

MEDIÇÃO DE TAXA DE CISALHAMENTO INTRAVASCULAR POR MEIO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

João L. A. Carvalho^{1,2}, Krishna S. Nayak²

¹Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brasil

²Department of Electrical Engineering, University of Southern California, Los Angeles, CA, E.U.A.

e-mail: joaoluiz@gmail.com

Abstract: Arterial wall shear stress is widely believed to influence the formation and growth of atherosclerotic plaque. However, there is currently no gold standard for its *in vivo* measurement. We propose a method for estimating intra-vascular shear rate in the carotid artery bifurcation, using magnetic resonance imaging. The method consists in measuring the velocity distribution for voxels straddling the blood-endothelium interface, and then reconstructing the intra-voxel velocity profiles from the velocity distributions. The feasibility of the proposed technique was quantitatively evaluated in numerical simulations using data from computational fluid dynamics, and then demonstrated *in vivo* in healthy volunteers.

Palavras-chave: estresse de cisalhamento, doenças vasculares, aterosclerose, ressonância magnética.

Introdução

A aterosclerose é uma doença vascular na qual há formação de ateromas (placa) na parede dos vasos sanguíneos. A ruptura de ateromas é responsável por quase todos os casos de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Acredita-se que o estresse de cisalhamento na parede arterial influencia a formação de ateromas [1,2]. O estresse de cisalhamento é definido como o produto da taxa de cisalhamento pela viscosidade do sangue, onde a taxa de cisalhamento é o gradiente radial da velocidade sanguínea (dv/dr) na parede arterial.

Não existem técnicas estabelecidas para se medir taxa de cisalhamento intravascular. Métodos diretos são altamente invasivos e/ou só podem ser usados em conjunto com modelos *in vitro* [3-5]. Métodos indiretos baseiam-se na extrapolação do perfil de velocidade [6], medido próximo à parede por meio de técnicas como ultrassonografia-Doppler [7] ou ressonância magnética (RM) por contraste de fase [8]. A precisão dessas técnicas é limitada por sua resolução espacial. Em particular, RM por contraste de fase tem problemas com volume parcial e baixa relação sinal-ruído (Figura 1). A taxa de cisalhamento também pode ser estimada através de simulações de dinâmica dos fluidos computacional (DFC) [9], mas essa técnica é computacionalmente intensa, e requer várias suposições e simplificações a respeito das propriedades do sangue e do endotélio.

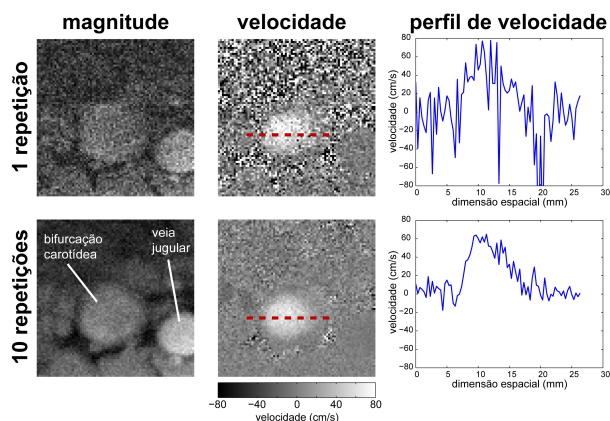


Figura 1: Limitações da técnica de contraste de fase. A promediação de múltiplas repetições melhora a relação sinal-ruído, mas aumenta o tempo de aquisição.

Este trabalho propõe a medição da taxa de cisalhamento intravascular na bifurcação carotídea por meio de ressonância magnética, usando aquisições em espiral com codificação de velocidades por Fourier [10], em vez da técnica por contraste de fase comumente utilizada. A técnica de codificação de velocidades por Fourier permite medir a distribuição de velocidades em cada elemento de volume (“*voxel*”) da imagem de RM [11], a partir da qual é possível reconstruir o perfil de velocidades com resolução submilimétrica [12]. A viabilidade do método proposto é verificada por meio de simulações numéricas, e a técnica é demonstrada por meio de experimentos com voluntários saudáveis.

Materiais e Métodos

A técnica proposta para estimação da taxa de cisalhamento intravascular consiste em: (1) medir a distribuição espacial de velocidades $s(x,y,v)$ em um plano perpendicular ao vaso de interesse (ex: carótida), usando RM com aquisições em espiral e codificação de velocidades por Fourier [10]; (2) a partir da distribuição de velocidades $s(v)$ em cada *voxel* (x,y) próximo a parede arterial, reconstruir o perfil radial de velocidades intra-*voxel* $v(r)$ usando o método de Frayne [12]; (3) estimar a taxa de cisalhamento, calculando o gradiente radial de velocidade (dv/dr) usando regressão linear.

Dois experimentos foram realizados para verificação de viabilidade e para demonstração *in vivo* da técnica

proposta. A viabilidade do método foi verificada por meio de simulações numéricas com dados de DFC. A demonstração *in vivo* foi realizada por meio de experimentos com voluntários saudáveis.

Protocolo – A aquisição de dados foi feita por RM, utilizando-se a técnica de codificação de velocidades por Fourier [11]. As aquisições foram realizadas em espiral para redução do tempo total de aquisição [10].

Imagens de RM tipicamente correspondem à distribuição espacial de núcleos ^1H em um plano: $s(x,y)$. A técnica de RM por contraste de fase (Figura 1) mede também o mapa de velocidades: $v(x,y)$. Distorções ocorrem quando um *voxel* é ocupado por tecidos com diferentes velocidades, como na sub-camada viscosa na interface endotélio/sangue, por exemplo. Já a técnica de codificação de velocidades por Fourier resolve esse problema, pois mede a distribuição de velocidades $s(v)$ associada a cada *voxel*. O conjunto de dados adquiridos é uma matriz $S(k_x, k_y, k_v)$, que é o espaço-k (transformada de Fourier) associado à distribuição $s(x,y,v)$ [10,11].

A técnica utiliza múltiplos gradientes bipolares escalonados (ao longo do eixo z) para a codificação da distribuição de velocidades no domínio de Fourier (k_v) e gradientes oscilatórios que codificam a informação espacial através de trajetórias espirais ao longo do espaço k_x-k_y (Figura 2). Assim, o espaço-k associado é uma pilha de espirais em $k_x-k_y-k_v$ (Figura 3).

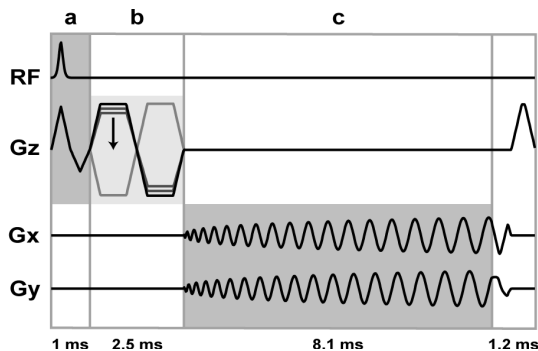


Figura 2: Sequência de pulsos da técnica de codificação de velocidades por Fourier com aquisições em espiral: (a) seleção de corte, (b) gradiente de codificação de velocidades, (c) gradientes de codificação espacial.

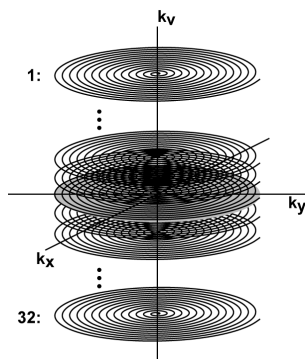


Figura 3: Trajetória da técnica no espaço-k. Os dados correspondem a pilhas de espirais em k_x, k_y, k_v , que são a transformada de Fourier de distribuições $s(x,y,v)$. Os gradientes oscilatórios adquirem espirais em k_x, k_y , enquanto os gradientes bipolares codificam em k_v .

Os dados são ainda adquiridos para múltiplos cortes perpendiculares ao plano x,y (eixo z) e também para múltiplos quadros temporais (eixo t) ao longo do ciclo cardíaco, resultando na distribuição $s(x,y,z,v,t)$.

Reconstrução – A reconstrução dos dados foi realizada no software Matlab (Mathworks, Inc., South Natick, MA, EUA), e consistiu nos seguintes passos:

1. Os entrelaços espirais (em k_x-k_y) são interpolados e reamostrados em uma grade Cartesiana por meio de convolução com um núcleo Kaiser-Bessel [13];
2. O espaço-k $S(k_x, k_y, k_v)$ em cada coordenada espaço-temporal $z-t$ é convertido na distribuição $s(x,y,v)$ usando-se transformada de Fourier 3D inversa.
3. Os dados dos dois canais de aquisição (bobinas) são combinados em uma única função de distribuição.
4. Para cada *voxel* (x,y,z) e cada quadro temporal (t), a taxa de cisalhamento é calculada a partir da distribuição $s(v)$ usando-se o método de Frayne.

Método de Frayne – Para um dado quadro temporal, o perfil radial de velocidades $v(r)$ através de um *voxel* (onde r é a dimensão radial intra-*voxel*) pode ser estimado com resolução submilimétrica a partir da distribuição de velocidades $s(v)$ associada a esse *voxel*.

Presumindo-se que o perfil $v(r)$ é monotonicamente crescente (ou decrescente) dentro de um *voxel*, pode-se estimar tal perfil através do seguinte algoritmo [12]:

$$v(r) = v' \text{ tal que } h(v') = r/\Delta r, \text{ onde } h(v') = \frac{\sum_{v=0}^{v'} |s(v)|}{\sum_v |s(v)|}$$

é a fração do volume contido no *voxel* que flui a $v \leq v'$, e Δr é o diâmetro do *voxel*, ou seja, a resolução espacial. Esse processo é ilustrado na Figura 4.

Para reduzir os efeitos de *ringing* e retificação de ruído, um limiar é aplicado à distribuição $s(v)$ antes do cálculo de $h(v)$ (Figura 4a). A taxa de cisalhamento associada ao *voxel* é calculada estimando-se o gradiente radial do perfil de velocidade (dv/dr) próximo à parede arterial. Isso é feito por meio de regressão linear (método dos quadrados mínimos) sobre os pontos para os quais $0 < v(r) \leq 25$ cm/s (Figura 4b).

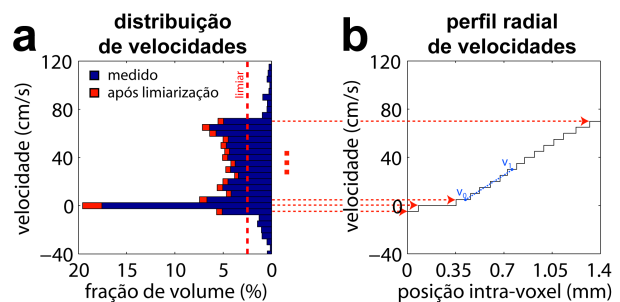


Figura 4: Cálculo do perfil radial de velocidades $v(r)$ a partir da distribuição de velocidades $s(v)$ [12].

É necessário também corrigir variações em intensidade de sinal causadas tanto pela presença de diferentes tecidos dentro do *voxel* (sangue, endotélio), como por realce de enfluo (saturação de RF). Isso é feito ajustando-se os valores de $s(v)$ antes do cálculo de $h(v)$, de modo a compensar esses efeitos [12].

Simulação – Para comprovar a viabilidade do método proposto, a seguinte simulação foi realizada.

Um mapa de velocidades $v(x,y)$ foi obtido por meio de dinâmica dos fluidos computacional, simulando fluxo sanguíneo em uma bifurcação carotídea [14]. Os valores de taxa de cisalhamento para cada ponto de $v(x,y)$ foram calculados por meio de regressão linear 2D com o método dos quadrados mínimos ponderado.

Uma distribuição $s(x,y,v)$ foi obtida convoluindo-se o mapa $v(x,y)$ com os núcleos $\text{jinc}(\sqrt{x^2+y^2}/\Delta r)$ e $\text{sinc}(v/\Delta v)$, de modo a adequar os dados às resoluções espacial ($\Delta r = 2$ mm) e de velocidade ($\Delta v = 12,5$ cm/s) alcançadas pelo método proposto [15]. Tais núcleos são as funções de borrimento associadas com as coberturas circular (em k_x-k_y) e retangular (em k_v) de aquisição, respectivamente (vide Figura 3). A seguir, o método de Frayne foi usado para estimar a taxa de cisalhamento a partir das distribuições simuladas. Os resultados foram comparados quantitativamente com os valores de gradiente radial obtidos diretamente do mapa DFC.

Demonstração – Os experimentos *in vivo* foram realizados em um aparelho de ressonância magnética de 3 Tesla, modelo Signa EXCITE HD (GE Healthcare, Inc.), com gradientes com 40 mT/m de amplitude máxima e 150 T/m/s de variação máxima. A bobina de corpo inteiro foi usada para a transmissão dos pulsos de RF, e uma bobina de pescoço de 4 canais foi usada para a recepção dos sinais. Para reconstrução, foram utilizados apenas os dados dos 2 elementos correspondentes ao lado esquerdo do pescoço. O comitê de ética da University of Southern California aprovou o protocolo utilizado, e os voluntários assinaram um termo de consentimento informado.

Cinco cortes contíguos com espessura de 5 mm foram prescritos com orientação perpendicular à bifurcação da artéria carótida esquerda, cobrindo assim uma extensão de 2.5 cm. Para a excitação seletiva dos cortes, foram usados pulsos de RF com produto tempo-banda igual a 2 e ângulo de giro de 30°.

A amostragem do espaço k_x-k_y é feita por meio de 8 aquisições entrelaçadas (em espiral), alcançando resolução espacial de 1,4 mm. A amostragem do espaço k_v é feita com 32 níveis de codificação, alcançando resolução de velocidades de 5 cm/s. Assim, 256 repetições são necessárias para adquirir um quadro temporal de dados. Essa aquisição é segmentada através de 128 batimentos cardíacos (2 repetições por batimento), resultando em um tempo de aquisição de aproximadamente 2 minutos por corte. Como o tempo de repetição (TR) é de 12 ms, isso implica em uma resolução temporal de 24 ms ($2 \cdot \text{TR}$). A aquisição é sincronizada com base no eletrocardiograma (ondas R) e é realizada repetidamente ao longo do ciclo cardíaco, de modo a formar diferentes quadros temporais (eixo t).

Resultados

Os resultados da simulação numérica são apresentados na Figura 5. Dentro da região de interesse (interface parede-lúmen), a técnica proposta foi capaz

de estimar a taxa de cisalhamento com pelo menos 10% de precisão para 50% dos *voxels*, 20% de precisão para 80% dos *voxels*, e 30% de precisão para 95% dos *voxels*, como mostra o histograma de erro (Figura 5e).

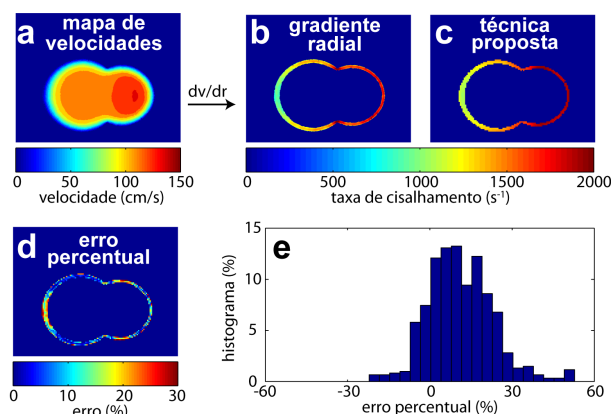


Figure 5: Avaliação quantitativa do método proposto: (a) mapa de velocidades obtido por DFC; (b) taxa de cisalhamento medida por gradiente radial; (c) taxa de cisalhamento estimada com a técnica proposta; (d) erro percentual; (e) histograma do erro.

Resultados representativos de dois experimentos *in vivo* são apresentados nas Figuras 6 e 7.

A Figura 6 ilustra a variação do valor de taxa de cisalhamento nas três dimensões espaciais próximo à bifurcação carotídea de um indivíduo saudável. Estes resultados correspondem ao quadro temporal com a maior velocidade sanguínea de pico.

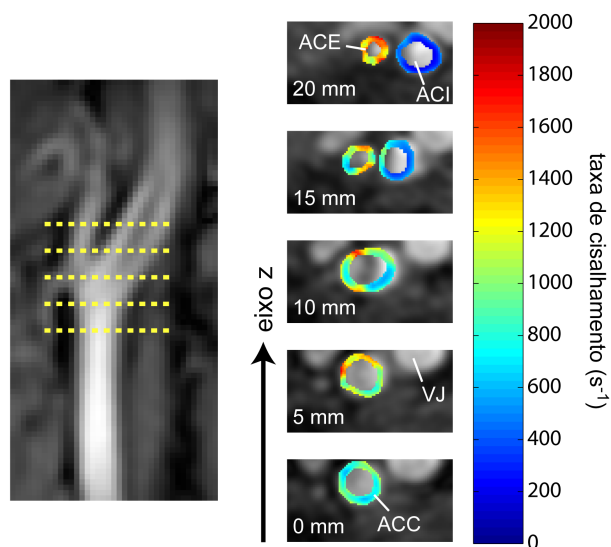


Figure 6: Variação espacial da taxa de cisalhamento na bifurcação carotídea de um indivíduo saudável. As artérias carótidas comum, interna e externa, assim como a veia jugular, estão indicadas.

A Figura 7 ilustra o padrão oscilatório da taxa de cisalhamento, ao longo do ciclo cardíaco, na artéria carótida comum de outro voluntário saudável. Padrões altamente oscilatórios de estresse de cisalhamento na parede arterial podem contribuir para o crescimento de

ateromas [2], daí a importância de se medir a taxa de cisalhamento com alta resolução temporal.

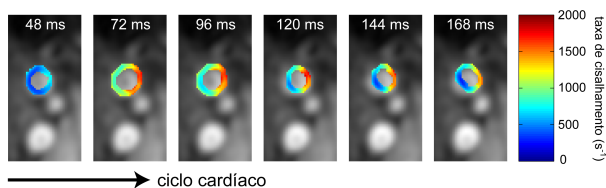


Figura 7: Padrão oscilatório da taxa de cisalhamento na artéria carótida comum de outro indivíduo saudável.

Conclusão

Este trabalho apresentou um método para medição não invasiva de taxa de cisalhamento intravascular na bifurcação carotídea por meio de ressonância magnética. O método oferece resolução espacial efetiva sub-milimétrica, e alta resolução temporal. Assim, é capaz de medir a taxa de cisalhamento ao longo de toda a circunferência da parede arterial e também as variações ao longo do ciclo cardíaco. Tais parâmetros são indicadores importantes do risco de crescimento de ateromas. O tempo de aquisição é curto o suficiente para uso clínico (2 minutos por corte) e pode ser consideravelmente reduzido usando-se técnicas de aceleração disponíveis na literatura [16,17]. A técnica proposta pode ajudar a responder questionamentos quanto às causas do crescimento de ateromas, e pode eventualmente ser útil clinicamente para a predição de risco de desenvolvimento de aterosclerose carotídea.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pelo National Institutes of Health (HL074332), a American Heart Association (0435249N), e a escola de pós-graduação da University of Southern California. Os autores agradecem Lisong Ai e Tzung Hsiai pelos dados de simulação DFC, e Jon Nielsen e Kyunghyun Sung por sua colaboração.

Referências

- [1] Zarins, C.K., Giddens, D.P., Bharadvaj, B.K., Sottiurai, V.S., Mabon, R.F., Glagov, S. (1983), "Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress", *Circ Res*, v. 53, p. 502-514.
- [2] Ku, D.N., Giddens, D.P., Zarins, C.K., Glagov, S. (1985), "Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 5, p. 293-302.
- [3] Adamson, S.L., Roach, M.R. (1981), "Measurement of wall shear stress in a glass renal bifurcation technique that monitors the erosion of an opaque coating layer", *Biorheology*, v. 18, p. 9-21.
- [4] Ling, S.C., Atabek, H.B., Fry, D.L., Patel, D.J., Janicki, J.S. (1968), "Application of heated-film velocity and shear probes to hemodynamic studies", *Circ Res*, v. 23, p. 789-801.
- [5] Hsiai, T.K., Cho, S.K., Wong, P.K., Ing, M.H., Salazar, A., Hama, S., Navab, M., Demer, L.L., Ho, C.M. (2004), "Micro sensors: Linking inflammatory responses with oscillatory shear stress", *Ann Biomed Eng*, v. 32, p. 189-201.
- [6] Lou, Z., Yang, W.J., Stein, P.D. (1993), "Errors in the estimation of arterial wall shear rates that result from curve fitting of velocity profiles", *J Biomech*, v. 26, p. 383-390.
- [7] Brands, P.J., Hoeks, A.P., Hofstra, L., Reneman, R.S. (1995), "A noninvasive method to estimate wall shear rate using ultrasound", *Ultrasound Med Biol*, v. 21, p. 171-185.
- [8] Oshinski, J.N., Ku, D.N., Loth, F., Mukundan, S., Pettigrew, R.I. (1995), "Determination of wall shear stress using MR phase velocity mapping", *J Magn Reson Imaging*, v. 5, p. 640-647.
- [9] Steinman, D.A. (2004), "Image-based computational fluid dynamics: A new paradigm for monitoring hemodynamics and atherosclerosis", *Current Drug Targets – Cardiovascular and Hematological Disorders*, v. 4, p. 183-197.
- [10] Carvalho, J.L.A., Nayak, K.S. (2007), "Rapid quantitation of cardiovascular flow using slice-selective Fourier velocity encoding with spiral readouts", *Magn Reson Med*, v. 57, p. 639-646.
- [11] Moran, P.R. (1982), "A flow velocity zeugmatographic interface for NMR imaging in humans", *Magn Reson Imaging*, v. 1, p. 197-203.
- [12] Frayne, R., Rutt, B.K. (1995), "Measurement of fluid shear rate by Fourier-encoded velocity imaging", *Magn Reson Med*, v. 34, p. 378-387.
- [13] Jackson, J.I., Meyer, C.H., Nishimura, D.G., Macovski, A. (1991), "Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding", *IEEE Trans Med Imaging*, v. 10, p. 473-478.
- [14] Ai, L., Rouhanizadeh, M., Wu, J.C., Takabe, W., Yu, H., Alavi, M., Li, R., Chu, Y., Miller, J., Heistad, D.D., Hsiai, T.K. (2008), "Shear stress influences spatial variations in vascular Mn-SOD expression: implication for LDL nitration", *Am J Physiol Cell Physiol*, v. 294, p. 1576-1585.
- [15] Carvalho, J.L.A., Nielsen, J.F., Nayak, K.S. (2008), "Carotid wall shear rate measured with spiral Fourier velocity encoding", In: *Proceedings of the 16th Scientific Meeting of the ISMRM*, Toronto, p. 908, 3-9 May.
- [16] Carvalho, J.L.A., Nayak, K.S. (2007), "Accelerated spiral Fourier velocity encoded imaging", In: *Proceedings of the 15th Scientific Meeting of the ISMRM*, Berlin, p. 588, 19-25 May.
- [17] Gamper, U., Boesiger, P., Kozierke, S. (2008), "Compressed sensing in dynamic MRI", *Magn Reson Med*, v. 59, p. 365-373.