

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

Gustavo Solcia

**Integração de imagens por ressonância magnética na
dinâmica dos fluidos computacional:** aplicações em petrofísica
e neurociência

São Carlos

2024

Gustavo Solcia

**Integração de imagens por ressonância magnética na
dinâmica dos fluidos computacional:** aplicações em petrofísica
e neurociência

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada

Opção: Física Computacional

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fernandes Paiva

Versão corrigida

(Versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)

São Carlos

2024

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Solcia, Gustavo

Integração de imagens por ressonância magnética na dinâmica dos fluidos computacional: aplicações em petrofísica e neurociência / Gustavo Solcia; orientador Fernando Fernandes Paiva - versão corrigida -- São Carlos, 2024.

83 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Computacional) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2024.

1. Dinâmica de fluidos computacional. 2. Imagens por ressonância magnética. 3. Wormholes. 4. Artérias cerebrais. I. Paiva, Fernando Fernandes, orient. II. Título.

*Para meus pais, Claudia e Geraldo.
Vocês me deram a melhor educação do mundo.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo a todas as pessoas que contribuíram para a minha formação acadêmica anterior ao doutorado. Não vou me esquecer das manhãs com a Dra. Mariane Barsi Andreetta discutindo nossas simulações enquanto tomávamos café, e do Dr. Elton Tadeu Montrazi me ensinando ressonância na lousa do corredor do laboratório. Lógico, não tem como esquecer das noites em que eu importunava o Dr. Bernd Uwe Foerster para ele me ensinar o processamento e o protocolo das imagens de ressonância magnética. Hoje eu fico muito feliz e me orgulho em perceber que sou o resultado de uma combinação de vocês três. Agradeço também à Dra. Adriane Leal, minha amiga vizinha de mesa que durante o mestrado, apesar de momentos difíceis em nossos projetos, sempre compartilhou comigo momentos de descontração. Agradeço também ao Cido, que além de ser um ótimo técnico, também é um ótimo amigo. Nunca vou esquecer das nossas conversas sobre *mountain bike* e corrida de rua. Isso só seria possível graças ao Prof. Dr. Tito José Bonagamba ter sido generoso por compartilhar sua experiência e me permitir trabalhar com vocês.

Queria também agradecer a todos os colegas de São Carlos que estiveram próximos de mim durante o doutorado. Tive a oportunidade de trabalhar e me tornar amigo da Ma. Julia Marcolan durante seu mestrado e início de doutorado. A Julia foi quem me tirou da zona de conforto para que pudéssemos coordenar os "bolóquios da ressonância", seminários regados a bolo e café que tenta integrar os grupos de ressonância de São Carlos. Agradeço também ao Dr. Edson e ao Prof. Dr. Alberto Tannús. Aprendi muito sobre *hardware* de ressonância magnética com vocês dois e sou muito grato por isso.

Durante o meu doutorado eu tive a oportunidade de ser selecionado como um *WIN Global Scholar* (WINGS). Essa iniciativa da Dra. Aurea Martins Bach me proporcionou uma educação inigualável em neurociência e processamento de neuroimagem. Além disso, me deu esperança de tentar um doutorado sanduíche. Nunca imaginei que teria a oportunidade de ir para Oxford e desenvolver tanto minha pesquisa se não fosse por sua iniciativa. Através do WINGS tive a sorte e o prazer de conhecer a Dra. Yuriko Suzuki. Agradeço a Yuriko por ter confiado em mim e me aceito como seu primeiro aluno. Você é uma pessoa incrível e uma excelente orientadora. Aprendi muito com você sobre os desafios de se fazer ressonância magnética no contexto clínico. Não posso deixar de mencionar os colegas que fiz durante o período de doutorado sanduíche: Hongwei, Silei, James, Qijia, Xinyu, Jerry, Ziyu, Cristiana, Daniel, Thijs e Xi. Não esquecerei das nossas visitas ao pub depois do trabalho, dos restaurantes chineses e dos jantares formais que vocês me convidaram para participar. Agradeço também ao Dr. Tom Okell, Dr. Wenchuan Wu, Dr. Peter Jezzard e a Dra. Karla Miller por toda sua generosidade. Não é possível expressar o quanto fui bem

acolhido em Oxford. Tenho um imenso carinho por todos e espero que um dia possamos nos reencontrar.

Agradeço ao Prof. Dr. Fernando pela parceria de muitos anos. Quando fui ao laboratório de ensino buscando fazer uma iniciação científica nunca imaginei que iria também encontrar meu orientador de mestrado, doutorado e um grande amigo. A principal lição que tiro de todos esses anos de você é que ser um bom ser humano é muito mais importante do que qualquer mérito ou título acadêmico. Aos alunos que tive a oportunidade de ajudar a orientar: Rafael, Caio, João, Rodrigo, e Felipe. Vocês me ensinaram muito mais do que eu ensinei vocês. Ensinar e desenvolver pessoas é uma das coisas mais gratificantes que eu já fiz.

Queria também agradecer ao meu amigo de infância Mateus Stuchi Barnabé. Você foi um dos meus primeiros amigos e sempre esteve ao meu lado. Somos irmãos por escolha. Os finais de semana que passamos juntos jogando videogame, basquete e fazendo pizza foram essenciais para que eu continuasse com o doutorado. Obrigado por tudo grande amigo.

Durante meu doutorado tive a felicidade de me tornar padrinho do Théo. Agradeço ao meu primo Rodrigo e sua esposa Giziane por terem me dado essa oportunidade. O Théo é uma criança incrível e tem um lugar especial no meu coração. Espero contribuir para que ele se torne uma grande pessoa.

Não tenho como agradecer suficientemente os meus pais. Todos os esforços que fizeram foram cruciais e culminaram na realização desta tese. Durante toda a minha vida tive momentos que me fizeram pensar em desistir, mas vocês sempre me deram forças para continuar. O período que passei na Inglaterra foi difícil, tanto para mim quanto para eles. Mesmo assim eles sempre me apoiaram e me deram condições de ser a minha melhor versão. Amo vocês.

Finalmente, também agradeço aos desenvolvedores e pesquisadores que criaram e mantêm o *gateway* de simulação do *software* SimVascular, além de todos os entusiastas do *open source* e dos membros da comunidade que desenvolvem o OpenFOAM. O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Tive a sorte de ter vocês ao meu lado. Obrigado.

*“O bem, ilumina o sorriso
Também pode dar proteção
O bem é o verdadeiro amigo
É quem dá o abrigo
É quem estende a mão”
O Bem, Arlindo Cruz*

RESUMO

SOLCIA, G. **Integração de imagens por ressonância magnética na dinâmica dos fluidos computacional:** aplicações em petrofísica e neurociência. 2023. 83 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2024.

A dinâmica de fluidos computacional (DFC) é amplamente utilizada para estudar o fluxo de fluidos em sistemas complexos. Já a imagem por ressonância magnética (IRM) é uma técnica consolidada na rotina clínica e em aplicações na medicina. Entretanto, apesar da IRM ser capaz de prover informações diversas para as simulações, combinar DFC e IRM ainda é um desafio. O objetivo desta tese é de desenvolver e aplicar IRM e DFC em um problema da petrofísica e um problema da neurociência. Para o estudo da petrofísica, utilizamos IRM de *wormholes* em rochas carbonáticas obtidas em um magneto pré-clínico. Já para o estudo da neurociência, utilizamos dados de angiografia e perfusão de artérias cerebrais de sujeitos saudáveis e de sujeitos com a doença de *moyamoya*. Ambos os dados foram adquiridos em sistemas clínicos. As abordagens de processamento e simulação foram diferentes para cada problema. Para estudar os *wormholes* utilizamos algoritmos de processamento de imagem e reconstrução tridimensional automatizados para gerar modelos e depois calcular as simulações no software OpenFOAM. Já para estudar as artérias cerebrais, utilizamos o software SimVascular para gerar modelos e calcular as simulações. Especificamente para os sujeitos com doença de *moyamoya* comparamos dados de velocidade adquiridos por IRM com as simulações através de imagens geradas pelo software Paraview com o filtro de *resample* e um *script* em python. Os resultados das simulações em *wormholes* foram comparados com medidas de pressão e ficaram dentro do desvio experimental e da análise de independência de malha, apesar de algumas exceções. Os resultados das simulações em artérias cerebrais foram comparadas com a divisão de perfusão. A divisão de perfusão é melhor correlacionada com o sujeito saudável do que com os sujeitos com a doença de *moyamoya*. Em estudos futuros com *wormholes* pode-se considerar aplicações transientes e multifásicas. Para as artérias cerebrais, ainda é necessário desenvolver novas condições de contorno de saída e considerar o uso de aquisições de perfusão seletiva. Além disso, as simulações traduzidas para imagens de *resample* utilizadas na análise dos sujeitos com a doença de *moyamoya* podem auxiliar no desenvolvimento de técnicas em IRM. A contribuição deste trabalho foi de estabelecer a base para simulações mais complexas e definir a IRM como um complemento essencial para DFC.

Palavras-chave: Dinâmica de fluidos computacional. Imagens por ressonância magnética. *Wormholes*. Artérias cerebrais.

ABSTRACT

SOLCIA, G. **Integration of magnetic resonance imaging in computational fluid dynamics:** applications in petrophysics and neuroscience. 2023. 83 p. Thesis (Doctor in Science) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2024.

Computational fluid dynamics (CFD) is widely used to study the flow of fluids in complex systems. Magnetic resonance imaging (MRI) is a consolidated technique in clinical routine and in applications in medicine. However, despite MRI being able to provide diverse information for simulations, combining CFD and MRI is still a challenge. The objective of this thesis is to develop and apply MRI and CFD in a petrophysics and a neuroscience problem. For the petrophysics study, we used MRI of wormholes in carbonatic rocks obtained in a pre-clinical magnet. For the neuroscience study, we used angiography and perfusion data from cerebral arteries of healthy subjects and subjects with moyamoya disease. Both data were acquired in clinical systems. The processing and simulation approaches were different for each problem. To study the wormholes we used image processing and three-dimensional reconstruction algorithms to generate models and then calculated the simulations in the OpenFOAM software. For the study of cerebral arteries, we used the software SimVascular to generate models and calculate the simulations. Specifically for subjects with moyamoya disease, we compared velocity data acquired by MRI with the simulations through images generated by the Paraview software with the resample filter and a python script. The results of the simulations in wormholes were compared with experimental pressure measurements and were within the experimental deviation and the mesh independence analysis, despite some exceptions. The results of the simulations in cerebral arteries were compared with the perfusion division. The perfusion division is better correlated with the healthy subject than with the subjects with moyamoya disease. In future studies with wormholes, transient and multiphase applications can be considered. For cerebral arteries, it is still necessary to develop new outlet boundary conditions and consider the use of selective perfusion acquisitions. In addition, the simulations translated into resample images used in the analysis of subjects with moyamoya disease can help in the development of MRI techniques. The contribution of this study was to establish the basis for more complex simulations and to define MRI as an essential complement for CFD.

Keywords: Computational fluid dynamics. Magnetic resonance images. Wormholes. Cerebral arteries.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Organização de diretório para simulação com OpenFOAM.	31
Figura 2 – Interface gráfica do SimVascular para preparação e execução de simulações.	32
Figura 3 – Diagramas para sequências de spin eco e gradiente eco. É possível identificar componentes básicos de sequências como os pulsos, gradientes de seleção de corte, leitura	36
Figura 4 – Ilustração de refocalização do eco através dos pulsos de 90 e 180 graus.	36
Figura 5 – Ilustração de refocalização do eco através do gradiente de frequência reverso em conjunto com o pulso de ângulo α	37
Figura 6 – Diagrama de sequência PSIF. Por ser uma sequência de gradiente eco em estado estacionário, representamos o diagrama em dois ciclos, respectivamente n e $n+1$. Nesta configuração é interessante observar que a definição de TE parte da aplicação do pulso alfa no ciclo anterior.	38
Figura 7 – Ilustração de saturação de tecido de fundo por estado estacionário e origem do contraste em sequência de TOF.	39
Figura 8 – Diagrama de sequência gradiente eco tridimensional para TOF.	40
Figura 9 – Diagrama de sequência 2D-PC com gradientes bipolares marcados em vermelho.	40
Figura 10 – Ilustração demonstrando o efeito de gradientes bipolares para a diferença de fase em spins em movimento. A esquerda temos um gráfico com gradiente e fase no decorrer do tempo e a direita uma ilustração comparando um spin em movimento em uma artéria e um spin estático no tecido.	41
Figura 11 – Ilustração mostrando estratégia de marcação e controle para ASL. A marcação é feita dependendo de parâmetros de duração e atraso pós marcação. A imagem de perfusão é gerada através de um modelo após subtração de imagem de marcação da imagem de controle.	42
Figura 12 – Diagrama de sequência gradiente echo com leitura por EPI.	43
Figura 13 – Exemplo de cortes em tarugo resultado em plugues. Nomenclatura indica acidificação com HCl 1,5% feita no CENPES em vazões de 0,1, 1 e 10 ml/min, sendo chamadas respectivamente de amostra A, B e C.	46
Figura 14 – Imagens MIP de PSIF de amostras de rochas carbonáticas acidificadas. As amostras A, B e C foram respectivamente acidificadas com fluxo de 0,1, 1 e 10 ml/min. o <i>wormhole</i> pode ser identificado como a estrutura brilhante e contínua que se estende de uma extremidade a outra da amostra.	47

Figura 15 – Configuração do sistema de fluxo e preparo das amostras para experimentos.	47
Figura 16 – Pipeline envolvendo processamento de imagens, reconstrução tridimensional e DFC.	48
Figura 17 – Superfícies de amostra A exemplificando diferença entre a malha superficial apenas com marching cubes (esquerda) e malha combinando marching cubes e filtro de Taubin (direita).	49
Figura 18 – Deslocamento de arestas antes e depois da suavização de superfície nas amostras de wormholes.	51
Figura 19 – Modelo de superfície final de amostras com extensões. As regiões ampliadas mostram detalhes da estruturas dos wormholes.	51
Figura 20 – Pressão contra fluxo para medidas experimentais e de simulação. Magnitude do campo de velocidade a 50 ml/min no lado direito das subfiguras. A) Amostra A acidificada com injeção de 0,1 ml/min. B) Amostra B acidificada com injeção de 1 ml/min. C) Amostras C acidificadas com injeção de 10 ml/min.	52
Figura 21 – Distribuições normalizadas de velocidade no sentido principal de fluxo das amostras A, B e C com fluxo de 50 ml/min. As setas mostram diferentes padrões de velocidade entre distribuições em suas respectivas cores de linha. As inserções mostram a area do <i>outlet</i> para cada amostra.	53
Figura 22 – Ilustração do círculo de Willis e artérias da região.	55
Figura 23 – <i>Pipeline</i> de DFC com SimVascular envolvendo planejamento de caminhos, segmentação, modelagem, geração de malha e simulação.	56
Figura 24 – MIP de TOF e modelo reconstruído de um sujeito saudável respectivamente em múltiplos planos e orientações. Através dos planos sagital e axial da imagem nota-se a ausência da artéria de comunicação posterior direita no círculo de Willis.	59
Figura 25 – Imagem de magnitude e fase de 2D-PC em sujeito saudável e formas de onda de fluxo em artérias segmentadas.	60
Figura 26 – Imagem de perfusão de ASL e atlas de territórios vasculares registrado no espaço do sujeito.	61
Figura 27 – Simulações e imagem de <i>resample</i> para visualização dos campos de velocidade e pressão de simulação de DFC do sujeito saudável.	61
Figura 28 – Divisões de fluxo e perfusão para ASL e DFC em sujeito saudável.	62
Figura 29 – MIP de TOF em plano coronal de sujeitos com MMD e respectiva modelagem de artérias.	63
Figura 30 – ASL de sujeitos com MMD. Setas brancas evidenciam regiões com artefatos de sinal arterial.	64

Figura 31 – Imagem de fase demonstrando <i>phase unwrapping</i> e formas de onda de fluxo em sujeitos com MMD.	65
Figura 32 – MIP de 3D-PC de sujeitos com MMD em plano coronal.	65
Figura 33 – Renderização dos campos de velocidade para sujeitos com MMD. . . .	66
Figura 34 – MIP de <i>resample</i> de simulação e de 3D-PC para sujeitos com MMD nas direções de velocidade <i>anterior-posterior</i> (AP), <i>posterior-anterior</i> (PA), <i>left-right</i> (LR), <i>right-left</i> (RL), <i>feet-head</i> (FH) e <i>head-feet</i> (HF). Para cada direção, as imagens de cima são as simulações e as imagens de baixo são as 3D-PC.	67
Figura 35 – Divisões de fluxo e perfusão para ASL e DFC em sujeitos com MMD. .	68
Figura 36 – Evolução do sistema entre os instantes t_0 e $t_0 + \Delta t$. Em detalhes temos as regiões I, II, e III para cálculo das equações.	82
Figura 37 – Detalhe entre subregiões do VC e do sistema para substituição em integral.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Informações geométricas e petrofísicas de amostras acidificadas de Indiana Limestone.	46
Tabela 2 – Parâmetros de tamanho máximo de célula utilizados para gerar malhas volumétricas com seus respectivo número de células e fatores de refinamento.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DFC	Dinâmica de Fluídos Computacional
CIERMag	Centro de Imagens e Espectroscopia por Ressonância Magnética
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
RM	Ressonância Magnética
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
MMD	Doença de <i>Moyamoya</i>
MVF	Método dos Volumes Finitos
MEF	Método dos Elementos Finitos
EDP	Equação Diferencial Parcial
RAM	Memória de Acesso Aleatório
TE	Tempo ao Eco
TR	Tempo de Repetição
RF	Radiofrequência
G_{Corte}	Gradiente de Seleção de Corte
G_{Fase}	Gradiente de Codificação de Fase
$G_{Frequência}$	Gradiente de Codificação de Frequência
PSIF	<i>Mirrored Free Induction Steady Precession</i>
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
TOF	<i>Time of Flight</i>
MIP	Projeção de Máxima Intensidade
PC	Contraste de Fase
VENC	Velocidade de Codificação
ASL	<i>Arterial Spin Labeling</i>
PCASL	<i>Pulsed Continuous Arterial Spin Labeling</i>

PLD	<i>Post Labeling Delay</i>
BASIL	<i>Bayesian Inference for Arterial Spin Labeling MRI</i>
GRASE	<i>Gradient and Spin Echo</i>
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
CENPES	Centro de Pesquisa e Desenvolvimento Leopoldo Américo Miguel de Mello
ANP	Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ANTS	<i>Advanced Normalization Tools</i>
NLM	<i>Non-local Means</i>
VTK	<i>Visualization Toolkit</i>
BA	Artéria Basilar
RSCA	Artéria Cerebelar Superior Direita
LSCA	Artéria Cerebelar Superior Esquerda
RPCA	Artéria Cerebral Posterior Direita
LPCA	Artéria Cerebral Posterior Esquerda
RPCoA	Artéria Comunicante Posterior Direita
LPCoA	Artéria Comunicante Posterior Esquerda
RMCA	Artéria Cerebral Média Direita
LMCA	Artéria Cerebral Média Esquerda
RICA	Artéria Carótida Interna Direita
LICA	Artéria Carótida Interna Esquerda
RACA	Artéria Cerebral Anterior Direita
LACA	Artéria Cerebral Anterior Esquerda
AComma	Artéria Comunicante Anterior
LC	Cerebelo Esquerdo

RC	Cerebelo Direito
AP	Anterior-Posterior
PA	Posterior-Anterior
RL	Direita-Esquerda
LR	Esquerda-Direita
FH	Pés-Cabeça
HF	Cabeça-Pés

LISTA DE SÍMBOLOS

v	Velocidade
ρ	Densidade
p	Pressão
I	Identidade
μ	Viscosidade
ϕ	Propriedade intensiva conservada
Γ_ϕ	Difusividade de ϕ
q_ϕ	Fonte ou sorvedouro de ϕ
Ω	Domínio
w	Função arbitrária
ψ_i	Funções de interpolação
T_1	Tempo de relaxação longitudinal
T_2	Tempo de relaxação transversal
T_2^*	Tempo de relaxação transversal com campo magnético não homogêneo
α	Ângulo de inclinação
n	Número de ciclos
f_i	Fração de resistência em saída i
r_i	Raio da saída i
R_{total}	Resistência total
P_{media}	Pressão média
Q_{total}	Vazão total
$P_{diastole}$	Pressão na diástole
$P_{sistole}$	Pressão na sístole

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
1.1	Contextualização	27
1.2	Organização da tese	28
1.3	Objetivos	28
2	DINÂMICA DOS FLUIDOS COMPUTACIONAL	29
3	IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	35
3.1	<i>Mirrored free induction steady precession</i>	37
3.2	<i>Time-of-flight</i>	38
3.3	<i>Phase contrast</i>	40
3.4	<i>Arterial spin labeling</i>	41
4	WORMHOLES EM ROCHAS CARBONÁTICAS	45
4.1	<i>Wormholes</i>	45
4.2	Métodos	45
4.2.1	Setup experimental	45
4.2.2	Pipeline de simulação	47
4.3	Resultados	50
4.4	Discussão	52
5	ARTÉRIAS CEREBRAIS	55
5.1	<i>Pipeline de simulação</i>	56
5.2	Sujeito saudável	58
5.2.1	Informações de aquisição das imagens	58
5.2.2	Resultados	58
5.3	<i>Doença de moyamoya</i>	62
5.3.1	Informações de aquisição das imagens	62
5.3.2	Resultados	63
5.4	Discussão	68
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS	73

APÊNDICES	79
APÊNDICE A – EQUAÇÕES DE NAVIER-STOKES	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

Do ponto de vista da física, a dinâmica de fluídos computacional (DFC) e simulações em geral são abordagens que complementam estudos teóricos e experimentais. Entretanto, o seu uso também possui um grande apelo econômico. Com sua otimização e validações, diversos segmentos da indústria passaram a utilizar as simulações para reduzir custos envolvendo o desenvolvimento e melhoria de produtos (1).

Em paralelo com o progresso da DFC, também houve avanço no poder computacional. A DFC se beneficiou deste aumento da capacidade de processamento dos computadores, resultando na aceleração do seu desenvolvimento em centros de pesquisa como a *National Aeronautics and Space Administration* (2), o *Los Alamos National Laboratory* (3) e o *Imperial College* (4). O aumento do poder computacional é evidenciado pela predição feita por Gordon Moore em 1965, onde o número de transistores de um circuito integrado dobraria a cada dois anos. Esta é a chamada lei de Moore (5) e que se mantém válida até hoje, mas uma de suas principais implicações é que a performance também fica mais barata com o passar do tempo.

Esforços de grandes centros de pesquisa para viabilizar códigos abertos e a queda do preço de processadores culminou na democratização da DFC. Isso fez com que a técnica comece a ser utilizada em mais diversas áreas da ciência. Portanto, é no seguinte contexto histórico que esta tese se localiza. O desenvolvimento da tese se dá no Centro de Imagens e Espectroscopia por Ressonância (CIERMag) do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP), um laboratório pioneiro em ressonância magnética (RM) no Brasil (6). Mesmo não possuindo a infraestrutura de grandes centros de pesquisa em DFC, foi possível desenvolver estudos com aplicações em áreas distintas que eram discutidas no laboratório durante o período deste doutorado. A diversificação de aplicações em conjunto com a iniciativa de códigos abertos irá se refletir nos estudos que serão apresentados. Os estudos irão atender interesses da indústria do petróleo, com um problema da petrofísica, e da medicina, com um problema da neurociência. A técnica que possibilitou a realização das simulações foram as imagens por ressonância magnética (IRM), uma especialidade do laboratório.

Uma grande motivação para as simulações apresentadas nesta tese foi de evidenciar e explorar o potencial da IRM para a DFC. A IRM em especial é capaz de fornecer informação não somente sobre a geometria, como a tomografia computadorizada faz, mas também sobre a dinâmica do sistema. Essas informações dinâmicas são essenciais tanto para fornecer os dados das condições de contorno quanto para a validação das simulações.

Sendo assim, a IRM é uma técnica que contribui para os modelos e também para o aumento de confiança nos resultados, independente da área de aplicação. Entretanto, o uso de IRM para a exploração dos modelos e para validação das simulações ainda não foi extensamente explorado. Mesmo assim, artigos na literatura já utilizam métricas complexas advindas de simulações para traçar hipóteses, mas que ainda podem ser consideradas como alvo de discussão (7,8). Por este motivo, exploramos simulações de base para que estudos futuros possam se aprofundar em conceitos mais complexos.

1.2 Organização da tese

No decorrer deste texto será apresentado o desenvolvimento de estudos multidisciplinares que utilizam DFC e IRM. Portanto, iremos introduzir conceitos de DFC e IRM em conjunto com a descrição de um problema da petrofísica e um problema da neurociência. Estas áreas de aplicação podem parecer distintas ao primeiro olhar, mas são tecnicamente similares e revelam o potencial da combinação de DFC e IRM.

No Capítulo 2 vamos introduzir conceitos de DFC e apresentar tanto o método dos volumes finitos quanto o método dos elementos finitos. Os métodos foram utilizados com diferentes propósitos em ambientes de simulação distintos. Já o Capítulo 3 apresenta a IRM de forma prática e entra em alguns detalhes sobre os tipos de aquisições utilizadas durante os estudos desta tese. Os capítulos 4 e 5 são respectivamente os estudos de petrofísica e neurociência. Cada um irá apresentar uma estrutura e contextualização completa sobre o problema abordado. Por fim, o Capítulo 6 apresenta as considerações finais sobre os estudos apresentados.

1.3 Objetivos

Apesar da elegância das técnicas de imagem modernas como a IRM e dos softwares de DFC, não existe um consenso sobre a melhor forma de integração entre as tecnologias. O processo de integração entre IRM e DFC é essencialmente multidisciplinar. Assim, a modelagem computacional em estruturas complexas como os *wormholes* na petrofísica e dos processos biológicos que envolvem a hemodinâmica cerebral tem a otimização dos protocolos de imagem e processamento como os principais gargalos para uma simulação que seja representativa. O objetivo desta tese de doutorado foi de desenvolver e aplicar a integração entre IRM e DFC em problemas interessantes para se explorar o potencial de ambas as técnicas. Como objetivos específicos, este trabalho visou o desenvolvimento de uma pipeline para fluxos em *wormholes* utilizando técnicas de processamento de imagens automatizadas para simulações no *software* OpenFOAM. Além disso, aplicamos uma *pipeline* do *SimVascular* já validada na literatura para aplicações vasculares para estudar o fluxo em artérias cerebrais saudáveis e com doença de *moyamoya* (do inglês, *moyamoya disease* - MMD).

2 DINÂMICA DOS FLUIDOS COMPUTACIONAL

É comum que durante o ensino superior os estudantes sejam apresentados principalmente ao método de diferenças finitas em cursos introdutórios de programação e em cursos de física computacional. Entretanto, existem diversos outros métodos para a solução de problemas em física. Alguns dos métodos mais utilizados na literatura são o dos volumes finitos (MVF), o dos elementos finitos (MEF) e de *lattice* Boltzmann. Para a DFC, a grande maioria dos códigos comerciais e acadêmicos utilizam o MVF e o MEF, sendo MVF o mais comum.

No escopo deste trabalho iremos lidar com fluidos incompressíveis, o que leva a uma simplificação das equações de Navier-Stokes. Portanto, as equações são dadas pela conservação de massa e momento, respectivamente

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \quad (2.1)$$

e

$$\rho \partial_t \mathbf{v} + \rho \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} - \nabla \cdot [-p \mathbf{I} + \mu(\nabla \mathbf{v} + \nabla \mathbf{v}^T)] = 0. \quad (2.2)$$

Sendo \mathbf{v} a velocidade do fluido, ρ a densidade, p a pressão e μ a viscosidade. Entretanto, por simplicidade, iremos abordar as questões matemáticas dos métodos a partir de uma equação de conservação generalizada.

$$\partial_t \rho \phi + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} \phi) = \nabla \cdot (\Gamma_\phi \nabla \phi) + q_\phi \quad (2.3)$$

na qual os termos da esquerda para a direita são chamados de transiente, convectivo, difusão e fonte ou sorvedouro com Γ_ϕ sendo a difusividade de ϕ que é uma propriedade intensiva conservada. Detalhes sobre o desenvolvimento das equações de Navier-Stokes envolvendo um passo a passo com equações generalizadas podem ser encontrados no Apêndice A.

A literatura sobre DFC com MVF e MEF é extensa e recomendada para quem busca mais detalhes (9–11). Entretanto, é interessante introduzir estes métodos e tentar compreender suas similaridades, assim como foi feito por Maliska em seu livro (12). Pelo método dos resíduos ponderados, uma vez que a solução numérica de uma equação diferencial parcial (EDP) é uma aproximação, existe um resíduo quando aplicamos a aproximação na EDP. Assim, a integral do resíduo no domínio Ω ponderado por uma função arbitrária w é forçada a zero

$$\int_{\Omega} w [\partial_t \rho \phi + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} \phi) - \nabla \cdot (\Gamma_\phi \nabla \phi) - q_\phi] d\Omega = 0. \quad (2.4)$$

Na abordagem do MVF, a integração da EDP na sua forma conservativa se iguala ao caso em que $w = 1$. Já para o MEF, uma das soluções mais comuns é a do método de Galerkin

(13). Neste método, a função de ponderação w é escolhida como as funções de interpolação ψ_i utilizadas na expansão da solução para cada elemento. A solução para o elemento é dada por

$$\tilde{\phi} = \sum_{i=1}^N \psi_i \phi_i \quad (2.5)$$

em que n é o número de nodos no elemento. Este processo diminui a ordem da EDP e por isso a equação resultante da Eq. 2.5 na Eq. 2.4 é chamada de forma fraca e a Eq. 2.3 de forma forte.

Em termos práticos, ambos os métodos citados acima são capazes de resolverem problemas com geometrias complexas em uma série de aplicações. Apesar das diferentes equações numéricas para cada um dos métodos que se seguem das equações apresentadas acima, o resultado final para um pesquisador que trabalha com aplicações de DFC é o mesmo. Hoje em dia podemos escolher um método ou software que mais se adeque a área do problema que vamos resolver. Portanto, vale destacar que as escolhas feitas neste trabalho são apenas uma única opção dentre diversas outras excelentes. Em especial, é preciso citar ao leitor que existem softwares pagos como o ANSYS Fluent e o COMSOL que poderiam ter sido utilizados em um problema de aplicação na indústria como o da petrofísica. Além disso, especificamente para a aplicação em neurociência, o software CRIMSOM (14) também poderia ser adequado. Entretanto, os próximos parágrafos vão justificar o porque consideramos nossa escolha como a mais adequada para os problemas que foram abordados.

Para resolver o problema de petrofísica escolhemos trabalhar com o software OpenFOAM (15). Este é um software livre de propósito geral que utiliza o MVF. O OpenFOAM foi desenvolvido em C++ como uma toolbox capaz de utilizar operações tensoriais em alto nível. Portanto, no ambiente do OpenFOAM a Eq. 2.3 é escrita nos solucionadores como o exemplo abaixo. Entretanto, apesar do OpenFOAM ser uma ferramenta computacional elegante e com capacidade de resolver uma série de aplicações, a curva de aprendizado para o usuário é lenta. A preparação das simulações vai além da compreensão da modelagem das equações de Navier-Stokes e necessitam da programação de scripts em linguagem C++ e Shell. Esta pode ser uma barreira de entrada para pesquisadores com pesquisa aplicada que não possuem conhecimento em programação.

```
fvMatrixVector UEqn
(
    fvm::ddt(phi)
    + fvm::div(vrho, phi)
    - fvm::laplacian(Dphi, phi)
);
solve(Ueqn == fvc::(qphi));
```


A Figura 1 exemplifica o ambiente de simulação do OpenFOAM. O ambiente é composto pelo diretório 0 que contém os arquivos de condições de contorno para velocidade e pressão, pelo diretório *constant* que armazena as propriedades do fluido e da malha e pelo diretório *system* que contém os dicionários de configuração da simulação e os arquivos de controle. Os comandos de geração de malha, paralelização e execução da simulação são realizados no terminal e automatizados por scripts em Shell. Qualquer condição de contorno que não conste na biblioteca do OpenFOAM precisa ser programada pelo usuário em C++ e compilada.

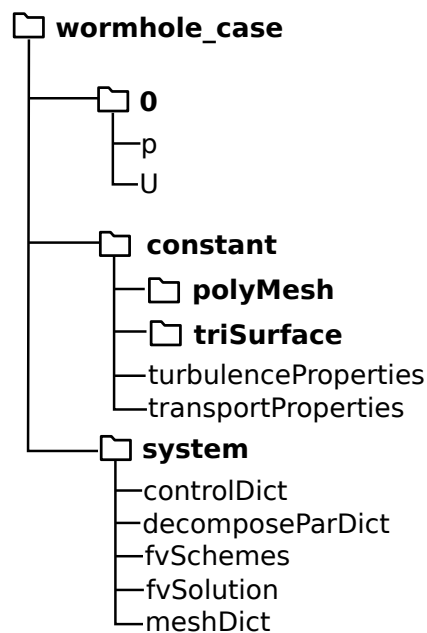


Figura 1 – Organização de diretório para simulação com OpenFOAM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quanto ao problema de neurociência, escolhemos trabalhar com o software SimVascular. Este também é um software livre, mas que utiliza o MEF e foi desenvolvido por laboratórios de Stanford e Berkeley (16, 17). Ao contrário do OpenFOAM, o SimVascular é um software que possui uma interface gráfica e já é validado em uma série de aplicações cardiovasculares. Além de ser capaz de realizar simulações, o SimVascular possui em seu ambiente toda a pipeline de processamento: segmentação de imagem, modelagem e geração de malha. Os grupos que mantêm o software disponibilizam um *gateway* gratuito para o processamento de simulações em clusters de alta performance (18) e um repositório de modelos vasculares (19, 20). Em termos práticos, a infraestrutura disponibilizada para se trabalhar com o SimVascular é mais simples e agiliza o processo de simulação.

Em contraste com o OpenFOAM, o SimVascular possui uma interface gráfica que facilita a preparação das simulações. A Figura 2 exemplifica o ambiente de simulação do SimVascular. A interface é composta por um menu lateral a esquerda que contém

o gerenciamento dos dados através das etapas de segmentação, modelagem, geração de malha e simulação. Ao centro da interface existe um display de navegação da imagem e de renderização da malha. À direita da interface existe um menu de controle para cada etapa da *pipeline*. Na prática, a interface gráfica do SimVascular executa todas as tarefas necessárias para a preparação da simulação em uma estrutura de diretórios semelhante a do OpenFOAM. Para o uso do *gateway* é preciso fazer upload dos arquivos gerados pela interface. A maior desvantagem do SimVascular é que ele não possui flexibilidade para a programação de condições de contorno que não constem na biblioteca do software.

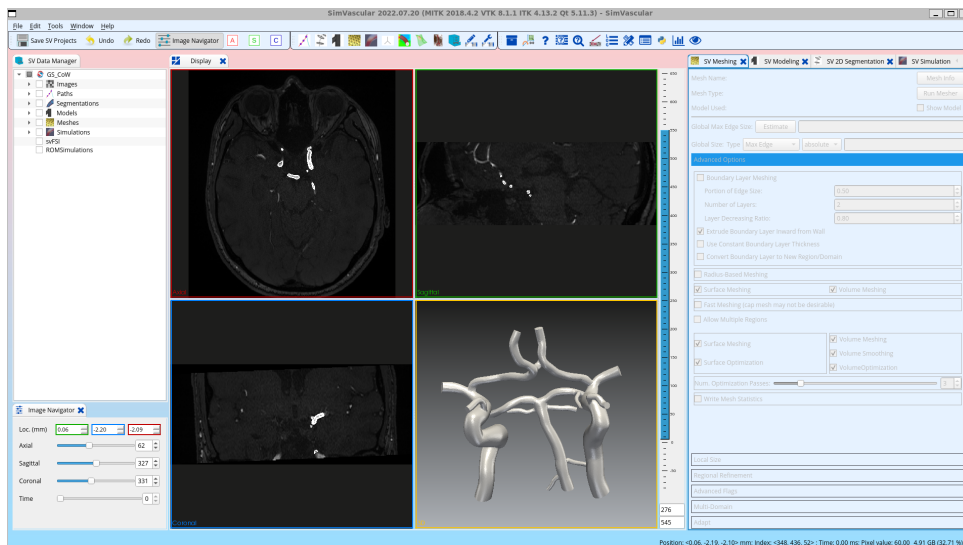


Figura 2 – Interface gráfica do SimVascular para preparação e execução de simulações.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Após os métodos de discretização e do ambiente de simulação, é preciso definir as condições de contorno do problema. Tanto para o caso da petrofísica quanto para o caso da neurociência, as condições de contorno são definidas pelo fluxo do fluido na entrada e a pressão que mantém este fluxo na saída. Além disso, a forma do perfil de velocidade é importante para garantir fidelidade com o problema que está sendo tratado em questão. Em nossas simulações petrofísicas e vasculares utilizamos um perfil de velocidade parabólico. Entretanto, o motivo pela escolha do perfil é diferente para cada caso. Na aplicação petrofísica, a escolha do perfil parabólico se dá pela estrutura de interesse ser conectada por extensões cilíndricas a uma bomba, sendo então uma escolha natural pela lei de Poiseuille (21). Já no caso vascular, é conhecido que o perfil de Womersley é mais adequado para a descrição do fluxo sanguíneo, mas é possível recair em uma simplificação parabólica já que estamos interessados em artérias cerebrais (22). A condição de contorno de saída para o caso petrofísico não possui nenhuma particularidade, mas para o caso vascular depende da chamada lei de Murray e será discutida em detalhes no Capítulo 5.

A malha de estruturas complexas pode ser considerado o maior gargalo para a realização de uma simulação de DFC. Um gargalo não somente por conta de infraestrutura

pois quanto maior a quantidade de elementos e volumes, maior a necessidade de memória de acesso aleatório (do inglês *random-access memory* - RAM), mas também por conta da qualidade da malha ser um fator determinante para a qualidade da simulação. Por conta disso, no OpenFOAM é possível definir dicionários para a checagem da qualidade da geração da malha e no SimVascular a checagem é imbutida na rotina de geração da malha do TetGen. Mesmo assim, garantir uma malha bem condicionada é o primeiro passo do processo de simulação. Quando possível, é interessante realizar uma análise de independência da malha proposto por Celik (23), um processo em que se gera um conjunto de malhas com diferentes números de elementos e se verifica o erro associado à discretização do problema.

Apesar de que algumas simulações tenham utilizado *clusters*, todos os resultados apresentados nesta tese podem ser reproduzidos em um computador pessoal. O *hardware* recomendado para a execução das simulações é o mesmo utilizado pelo autor, um computador com um processador de 6 núcleos e 12 *threads*, 32 GB de RAM e uma unidade de estado sólido (do inglês *solid state drive* - SSD). Sempre que possível, as escolhas de *hardware* devem priorizar um maior número de núcleos e largura de banda. Valores maiores de memória RAM devem ser considerados caso o problema a ser resolvido envolvam geometrias mais complexas e malhas mais refinadas do que as apresentadas nesta tese. O tempo de execução das simulações depende do número de elementos e volumes da malha, do número de iterações e do número de núcleos disponíveis para a paralelização. De forma geral, as simulações apresentadas nesta tese foram executadas em no máximo algumas horas por se tratar de problemas estacionários. Entretanto, o processo de análise de independência da malha pode levar dias para ser concluído devido a diferentes malhas e ao número de medidas que precisam ser analisadas.

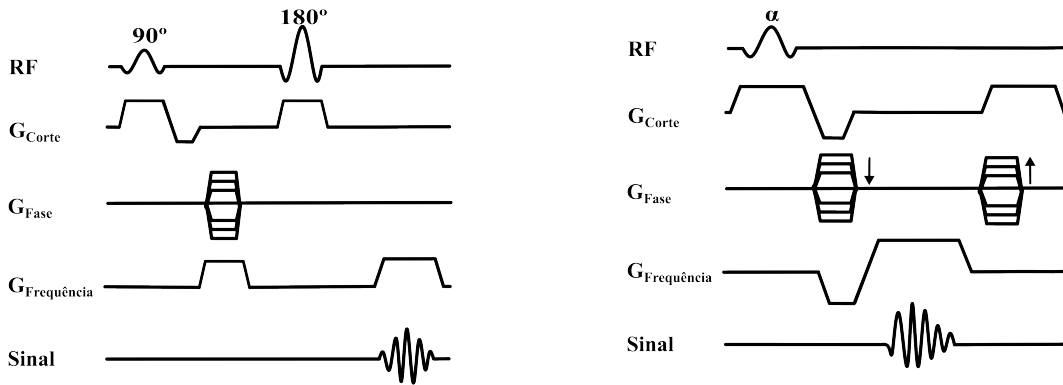
3 IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As técnicas de IRM são conhecidas por suas aplicações clínicas e conseqüentemente por seu papel no diagnóstico e acompanhamento de patologias (24). Neste contexto, as imagens podem ser qualitativas ou quantitativas. As imagens qualitativas auxiliam no diagnóstico pela visualização de estruturas anatômicas, mas para as simulações elas vão ser utilizadas para gerar as informações estruturais do modelo. Já as imagens quantitativas auxiliam o diagnóstico e acompanhamento de patologias através de métricas. Para nossas aplicações, essas mesmas métricas das imagens quantitativas vão ser utilizadas para as condições de contorno ou para a validação da modelagem computacional.

O que diferencia a IRM das outras modalidades de imagens médicas é sua capacidade de gerar diferentes contrastes a partir de métodos de aquisição da imagem. Esses métodos são na verdade seqüências de pulsos de radiofrequência em conjunto com gradientes de campos magnéticos aplicados no paciente ou amostra inseridos em um campo magnético estático. O que varia de uma seqüência para a outra é como os pulsos e gradientes vão interagir com a magnetização resultante gerada por prótons de hidrogênio através do efeito Zeeman. Bobinas receptoras captam o retorno da magnetização resultante para seu estado de equilíbrio após a interação com pulsos e gradientes. O resultado pode ser um sinal de indução livre ou um sinal de eco através do processo de refocalização. A constante de relaxação transversal dessa magnetização resultante é chamada de T_2 e a constante de relaxação longitudinal é chamada de T_1 . De forma simplificada, as seqüências de pulsos são controladas por parâmetros como o tempo ao eco (TE) e o tempo de repetição (TR). Estes parâmetros das seqüências de pulsos se aproveitam do T_2 e T_1 , assim como outras propriedades (e.g. densidade de prótons, difusão e perfusão), para gerar imagens com diferentes contrastes.

As seqüências de IRM possuem dois grandes grupos quando consideramos o tipo de refocalização do eco: por pulso e por gradiente. A Figura 3 ilustra uma seqüência spin eco (Figura 3a) e uma seqüência de gradiente eco (Figura 3b). Nessas figuras identificamos componentes básicos e avançados de um diagrama de seqüência de IRM, onde de cima para baixo temos as linhas da radiofrequência (RF), dos gradientes de seleção de corte (G_{Corte}), fase (G_{Fase}), frequência ($G_{Frequência}$), e finalmente do sinal. Vamos explorar os componentes de cada linha das seqüências de spin eco e gradiente eco nos próximos parágrafos.

A seqüência de spin eco utiliza pulsos de 90° e 180° , responsáveis por respectivamente rotacionar a magnetização para o plano transversal e rotacionar a magnetização para refocalizar o eco. A Figura 4 ilustra o processo de refocalização do eco através dos pulsos de 90° e 180° . O gradiente de seleção de corte é responsável por selecionar a região de interesse para aquisição da imagem. Já os gradientes de fase e frequência codificam as



- (a) Diagrama de seqüência para spin eco. A seqüência de spin eco é caracterizada pela refocalização gerada pela combinação dos pulsos de 90 e 180 graus. O TE é definido como o tempo entre o pulso de 90 graus e o pico do eco.
- (b) Diagrama de seqüência para gradiente eco. A seqüência de gradiente eco é caracterizada pela refocalização causada pela combinação dos gradiente de frequência. O TE é definido como o tempo entre o pulso alfa e o pico do eco, neste caso representado como uma aquisição de eco parcial.

Figura 3 – Diagramas para seqüências de spin eco e gradiente eco. É possível identificar componentes básicos de seqüências como os pulsos, gradientes de seleção de corte, leitura

Fonte: Elaborada pelo autor.

informações espaciais da imagem através do preenchimento do espaço K. O espaço K é efetivamente a imagem adquirida no espaço de frequências que passa pela transformada de Fourier para gerar a imagem espacial.

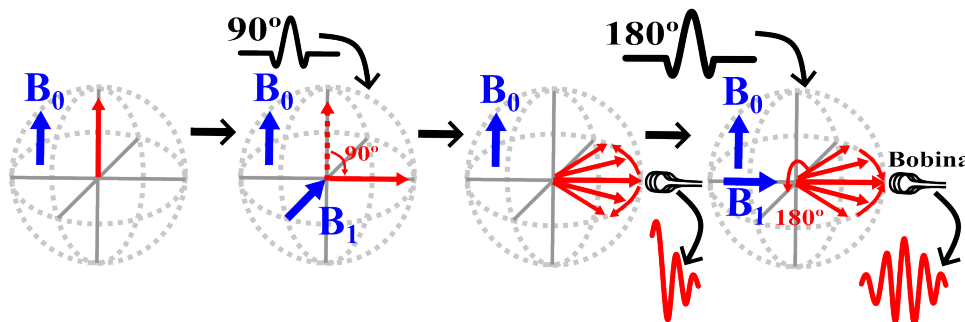


Figura 4 – Ilustração de refocalização do eco através dos pulsos de 90 e 180 graus.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A seqüência de gradiente eco utiliza pulsos de ângulo α usualmente menores que 90° , que acelera a aquisição pois o tempo para a recuperação da magnetização devido ao T_1 é menor em comparação com o pulso de 90° e portanto é possível utilizar tempos de repetição mais curtos. Outra funcionalidade do gradiente de frequência na seqüência de gradiente eco é a refocalização do eco através de um gradiente de frequência reverso. A Figura 5 ilustra o processo de refocalização do eco através do gradiente de frequência

reverso em conjunto com o pulso de ângulo α . Além disso, a sequência de gradiente eco também pode utilizar componentes mais sofisticados como o gradiente de *spoiler* ao final da linha de corte para remover sinais residuais e a tabela de gradiente de *rewind* na linha de fase para garantir a constância da fase para cada ciclo de repetição.

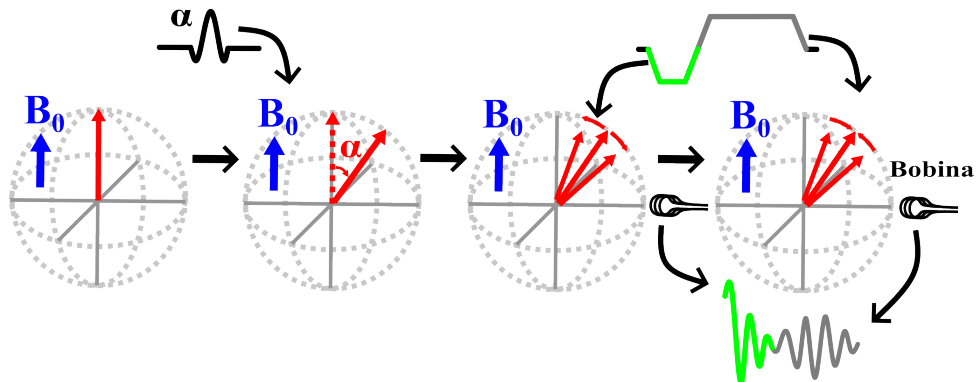


Figura 5 – Ilustração de refocalização do eco através do gradiente de frequência reverso em conjunto com o pulso de ângulo α

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para entender a escolha das ponderações utilizadas nos projetos desta tese não é preciso compreender todos os detalhes que mencionamos acima. Todas as sequências utilizadas nessa tese foram do tipo gradiente eco e serão descritas nas seções a seguir em conjunto com uma explicação básica sobre a física que proporciona o contraste em específico. O principal motivo pelo uso das sequências de gradiente eco é a sua velocidade de aquisição. Em especial para as imagens de *time-of-flight*, o uso de gradiente eco também é interessante pela característica de um maior contraste entre vasos sanguíneos e tecido de fundo. As sequências de gradiente eco possuem uma dependência do contraste por T_2^* , que acaba sendo mais sensível a inhomogeneidade de campo magnético. Não buscaremos nos aprofundar em detalhes das sequências, mas pra os leitores que se interessarem, recomendamos os livros de Haacke (25), Westbrook (26), e Bernstein (27).

3.1 *Mirrored free induction steady precession*

A *mirrored free induction steady precession* (PSIF) (28) é uma sequência de gradiente eco de estado estacionário, representada pelo diagrama da Figura 6. PSIF é o acrônimo utilizado pela Siemens, mas as versões da GE e Canon podem ser encontradas pelo nome de *steady state free precession* (SSFP). Esta sequência também pode ser reconhecida pelo seu nome geral de SSFP-echo. Em especial, as sequências de gradiente eco podem entrar em estado estacionário de magnetização longitudinal e transversal. O estado estacionário é atingido após um determinado número de pulsos que faz uso da relação da relaxação e o tempo de repetição de forma que a magnetização inicial do sistema assume o mesmo valor entre uma aquisição e outra. Devido ao estado estacionário, uma característica interessante

da PSIF é que o eco de um ciclo $n+1$ é proveniente do ciclo n , o que pode ser contraintuitivo se observarmos o eco da sequência somente através de um ciclo. Conseqüentemente, a definição de TE é ligeiramente diferente de outras sequências e o TR se mantém similar.

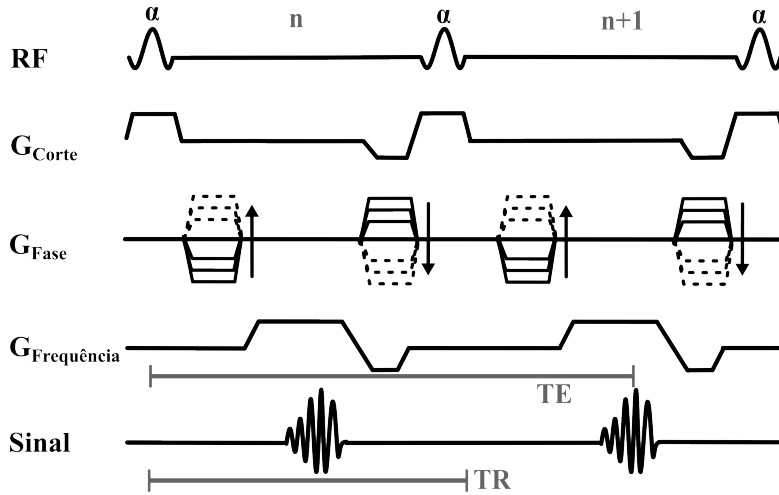


Figura 6 – Diagrama de sequência PSIF. Por ser uma sequência de gradiente eco em estado estacionário, representamos o diagrama em dois ciclos, respectivamente n e $n+1$. Nesta configuração é interessante observar que a definição de TE parte da aplicação do pulso alfa no ciclo anterior.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O uso da PSIF não é comum na rotina clínica especialmente por conta de problemas com artefatos de movimento. Nesta tese ela é utilizada para obter informações estruturais na aplicação petrofísica. Por mais que sequências de gradiente eco possuam dependência em T_2^* , o principal motivo de escolher a PSIF é por conta de seu contraste ser o mais próximo de T_2 em comparação com outras sequências de gradiente eco. Em meios porosos, esta dependência em T_2 é interessante para diferenciar estruturas de maior calibre em comparação com a matriz porosa assim como a redução de artefatos provenientes de inhomogeneidade de campo.

3.2 Time-of-flight

A *time-of-flight* (TOF) (29,30) é uma sequência de gradiente eco que utiliza o próprio sangue como meio de contraste para a imagem, sendo assim uma angiografia muito menos invasiva quando comparada com as dependentes de administração de contraste endovenoso. Como é possível observar na ilustração da Figura 7, a sequência é caracterizada pela aplicação de múltiplos pulsos de RF de forma a saturar o sinal do tecido, assim o sangue que entra na região da imagem não teve contato com esses pulsos e possui alta magnetização inicial. Portanto, esta técnica cria um contraste entre o sangue no interior das artérias e o tecido que foi saturado, facilitando a visualização da rede vascular.

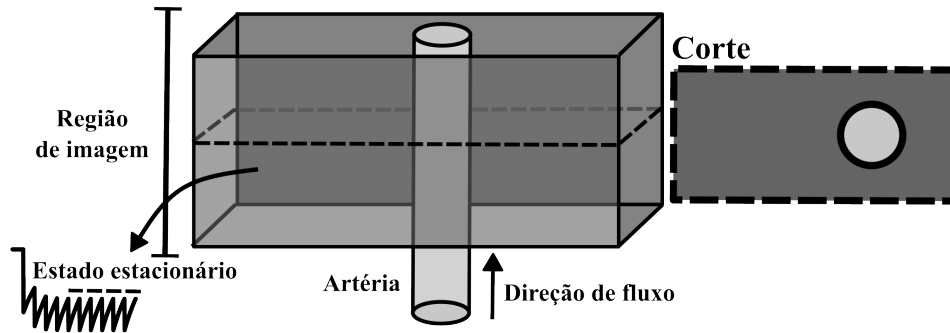


Figura 7 – Ilustração de saturação de tecido de fundo por estado estacionário e origem do contraste em sequência de TOF.

Fonte: Elaborada pelo autor.

É comum analisar imagens de TOF através de uma projeção de máxima intensidade (do inglês *maximum intensity projection* - MIP) para a visualização da rede vascular na região de aquisição da imagem. O MIP, como o próprio nome indica, é um algoritmo que utiliza imagens tridimensionais onde se projeta os valores de máxima intensidade atravessados por raios paralelos em um plano de visualização, gerando uma imagem bidimensional. No caso das angiografias por TOF, utilizamos uma sequência de gradiente eco 3D para aquisição de múltiplos cortes, assim como mostra o diagrama da Figura 8.

Para aplicações angiográficas, existe sempre um interesse em aumentar o contraste entre o sinal do tecido e do lumen para uma melhor visualização da rede vascular. Como consequência, existe a possibilidade de utilizar estratégias mais complexas como pulsos de saturação de gordura e transferência de magnetização anexadas a sequência de gradiente eco. A saturação de gordura diminui o sinal da pele e de região dos globos oculares através de um pulso de seleção espectral. Já a transferência de magnetização utiliza pulsos fora de ressonância para afetar os prótons de hidrogênio ligados a macromoléculas para atenuar o sinal do parênquima cerebral. As imagens de TOF que mostraremos nesta tese não utilizaram estas estratégias, mas é importante ter conhecimento sobre elas para discutir possíveis melhorias na *pipeline* de processamento de imagens.

Das imagens utilizadas nesta tese, a TOF é a mais comum na rotina clínica. Para nossas simulações, utilizaremos a TOF para gerar a estrutura vascular paciente-específica do sujeito saudável e dos sujeitos com MMD. A TOF é suficiente para gerar a estrutura vascular pois nossa modelagem é baseada somente no lumen dos vasos e não vamos realizar simulações que dependam de interações entre fluido e estrutura. Entretanto, é importante ressaltar que a IRM também é capaz de gerar imagens de contraste que favoreça a visualização de paredes arteriais (31), mas o tipo de simulação que usaria essa informação não é o foco desta tese.

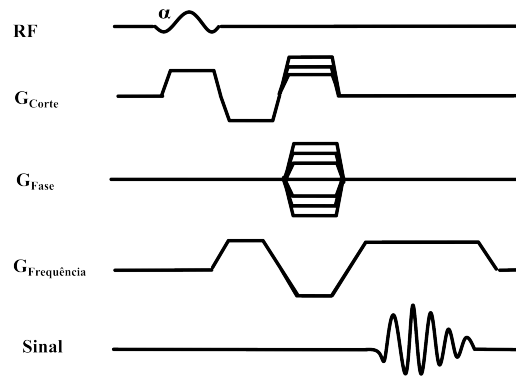


Figura 8 – Diagrama de sequência gradiente eco tridimensional para TOF.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3 Phase contrast

As imagens de *phase contrast* (PC) (32) geram um contraste que permite a visualização da velocidade do sangue a depender de um parâmetro de codificação de velocidade (do inglês *velocity encoding* - VENC). O que faz esse processamento possível é o fato da sequência de contraste de fase possuir gradientes que codifiquem velocidade, assim como mostra o diagrama da Figura 9 em vermelho. Nesta configuração, esta sequência é chamada de 2D-PC pois gera uma imagem bidimensional na posição de corte desejado. O valor de VENC determina a intensidade dos gradientes e vai depender do intervalo de velocidades que se espera medir. Em especial para esta sequência, os gradientes bipolares são unidimensionais no sentido do corte e estão separados do gradiente de seleção para uma melhor visualização. Entretanto, é comum observar os gradientes bilopares combinados com o gradiente de seleção para otimização da sequência.

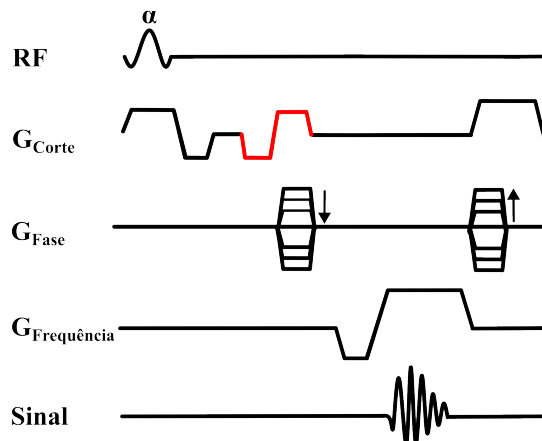


Figura 9 – Diagrama de sequência 2D-PC com gradientes bipolares marcados em vermelho.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os gradientes em polaridade invertida fazem com que spins em movimento sofram

uma mudança de fase proporcional a sua velocidade. A Figura 10 ilustra o processo de diferença de fase em spins em movimento em comparação com spins estacionários. A esquerda na figura temos um exemplo do efeito do gradiente em spins parados e em movimento.

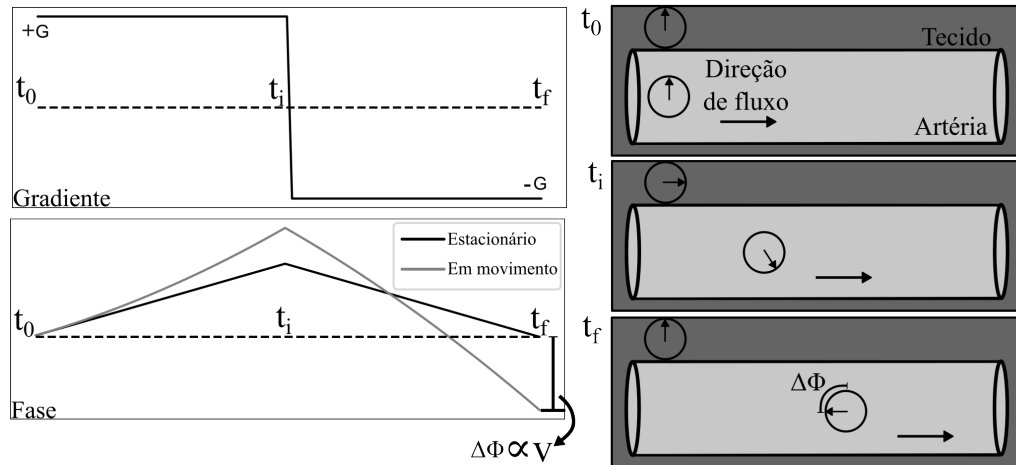


Figura 10 – Ilustração demonstrando o efeito de gradientes bipolares para a diferença de fase em spins em movimento. A esquerda temos um gráfico com gradiente e fase no decorrer do tempo e a direita uma ilustração comparando um spin em movimento em uma artéria e um spin estático no tecido.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dentre as sequências utilizadas nas aplicações em neurociência, a 2D-PC é a que fornece informações paciente-específicas mais interessantes. Com a conversão da imagem de fase para velocidade e o uso da imagem de magnitude para a segmentação do lumen arterial, é possível gerar valores de fluxo sanguíneo que acompanham o batimento do sujeito. O fluxo médio ou variante no tempo podem ser utilizados como condição de contorno para simulações de DFC, sendo assim condições de contorno paciente-específicas.

3.4 Arterial spin labeling

Entre as diversas técnicas de IRM, a *arterial spin labeling* (ASL) (33–35) se destaca por possuir contraste que possibilita a quantificação da perfusão sanguínea cerebral. Este tipo de aquisição utiliza a marcação de spins no sangue através de diferentes estratégias, mas a mais recomendada por questões de relação sinal ruído e aplicabilidade clínica é a *pseudo continuous arterial spin labeling* (PCASL). A Figura 11 ilustra o processo de marcação. O processo de gerar uma imagem de perfusão depende da aquisição de um par de imagem de controle e marcação. Principalmente a imagem de marcação vai depender de variáveis de duração e do atraso pós marcação (do inglês *post-labeling delay* - PLD). Essas informações sobre os parâmetros utilizados alimentam um modelo matemático responsável por gerar uma imagem de perfusão calibrada. Nesta tese utilizamos o *software Bayesian*

Inference for Arterial Spin Labeling MRI (BASIL) (36,37) distribuído em conjunto com demais ferramentas do FSL (38).

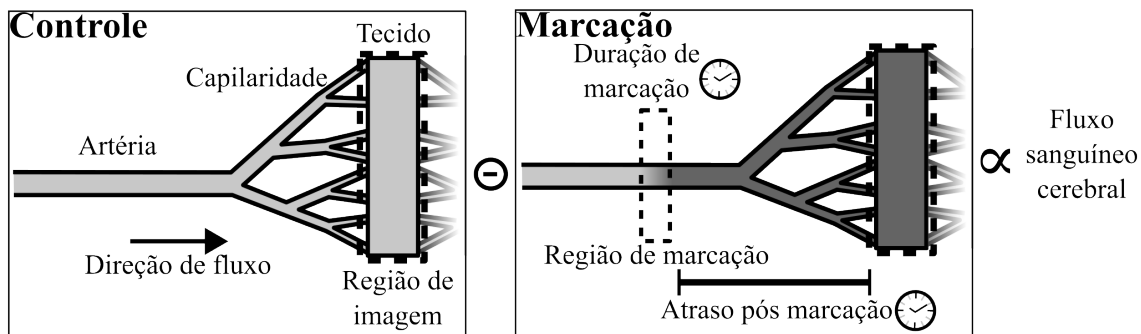


Figura 11 – Ilustração mostrando estratégia de marcação e controle para ASL. A marcação é feita dependendo de parâmetros de duração e atraso pós marcação. A imagem de perfusão é gerada através de um modelo após subtração de imagem de marcação da imagem de controle.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um diagrama de sequência de ASL possui componentes de marcação e controle, espera, preparação e leitura. O principal conceito do componente de marcação e controle foi explicado no parágrafo anterior, mas os demais também possuem suas particularidades e variedades de implementação. Aqui vamos discutir somente o componente de leitura, mas mais detalhes sobre desenvolvimentos técnicos recentes em ASL podem ser encontrados em (39). Para a aquisição da região de interesse da imagem, é possível o uso de diversas técnicas de leitura. Em IRM, a ideia de diferentes estratégias de leitura é de se preencher o espaço K de forma mais rápida e/ou eficiente.

Um artigo de consenso (40) sugere que estratégias de leitura 3D como a 3D *gradient and spin echo* (GRASE) são interessantes para a ASL pois possibilitam melhor supressão de fundo e também possuem menor sensibilidade em relação a inhomogeneidade de campo. Entretanto, a técnica de múltiplos cortes utilizando *echo planar imaging* (EPI) também pode ser efetiva. A aquisição que vamos apresentar nesta tese foi feita com 2D EPI. A Figura 12 mostra um diagrama de 2D EPI ao lado de como esta estratégia preenche o espaço K. A EPI se baseia em ecos gerados com uma constante alternância de polaridade nos gradientes de leitura em conjunto de *blips* de fase. Portanto, somente com uma excitação é possível preencher todo um espaço K de forma rápida já que os gradientes de leitura intercalam o sentido de preenchimento ao mesmo tempo que os *blips* de fase avançam as linhas. A 3D GRASE pode ser interpretada como um meio termo entre sequências de turbo spin eco que vão utilizar um pulso de refocalização por linha do espaço K e sequências com leitura de EPI que utilizam um pulso de refocalização para preencher todo o espaço K. No caso da GRASE, para cada pulso de refocalização de 180° existem ecos recuperados por gradientes, reduzindo a quantidade de energia depositada enquanto acelera a aquisição

assim como a EPI.

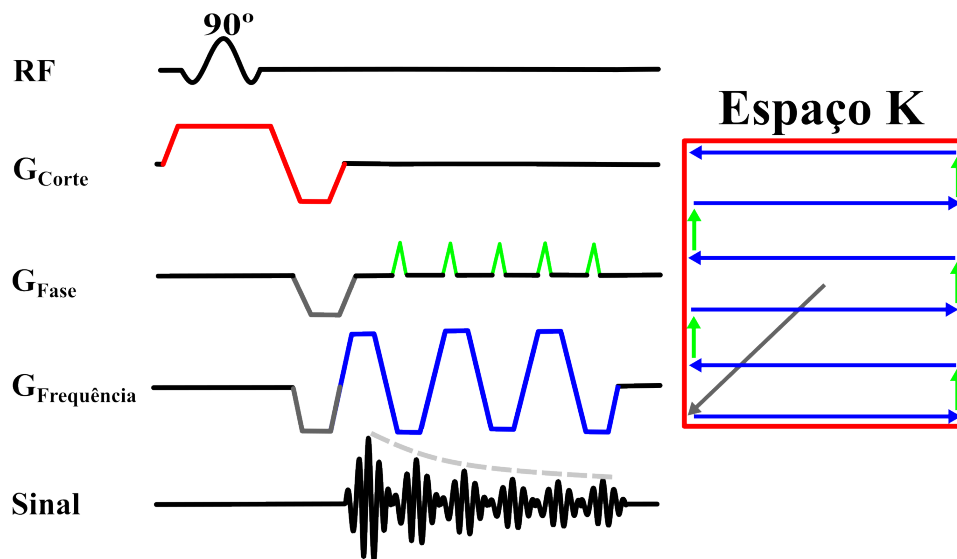


Figura 12 – Diagrama de sequência gradiente echo com leitura por EPI.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Apesar de ser uma técnica recente e em constante desenvolvimento, sequências de ASL já são implementadas por diversas empresas de IRM para aplicações clínicas. Nesta tese focamos em utilizá-la na aplicação em artérias cerebrais para motivar a discussão sobre a validação das simulações. Assim, vamos combinar a imagem de perfusão com a imagem de um atlas contendo as principais regiões vasculares do cérebro e focaremos em analisar a distribuição da perfusão cerebral nestas regiões.

4 WORMHOLES EM ROCHAS CARBONÁTICAS

4.1 *Wormholes*

A acidificação de reservatórios é uma técnica que cria estruturas de alta permeabilidade com padrões de dissolução que visam aumentar a produção de petróleo. As estruturas produzidas pela acidificação de reservatórios são chamadas de *wormholes* e os padrões de dissolução são dependentes do processo de acidificação. O fluxo de injeção de ácido é um fator importante para esses padrões de dissolução (41, 42). Atualmente é possível criar *wormholes* em laboratório em amostras com tamanho capaz de caber em equipamentos de tomografia computadorizada ou de IRM pré-clínica.

Estudos de DFC em meios porosos utilizam a tomografia computadorizada como base para a informação estrutural (43–46). Entretanto, para os meios porosos, a IRM é uma técnica de imagem alternativa capaz de utilizar sinal do próton de hidrogênio caso as amostras estejam saturadas com água. Conseqüentemente, o sinal que compoem a imagem se da pela água confinada no meio poroso. Esta característica é particularmente interessante para meios porosos pois é possível reconstruir o volume que é alcançado por água. Além disso, em comparação com a tomografia computadorizada, a IRM é capaz de gerar mais opções de contraste (47) e a possibilidade de estudos dinâmicos.

4.2 Métodos

4.2.1 *Setup* experimental

O Centro de Pesquisas Leopoldo Américo Miguel de Mello (CENPES) forneceu três plugues de rochas carbonáticas cilíndricas acidificadas com HCl 1,5 % para gerar *wormholes* a diferentes taxas de injeção. A denominação de plugue é definida no artigo 2º da resolução nº 71/2014 da Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP), responsável pela regulamentação de dados para a pesquisa de petróleo e gás natural, onde plugues são "frações, de formato geralmente cilíndrico, obtidas a partir de testemunhos e utilizadas normalmente em ensaios petrofísicos para a determinação da porosidade e permeabilidade de uma rocha reservatório, por exemplo". Os plugues utilizados neste projeto eram produto da mesma rocha de Indiana Limestone, possuindo aproximadamente 7 cm de comprimento e 3,8 cm de diâmetro. Assim como esquematizado na Figura 13, as amostras foram denominadas A, B e C, sendo A a amostra que recebeu a injeção de 0.1 ml/min, B a amostra que recebeu a injeção de 1 ml/min e C a amostra que recebeu a injeção de 10 ml/min. Para informações petrofísicas adicionais, o CENPES forneceu a porosidade e permeabilidade de cada amostra que estão apresentadas na Tabela 1.

Imagens de ressonância magnética foram adquiridas para visualizar cada estrutura

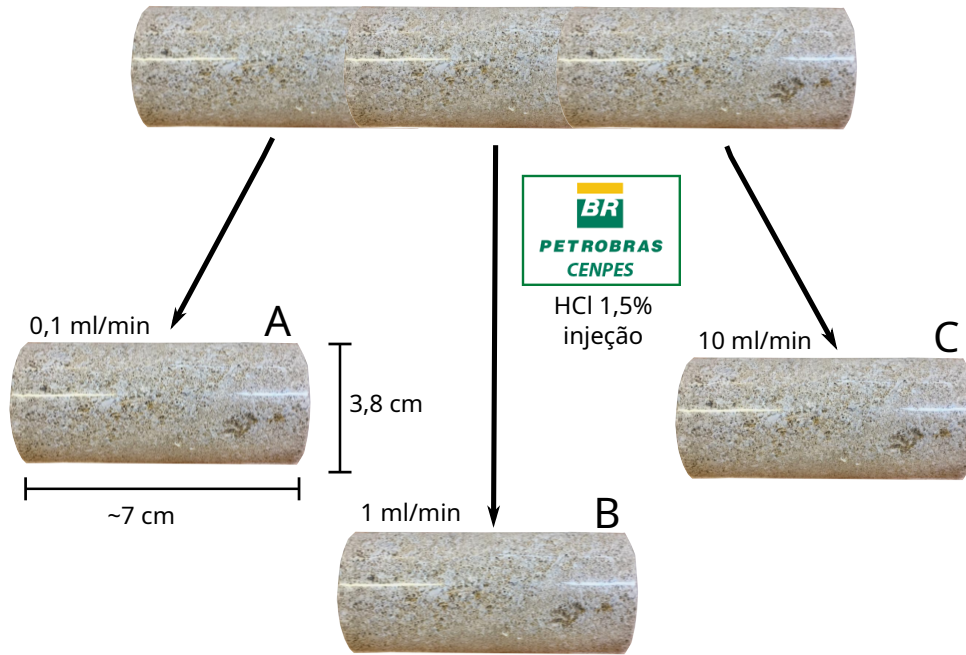


Figura 13 – Exemplo de cortes em tarugo resultando em plugues. Nomenclatura indica acidificação com HCl 1,5% feita no CENPES em vazões de 0,1, 1 e 10 ml/min, sendo chamadas respectivamente de amostra A, B e C.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 1 – Informações geométricas e petrofísicas de amostras acidificadas de Indiana Limestone.

	A	B	C
Comprimento (cm)	7,110	7,496	6,836
Diâmetro (cm)	3,795	3,800	3,807
Porosidade (%)	17,10	17,00	16,96
K_{N_2} (mD) (%)	545	465	465

Fonte: Elaborada pelo autor.

de *wormhole* gerada através da acidificação. Entretanto, para que as imagens fossem adquiridas, foi necessário preparar as amostras para a aquisição. As amostras foram inicialmente submergidas em água deionizada para saturação a uma pressão relativa de -650 mmHg por uma hora. Utilizamos um material termoretrátil e tampas de Teflon para selar as amostras e prevenir qualquer perda por evaporação ou escoamento durante a aquisição das imagens. Assim, adquirimos imagens ponderadas por T_2 de forma que o contraste dos *wormholes* fosse otimizado (48). Nesta condição, aplicamos uma sequência de *gradient echo* 3D chamada PSIF (28) com 300 μm de resolução isotrópica e um protocolo de cinco horas de duração com $TE = 4,5$ ms, $TR = 10,5$ ms, ângulo de excitação de 40 graus e 64 médias. A Figura 14 apresenta as imagens de MIP. O equipamento de ressonância magnética utilizado foi um magneto horizontal supercondutor 2T da Oxford Instruments (modelo 85310 HR), um espectrômetro Bruker Avance III (Bruker BioSpin, Inc., Billerica,

MA, USA) e uma bobina solenoide caseira.

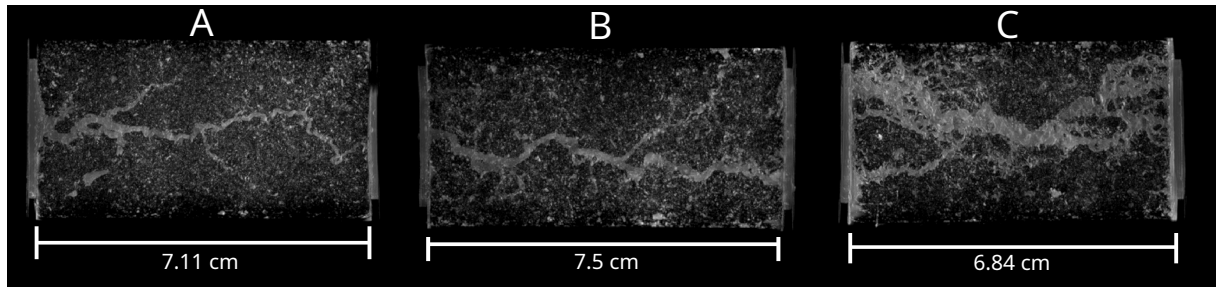


Figura 14 – Imagens MIP de PSIF de amostras de rochas carbonáticas acidificadas. As amostras A, B e C foram respectivamente acidificadas com fluxo de 0,1, 1 e 10 ml/min. o *wormhole* pode ser identificado como a estrutura brilhante e contínua que se estende de uma extremidade a outra da amostra.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Após a aquisição das imagens, realizamos medidas de pressão utilizando um sistema caseiro de controle de fluxo e uma bomba de *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) modelo PU-4087 (JASCO Corporation, Tokyo, Japan). A bomba foi capaz de gerar fluxos estáveis com 1% de precisão em um intervalo de 5 a 50 ml/min. O processo de saturação foi repetido para utilizar extensões cilíndricas do material termorretrátil conectado ao sistema de controle de fluxo. A pressão foi medida pela diferença de altura de colunas de água deionizada de entrada e saída, e assumimos para a conversão $10\text{ m} = 1\text{ bar}$. O sistema caseiro de controle de fluxo em conjunto com a bomba HPLC e exemplos de amostras com extensões estão representados respectivamente na Figura 15a e 15b.



(a) Montagem experimental de bomba HPLC (direita) e sistema de controle de fluxo (esquerda). (b) Amostras de rochas preparadas para experimentos hidrodinâmicos com extensões do material termorretrátil.

Figura 15 – Configuração do sistema de fluxo e preparo das amostras para experimentos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.2 Pipeline de simulação

Desenvolvemos uma *pipeline* para realizar simulações em wormholes através de IRM. O objetivo dessa *pipeline* é de maximizar a fidelidade do modelo geométrico baseado

em IRM. Para isso iremos descrever etapas de processamento de imagem, reconstrução tridimensional e DFC, assim como mostra a Figura 16.

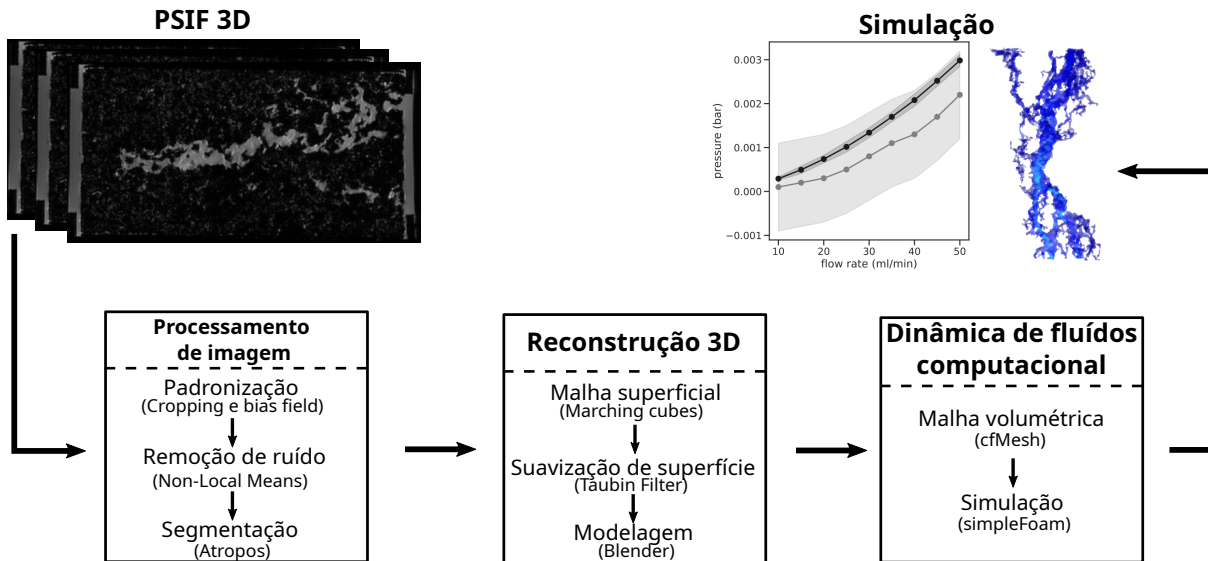


Figura 16 – Pipeline envolvendo processamento de imagens, reconstrução tridimensional e DFC.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para a padronização das imagens, aplicamos um *cropping* e em seguida um algoritmo de *bias field correction*. O *cropping* removeu regiões com água presa entre a amostra e o material termorretrátil, assim como regiões sem sinal. Com a redução do tamanho da imagem, outro benefício do *cropping* é a redução do tempo de processamento nas demais etapas. Aplicamos o algoritmo de *bias field correction* (49) da biblioteca *Advanced Normalization Tools* (ANTs) e com isso reduzimos variações de intensidade de baixa frequência devido a inhomogeneidades do campo magnético. Assim, evitamos erros de segmentação devido a presença dessas variações em determinada direção espacial. Ambos os algoritmos dependem da qualidade de imagem usada como entrada, e para isso você deve considerar adicioná-los ou removê-los a depender das imagens utilizadas.

Aplicamos um filtro do tipo *Non-local Means* (NLM) (50) modificado para lidar com ruído Riciano. Para imagens de magnitude provenientes de IRM, o ruído Riciano é uma consequência da operação de módulo da imagem real e imaginária com ruído Gaussiano. O filtro foi modificado ao clonar o algoritmo para ruído Gaussiano da biblioteca *scikit-image* substituindo equações de restauração do voxel que levasse em conta a estatística do ruído e utilizando uma técnica de pseudo-resíduo para estimar a variância do ruído. Escolhemos um parâmetro h de 1.15σ próximo do valor de otimização (51), em que σ é a variância do ruído, e escolhemos um tamanho de *patch* de 5 e distância de *patch* de 6 como um bom equilíbrio entre a remoção do ruído e a preservação das características da imagem. O NLM é conhecido dentro da literatura de processamento de imagem como um filtro específico para conservar bordas e remover ruído e por isso é uma boa escolha para imagens de IRM,

onde a preservação de bordas é essencial para a segmentação. Esta também é uma etapa que pode ser retirada a depender da qualidade da imagem, mas que também pode ser substituída por filtros mais avançados por *deep learning*.

Segmentações geralmente podem utilizar métodos estatísticos ou por limiarização. Uma vez que a maioria dos métodos de limiarização são dependentes do usuário, decidimos utilizar um método estatístico. Para isso, utilizamos o algoritmo de *k-means* chamado Atropos da biblioteca ANTs. Encontramos que utilizar três classes é a melhor opção para segmentação de *wormholes*. A segmentação, diferente das etapas anteriores, não é uma etapa que pode ser retirada, mas pode ser substituída por uma grande diversidade de algoritmos. De forma geral, nossas escolhas foram baseadas na simplicidade e na baixa barreira de entrada para a implementação da *pipeline*. Modelos de *deep learning* como a U-net (52) podem substituir o Atropos, mas os ganhos são marginais e a complexidade de implementação é muito maior especialmente pela necessidade de *graphical processing units* (GPUs) para treinamento.

Após extrair a binarização da classe referente aos *wormholes* utilizamos um algoritmo de *marching cubes*. O algoritmo de *marching cubes* é responsável pela reconstrução tridimensional da superfície dos *wormholes*, entretanto a superfície resultante ainda possui arestas irregulares. O filtro de Taubin foi então utilizado para suavizar a superfície enquanto preserva o calibre dos *wormholes*. Uma vez que esta etapa pode ter um efeito significativo no resultado final da simulação, comparamos o deslocamento das arestas antes e depois da aplicação do filtro utilizando o software MeshLab. Tanto o *marching cubes* quanto o filtro de Taubin foram aplicados utilizando a biblioteca *The Visualization Toolkit* (VTK) em python. A Figura 17 representa detalhe da superfície reconstruída e suavizada de um *wormhole*.

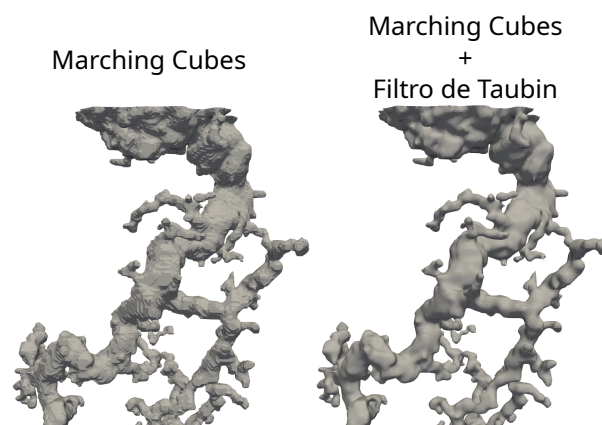


Figura 17 – Superfícies de amostra A exemplificando diferença entre a malha superficial apenas com marching cubes (esquerda) e malha combinando marching cubes e filtro de Taubin (direita).

Fonte: Elaborada pelo autor.

A última etapa do processo de reconstrução tridimensional contou com a modela-

gem da malha superficial suavizada utilizando o software Blender. Nesta etapa buscamos modelar os contornos das amostras e remover artefatos na superfície. Assim, criamos extensões cilíndricas para cada amostra para emular as condições experimentais do sistema de fluxo conectado na bomba HPLC. As extensões tinham 3,8 cm de diâmetro e comprimentos de 5 e 23 cm, respectivamente para as extensões de entrada e saída. Esses comprimentos foram selecionados para garantir estabilidade de fluxo.

As últimas etapas da *pipeline* podem ser empregadas para criar uma malha superficial capaz de ser utilizada em muitos softwares de DFC ou de geração de malhas volumétricas. Tendo isso em vista, escolhemos trabalhar com a variante do OpenFOAM da OpenCFD Ltd. devido a incorporação da biblioteca de geração de malhas chamada *cfMesh* a partir da versão v1712. A biblioteca *cfMesh* simplifica a geração das malhas dentro do ambiente do OpenFOAM. Utilizamos três tamanhos máximos de células para cada amostra para uma análise de independência de malha como descrito em (23). Além do tamanho máximo de célula, utilizamos valores fixos de 0.1 cm de espessura de refinamento com seis níveis de refinamento adicionais exclusivos para a parede do *wormhole*. O processo de modelagem com o Blender foi repetido quantas vezes fosse necessário para o ajuste de *skew faces* indicadas no teste de qualidade de malha.

Quanto a modelagem de DFC, utilizamos o simpleFoam para simular um fluxo incompressível, estacionário e laminar. As condições de contorno foram baseadas nos fluxos experimentais da bomba HPLC de 5 a 50 ml/min. Para esses valores de fluxo, aplicamos um perfil de velocidade parabólico na entrada seguindo a derivação de Hagen-Poiseuille em uma condição de contorno personalizada. A diferença de pressão entre o inlet e o outlet foi medido utilizando as ferramentas de pós processamento do OpenFOAM. Utilizamos a renderização volumétrica do software Paraview e o MeshLab para exportar campos de velocidade e calcular as áreas de outlet das amostras.

4.3 Resultados

A suavização de superfície durante a fase de reconstrução tridimensional pode impactar a posição das arestas e o calibre dos *wormholes*. Portanto, analisamos o deslocamento entre as arestas da superfície antes e depois da suavização, assim como mostrado na Figura 18. A maioria dos deslocamentos medidos ficaram entre um terço da resolução do voxel, com intervalos interquartis de 0.033, 0.042 e 0.033 mm, e medianas de 0.0046, 0.0052 e 0.0024 mm respectivamente para as amostras A, B e C.

Foi adicionado as extensões de fluxo para as amostras A, B e C, assim como representado na Figura 19. O posicionamento das extensões levou em consideração a orientação do wormhole no interior da amostra. Para cada amostra, foram geradas três malhas com diferentes tamanhos de célula baseadas na mesma superfície. A Tabela 2 mostra os parâmetros utilizados assim como o número de células e o fator de refinamento.

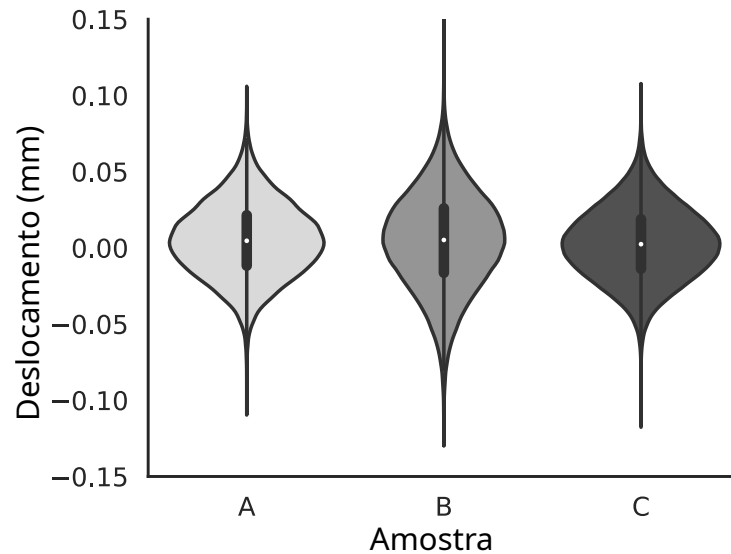


Figura 18 – Deslocamento de arestas antes e depois da suavização de superfície nas amostras de wormholes.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para cada refinamento, o número total de células aumentou de A para B e de B para C. O fator de refinamento satisfazem a análise de independência de malha (23).

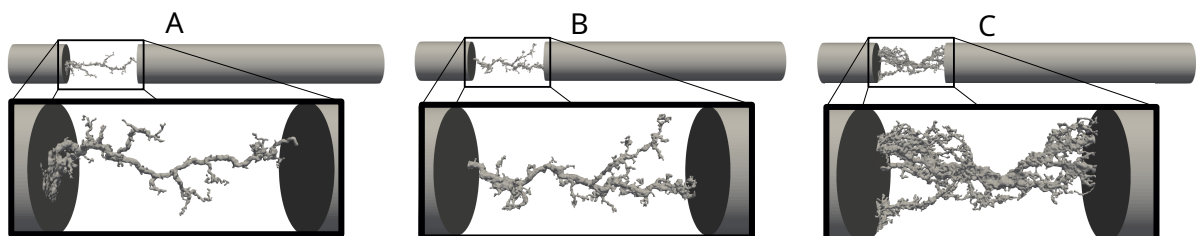


Figura 19 – Modelo de superfície final de amostras com extensões. As regiões ampliadas mostram detalhes da estruturas dos wormholes.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 20 mostra os resultados das simulações de pressão resultantes de fluxos entre 5 e 50 ml/min. Com os parâmetros utilizados no cfMesh descritos na última seção, fomos capazes de realizar as simulações em três resoluções de malha diferentes para a análise de independência de malha, resultando nas estimativas de erro na area cinza escuro. A area em cinza claro representa a incerteza experimental. A pressão decaiu aproximadamente em uma ordem de grandeza entre A para B e B para C no mesmo intervalo de fluxo. A amostra A revelou uma diferença entre as pressões experimentais e simuladas a partir de um fluxo de 30 ml/min. O lado direito da figura mostra o campo de velocidade em magnitude das amostras em um fluxo de 50 ml/min. Observamos maiores magnitudes para a amostra A, seguido pelas amostras B e C.

Investigamos o comportamento dos campos de velocidade e medimos a pressão

Tabela 2 – Parâmetros de tamanho máximo de célula utilizados para gerar malhas volumétricas com seus respectivo número de células e fatores de refinamento.

		A	B	C
Tamanho máximo da célula (cm)	C1	1	1	0,75
	C2	0,5	0,5	0,52
	C3	0,34	0,28	0,32
Número de células	N1	788180	826402	1484263
	N2	2001856	2680970	3301038
	N3	4513921	7484287	9666472
Fator de refinamento	r21	1,36	1,48	1,31
	r32	1,31	1,41	1,43

Fonte: Elaborada pelo autor.

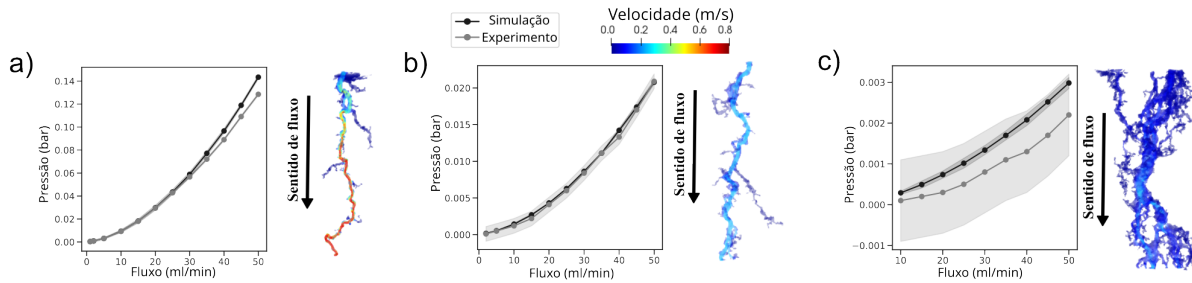


Figura 20 – Pressão contra fluxo para medidas experimentais e de simulação. Magnitude do campo de velocidade a 50 ml/min no lado direito das subfiguras. A) Amostra A acidificada com injeção de 0,1 ml/min. B) Amostra B acidificada com injeção de 1 ml/min. C) Amostras C acidificadas com injeção de 10 ml/min.

Fonte: Elaborada pelo autor.

para um dado fluxo analisando a magnitude da velocidade na principal direção de fluxo e a área do outlet das nossas amostras. A Figura 21, mostra a distribuição de velocidades normalizada para cada amostra com seu respectivo outlet no fluxo de 50 ml/min. As setas indicam regiões com padrões de velocidades distintos entre as amostras. A amostra A possui uma distribuição larga e chega até velocidades mais altas, entretanto possui uma área de outlet de $0,8\text{mm}^2$. A distribuição da amostra B chega a velocidades menores do que a amostra A, mas possui uma área no outlet de $6,3\text{mm}^2$. Finalmente, A amostra C tem a distribuição mais estreita e chega a menores velocidades, entretanto possui a maior área de outlet com $15,2\text{mm}^2$.

4.4 Discussão

Neste projeto mostramos uma pipeline para realizar simulações de DFC utilizando dados de IRM em rochas carbonáticas. A IRM voltada para *wormhole* possui a vantagem de um contraste determinado pelo fluido confinado. Esta qualidade específica da IRM de meios porosos facilita o estudo dos *wormholes* em comparação com a tomografia

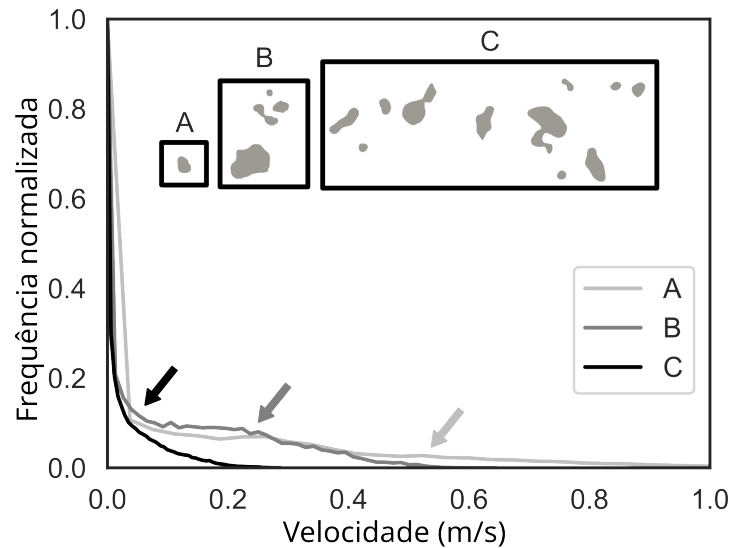


Figura 21 – Distribuições normalizadas de velocidade no sentido principal de fluxo das amostras A, B e C com fluxo de 50 ml/min. As setas mostram diferentes padrões de velocidade entre distribuições em suas respectivas cores de linha. As inserções mostram a área do *outlet* para cada amostra.

Fonte: Elaborada pelo autor.

computadorizada ao filtrar grande parte da informação da matriz porosa. A *pipeline* apresentada foi desenvolvida especificamente para IRM levando em consideração o contraste do objeto de interesse. Desta forma, este trabalho viabiliza a utilização da IRM em conjunto com a DFC como uma ferramenta para caracterizar o *wormhole* na escala de plugue. Nossas escolhas de *cropping*, correção de *bias field*, remoção de ruído e segmentação foram feitas para maximizar a fidelidade das simulações em comparação com a IRM. A necessidade de aplicar os algoritmos de *cropping*, correção de *bias field* e remoção de ruído depende essencialmente da qualidade da imagem. Por outro lado, a segmentação é crucial para as demais etapas e devemos preferir algoritmos independentes de usuário.

Para estruturas complexas como os *wormholes*, a suavização de superfície facilita a criação da malha volumétrica mas pode causar deslocamentos que potencialmente prejudicam a estrutura original do objeto. A avaliação do deslocamento entre antes e depois da suavização da malha revelou um impacto negligível nas posições globais das arestas quando comparáveis com uma resolução de voxel de $300\mu m$. O centro das distribuições em violino é próximo de zero e os intervalos interquartis possuem a maioria dos deslocamentos dentro de um terço da resolução de voxel. Isso indica que atingimos uma suavização de superfície enquanto preservamos o calibre dos canais dos *wormholes*. É importante de enfatizar que outros artefatos provenientes da aquisição de imagem ou mesmo uma saturação de água com pouca eficiência pode gerar um impacto mais significativo do que o deslocamento observado, inclusive com consequências mais graves para a segmentação. Em especial, o filtro de Taubin foi desenhado para suavizar sem

encolher a malha, entretanto outros algoritmos poderiam ser aplicados se o deslocamento fosse analisado com cuidado.

A importância de utilizar extensões na malha superficial tem dois objetivos. O primeiro objetivo é que desta forma as extensões garantem um fluxo bem condicionado para medidas nas extremidades dos contornos. O segundo objetivo é que também conseguimos considerar o alinhamento dos wormholes no interior das amostras de forma que as extensões podem emular de forma mais fidedigna as condições experimentais.

Gerar três malhas volumétricas diferentes faz com que seja possível aplicar a análise de independência de malha. O benefício desta análise é em estimar o erro das nossas simulações e comparar com o erro experimental. Comparar o erro experimental e das simulações nas medidas de pressão para múltiplas escalas fez com que fosse essencial o uso desse tipo de estimativa.

Fluxos acima de 30 ml/min na amostra A possuíram diferenças em pressão entre simulação e experimentos. A diferença pode ser explicada pela influência do meio poroso adjacente que não foi modelado em nossas simulações. Entretanto, a maioria das pressões dos experimentos e simulações estão consistentes e validam a nossa pipeline. Um aspecto interessante dos dados de velocidade foi sua relação inversa com a área do outlet das amostras. Esses valores de velocidade e área podem explicar porque a amostra C possui os menores valores de pressão para atingir um fluxo específico. Uma aplicação em potencial para os nossos resultados pode ser uma análise de fluxo em *wormholes* para simulações mais complexas como fluxos transientes ou de múltiplas fases.

Nossos resultados focaram no fluxo em *wormholes* após a acidificação de rochas carbonáticas e na aplicação da IRM como uma ferramenta para caracterizar o *wormhole* na escala de plugue. A IRM possui diversas opções de contraste, e escolhemos trabalhar com uma sequência específica para melhorar a visualização do *wormhole*. Simulações de dissolução carbonáticas também são um problema fundamental na literatura, com tomografia computadorizada e amostras simuladas sendo atualmente a melhor forma de abordagem para esses estudos. Entretanto, a IRM também pode ser utilizada para capturar informações estruturais além de informações de fluxo com técnicas de contraste de fase. Técnicas com contraste de fase podem ter um papel essencial para a validação da dinâmica em escala de plugue. A *pipeline* apresentada, além de viabilizar o uso de DFC por IRM, pode ajudar a preencher a lacuna entre simulações de dissolução e experimentos dinâmicos.

5 ARTÉRIAS CEREBRAIS

A DFC baseada em IRM também ajuda a entender o impacto de diferentes estruturas e dinâmicas no corpo humano. Aplicações clínicas surgiram em diversas áreas da medicina onde atualmente se desenvolve simulações paciente-específicas (53–56), estudos pré- e pós-operativos (8, 57), e ensaios *in silico* (58, 59). Neste capítulo iremos apresentar aplicações de simulações paciente-específicas em artérias cerebrais.

As simulações serão realizadas na região de uma estrutura vascular chamada de círculo de Willis. O círculo de Willis é uma estrutura capaz de redistribuir o fluxo sanguíneo em caso de obstrução de uma artéria e por conta disso suas artérias constituintes são consideradas como rotas colaterais primárias. Como podemos ver na ilustração da Figura 22, nossas simulações irão compreender além da artéria basilar, as opções de direita e esquerda das artérias cerebelar superior, cerebral posterior, comunicação posterior, cerebral média, carótida interna, cerebral anterior e comunicação anterior. Do inglês, essas artérias são respectivamente chamadas de *basilar artery* (BA), *right and left superior cerebellar artery* (RSCA, LSCA), *right and left posterior cerebral artery* (RPCA, LPCA), *right and left posterior communicating artery* (RPCoA, LPCoA), *right and left middle cerebral artery* (RMCA, LMCA), *right and left internal carotid artery* (RICA, LICA), *right and left anterior cerebral artery* (RACA, LACA), e *anterior communicating artery* (AComm). Essa nomenclatura será utilizada ao longo das próximas subseções.

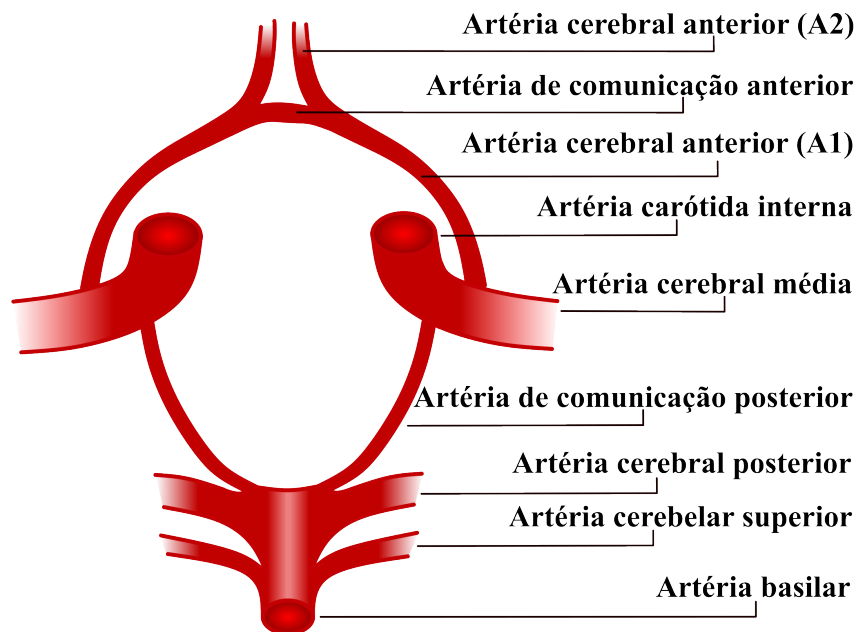


Figura 22 – Ilustração do círculo de Willis e artérias da região.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um fator relevante do círculo de Willis é sua variação anatômica entre sujeitos. Apesar da Figura 22 demonstrar um caso em que o círculo de Willis é completo, é possível encontrar uma série de variações com ausência e presença de artérias da circulação anterior, posterior e na comunicação entre as regiões (60). O que gera interesse em simulações paciente-específicas é justamente a possibilidade de estudar as variações anatômicas e suas consequências hemodinâmicas.

5.1 Pipeline de simulação

Nós utilizamos as imagens de TOF e 2D-PC para respectivamente gerar a geometria dos nossos modelos e condições de contorno paciente-específicas com a *pipeline* do software SimVascular (16). Uma *pipeline* típica do SimVascular consiste em etapas de planejamento de caminho, segmentação de imagem, modelagem, geração de malha e simulação. A Figura 23 ilustra as etapas da *pipeline*.

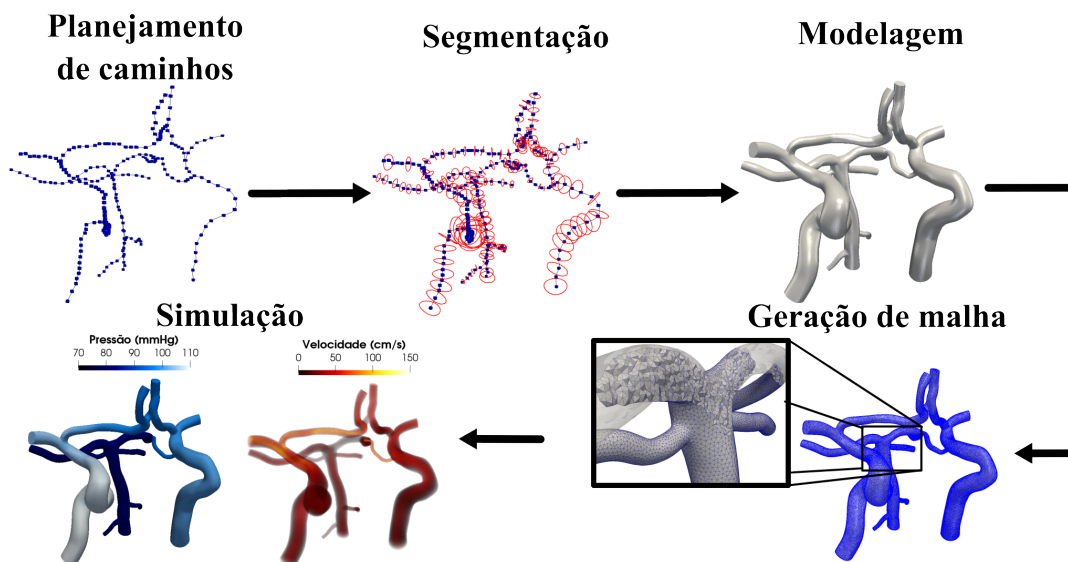


Figura 23 – *Pipeline* de DFC com SimVascular envolvendo planejamento de caminhos, segmentação, modelagem, geração de malha e simulação.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A etapa de planejamento de caminho envolve a seleção manual de pontos ao longo do centro das artérias através de uma inspeção visual da angiografia. Em sequência, a segmentação de imagem no SimVascular é feita por uma série de contornos 2D em um *reslicing* das artérias ao longo dos caminhos criados. Os contornos de segmentação são ajustados ao lúmen arterial manualmente. A etapa de modelagem do sólido foi responsável por gerar e fundir as segmentações das artérias em uma única superfície triangulada. Durante esta etapa, o modelo da superfície também foi suavizado usando uma combinação de filtros de decimação, suavização, e *remeshing* para combinar as artérias de forma suave.

A geração de malha volumétrica é feita no SimVascular através do TetGen, que gera elementos tetraédricos não estruturados.

Para as condições de contorno das simulações temos que determinar as condições tanto de entrada quanto de saída do modelo. Calculamos a condição de contorno de entrada através do fluxo médio obtido da segmentação da imagem de magnitude em conjunto com a conversão da imagem de fase da 2D-PC para velocidade. A segmentação das artérias foi feita utilizando o FSLeves e o fluxo médio foi calculado em python utilizando a biblioteca NiBabel. A condição de contorno de saída é dada pela Lei de Murray (61), uma lei determinada de forma empírica que funciona como uma razão dependente do raio das artérias de saída para a divisão de fluxo em bifurcações arteriais. Esta razão é dada pela equação

$$f_i = \frac{r_i^3}{\sum_{j=1}^n r_j^3}. \quad (5.1)$$

A fração de resistência f_i é calculada utilizando o raio r_i da i -ésima artéria de saída i e o raio r_j de todas as artérias de saída j . Esta equação é responsável por dividir a resistência arterial total para cada artéria de saída do modelo. A resistência arterial total é calculada

$$R_{total} = \frac{P_{média}}{Q_{total}}. \quad (5.2)$$

A pressão média $P_{média}$ é dada pela relação entre a pressão de diástole e pressão de sístole

$$P_{média} = P_{diastole} + 1/3(P_{sistole} - P_{diastole}), \quad (5.3)$$

e o fluxo total Q_{total} é dado pela soma dos fluxos médios de cada artéria de entrada. Para todos os casos que iremos abordar neste capítulo consideramos uma pressão média dada por uma pressão de sístole e diástole de 120 e 80 mmHg respectivamente. Estes valores de sístole e diástole também podem ser paciente-específicos caso seja possível realizar a aferição de pressão no momento da aquisição de imagem. Na prática, o valor de fluxo médio calculado é utilizado para preencher os campos de condição de contorno e a lei de Murray é implementada de forma automática ao fornecer a resistência total a ser dividida entre as artérias de saída na interface gráfica do SimVascular.

Com os arquivos do *case* completos é possível realizar a simulação no SimVascular em seu computador pessoal ou em um *cluster* local. Entretanto, uma das principais vantagens do SimVascular é que os grupos de pesquisa que mantêm o software também fornecem um *gateway* para simulações em um *cluster* remoto de forma gratuita. Assim, nesta tese utilizamos o *gateway* do SimVascular para realizar as simulações pois o *cluster* tinha capacidade de processamento superior ao computador pessoal do autor.

Após simulação, conseguimos aplicar um filtro de *resample* utilizando o Paraview para obter os campos de velocidade e pressão no espaço de imagem. O filtro de *resample* é responsável por interpolar os valores de interesse (e.g. velocidade e pressão) do espaço

de malha para um espaço de resolução arbitrária, que por sua vez é exportado como um arquivo csv. Neste estudo criamos imagens de resolução isotrópica de 0.25 mm. Utilizando estes arquivos em conjunto com uma criação de um *header* é possível salvar imagens de velocidade e pressão em formato Nifti. Possuindo imagens Nifti, utilizamos o comando *flirt* do FSL para analisar as imagens no espaço original de aquisição.

Para a comparação dos resultados de simulação com as imagens de ASL, vamos utilizar o mapa de territórios vasculares baseado no espaço padronizado *ch2better* do *Montreal Neurological Institute* com a extensão do território do cerebelo. Definimos os territórios esquerdo e direito do cerebelo do inglês como *left and right cerebellum* (LC, RC). O atlas modificado pode ser encontrado nas informações adicionais do artigo de Schollenberger et. al. (62). Para a utilização do atlas nas imagens de perfusão, nós aplicamos o registro do espaço *ch2better* para o espaço de cada sujeito utilizando o comando *flirt* do FSL. Os splits de perfusão foram calculados pela razão entre a soma total de perfusão no território de interesse e a soma total de perfusão no restante contando com cérebro e cerebelo. Em casos de MMD com artefatos de sinal arterial, nós excluimos os territórios da análise e da soma total.

5.2 Sujeito saudável

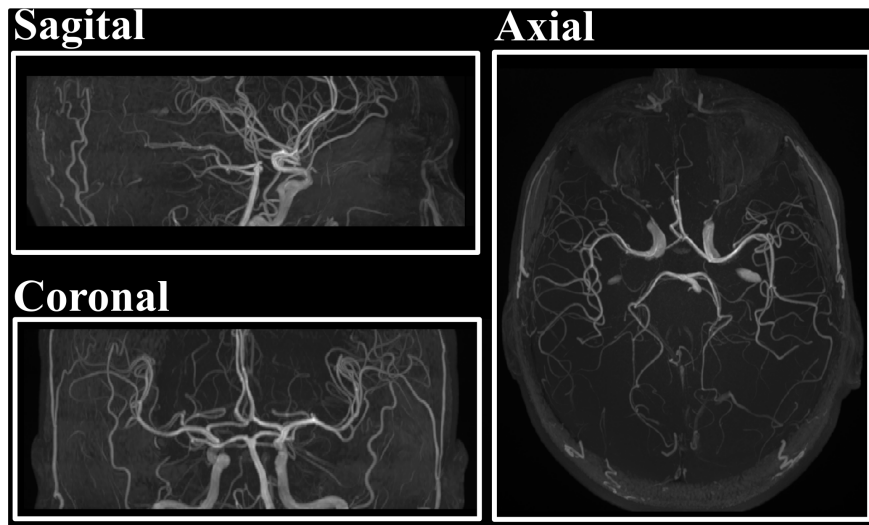
5.2.1 Informações de aquisição das imagens

Os dados de IRM foram adquiridos sob um protocolo de desenvolvimento técnico aprovado pelo comitê de ética local do Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging, FMRIB, Universidade de Oxford. A aquisição foi feita em um único sujeito saudável de 26 anos do sexo masculino em um scanner 3T Siemens Prisma (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). O protocolo de aquisição incluiu uma angiografia por TOF (resolução = $0.3 \times 0.3 \times 0.5 \text{ mm}^3$, $TR/TE = 21.0/3.4 \text{ ms}$), uma 2D-PC (resolução = $0.5 \times 0.5 \times 5 \text{ mm}^3$, $dt = 0.05 \text{ s}$, $TR/TE = 52.9/4.6 \text{ ms}$, $VENC = 100 \text{ cm/s}$), e uma PCASL (resolução = $3.4 \times 3.4 \times 4.5 \text{ mm}^3$, $TR/TE = 4100/14 \text{ ms}$). Para entrar em mais detalhes, a TOF não possuiu preparação de saturação de gordura ou transferência de magnetização, a 2D-PC foi posicionada logo abaixo da região da TOF de forma perpendicular as artérias carótidas internas e basilar, e a PCASL foi adquirida com mutiplos PLDs de 250, 500, 750, 1000, 1250 1500 ms e uma duração de marcação de 1400 ms.

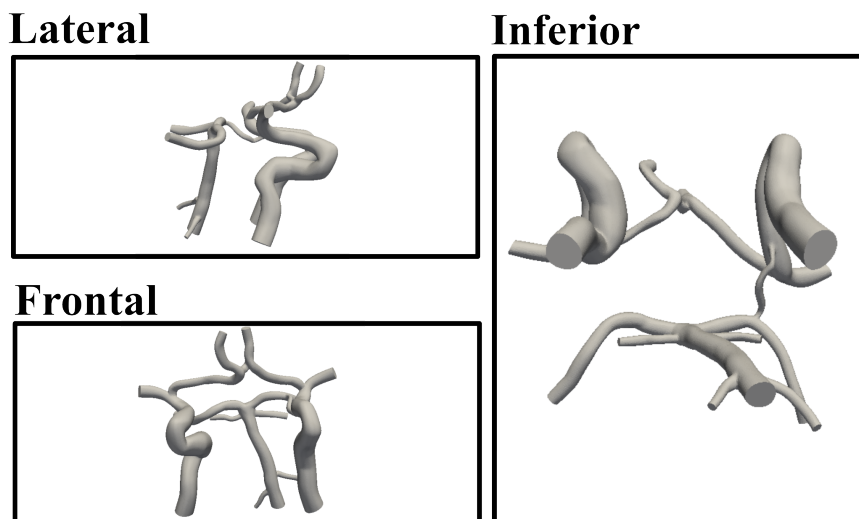
5.2.2 Resultados

Utilizando o software *SimVascular* nós modelamos a anatomia arterial com a angiografia por TOF. A Figura 24 mostra imagem adquirida através de uma visualização por MIP em diferentes planos e o resultado da modelagem. Analisando a anatomia do sujeito é possível notar que o círculo de Willis é incompleto pela ausência da artéria

de comunicação posterior direita. Por simplicidade resolvemos não modelar as artérias oftálmicas. A malha gerada nesta configuração possuiu 1030966 elementos.



(a) MIP de TOF em um sujeito saudável nos planos sagital, coronal e axial.

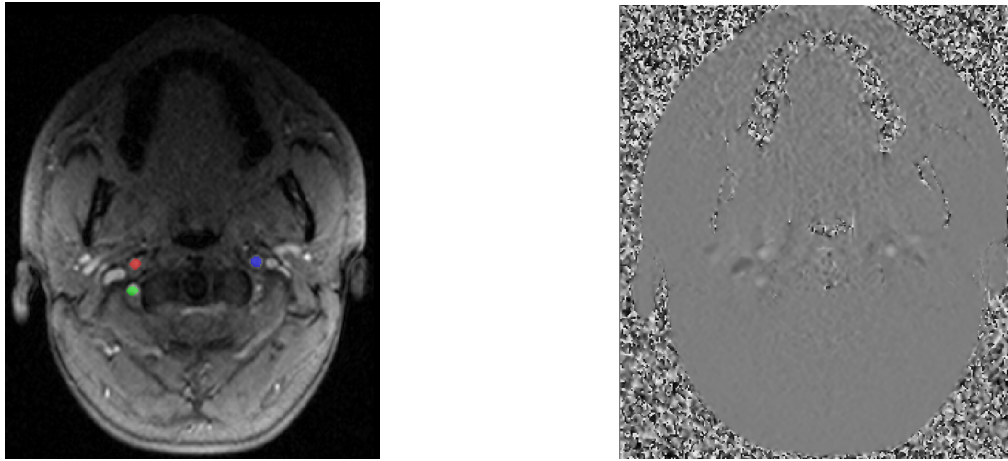


(b) Reconstrução de TOF em um sujeito saudável em visão lateral, frontal e inferior.

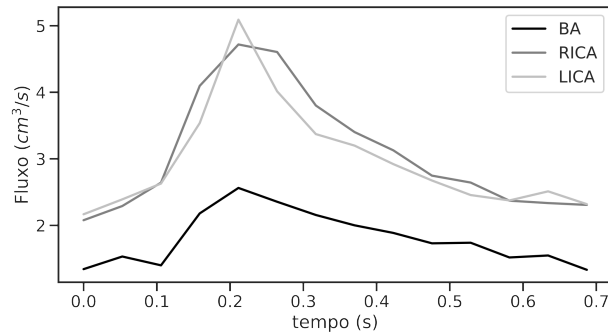
Figura 24 – MIP de TOF e modelo reconstruído de um sujeito saudável respectivamente em múltiplos planos e orientações. Através dos planos sagital e axial da imagem nota-se a ausência da artéria de comunicação posterior direita no círculo de Willis.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Através da 2D-PC nós segmentamos manualmente as artérias carótidas internas e basilar para obter o fluxos e suas respectivas formas de onda através de um *script* em python. Com o mesmo *script* a imagem de fase foi convertida para velocidade considerando um VENC de 100 cm/s e um fluxo médio de 1,81, 3,08 e 2,98 cm^3/s para respectivamente as artérias basilar, carótida interna direita e carótida interna esquerda. A Figura 25 mostra a imagem de magnitude com a segmentação das artérias, a imagem de fase e as formas de onda de fluxo.



(a) Imagem de magnitude de 2D-PC em sujeito saudável. (b) Imagem de fase de 2D-PC em sujeito saudável.



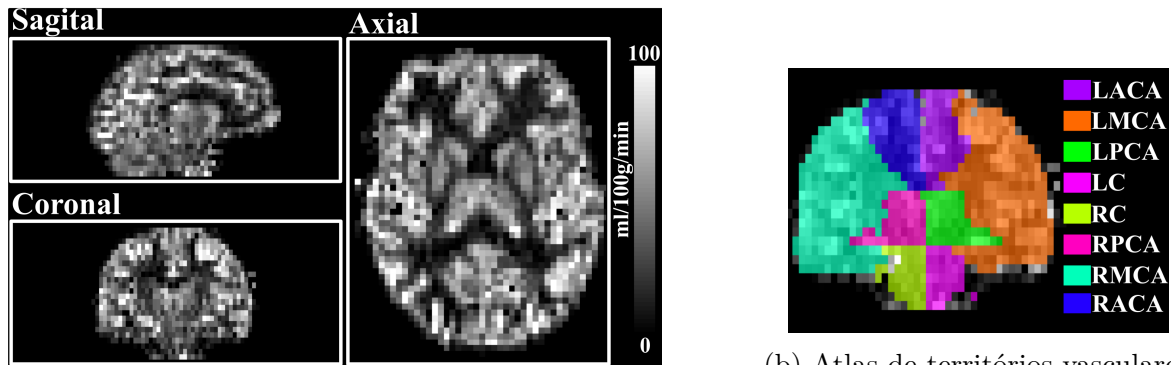
(c) Formas de onda de fluxo em artéria basilar (BA), carótida interna direita (RICA) e carótida interna esquerda (LICA).

Figura 25 – Imagem de magnitude e fase de 2D-PC em sujeito saudável e formas de onda de fluxo em artérias segmentadas.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A ASL foi processada utilizando o software BASIL (37) levando em consideração os parâmetros de aquisição de múltiplos PLDs. A Figura 26 mostra o mapa de perfusão de ASL em um sujeito saudável em diversos planos e o atlas de territórios vasculares no espaço do sujeito no plano coronal. O corte do plano coronal foi escolhido por evidenciar todos os territórios vasculares levados em consideração. Apesar de ter boa abrangência, o registro do atlas do espaço *ch2better* para o espaço do sujeito de territórios vasculares não corresponde a toda a região de perfusão.

A simulação realizada através do software SimVascular foi calculada com as condições de contorno de fluxo médio para a entrada e lei de Murray para a saída. A Figura 27 mostra o resultado da velocidade e pressão para o sujeito saudável assim como o resample da simulação em uma imagem de resolução isotrópica de 0.25 mm. É possível observar uma leve diferença de pressão entre as carótidas internas direita e esquerda. A velocidade nas artérias cerebral média e cerebral anterior direita é maior do seus pares contralaterais. A artéria de comunicação posterior esquerda apresenta uma velocidade elevada.



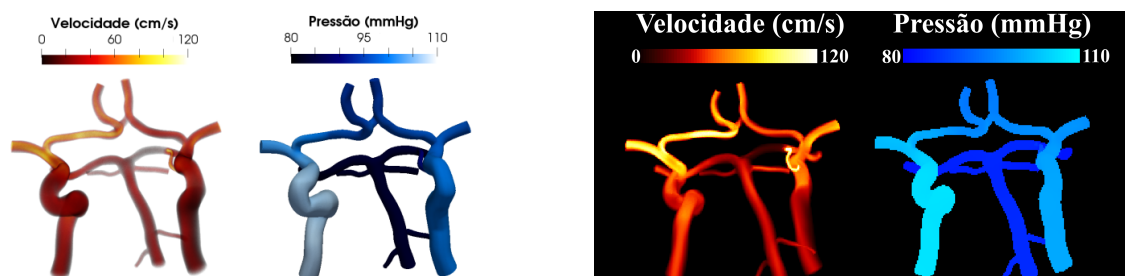
(a) Mapa de perfusão de ASL em um sujeito saudável nos planos sagital, coronal e axial.

(b) Atlas de territórios vasculares sobreposto com corte sagital de ASL.

Figura 26 – Imagem de perfusão de ASL e atlas de territórios vasculares registrado no espaço do sujeito.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Através do fluxo calculado na face das artérias de saída, nós geramos a razão de fluxo em cada território vascular levando em consideração o fluxo de entrada total no círculo de Willis. A Figura 28 mostra a comparação entre a razão de fluxo gerada através da simulação e a razão de perfusão gerada através da ASL para cada território vascular. Os resultados de territórios contralaterais na ASL são similares assim como o esperado para um sujeito saudável. Entretanto, a DFC apresenta maiores variações em comparação com a ASL e em territórios contralaterais. A maior e menor diferença percentual entre splits de territórios de DFC e ASL foi respectivamente de 0.045 e 0.001 para os territórios LMCA e RC. Já para territórios contralaterais em DFC, a maior e menor diferença percentual foi respectivamente de 0.03 e 0.01 para os territórios das artérias cerebrais médias e posteriores.



(a) Renderização dos campos de velocidade e pressão de simulações de DFC do sujeito saudável.

(b) MIP de *resample* de simulação dos campos de velocidade e pressão das simulações do sujeito saudável.

Figura 27 – Simulações e imagem de *resample* para visualização dos campos de velocidade e pressão de simulação de DFC do sujeito saudável.

Fonte: Elaborada pelo autor.

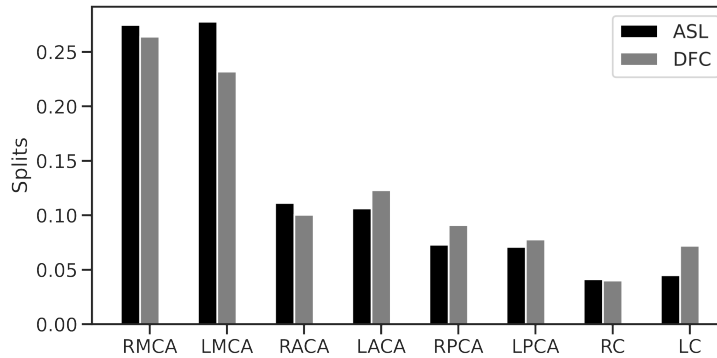


Figura 28 – Divisões de fluxo e perfusão para ASL e DFC em sujeito saudável.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.3 Doença de *moyamoya*

A MMD é uma doença cerebrovascular degenerativa responsável pelo engrossamento das paredes arteriais na região terminal das carótidas internas e inicial das carótidas médias que possui picos de incidência ao redor de 10 e 50 anos. A palavra *moyamoya* pode ser traduzida do japonês como "nuvem de fumaça" e descreve a aparência das artérias observadas através da angiografia por subtração digital (63). A aparência de fumaça é dada pela formação de pequenos vasos colaterais. Estes pequenos vasos colaterais são gerados por angiogênese para suprir o fluxo sanguíneo em regiões próximas, mas podem resultar em acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e isquêmicos (64–66). Uma das principais e mais efetivas formas de tratar a MMD é através de uma cirurgia de *bypass* (67).

5.3.1 Informações de aquisição das imagens

De forma retrospectiva, três sujeitos foram selecionados de um recrutamento de sete pacientes com MMD. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Escola de Medicina da Universidade de Tsinghua (Número de aprovação: 20210063). Excluímos os sujeitos com base em dados insuficientes ou ausentes. Os sujeitos selecionados no recrutamento possuem idades de 51, 40 e 10 anos e foram identificados como sujeito 1, 2 e 3 respectivamente. Os sujeitos 2 e 3 são do sexo feminino enquanto o sujeito 1 é do sexo masculino.

A aquisição de IRM foi feita em um scanner 3T Philips Ingenia CX (Philips, Best, The Netherlands). O conjunto de dados para cada sujeito consistia de uma angiografia por TOF (resolução = $0.25 \times 0.25 \times 0.4 \text{ mm}^3$, $TR/TE = 22/3.5 \text{ ms}$, $chunks = 5$, redução CS-SENSE = 5), uma 2D-PC (resolução = $0.59 \times 0.59 \times 5 \text{ mm}^3$, $TR/TE = 14/9.1 \text{ ms}$) posicionada perpendicularmente a artéria basilar para obter a velocidade na entrada, uma 3D-PC (resolução = $0.25 \times 0.25 \times 0.4 \text{ mm}^3$, $TR/TE = 11/4.8 \text{ ms}$, $chunks = 5$, redução CS-SENSE = 5) posicionada no círculo de Willis para comparação com a DFC, e uma PCASL (resolução = $2.75 \times 2.75 \times 5 \text{ mm}^3$, $TR/TE = 4268/12 \text{ ms}$, duração de marcação = 1800 ms)

para estimar o fluxo sanguíneo cerebral (CBF). O sujeito 1 utilizou um VENC de 90 cm/s e PLD de 2500ms enquanto os outros dois sujeitos utilizaram um VENC de 120 cm/s e PLD de 2250ms. Para o sujeito 1 foi necessário aplicar algoritmos de *phase unwrapping* para corrigir artefatos de fase na 2D-PC. Os artefatos de fase ocorrem devido a velocidade de fluxo sanguíneo ultrapassar os limites do VENC escolhido.

5.3.2 Resultados

Através do software SimVascular modelamos a anatomia arterial dos sujeitos com MMD com base na angiografia por TOF. A Figura 29 mostra a imagem de TOF em plano coronal e o resultado da modelagem para cada sujeito. Para os sujeitos 1 e 2 não foi possível modelar a porção anterior do círculo de Willis devido a doença estar em estágio avançado. Para o sujeito 3, é possível notar que o círculo de Willis é completo e possui artérias de comunicação posterior maiores que o normal. Além disso, o sujeito 3 possui duas artérias cerebrais anteriores extra que não são comuns em sujeitos saudáveis, uma das artérias é direcionada para o território vascular anterior e a outra para o território vascular médio esquerdo. Novamente, por simplicidade resolvemos não modelar as artérias oftálmicas. As malhas geradas para os sujeitos 1, 2 e 3 foram respectivamente de 326997, 309771 e 1154867 elementos.

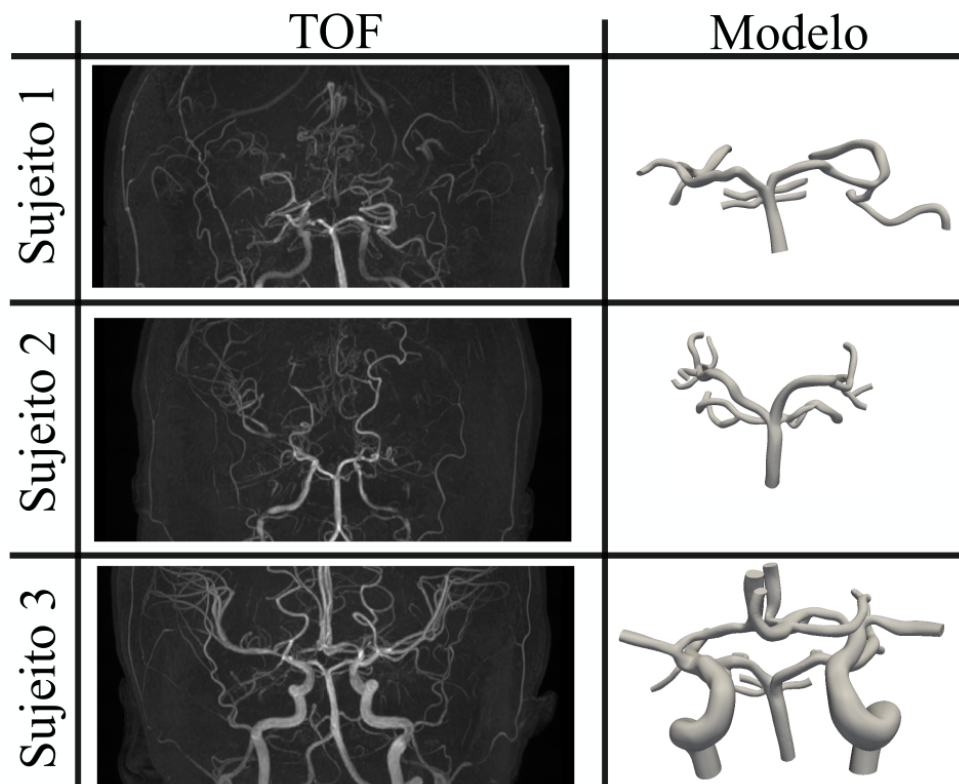


Figura 29 – MIP de TOF em plano coronal de sujeitos com MMD e respectiva modelagem de artérias.

Fonte: Elaborada pelo autor.

As imagens de ASL disponíveis foram processadas e com perfusão calibrada através do código em MATLAB do colaborador Hongwei Li da universidade de Fudan. A Figura 30 mostra o mapa de perfusão de ASL nos sujeitos com MMD no plano axial. As setas em branco evidenciam a região de perfusão com artefatos de sinal arterial. Estas regiões com artefatos de sinal arterial não foram levadas em consideração para a análise de *splits* de perfusão com o atlas de territórios vasculares.

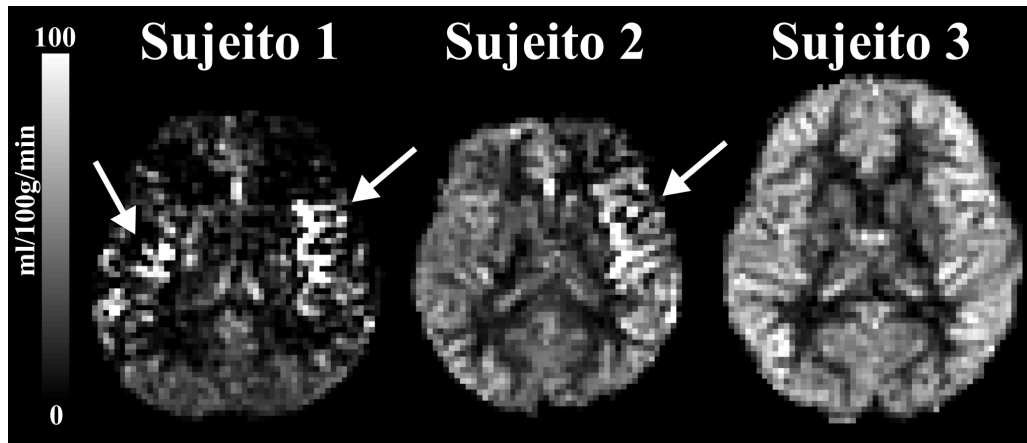
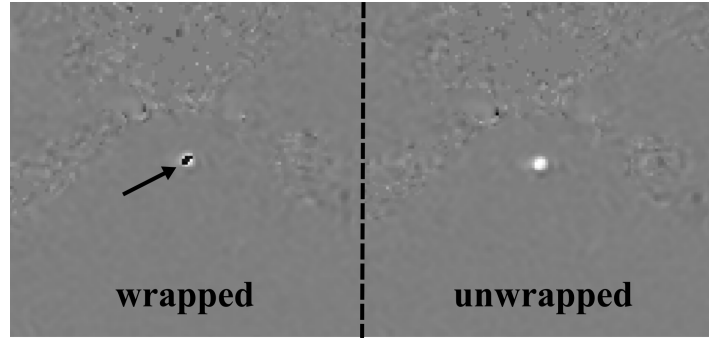


Figura 30 – ASL de sujeitos com MMD. Setas brancas evidenciam regiões com artefatos de sinal arterial.

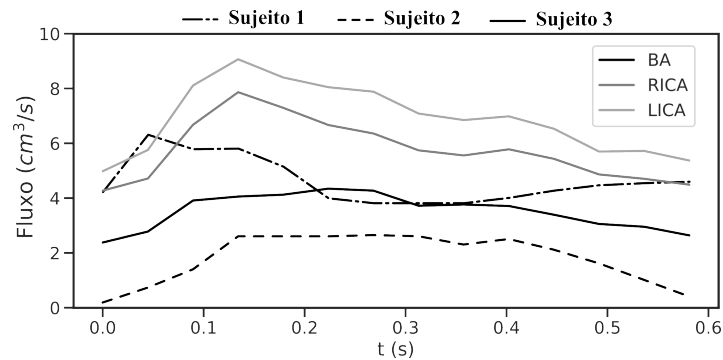
Fonte: Elaborada pelo autor.

Assim como foi feito na seção anterior, nós segmentamos as artérias de interesse para se calcular o fluxo médio de entrada para as condições de contorno das simulações. O principal detalhe é que para os sujeitos 1 e 2 foi necessário aplicar uma máscara somente na artéria basilar devido às limitações de geometria. Além disso, o sujeito 1 necessitou de um algoritmo de *phase unwrapping* para corrigir artefatos de fase (68,69). A Figura 31 mostra a imagem pré e pós *phase unwrapping* e as formas de onda de fluxo para cada sujeito. Os fluxos médios obtidos pelas formas de ondas foram de 5,01 cm/s para a artéria basilar do sujeito 1, 1,78 cm/s para a artéria basilar do sujeito 2 e 3,50, 5,70 e 6,84 cm/s para respectivamente as artérias basilar, carótida interna direita e carótida interna esquerda do sujeito 3.

Especificamente para este estudo retrospectivo, possuímos além da 2D-PC os dados de 3D-PC dos sujeitos. Entretanto, a 3D-PC não foi utilizada para calcular o fluxo médio pois ela não é adquirida no tempo. O processo de conversão para velocidade e segmentação das artérias de interesse é similar ao da 2D-PC e a Figura 32 mostra os dados de velocidade para cada sujeito. O sujeito 3 apresenta todas as artérias do círculo de Willis e demais ramificações e para os sujeitos 1 e 2 foi segmentado somente a porção posterior das artérias cerebrais. Fica evidente uma grande quantidade de artefatos de *phase wrap* e de um elevado nível de ruído para todos os sujeitos.



(a) Imagem de fase de 2D-PC em sujeito 1 com MMD antes e depois de *phase unwrapping*.



(b) Formas de onda de artérias segmentadas em sujeitos com MMD. Sujeitos 1 e 2 possuem somente o valor da artéria basilar e sujeito 3 também possui valores para as artérias carótidas internas.

Figura 31 – Imagem de fase demonstrando *phase unwrapping* e formas de onda de fluxo em sujeitos com MMD.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os resultados das simulações realizadas através do SimVascular para os sujeitos com MMD podem ser vistos na Figura 33. A figura mostra os resultados tanto da velocidade quanto pressão para cada sujeito. O Sujeito 2 possuiu uma amplitude de pressão e velocidade menor em comparação com o Sujeito 1. Já o sujeito 3 apresentou máxima

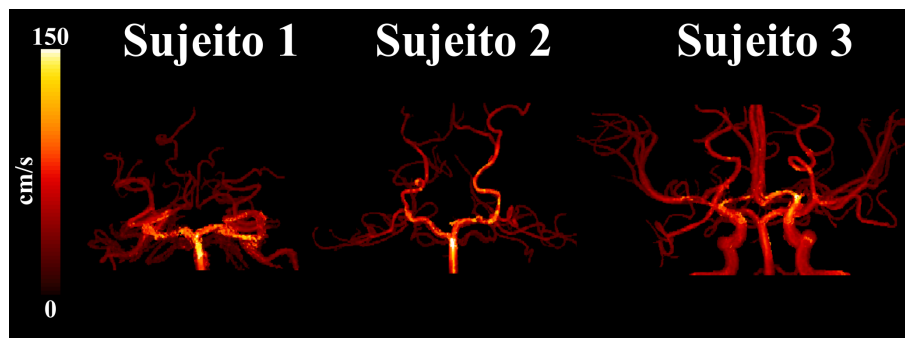
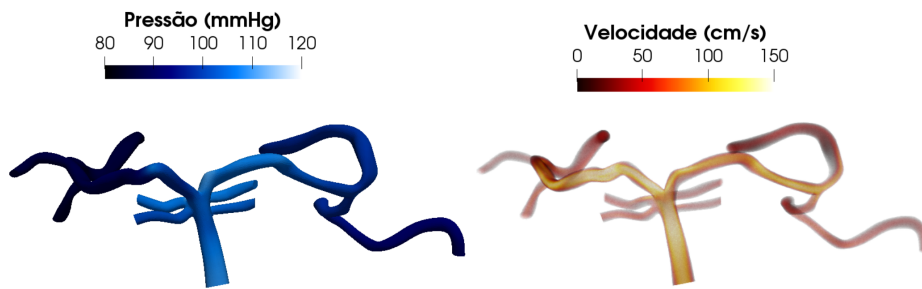


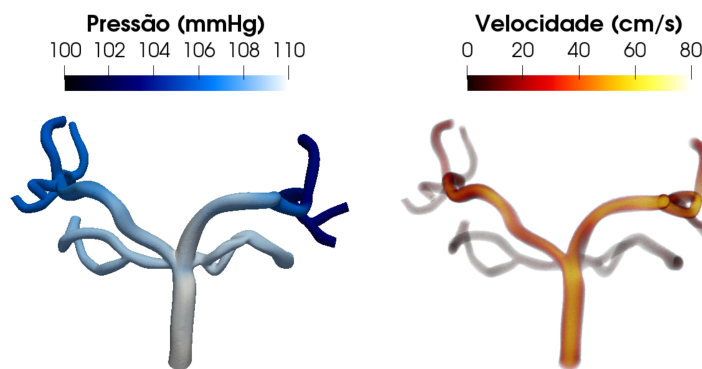
Figura 32 – MIP de 3D-PC de sujeitos com MMD em plano coronal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

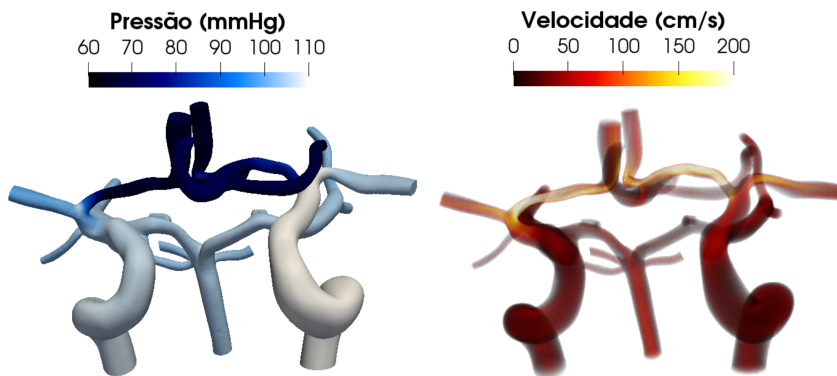
velocidade e mínima pressão nas artérias cerebrais anteriores, mais especificamente na região A1 assim como representado na esquematização do círculo de Willis da Figura 22.



(a) Velocidade e pressão do sujeito 1 em artérias posteriores.



(b) Velocidade e pressão do sujeito 2 em artérias posteriores.



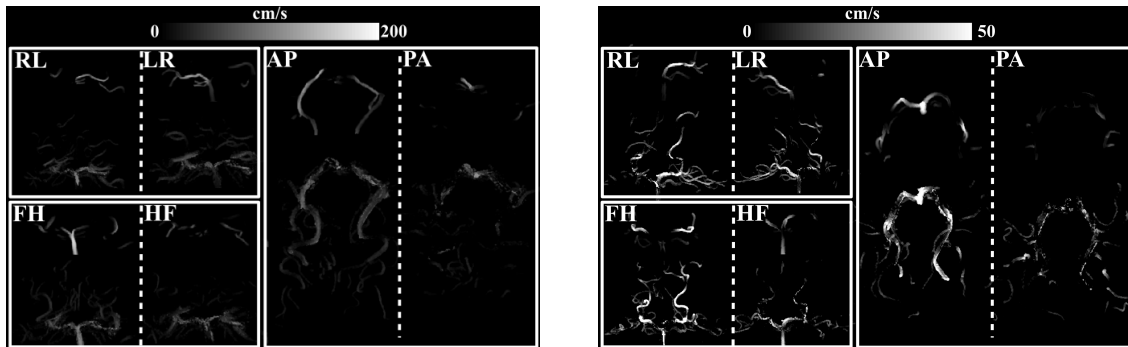
(c) Velocidade e pressão do sujeito 3 em artérias anteriores e posteriores.

Figura 33 – Renderização dos campos de velocidade para sujeitos com MMD.

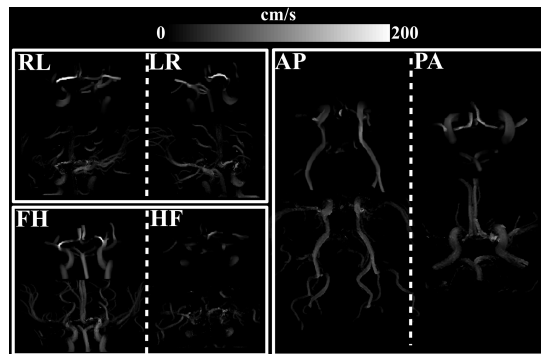
Fonte: Elaborada pelo autor.

Assim como a 3D-PC é composta pela codificação de três direções de velocidade, o *resample* dos campos de velocidade também podem ser exportados de tal forma. Portanto, a Figura 34 mostra uma comparação qualitativa entre o *resample* da simulação e da 3D-PC para cada sujeito nas direções de velocidade *anterior-posterior* (AP), *posterior-anterior* (PA), *left-right* (LR), *right-left* (RL), *feet-head* (FH) e *head-feet* (HF). As imagens de cima de cada recorte são as simulações e as imagens de baixo são as 3D-PC. Para todos os sujeitos os dados de 3D-PC possuíam grande quantidade de ruído e *wrapping* de fase, independentemente da orientação da velocidade. Apesar disso, é possível observar

similaridades no padrão de fluxo entre simulação e aquisição. Para o sujeito 1, a principal similaridade é observada nos sentidos AP e PA. No sujeito 2, além do sentido AP, é possível observar similaridades nos sentidos LR, RL e FH. Já para o sujeito 3, além de observarmos a grande maioria dos artefatos de *wrapping* de fase na região de maior velocidade na simulação (artérias cerebrais anteriores), a simulação possui boa similaridade em todos os sentidos.



(a) MIP de 3D-PC e simulação de sujeito 1. (b) MIP de 3D-PC e simulação de sujeito 2.

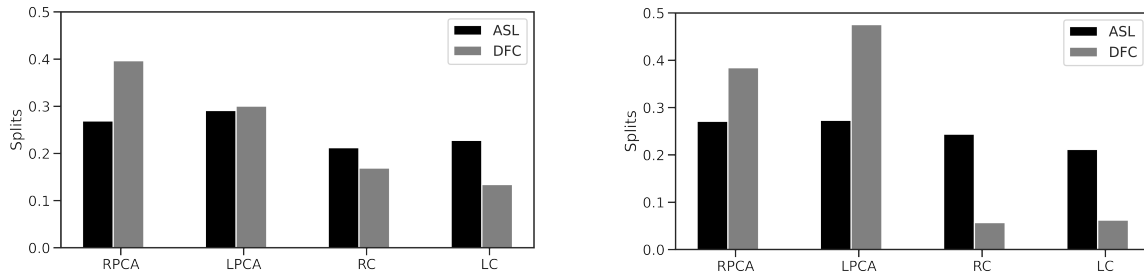


(c) MIP de 3D-PC e simulação de sujeito 3.

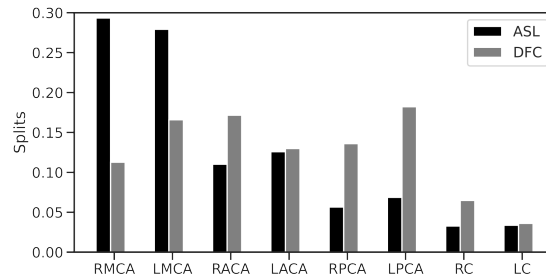
Figura 34 – MIP de *resample* de simulação e de 3D-PC para sujeitos com MMD nas direções de velocidade *anterior-posterior* (AP), *posterior-anterior* (PA), *left-right* (LR), *right-left* (RL), *feet-head* (FH) e *head-feet* (HF). Para cada direção, as imagens de cima são as simulações e as imagens de baixo são as 3D-PC.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Utilizando o atlas de territórios vasculares, nós calculamos os *splits* de perfusão para cada sujeito com MMD e comparamos com os *splits* de fluxo calculados através da simulação. A Figura 35 mostra a comparação entre razão calculada através dos dados de ASL e de DFC. Devido a artefatos de sinal arterial, os sujeitos 1 e 2 possuem somente os territórios posteriores. Assim como o esperado, para todos os sujeitos os *splits* calculados por ASL não apresentam equilíbrio entre territórios contralaterais. Diferente do que foi observado para o sujeito saudável, para todos os sujeitos com MMD os *splits* de DFC apresentam grande dissimilaridade com relação aos valores de ASL.



(a) Valores de *split* para regiões posteriores do sujeito 1. (b) Valores de *split* para regiões posteriores do sujeito 2.



(c) Valores de *split* para regiões anteriores e posteriores do sujeito 3.

Figura 35 – Divisões de fluxo e perfusão para ASL e DFC em sujeitos com MMD.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.4 Discussão

No decorrer deste capítulo apresentamos uma *pipeline* de simulação paciente-específica utilizando o *software* SimVascular e estudamos tanto um sujeito saudável quanto três sujeitos com MMD. Pelo processamento de dados quantitativos de IRM, calculamos condições de contorno para as simulações de DFC e analisamos dados de perfusão para comparação com os resultados de simulação. Através da *pipeline* de simulação geramos modelos de artérias cerebrais e simulamos um fluxo sanguíneo estacionário. Fazendo uso de pós-processamento, visualizamos os resultados das simulações e geramos imagens de *resample* para visualização em comparação com a IRM. Apesar da *pipeline* já ter sido validada anteriormente, as aplicações em artérias cerebrais ainda são escassas e este trabalho amplia o conhecimento sobre o uso de DFC nesta região.

O uso do SimVascular para a modelagem das artérias cerebrais permite uma grande flexibilidade para a criação de modelos independentemente da angiografia utilizada. Na prática, a qualidade e resolução da angiografia somente vai possibilitar ou não a modelagem de artérias menores que o usuário consegue identificar seu formato e caminho. Entretanto, todo o processo de modelagem é manual, depende de um usuário experiente e consome muito tempo. O uso de técnicas que permitem a automatização desse processo, assim como foi feito para o caso dos *wormholes*, ainda é um desafio para a área vascular. Este desafio acontece pois efeitos de volume parcial podem conectar artérias que somente estão próximas no espaço, e.g. segmento A2 das artérias cerebrais anteriores e ramificações das

artérias cerebrais posteriores. É obvio que o uso de redes neurais profundas como a U-net (52) pode um dia ser uma solução para este problema, mas acreditamos que redes de super-resolução (70, 71) combinadas com bons algoritmos de segmentação podem ser uma solução mais viável e eficiente. Aquisições de TOF mais complexas, como a discutida no Capítulo 3, podem também facilitar o processo de automatização no futuro. Por enquanto, julgamos que a estratégia utilizada pelo SimVascular gera modelos de maior qualidade e ainda é a mais segura.

A 2D-PC como base das condições de contorno de entrada é rápida de se inserir em um protocolo e possui um processamento simples quando o VENC é planejado de forma adequada, criando diversas possibilidades para a simulação. Nas simulações apresentadas nesta tese, utilizamos os valores médios de fluxo pois o nosso objetivo era realizar simulações estacionárias. Entretanto, a mesma aquisição de 2D-PC poderia ser utilizada para simulações transientes se as formas de onda fossem interpoladas. A diferença de valores observados entre as formas de onda de um sujeito saudável e os sujeitos com MMD mostram como este é um dado indispensável para simulações paciente-específicas.

O resultado da simulação de DFC para o sujeito saudável demonstra como a lei de Murray como condição de contorno de saída é capaz de se aproximar da divisão de fluxo sanguíneo observada na ASL. No entanto, os resultados das simulações de DFC para os sujeitos com MMD demonstram as limitações do contorno em cenários complexos. É preciso tomar cuidado com a interpretação dos resultados de simulações de DFC utilizando a lei de Murray pois ela é uma simplificação que leva em consideração a relação entre o raio das artérias para a divisão do fluxo sanguíneo. Em um sujeito saudável, é esperado que as divisões de perfusão sejam governadas majoritariamente pela macrovasculatura. Entretanto, em um sujeito com MMD, a perfusão nos territórios vasculares é dominada por artérias colaterais secundárias que não são levadas em consideração pela condição de contorno. Alternativas que podem ser utilizadas para resolver este problema seriam uma nova modelagem para a condição de contorno que leve em consideração os caminhos secundários ou um ajuste de parâmetros utilizando a técnica de ASL seletiva assim como foi feito por (62). Casos complexos como os de MMD não envolveriam a exclusão da PCASL do protocolo de imagens como método de comparação, mas sim a inclusão da ASL seletiva no protocolo.

Devido aos artefatos das imagens de 3D-PC, não foi possível realizar uma análise quantitativa para os sujeitos com MMD. Entretanto, a comparação qualitativa entre os dados de 3D-PC e simulação demonstram como a simulação é capaz de representar padrões de fluxo em todas as componentes de velocidade. Esta informação é importante especialmente para a região do círculo de Willis pois consegue indicar o sentido do fluxo no sujeito. Por exemplo, observando o sujeito 3 da Figura 34, é possível notar o sentido do fluxo principal nas artérias de comunicação. Em estudos prospectivos seria possível utilizar

os dados de 3D-PC de forma tanto qualitativa quanto quantitativa para a validação das simulações.

O cálculo da simulação e o pós-processamento para geração de imagens de *resample* é um processo que pode ser utilizado para diversas aplicações. Nesta tese utilizamos o *resample* para a visualização dos campos de velocidade em uma análise qualitativa. Entretanto, as imagens geradas através da simulação podem ser utilizados inclusive para treinamento de redes de aprendizado profundo. Essas redes podem melhorar a relação sinal ruído e a resolução de imagens de IRM como a 4D-PC (72). Além disso, as imagens simuladas podem servir de teste e *ground truth* para modelos físicos projetados especificamente para IRM (73). Portanto, a DFC não só faz uso das técnicas de IRM como também pode ser utilizada para melhorar a qualidade das imagens de IRM.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante esta tese estudamos aplicações de DFC utilizando IRM em *wormholes* e em artérias cerebrais de sujeitos saudáveis e sujeitos com MMD. Para o estudo dos *wormholes* processamos as imagens por algoritmos automatizados e calculamos as simulações pelo software OpenFOAM. Para o estudo das artérias cerebrais, processamos as imagens e calculamos as simulações pelo software Simvascular. Ambas as formas de processamento e simulação foram capazes de gerar respectivamente modelos e simulações de boa qualidade.

Nossas amostras para o estudo dos *wormholes* foram três *plugs* de rochas carbonáticas acidificadas com ácido clorídrico a 0.1, 1 e 10 ml/min. A suavização de superfície não afetou a geometria das amostras. As extensões de fluxo e a análise de independência de malha foram essenciais para a fidelidade do modelo e estimativa de erro em comparação com os experimentos. As simulações e as medidas experimentais de pressão foram similares para a maioria das amostras, com taxas de fluxo entre 5 e 50 ml/min. No entanto, as taxas de fluxo mais altas da amostra A foram uma exceção, e a razão poderia ser que não consideramos o meio poroso adjacente nas simulações. Apesar desta exceção para a amostra A, nosso trabalho teve resultados satisfatórios.

Para o uso de DFC em artérias cerebrais, estudamos um sujeito saudável e três sujeitos com MMD. A *pipeline* do SimVascular foi capaz de gerar os modelos arteriais de alta fidelidade, mas ainda é um processo manual e demorado. O uso de 2D-PC foi essencial para especificar condições de contorno de entrada paciente-específicas. A lei de Murray foi utilizada para estimar as condições de contorno de saída e funcionou bem para o sujeito saudável, mas não para os sujeitos com MMD. Os dados de ASL foram essenciais para esta comparação e acreditamos que a técnica de ASL seletiva pode ser a chave para resolver casos como os de MMD em estudos futuros. O pós processamento para criar imagens de *resample* das simulações possibilitou a comparação qualitativa entre as simulações e as imagens de 3D-PC.

Em conclusão, este trabalho demonstrou a viabilidade de DFC em *wormholes* e artérias cerebrais usando IRM. Os resultados obtidos são um primeiro passo para o estudo de fluxo em *wormholes* e artérias cerebrais. Este é um diferencial para o estudo em ambas as áreas pois gera a base para simulações mais complexas e define a IRM como uma técnica essencial para múltiplas abordagens de DFC. Estudos futuros devem considerar simulações transientes e multifásicas para *wormholes* e o uso de ASL seletiva para artérias cerebrais. Além disso, as simulações traduzidas para imagens de *resample* podem auxiliar no desenvolvimento de técnicas em IRM.

REFERÊNCIAS

- 1 JOHNSON, F. T.; TINOCO, E. N.; YU, N. J. Thirty years of development and application of CFD at Boeing Commercial Airplanes, Seattle. **Computers and Fluids**, v. 34, p. 1115–1151, 2005. DOI: 10.1016/j.compfluid.2004.06.005.
- 2 LIOU, M.-S.; POVINELLI, L. A. Computational fluid dynamics: NASA Glenn Research Center’s legacy and contributions. **Journal of Aerospace Engineering**, v. 26, n. 2, p. 277–287, 2013.
- 3 JOHNSON, N. The legacy and future of computational fluid dynamics at Los Alamos. *In: CANADIAN CFD CONFERENCE INVITED TALK*, 1996, Ottawa. **Proceedings** [...] Ottawa: Los Alamos, 1996.
- 4 RUNCHAL, A. K. Emergence of computational fluid dynamics at Imperial College (1965-1975): a personal recollection. **Journal of Heat Transfer**, v. 135, n. 1, p. 011009, 2013.
- 5 MOORE, G. E. Cramming more components onto integrated circuits. **Proceedings of the IEEE**, v. 86, n. 1, p. 82–85, 1998.
- 6 TANNUS, A. **Desenvolvimento da tecnologia de tomografia por ressonância magnética nuclear**. 1987. Tese (Doutorado) — Instituto de Física e Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1987.
- 7 HORN, J. D. *et al.* Patient-specific modeling could predict occurrence of pediatric stroke. **Frontiers in Physiology**, v.13, 2022. DOI: 10.3389/fphys.2022.846404.
- 8 CHUNG, B.; CEBRAL, J. R. CFD for evaluation and treatment planning of aneurysms: review of proposed clinical uses and their challenges. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 43, n. 1, p. 122–138, 2015.
- 9 MOUKALLED, F.; MANGANI, L.; DARWISH, M. **The finite volume method in computational fluid dynamics: an advanced introduction with openfoam and matlab**. Berlin: Springer, 2016. v. 113. 791 p. (Fluid mechanics and its applications, v. 113). ISBN 978-3-319-16873-9.
- 10 VERSTEEG, H. *et al.* **An introduction to computational fluid dynamics - the finite volume method**. 2nd ed. London: Pearson Education, 2007. 520 p. ISBN 978-0-13-127498-3.
- 11 FERZIGER, J. H.; PERIĆ, M. **Computational methods for fluid dynamics**. 2nd. ed. Amsterdam: Springer, 1999. 431 p. ISBN 978-3-642-56026-2.
- 12 MALISKA, C. R. **Fundamentals of computational fluid dynamics: the finite volume method**. Berlin: Springer, 2023. 431 p. ISBN 978-3-031-18235-8.
- 13 WHITING, C. H.; JANSEN, K. E. A stabilized finite element method for the incompressible navier-stokes equations using a hierarchical basis. **International Journal for Numerical Methods in Fluids**, v. 35, n. 1, p. 93–116, 2001.

- 14 ARTHURS, C. J. *et al.* Crimson: an open-source software framework for cardiovascular integrated modelling and simulation. **PLoS Computational Biology**, v. 17, n. 5, p. e1008881, 2021.
- 15 WELLER, H. G. *et al.* A tensorial approach to computational continuum mechanics using object-oriented techniques. **Computers in Physics**, v. 12, n. 6, p. 620–631, 1998.
- 16 LAN, H. *et al.* A re-engineered software interface and workflow for the open-source SimVascular cardiovascular modeling package. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 140, n. 2, p. 0245011, 2018.
- 17 UPDEGROVE, A. *et al.* Simvascular: an open source pipeline for cardiovascular simulation. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 45, n. 3, p. 525–541, 2017.
- 18 WILSON, N. M. *et al.* Using a science gateway to deliver simvascular software as a service for classroom instruction. *In: PRACTICE AND EXPERIENCE ON ADVANCED RESEARCH COMPUTING*, 2018, New York. **Proceedings** [...] New York: Association for Computing Machinery, 2018.
- 19 WILSON, N. M.; ORTIZ, A. K.; JOHNSON, A. B. The vascular model repository: a public resource of medical imaging data and blood flow simulation results. **Journal of Medical Devices, Transactions of the ASME**, v. 7, n. 4, p. 0409231, 2013.
- 20 PFALLER, M. R. *et al.* Automated generation of 0d and 1d reduced-order models of patient-specific blood flow. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, v. 38, n. 10, p. e3639, 2022.
- 21 PFITZNER, J. Poiseuille and his law. **Anaesthesia**, v. 31, n. 2, p. 273–275, 1976.
- 22 NICHOLS, W. W. *et al.* **McDonald’s blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles**. 7th ed. Boca Raton: CRC Press, 2022. 821 p. ISBN 978-1-351-253765-5.
- 23 CELIK, I. B. *et al.* Procedure for estimation and reporting of uncertainty due to discretization in CFD applications. **Journal of Fluids Engineering, Transactions of the ASME**, v. 130, n. 7, p. 0780011–0780014, 2008.
- 24 BEEK, E. J. van *et al.* Value of MRI in medicine: more than just another test? **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 49, n. 7, p. e14–e25, 2019.
- 25 BROWN, R. W. *et al.* **Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design**. 2nd. ed. New York: Wiley-Blackwell, 2014. 899 p. ISBN 978-0471720850.
- 26 CATHERINE, W.; JOHN, T. **MRI in practice**. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2019. 442 p. ISBN 978-1-4443-3743-3.
- 27 BERNSTEIN, M. A.; KING, K. F.; ZHOU, X. J. **Handbook of MRI pulse sequences**. Berlin: Elsevier Academic Press, 2004. 1017 p. ISBN 978- 0-12-092861-3.
- 28 GYNGELL, M. L. The application of steady-state free precession in rapid 2DFT NMR imaging: FAST and CE-FAST sequences. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 6, n. 4, p. 415–419, 1988.

-
- 29 LIN, W. *et al.* Intracranial MR angiography: application of magnetization transfer contrast and fat saturation to short gradient-echo, velocity-compensated sequences. **Radiology**, v. 186, n. 3, p. 753–761, 1993.
- 30 SALONER, D. An introduction to MR angiography. **Radiographics**, v. 15, n. 2, p. 453–465, 1995.
- 31 MANDELL, D. M. *et al.* Intracranial vessel wall MRI: principles and expert consensus recommendations of the american society of neuroradiology. **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 2, p. 218–229, 2017.
- 32 JUNT, B.; MARKL, M. Phase-contrast MRI and flow quantification. *In*: CARR, J.; CARROLL, T. (ed.). **Magnetic resonance angiography**. New York: Springer, 2012.
- 33 MCGEHEE, B. E.; POLLOCK, J. M.; MALDJIAN, J. A. Brain perfusion imaging: How does it work and what should I use? **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 36, n. 6, p. 1257–1272, 2012.
- 34 FERRÉ, J. C. *et al.* Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 94, n. 12, p. 1211–1223, 2013.
- 35 CHAPPELL, M.; MACINTOSH, B.; OKELL, T. **Introduction to perfusion quantification using arterial Spin labelling**. Oxford: Oxford Academic, 2017. 144 p. ISBN 9780198793816.
- 36 WOOLRICH, M. W. *et al.* Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. **NeuroImage**, v. 45, n. 1 Suppl, p. S173–186, 2009.
- 37 CHAPPELL, M. A. *et al.* Variational bayesian inference for a nonlinear forward model. **IEEE Transactions on Signal Processing**, v. 57, n. 1, p. 223–236, 2009.
- 38 SMITH, S. M. *et al.* Advances in functional and structural mr image analysis and implementation as FSL. **NeuroImage**, v. 23, n. Suppl. 1, p. S208–S219, 2004.
- 39 ALSOP, D. C. *et al.* Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion mri for clinical applications: a consensus of the ismrm perfusion study group and the european consortium for asl in dementia. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 73, n. 1, p. 102–116, 2015.
- 40 HERNANDEZ-GARCIA, L. *et al.* Recent technical developments in ASL: a review of the state of the art. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 88, n. 5, p. 2021–2042, 2022.
- 41 DONG, K.; ZHU, D.; HILL, A. D. Mechanism of wormholing and its optimal conditions: a fundamental explanation. **Journal of Petroleum Science and Engineering**, v. 169, p. 126–134, 2018.
- 42 LUCAS, C. R. dos S. *et al.* Carbonate acidizing – a review on influencing parameters of wormholes formation. **Journal of Petroleum Science and Engineering**, v. 220, p. 111168, 2023.
- 43 APPOLONI, C. R.; FERNANDES, C. P.; RODRIGUES, C. R. X-ray microtomography study of a sandstone reservoir rock. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment**, v. 580, n. 1, p. 629–632, 2007.

- 44 PALMA, P. R. D. *et al.* Impact of synthetic porous medium geometric properties on solute transport using direct 3D pore-scale simulations. **Geofluids**, v. 2019, 2019. DOI: 10.1155/2019/6810467.
- 45 MOSTAGHIMI, P.; BIJELJIC, B.; BLUNT, M. J. Simulation of flow and dispersion pore-space images. **SPE Journal**, v. 17, n. 4, p. 1131–1141, 2012.
- 46 NEUMANN, R. F. *et al.* High accuracy capillary network representation in digital rock reveals permeability scaling functions. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 11370, 2021.
- 47 SYMMS, M. *et al.* A review of structural magnetic resonance neuroimaging. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, n. 9, p. 1235–1244, 2004.
- 48 BARRIE, P. J. Characterization of porous media using NMR methods. **Annual Reports on NMR Spectroscopy**, v. 31, n. 4, p. 343–386, 2000.
- 49 TUSTISON, N. J. *et al.* N4ITK: improved N3 bias correction. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, 2010.
- 50 WIEST-DAESSLÉ, N. *et al.* Rician noise removal by non-local means filtering for low signal-to-noise ratio MRI: applications to DT-MRI. *In*: METAXAS, D.; AXEL, L.; FICHTINGER, G.; SZÉKELY, G. (ed.). **Medical image computing and computer-assisted intervention – MICCAI 2008**. Berlin: Springer, 2008. p. 171–179. (Lecture notes in computer science, v. 5242).
- 51 COUPÉ, P. *et al.* Adaptive multiresolution non-local means filter for three-dimensional magnetic resonance image denoising. **IET Image Processing**, v. 6, n. 5, p. 558–568, 2012.
- 52 RONNEBERGER, O.; FISCHER, P.; BROX, T. U-net: convolutional networks for biomedical image segmentation. *In*: NAVAB, N. *et al.* (ed.). **Medical image computing and computer-assisted intervention – MICCAI 2015**. Cham: Springer, 2015. p. 234–241. (Lecture notes in computer science, v. 9351).
- 53 VIGNON-CLEMENTEL, I. E. *et al.* Outflow boundary conditions for three-dimensional finite element modeling of blood flow and pressure in arteries. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 195, n. 29-32, p. 3776–3796, 2006.
- 54 KIM, H. J. *et al.* Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 38, n. 10, p. 3195–3209, 2010.
- 55 BERG, P. *et al.* Cerebral blood flow in a healthy circle of Willis and two intracranial aneurysms: computational fluid dynamics versus four-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 136, n. 4, p. 041003, 2014.
- 56 ANTIGA, L. *et al.* An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 46, n. 11, p. 1097–1112, 2008.

-
- 57 PRIMEAUX, J. *et al.* Characterization of post-operative hemodynamics following the norwood procedure using population data and multi-scale modeling. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 603040, 2021. DOI: 10.3389/fphys.2021.603040.
- 58 MILLER, C. *et al.* In silico trials for treatment of acute ischemic stroke: design and implementation. **Computers in Biology and Medicine**, v. 137, p. 104802, 2021.
- 59 PADMOS, R. M. *et al.* Coupling one-dimensional arterial blood flow to three-dimensional tissue perfusion models for in silico trials of acute ischaemic stroke. **Interface Focus**, v. 11, n. 1, p. 20190125, 2021.
- 60 VRSELJA, Z. *et al.* Function of circle of willis. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 34, n. 4, p. 578–584, 2014.
- 61 MURRAY, C. D. The physiological principle of minimum work. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 12, n. 5, p. 299–304, 1926.
- 62 SCHOLLENBERGER, J. *et al.* A combined computational fluid dynamics and arterial spin labeling MRI modeling strategy to quantify patient-specific cerebral hemodynamics in cerebrovascular occlusive disease. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, p. 722445, 2021. DOI: 10.3389/fbioe.2021.722445.
- 63 BUCHMANN, F. Digital subtraction angiography (DSA): new perspectives in angiography. **Neurosurgical Review**, v. 8, n. 1, p. 35–40, 1985.
- 64 BANG, O. Y.; FUJIMURA, M.; KIM, S. K. The pathophysiology of moyamoya disease: an update. **Journal of Stroke**, v. 18, n. 1, p. 12–20, 2016.
- 65 LEE, S. *et al.* Moyamoya disease in children: results from the international pediatric stroke study. **Journal of Child Neurology**, v. 32, n. 11, p. 924–929, 2017.
- 66 HALLEMEIER, C. L. *et al.* Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. **Stroke**, v. 37, n. 6, p. 1490–1496, 2006.
- 67 GUEY, S. *et al.* Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. **Application of Clinical Genetics**, v. 8, p. 49–68, 2015.
- 68 LOECHER, M. *et al.* Phase unwrapping in 4D MR flow with a 4D single-step laplacian algorithm. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 43, n. 4, p. 833–842, 2016.
- 69 GARAY, J. *et al.* Parameter estimation in fluid flow models from aliased velocity measurements. **Inverse Problems**, v. 38, n. 9, p. 095002, 2022.
- 70 BOUTER, M. L. de Leeuw den *et al.* Deep learning-based single image super-resolution for low-field MR brain images. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 6362, 2022.
- 71 WICAKSONO, K. P. *et al.* Super-resolution application of generative adversarial network on brain time-of-flight MR angiography: image quality and diagnostic utility evaluation. **European Radiology**, v. 33, n. 2, p. 936–946, 2023.
- 72 FERDIAN, E. *et al.* 4dflownet: super-resolution 4D flow MRI using deep learning and computational fluid dynamics. **Frontiers in Physics**, v. 8, 2020. DOI: 10.3389/fphy.2020.00138.

73 MARLEVI, D. *et al.* Noninvasive quantification of cerebrovascular pressure changes using 4D flow MRI. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 86, n. 6, p. 3096–3110, 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE A – EQUAÇÕES DE NAVIER-STOKES

Uma propriedade intensiva é definida por sua magnitude não depender do tamanho do sistema (e.g. pressão e temperatura). Já uma propriedade extensiva é definida por sua magnitude depender do tamanho do sistema (e.g. massa e volume). Entretanto, podemos representar uma propriedade extensiva Φ em termos de uma propriedade intensiva ϕ como

$$\Phi = \int_{\Omega_{MC}} \rho \phi d\Omega. \quad (\text{A.1})$$

Nesta equação, a massa de controle (MC) ocupa o volume Ω_{MC} e a densidade do sistema é representada por ρ . Esta abordagem é útil pois conseguimos representar equações integrais como a equação de conservação de massa tomando $\phi = 1$ e a conservação do momento tomando $\phi = \mathbf{v}$, onde \mathbf{v} é a velocidade.

Com a propriedade extensiva representada de forma generalizada através da integral no volume ocupado pela massa de controle, é interessante transformar essa equação em termos do volume de controle (VC). Essa abordagem simplifica o problema através do teorema de transporte de Reynolds, que representa a derivada temporal de uma propriedade extensiva em termos de integrais de conservação.

Considerando nosso sistema assim como ilustrado na Figura 36, observamos a evolução do instante t_0 para o instante $t_0 + \Delta t$. Ao considerar que o sistema se move após um infinitésimo Δt , podemos identificar regiões de interesse para o cálculo da taxa de variação temporal de Φ . Tomando o limite da diferença entre os instantes t_0 e $t_0 + \Delta t$ temos que

$$\frac{d\Phi}{dt}|_S = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{(\Phi_{VC} - \Phi_I + \Phi_{III})|_{t_0+\Delta t} - \Phi_{VC}|_{t_0}}{\Delta t}. \quad (\text{A.2})$$

Através da propriedade da soma dos limites a equação acima pode ser reescrita como

$$\frac{d\Phi}{dt}|_S = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Phi_{VC}|_{t_0+\Delta t} - \Phi_{VC}|_{t_0}}{\Delta t} + \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Phi_{III}|_{t_0+\Delta t}}{\Delta t} - \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Phi_I|_{t_0+\Delta t}}{\Delta t}. \quad (\text{A.3})$$

Nos próximos passos trataremos cada termo de forma individual.

O primeiro termo da equação A.3 é a definição da derivada temporal de Φ_{VC} , que pode ser representada através da equação A.1 por

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Phi_{VC}|_{t_0+\Delta t} - \Phi_{VC}|_{t_0}}{\Delta t} = \frac{\partial \Phi_{VC}}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega_{VC}} \rho \phi d\Omega. \quad (\text{A.4})$$

Já para o segundo e terceiro termo, precisamos considerar a subregião entre o VC e o sistema da Figura 36, demonstrado em detalhes na Figura 37. Assim temos que

$$d\Phi_{III}|_{t_0+\Delta t} = \rho \phi \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S} \Delta t, \quad (\text{A.5})$$

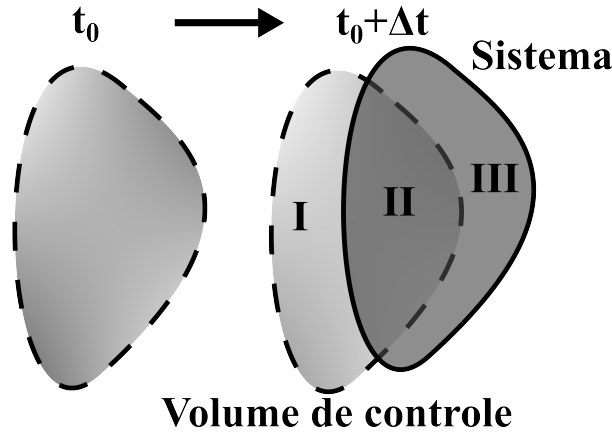


Figura 36 – Evolução do sistema entre os instantes t_0 e $t_0 + \Delta t$. Em detalhes temos as regiões I, II, e III para cálculo das equações.

Fonte: Elaborada pelo autor.

onde o limite é simplificado como

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Phi_{III}|_{t_0+\Delta t}}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\int_{SC_{III}} \rho \phi \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S} \Delta t}{\Delta t} = \int_{SC_{III}} \rho \phi \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S}. \quad (\text{A.6})$$

Para o terceiro termo é preciso contar com a inversão da orientação do vetor normal e obter

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Phi_I|_{t_0+\Delta t}}{\Delta t} = - \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\int_{SC_I} \rho \phi \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S} \Delta t}{\Delta t} = - \int_{SC_I} \rho \phi \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S}. \quad (\text{A.7})$$

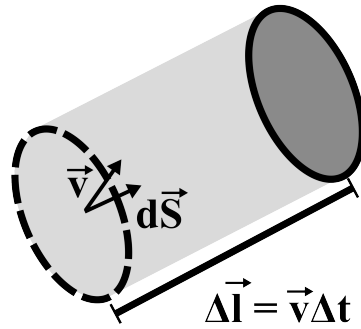


Figura 37 – Detalhe entre sub-regiões do VC e do sistema para substituição em integral.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Finalmente, com as equações acima podemos reescrever a equação A.3 como

$$\frac{d\Phi}{dt}|_S = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega_{VC}} \rho \phi d\Omega + \int_{SC} \rho \phi \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S}. \quad (\text{A.8})$$

Obtemos integrais tanto no VC quanto na SC pois as sub-regiões são somadas devido as convenções de sinais adotadas. Portanto, a variação temporal da propriedade extensiva Φ é dada pela soma das variações da quantidade de propriedade e do fluxo através da SC.

Voltando para as equações de conservação, temos que a conservação de massa é dada por

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega_{VC}} \rho d\Omega + \int_{SC} \rho \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S} = 0 \quad (\text{A.9})$$

e a equação de conservação de momento como

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{v} \int_{\Omega_{VC}} \rho d\Omega + \int_{SC} \rho \mathbf{v} \mathbf{v} \cdot d\mathbf{S} = \sum \mathbf{f}. \quad (\text{A.10})$$

Para determinarmos as equações de conservação na forma diferencial, precisamos do teorema da divergência de Gauss onde

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{G} d\Omega = \oint_S (\mathbf{G} \cdot \mathbf{n}) dS \quad (\text{A.11})$$

Conseqüentemente, obtemos as formas independentes de coordenadas das equações de conservação

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v}) = 0 \quad (\text{A.12})$$

e

$$\frac{\partial(\rho \mathbf{v})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} \mathbf{v}) = \nabla \cdot \mathbf{T} + \rho \mathbf{b}, \quad (\text{A.13})$$

sendo \mathbf{b} a força atuante no volume e com o tensor de *stress*

$$\mathbf{T} = - \left(p + \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \mathbf{v} \right) \mathbf{I} + 2\mu \mathbf{D} \quad (\text{A.14})$$

com μ sendo a viscosidade dinâmica do fluido, \mathbf{I} o tensor unitário, p como a pressão estática e \mathbf{D} o tensor de deformação representado por

$$\mathbf{D} = \frac{1}{2} [\nabla \mathbf{v} + (\nabla \mathbf{v})^T]. \quad (\text{A.15})$$