



IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA DO FLUXO SANGUÍNEO POR MEIO DE ISÓTOPOS

O. WILCKE

M. Brock *

Graças ao método gasoso de Kety e Schmidt ^{6, 7, 8, 9} foi possível, há 20 anos, a determinação quantitativa do fluxo sangüíneo cerebral no homem. A partir de então apareceram mais de 300 publicações relatando os resultados obtidos com êsse método sob condições normais, farmacológicas e patológicas (Lassen ¹⁰ e Sokoloff ^{29, 30}). A concordância entre os dados da experimentação animal ^{27, 28, 31, 32, 33, 34} e os obtidos pelo método gasoso justificam considerar os resultados dêste último como base para aferir a exatidão de outros métodos. Normalmente o fluxo sangüíneo cerebral é de cêrca de 800 ml por minuto. Isto significa que mais de 1.000 litros de sangue fluem através do cérebro humano por dia; 100 g de tecido cerebral têm, no homem normal, um fluxo de 58 ml de sangue por minuto. Pelas experiências de Gottstein e col.^{2, 3} sabe-se que o cérebro consome por dia 74 l de oxigênio e 115 g de açúcar e que o cérebro sadio metabolisa exclusivamente glicose, pois o quociente respiratório é igual a 1, isto é, o produção de ácido carbônico equivale ao consumo de oxigênio.

O método de Kety e Schmidt é complicado e exige experiência pessoal para a obtenção de dados precisos. Ademais, não se presta para o exame clínico rotineiro, por acarretar significativo consumo de tempo e grande sobrecarga para o paciente. Os números obtidos representam apenas valôres médios e se referem ao cérebro in toto, ou melhor, a um pêso cerebral médio de 1.300 a 1.400 g, de modo que só a média de uma série de observações permite afirmativas definidas. O valor dos exames isolados é limitado pela grande margem de êrro. Além disso, êsse método não permite determinar o fluxo sangüíneo regional ou diferenças de fluxo entre os dois hemisférios cerebrais, o que é desejável, por exemplo, no caso de tumores cerebrais ou de angiomas artério-venosos. Da mesma forma, as modifica-

Trabalho da Clínica Neurocirúrgica da Universidade de Colônia e do Instituto Max Planck de Pesquisas Cerebrais, Departamento de Pesquisas Tumorais e Patologia Experimental, Colônia, República Federal da Alemanha (Diretor: Prof. Dr. W. Tönnis).

^{*} Da Clínica Neurocirúrgica da Universidade de Mainz.

ções transitórias do fluxo sangüíneo cerebral não podem ser captadas por êsse método.

A facilidade com que se demonstram os indicadores radioativos fêz com que as análises gasosas fôssem substituídas pelos métodos que empregam isótopos e que podem ser divididos em dois grupos: 1) métodos cruentos, nos quais é necessária a punção dos vasos aferentes e eferentes; 2) métodos incruentos, nos quais se faz o registro extracraniano da passagem dos indicadores radioativos pelo cérebro mediante utilização de cintilógrafos.

Enquanto os métodos cruentos possibilitam determinação bastante exata dos valôres do fluxo sangüíneo cerebral, ampliando, assim, nossos conhecimentos sôbre a fisiologia e a patologia da circulação cerebral, os métodos incruentos prestam-se mais às necessidades de diagnóstico clínico.

MÉTODOS CRUENTOS

Dentre êsses métodos têm importância especial o de Lassen e col.11, 12 e o de Nylin e col. 15, 16, 17, 18, 19, 20. O método criado por Lassen utiliza como indicador o gás criptônio (Kr85), inspirado ou injetado na carótida interna. Nylin e col. injetam eritrócitos marcados com radioatividade (P32) na carótida interna e determinam, com auxílio de um dispositivo para a colheita automática de amostras e de um contador automático, a radioatividade de amostras de sangue obtidas mediante punção de ambos os bulbos jugulares. As curvas de diluição resultantes mostram que, após injeção carotídea, é sempre o bulbo jugular ipsolateral que apresenta maior índice de atividade. A determinação isolada do fluxo através do bulbo jugular de cada lado demonstrou que, após injeção na carótida direita, cêrca de 62% do sangue escoa pelo bulbo jugular direito e apenas 38% pelo esquerdo. Após injeção intravenosa foram encontradas assimetrias dessa natureza em 28% dos casos. Estas assimetrias foram mais frequentes em pacientes com sinais de arteriosclerose cerebral do que em pessoas normais. O volume/minuto cerebral médio em pessoas normais perfez 915 cm3, o que equivale, aproximadamente, a 12% do volume/minuto cardíaco. Em pacientes com arteriosclerose cerebral foi demonstrada redução do volume/minuto cerebral para 600-675 cm³. O volume sangüíneo cerebral em pessoas normais oscila entre 87 e 183 cm³. Assim, os resultados obtidos com êsse método são um pouco mais elevados do que os fornecidos pela análise gasosa.

Lewis e col.¹³ conseguiram o registro continuo de alterações transitórias do volume/minuto cerebral empregando como indicador o gás criptônio-79, inspirado juntamente com ar em um sistema fechado. Do bulbo jugular e da artéria femural são colhidos, com intervalos de um minuto, amostras sangüíneas que serão submetidas à contagem cintolográfica em aparelhagem vedada. Enquanto isso, outro cintilógrafo, convenientemente isolado e disposto sôbre a região parietal, registra de modo continuo a radioatividade intracraniana. Após aferição, é possível determinar o volume/minuto cerebral pelo estudo simultâneo das contagens cranianas e dos valôres obtidos a partir das amostras de sangue. Com auxílio dêsse método foi ob-

tido o volume/minuto cerebral médio de 1.236 cm³, sendo de 72 cm³ a variação dos valôres individuais medidos de minuto a minuto, o que corresponde a 6% do valor médio. Também êstes resultados são mais elevados que os obtidos pelo método da análise gasosa. A causa dessa diferença reside na somação da irradiação gama proveniente do tórax e dos seios paranasais e, principalmente, no fato de que as camadas superficiais, mais próximas do contador (em especial o córtex cerebral, ricamente vascularizado) contribuem em maior proporção para o resultado da contagem, enquanto que as regiões cerebrais mais profundas são menos bem captadas, tanto pela lei do inverso da função quadrada, quanto em virtude da absorção da radiação gama pelo tecido cerebral. A importância substancial dêsse método consiste na possibilidade de observar modificações rápidas do fluxo sangüíneo cerebral. Verificou-se, assim, que a inalação de 7 cm³ de CO₂ acarreta um aumento de 86% no volume/minuto cerebral, enquanto que a injeção de noradrenalina provoca uma redução de 28% no mesmo.

O método criado por Ingvar e Lassen 5 ocupa uma posição intermediária entre os métodos cruentos e incruentos. Embora o gás radioativo criptônio ou xenônio — seja injetado diretamente na carótida, as curvas de atividade são registradas com auxílio de quatro cintilógrafos. Para o cálculo do fluxo sangüíneo cerebral são utilizadas fórmulas que levam em consideração o coeficiente de distribuição sangüineo-cerebral do gás difusível (criptônio). Assim determinado, o fluxo sangüíneo cerebral médio perfez 60 cm³/100 g de tecido cerebral/minuto e se mostrou reduzido para 35 cm³/ 100 g/min. em pacientes com enfermidades cérebro-vasculares. Dessa maneira foi possível, também, determinar o fluxo sangüineo do cerebelo mediante injeção na artéria vertebral. Éste fluxo foi de 33 a 45 cm³/100 g/min. A vantagem especial do método está no fato de ser possível, gracas à utilização de quatro cintilógrafos bem isolados, determinar o fluxo sangüíneo de quatro áreas cerebrais distintas de um hemisfério, o que, por sua vez, permite a verificação de alterações circulatórias regionais, que ocorrem com frequência em tumores ou em processos de amolecimento cerebral.

MÉTODOS INCRUENTOS

Nestes métodos a injeção da substância radioativa é efetuada apenas por via intravenosa, sendo as curvas registradas por cintilógrafos dispostos na superfície ^{21, 22, 23, 24, 25, 26, 35, 36}. No método de Thompson ^{35, 36}, um contador é colocado sôbre o precórdio e o outro na região parietal do crânio. Com base nas curvas registradas em ambas as regiões, calcula-se um índice volumétrico. Para tanto, parte-se do princípio de que a superfície delimitada pela curva inscrita é diretamente proporcional ao volume de sangue "marcado", bem como ao volume da dose injetada e inversamente proporcional ao volume/minuto cardíaco. O comprimento da curva é inversamente proporcional à velocidade do fluxo sangüíneo e sua altura apresenta uma determinada relação com a concentração de radioatividade no sangue. Este índice volumétrico dá um valor relativo para o fluxo sangüíneo cerebral, pode ser reproduzido com segurança e, também em experiências farmacológicas, parece dar resultados dignos de confiança. O método de Olendorf baseia-se

em um cálculo semi-empírico similar. Nesse método, o tempo de circulação da substância radioativa no cérebro tem especial importância. Mediante calibragem com um modêlo ou padrão (fantasma), estabelece-se o traçado da curva para uma dose conhecida de radioatividade, distribuída por um volume igualmente conhecido e compara-se a curva obtida com a registrada no exame do paciente.

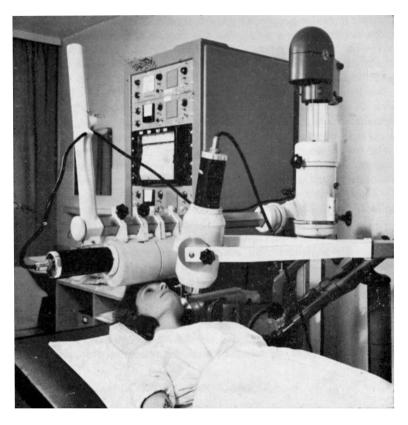


Fig. 1 — Aparelhagem para a determinação qualitativa do fluxo sangüíneo cerebral.

Nessas medições extracranianas do fluxo sangüíneo cerebral obtêm-se, com o auxílio de fórmulas matemáticas, valôres relativos, os quais informam sôbre o fluxo sangüíneo cerebral total assim como sôbre o volume/minuto cardíaco, mas que nada permitem afirmar sôbre uma eventual diferença entre o fluxo sangüíneo dos dois hemisférios cerebrais.

Os *métodos qualitativos* visam exclusivamente a informar sôbre as condições circulatórias cerebrais pelo registro extracraniano de curvas de atividade, sendo dada atenção especial à determinação do tempo circulatório. Em geral, o aumento do tempo de circulação permite inferir uma redução

no volume/minuto cerebral e, conseqüentemente, uma oxigenação precária do cérebro.

O estudo do *tempo circulatório* por meio de um cintilógrafo disposto sôbre a mastóide e tendo a sua zona sensível voltada para a carótida e a jugular, tal como tentaram Ljunggren e col.¹⁴, também não proporciona

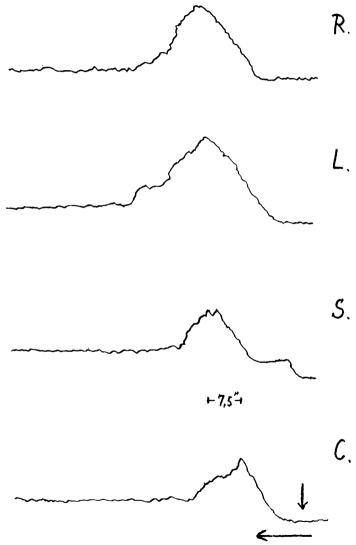


Fig. 2 — Fluxo sangüíneo cerebral normal; altura igual das curvas sóbre ambos os hemisférios e tempo circulatório cerebral normal (7,5 segundos). A seta vertical indica o início da injeção e a horizontal o sentido da curva. R = hemisfério direito; L = hemisfério esquerdo; S = prensa de Herófilo; C = artéria carótida.

resultados seguros, o mesmo acontecendo com as tentativas de determinar o fluxo sangüíneo com um cintilógrafo sagitalmente aplicado sôbre a prensa de Herófilo 1, 4.

A fim de obter uma distinção o mais exata possível entre o afluxo sangüíneo ao cérebro e o efluxo do mesmo pelo método qualitativo para a determinação do fluxo sangüíneo cerebral desenvolvido em nossa clínica 37, 38, 39, dispomos um cintilógrafo lateralmente à região cervical, voltado para a carótida e um segundo, tangencial ao crânio, em direção à prensa de Herófilo (fig. 1). Por meio de dois cintilógrafos adicionais, colocados bifrontalmente, determina-se o fluxo sangüíneo de cada um dos dois hemisférios pelo registro das curvas de atividade. Éstes dois cintilógrafos possuem colimadores que possibilitam uma distinção rigorosa entre os dois hemisférios. Além disso, com o auxílio de analisadores de canal único, obtém-se a eliminação do pico inicial da radiação gama do hipuran-iôdo-131 utilizado no exame. Dessa maneira pode-se manter baixo o efeito — zero, assim como suprimir a radiação difusa proveniente do resto do corpo. O registro é efetuado com contadores de fregüência e com um dispositivo inscritor de quatro canais. Para o exame injetam-se 100 micro-curies de hipuran-iôdo-131 por via intravenosa. Em 120 pessoas normais examinadas por êste método assinalamos um tempo circulatório de 7 a 11 segundos. Verificamos, em pacientes com tumores cerebrais, especialmente na presença de sinais de hipertensão intracraniana, que o tempo de circulação aumenta substancialmente, o mesmo acontecendo nos pacientes com processos vasculares arterioscleróticos. Nos casos de curto-circuitos artério-venosos, tais como angiomas artério-venosos ou fístulas carótido-cavernosas, o tempo de circulação é nitidamente reduzido. Nas pessoas normais (fig. 2), as curvas obtidas para os dois hemisférios cerebrais apresentam altura igual e o tempo circulatório, medido entre o máximo da atividade na carótida e o máximo da atividade na prensa de Herófilo, perfaz, em média, 10 segundos.

Os angiomas artério-venosos podem ser reconhecidos pela redução do tempo circulatório, assim como pela persistência do aumento da radioatividade no lado do angioma. Mesmo após distribuição homogênea da radioatividade pelo organismo, a curva no lado do angioma permanece mais elevada do que a do lado oposto (fig. 3). Nos casos de curto-circuito artério-venoso causado por fístulas carótido-cavernosas também são observados tempos circulatórios curtos e o traçado da curva no lado da fístula assume a forma de pico.

Em se tratando de tumores cerebrais, especialmente na vigência de hipertensão intracraniana, encontram-se não apenas diferenças no fluxo sangüíneo dos dois hemisférios, mas também tempos circulatórios aumentados. Os glioblastomas (fig. 4) caracterizam-se pelo aumento do tempo circulatório, assim como pelo traçado mais elevado da curva no lado do tumor, correspondendo à pletora sangüínea. Em outros tumores gliais, em especial astrocitomas e oligodendrogliomas, é característica, na maioria das vêzes, lentificação circulatória geral, condicionada pela hipertensão intracraniana, bem como aumento da curva de atividade no lado afetado. Nos meningeomas (fig. 5), principalmente quando não há hipertensão intracraniana, o

tempo circulatório é normal, havendo aumento da curva de atividade no lado do tumor, em virtude da sua riqueza em sangue.

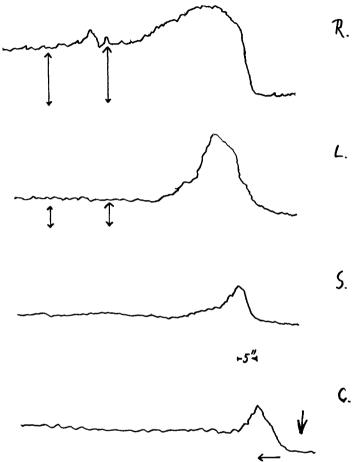


Fig. 3 — Angioma artério-venoso temporal direito. A curva no lado do angioma descreve um arco maior e mais elevado depois da distribuição homogênea da radioatividade pela circulação sistêmica. Tempo circulatório encurtado (5 segundos).

Os processos vasculares escleróticos têm representação muito característica: aumento do tempo circulatório com diminuta ascensão da curva em ambos os hemisférios (fig. 6). Além disso chamou a atenção, em quase todos os casos examinados, o aumento do tempo decorrido entre a injeção e o aparecimento da atividade na carótida, o que levou a concluir pela existência de aumento do tempo circulatório na pequena circulação.

Adicionalmente, é possível reconhecer lesões apopléticas, desde que recentes, pelo aumento do tempo circulatório e pelo traçado plano da curva

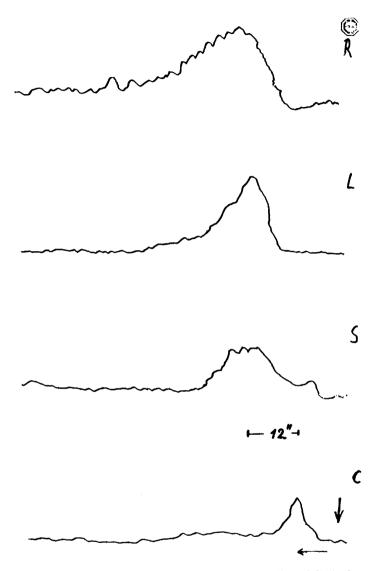


Fig. 4 — Glioblastoma frontal direito. A superfície delimitada pela curva é maior no lado do tumor e a curva é mais elevada, depois da distribuição da radioatividade pela circulação sistêmica.

Tempo circulatório aumentado (12 segundos).

no lado da lesão. Traçados semelhantes puderam ser observados em pacientes traumatizados com contusão cerebral e edema cerebral secundário. Mediante exames de contrôle pode-se acompanhar a regressão do edema e a conseqüente melhora da circulação cerebral.

O método acima descrito parece-nos adequado como exame aplicável às necessidades da clínica, pela rapidez de sua execução, já que todo o exame não leva mais de dois minutos, por não representar sobrecarga alguma para o paciente, por não provocar exposição significativa à radiação e, também, porque pode ser realizado com facilidade em pacientes de ambulatório. O

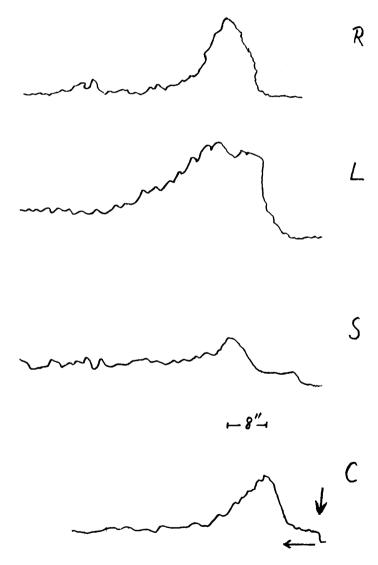


Fig. 5 — Meningeoma da asa do esfenóide à esquerda. A curva do traçado forma um arco amplo no lado do tumor. Tempo circulatório normal.

valor diagnóstico do método está assegurado por mais de 500 casos. O exame também pode ser levado a efeito sem risco em pacientes idosos, nos quais a angiografia não parece ser de todo inócua.

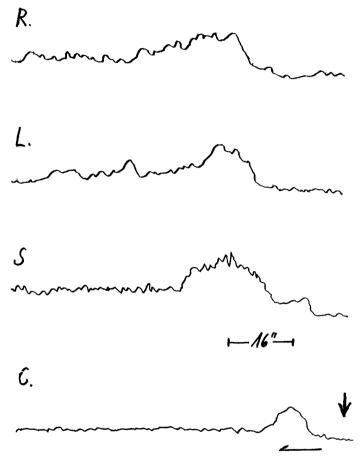


Fig. 6 — Arteriosclerose cerebral. Curva achatada sôbre ambos os hemisférios. Tempo circulatório prolongado (16 segundos).

RESUMO

Os autores fazem uma revisão dos métodos empregados para a determinação do fluxo sangüíneo cerebral por meio de isótopos radioativos, comparando os métodos quantitativos aos qualitativos no referente ao seu valor diagnóstico. Enquanto os métodos quantitativos permitem a determinação exata do volume sangüíneo cerebral e, conseqüentemente, do fluxo sangüíneo total ou de determinadas áreas cerebrais, os métodos qualitativos oferecem vantagens especiais para utilização clínica. Pela medição do tempo circula-

tório cerebral e pelo traçado das curvas de radioatividade registradas em ambos os hemisférios cerebrais é possível, visando ao diagnóstico diferencial, obter conclusões sôbre a presença de um tumor, de malformação artériovenosa, assim como de um processo cérebro-vascular arteriosclerótico. O exame, que demora apenas poucos minutos, não acarreta sobrecarga para o paciente, nem o expõe a uma dose significativa de radioatividade. Também pode ser levado a efeito em pacientes idosos, nos quais a angiografia não é isenta de riscos.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die bisher entwickelten Methoden zur bestimmung der Hirndurchblutung mit radioaktiven Isotopen berichtet, wobei die quantitativen Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung den qualitativen gegenübergestellt werden. Während die quantitativen Methoden eine genaue Bestimmung des cerebralen Blutvolumens und damit der Gesamtdurchblutung des Hirns bzw. bestimmter Hirnareale ermöglichen, bieten die qualitativen Untersuchungsmethoden hinsichtlich der klinisch-diagnostischen Aussagekraft besondere Vorteile. Aus der Bestimmung der Zirkulationszeit des Hirns und dem Verlauf der über beiden Hemisphären registrierten Aktivitätskurven lassen sich differenzial-diagnostische Schlüsse auf das Vorliegen eines Tumors, einer arteriovenösen Missbildung und auch eines cerebralen Gefässprozesses, im Sinne einer Arteriosclerosis cerebri ziehen. Die Untersuchung, die nur wenige Minuten beansprucht, ist weder mit einer Belastung für den Patients verbunden, noch mit einer nennenswerten Strahlenbelastung. Sie kann auch bei älteren Patienten vorgenommen werden, bei denen eine Angiographie gefahrvoll erscheint.

SUMMARY

Clinical significance of the quantitative and qualitative determination of the cerebral blood flow through the use of isotopes

A revision is made of the methods employed up to date in determining cerebral blood-flow by means of radioactive isotopes. The quantitative methods are compared to the qualitative ones regarding their clinical and diagnostic value. While quantitative methods allow an exact determination of the cerebral blood-volume, and thus of the blood-flow through the entire brain or through certain of its areas, qualitative methods offer special advantages because of their clinical and diagnostic value. By determining cerebral circulatory time and tracing the activity curves enregistered over both hemisphere it is possible to obtain differential diagnostic conclusions on the presence of a tumor, an arteriovenous malformation, as well as on an arteriosclerotic cerebral process. The test, besides taking only a few

minutes, does not overload the patient neither does it expose him to a significant amount of radiation. It can also be performed on older patients, to whom angiography is not entirely free of risks.

REFERÊNCIAS

 EICHHORN, O. — Wien, klin, Wschr, 71:499-502, 1959.
 GOTTSTEIN, U. Med. Welt 15:1-31, 1965.
 3. GOTTESTEIN, U.: HELD, K.: LEBENING, H. & WAL-PURGER, G. — Klin. Wschr. 43:965-975, 1965. 4. IGATA, A. — Nuclear Medicine 2: 134-142, 1961. 5. INGVAR, D. H. & LASSEN, N. A. — Acta Physiol. Scand. 54:325-328, 1962. 6. KETY, S. S. — Amer. J. Med. 8:205-217, 1950. 7. KETY, S. S. — Tr. Coll. Physicians 18:103, 1950. 8. KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. — Amer. J. Physiol. 143:53-66, 1945. 9. KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. — J. Clin. Invest. 27:476, 1948. 10. LASSEN, N. A. — Physiol. Res. 39:183-238, 1959. 11. LASSEN, N. A.; HOEDT-RASMUSSEN, K.; SORENSEN, S. C.; SKINHOJ, E.; CRONQUIST, S.; BODFORSS, B.; ENG, E. & INGVAR, D. H. — Neurology (Minneapolis) 13:719-727, 1963. 12. LAS-SEN, N. A. & MUNCK, O. - Acta Physiol. Scand. 33:30-49, 1955. 13. LEWIS, B. M.; SOKOLOFF, L.; WECHSLER, R. L.; WENTZ, W. B. & KETY, S. S. — J. Clin. Invest. 39:307-316, 1960. 14. LJUNGGREN, K.; NYLIN, G.; BERGGREN, B.; HED-LUND, S. & REGNSTRÖM, O. — Intern. J. Appl. Rad. Isot. 12:53-59, 1961. 15. NYLIN, H. & BLOMER, H. — Circ. Res. 3:79-85, 1955. 16. NYLIN, H. & BLOMER, H. — Acta Neurochir. Suppl. III:261-265, 1955. 17. NYLIN, H.; HEDLUND, H. & REGN-STRÖM, O. - Acta Radiol. 55:281-304, 1961. 18. NYLIN, H.; HEDLUNG, S. & REGN-STRÖM, O. — Circ. Res. 9:664-674, 1961, 19. NYLIN, H.: HEDLUNG, S. & REGN-STROM, O. — Acta Radiol. 55:281-304, 1961. 20. NYLIN, H.; SILVERSKIÖLD, B. P.; LÖFSTEDT, S.; REGNSTRÖM, O. & HEDLUND, S. — Brain 83:293-336, 1960. 21. OLDENDORF, W. H. - J. Nuclear Med. 3:382-398, 1962. 22. OLDENDORF, W. H. -- Proc. S. Diego Sympos. Biochem. Engineer. 6572, 1963. 23. OLDENDORF, W. H. — Nucleonics 21:87-90, 1963. 24. OLDENDORF, W. H. & CRANDALL, P. H. — J. Neurosurg. 18:195-200, 1961. 25. OLDENDORF, W. H.; CRANDALL, P. H.; NORDYKE, R. A. & ROSE, A. S. - Neurology (Minneapolis) 10:223-227, 1960. 26. OLDENDORF, W. H. & KITANO, M. - Arch. Neurol. 9:574-584, 1963. 27. OPITZ, E. & SCHNEIDER, M. — Ergebn. Physiol. 46:124, 1950. 28. REIN, H. & SCHNEIDER, M. — Einführung in die Physiologie des Menschen, 114 ed., Springer Verlag, Berlin, 1955. 29. SOKO-LOFF, L. - Pharmacol. Rev. 11:1-85, 1959. 30. SOKOLOFF, L. - Neurology (Minneapolis) 11:34-40, 1961. 31. SCHNEIDER, M. - Dtsch. Z. Nervenhk. 162:113-139, 1950. 32. SCHNEIDER, M. - Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 19:3-25, 1953. 33. SCHNEIDER, M. - Acta Neurochir. Suppl. VII:34-49, 1961. 34. SCHNEIDER, M. & SCHNEIDER, D. - Arch. exper. Path. Pharmakol. 176:393-400, 1934. 35. THOMP-SON, S. W. — Arch. Neurol. 5:580-589, 1961. 36. THOMPSON, S. W. — Arch. Neurol. 10:12-20, 1964. 37. WILCKE, O. — Naturwissenschaften 50:618-619, 1963. 38. WILCKE, O. — Acta Neurochir. (Wien) 12:31-39, 1964. 39. WILCKE, O. & ZEH, H. — Zbl. Neurochir. 23:145-152, 1963.

Neurochirurgische Universitätsklinik — 65 Mainz — Deutschland.