. 1997;42(9):1791-9.
60. Ota S, Yamada T, Takemura Y. Magnetization reversal and specific loss power of magnetic nanoparticles in cellular environment evaluated by AC hysteresis measurement. *Journal of Nanomaterials*. 2015;2015.
61. Chen D-X, Sanchez A, Taboada E, Roig A, Sun N, Gu H-C. Size determination of superparamagnetic nanoparticles from magnetization curve. *Journal of Applied Physics*. 2009;105(8):083924.
62. Bastuscheck C, Williamson S. Technique for measuring the ac susceptibility of portions of the human body or other large objects. *Journal of Applied Physics*. 1985;58(10):3896-906.
63. Hanson JD, Hirshman SP. Compact expressions for the Biot–Savart fields of a filamentary segment. *Physics of Plasmas*. 2002;9(10):4410-2.
64. Tu L, Klein T, Wang W, Feng Y, Wang Y, Wang J-P. Measurement of Brownian and Néel relaxation of magnetic nanoparticles by a mixing-frequency method. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2012;49(1):227-30.
65. Deissler RJ, Martens MA, Wu Y, Brown R, editors. Brownian and Néel relaxation times in magnetic particle dynamics. 2013 International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPPI); 2013: IEEE.
66. Dieckhoff J, Eberbeck D, Schilling M, Ludwig F. Magnetic-field dependence of Brownian and Néel relaxation times. *Journal of Applied Physics*. 2016;119(4):043903.
67. Liebl M, Wiekhorst F, Eberbeck D, Radon P, Gutkelch D, Baumgarten D, et al. Magnetorelaxometry procedures for quantitative imaging and characterization of magnetic nanoparticles in biomedical applications. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2015;60(5):427-43.
68. Knopp T, Biederer S, Sattel T, Buzug TM, editors. Singular value analysis for magnetic particle imaging. 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record; 2008: IEEE.
69. Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012;24(3):69-71.