

Técnicas Quantitativas de Imagens por Ressonância Magnética

Quantitative Magnetic Resonance Imaging Techniques

Gabriela Castellano¹ , Carlos E. G. Salmon² 

¹Grupo de Neurofísica, Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

²Laboratório InBrain, Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

Resumo

Técnicas quantitativas de imagem são aquelas que permitem a mensuração de variáveis físicas ou químicas, passíveis de serem comparadas entre diferentes regiões anatômicas e indivíduos. Embora a maioria das técnicas baseadas em ressonância magnética mais utilizadas na clínica não sejam quantitativas, existem várias técnicas baseadas nesse fenômeno que o são. O objetivo desta revisão é fornecer uma breve descrição de algumas das principais técnicas quantitativas de imagens baseadas em ressonância magnética, assim como de suas aplicações. As técnicas descritas são: relaxometria, imagens ponderadas por difusão, imagens do tensor de difusão, imagens de susceptibilidade magnética, espectroscopia e imagens espectroscópicas.

Palavras-chave: relaxometria; ponderação em difusão; tensor de difusão; susceptibilidade magnética; espectroscopia; imagens espectroscópicas.

Abstract

Quantitative imaging techniques are those that allow measurement of physical or chemical variables, which can be compared between different anatomical regions or subjects. Although the majority of the MRI techniques most commonly used in the clinic are not quantitative, many techniques based on this phenomenon are. The aim of this review is to provide a brief description of some of the main quantitative imaging techniques based on magnetic resonance, as well as of their applications. The techniques described are: relaxometry, diffusion-weighted imaging and diffusion-tensor imaging, magnetic susceptibility imaging, spectroscopy and spectroscopic imaging.

Keywords: relaxometry; diffusion weighting; diffusion tensor; magnetic susceptibility; spectroscopy; spectroscopic images.

1. Introdução

Quando se pensa em imagens digitais, nas quais cada *pixel* ou *voxel* visualizado na tela do computador corresponde a um número numa matriz, imediatamente se associa a ideia de que seriam inerentemente quantitativas. Atualmente, a maioria das técnicas de imagens médicas é digital. No entanto, o termo *quantitativa*, quando aplicado a uma técnica de imagens médicas, geralmente está associado à mensuração de variáveis físicas ou químicas, medidas em unidades físicas e passíveis de serem comparadas entre diferentes regiões anatômicas e tecidos, em diferentes instantes de tempo, diferentes equipamentos e também entre diferentes indivíduos¹.

As técnicas de imagens por ressonância magnética (*magnetic resonance imaging* — MRI) amplamente utilizadas na clínica são, em sua maioria, não quantitativas, pois os níveis de cinza das imagens geradas não são valores absolutos para um dado tecido ou região anatômica, e

sim dependem de vários fatores, geralmente não controlados, associados às condições de aquisição, que envolvem desde o *scanner* utilizado até o próprio indivíduo do qual foi feita a imagem.

No entanto, algumas técnicas de MRI podem ser consideradas quantitativas. Entre estas, temos a relaxometria, que mede os tempos de relaxação T1 e T2 de diferentes tecidos²; as imagens ponderadas por difusão e do tensor de difusão (*diffusion-weighted imaging* e *diffusion tensor imaging* — DWI e DTI, respectivamente), que permitem avaliar a difusão das moléculas de água nos tecidos³; as imagens de susceptibilidade magnética, usadas para medir o conteúdo de ferro nos tecidos⁴; os sinais e imagens de espectroscopia por ressonância magnética, que fornecem informação sobre as concentrações de metabólitos específicos nos tecidos⁵; a transferência de magnetização, que permite obter valores da razão de transferência de magnetização (*magnetization transfer ratio* — MTR), que variam para alguns tipos de lesões⁶; e as imagens de perfusão, que

Autor correspondente: Gabriela Castellano – Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia, Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas – Rua Doutor Sergio de Holanda, 777 – Cidade Universitária – CEP: 13083-859 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: gabriela@ifi.unicamp.br

medem a perfusão do sangue nos capilares⁷. Nas seções a seguir, damos uma breve descrição das primeiras quatro técnicas citadas, mencionando as principais seqüências de pulsos utilizadas e as principais aplicações clínicas.

2. Relaxometria

O sistema de *spins*, isto é, nosso corpo nas aplicações médicas da MRI, após ser retirado da condição de equilíbrio e ainda no campo magnético estático gerado pela máquina, experimenta o processo de relaxação. A relaxação representa uma troca de energia e é empiricamente caracterizada por constantes de tempo ou tempos de relaxação diferentes para as diferentes componentes da magnetização nuclear. A constante longitudinal caracteriza a relaxação *spin*-rede e é conhecida como T1. A constante transversal caracteriza a relaxação *spin-spin* e é conhecida como T2.

De um ponto de vista físico, essas constantes dependem essencialmente da mobilidade dos *spins* nucleares e dos diferentes mecanismos de interação magnética entre os *spins*⁸. A mobilidade dos *spins* depende, por sua vez, essencialmente da temperatura, da viscosidade e da presença de grandes moléculas. Dessa forma, o estado de agregação da matéria influencia significativamente os valores dos tempos de relaxação. Já os mecanismos de interação são influenciados pelo próprio *spin* nuclear da espécie avaliada, pela intensidade do campo magnético externo e pelo ambiente eletrônico e nuclear em que essa espécie se encontra; assim, a existência de espécies paramagnéticas afeta significativamente os tempos de relaxação. Por todos esses motivos, não existe uma tabela única de tempos de relaxação para os diferentes tecidos humanos de composição complexa, pois esses tempos característicos dependem das condições experimentais. Devemos adicionar que os mecanismos de relaxação longitudinal e transversal são diferentes, assim, os valores de T1 e T2 são diferentes; sendo T1 > T2 nos tecidos biológicos.

Do ponto de vista biológico, diversos fatores podem modificar localmente os tempos de relaxação, daí sua relevância clínica. Entre os fatores ou processos fisiológicos mais relevantes podemos apontar: edema, inflamação, gliose, redução da densidade celular, perda axonal, desmielinização, necrose, processos hemorrágicos, hipóxia, deposição de metais, entre outros^{2,9}. Essa diversidade de fatores leva a uma alta sensibilidade, porém baixa especificidade das técnicas de relaxometria, sugerindo seu uso em conjunto com outras técnicas quantitativas¹⁰.

Diferentemente das imagens ponderadas em um tempo de relaxação ou outro, isto é, o sinal adquirido mais dependente de uma constante de relaxação ou outra, as técnicas de relaxometria procuram estimar quantitativamente os tempos de relaxação. Para esse fim, várias imagens são adquiridas mudando um ou mais parâmetros na aquisição e, após um processamento computacional *pixel a pixel*, são obtidos os mapas de relaxação.

A técnica mais comum para a obtenção de um mapa T2 é a seqüência multieco de *spin*¹¹. Nessa seqüência,

após um pulso de radiofrequência (RF) de saturação ou 90°, são aplicados sucessivos pulsos de inversão ou 180°, equidistantes temporalmente e com fases alternadas, para conseguir uma condição de máxima coerência ou eco com pouca influência da uniformidade do campo de RF e atenuar o efeito da autodifusão¹². O primeiro eco aparece após o primeiro pulso de inversão em um intervalo de tempo igual ao intervalo entre o pulso de 90° e o primeiro pulso de 180°; já os ecos subsequentes aparecem no meio dos intervalos entre dois pulsos sucessivos de 180°.

O intervalo de tempo entre o pulso de 90° e cada eco é conhecido como tempo ao eco (TE) daquele eco particularmente. Nessa seqüência, a expressão da amplitude de um eco em função do TE é dada pela Equação 1:

$$A(TE) = A_0 \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (1)$$

Em que:

A0 = uma constante que depende da densidade de spins e outros fatores experimentais.

Da Equação 1 pode ser notado que, conhecendo a amplitude dos ecos e usando um ajuste exponencial, o valor de T2 pode ser estimado. Na seqüência multieco, é de extrema importância a escolha correta do intervalo entre os ecos e o número total de ecos para garantir uma boa acurácia na medida; essa escolha depende da faixa dos valores de T2 esperados na amostra. Outra forma mais demorada, porém robusta, de obter os mapas é repetindo a aquisição com uma seqüência eco de *spin* com eco único, mas mudando o TE.

Entre as técnicas mais comuns para medidas de T1 encontramos as seqüências do tipo inversão-recuperação, saturação-recuperação, seqüência com ecos estimulados e seqüência Look Locker. As seqüências de inversão-recuperação iniciam-se com um pulso de inversão separado do resto da seqüência por um intervalo de tempo chamado de tempo de inversão (TI). Nessa abordagem, o mapa de relaxação é obtido fazendo várias aquisições com diferentes TI. Embora esse processo possa ser demorado, é tido até hoje como o padrão-ouro de quantificação de T1. Nas seqüências com saturação, diferentes imagens são adquiridas mudando o intervalo de tempo de repetição entre os pulsos de excitação ou o ângulo de excitação. Nas seqüências com ecos estimulados são usados ao menos três pulsos de RF para obter um eco estimulado que seja ponderado em T1; os mapas são obtidos mudando o intervalo entre os pulsos. Pela sua velocidade, o método mais usado atualmente é a seqüência Look Locker, em que, após um pulso de inversão, o retorno da magnetização longitudinal ao equilíbrio é mapeado com sucessivos pequenos pulsos de excitação, usados para captar sucessivas imagens. Após essas imagens, um ajuste não linear reconstrói o processo de retorno ao equilíbrio e permite a estimativa de T1.

Em geral, os mapas T2 são mais usados nas pesquisas clínicas por sua velocidade de aquisição e sensibilidade,

quando comparados aos mapas T1. Porém, ambas as modalidades de relaxometria vêm sendo usadas com êxito no estudo de lesões cerebrais decorrentes de esclerose múltipla, epilepsia, Alzheimer, Parkinson, neoplasias, acidentes vasculares e envelhecimento^{9,13}. A técnica de relaxometria T2 ganha destaque no campo da física médica pelo seu uso na dosimetria gel, onde é possível obter distribuições de doses 3D para feixes clínicos de radioterapia¹⁴ e em caracterizações de fontes de medicina nuclear¹⁵.

Além dos tempos de relaxação T1 e T2, outras duas constantes de relaxação podem ser estimadas. Uma é a constante associada à relaxação transversal que leva adicionalmente em conta a homogeneidade estática local, conhecida como T2*. A outra é a constante associada à relaxação longitudinal no referencial girante de coordenadas, conhecida como T1ρ.

Os mapas de T2* são obtidos usando sequências do tipo multieco de gradiente, onde existe uma perda de coerência de fase adicional devido às heterogeneidades locais, e, assim, uma atenuação adicional do sinal medido. Nessas sequências, os sucessivos ecos são obtidos com pulsos de refocalização de gradiente e não de RF. As amplitudes desses ecos seguem a mesma expressão da Equação 1, porém substituindo a constante T2 por T2*. O valor de T2* é sempre menor do que o valor de T2 e ambas as constantes estão relacionadas pela Equação 2:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \gamma \cdot \Delta B \quad (2)$$

Em que:

γ = a razão giromagnética da água;

ΔB = a heterogeneidade do campo magnético estático presente no voxel em questão.

Os mapas T2* são altamente sensíveis a mudanças na susceptibilidade magnética local, como acontece em situações de variações de oxigenação, acúmulo de ferro e hemorragias. A Figura 1 mostra um exemplo de mapas de

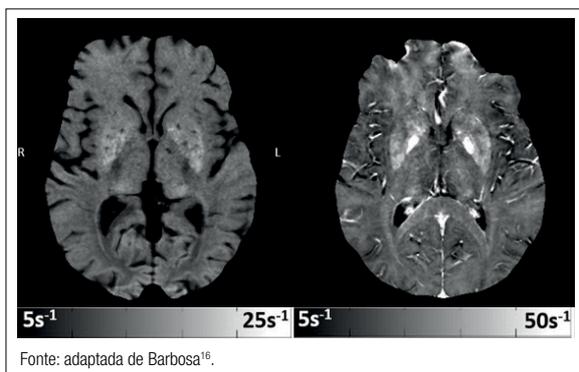


Figura 1. Exemplo de mapas de relaxometria T2 (esquerda) e T2* (direita) do cérebro de um voluntário saudável, masculino, de 55 anos. Os tempos de relaxação estão expressos nas formas de taxas de relaxação ($R2 = 1/T2$ e $R2^* = 1/T2^*$, respectivamente), seguindo as escalas indicadas na parte inferior da figura.

T2 e T2*; nela pode ser notado o encurtamento de T2 e T2* nos núcleos da base pela presença de ferro.

Os mapas de relaxometria T1ρ são obtidos usando sequências do tipo *spin lock* ou travamento de *spin*. Nessas sequências, após um pulso de saturação, a magnetização é mantida no plano transversal com um pulso de RF de longa duração, que obriga a magnetização a chegar a um estado de equilíbrio no referencial girante. A amplitude do sinal em função do tempo de travamento (TL) será (Equação 3):

$$S(TL) = S0 \cdot \exp\left(-\frac{TL}{T1\rho}\right) \quad (3)$$

Em que:

S0 = uma constante que depende da densidade de spins e outros fatores experimentais.

Aqui os mapas são obtidos repetindo o experimento com diferentes valores de TL. Essa relaxometria tem sido aplicada em estudos do músculo esquelético, em especial em cartilagens, por ser sensível ao conteúdo de proteoglicanos¹⁷.

Em geral, as principais fontes de erro nos mapas de relaxação são: calibração errada dos pulsos de RF, não uniformidade do campo de RF, uso de sequência ou parâmetros inadequados, existência de magnetização transversal residual não coerente, variações sistemáticas de temperatura e efeitos de volume parcial e fluxo^{9,13}. Já que as técnicas de relaxometria possuem um processamento relativamente simples, algumas empresas oferecem pacotes comerciais para rodar nos respectivos *scanners*. Nesse caso, o maior cuidado é na forma de aquisição do dado.

3. Imagens de Ressonância Ponderadas em Difusão e Imagens do Tensor de Difusão

As imagens de ressonância ponderadas em difusão (DWI) incluem, além da informação anatômica usual correspondente ao tipo de contraste utilizado (geralmente T2), informação adicional relacionada à difusão das moléculas de água nos tecidos. O contraste das imagens assim obtidas permite distinguir tipos de tecidos que não seriam distinguíveis com outros tipos de imagem. Por exemplo, as imagens DWI são utilizadas quando há dúvidas sobre o diagnóstico de um acidente vascular cerebral (AVC), informação crucial para decidir o tratamento a ser realizado no paciente¹⁸. As DWI também permitem distinguir diferentes partes de tumores (núcleo e periferia)^{19,20}, o que nem sempre é possível em imagens T1 ou T2.

A difusão da água nos tecidos é um processo tridimensional e, dependendo da estrutura do tecido, anisotrópico (ou seja, é diferente dependendo da direção considerada). Adquirir informação sobre a difusão em MRI é possível utilizando uma sequência de pulsos com dois lobos de gradiente (Gd na Figura 2) aplicados numa dada direção, separados por um determinado intervalo de tempo (Δ na Figura 2).

O primeiro gradiente tem a função de defasar os spins numa dada região, e o segundo gradiente, a função de refasear esses spins. Se os spins se moveram devido à difusão durante o intervalo entre a aplicação dos dois gradientes, menos spins serão refaseados pelo segundo gradiente e o sinal adquirido diminui. Ou seja, o sinal será menos intenso quanto maior for a difusão dos spins na região. O “peso” da difusão na imagem adquirida, conhecido como o parâmetro b (medido geralmente em s/mm^2), depende da sequência de pulsos utilizada (por exemplo, gradiente-eco ou spin-eco), da amplitude e duração dos lobos de gradiente aplicados e do intervalo de tempo entre eles. A Figura 3A mostra um exemplo de DWI.

A partir de duas imagens DWI adquiridas na mesma direção e com diferentes valores de b , é possível calcular um mapa do coeficiente aparente de difusão (ADC). No caso em que $b=0$ para uma delas, o ADC é dado pela Equação 4:

$$D = -\frac{1}{b} \ln \frac{I_b}{I_0} \tag{4}$$

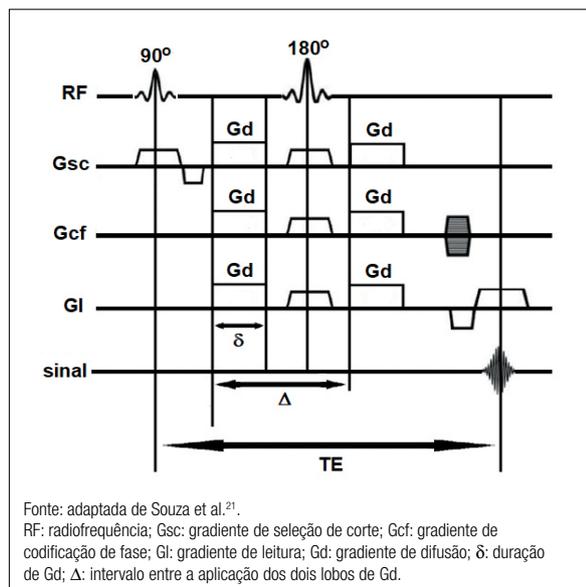


Figura 2. Sequência spin-eco com ponderação de difusão.

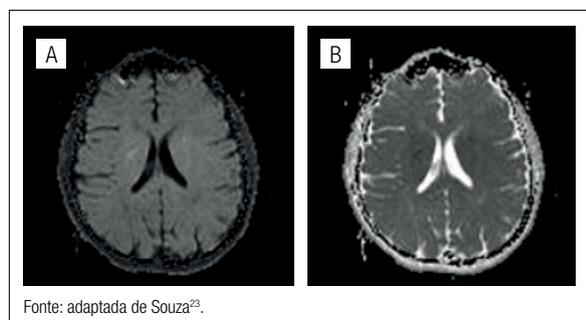


Figura 3. Exemplos de imagem ponderada por difusão (A) e mapa do coeficiente aparente de difusão (B), do cérebro de um adulto sadio.

Em que:

I_0 = o valor do nível de cinza da imagem sem ponderação por difusão (i.e., com $b=0$);

I_b = o valor de cinza para a imagem com peso de difusão b .

O ADC é uma medida quantitativa extraída das imagens DWI, geralmente medido em mm^2/s e possui valores que variam dentro de intervalos relativamente bem definidos para diferentes tecidos²². A Figura 3B mostra um exemplo de mapa de ADC.

De outro lado, uma representação mais completa do processo de difusão pode ser obtida por meio de um tensor D , dado pela Equação 5²⁴:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \tag{5}$$

O tensor é simétrico, portanto, basta determinar seis coeficientes da matriz da Equação 5, para os quais são necessárias no mínimo seis imagens ponderadas em difusão, adquiridas com gradientes aplicados em direções diferentes. O tensor pode ser diagonalizado, e seus autovalores são utilizados para a extração de várias medidas escalares. A mais utilizada é a anisotropia fracionária (FA), dada pela Equação 6²⁵:

$$FA = \sqrt{\frac{3(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \tag{6}$$

Em que:

λ_1, λ_2 e λ_3 = os autovalores do tensor;

λ = a média aritmética dos autovalores, também conhecida como difusividade média (MD) (Equação 7):

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \tag{7}$$

A FA varia entre 0 e 1 e indica quão anisotrópica é a difusão num dado voxel: 1 indica difusão numa única direção preferencial e 0 indica difusão isotrópica (ou seja, igual em todas as direções). A Figura 4A mostra um mapa de

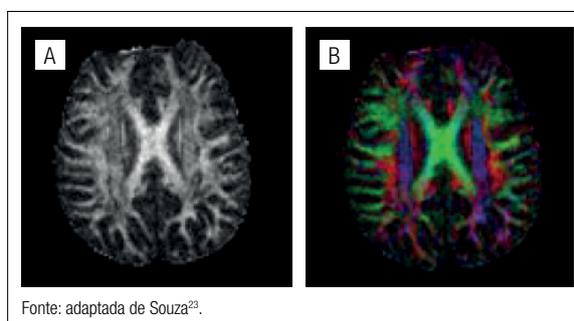


Figura 4. Exemplos de mapa de anisotropia fracionária (A) e mapa de anisotropia fracionária colorido (B), indicando as direções principais do tensor (vermelho: esquerda-direita; verde: posterior-anterior; azul: superior-inferior) do cérebro de um adulto sadio.

FA do cérebro de um adulto sadio e a Figura 4B mostra o mesmo mapa de FA, porém colorido, para ilustrar as direções principais do tensor (que, supõe-se, coincidem com as dos tratos axonais).

Outras medidas derivadas do tensor são a difusividade média, já mencionada; a difusividade radial (RD), a difusividade axial (AD) e os índices linear (LI), planar (PI) e esférico (SI)²⁶. As expressões para essas medidas estão dadas a seguir (Equações 8, 9, 10, 11 e 12):

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (8)$$

$$AD = \lambda_1 \quad (9)$$

$$LI = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1} \quad (10)$$

$$PI = \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\lambda_1} \quad (11)$$

$$SI = \frac{\lambda_3}{\lambda_1} \quad (12)$$

Todas essas medidas vêm sendo amplamente usadas como auxiliares para diagnóstico e avaliação da evolução de diversas doenças, como esclerose múltipla²⁷, Alzheimer²⁸, paralisia cerebral²⁹, AVC³⁰, tumores^{19,31}, entre outras.

4. Susceptibilidade Magnética

A susceptibilidade magnética é uma propriedade física que descreve a resposta dos materiais a um campo magnético aplicado externamente. Para um material linear, a relação entre a magnetização induzida e o campo magnético é linear, sendo a susceptibilidade a constante de proporcionalidade. Os valores de susceptibilidade são negativos em materiais diamagnéticos e positivos em materiais paramagnéticos e ferromagnéticos. Em geral, os tecidos humanos não possuem magnetização remanescente, os valores de susceptibilidade estão próximos de zero e passam a ser expressos em partes por milhão (ppm). Portanto, os tecidos podem ser considerados materiais diamagnéticos ou paramagnéticos moles. Por exemplo, a água tem susceptibilidade de -9,05 ppm, já um fígado com sobrecarga de ferro tem uma susceptibilidade próxima a zero.

Os efeitos de susceptibilidade estão presentes em várias técnicas de MRI. Provavelmente, a mais famosa é a ressonância funcional, baseada nas diferenças de susceptibilidade entre a desoxi e a oxi-hemoglobina, um componente-chave no efeito *blood oxygenation level dependent* (BOLD). Outra técnica muito útil envolvendo susceptibilidade é o uso de agentes de contraste exógenos. Há mais de uma década, um trabalho pioneiro propôs o uso da susceptibilidade como contraste direto, mas de forma qualitativa, para estudar o sistema vascular e a deposição de ferro, originando a técnica SWI (do inglês, *susceptibility weighted imaging*)³².

Logo depois, essa forma de ponderação evoluiu para um mapa quantitativo conhecido como QSM (do inglês, *quantitative susceptibility mapping*)^{33,34}, que resulta até hoje no único método de medição da susceptibilidade magnética *in vivo*.

Embora na rotina clínica a imagem mais explorada provenha da magnitude do sinal de ressonância, esse sinal com representação numérica complexa possui uma fase. Essa informação é usada em algumas aplicações, tais como: monitoramento de temperatura e pH, mapeamento de campo magnético e de distribuição de gordura. Em sequências do tipo eco de gradiente, a fase reflete diretamente o valor do campo magnético local médio em cada *voxel*. A técnica de QSM é baseada na imagem de fase, mas não para mapear o campo magnético gerado pelo equipamento, e sim a interação magnética entre esse campo forte e o tecido biológico, o que representa a susceptibilidade.

Qual é a física básica por trás da QSM? Em uma aproximação dipolar, a perturbação do campo magnético (ΔB_z), criada pelas variações de susceptibilidade na amostra, pode ser expressa em cada ponto do espaço (\vec{r}) como um produto de convolução entre a magnetização e uma resposta dipolar pontual (Equação 13):

$$\Delta B_z(\vec{r}) = \mu_0 M_z(\vec{r}) * G(\vec{r}) \quad (13)$$

Em que:

μ_0 = a permeabilidade magnética do vácuo.

Se considerarmos nossa amostra linear, o campo externo uniforme e intenso, B_0 , na direção z vai induzir uma magnetização proporcional à propriedade de susceptibilidade (χ) (Equação 14):

$$M_z(\vec{r}) = X(\vec{r}) \frac{B_0}{\mu_0} \quad (14)$$

Já a resposta dipolar é expressa como (Equação 15):

$$G(\vec{r}) = \frac{3(\hat{r} \cdot \hat{z})^2 - 1}{4\pi r^3} \quad (15)$$

Combinando essas expressões obtemos a distribuição de susceptibilidade em um espaço inverso (\vec{k}) relacionado à perturbação do campo magnético no espaço direto pela expressão (Equação 16):

$$\Delta B_z(\vec{r}) = B_0 \cdot TF \left[\chi(\vec{k}) \cdot G(\vec{k}) \right] \quad (16)$$

TF significa transformada de Fourier. Como mencionado, em uma sequência de eco de gradiente, a fase (ϕ) em cada ponto é proporcional ao produto dessa perturbação e o TE dessa aquisição (Equação 17):

$$\Delta B_z(\vec{r}) = \frac{\phi(\vec{r})}{\gamma TE} \quad (17)$$

Em que:

γ = a constante giromagnética do próton.

Após igualar as Equações 16 e 17 e com alguma manipulação algébrica podemos isolar a distribuição de susceptibilidade com base na imagem de fase obtida em uma aquisição de eco gradiente (Equação 18):

$$\chi(\vec{r}) = B_0 \cdot TF^{-1} \left\{ \frac{TF \left[\frac{\phi(\vec{r})}{\gamma TE} \right]}{TF \left[\frac{\vec{r}}{r} \right]} \right\} \quad (18)$$

No entanto, o processo todo é mais complicado; na prática vários passos devem ser realizados para obter mapas de boa qualidade. O processamento começa com a aquisição eco de gradiente; depois, na imagem de fase, aplicamos um filtro com ajuste linear, um desenrolamento e um filtro de supressão do campo magnético de fundo. Finalmente, aplicamos a inversão dipolar relacionada à Equação 18. A imagem de magnitude também é usada, normalmente como uma máscara. A Figura 5 resume as etapas de processamento.

A mielina é um material diamagnético muito anisotrópico devido à bicamada lipídica. Por esse motivo, QSM tem sido aplicada com sucesso na avaliação da integridade da substância branca, em especial em pacientes com esclerose múltipla para detectar lesões, mesmo não detectadas em uma imagem *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)³⁵. A estrutura detalhada das lesões e sua relação anatômica com veias penetrantes também pode ser avaliada³⁶.

A imagem SWI tem demonstrado suas vantagens em retratar a arquitetura intratumoral abrangendo vasculatura venosa, hemoderivados, calcificação e edema³⁷. Com a QSM, no entanto, tornou-se possível inequivocamente diferenciar depósitos de sangue paramagnéticos de calcificações diamagnéticas. A QSM tem grande sensibilidade para descrever micro-hemorragias que resultam de alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica e lesões de pequenos vasos, particularmente em situações de lesão axonal difusa. As diferenças de susceptibilidade entre os

estados dos glóbulos vermelhos são pequenas, mas suficientes para detectar alterações entre desoxihemoglobina, meta-hemoglobina e hemossiderina. Com o desenvolvimento da QSM, tornou-se possível até estimar a saturação de oxigênio diretamente nos vasos sanguíneos venosos³⁶.

A QSM tem sido considerada uma técnica indireta para a quantificação de ferro^{16,37}. O acúmulo de ferro cerebral detectado pela QSM tem sido associado à neurodegeneração em diversas doenças, não apenas na substância branca, mas também nos gânglios da base^{10,38}. A QSM tem mostrado ser mais sensível a alterações teciduais induzidas por doença do que outros métodos quantitativos de MRI¹⁰. Na Figura 6 pode ser notada uma melhor visualização de estruturas dos gânglios da base ao usar a técnica QSM quando comparada a uma relaxometria T2*.

Embora a aquisição de dados para QSM seja relativamente simples, o processamento não é até agora uma tarefa simples nem padronizada. As imagens de fase são imagens com baixa razão sinal-ruído e muitos artefatos. Atualmente não existem pacotes comerciais para rodar QSM nos respectivos *scanners*, e sim pacotes livres de grupos de pesquisa ou comerciais de terceiros.

5. Espectroscopia por Ressonância Magnética e Imagens Espectroscópicas

A espectroscopia por ressonância magnética (MRS, do inglês *magnetic resonance spectroscopy*) permite estimar a concentração de alguns metabólitos específicos numa região de interesse. *In vivo*, o núcleo mais utilizado em MRS é o do hidrogênio (¹H), que permite avaliar metabólitos como o N-acetil-aspartato, creatina, fosfocreatina, colina, glutamato, glutamina, aspartato, glicose, lactato, mio-inositol, ácido gama-aminobutírico (GABA) e lipídeos⁵.

A MRS baseia-se no fenômeno do deslocamento químico, que consiste no fato de que núcleos de átomos que fazem parte de uma molécula possuem frequências de ressonância

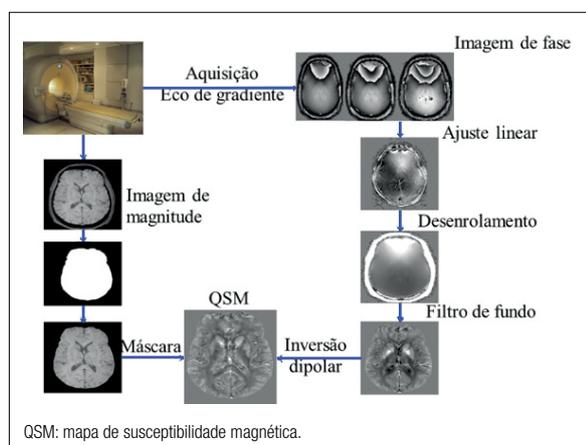


Figura 5. Principais etapas para a obtenção de um mapa de susceptibilidade magnética quantitativa usando *imagens por ressonância magnética*.

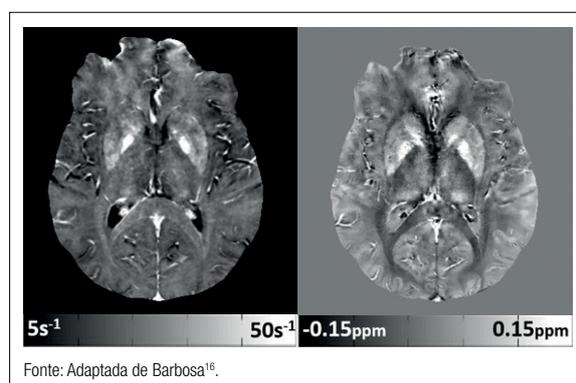


Figura 6. Comparação de mapas de relaxometria T2* (esquerda) e susceptibilidade (direita) do cérebro de um voluntário saudável, masculino, de 55 anos. O tempo de relaxação está expresso como taxa de relaxação ($R2^* = 1/T2^*$) e a susceptibilidade em partes por milhão, seguindo as escalas indicadas na parte inferior da figura.

levemente deslocadas do valor que teria o núcleo de um átomo livre. Isso ocorre porque a nuvem eletrônica da molécula blinda parcialmente o campo magnético externo, e o núcleo “enxerga” um valor de campo alterado. Como, pela equação de Larmor, a frequência de ressonância é diretamente proporcional ao campo, se o campo se altera, a frequência também. Dessa forma, ao irradiar uma amostra (por exemplo, uma determinada região anatômica) com um pulso de radiofrequência centrado na ressonância do próton da água, é possível medir sinais de ressonância com diferentes frequências, provindos dos metabólitos já citados, e obter um espectro, em que, grosso modo, cada pico está associado a um hidrogênio numa dada posição do metabólito (Figura 7).

Modificando um pouco a sequência de pulsos utilizada, é possível também obter uma imagem espectroscópica (técnica conhecida como MRSI, de *magnetic resonance spectroscopic imaging*), que consiste de uma grade de espectros (Figura 8).

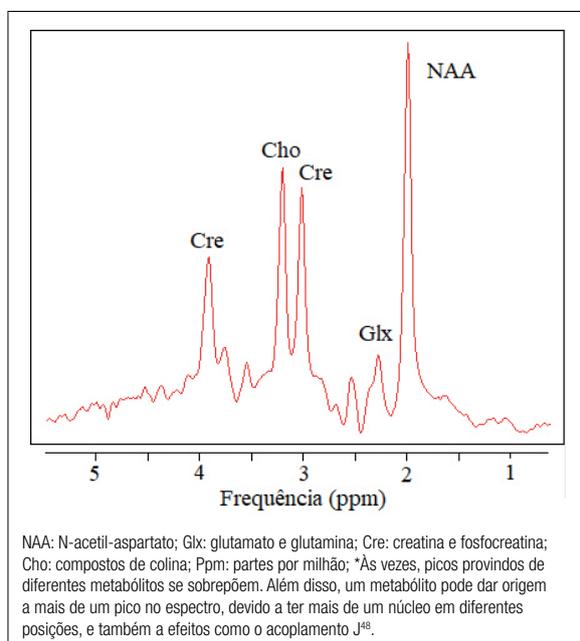


Figura 7. Espectro de ressonância magnética de ¹H do cérebro. Os principais picos estão associados aos metabólitos correspondentes.

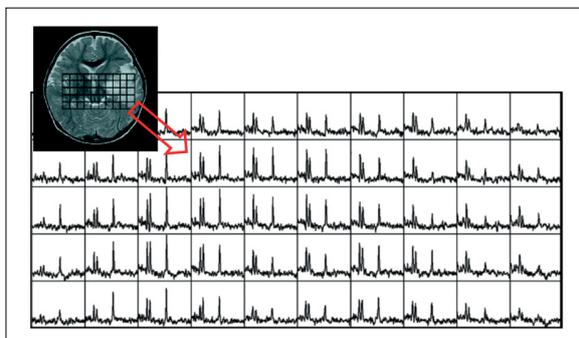


Figura 8. Grade de espectros obtida com a técnica *magnetic resonance spectroscopic imaging*.

As concentrações dos metabólitos de interesse são obtidas por meio da quantificação dos espectros. Para isso existem vários métodos, que ajustam modelos aos dados de MRS no domínio do tempo ou da frequência³⁹. Os métodos mais simples ajustam modelos diretamente a cada pico do espectro, como o AMARES⁴⁰, implementado no *software* jMRUI⁴¹. Já outros, mais elaborados, levam em conta que cada metabólito comumente gera um espectro complexo com vários picos e, portanto, ajustam uma combinação de espectros individuais ao espectro medido — esse é o caso do LCModel, método implementado em *software* de mesmo nome⁴².

A área sob a curva de cada espectro individual deveria ser, em princípio, diretamente proporcional à concentração da respectiva molécula. No entanto, essa relação depende de um fator de ganho devido a uma combinação de fatores, como sequência de pulsos, TR, TE, heterogeneidades de campo, correntes parasitárias, bobina receptora usada, entre outros⁴³. Como muitos desses parâmetros são difíceis ou impossíveis de determinar, vários métodos que usam diferentes referências são utilizados para a extração dos valores da concentração.

Um dos métodos mais utilizados atualmente na clínica é extrair o valor relativo da concentração, ou seja, tomar um dos metabólitos avaliados como referência e calcular razões em relação a esse metabólito. Em espectros cerebrais, por exemplo, usa-se bastante a creatina como referência⁴⁴. Outro método bastante utilizado em ¹H-MRS é usar a água do tecido como referência. Isso implica fazer duas aquisições de MRS (ou MRSI): uma sem supressão da água e outra com supressão⁴⁵. A com supressão é necessária para poder “enxergar” as contribuições dos metabólitos, presentes no tecido em concentrações muito menores do que a água. A aquisição sem supressão da água permite relacionar o pico de água no espectro à concentração de água do *voxel* (ou *voxels*) a partir do volume do *voxel* e do valor já conhecido da concentração de água no tipo de tecido analisado — isso permite obter concentrações absolutas.

Outro método utilizado para extrair concentrações absolutas é usar uma referência externa, por exemplo, uma amostra (fantoma) com concentrações conhecidas de metabólitos^{43,46}. Nesse caso também são feitas duas aquisições, uma do indivíduo e outra da amostra. A amostra pode ser colocada no *scanner* simultaneamente com o indivíduo, ou separadamente. O problema com esse tipo de referência são as heterogeneidades dos campos magnéticos estático e oscilante, que são diferentes para cada aquisição, devido às diferentes posições dos *voxels* correspondentes no primeiro caso, e às diferentes cargas da bobina de aquisição no segundo⁴³.

Embora nenhum método de estimativa de concentrações de metabólitos a partir da MRS (ou MRSI) seja perfeito, a técnica tem sido aplicada para auxílio no diagnóstico, progressão e tratamento de várias doenças, entre elas, tumores cerebrais, epilepsia, AIDS, Alzheimer, Parkinson e isquemia cerebral⁴⁷.

6. Conclusão

Nos últimos 20 anos, as MRI têm se tornado mais quantitativas, gerando um maior número de informações relevantes para o auxílio diagnóstico e o seguimento de diversas doenças. Em alguns casos a MRI é o único meio disponível para uma quantificação *in vivo*. Essas ferramentas quantitativas vêm sendo paulatinamente incorporadas aos pacotes comerciais dos *scanners*. Porém, um desafio para os físicos médicos é a realização de medidas quantitativas acuradas e precisas. Talvez a precisão em termos de reprodutibilidade das medições seja mais importante do que a acurácia, se as medidas são feitas em um mesmo equipamento. De qualquer forma, o desenvolvimento de testes e protocolos envolvendo os diversos métodos quantitativos é uma demanda urgente para o físico médico envolvido na área de MRI.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o apoio financeiro.

Referências

- Pierpaoli C. Quantitative Brain MRI. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21(2):63. <https://dx.doi.org/10.1097/RMR.0b013e31821e56f8>
- Carneiro AAO, Vilela GR, Araujo DB de, Baffa O. MRI relaxometry: methods and applications. *Braz J Phys*. 2006;36(1a). <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-97332006000100005>
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(4):534-46.
- Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng Y-CN. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):19-30. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1400>
- van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J*. 2010;39(4):527-40. <https://doi.org/10.1007/s00249-009-0517-y>
- Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed*. 2001;14(2):57-64.
- Petrella JR, Provenzale JM. MR Perfusion Imaging of the Brain. *Am J Roentgenol*. 2000;175(1):207-19. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.1.1750207>
- Cowan B. Nuclear Magnetic Resonance and Relaxation. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
- Tofts P. Quantitative MRI of the Brain. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
- Barbosa JHO, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, et al. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2*. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(5):559-65. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.02.021>
- Carr HY, Purcell EM. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Phys Rev*. 1954;94(3):630-8. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.94.630>
- Meiboom S, Gill D. Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times. *Rev Sci Instrum*. 1958;29(8):688-91. <https://doi.org/10.1063/1.1716296>
- Deoni SCL. Quantitative Relaxometry of the Brain. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21(2):101-13. <https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e31821e56d8>
- Gustavsson H, Karlsson A, Bäck SAJ, Olsson LE, Haraldsson P, Engström P, et al. MAGIC-type polymer gel for three-dimensional dosimetry: intensity-modulated radiation therapy verification. *Med Phys*. 2003;30(6):1264-71. <https://doi.org/10.1118/1.1576392>
- Schwarcke MMB, Garrido Salmon CE, Nicolucci P, Baffa O. Dosimetria 3D do Iodo-131: Estudo com Gel MAGIC-f e Código de Simulação Monte Carlo PENELOPE. *Rev Bras Física Méd*. 2018;12(2):39. <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2018.v12.n2.p39-43>
- Barbosa JHO. Conteúdo de íons paramagnéticos no cérebro e sua correlação com mapas quantitativos de Ressonância Magnética [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2017.
- Zuo J, Joseph GB, Li X, Link TM, Hu SS, Berven SH, et al. In vivo intervertebral disc characterization using magnetic resonance spectroscopy and T1ρ imaging: association with discography and Oswestry Disability Index and Short Form-36 Health Survey. *Spine*. 2012;37(3):214-21. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182294a63>
- Schaefer PW, Copen WA, Lev MH, Gonzalez RG. Diffusion-weighted imaging in acute stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2006;14(2):141-68. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.08.011>
- White NS, McDonald C, Farid N, Kuperman J, Karow D, Schenker-Ahmed NM, et al. Diffusion-weighted imaging in cancer: physical foundations and applications of restriction spectrum imaging. *Cancer Res*. 2014;74(17):4638-52. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3534>
- Kang Y, Choi SH, Kim Y-J, Kim KG, Sohn C-H, Kim J-H, et al. Gliomas: Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Maps with Standard or High- b -Value Diffusion-weighted MR Imaging—Correlation with Tumor Grade. *Radiology*. 2011;261(3):882-90. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110686>
- Souza EM de, Costa ET, Castellano G. Phantoms for diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging quality control: a review and new perspectives. *Res Biomed Eng*. 2017;33(2):156-65. <http://dx.doi.org/10.1590/2446-4740.07816>
- Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph*. 2001;25(4):299-326.
- Souza EM de. Development of a phantom for quality control of diffusion tensor images [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2017.
- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv24331>
- Minati L, Węglarz WP. Physical foundations, models, and methods of diffusion magnetic resonance imaging of the brain: A review. *Concepts Magn Reson Part A*. 2007;30A(5):278-307. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.20094>
- Curran KM, Emsell L, Leemans A. Quantitative DTI measures. In: Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S, editores. *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*. Nova York: Springer; 2016. p. 65-87.
- Patel SA, Hum BA, Gonzalez CF, Schwartzman RJ, Faro SH, Mohamed FB. Application of voxelwise analysis in the detection of regions of reduced fractional anisotropy in multiple sclerosis patients. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(3):552-6. <https://doi.org/10.1002/jmri.21076>
- Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S. DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(Supl. 3):287-96. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0007>
- Arrigoni F, Peruzzo D, Gagliardi C, Maghini C, Colombo P, Iammarrone FS, et al. Whole-Brain DTI Assessment of White Matter Damage in Children with Bilateral Cerebral Palsy: Evidence of Involvement beyond the Primary Target of the Anoxic Insult. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(7):1347-53. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4717>

30. Alegiani AC, MacLean S, Braass H, Siemonsen S, Gerloff C, Fiehler J, et al. Comprehensive analysis of early fractional anisotropy changes in acute ischemic stroke. Minnerup J, editor. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188318. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0188318>
31. Shan W, Wang X-L. Clinical application value of 3.0T MR diffusion tensor imaging in grade diagnosis of gliomas. *Oncol Lett*. 2017;14(2):2009-14. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.6378>
32. Haacke EM, Xu Y, Cheng Y-CN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004;52(3):612-8. <https://doi.org/10.1002/mrm.20198>
33. Haacke EM, Cheng NYC, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2005;23(1):1-25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.10.001>
34. Marques JP, Bowtell R. Application of a Fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility. *Concepts Magn Reson Part B Magn Reson Eng*. 2005;25B(1):65-78. <https://doi.org/10.1002/cmr.b.20034>
35. Langkammer C, Liu T, Khalil M, Enzinger C, Jehna M, Fuchs S, et al. Quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis. *Radiology*. 2013;267(2):551-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120707>
36. Reichenbach JR, Schweser F, Serres B, Deistung A. Quantitative Susceptibility Mapping: Concepts and Applications. *Clin Neuroradiol*. 2015;25(Suppl. 2):225-30. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0432-9>
37. Barbosa JHO, Santos AC, Salmon CEG. Susceptibility weighted imaging: differentiating between calcification and hemosiderin. *Radiol Bras*. 2015;48(2):93-100. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0010>
38. Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, Blevins G, Catz I, Lu J-Q, et al. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical gray matter. *Neuroimage*. 2015;105:486-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.010>
39. Pouillet J-B, Sima DM, Van Huffel S. MRS signal quantitation: A review of time- and frequency-domain methods. *J Magn Reson*. 2008;195(2):134-44. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.09.005>
40. Vanhamme, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson*. 1997;129(1):35-43.
41. Stefan D, Di Cesare F, Andrasescu A, Popa E, Lazariev A, Vescovo E, et al. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Meas Sci Technol*. 2009;20(10):104035.
42. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*. 1993;30(6):672-9.
43. Alger JR. Quantitative Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Spectroscopic Imaging of the Brain: A Didactic Review. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21(2):115-28. <https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e31821e568f>
44. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013;23(3):359-80. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.10.002>
45. Barker PB, Soher BJ, Blackband SJ, Chatham JC, Mathews VP, Bryan RN. Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference. *NMR Biomed*. 1993;6(1):89-94.
46. Jansen JFA, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. 1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*. 2006;240(2):318-32. <https://doi.org/10.1148/radiol.2402050314>
47. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 1996;17(1):1-15.
48. de Graaf RA. *In Vivo NMR Spectroscopy*. Chichester: John Wiley & Sons; 2007.