



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Julio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÃO DE UM NOVO MODELO
COMPUTACIONAL DE RUÍDO REALÍSTICO ASSOCIADO A
BIOSUSCEPTOMETRIA DE CORRENTE ALTERNADA

MICHAEL JOSE ABÍLIO DE ALMEIDA

PROF. TITULAR JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

PROF. DR. GUILHERME AUGUSTO SOARES

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia
Geral e Aplicada, Área de concentração *Processos e
Sistemas Biológicos*

Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda

**BOTUCATU – SP
2023**

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

Almeida, Michael Jose Abílio.

Desenvolvimento e Aplicação de novo modelo computacional de ruído realístico associado a Biosusceptometria de Corrente Alternada / Michael Jose Abílio Almeida. - Botucatu, 2023

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

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Coorientador: Guilherme Augusto Soares

Capes: 10507132

1. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 2. Simulação por computador. 3. Técnicas in vitro. 4. Equações lineares.

Palavras-chave: Biosusceptometria de Corrente Alternada; Imagens quantitativas; Problema inverso; Ruído realístico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e aos meus pais, Maria Antônia da Silva e Joel de Almeida, que sempre apoiaram e aprovaram 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 Murilo Carlos da Silva por estar presente tanto nos momentos ruins, quanto nos momentos bons da minha vida e, sempre me incentivando a continuar nessa trajetória acadêmica. Também incluo meu sobrinho João Pedro Moreira da Silva pela companhia e conversas.

Agradeço a todos os membros e ex-membros do Laboratório de Biomagnetismo (André Próspero, Ana Vitória, Erick, Gabriela, Gabriele, Gustavo, João Miguel, Juliana, Lais, Leonardo, Marcelo, Matheus Padilha, Rafael e Vitor Brandão). Além desses, gostaria de agradecer especialmente ao meu orientador e chefe do Laboratório de Biomagnetismo Professor José Ricardo de Arruda Miranda e co-orientador Guilherme Augusto Soares pelas conversas, companheirismo e que mesmo com poucos anos de experiência, comparado a outros pesquisadores, é um exemplo de pesquisador que muitos deveriam seguir. Também de modo especial agrago ao Gabriel Gustavo de Albuquerque Biasotti que teve muita paciência e calma ao me ensinar e auxiliar no desenvolvimento desse projeto, me conduzindo e orientando desde o início do projeto até o final do mesmo. Também gostaria de agradecer a Katrijn Everaert, membra do grupo alemão Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), por ter colaborado significativamente nos passos iniciais e andamento do projeto com seu amplo conhecimento experimental e teóricos de técnicas de biomagnetismo.

Também agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo fomento ao corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, e a Seção Técnica da Pós-graduação do Instituto de Biociências.

RESUMO

Métodos não invasivos são utilizados para avaliar a fisiologia e estrutura dos tecidos biológicos, porém possuem algumas desvantagens, como alto custo e ausência de portabilidade. A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma alternativa portátil e de baixo custo, eficaz na avaliação de parâmetros fisiológicos e farmacotécnicos *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*. O denominado problema inverso pode ser aplicado para resolver a distribuição de concentração de traçadores magnéticos e obter imagens de maior resolução. Na técnica BAC, esse problema foi definido pela construção de um conjunto de equações lineares que descrevem a dependência do valor da tensão induzida nas variáveis independentes de massa e propriedades magnéticas do traçador magnético, bem como as relacionadas ao campo gerado e resposta magnética. A resposta magnética do sensor depende do modelo de aquisição do sinal e dos componentes do sensor. Agrupando esses fatores, definimos a matriz de sensibilidade do sistema. A matriz de sensibilidade é construída usando protocolos para medir um fantoma padrão em todos os pontos em um *field of view* (FOV) predeterminado. Isso pode ser obtido *in vitro* ou *in silico*. Os testes *in vitro* requerem a construção de sensores que podem ser caros e demorados, tornando impraticável otimizar as configurações do sistema para aplicações específicas. O teste *in silico* é uma alternativa mais eficiente e acessível, permitindo a fácil variação de parâmetros. Para tornar os resultados *in silico* mais confiáveis, ruídos realistas devem ser incluídos nas simulações. Isso garante que a relação sinal-ruído (SNR) em resultados simulados seja semelhante à de sistemas reais, o que é crítico para a confiabilidade. O realismo do modelo de ruído utilizado nas simulações computacionais afeta diretamente as estimativas de sensibilidade e resolução espacial de sistemas reais. Perfis de distribuição gaussiana são comumente usados em modelos de ruído, mas modelos de ruído realistas baseados na caracterização de sinal real demonstraram uma melhor precisão das simulações em técnicas biomagnéticas altamente sensíveis. Desenvolvemos modelos computacionais de ruídos realistas baseados na caracterização de sinais reais, possibilitando a otimização do sistema BAC por meio de simulações computacionais. Resultados mostraram que a metodologia foi eficaz na avaliação dos limites de sensibilidade e resolução espacial das medidas *in silico* em comparação com as medidas *in vitro*.

Palavras-chave: Biosusceptometria de Corrente Alternada; Ruído realístico; Problema inverso; Imagens quantitativas.

ABSTRACT

Non-invasive methods are used to assess the physiology and structure of biological tissues, but they have some infeasibility such as high cost and lack of portability. Alternating Current Biosusceptometry (ACB) is a portable and low-cost alternative, effective in the evaluation of physiological and pharmacotechnical parameters *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo*. A so-called inverse problem was solved and concentration distribution of magnetic tracers can be established and high-resolution images are obtained. In the ACB technique, this problem was defined by constructing a set of linear equation that describe the dependence of the voltage induced value on the independent variables of mass and magnetic properties of the magnetic tracer, as well as those related to the generated field and magnetic response. The magnetic response of the sensor depends on the signal acquisition model and the sensor components. By grouping these factors, we define the sensitivity matrix of the system. The sensitivity matrix is built using protocols to measure a standard phantom at all points in a predetermined *field of view* (FOV). This can be obtained *in vitro* or *in silico*. *In vitro* testing requires building sensors that can be expensive and time consuming, making it impractical to optimize system configurations for specific applications. The *in silico* test is a more efficient and accessible alternative, allowing an easy variation of parameters. To make the *in silico* results more reliable, realistic noises must be included in the simulations. This ensures that the *signal-to-noise ratio* (SNR) in simulated results must be similar to that of real systems, which is critical to reliability. The realistic noise model used in the computational simulations directly affects the estimates of sensitivity and spatial resolution of the real system. Gaussian distribution profiles are commonly used in noise models, but realistic noise models based on real signal characterization showed better simulation accuracy in highly sensitive biomagnetic techniques. We developed computational realistic noise models based on the characterization of real signals, enabling the optimization of the ACB system through computational simulations. Results showed that the methodology was effective in evaluating the limits of sensitivity and spatial resolution of *in silico* measurements compared to those *in vitro*.

Keywords: Alternating Current Biosusceptometry; Realistic Noise; Inverse Problem; Quantitative Images.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 3.1** – Imagem do sensor BAC real utilizados nesse trabalho, sensor B1C composto por 1 par de bobinas de excitação e 1 par de bobinas detecção.....15
- Figura 3.2** - Diagrama funcional do sistema BAC.....16
- Figura 4.1** – Exemplo do perfil gaussiano encontrado nos sinais adquiridos via B1C pós análise via espectro de distribuição probabilístico.....25
- Figura 4.2** - Temos em (A) o gráfico FWHM em função da amperagem (mA), sem a presença do material no FOV, os pontos pretos representam as médias encontradas e em vermelho a função que descreve o aumento da FWHM. E em (B) o gráfico FWHM em função da amperagem (mA), com a presença do cubo K5 no FOV, os pontos pretos representam as médias encontradas e em vermelho a função que descreve o aumento da FWHM.....26
- Figura 4.3** - Gráfico FWHM em função da massa dos TMs (g), os pontos pretos representam as médias encontradas e em vermelho a função que descreve o aumento da FWHM.....27
- Figura 4.4** – Gráfico temperatura em função do tempo.....29
- Figura 4.5** – Em (A) temos a representação da posição do fantoma utilizado para a medida experimental e em (B) o fantoma representado para as medidas simuladas.....30
- Figura 4.6** – Distribuições reconstruídas com sinais adquiridos com os cubos A1, B1, C1, D1, E1 e F1 centralizado no FOV para estimar a sensibilidade dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Sensor acionado a 300 mA.....31
- Figura 4.7** – Distribuições reconstruídas com sinais adquiridos com os cubos A1, B1, C1, D1, E1 e F1 centralizado no FOV para estimar a sensibilidade dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Sensor acionado a 500 mA.....32

Figura 4.8 – Em (A) temos a representação dos fantasmas disposto para a medida experimental e em (B) o cubo no centro do FOV de 5 x 5 cm para as medidas simuladas.....34

Figura 4.9 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos no distanciamento dos cubos K1 e K2 para estimar a resolução espacial dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Para cada coluna os cubos foram posicionados com diferentes distâncias entre si. Sensor acionado a 300 mA.....34

Figura 4.10 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos no distanciamento dos cubos K1 e K2 para estimar a resolução espacial dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Para cada coluna os cubos foram posicionados com diferentes distâncias entre si. Sensor acionado a 500 mA.....35

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Parâmetros geométricos e tipo de condutores utilizado no sensor B1C.....	16
Tabela 3.2 – Cubos utilizados para caracterização e modelagem dos ruídos, teste de sensibilidade e resolução espacial com o B1C.....	20
Tabela 3.3 – Classificação dos graus de correlação e as qualidades das reconstruções para fim de determinação dos intervalos de valores do coeficiente de Pearson R	24
Tabela 4.1 – Valores de amperagens e média da largura FWHM $\pm$ desvio padrão encontrados.....	27
Tabela 4.2 - Cubos utilizado e média da largura FWHM $\pm$ desvio padrão encontrados.....	28
Tabela 4.3 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R com a L obtidos no teste de sensibilidade com o sistema acionado a 300 mA.....	31
Tabela 4.4 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R com a L obtidos no teste de sensibilidade com o sistema acionado a 500 mA.....	33
Tabela 4.5 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R , com a L obtidos no teste de resolução espacial com o sistema acionado a 300 mA.....	36
Tabela 4.6 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R , com a L obtidos no teste de resolução espacial com o sistema acionado a 500 mA.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

B1C	Sistema BAC Mono Canal
BAC	Biosusceptometria de Corrente Alternada
BMC	Sistema BAC Multi Canal
FOV	<i>Field of View</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
MNPs	<i>Magnetic Nanoparticles</i>
MRXI	<i>Magnetorelaxometry Imaging</i>
SNR	<i>Signal-to-Noise-Ratio</i>
TGI	Trato gastrointestinal

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
3.1. Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC).....	15
3.2. Modelo teórico: Indução magnética, BAC e Problema Inverso.....	17
3.3. Construção dos Objetos Simuladores	20
3.4. Modelos de Aquisição de Sinais B1C Real e Virtual.....	21
3.5. Medidas de Caracterização e Modelagem dos Ruídos do B1C Real.....	22
3.6. Medidas de Impacto da Temperatura.....	22
3.7. Construção da Matriz Sensibilidade (L) do B1C.....	22
3.8. Sensor BAC: Modelo Virtual Sob Condições de Ruído.....	23
3.9. Testes de Sensibilidade e Resolução Espacial	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
4.1. Caracterização e Modelagem do Ruído	25
4.2. Ruído de Longa Duração Sensor B1C real.....	28
4.3. Teste de Sensibilidade.....	30
4.4. Teste de Resolução Espacial.....	33
5. CONCLUSÃO	37
6.REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	38

1. INTRODUÇÃO

No desenvolvimento das ciências relacionadas às diferentes áreas biomédicas, os métodos capazes de avaliar parâmetros relacionados à fisiologia e estrutura de tecidos biológicos de modo não invasivo são frequentemente propostos e desenvolvidos. Dentre esses, os métodos baseados no uso de radiação ionizante são comumente utilizados para a análise de estruturas, na suspeita de lesões e patologias em geral, e na análise de parâmetros fisiológicos de diversos sistema do corpo humano através de rádio marcadores. De modo alternativo, a ressonância magnética é uma técnica biomagnética, fundamentada na aplicação de campos magnéticos de alta intensidade e pulsos de radiofrequência para explorar as propriedades magnética dos tecidos fornecendo informações capazes de gerar imagens de diferentes tecidos. Caso existam agentes de contraste distribuídos no meio biológico, como os traçadores magnéticos (TM), esses agentes podem ser identificados por causar alterações no campo magnético adjacente à sua posição. Desse modo, os TM podem ser aplicados para estudar perfis de distribuição e, dessa forma, identificar os aspectos de diversas atividades fisiológicas e farmacológicas. Apesar das técnicas de radiação ionizante e a ressonância magnética serem bem estabelecidas e, frequentemente, utilizada em ambientes clínicos e acadêmicos, ambas são técnicas de alto custo e de alta complexidade instrumental e operacional. Desse modo, o desenvolvimento de novas metodologias para a aquisição de informações *in vivo* de modo não invasivo pode complementar e possibilitar novos estudos em diversas áreas.

Dentre as propostas que são utilizadas em ambiente pré-clínico, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica biomagnética baseada na magnetização de TM distribuídos em meios biológicos através de bobinas de indução. Ao aplicar uma corrente alternada nas bobinas de excitação, campos magnéticos externos alternado são produzidos a fim de induzir respostas dos TM, que por sua vez induzirão voltagens nas bobinas detectores via lei de indução de Faraday (1,2). Como premissa, a BAC foi desenvolvida com os ideais de ser um sistema portátil, versátil e com baixo custo instrumental e operacional. O principal diferencial que garante à BAC essas características é a possibilidade de operar em ambiente que não possui blindagem magnética.

A BAC mostrou boa performance para a avaliação de diferentes parâmetros da fisiologia gastrointestinal e parâmetros farmacotécnicos quando aplicada em ensaios *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*. Resumidamente, em ensaios de fisiologia gastrointestinal o voluntário ingere massas alimentares misturadas com TM inertes e esse material é localizado através do posicionamento

do sensor em diferentes pontos da região externa do abdômen. Através dessa metodologia, e de variantes a técnica, foi eficaz na análise da motilidade do trato gastrointestinal (TGI) ressaltando dois parâmetros, tempo de esvaziamento gástrico (MGET – do inglês *Mean Gastric Emptying Time*) e tempo médio de chegada ao ceco (MCAT – do inglês *Mean Cecum Arrival Time*) além de informações sobre a contratilidade gastrointestinal em animais saudáveis (3-8), em prenhez (9) e pós-cirúrgico de gastrectomia vertical (10). De maneira similar, os TM podem ser adicionados na composição de diferentes formas farmacêuticas e ser localizado durante sua passagem pelo TGI. Esse protocolo já foi utilizado para a avaliação de parâmetros farmacotécnicos e farmacocinéticos como a influência da força de compressão na dissolução, o tempo de dissolução de diferentes revestimentos, o tempo de desintegração dos comprimidos, a biodisponibilidade e o tempo de meia-vida de comprimidos, *pellets* e cápsulas magnetizante marcadas. Em ensaios com humanos, mostraram os processos de desintegração e trânsito gastrointestinal de comprimidos revestidos com o polímero pH-dependente Eudragit® E-100 (*Röhm – Pharma, Germany*) (11) e capsulas de hidroxipropilmetilcelulose preenchidas com pó de ferrita ou *pellets* na região entérica (12-14), além da força de compressão de comprimidos em sua desintegração (15).

Em um momento inicial, nos estudos apresentados anteriormente, os TM utilizados para ensaios BAC eram micro particulados, no qual sua magnetização é baseada no ferromagnetismo. Apesar desse tipo de marcador apresentar boa resposta magnética, seu tamanho não permite a infusão na circulação, o que restringe os ensaios não invasivos apenas à passagem do material pelo TGI. Com o intuito de contornar essa limitação e expandir a técnica BAC à análise de sistemas e a distribuição de materiais através dos tecidos, foram desenvolvidos protocolos para a aplicação de BAC com TM nano particulados, chamados de nanopartículas magnéticas (MNPs – do inglês *Magnetic Nanoparticles*). Esses materiais são magneticamente descritos através do modelo do superparamagnetismo e existem dados na literatura que mostram a ocorrência de circulação e biodistribuição das nanopartículas em diferentes tecidos após a infusão na circulação. O sensor BAC pode ser aplicado para monitorar eventos dinâmicos, associados à circulação das MNPs, eventos estáticos, relacionados à biodistribuição das MNPs, e eventos fisiológicos, relacionados as alterações no perfil de circulação e biodistribuição através dos tecidos. Com essa metodologia foram avaliadas a circulação sanguínea (16), distribuição (17,18), retenção hepática (17), perfusão renal (19) e cerebral (20) das MNPs, bem como no estudo de lesões renais (21) e na identificação de carcinoma hepatocelular.

Durante o desenvolvimento desses trabalhos e a busca por novas aplicações, a demanda por novas metodologias ocasionaram no desenvolvimento de diferentes modalidades de aquisição de sinais, como a BAC Mono Canal (B1C) e BAC Multi Canais (BMC). Como principal diferença, o sensor do sistema B1C adquire apenas um sinal, enquanto o BMC pode adquirir simultaneamente dois ou mais sinais (22-24). Por conta dessas características, o B1C é comumente aplicado para a localização dos TM e para escaneamentos em diversos pontos do espaço para imagens de distribuições estáticas, com maior resolução espacial e alta resolução temporal. Já o BMC é capaz de realizar o imageamento em tempo real de processos dinâmicos, como a desintegração de formas farmacêuticas ou a biodistribuição de MNPs (25,18), porém, com menor resolução espacial. Apesar da instrumentação dessas modalidades estarem bem estabelecidas, a maior parte dos resultados obtidos até o momento são de caráter qualitativos ou semi quantitativos e resultam em imagens com baixa resolução espacial (25,26).

Estudos recentes mostraram a possibilidade de reconstruir imagens quantitativas e com maior resolução espacial através da aplicação do problema inverso (27). Essa metodologia está atrelada a fundamentos matemáticos bem estabelecidos e aplicados em diversas áreas da ciência para estabelecer a relação inversa entre uma fonte e um sinal emitido pela fonte. Na técnica BAC esse problema foi estabelecido através da construção do conjunto de equações lineares que descrevem a dependência do valor da tensão induzida com as variáveis independentes massa e propriedades magnéticas do traçador magnético e as características relacionadas ao campo gerado e a sensibilidade a campos magnéticos do sensor. A resposta magnética do sensor depende do modelo de aquisição de sinais e as componentes do sensor, como o número de bobinas de excitação e detecção, bitola dos fios, largura do solenoide, diâmetro das bobinas, frequência de excitação, corrente de excitação e posições de codificação de fase. Ao agrupar todos esses fatores, que, em geral, são constantes para um determinado sistema operando de maneira específica, definimos a matriz de sensibilidade L do sistema, que é chamada de função de transferência do sistema em tópicos de processamento de sinais.

A construção da matriz sensibilidade é baseada em protocolos de medições de um fantoma padrão em todos os pontos de um campo de visão (FOV – do inglês *Field Of View*) pré-determinado. Esse procedimento por ser realizado de duas maneiras: ensaios *in vitro* ou ensaios *in sílico*. O modelo *in vitro* gera gastos instrumentais e operacionais devido a necessidade da construção do sensor e a realização dos ensaios, que podem consumir horas em condições ideais. Dessa maneira, nesse modelo a busca pela otimização das configurações geométricas, eletrônicas e operacionais para determinadas aplicações é inviável. Por outro lado, a utilização de modelos computacionais para ensaios *in sílico* mostra-se uma alternativa

eficiente e acessível para construção da matriz sensibilidade. O campo magnético gerado pelas bobinas com diferentes geometrias e parâmetros eletrônicos pode ser estimado através de modelos numéricos. Essa metodologia permite que os parâmetros sejam variados e o resultado esperado seja estimado com alta fidelidade frente aos resultados *in vitro*. Dessa forma, o modelo *in silico* pode ser utilizado para encontrar configurações que otimizem os resultados com base nas características experimentais de aplicações específicas.

Para que os resultados obtidos computacionalmente sejam ainda mais confiáveis tornando o sensor virtual mais próximo possível do sensor real, considerando os parâmetros geométricos e eletrônicos conhecidos, é necessário também incluir o ruído realístico nas simulações. Isso significa que o modelo deve levar em consideração as características do ruído intrínseco do sistema BAC, o que torna a relação entre o sinal e o ruído (SNR – do inglês *Signal-to-Noise Ratio*) semelhante à relação encontrada no sistema real. Isso é de grande importância, pois a relação SNR afeta diretamente a precisão e a confiabilidade dos resultados obtidos pela simulação, além de melhorar a estabilidade do processo de resolução do problema inverso. Portanto, ao incluir o ruído realístico nas simulações, é possível obter resultados mais confiáveis e que condizem com os resultados experimentais.

O SNR é uma medida que indica o quão distinto do ruído do sistema um sinal é, sendo definido como a razão entre a potência média de um sinal e a potência média do ruído que sobrepõe esse sinal (28). Quando os valores de SNR são baixos, é entendido que o ruído está degradando consideravelmente o sinal. Valores de SNR altos estão associados a sinais maiores que os níveis de ruído do sistema. Além disso, em sistemas de imagens os valores baixos de SNR estão associados a imagens mais ruidosas. Também a sensibilidade de um sistema está associada ao SNR desse sistema. Dessa maneira, o grau de realismo do ruído adicionado a modelos computacionais interfere diretamente nas estimativas de parâmetros de sistemas reais, como a resolução espacial e a sensibilidade.

Os modelos computacionais de ruído, em geral, são desenvolvidos com base em perfis de distribuições gaussianas (29). Esses modelos são vantajosos por sua simplicidade e facilidade de implementação computacional, partindo da utilização da função densidade de probabilidade, a qual é uma importante ferramenta para análise de eventos aleatórios e também uma boa aproximação para identificação de diversos tipos de ruídos (30). No entanto, para técnicas biomagnética de alta sensibilidade, foi mostrado que a implementação de modelos de ruído realísticos, os quais são baseados na caracterização e avaliação de sinais reais e, podem aumentar a precisão de simulações computacionais (31). Como as estimativas de sensibilidade e resolução do sensor BAC dependem da SNR, que é influenciada pelo modelo de ruído

utilizado, este estudo apresenta o desenvolvimento de novas metodologias de ruídos realísticos, obtidas por meio da caracterização de sinais reais, que permite a otimização do sistema BAC por meio de simulações computacionais.

2. OBJETIVOS

Implementar modelos computacionais de ruídos realísticos em simulações computacionais da técnica B1C, a fim de avaliar seus impactos na resolução espacial, sensibilidade do sistema e reconstrução quantitativa da distribuição espacial de TM.

Com a implementação bem-sucedida desses modelos, os resultados contribuirão para a otimização de protocolos estabelecidos no Laboratório de Biomagnetismo do IBB. Para isso, os objetivos específicos foram:

- Avaliar os parâmetros eletrônicos e geométricos do sistema B1C;
- Realizar a caracterização de sinais de ruídos do sistema B1C;
- Construir um sistema virtual baseado nas características do sistema real e aplicação do modelo direto para simulações *in silico*;
- Desenvolver modelos matemáticos e computacionais para a simulação de ruídos realísticos baseados nas caracterizações dos mesmos;
- Desenvolver objetos simuladores (*fantoma*) contendo TM;
- Construir a matriz sensibilidade do sistema B1C virtual;
- Adquirir sinais de distribuições de TM de maneira *in vitro* e *in silico*;
- Resolver o problema inverso em ambos os sinais para a reconstrução de imagens quantitativas;
- Realizar os testes de sensibilidade e resolução espacial afim de determinar as performances dos modelos computacionais de ruídos através da avaliação da similaridade entre as reconstruções *in vitro* e *in silico*.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta sessão são apresentadas todas as informações referentes à instrumentação utilizada e às metodologias desenvolvidas e aplicadas para a realização deste trabalho. Em particular, serão descritas a instrumentação do sistema BAC, o princípio geral de execução da técnica, o desenvolvimento do sistema virtual, a construção dos objetos simuladores, a tipagem do traçador magnético (TM) utilizado e suas características magnéticas, as definições dos métodos de aquisição, caracterização e modelagem dos ruídos, influência da temperatura, a construção da matriz sensibilidade do sistema, a quantificação dos TMs e a estimativa de sensibilidade e resolução espacial do sistema.

3.1. Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC)

O sistema BAC atua na detecção de fluxo magnéticos através de dois pares de bobinas, que funcionam como um transformador duplo de fluxo magnético com núcleo de ar. Cada par é composto por uma bobina para a magnetização da amostra e outra bobina no mesmo plano, de menor diâmetro (coaxial), utilizada para a detecção de sinal. O par de bobinas próximo à amostra interage com os materiais magnéticos, enquanto o par mais distante atua como referência. No sensor BAC, as bobinas de detecção são dispostas como um gradiômetro axial de primeira ordem para que haja a subtração do sinal detectado pelo sistema de medida pelo sistema de referência. Nessa configuração, todo o ruído do ambiente (considerando-o distante o suficiente para que seja de mesma amplitude em ambos os detectores) é subtraído do sinal de medida obtido apenas pelo detector próximo à amostra. O sistema B1C utilizado neste trabalho possui um par de bobinas de excitação e um par de detecção, conforme mostrado na Figura 3.1, cujas características estão descritas na Tabela 3.1



Figura 3.1 – Imagem do sensor BAC real utilizados nesse trabalho, sensor B1C composto por 1 par de bobinas de excitação e 1 par de bobinas detecção.

Tabela 3.1 – Parâmetros geométricos e tipo de condutores utilizado no sensor B1C.

Parâmetros	B1C
Diâmetro das Bobinas de Excitação	13,51 mm
Diâmetro das Bobinas de Detecção	10,14 mm
Bitola do Fio das Bobinas de Excitação	AWG 24 Esmaltado (0,55 mm)
Bitola do Fio das Bobinas de Detecção	AWG 36 Esmaltado (0,14 mm)
Largura das Bobinas	10 mm
Comprimento do Chassi	150 mm
Linha de Base	137 mm
Número de Espiras Bobina de Excitação	150
Número de Espiras Bobinas de Detecção	450

A Figura 3.2 apresenta o diagrama funcional do sistema BAC utilizado neste estudo. O amplificador Lock-in (modelo SR830, Stanford Research Systems, EUA) é responsável por gerar a tensão alternada que é amplificada por um amplificador de áudio (modelo TIP 800, Ciclotron, Brasil), alimentando assim as duas bobinas excitadoras. O campo magnético gerado pela magnetização da amostra excitada é medido por meio da voltagem induzida nas bobinas detectoras. O sinal de saída é digitalizado por uma placa de aquisição de dados (modelo NI DAQPad-6015, National Instruments) e enviado para o computador, onde é pré-processado e armazenado em tempo real utilizando o software LabView (National Instruments, Austin, EUA).

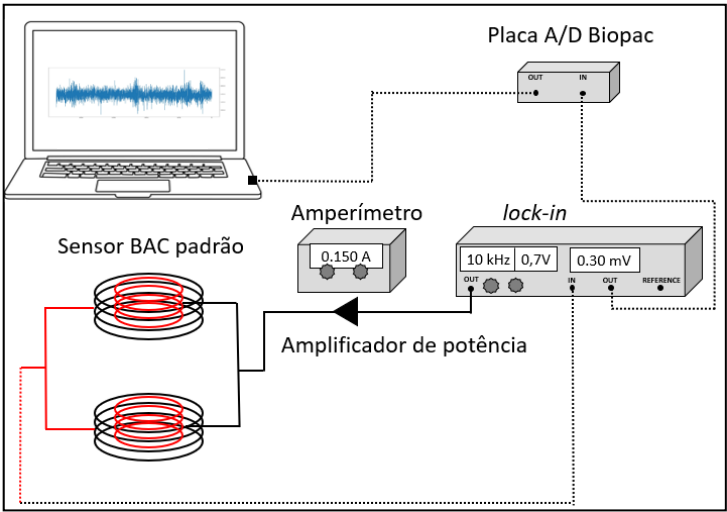


Figura 3.2. - Diagrama funcional do sistema BAC.

3.2. Modelo teórico: Indução magnética, BAC e Problema inverso

A fim de estabelecer a modelagem do sistema BAC proposto, temos que levar em consideração as características clássicas de seu funcionamento. Desta forma, o sistema BAC é composto por conjunto de bobinas que atuam sob a de Lei de Faraday

$$\oint_L \mathbf{E} \cdot d\mathbf{l} = - \frac{\partial}{\partial t} \oint_s \mathbf{B} \cdot d\mathbf{S} \quad (1)$$

onde $\mathbf{B}$, é o campo resposta gerado pela magnetização do material, que gera um sinal elétrico nas bobinas detectoras do sistema. Considerando as características dessas bobinas e a amostra no centro de detecção do sensor, podemos reescrever $\mathbf{B}$ como

$$\mathbf{B} = \frac{V_{fem}}{\omega AN} \quad (2)$$

onde V_{fem} é a voltagem detectada, ω é a frequência, A é a área e N o número de voltas que compõe a bobina detectora. Este sinal elétrico induzido nas bobinas será proporcional a magnetização do material ($\mathbf{M}$), o campo magnetizante ($\mathbf{H}$) e μ_0 a permeabilidade magnética como mostra a Equação (3):

$$\mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{M} + \mu_0 \mathbf{H}. \quad (3)$$

Visto que a magnetização do material é um fator importante para a obtenção de imagens susceptométricas, para descrevê-la devemos levar em consideração que o sistema BAC utiliza baixas amplitudes de campo magnético, onde os processos ocorrem na região linear da magnetização.

Considerando a aproximação linear entre o campo de excitação e a magnetização,

$$\mathbf{M} = \frac{\chi_v \mathbf{B}}{\mu_0} \quad (4)$$

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

$$\mathbf{m} = \mathbf{M} \delta V \approx \frac{\chi_v \mathbf{B}}{\mu_0} \delta V \quad (5)$$

e o fluxo magnético do volume de material δV através de uma superfície é dado por

$$\Delta \phi_M = \frac{\chi_v}{\mu_0 I_r} (\mathbf{H}_1 \cdot \mathbf{B}_r) \delta V \quad (6)$$

onde I_r é a corrente recíproca, $\mathbf{H}_1$ é a densidade de fluxo magnético gerado pela bobina de excitação e $\mathbf{B}_r$ o campo recíproco. O princípio da reciprocidade permite estudar o momento magnético da fonte magnética como um circuito equivalente formado por uma espira de área muito pequena que gera o fluxo magnético recíproco $\mathbf{B}_r$. A partir da formulação do fluxo de

pequenos volumes, conforme descrito por Bastuscheck, C. e Williamson, S. (1985) (32), o fluxo para todo o volume do material magnético é dado por

$$\phi_M = \frac{1}{\mu_0 I_r} \int_V \chi_v (\mathbf{H}_1 \cdot \mathbf{B}_r) \delta V. \quad (7)$$

O modelo acima descreve o fluxo de uma fonte extensa em um espaço contínuo. Dessa forma, ao discretizar o espaço em *voxels*, o modelo de fluxo se torna

$$\phi_k = \frac{\chi}{\mu_0 I_r} (\mathbf{H}_{1,k} \cdot \mathbf{B}_{r,k}) X_{TM,k} \quad (8)$$

onde χ é a susceptibilidade magnética do material e $X_{TM,k}$ a massa de material para o k -ésimo *voxel* do FOV. O sistema BAC é regido pela lei de indução de Faraday. Assim a tensão V induzida na bobina detectora que realizará a medida é dada por

$$V = -\frac{d}{dt} \left(\frac{\chi}{\mu_0 I_r} (\mathbf{H}_{1,k} \cdot \mathbf{B}_{r,k}) X_{TM,k} \right) \quad (9)$$

o cálculo dos campos de excitação e recíproco podem ser realizados através do modelo numérico proposto por Hanson & Hirshman (33). Para a implementação do modelo, as bobinas que geram e detectam o campo magnético são seccionadas em filamentos retilíneos por volta de fio. Através do modelo numérico, o campo e a densidade de fluxo magnético gerado e detectado pelas bobinas de excitação e detecção, respectivamente, em qualquer ponto do FOV, considerando todos os i -ésimos segmentos das bobinas, são dados pelas seguintes equações

$$\mathbf{H}_{1,k}(t) = \frac{\mu_0 I_c}{4\pi} \sum_i \frac{(\|\mathbf{P}_{1,i}\| + \|\mathbf{P}_{2,i}\|)(\mathbf{P}_{1,i} \times \mathbf{P}_{2,i}) I_c}{\|\mathbf{P}_{1,i}\| \|\mathbf{P}_{2,i}\| (\|\mathbf{P}_{1,i}\| + \|\mathbf{P}_{2,i}\| + \mathbf{P}_{1,i} \cdot \mathbf{P}_{2,i})} \quad (10)$$

$$\mathbf{B}_{r,k}(t) = \frac{\mu_0 I_c}{4\pi} \sum_i \frac{(\|\mathbf{S}_{1,i}\| + \|\mathbf{S}_{2,i}\|)(\mathbf{S}_{1,i} \times \mathbf{S}_{2,i})}{\|\mathbf{S}_{1,i}\| \|\mathbf{S}_{2,i}\| (\|\mathbf{S}_{1,i}\| + \|\mathbf{S}_{2,i}\| + \mathbf{S}_{1,i} \cdot \mathbf{S}_{2,i})} \quad (11)$$

onde $\mathbf{P}_{1,i}$ e $\mathbf{P}_{2,i}$ são os pontos iniciais e finais do i -ésimo segmento retilíneo de fio da bobina excitadora com o k -ésimo *voxel* a ser imageado e I_c é a corrente aplicada na bobina de excitação. De maneira similar, $\mathbf{S}_{1,i}$ e $\mathbf{S}_{2,i}$ representam os mesmos segmentos para a bobina detectora, além da permeabilidade magnética do ar, μ_0 . Desse modo, a medida da voltagem induzida na m -ésima bobina detectora (em um escaneamento com translação do sensor em M posições) gerado pela excitação do k -ésimo *voxel* imageado é escrita como

$$V_{m,k} = -\frac{d}{dt} \left[\frac{\mu_0}{4\pi} \sum_i \frac{(\|\mathbf{S}_{1,i}\| + \|\mathbf{S}_{2,i}\|)(\mathbf{S}_{1,i} \times \mathbf{S}_{2,i})}{\|\mathbf{S}_{1,i}\| \|\mathbf{S}_{2,i}\| (\|\mathbf{S}_{1,i}\| + \|\mathbf{S}_{2,i}\| + \mathbf{S}_{1,i} \cdot \mathbf{S}_{2,i})} \cdot \frac{(\|\mathbf{P}_{1,i}\| + \|\mathbf{P}_{2,i}\|)(\mathbf{P}_{1,i} \times \mathbf{P}_{2,i}) I_c}{\|\mathbf{P}_{1,i}\| \|\mathbf{P}_{2,i}\| (\|\mathbf{P}_{1,i}\| + \|\mathbf{P}_{2,i}\| + \mathbf{P}_{1,i} \cdot \mathbf{P}_{2,i})} \cdot \chi(\omega) \cdot X_{TM,k} \right] \quad (12)$$

onde $X_{TM,k}$ é a quantidade de traçador magnético presente no k -ésimo *voxel*. Agrupando os parâmetros relacionados ao sensor e a susceptibilidade do TM, a voltagem induzida pela contribuição de todos os K *voxels* na bobina detectora é dada por

$$V_{m,k} = \sum_k L_{m,k} X_{TM,k} = \mathbf{L}_m \mathbf{X}_{TM} \quad (13)$$

no qual $L_{m,k}$ é o coeficiente de sensibilidade do k -ésimo *voxel* e $\mathbf{L}_m$ o vetor de sensibilidade para a m -ésima posição do sensor, obtidos nesse trabalho *in sílico*. Ao considerarmos o problema como um todo, temos um conjunto de sinais $\mathbf{V}$ e o problema direto do método é definido como

$$\mathbf{V} = \mathbf{L} \mathbf{X}_{TM} \quad (14)$$

em que $\mathbf{L}$ é definida como $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{m \times k}$ para um FOV de medida pré-estabelecido.

Através das aquisições de sinais experimentais, iremos obter um vetor $\mathbf{V}$ e assim teremos como objetivo estimar a quantia de traçador magnético, $\mathbf{X}_{TM}$ a partir desses sinais obtidos. Por meio de cálculos matemáticos pode ser realizado o isolamento de $\mathbf{X}_{TM}$ na Equação (14) através da multiplicação da matriz pseudo-inversa de $\mathbf{L}$ matriz sensibilidade do sistema, definida como $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{m \times k}$ para um FOV de medida pelo sinal obtido com o escaneamento das distribuições de TM. Entretanto, o problema inverso é definido como mal posto, visto que $\mathbf{L}$ é uma matriz retangular não invertível. Em algumas técnicas bem estabelecidas como a Imagem por Magnetorelaxometria (MRX – do inglês *Magnetorelaxometry Imaging*) (36) e, agora, também para modelos convencionais de BAC, a dada matriz pseudo-inversa de Moore-Penrose ($\mathbf{L}^+ = (\mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} \mathbf{L}^T$) calculada pelo método de decomposição de valores singulares truncados mostrou eficácia para esse propósito (34-36). Portanto, a quantidade de traçador magnético será obtida por

$$\mathbf{X}_{TM} = \mathbf{L}^+ \mathbf{V} \quad (15)$$

depois de determinada e invertida a matriz sensibilidade $\mathbf{L}$, a distribuição de $\mathbf{X}_{TM}$ de qualquer sinal adquirido reconstruído e quantificado dentro do FOV no qual a $\mathbf{L}$ foi obtida.

3.3. Construção dos Objetos Simuladores

Neste trabalho, para aquisição dos sinais de distribuições de traçadores propostos, utilizou-se fantasmas cúbicos com volumes de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$. Esses fantasmas foram construídos por meio da mistura manual de gesso, água destilada e micropartículas de ferrita de manganês ($45 < \phi < 60 \text{ }\mu\text{m}$) em proporções adequadas para produzir cubos com massa de ferrita. Após a mistura, a solução foi depositada em moldes de alginato que foram posteriormente colocados em estufa a 50°C para secagem. As características dos cubos para os experimentos envolvendo o sistema B1C estão apresentadas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2–Fantasmas utilizados para caracterização e modelagem dos ruídos (cubos R1 – R10), teste de sensibilidade (cubos A1 – F1) e resolução espacial (cubos K1 e K2) utilizando o B1C.

Cubo	Massa (mg)
R1	200
R2	325
R3	427
R4	515
R5	615
R6	716
R7	827
R8	915
R9	1016
R10	1119
A1	34
B1	78
C1	405
D1	542
E1	832
F1	1417
K1	400
K2	400

3.4. Modelos de Aquisição de Sinais B1C Real e Virtual

O perfil de ruído que foi avaliado nesse trabalho é referente ao modelo de aquisição de sinais por escaneamentos para o B1C. A proposta de escaneamento via B1C é baseada na translação do sensor ao longo de 361 pontos equidistantes em 0,5 cm para cada eixo, totalizando a área de $9 \times 9 \text{ cm}^2$, a qual foi descrita por Biasotti et. al 2021(27). O FOV selecionado é centralizado com o *grid* de escaneamento, distante 0.5 cm da superfície do sensor com volume de $5 \times 5 \times 1 \text{ cm}^3$ discretizado em 25 *voxels* isovolumétricos de 1 cm^3 . A distância entre a superfície do sensor e o centro dos *voxels* foi de 1,0 cm para ambos FOV. As correntes de excitação utilizadas foram entre 150 mA à 500 mA com frequência de 10 kHz e por meio da placa A/D os sinais foram adquiridos.

O sistema B1C virtual foi implementado em ambiente Python 3.9. A representação do sensor BAC em ambiente virtual é feita através de matrizes numéricas com 3 colunas que representam coordenadas x, y e z do plano tridimensional para cada linha. Os pontos formados pelas linhas estão associados ao posicionamento real dos fios das bobinas. O percurso formado ao percorrer linha por linha dessa matriz é equivalente ao caminho que a corrente elétrica percorre nas bobinas reais. A geometria circular das bobinas reais é aproximada por polígonos de 36 lados, o que confere um erro menor que 1% no campo magnético estimado através do modelo numérico proposto para esse trabalho. Todas as simulações foram baseadas nos parâmetros eletrônicos e geométricos dos sistemas reais, descritos na Tabela 3.1. Para a aquisição de sinal 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 virtualmente 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 $H_{1^0,k}$ e $B_{r^0,k}$ no k -ésimo ponto do *grid* de *voxels*, através do método numérico, e aplicar a Equação (13) para estimar a tensão $V_{RMS,m} = \sum_{k=1}^{25} V_{RMS,m,k}$. Alternativamente, após definida a matriz de sensibilidade do sistema, os sinais para uma distribuição X_{TM} pode ser estimado a partir do modelo direto. Para o sistema virtual, as bobinas de excitação também foram alimentadas com amplitude de corrente entre 150 mA à 500 mA com frequência de 10 kHz.

3.5. Medidas de Caracterização e Modelagem dos Ruídos do B1C Real

As medições para avaliar os perfis de ruído foram realizadas através da aplicação dos modelos de aquisição de sinais propostos. Sendo assim foram realizados três tipos de medidas: i) os sinais de ruído foram adquiridos variando-se sete diferentes amperagens de excitação do sistema B1C, sem a presença TM no FOV, ii) os sinais foram adquiridos variando-se sete diferentes amperagens do sistema com a presença do cubo R5 no FOV e iii) foi adquirido o sinal de 10 diferentes massas (cubos R1 – R10) no FOV, fixando a amperagem de excitação em 300 mA do sistema.

Cada um desses sinais foi adquirido em forma de triplicatas, analisado individualmente e verificada a diferença entre cada medida. Para isso, os sinais foram avaliados por meio de histogramas e ajustados por perfis de distribuição gaussiana com o objetivo de determinar a função de densidade probabilística $f(x)$ dos mesmos, sendo dada por

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (16)$$

em que μ é a média do sinal adquirido, e σ o desvio padrão.

3.6. Medidas de Impacto da temperatura

A variação de temperatura na bobina de excitação do sensor pode impactar significativamente o sinal medido devido a relação temperatura-resistência. Para avaliar a magnitude dessa variação, realizamos um experimento no qual o sensor B1C real permaneceu ligado durante uma hora com amplitude de corrente de excitação à 250 mA. A cada 15 minutos a temperatura do sensor foi medida utilizando um termômetro infravermelho (ST-600) durante uma hora. Os dados coletados foram colocados em um gráfico de temperatura em função do tempo para analisar a evolução temporal da temperatura da bobina em questão.

3.7. Construção da Matriz Sensibilidade (L) do B1C

Para construir a matriz sensibilidade do sistema B1C virtual L 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

$$V_{RMS,m} = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{|\chi_m| \omega}{\mu_0 I_r} (\mathbf{H}_{1,k_c,m} \cdot \mathbf{B}_{r,k_c,m}) X_{TM,k_c} \quad (17)$$

Ao alternar o 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 linhas correspondentes às posições do sensor e as colunas cada ponto do *grid* de *voxels* $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{361 \times 25}$. Nessas simulações foram considerados $|\chi| = 1 \text{ m}^3 \text{kg}^{-1}$ e $X_{k_c} = 1 \text{ kg}$. Após o preenchimento da $\mathbf{L}$ os valores foram normalizados pela massa X_{k_c} e calibrados para correção do valor de susceptibilidade.

3.8. Sensor BAC: Modelo virtual sob Condições de Ruído

O sinal do sistema B1C virtual foi adquirido seguindo a metodologia proposta assim como o sinal do sistema B1C real. Apesar do arranjo do sistema real em gradiômetro minimizar ruídos ambientais, o sinal da BAC é ruidoso por oscilações na rede elétrica e por flutuações térmicas durante os ensaios. Como proposta, para tornar o sistema virtual próximo ao real em termos de sensibilidade, o ruído $\boldsymbol{\eta}$ foi adicionado ao problema direto, resultando na Equação geral do problema direto atrelado a BAC

$$\mathbf{V}_{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{L} \mathbf{X}_{TM} + \boldsymbol{\eta} \quad (18)$$

O $\boldsymbol{\eta}$ aplicado nesse modelo foi obtido de três formas: i) a partir dos valores da meia largura da banda referida como (FWHM - do inglês *Full Width at Half Maximum*) em função da corrente, a qual foi gerada a partir dos sinais de ruído coletados em sete diferentes amperagens de excitação do sistema B1C, sem a presença material no FOV, ii) através dos valores do calculado FWHM em função da massa do TM, obtida a partir da aquisição do sinal de 10 diferentes massas de TM presentes no FOV, e iii) análise dos dados de sinais de ruído sensibilidade adquiridos com o sensor B1C com correntes de excitação a 500 mA e 300 mA.

Agora o valor de $\mathbf{X}_{TM}$ pode ser estimado resolvendo o problema inverso o qual consiste em calcular a dada matriz pseudo-inversa de Moore-Penrose $\mathbf{L}^+ = (\mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} \mathbf{L}^T$ calculada pelo método de decomposição de valores singulares truncados

$$\mathbf{X}_{est} \equiv \mathbf{L}^+ \mathbf{V}_{Sim+\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{L}^+ \mathbf{L} \boldsymbol{\eta} \cdot \mathbf{X}_{TM}. \quad (19)$$

para investigar completamente o impacto de η na qualidade das reconstruções, todos os sinais foram adquiridos a partir de diversas distribuições de TM, através do sensor B1C real e virtual e, também foram estimados os valores de resolução espacial e sensibilidade do modelo proposto. A diferença percentual relativa absoluta X_{diff} entre a estimativa 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

$$X_{diff} = \left| \frac{X_{est,tot}}{X_{nom,tot}} - 1 \right| \times 100 \quad (20)$$

Para cada distribuição escaneada foram geradas virtualmente suas respectivas distribuições nominais X_{nom} . Essas distribuições são construídas inserindo manualmente o valor de massa de 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 (37), que avalia a linearidade entre dois vetores através do coeficiente de Pearson R . O valor de R varia entre -1 e 1 e representa o grau de correlação entre os vetores, conforme mostra a Tabela 3.4 (38).

Tabela 3.3 – Classificação dos graus de correlação e as qualidades das reconstruções para fim de determinação dos 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

3.9. Testes de Sensibilidade e Resolução Espacial

Os cubos A1, B1, C1, D1, E1, F1 e G1 foram posicionados e escaneados no voxel central do FOV. Após a aplicação do problema inverso com a L foram calculados os valores de X_{diff} e R de cada cubo para o método real e virtual. Para estimar a resolução espacial da metodologia proposta, os cubos K1 e K2 foram posicionados e escaneados ao longo da linha central de voxels do FOV distanciados em 0, 1, e 3 cm. Foram também calculados os valores de X_{diff} e coeficiente R , e a distância mínima que resolve os dois cubos foi determinada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa sessão são apresentados os resultados obtidos dos experimentos realizados, as aplicações e avaliação dos modelos computacionais de ruídos desenvolvidos nesse trabalho. São discutidas e apresentadas as caracterização e modelagem do ruído, ruído de longa duração, influência da temperatura, matriz sensibilidade, teste de sensibilidade, teste de resolução espacial e por fim as perspectivas gerais dos resultados e conclusão.

4.1. Caracterização e Modelagem do Ruído

Foram analisados os sinais adquiridos utilizando o espectro de distribuição probabilístico, e em todos os sinais foi encontrado um perfil gaussiano permitindo assim medir a FWHM mostra a Figura 4.1. Essa análise foi realizada para descrever a aleatoriedade do ruído do sistema e sinal do TM.

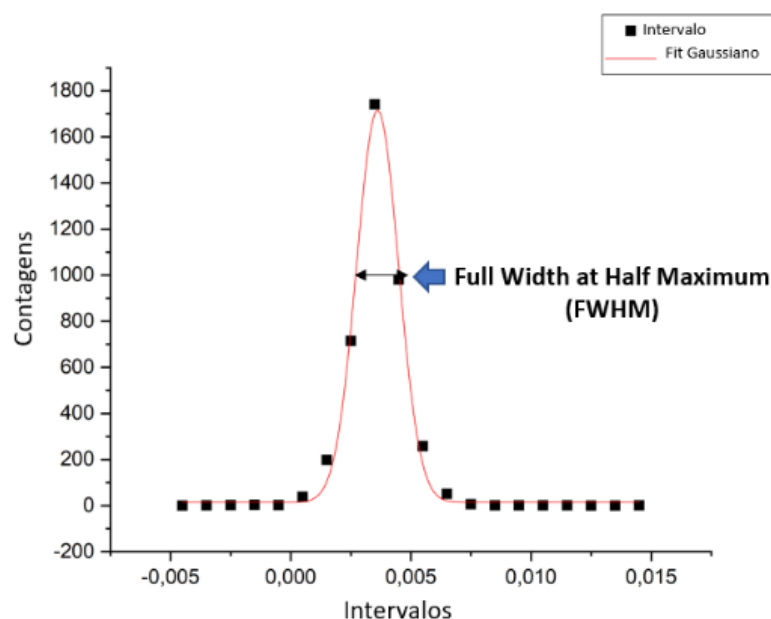
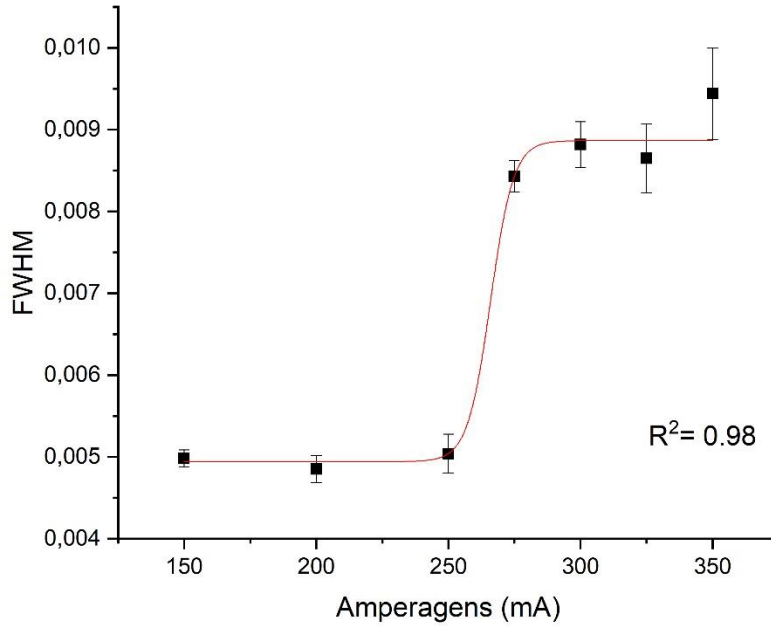


Figura 4.1 – Exemplo do perfil gaussiano encontrado nos sinais adquiridos via B1C pós análise via espectro de distribuição probabilístico.

Como resultado, observou-se que a largura da FWHM aumentava conforme o aumento da amperagem de excitação do sistema, como mostra os valores da Tabela 4.1 e Figuras 4.2A e 4.2B, para o primeiro e segundo experimento, respectivamente. Esse resultado ocorre devido ao aumento da corrente que passa que passa pela bobina gerando calor devido à resistência elétrica do fio da bobina, ocasionando o aumento do efeito Joule, que afirma que a potência elétrica dissipada em um resistor é proporcional ao quadrado da corrente elétrica que passa pela

resistência elétrica presente no fio da bobina de excitação do sistema, gerando flutuações térmicas que afetam a faixa de ruído (39).

A



B

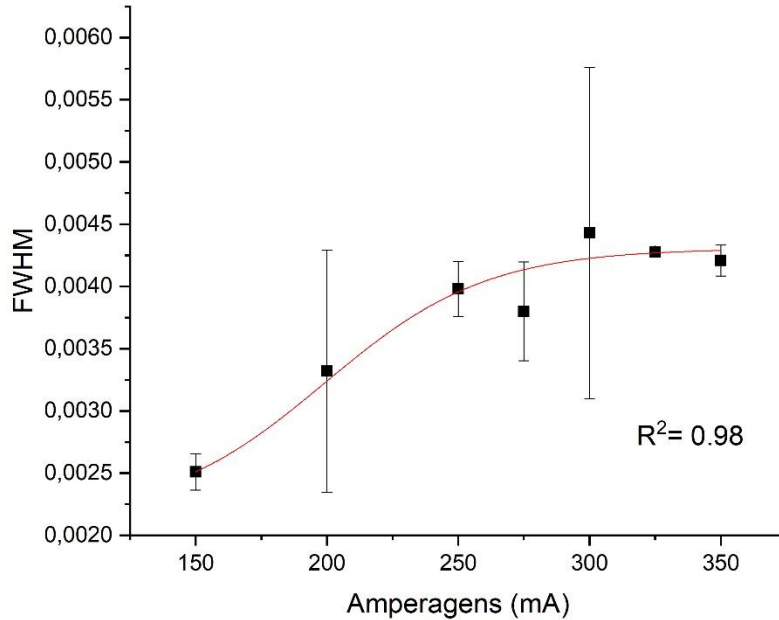


Figura 4.2. Em (A) o gráfico FWHM em função da amperagem (mA), sem a presença do material no FOV, os pontos pretos representam as médias encontradas e em vermelho a função que descreve o aumento da FWHM. E em (B) o gráfico FWHM em função da amperagem (mA), com a presença do cubo K5 no FOV, os pontos pretos representam as médias encontradas e em vermelho a função que descreve o aumento da FWHM.

Tabela 4.1 – Valores de amperagens e média da largura FWHM $\pm$ desvio padrão encontrados.

Amperagens (mA)	Primeiro experimento	Segundo experimento
	Média FWHM $\pm$ desvio padrão	Média FWHM $\pm$ desvio padrão
150	0,0049 $\pm$ 0,0001	0,0025 $\pm$ 0,0001
200	0,0048 $\pm$ 0,0001	0,0033 $\pm$ 0,0009
250	0,0050 $\pm$ 0,0002	0,0039 $\pm$ 0,0002
275	0,0084 $\pm$ 0,0001	0,0033 $\pm$ 0,0003
300	0,0088 $\pm$ 0,0002	0,0044 $\pm$ 0,0013
325	0,0086 $\pm$ 0,0004	0,0042 $\pm$ 0,0000
350	0,0094 $\pm$ 0,0005	0,0042 $\pm$ 0,0001

Na terceira medida, foi constatado que o aumento da massa dos TM tornou o ruído mais desordenado, o que se refletiu no aumento da largura da FWHM, conforme mostra os valores de amperagem e massa. A relação se deve ao fato de que, ao aumentar a massa dos TM, as possibilidades de configuração dos domínios magnéticos também aumentam. Isso leva a um aumento da FWHM que é proporcional à raiz quadrada da massa dos traçadores magnéticos (40).

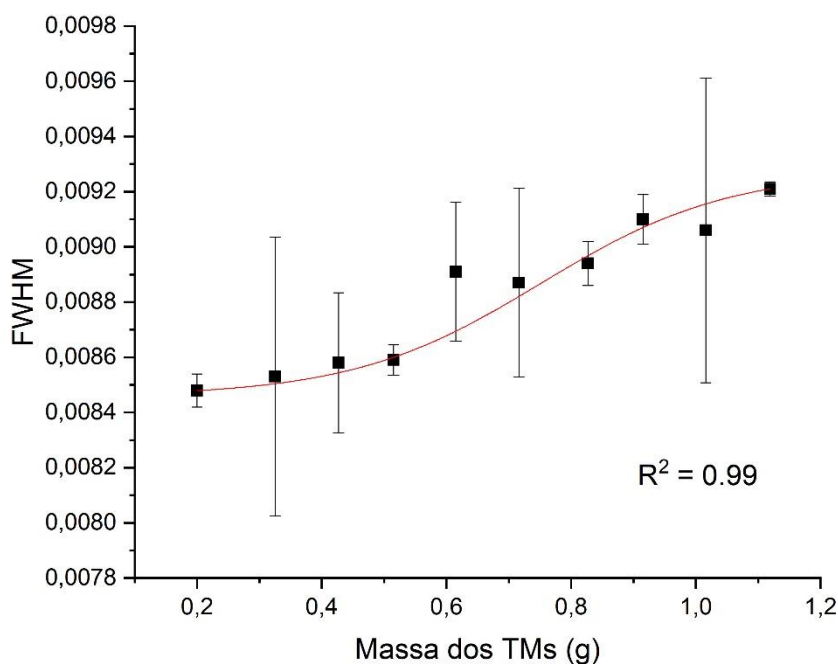


Figura 4.3 Gráfico FWHM em função da massa dos TMs (g), os pontos pretos representam as médias encontradas e em vermelho a função que descreve o aumento da FWHM.

Tabela 4.2 – Valores de amperagens e média da largura FWHM $\pm$ desvio padrão encontrados.

Cubo	Terceira medida Média FWHM $\pm$ desvio padrão
K1	0,0084 $\pm$ 0,0000
K2	0,0085 $\pm$ 0,0005
K3	0,0085 $\pm$ 0,0002
K4	0,0085 $\pm$ 0,0000
K5	0,0089 $\pm$ 0,0002
K6	0,0088 $\pm$ 0,0003
K7	0,0089 $\pm$ 0,0000
K8	0,0091 $\pm$ 0,0000
K9	0,0090 $\pm$ 0,0005
K10	0,0092 $\pm$ 0,0000

4.2. Ruído de Longa Duração Sensor B1C Real

Durante o experimento, o sensor B1C real manteve-se acionado por uma hora, sendo submetido a uma corrente de excitação constante de 250 mA. Para monitorar a temperatura do sensor, a cada 15 minutos foi realizada a medida utilizando um termômetro infravermelho modelo ST-600. Os dados coletados foram dispostos em um gráfico de temperatura em função do tempo, permitindo a análise da variação da temperatura do sensor ao longo do tempo. Observou-se que, durante 45 minutos a temperatura do sensor aumentou gradativamente, isso ocorre devido ao efeito Joule, pois quando uma corrente passa por uma bobina, a energia elétrica é transformada em energia térmica. Após 45 minutos o sensor apresentou estabilidade na temperatura, mantendo um valor constante ao longo do experimento, como mostra a Figura 4.4. A quantidade de energia térmica gerada inicialmente aumentará com o aumento da temperatura, mas eventualmente alcançará um equilíbrio térmico onde a quantidade de energia térmica gerada será igual a quantidade de energia térmica dissipada, resultando em uma temperatura estável. Isso ocorre pois, à medida que a temperatura da bobina aumenta, a resistência elétrica do material também aumenta, o que diminui a quantidade de energia térmica gerada, levando a um equilíbrio térmico.

Esse processo de equilíbrio térmico é essencialmente o que permite que a bobina mantenha sua temperatura constante. A relação entre a temperatura e o ruído é descrito pelo

princípio físico conhecido como “Ruído térmico ou Johnson Nyquist”. Esse princípio afirma que todo material a uma temperatura acima do zero absoluto contém elétrons em constante movimento aleatório, gerando flutuações de voltagem, o que se manifestam como ruído elétrico (39).

A amplitude desse ruído térmico é diretamente proporcional a temperatura do material, ou seja, quanto maior a temperatura, maior o nível de ruído. Essa relação é descrita pela equação de Nyquist, que relaciona a densidade espectral de potência do ruído com a temperatura, dada por

$$\bar{I}^2 = (2kT/\pi) = \int_0^\infty R(\omega)|Y(\omega)|^2 d\omega \quad (21)$$

em que, $Y(\omega)$ é a admissão de transferência complexa de um dado amplificador, definido como a razão entre a corrente de saída e a tensão de entrada aplicada em qualquer frequência $f = (\omega/2\pi)$. A resistência elétrica do material $R(\omega)$ que também é uma função da frequência. $\bar{I}^2$ corrente média quadrática, definido como o potencial das flutuações randômicas decorrente do movimento térmico de das cargas elétricas presentes. k é a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta em Kelvins. Essa relação entre a temperatura e o ruído térmico é importante, pois o ruído pode afetar a precisão das medições e o desempenho do circuito, e quando a temperatura é constante permite-se identificar os eventos aleatórios de maneira mais concisa, melhorando o desempenho de medida com sensor em questão. Quando o sensor é acionado, o sinal adquirido apresenta ruído e um comportamento instável devido às variações na relação entre a temperatura e a resistência do sensor. No entanto, com o tempo de funcionamento do sensor, a rampagem diminui e o sinal ruído fica mais estável, o que é fundamental para obter medidas precisas, confiáveis e consistentes.

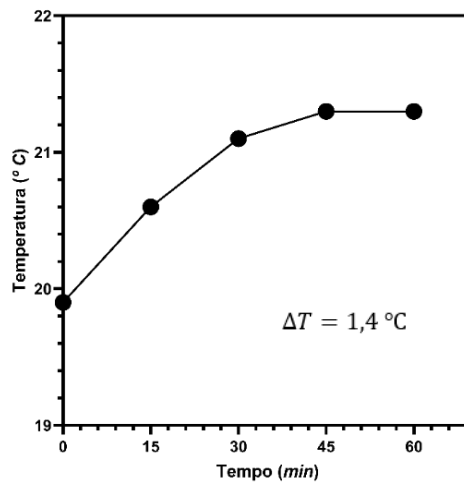


Figura 4.4 – Gráfico de temperatura em função do tempo.

4.3. Teste de Sensibilidade

A Figura 4.5A e 4.5B mostram as posições do fantoma no teste de sensibilidade *in vitro* e *in sílico* respectivamente e a Figura 4.6 mostra as reconstruções a partir das aquisições dos sinais a 300 mA com um cubo no *voxel* central para estimar a sensibilidade do sistema. A matriz **LV** foi aplicada para reconstruir as distribuições de TM e calcular os valores de X_{diff} e R onde estão apresentados, para 300 mA na Tabela 4.3.

As reconstruções, com o sensor acionado em 300 mA, em relação a medida V_{exp} dos cubos A1 ao E1, a qualidade das imagens foi classificada em muito alta e somente o cubo F1 foi classificado como alta conforme os critérios descritos na Tabela 3.4. que se refere a classificação das imagens em relação ao coeficiente de correlação. A medida virtual V_{sim} sem a adição de ruído, a qualidade da reconstrução é alta, valores do coeficiente chegam próximos de 1, o que já era esperado devido à ausência de ruídos e erros experimentais de posicionamento e movimentação da mesa CNC em sua construção. Porém, ao adicionar o ruído real (V_{sim} Ruído Real - V_{sim} RR), ruído correção de corrente (V_{sim} Ruído Cor. de Corrente - V_{sim} CCR) e ruído Correção de massa (V_{sim} Ruído Cor. de Massa – V_{sim} RCM) nas simulações, os cubos A1 e B1, os quais possuem massa inferiores a 100 mg, os valores de seus respectivos coeficientes não se aproximaram dos valores de coeficiente das medidas experimentais, apresentando um baixo impacto ocasionado pela presença do ruído. Em relação aos cubos C1, D1, F1 e E1 nas simulações os valores de coeficiente não apresentaram nenhuma diferença com a adição do ruído, mostrando que, para massa de TM acima de 400 mg, os modelos de ruído nesse estudo não obtiveram um forte impacto em relação a sensibilidade do sistema. É possível que a precisão das simulações para TM de maior massa ainda não seja suficientemente precisa para reproduzir as correlações de maneira satisfatória. Visto que simulações são limitadas pela precisão dos modelos matemáticos e algoritmos utilizados na simulação e a relação sinal ruído do sistema.

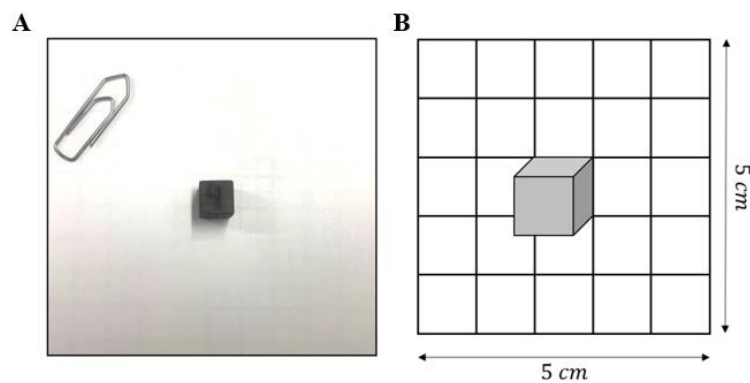


Figura 4.5 – Em (A) temos a representação da posição do fantoma utilizado para a medida experimental e em (B) o fantoma representado para as medidas simuladas.

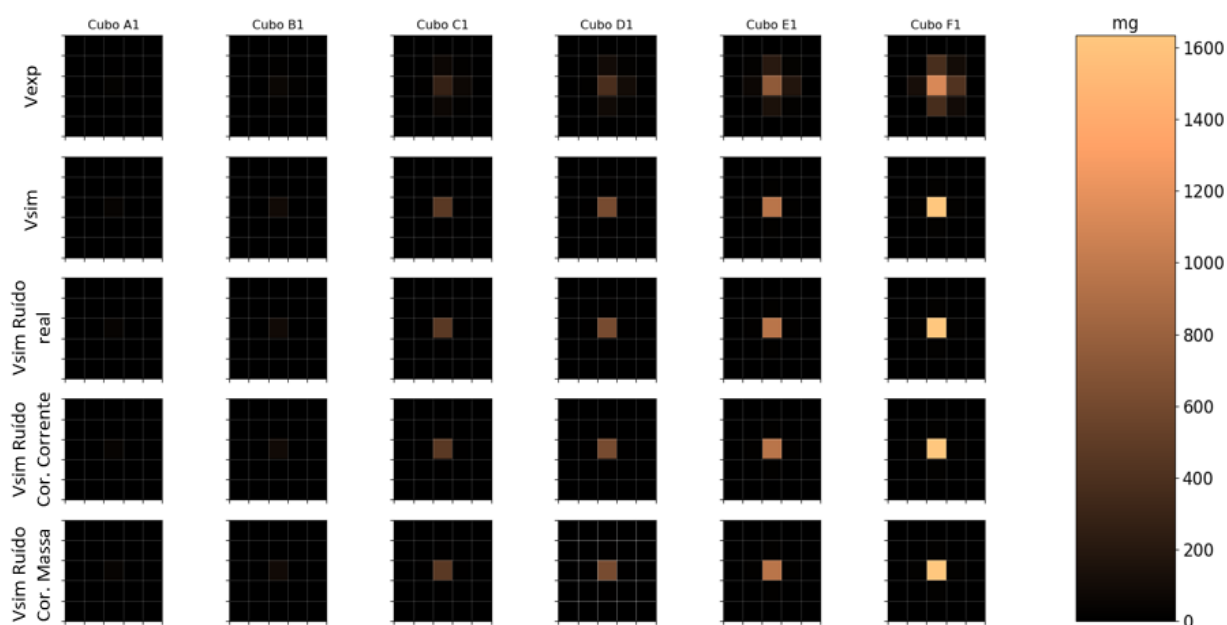


Figura 4.6 – Distribuições reconstruídas com sinais adquiridos com os cubos A1, B1, C1, D1, E1 e F1 centralizado no FOV para estimar a sensibilidade dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Sensor acionado a 300 mA .

Tabela 4.3 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R , com a L obtidos no teste de sensibilidade com o sistema acionado a 300 mA.

Cubos	$X_{nom,tot}$ (mg)	Vexp		Vsim		Vsim Ruído Cor. Massa		Vsim Ruído Cor. Corrente		Vsim Ruído Real	
		X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R
Cubo A1	34	20,7	0,90	0	0,99	2,81	0,99	2,86	0,99	3,00	0,99
Cubo B1	78	2,84	0,91	0	0,99	1,04	0,99	1,00	0,99	1,03	0,99
Cubo C1	405	16,2	0,92	0	0,99	0,16	0,99	0,17	0,99	0,16	0,99
Cubo D1	542	12,2	0,92	0	0,99	0,23	0,99	0,24	0,99	0,24	0,99
Cubo E1	832	8,6	0,92	0	0,99	0,29	0,99	0,31	0,99	0,29	0,99
Cubo F1	1417	17,3	0,85	0	0,99	0,31	0,99	0,31	0,99	0,32	0,99

A Figura 4.7 mostra as imagens reconstruídas a partir das aquisições dos sinais com o sensor acionado em 500 mA. A medida Vexp com os cubos A1 ao F1, a qualidade de todas as imagens foi classificada como muito alta, assim como mostrou Biasotti et. al 2021 (27). Em relação as simulações com a adição dos ruídos estudados, os valores dos respectivos coeficientes não se aproximaram dos valores de coeficiente das medidas experimentais, mostrando também um baixo impacto ocasionado pela presença do ruído Tabela 4.4. Seguindo o mesmo perfil de resultados encontrado nas medições com o sensor acionado em 300 mA.

A Vexp para ambas as medidas em 300 mA e 500 mA apresentaram uma boa precisão para quantificar os 5 cubos de maiores massa ($X_{diff} < 19\%$ para massas de até 78 mg de TM) e não apresentou uma boa precisão em relação ao cubo de menor massa ($X_{diff} > 19\%$ para massas de até 34 mg de TM). As medidas Vsim RR, Vsim RCC e Vsim RCM em ambas correntes, apresentaram uma ótima precisão na quantificação com ($X_{diff} < 3\%$ para massas de até 34 mg de TM). Essa diferença se dá pois, medidas experimentais podem ser afetadas por diversos fatores, como a precisão da medida, exatidão do sensor e a heterogeneidade dos fantasmas utilizados, os quais são refletidos nos altos valores de X_{diff} oriundos das diferenças entre o $X_{est,tot}$ e $X_{nom,tot}$. Ao adicionar o ruído na simulação pode-se observar um pequeno aumento no X_{diff} , o que é esperado devido a variações randômicas introduzidas pelo ruído na simulação, porém ao olhar para a os valores de coeficiente, nenhuma diferença foi encontrado pois, nessas simulações nenhum erro experimental foi introduzido.

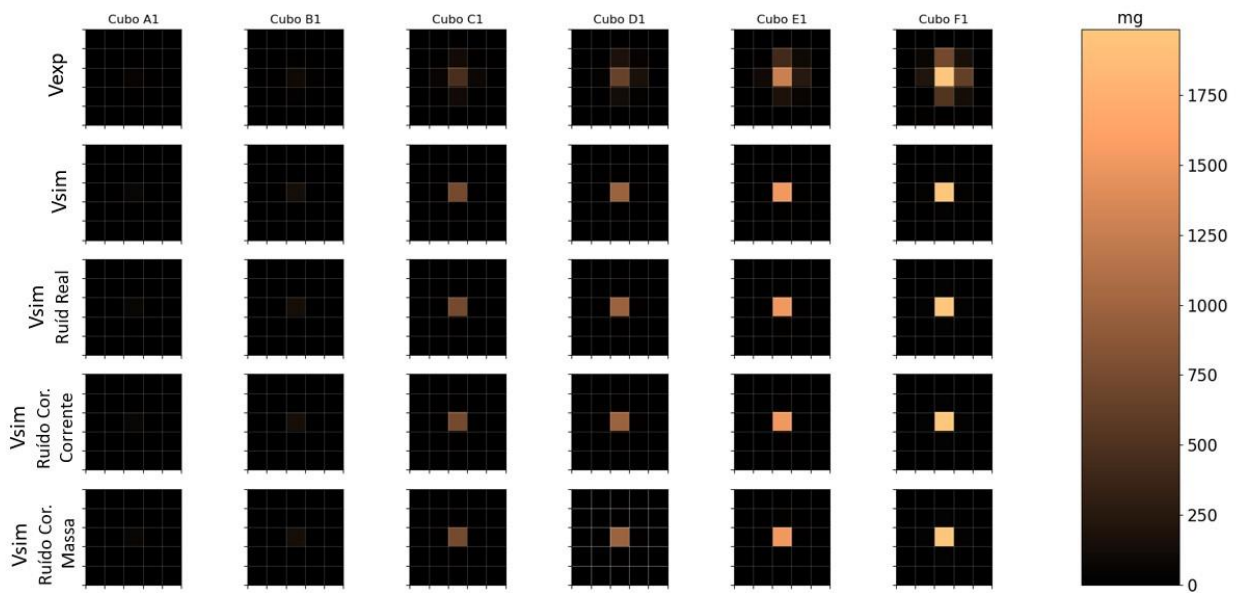


Figura 4.7 – Distribuições reconstruídas com sinais adquiridos com os cubos A1, B1, C1, D1, E1 e F1 centralizado no FOV para estimar a sensibilidade dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Sensor acionado a 500 mA

Tabela 4.4 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R , com a L obtidos no teste de sensibilidade com o sistema acionado a 500 mA.

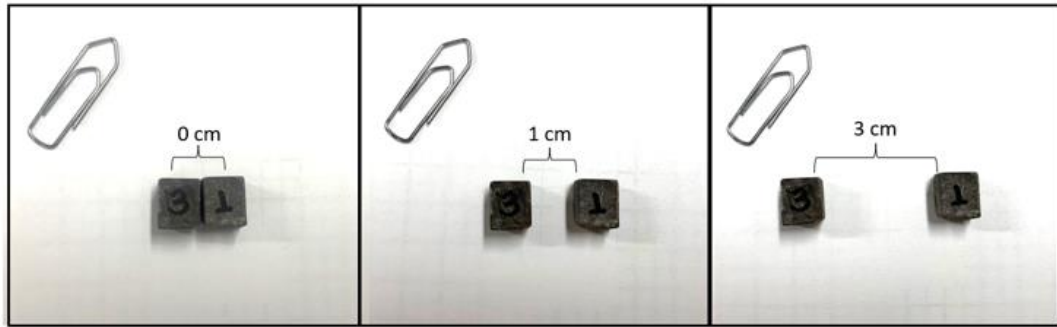
Cubos	$X_{nom,tot}$ (mg)	Vexp		Vsim		Vsim Ruído Cor. Massa		Vsim Ruído Cor. Corrente		Vsim Ruído Real	
		X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R
Cubo A1	34	28,4	0,91	0	0,99	2,45	0,99	2,25	0,99	2,8	0,99
Cubo B1	78	1,27	0,93	0	0,99	0,8	0,99	0,78	0,99	0,97	0,99
Cubo C1	405	15,2	0,93	0	0,98	0,12	0,99	0,13	0,99	0,16	0,99
Cubo D1	542	11,7	0,92	0	0,98	0,2	0,99	0,2	0,99	0,23	0,99
Cubo E1	832	10	0,92	0	0,98	0,23	0,99	0,22	0,99	0,27	0,99
Cubo F1	1417	18,2	0,87	0	0,98	0,25	0,99	0,23	0,99	0,3	0,99

4.4. Teste de Resolução Espacial

As Figuras 4.8A e 4.8B mostram as disposições dos fantoma no teste de resolução espacial do sistema *in vitro* e *in silico*, respectivamente e as Figura 4.9 e 4.10 mostram as distribuições de TM reconstruídas nos escaneamentos do teste de resolução espacial do sistema realizado com o distanciamento dos cubos K1 e K2 a partir das aquisições dos sinais a 300 mA e 500 mA, respectivamente. A matriz LV foi aplicada para reconstruir as distribuições de TM e os valores de X_{diff} e R foram calculados para cada distância entre os cubos, conforme Tabela 4.5 para 300 mA e Tabela 4.6, para 500 mA, respectivamente.

As reconstruções, com o sensor acionado a 300 mA e 500 mA, em relação a medida Vexp em 1 e 3 cm de distância, a qualidade das imagens e reconstruções foram classificadas como alta e em 0 cm muito alta. As quantificações para as 3 distâncias resultaram em valores dentro do esperado ($X_{diff} < 10$). As medidas Vsim Ruído Real, Vsim Ruído Cor. Corrente e Vsim Ruído Cor. De Massa, em 1 e 3 cm obtiveram similaridade de resultado em relação a medida Vexp ($X_{diff} < 10\%$). Porém para a distância de 1 cm, em todas a simulações tanto com o sensor acionado a 300 mA quanto a 500 mA, as reconstruções foram classificadas em moderada. Esse resultado demonstra que o nível de ruído adicionado e da sensibilidade foram realmente baixo provocando nenhum impacto sobre a reconstrução e geometria. Ao observar esse resultado, erros experimentais de posição também devem ser implementados nas simulações, para que tantos os valores de X_{diff} e R das simulações se aproxime ainda mais dos valores de X_{diff} e R experimentais.

A



B

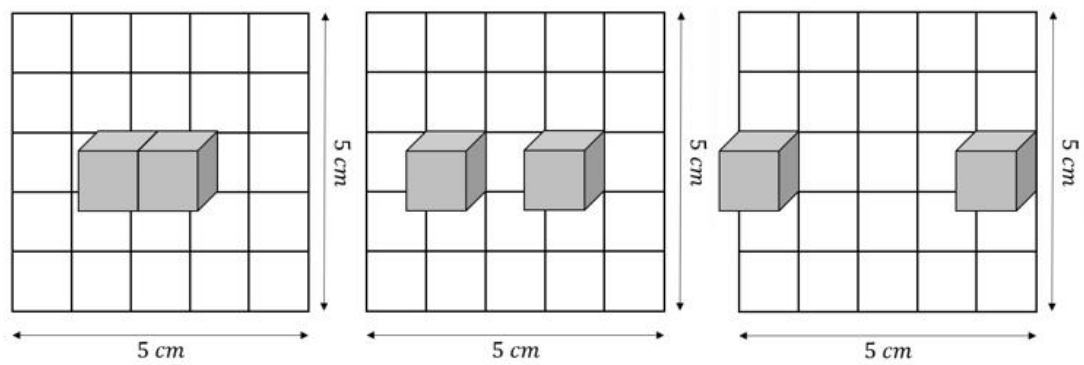


Figura 4.8 – Em (A) temos a representação dos fantasmas disposto para a medida experimental e em (B) o cubo no centro do FOV de 5 x 5 cm para as medidas simuladas.

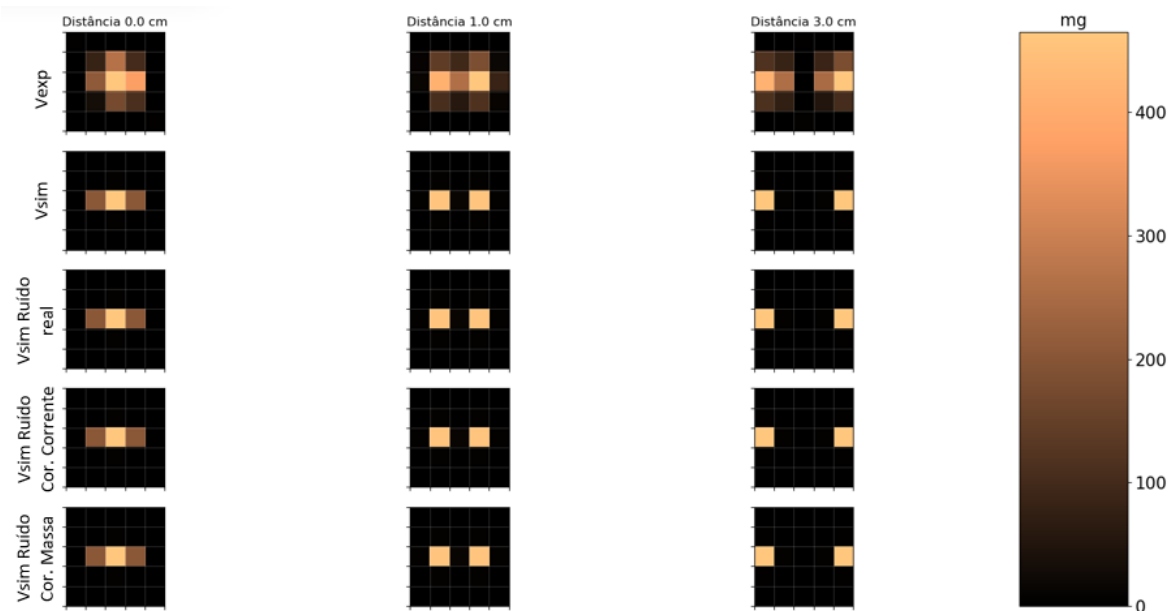


Figura 4.9 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos no distanciamento dos cubos K1 e K2 para estimar a resolução espacial dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Para cada coluna os cubos foram posicionados com diferentes distâncias entre si. Sensor acionado a 300 mA.

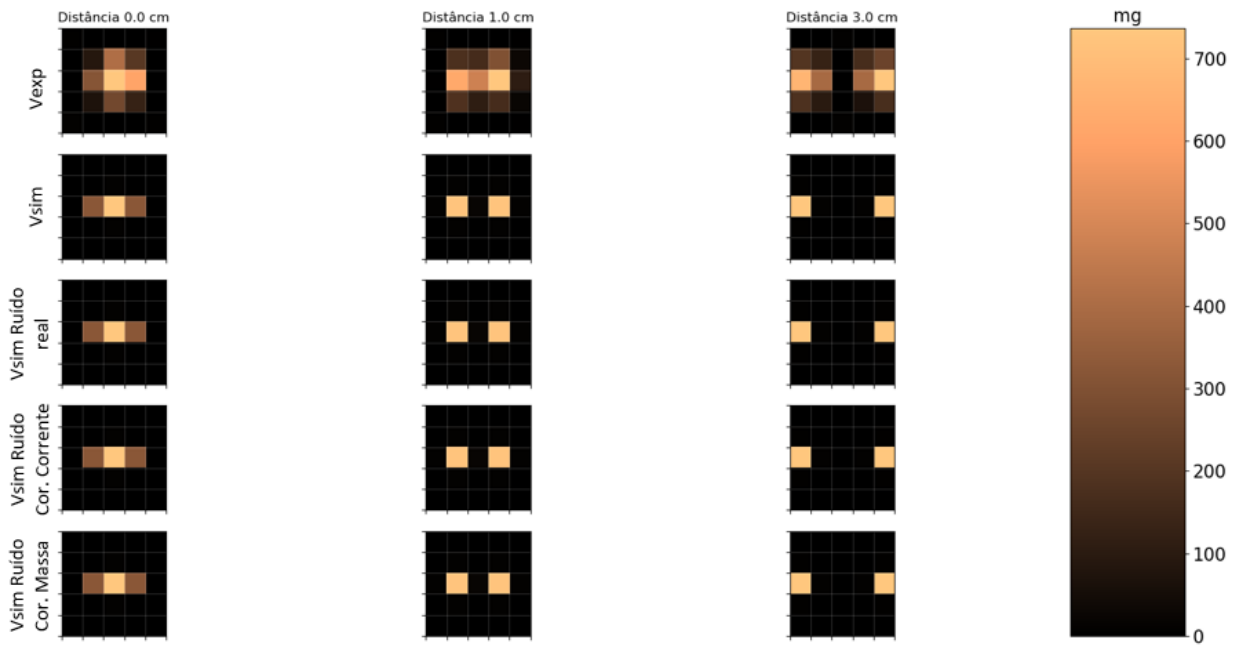


Figura 4.10 – Distribuições reconstruídas com os sinais adquiridos no distanciamento dos cubos K1 e K2 para estimar a resolução espacial dos sistemas B1C real, virtual sem ruído, virtual com a adição do ruído real, virtual com a adição do ruído correção de corrente e virtual com a adição do ruído correção de massa. Para cada coluna os cubos foram posicionados com diferentes distâncias entre si. Sensor acionado a 500 mA.

Tabela 4.5 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R , com a L obtidos no teste de sensibilidade com o sistema acionado a 300 mA.

Distância (cm)	$X_{nom,tot}$ (mg)	Vexp		Vsim		Vsim Ruído Cor. Massa		Vsim Ruído Cor. Corrente		Vsim Ruído Real	
		X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R
0,0	800	2,68	0,90	2,16	0,98	2,14	0,98	2,14	0,98	2,14	0,98
1,0	800	6,0	0,82	2,16	0,99	2,14	0,99	2,14	0,99	2,14	0,99
3,0	800	2,68	0,81	2,75	0,99	2,80	0,99	2,80	0,99	2,79	0,99

Tabela 4.6 – Parâmetros de reconstrução, diferença percentual relativa absoluta X_{diff} e coeficiente R , com a L obtidos no teste de sensibilidade com o sistema acionado a 500 mA.

Distância (cm)	$X_{nom,tot}$ (mg)	Vexp		Vsim		Vsim Ruído Cor. Massa		Vsim Ruído Cor. Corrente		Vsim Ruído Real	
		X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R	X_{diff} (%)	R
0.0	800	2,31	0,91	2,16	0,98	2,13	0,98	2,15	0,98	2,14	0,98
1.0	800	6,13	0,85	2,16	0,99	2,13	0,99	2,15	0,99	2,14	0,99
3.0	800	2,31	0,81	2,75	0,99	2,82	0,99	2,79	0,99	2,81	0,99

5. CONCLUSÃO

Através do presente trabalho realizamos experimentações para aquisição de sinais ruído do sistema e sua caracterização, visando o desenvolvimento de modelos matemáticos e computacionais que permitissem a simulação de ruídos realísticos. Com isso, foi possível construir um sistema virtual baseado nas características do sistema real, permitindo a aplicação do modelo direto de forma *in sílica* e a avaliação da performance do sistema em condições simuladas.

Além disso, foi possível construir a matriz sensibilidade do sistema B1C também de forma virtual, possibilitando a realização do problema inverso em ambos os sinais reais e simulados para a reconstrução de imagens quantitativas. A partir da avaliação da similaridade entre as reconstruções *in vitro* e *in sílico*, teste de sensibilidade e resolução espacial, foi possível determinar as performances dos modelos de ruídos.

Não menos importante, perspectivas futuras apontam para a implementação de ruído de homogeneidade e erros de experimentação nas simulações, o que pode aprimorar ainda mais a performance dos sistemas, aproximando ainda mais os resultados experimentais dos resultados simulados. Em virtude desses fatos, podemos concluir que a metodologia desenvolvida se torna uma ferramenta de suma importância e de destaque, haja vista sua fácil acessibilidade e economia como forma de desenvolvimento prévio e criação de novos protótipos de sensores, para aplicações na farmacotécnica, gastroenterologia e nanotecnologia do Laboratório de Biomagnetismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Corá LA, Américo MF, Romeiro FG, Oliveira RB, Miranda JRA. Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;74(1):67-77.
3. 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.
4. 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.
5. Andreis U, Americo MF, Cora LA, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Gastric motility evaluated by electrogastragraphy and alternating current biosusceptometry in dogs. *Physiological Measurement*. 2008;29(9):1023.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Quini C C, 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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 Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003;56(3):413-20.
23. Miranda JR, Baffa O, de Oliveira RB, Matsuda NM. An AC biosusceptometer to study gastric emptying. *Medical Physics*. 1992;19(2):445-8.
24. 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.
25. 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.
26. Moreira, M.; Murta, L., Jr.; Baffa, O. Imaging ferromagnetic tracers with an AC biosusceptometer. *Rev. Sci. Instrum.* 2000, 71, 2532–2538.
27. Biasotti, G.G.d.A.; Próspero, A.G.; Alvarez, M.D.T.; Liebl, M.; Pinto, L.A.; Soares, G.A.; Bakuzis, A.F.; Baffa, O.; Wiekhorst, F.; Miranda, J.R.d.A. 2D Quantitative Imaging of Magnetic Nanoparticles by an AC Biosusceptometry Based Scanning Approach and Inverse Problem. *Sensors* **2021**, 21, 7063.
28. AACHEM, et al. *Magnetic Resonance Imaging – Physical Principles and Sequence Design*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2014.
29. Raemer H R 1969 *Statistical Communication Theory and Applications* (Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall) ch 3.
30. R. W. M. Smith, I. L. Freeston, B. H. Brown, and A. M. Sinton, "Design of a phase-sensitive detector to maximize signal-to-noise ratio in the presence of Gaussian wideband noise," *Meas. Sci. Technol.*, vol. 3, pp. 1054–1062, 1992.
31. A. Coene *et al.* Uncertainty of reconstructions of spatially distributed magnetic nanoparticles under realistic noise conditions. *JOURNAL OF APPLIED PHYSICS* 115, 17B509 (2014).
32. 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.
33. Hanson, J.D. and S.P. Hirshman, Compact expressions for the Biot–Savart fields of a filamentary segment. *Physics of Plasmas*, 2002. 9(10): p. 4410-4412.
34. Liebl, M., et al., Quantitative reconstruction of a magnetic nanoparticle distribution using a nonnegativity constraint. *BIOMEDICAL ENGINEERING-BIOMEDIZINISCHE TECHNIK*, 2013. 58(suppl. 1).
35. Schier, P., et al., Optimizing excitation coil currents for advanced magnetorelaxometry imaging. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 2020. 62(2): p. 238-252.
36. Liebl, M., et al., Quantitative imaging of magnetic nanoparticles by magnetorelaxometry with multiple excitation coils. *Physics in Medicine & Biology*, 2014. 59(21): p. 6607.
37. Starovoytov, V., E. Eldarova, and K.T. Isakov, Comparative analysis of the SSIM index and the Pearson coefficient as a criterion for image similarity. *Eurasian Journal of Mathematical and Computer Applications*, 2020. 8(1): p. 76-90.

38. Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012;24(3):69-71.
39. J. B. Johnson, "Thermal agitation of electricity in conductors," *Phys. Rev.*, vol. 32, no. 1, pp. 97–109, Jul. 1928
40. K. Everaert, "Noise power properties of magnetic nanoparticles as measured in thermal noise magnetometry," *IEEE Access*, Aug. 2021.