

## **AGRADECIMENTOS**

Antes de mais gostaria de expressar a minha profunda gratidão a um grupo de pessoas que, de uma maneira ou de outra, permitiram que esta tese acontecesse.

Ao meu orientador, tutor e coordenador de curso, o Professor Doutor Mário Forjaz Secca quero aqui deixar um grande obrigada. Estou muito grata por ter tido a oportunidade de compartilhar o entusiasmo e a “magia” da física nestes últimos anos com um professor tão alegre e com tanto gosto em ensinar. Um obrigado sincero por todo o apoio e confiança e por ter levado a cabo esta tarefa monumental que foi o curso de engenharia Biomédica.

Ao *staff* da Clínica de Ressonância Magnética de Caselas sem a ajuda dos quais esta tese não teria sido possível. Tanto a nível da Ressonância Magnética como pela agradável troca de ideias.

Ao grupo de atletas que por uns momentos deram o cérebro à ciência e aos meus colegas fctenses que sempre estiveram lá quando foi preciso e com quem passei tempos maravilhosos, obrigada.

Não poderia deixar de agradecer aos meus grandes amigos, aqueles que me acompanharam nos momentos mais difíceis mas também nos melhores com quem cresci em idade e em intelecto.

Aos meus pais que fizeram de mim quem sou hoje e a quem se deve esta vitória, estou duplamente agradecida, por mais uma vez me terem guiado e por nunca terem deixado de acreditar.

Ao meu irmão, que também entrou nesta aventura de cabeça e que se mostrou estar à altura em todas as áreas, sempre atencioso.

Às minhas avós por serem grandes Mulheres.

Por último gostaria de agradecer ao modelo apresentado na dissertação, o meu cérebro.

## RESUMO

A circulação do líquido cefaloraquidiano (LCR) é de extrema importância para a compreensão de patologias importantes como a Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN), que é causada por um desequilíbrio entre a produção e a absorção do LCR. É portanto fundamental o desenvolvimento de um modelo que abranja todo o sistema do LCR de maneira a melhorar o conhecimento do sistema e permitir tratamentos mais eficazes.

A quantificação de parâmetros de fluxo de LCR medidos no aqueduto de Sylvius tem sido utilizada para indicar se o paciente sofre de HPN. Há quem defenda que valores de *fluxo total (FT)* superiores a 18 ml/min indicam HPN, há quem defenda que valores de *volume bidireccional médio (VBM)* superiores a 42  $\mu$ l justificam a terapia por derivação ventricular, levando a potenciais diagnósticos contraditórios.

Neste estudo pretendemos contribuir para um modelo de circulação do LCR acrescentando dados obtidos na charneira da base do crânio, para estudarmos a dinâmica de circulação no interior da caixa craniana. Como se assume que o LCR seja produzido principalmente no plexo coroideu dos ventrículos laterais e absorvido nas granulações aracnoideias, podemos verificar a quantidade de LCR que flui dentro do cérebro entre o terceiro e quarto ventrículos, no aqueduto de Sylvius, e a quantidade de LCR que flui para o espaço subaracnoideu craniano e raquidiano na charneira da base do crânio, verificando o comportamento dinâmico dos parâmetros de circulação e da onda de propagação de fluxo, controlada pelo fluxo sanguíneo que entra no crânio. Estes exames quantitativos foram obtidos com a técnica de contraste de fase, PC-MRI por Ressonância Magnética que permite uma quantificação do fluxo durante um ciclo cardíaco *in vivo* e sem perturbação do sistema.

Verificamos que tanto o VBM como o FT diminuem com o aumento do ritmo cardíaco, diminuindo mais drasticamente o VBM do que o FT e que o pico da sistole e da diástole se aproximam com esse aumento cardíaco. Foram feitas duas medições em regiões de interesse diferentes para a charneira da base do crânio devido à dificuldade de rodear o espaço subaracnoideu exteriormente e interiormente. O resultado para a medição em redor do espaço subaracnoideu mostrou-se mais concordante com os valores adquiridos no aqueduto de Sylvius. Verificamos também que os parâmetros de circulação estão correlacionados com a área do aqueduto de Sylvius, necessitando esta relação de ser mais aprofundada em estudos futuros.

---

**ABSTRACT**

The circulation of the cerebrospinal fluid (CSF) is of extreme importance for the understanding of important pathologies such as the Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) which is caused by an unbalance between the production and the absorption of the CSF. Therefore it is fundamental to develop a model that incorporates all the CSF system in order to improve the knowledge of the system and allow more effective treatments.

The quantification of CSF flow parameters at the cerebral aqueduct has been used to indicate whether or not the patient suffers from NPH. Some defend that for *flow rate* values superior to 18 ml/min indicate HPN but some defend that *stroke volume* values superior to 42  $\mu$ l justify shunt surgery leading to potentially contradictory diagnosis.

In this study we intend to contribute to a CSF circulation model adding data obtained at the skull base, in order to study the dynamics of the circulation inside the head. It is assumed that the CSF is produced mainly at the lateral ventricle's choroid plexus and absorbed at the arachnoid granulations. With these two sets we can verify the quantity of CSF flow inside the brain between the third and fourth ventricles at the cerebral aqueduct, the quantity of flow that enters the spinal cord subarachnoid space and the one that goes to the cerebral subarachnoid space. By doing so, we can verify the dynamic behaviour of the circulation parameters and of the flow propagation wave that is controlled by the blood flow that enters the head.

These quantitative exams were obtained by the phase contrast technique PC-MRI by Magnetic Resonance that allows flow quantification during a cardiac cycle in vivo and without perturbation of the system.

In this study we have verified both stroke volume and flow rate decrease with the increase of *heart rate (HR)* although stroke volume decreases much more dramatically than flow rate and that the diastolic and systolic peaks approach each other. There were made two measurements at different regions of interest for skull base due to the difficulty of surrounding the cervical subarachnoid space internally and externally. The result for the measurement around the subarachnoid space revealed to be more compatible with the values acquired at the cerebral aqueduct.

We have verified as well that the circulation parameters are correlated to the area of the cerebral aqueduct. This statement requires, however, deeper studies in order to be fully understood.

## LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

<b>Símbolo</b>	<b>Denominação</b>	<b>Unidade</b>
LCR (CSF)	Líquido cefaloraquidiano	
HPN (NPH)	Hidrocefalia de Pressão Normal	
IRM (MRI)	Imagem por Ressonância Magnética	
PC-MRI	Técnica de contraste de fase da imagem por Ressonância Magnética	
VBM	Volume Bidireccional Médio	Microlitros - $\mu$ l
FT	Fluxo Total	Militros por minuto - ml/min
SNC	Sistema Nervoso Central	
SLS	Seio Longitudinal Superior	
TOF	Técnica de Angiografia	
Cine-PC	Técnica de contraste de fase cinematográfica	
V <sub>enc</sub>	Velocidade de codificação	Centímetros por segundo – cm/s
M	Magnetização	Ampère por metro - A/m
$\chi^P$	Susceptibilidade dos spins nucleares	
H	Força do campo magnético	Ampère por metro - A/m
$\omega_0$	Frequência de Larmor	MegaHertz - MHz
$\gamma$	Razão giromagnética	Megahertz por Tesla- MHz/T
B <sub>0</sub>	Campo magnético principal	Tesla - T
$\mu$	Permeabilidade magnética	Henry por metro – H/m
RSR (SNR)	Razão Sinal-Ruído	
ROI	Região de Interesse	
FID	Decaimento livre de Indução ( <i>Free Induction Decay</i> )	
T <sub>1</sub>	Tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede	Milisegundos – ms
T <sub>2</sub>	Tempo de relaxação transversal ou spin-spin	Milisegundos – ms
T <sub>2</sub> *	Tempo de relaxação transversal inhomogéneo	Milisegundos – ms
TE	Tempo de Eco	Milisegundos – ms
TR	Tempo de Repetição	Milisegundos – ms
FOV	Campo de visão	Centímetros – cm
AS	Aqueduto de Sylvius	
BC	Charneira da Base do Crânio	
BC-T	Charneira da Base do Crânio Total	
BPM	Batimentos Por Minuto	
F <sub>pos</sub>	Taxa de fluxo positivo	Militros por minuto – ml/min
F <sub>neg</sub>	Taxa de fluxo negativo	Militros por minuto – ml/min
V <sub>pico</sub>	Velocidade de pico	Centímetros por segundo – cm/s
FaseS	Fase da Sístole	
FaseD	Fase da Diástole	
SisAS	Fase da Sístole no Aqueduto de Sylvius	
SisBC	Fase da Sístole na charneira da Base do Crânio	
SisBC-T	Fase da Sístole na charneira da Base do Crânio Total	
DiaAS	Fase da Diástole no Aqueduto de Sylvius	
DiaBC	Fase da Diástole na charneira da Base do Crânio	



<b>DiaBC-T</b>	Fase da Diástole na charneira da Base do Crânio Total	
<b>DifAS</b>	Diferença entre a fase diastólica e sistólica no Aqueduto de Sylvius	
<b>DifBC</b>	Diferença entre a fase diastólica e sistólica na charneira da Base do Crânio	
<b>DifBC-T</b>	Diferença entre a fase diastólica e sistólica na charneira da Base do Crânio Total	
<b>VBM – AS</b>	Volume Bireccional Médio no Aqueduto de Sylvius	Militros por minuto – ml/min
<b>VBM – BC-T</b>	Volume Bireccional Médio na charneira da Base do Crânio total	Militros por minuto – ml/min
<b>FT - AS</b>	Fluxo Total no Aqueduto de Sylvius	Microlitros - $\mu$ l
<b>FT – BC-T</b>	Fluxo Total na charneira da Base do Crânio Total	Microlitros - $\mu$ l
<b>PC-bSSFP</b>	Phase contrast balanced steady-state free precession	



**ÍNDICE**

<b>Capítulo 1. Introdução.....</b>	<b>11</b>
<b>Capítulo 2. Enquadramento Teórico .....</b>	<b>13</b>
2.1 Anatomia Cerebral .....	13
2.1.1 Sistema ventricular cerebral.....	14
2.1.2 Importância fisiológica do Líquido Cefaloraquidiano.....	16
2.2 Fluxo do Líquido Cefaloraquidiano.....	17
2.2.1 Secreção e absorção.....	17
2.2.2 Homeostase.....	19
2.2.3 Pulsação.....	20
2.2.4 Função.....	21
2.2.5 Barreira Sangue-Cérebro.....	22
2.2.6 Transporte do LCR pelos nervos.....	22
2.2.7 Fase da onda sistólica do LCR.....	23
2.3 Patologias relacionadas com o LCR.....	25
2.3.1 Hidrocefalia.....	26
2.3.2 Tratamento .....	27
2.4 O Papel da IRM.....	29
2.4.1 IRM por contraste de Fase.....	32
2.4.2 PC-MRI.....	33
2.4.3 Gating cardíaco.....	36
2.5 Modelo do LCR.....	37
2.5.1 Perspectiva histórica.....	37
2.5.2 Modelar o sistema do LCR.....	38
2.5.3 Avançar no conhecimento da fisiologia do LCR.....	38
2.5.4 Optimização da libertação de fármacos.....	39
2.5.5 Planeamento pré-intervencional.....	39
2.5.6 Desenvolvimento de dispositivos Biomédicos.....	39
2.5.7 Aproximação ao modelo.....	40
2.5.8 Unidades funcionais.....	41
2.5.9 Espaço ventricular .....	41
2.5.10 Investigação do fluxo no terceiro ventrículo cerebral e no aqueduto de Sylvius.....	41
2.5.11 Idealizar o modelo.....	42
2.5.12 Avanços recentes na modelação do LCR.....	42
<b>Capítulo 3. Método.....</b>	<b>45</b>
3.1 Modelo de Circulação do LCR.....	45
3.1.1 Aquisição de dados por Imagem de Ressonância Magnética:.....	45
3.1.2 Pós-Processamento das imagens.....	48
3.1.2.1 Comparação de dados relativamente à ROI utilizada.....	50
3.1.3 Cálculo dos parâmetros de circulação.....	51
3.1.3.1 Cálculo do Fluxo Total.....	51
3.1.3.2 Cálculo do Volume Bidireccional Médio:.....	52
3.1.4 Comparação de dados relativamente à ROI utilizada.....	52
3.1.5 Cálculo da Fase.....	52
3.2 Verificação dos parâmetros de circulação na HPN.....	54
3.2.1 Aquisição de dados por Imagem de Ressonância Magnética:.....	54
3.2.2 Pós-Processamento das Imagens.....	55
3.2.3 Verificação dos parâmetros de circulação na HPN.....	55
3.2.4 Cálculo dos parâmetros de circulação.....	56

<b>Capítulo 4. Resultados</b> .....	57
4.1 Estudo do Volume Bidireccional Médio e do Fluxo Total em 4 voluntários saudáveis.....	57
4.2 Comparação de dados relativos à forma da medição dos Parâmetros de Circulação na Charneira da Base do Crânio.....	60
4.3 Estudo do Volume Bidireccional Médio e do Fluxo Total combinado.....	62
4.3.1 Variação do Fluxo Total no Aqueduto de Sylvius, charneira da base do crânio e charneira da base do crânio total.....	63
4.3.2 Variação do Fluxo Total no Aqueduto de Sylvius, charneira da base do crânio e charneira da base do crânio total.....	64
4.4. Estudo da diferença de fase do ciclo cardíaco no Aqueduto de Sylvius e na Base do Crânio.....	65
4.4.1 Variação de fase no ciclo cardíaco.....	66
4.4.2 Diferença de fase no ciclo cardíaco.....	67
4.5 Verificação dos parâmetros limiares utilizados para a cirurgia de derivação ventricular.....	68
4.6 Relação entre os parâmetros de circulação e a área do aqueduto de Sylvius	71
<b>Capítulo 5. Análise de Resultados</b> .....	75
5.1 Desenvolvimento da experiência.....	75
5.1.1 PC-IRM.....	75
5.1.2 Escolha dos locais de medição – Aqueduto de Sylvius e Charneira da Base do Crânio.....	77
5.1.3 Escolha do método para a variação do ritmo cardíaco.....	78
5.1.4 Escolha dos indivíduos.....	79
5.2. Análise dos parâmetros de circulação.....	79
5.2.1 Variação dos parâmetros de circulação .....	80
5.3 Comparação de dados relativamente à ROI utilizada.....	81
5.4 Variação do Fluxo Total no Crânio.....	83
5.5 Variação do Volume Bidireccional Médio no Crânio.....	85
5.6 Comparação entre os parâmetros de circulação.....	87
5.7 Estudo da Fase da onda de LCR no crânio.....	88
5.7.1 Variação de fase no ciclo cardíaco.....	89
5.7.2 Diferença de fase no ciclo cardíaco.....	90
5.8 Verificação da adequação dos parâmetros limiares FT e VBM em HPN.....	91
5.8.1 Análise da dispersão em função da área.....	94
<b>Capítulo 6. Conclusões</b> .....	97
<b>Capítulo 7. Recomendações de pesquisa</b> .....	99
7.1 Aumento do conhecimento fisiológico.....	99
7.2 Fluxo do LCR.....	99
7.3 Sistema neuroendócrino.....	99
7.4 Hidrocefalia.....	100
7.5 Desenvolvimento de dispositivos biomédicos.....	100
7.6 Melhoramentos na aquisição de sinal por IRM.....	100
<b>Referências</b> .....	102

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 2.1</b> – Circulação do Líquido Cefaloraquidiano.....	12
<b>Figura 2.2</b> – Ventrículos cerebrais.....	14
<b>Figura 2.3</b> – Esquema de corte da coluna espinhal.....	17
<b>Figura 2.4</b> - Ilustração de uma derivação ventricular.....	26
<b>Figura 3.1</b> – Localização dos planos de corte.....	45
<b>Figura 3.2</b> - Desenho da região de interesse.....	48
<b>Figura 3.3</b> – Desenho da ROI para a chaneira da base do crânio.....	49
<b>Figura 3.4</b> - Exemplo da tabela de Resumos, obtida directamente do software <i>Flow</i> , com os valores de Taxa de Fluxo Positivo e Taxa de Fluxo Negativo por ciclo cardíaco.....	50
<b>Figura 3.5</b> – Exemplo de um gráfico de fluxo <i>vs</i> fase obtido através do software <i>Flow</i> .....	52
<b>Figura 3.6</b> - Tabela discriminativa da variação dos parâmetros por todas as fases.....	52
<b>Figura 4.1</b> – Variação dos parâmetros VBM e FT tanto no Aqueduto de Sylvius como na Charneira da base do crânio nos quatro voluntários saudáveis	57
<b>Figura 4.2</b> – Gráfico conjunto da variação do Fluxo Total no crânio.....	61
<b>Figura 4.3</b> – Gráfico conjunto da variação do Volume Bidireccional Médio no Crânio.....	62
<b>Figura 4.4</b> – Variação da fase sistólica e diastólica com o ciclo cardíaco nas várias localizações.....	64
<b>Figura 4.5</b> – Variação da diferença de fase ao longo do ciclo cardíaco no AS, BC-T e BC.....	65
<b>Figura 4.6</b> -Volume Bidireccional Médio <i>vs</i> Fluxo Total em 421 pacientes .....	66
<b>Figura 4.7</b> – Histograma comparativo da população tendo em conta o parâmetro de circulação Fluxo Total.....	67
<b>Figura 4.8</b> – Histograma comparativo da população tendo em conta o parâmetro de circulação Volume Bidireccional Médio.....	68
<b>Figura 4.9</b> - Histograma comparativo da população tendo em conta ambos os parâmetros de circulação.....	68
<b>Figura 4.10</b> - Representação tridimensional dos parâmetros de circulação tendo em conta a área do aqueduto de Sylvius.....	69
<b>Figura 4.11</b> - Fluxo Total em função da Área para o Aqueduto de Sylvius.....	70
<b>Figura 4.12</b> - Volume Bidireccional Médio em função da Área para o Aqueduto de Sylvius.....	70

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 2.1</b> – Vantagens e Desvantagens da técnica Cine-PC.....	34
<b>Tabela 4.1</b> – Valores médios do estudo do Fluxo Total e Volume Bidireccional Médio e sua incerteza referentes ao Aqueduto de Sylvius.....	56
<b>Tabela 4.2</b> – Valores médios do estudo do Fluxo Total e Volume Bidireccional Médio e sua incerteza referentes à Charneira da Base do Crânio Total.....	56
<b>Tabela 4.3</b> – Equação das rectas de regressão linear e seu coeficiente de correlação referentes aos dados de VBM e FT no AS e na BC-T dos 4 voluntários.....	57
<b>Tabela 4.4</b> - Comparação de valores obtidos para a charneira da base do crânio e para a charneira da base do crânio total .....	59
<b>Tabela 4.5</b> – Equações das rectas de regressão linear da variação do Fluxo Total no crânio.....	61
<b>Tabela 4.6</b> – Equações das rectas de regressão linear da variação do Volume Bidireccional Médio no crânio.....	62
<b>Tabela 4.7</b> – Valores das fases da sístole, da diástole e da diferença entre as duas no Aqueduto de Sylvius e na charneira da Base do Crânio Total.....	63
<b>Tabela 4.8</b> – Equações de recta das regressões lineares referentes à variação da fase sistólica e diastólica em função do ritmo cardíaco no AS, BC-T e BC.....	65
<b>Tabela 4.9</b> - Equações de recta das regressões lineares referentes à variação da diferença de fase em função do ritmo cardíaco no AS, BC-T e BC.....	66

## CAPITULO 1. INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central constitui o centro nevrálgico do sistema complexo que permite ao ser humano perceber e interpretar os estímulos recebidos. Como tal, qualquer problema que interfira no seu bom funcionamento pode tornar-se num assunto extremamente delicado com consequências graves.

Um sistema intimamente ligado ao Sistema Nervoso Central (SNC) é o Sistema do Líquido Cefaloraquidiano (LCR) onde o SNC flutua. Além de envolver o SNC, o LCR também circula no interior do Cérebro, onde é produzido, pelo que qualquer problema de circulação do LCR pode afectar com gravidade o próprio cérebro.

Um exemplo de uma patologia associada à circulação do LCR é a Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN). Esta patologia não é ainda totalmente compreendida, mas sabe-se que resulta de um desequilíbrio entre a formação e a absorção do LCR que provoca o aumento de volume dos ventrículos, mantendo por isso a pressão intracraniana constante<sup>[1]</sup>. Um dos tratamentos da HPN é a derivação ventricular. Este procedimento tem como base a recondução do LCR em excesso dos ventrículos cerebrais ao espaço peritoneu. No entanto existem algumas dúvidas sobre a sua utilização pois não se pode diagnosticar correctamente quem deverá beneficiar deste devido às cirurgias de correcção necessárias após a inserção da derivação ventricular. A escolha dos pacientes candidatos a este procedimento é efectuada com base nos parâmetros de circulação do LCR no canal que liga os ventrículos laterais ao terceiro ventrículo, denominado aqueduto de Sylvius. Foram realizados estudos que afirmam que os pacientes que irão beneficiar da derivação ventricular apresentam valores de Fluxo Total no aqueduto de Sylvius superiores a 18 mililitros por minuto<sup>[2]</sup> e valores de Volume Bidireccional Médio acima dos 42 microlitros<sup>[3]</sup>. No entanto estes critérios já resultaram em diagnósticos contraditórios num grande numero de casos<sup>[4]</sup> pelo que se torna necessário deliberar acerca da sua fiabilidade e decidir qual o parâmetro mais exacto de diagnóstico. Daqui vem a necessidade de formular um modelo para a circulação do LCR que seja o mais completo possível.

O fluxo de LCR no aqueduto é resultado da variação de pressão intracraniana produzida por variações de pressão do sangue arterial entre a sístole e a diástole. Pela teoria da homeostasia de Monro-Kellie<sup>[5]</sup> a perfusão sanguínea no cérebro permanece praticamente constante pelo que um aumento no ritmo cardíaco resulta num decréscimo de sangue que chega à cavidade craniana por batida

cardíaca. O Volume Bidireccional Médio, um dos parâmetros de decisão na HPN, deve decrescer também como já foi observado<sub>[6][7]</sub>. O parâmetro Fluxo Total deveria permanecer constante mas é observada uma diminuição do mesmo<sub>[6][7]</sub> se bem que em menor escala, o que parece indicar que este seja um parâmetro mais fiável na altura de decidir a derivação ventricular.

Nesta dissertação vamos generalizar os parâmetros de maneira a contribuir para a criação de um modelo mais fiável do mecanismo de circulação do LCR à medida que o ritmo cardíaco aumenta e também tendo em conta outros factores como a área do aqueduto de Sylvius. Usaremos 421 exames realizados nos últimos oito anos e meio na Clínica de Ressonância Magnética de Caselas para verificar a adequação dos parâmetros sugeridos por Nitz<sub>[2]</sub> e Leutmer<sub>[3]</sub> e apresentaremos os resultados à luz das nossas descobertas. Para tal utilizaremos exames efectuados em voluntários saudáveis.

Utilizando como ferramenta a ressonância magnética de contraste de fase PC-MRI que permite o estudo das oscilações do LCR e fornece medidas de fluxo através do ciclo cardíaco, vamos quantificar os parâmetros de circulação e também estudar a onda de propagação do LCR no crânio para apresentar uma contribuição mais abrangente. Actualmente a imagem por Ressonância Magnética é a única que permite o estudo desta dinâmica *in vivo* e sem introduzir perturbações no sistema.

O estudo foca a quantificação dos parâmetros de circulação e propagação da onda de LCR, não apenas no aqueduto de Sylvius mas também na charneira da base do crânio, situada abaixo da cisterna cerebello-medular, onde o fluxo é predominantemente laminar, para obtermos uma análise completa da dinâmica do fluxo intra craniano do LCR e assim procurar uma forma de controlar a HPN nos pacientes. A complexidade da ramificação vascular cerebral e da geometria dos compartimentos do LCR, tal como a presença da caixa craniana, são os factores limitantes do estudo deste fluxo e como tal merecem um estudo mais intenso para melhorar o nosso conhecimento da dinâmica do fluxo do LCR.



## CAPÍTULO 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### 2.1 Anatomia Cerebral

O sistema nervoso central (SNC) constitui a maior parte do Sistema Nervoso sendo constituído por dois compartimentos principais: o compartimento craniano situado no interior da caixa craniana, indeformável, e o compartimento raquidiano situado no interior do canal espinhal ou vertebral, notavelmente deformável devido à elasticidade do saco dural. Composto pelo encéfalo e pela medula espinhal, o SNC encontra-se isolado do resto do corpo. É revestido por uma membrana fina, a pia-máter, encontrando-se inserido no espaço subaracnoideu que por sua vez é revestido pela aracnóideia. Finalmente o sistema é revestido por uma membrana mais rígida, a dura-máter.

O SNC é banhado no líquido cefaloraquidiano (LCR) que se reparte pelos espaços subaracnoideus craniano ou cerebral e raquidiano ou da medula espinhal, estando também presente no centro do encéfalo num conjunto de ventrículos conectados uns com os outros pelo buraco de Monro e também por um canal pequeno e estreito denominado aqueduto de Sylvius. O LCR diminui o efeito da gravidade no SNC, fazendo-o flutuar e evitando assim que o cérebro seja esmagado pelo seu próprio peso.

Beneficia também de uma vasta e profunda ramificação vascular composta por uma rede arterial (carótidas e vertebrais) e por um reservatório venoso principal (veias jugulares) e periférico.

O volume total do fluxo sanguíneo situa-se nos  $688 \pm 115$  ml/ciclo cardíaco enquanto que o volume do LCR ventricular oscilatório se situa em redor dos  $0.55 \pm 0.15$  ml/ciclo cardíaco<sup>[8]</sup>.

O LCR circula a ritmo pulsado tendo como origem a pulsação arterial, sincronizada com o ritmo cardíaco, entre o compartimento craniano e o compartimento raquidiano<sup>[9]</sup>.

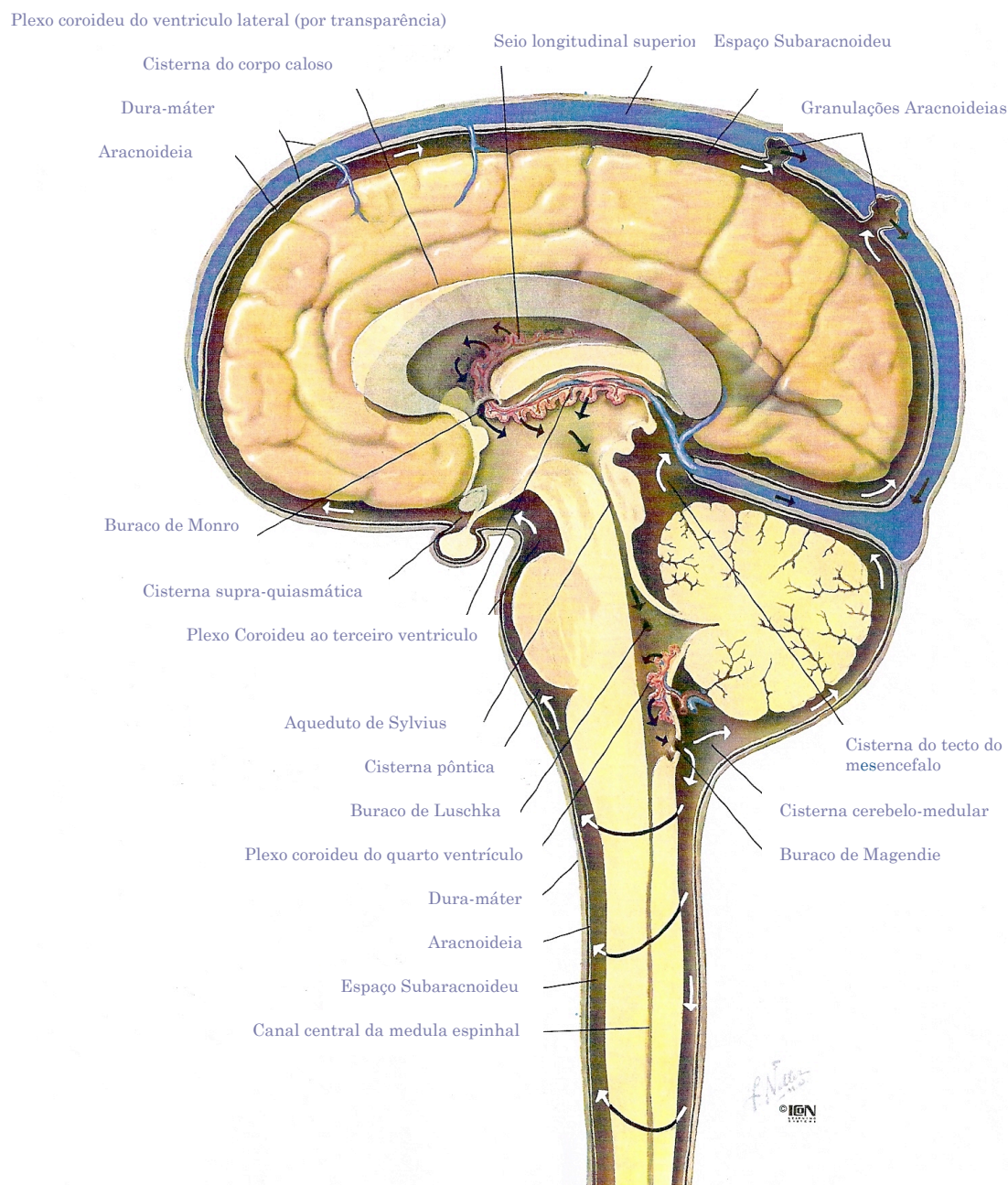


Figura 2.1 – Circulação do Líquido Cefalorraquidiano. Fonte[10]

### 2.1.1 Sistema ventricular cerebral

No centro do cérebro existem quatro ventrículos cerebrais interconectados. Os dois ventrículos laterais, cada um confinado a um ou dois hemisférios cerebrais, estão ligados ao terceiro ventrículo pelo buraco de Monro. O terceiro ventrículo está centrado em redor do plano sagital médio numa posição inferior aos ventrículos laterais e superior ao quarto ventrículo. A ligação do terceiro ao quarto ventrículo é assegurada pelo aqueduto de Sylvius.

Os volumes ventriculares apresentam uma grande variação de caso para caso. O valor médio situa-se entre os 30 e os 40 ml com uma contribuição dos ventrículos

laterais excedendo os 90%. O comprimento total dos ventrículos laterais é de aproximadamente 10,5 cm. A largura média máxima do terceiro ventrículo é de 0,55 cm e a altura média é de 2,2 cm. O diâmetro mínimo do aqueduto de Sylvius mede aproximadamente 0,15 cm e o seu comprimento é de sensivelmente 1,8 cm. A largura média máxima do quarto ventrículo é de 1,7 cm e a altura de 2,9 cm<sup>[1]</sup>.

O quarto ventrículo liga-se ao espaço subaracnoideu pelas aberturas lateral, (buraco de Luchka) e média (buraco de Magendie). O espaço subaracnoideu está contido entre a pia-máter e a aracnoideia, duas das três meninges. A outra meninge, a dura-máter, é uma membrana dura e fibrosa que adere à parede do crânio. A dura-máter e a aracnoideia estão praticamente em contacto directo apresentando apenas uma camada fina de humidade entre elas.

A pia-máter realça os contornos do sistema nervoso central e o espaço entre esta e a aracnoideia (espaço subaracnoideu) ocupa um volume comparativamente largo de 130 a 140 ml no crânio e aproximadamente 30 ml da medula espinhal<sup>[1]</sup>. A distância entre aracnoideia e pia-máter não é constante. Os locais onde a distância é grande são referidos como cisternas.

O LCR é produzido maioritariamente no plexos coroideus localizados nas paredes no terceiro e quarto ventrículos assim como nas paredes internas dos ventrículos laterais. O plexo coroideu é uma modificação altamente vascularizada da pia-máter com filamentos salientes para o centro do respectivo ventrículo, aumentando a área da superfície do plexo para cerca de 200 cm<sup>2</sup><sup>[1]</sup>. O LCR retorna à corrente sanguínea principalmente pelas granulações aracnoideias que estão predominantemente ligadas ao Seio Longitudinal Superior (SLS).

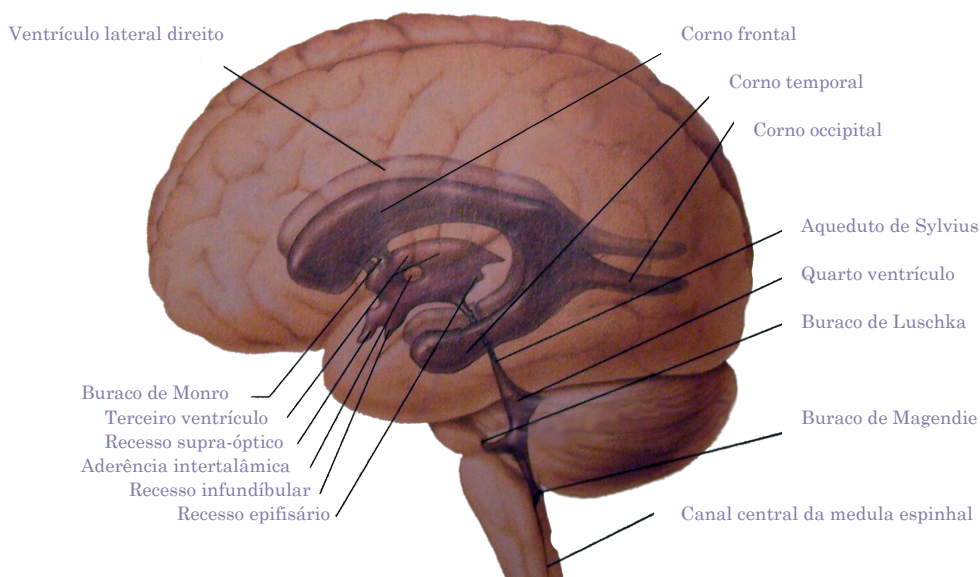


Figura 2.2 – Ventriculos cerebrais. Fonte[11]

### 2.1.2 Importância fisiológica do Líquido Cefaloraquidiano

O líquido cefaloraquidiano (LCR ou *liquor cerebrospinalis*) é um líquido transparente derivado do plasma, que protege o SNC contra acidentes físicos e químicos. É uma solução salina que contém aproximadamente 0.3 % de proteínas do plasma com uma concentração de 15-40 mg/dl, dependendo do local da amostra<sup>[5]</sup>. Contém também glicose, proteínas, ácido láctico, ureia, catiões ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), aniões ( $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$ ) e também alguns glóbulos brancos<sup>[12]</sup>. Também transporta oxigênio e outros químicos necessários do sangue aos neurónios e células neurogliais, circulando continuamente.

O volume total do LCR num adulto está compreendido entre 80 e 150 ml e contribui para a homeostase de três modos:

1. **Protecção Mecânica:** O LCR serve de amortecedor protegendo o tecido delicado do cérebro e da medula espinhal de choques que poderiam de outra forma fazer com que estes colidissem com as paredes ósseas das cavidades cranianas e vertebrais. O LCR faz com que o cérebro flutue na cavidade craniana apresentando uma redução de peso efectiva de 97%<sup>[5]</sup>.

2. **Protecção Química:** O LCR fornece um ambiente químico óptimo para a transmissão sináptica neuronal, pois mesmo mudanças lentas na composição iónica do LCR dentro do cérebro podem descontinuar seriamente a produção de potenciais activos e postsinápticos.

3. **Circulação:** O LCR é um meio de troca de nutrientes e produtos de excreção do metabolismo entre o sangue e o tecido nervoso.

## 2.2 Fluxo do Líquido Cefaloraquidiano

### 2.2.1 Secreção e absorção

O LCR comporta-se como um fluido newtoniano apresentando uma viscosidade de 0,7 a 1 mPa a 37°C<sup>[13]</sup>.

A secreção do LCR pelo plexo coroideu é aproximadamente 500 ml por dia. A mesma quantidade é reabsorvida, pelo que a produção real é nula nos casos normais. A quantidade total circulante de LCR é mais de 100 vezes a quantidade instantânea produzida e absorvida<sup>[14]</sup>. Sendo produzido a uma taxa de 500 ml por dia, a quantidade total de LCR (150 ml) é substituída três vezes durante um período de 24 h<sup>[5]</sup>. Como a média do fluxo sanguíneo cerebral é de 700,000-1,500,000 ml/dia, o fluxo de LCR é em comparação praticamente desprezável 0.03-0.07%.

O volume por batimento do LCR, definido como o volume que flui caudalmente no aqueduto de Sylvius durante a sístole situa-se entre 0,04 e 0,18 ml, valor que é 10 a 20 vezes superior ao produzido no mesmo intervalo<sup>[13]</sup>.

Admite-se que a produção do LCR ocorra no plexo coroideu que se encontra nos ventrículos laterais e no tecto do terceiro e quarto ventrículos<sup>[1]</sup>. A secreção de LCR causa um fluxo total contínuo dos ventrículos laterais pelo buraco de Monro para o terceiro ventrículo, e depois através do aqueduto de Sylvius para o quarto ventrículo. Daqui flui posteriormente pelo buraco lateral de Luschka e pelo buraco mediano de Magendie passando pela cisterna cerebello-medular seguindo para a medula espinhal e por cima dos hemisférios cerebrais.

A absorção do LCR é realizada nas granulações aracnoideias. O complexo formado pelo seio longitudinal superior e granulações aracnoideias é a interface mais estudada entre o LCR e o sangue venoso. A absorção do LCR do espaço subaracnoideu através das projecções para o SLS é conduzida pela diferença de pressão hidrostática entre os dois compartimentos. Os vasos sanguíneos e os nervos não se intersectam na dura-máter do SLS como acontece no seio cavernoso <sup>[13]</sup>. As granulações aracnoideias agem como uma válvula unidireccional inibindo a passagem de fluxo sanguíneo para o espaço subaracnoideu. No mecanismo passivo, uma quantidade de LCR é abruptamente transferida pelas células das granulações aracnoideias para as veias cranianas. No entanto estudos recentes por *Imagem de Ressonância Magnética sensível ao fluxo e cisternografia radioisotópica* mostraram que o LCR é absorvido não pelas granulações aracnóides mas pela rede capilar

cerebral<sup>[5]</sup>. Esta visão convencional da produção do LCR e absorção nas granulações aracnoideias é conhecida como a teoria do fluxo total que defende que a força motriz da circulação do LCR é o diferencial de pressão causado pelo facto da produção do LCR no plexo coroideu ser maior do que a pressão no local de absorção. Assim, a pressão intracraniana depende da relação entre a produção e a absorção do LCR. No entanto o fluxo total do LCR parece existir apenas no interior do sistema ventricular juntamente com o fluxo pulsátil mas não há nenhuma evidência de que este tipo de fluxo exista nos espaços subaracnoideus intracranianos ou espinhais onde o fluxo parece ser pulsátil resultado dos pulsos cardíacos de volume sanguíneo da região craniana.

A teoria do fluxo total explica efectivamente a dilatação dos ventrículos em pacientes com Hidrocefalia de obstrução causada por exemplo por tumores ao nível do terceiro ventrículo. Contudo esta teoria tem vindo a ser posta em causa devido à discussão em torno do local de absorção do LCR<sup>[5]</sup>.

Experiências recentes sugerem que o movimento do LCR directamente para o sistema venoso craniano pode ocorrer apenas a altas pressões sugerindo que as granulações aracnoideias podem ter uma função acessória em vez de representar o local primário no qual o LCR é absorvido<sup>[5]</sup>. Alguns estudos experimentais do LCR mostram que uma porção significativa do LCR pode ser removida fisiologicamente do espaço subaracnoideu pelos vasos linfáticos nasais.



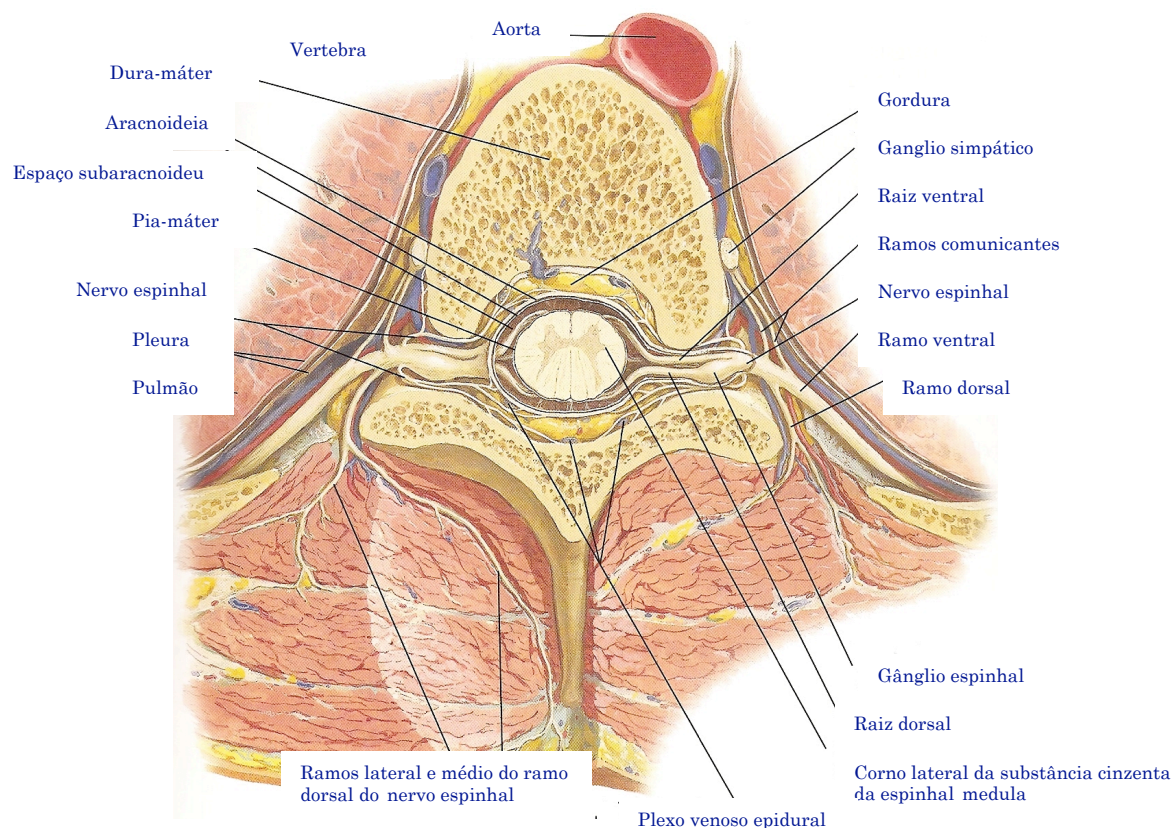


Figura 2.3 Esquema de corte da coluna espinal. Fonte[10]

### 2.2.2 Homeostase

Pela homeostase de Monro-Kellie, se o crânio estiver intacto, então a soma dos volumes cerebrais, LCR e sangue intracraniano é constante. Portanto um aumento do volume de um destes elementos dentro do crânio tem de ocorrer às custas dos outros dois.

A quantidade de fluido deslocado por unidade de tempo de um compartimento para outro depende da diferença de pressão entre estas duas zonas. A concordância do cérebro está definida pela sua capacidade de se expandir de modo mais ou menos importante como resposta a uma variação da pressão intracraniana. Pela hipótese de Monro-Kellie a concordância própria do tecido cerebral é desprezável, no entanto também existe o conceito individual de concordância móvel que caracteriza a capacidade do compartimento cerebral intracraniano poder mover um volume de LCR ou de sangue devido a um efeito da variação da pressão intracraniana[8]. O volume movido depende fortemente de características geométricas do sistema tais como o calibre do canal raquidiano, do aqueduto de Sylvius e das veias. Depende também da viscosidade do LCR e do sangue[8].

### 2.2.3 Pulsação

Ao fluxo contínuo de LCR do plexo coroideu para as granulações aracnóides causado pela produção contínua deve ser adicionada uma componente pulsátil. Usando IRM sensível ao fluxo, os investigadores mostraram que o fluxo pulsátil de LCR é claramente dominante comparado ao minúsculo fluxo total de LCR<sub>[14]</sub>. Esta descoberta levou a revisões dos modelos aceites para a Hidrocefalia e outras desordens de fluxo do LCR que por muitos anos tem apenas focado a componente de fluxo total. Como, tanto a nível clínico como de investigação, a componente pulsátil está a ser realçada, os métodos que permitem aceder rápida e eficazmente ao pulso do LCR pelo crânio são cada vez mais importantes.

O pulso é originado principalmente pela expansão e contracção dos vasos sanguíneos cerebrais. Existem duas teorias que explicam como este acoplamento entre o sistema cardíaco e o LCR ocorre<sub>[1]</sub>:

- A primeira assume que, devido à rigidez do crânio e incompressibilidade do tecido cerebral, sangue e líquido cefalorraquidiano, o LCR tem de ser empurrado para fora do cérebro para deixar espaço para o sangue sistólico que entra. Durante a diástole, o conteúdo sanguíneo no cérebro diminui e o LCR pode então mover-se de volta aos seus espaços cranianos.
- A segunda teoria assume que o plexo coroideu pulsa ao mesmo ritmo que o ciclo cardíaco empurrando o LCR para fora dos ventrículos durante a sístole e fornecendo espaço para este se movimentar para dentro dos ventrículos durante a diástole.

A primeira teoria tem um maior número de seguidores que a segunda. No entanto, enquanto não é possível excluir que o plexo coroideu e o movimento cerebral são mutuamente responsáveis, há a necessidade de continuar a investigar para determinar com rigor qual a origem do pulso de LCR.

Juntamente com o ciclo cardíaco, também o fluxo respiratório influencia o pulso de LCR. A respiração afecta primariamente o fluxo no espaço subaracnoideu raquidiano e a sua influência relativa ao componente cardíaco aumenta com o aumento da distância ao crânio.

Estas teorias assentam apenas em dados que foram retirados de estudos de *Imagem por Ressonância Magnética por Contraste de Fase (PC-MRI)* pois todos os



outros procedimentos conhecidos até agora são invasivos e interferem no processo modificando as pulsações fisiológicas, impossibilitando o estudo dos espaços subaracnoideus em separado. A PC-MRI possibilitou a elucidação dos eventos que ocorrem durante um ciclo cardíaco normal<sup>[5]</sup>.

#### **2.2.4 Função**

O LCR é responsável por três funções principais: proteger o cérebro e a medula espinhal contra impactos mecânicos, remover resíduos metabólicos e agir como uma via de comunicação para o sistema neuroendócrino, controlando o ambiente químico do SNC.

A massa média de um cérebro adulto humano é de 1,3 a 1,4 kg, pelo que, se não fosse o LCR, a maioria deste peso iria assentar na medula espinhal cujo efeito de flutuação reduz esta carga a menos de 50g<sup>[1]</sup>.

O LCR converte as forças externas focalmente aplicadas em pressão que é posteriormente distribuída de maneira uniforme. Os traumatismos cranianos resultam de um amortecimento insuficiente pelo LCR devido a forças externas muito elevadas ou à existência de pouco LCR devido a uma condição patológica como uma fuga.

É utilizado também no balanço da temperatura pela condução do calor excessivo<sup>[15]</sup>.

Na maioria do corpo humano, o sistema linfático é usado para colectar os resíduos do metabolismo celular e para drená-los para a corrente sanguínea. No cérebro, o LCR é o responsável por esta função. Estudos em animais<sup>[13]</sup> mostram que juntamente com uma drenagem directa para a circulação sanguínea pelas granulações aracnoideias, também há drenagem do LCR ao longo do espaço subaracnoideu e dos nervos cranianos para o sistema cervical linfático.

Um estudo recente indica também que o LCR é usado pelo sistema endócrino como um meio de transporte hormonal<sup>[1]</sup>. De um ponto de vista tecnológico faz sentido, pois o LCR pode chegar a cada ponto da superfície cerebral. Outro estudo indica que a forma peculiar do terceiro ventrículo pode servir para um transporte optimizado de hormonas<sup>[1]</sup>.

### **2.2.5 Barreira Sangue-Cérebro**

A barreira sangue-cérebro impede que o fluido extravasado e solutos dos capilares durais permeáveis entrem no interstício dural e ganhem acesso ao LCR. Esta barreira permite que haja um ambiente estável para o funcionamento correcto dos neurónios, excluindo muitas substâncias tóxicas e protegendo-os de neurotransmissores circulantes como a norepinefrina e o glutamato que provocam um aumento da resposta devido ao stress ou após uma refeição. Pensa-se que a arquitectura celular e as junções estreitas das células aracnóideias contribuam para a barreira sangue-cérebro<sup>[16]</sup>.

Uma substância pode passar a barreira e integrar-se no LCR através de: difusão em substâncias lipossolúveis, transporte activo de mediado por receptores de substâncias solúveis em água ou por canais iónicos<sup>[17]</sup>.

O volume de fluido intersticial é mais do dobro do LCR mas ambos são semelhantes na medida em que apresentam uma baixa concentração de proteínas plasmáticas. Tal facto permite substituições para ambos os lados permitindo um certo nível de manutenção da homeostase e pressão intracerebral mesmo na presença de obstruções do LCR.

Nestas comparações temos de ter em atenção a idade da população estudada, pois existe uma evolução significativa da vascularização do cérebro em função da idade.

### **2.2.6 Transporte do LCR pelos nervos**

O facto de que o LCR se poder mover pela superfície exterior dos nervos quando estes deixam o cérebro e medula espinhal, está bem estabelecido na literatura<sup>[13]</sup>. Alguns estudos mostram LCR localizado nos canais longitudinais, nos tecidos endoneuriais e no nervo trigeminal que está associado com o seio cavernoso. É possível que os nervos que atravessam o seio cavernoso possam providenciar uma passagem do espaço subaracnoideu e cisternas para o tecido extra craniano, no entanto, isto não foi investigado<sup>[13]</sup>.

Na literatura existe algum suporte para a teoria que os compartimentos do LCR e os vasos extra cranianos linfáticos estão conectados por espaços cheios de fluido dentro dos nervos<sup>[13]</sup>.

### **2.2.7 Fase da onda sistólica de LCR**

A natureza pulsátil do movimento do LCR resulta das pulsações cardíacas na região craniana. De acordo com a homeostase de Monro-Kellie, o fluxo total do fluxo de sangue arterial sistólico é compensado por um fluxo igual de sangue venoso e por deslocamento caudal do LCR. O conhecimento da distribuição das propriedades físicas (concordância, resistência) ao longo do sistema crânio-espinha é crucial para o entendimento da hidrodinâmica do LCR. A síntese de dados não invasivos e invasivos é necessária.

Em indivíduos saudáveis normais, a expansão sistólica das artérias basais cerebrais produz uma onda de pressão dentro do espaço subaracnoideu o que causa um fluxo de LCR pelo buraco de Magendie para o espaço de LCR espinhal concordante equivalente a um aumento de 50% em volume sanguíneo intracerebral. Da mesma forma, com o relaxamento diastólico da artéria, o LCR flui de volta ao crânio através do buraco de Magendie. Existe portanto um fluxo de LCR bidireccional no buraco de Magendie<sup>[5]</sup>.

A sístole do líquido cefaloraquidiano apresenta variações, tanto no início como na duração total, dependendo da localização cervical ou intracraniana<sup>[18]</sup>. Foi verificado que na coluna cervical há uma tendência para que o início e o pico da sístole sejam antecipadas e mais longas<sup>[18]</sup>.

Graças à tecnologia de IRM foi verificado que a sístole começa nos níveis cervicais iniciais antes de se iniciar nas cisternas intracranianas, sendo que a um nível cervical a duração da sístole é significativamente maior<sup>[18]</sup>.

O atraso do início da sístole do LCR é influenciado pela concordância local dos canais por onde a mesma passa. Os efeitos das variações locais de pressão são mais efectivos nas zonas menos concordantes e estreitas, surgindo uma sístole antecipada e de menor duração.

A sístole intracraniana do LCR está associada à descarga da cavidade intracraniana pelo que há uma variação da duração da sístole do LCR ao longo do canal espinhal. No entanto, não foi provado que a forma da onda da pulsação no canal espinhal é apenas resultado da pulsação intracraniana. A progressão observada da onda de pulso de LCR sugere que o pulso da onda de LCR chega da

rede cérebro-vascular. Os resultados obtidos<sup>[18]</sup> são coerentes com a hipótese de que o próprio cérebro actua como uma bomba na circulação do LCR.

O volume sanguíneo sistólico intracraniano é mais aparente no cerebelo ricamente vascularizado que na medula espinhal.

Os efeitos antecipados da chegada da onda arterial dizem respeito principalmente às amígdalas do cerebelo, plexo coroídeo do quarto ventrículo e medula espinhal, de acordo com a progressão arterial da onda e a distribuição regional de sangue. A expansão do plexo coroídeo ricamente vascularizado no final do quarto ventrículo provavelmente também contribui para a descarga posterior antecipada de LCR<sup>[18]</sup>.

O início da sístole aparece antecipadamente na cavidade anterior e média da coluna cervical. Isto sugere que o movimento da coluna cervical acontece antes. Podemos portanto afirmar que a progressão ascendente do movimento sistólico começa no início do canal espinhal.

A sístole antecipada e o papel inicial da pulsação espinhal do LCR no início da sístole intracraniana ajuda a entender os movimentos do tecido cerebral. No entanto, o efeito das pulsações vasculares espinhais é certamente menos importante do que o efeito do aumento do volume sanguíneo do cérebro e este facto explica que o movimento da coluna espinhal parece predominar a nível cervical. Assim, as pulsações vasculares espinhais podem ser consideradas como uma bomba antecipada e variável adicional do LCR com o cérebro como bomba principal.

A onda de pressão sistólica do LCR também é transmitida para o SLS pela expansão sistólica das granulações aracnoideias onde é dissipada. Adicionalmente as paredes elásticas das artérias absorvem parte da energia da onda do pulso arterial sistólico que é seguidamente libertado durante a diástole para manter constante o fluxo nos capilares. Este efeito é conhecido como **efeito windkessel**<sup>[5]</sup>. A constância da pressão da perfusão cerebral é mantida também pelos aumentos transitórios de pressão sistólica venosa dentro do cérebro, devido à compressão directa das veias da superfície cortical pela onda de pulso sistólica no espaço subaracnoídeo. Esta combinação de processos mantém a pressão de perfusão constante apesar de serem observadas mudanças de pressão maiores entre a sístole e a diástole<sup>[5]</sup>. Em resumo, é a distensão das artérias intracerebrais que, devido ao

efeito windkessel ao longo da onda de pressão do LCR, permite a dilatação venosa causando uma diminuição da resistência vascular e possibilitando um elevado fluxo sanguíneo contínuo dentro dos capilares cerebrais durante um ciclo cardíaco completo<sup>[5]</sup>.

No entanto, em estados normais, como a concordância da vasculatura cerebral é decrescente, a energia não é absorvida pela vasculatura arterial pelo que o efeito de windkessel está ausente. A energia da vasculatura capilar cerebral é transmitida directamente causando uma pulsação aumentada do parênquima cerebral<sup>[14]</sup>.

Durante a pré-sístole não existem gradientes de pressão no cérebro. O LCR flui para a cavidade craniana do canal espinhal. No início da sístole, a onda de pulso sistólico causa uma expansão arterial larga, com um despejo significativo e concomitante de pulso de pressão arterial que é transmitido a todo o espaço subaracnoideu. Esta expansão causa uma condução do volume do LCR comprimindo a passagem das veias corticais e aumentando o fluxo sistólico de sangue no seio venoso. Simultaneamente a expansão arterial causa uma grande expansão sistólica do LCR para o canal espinhal concordante. A meio da sístole a pequena onda de pulso despejada na artéria é transmitida para os capilares cerebrais, causando uma ligeira expansão cerebral<sup>[5]</sup>.

A expansão intracraniana extra cerebral é da ordem dos 1,5 ml e é composta pelo volume bidireccional no buraco de Magendie e dentro dos seios venosos. O aumento de volume devido à expansão dos capilares cerebrais é muito mais pequeno (na ordem dos 0.03 ml) e é direccionado para o sistema ventricular sendo igual ao volume do LCR pulsado pelo aqueduto cerebral<sup>[5]</sup>.

### ***2.3 Patologias relacionadas com o LCR***

Quando um sistema tão complexo e vital para o corpo como o líquido Cefaloraquidiano apresenta falhas, as implicações podem ser graves. Nalguns casos podem ser realizadas intervenções cirúrgicas para remediar falhas mecânicas, mas sempre correndo o risco de danificar tecido do sistema nervoso central. Nalgumas condições podem também ser usadas drogas para combater infecções que se propagam pelo LCR, desde que consigam passar directamente pela barreira Sangue-Cérebro ou se puderem ser administradas directamente no LCR.

As patologias directamente relacionadas ao LCR são a Hidrocefalia, a Meningite, a Malformação de Chiari e a Seringomielia. Outras como a Alzheimer,

esclerose múltipla e Parkinson envolvem o líquido cefaloraquidiano mas não advêm principalmente de anomalias deste.

Os estudos apresentados no âmbito desta dissertação dizem respeito à hidrocefalia de pressão normal (HPN).

### **2 3 1 Hidrocefalia**

Hidrocefalia ou “água no cérebro” é a condição patológica mais proeminente em conjunção com o espaço do LCR. Resulta de um distúrbio da fisiologia do LCR, que se apresenta incrementado e que pode afectar o tecido cerebral. Admite-se que resulte de qualquer aumento na pressão intracraniana afectando o tecido cerebral resultado de algum problema levantado pela absorção do LCR ou por uma obstrução à drenagem do LCR para o sistema sanguíneo. Este último tipo de hidrocefalia é dita obstrutiva, pois resulta de uma obstrução no caminho da absorção a qual impede que o LCR seja absorvido.

Acontece frequentemente que o desequilíbrio é devido à absorção reduzida e não a produção maior<sup>[1]</sup>.

A Hidrocefalia pode ocorrer por:

- Causa genética, isto é, sabe-se que, em circunstâncias muito raras, o aparecimento de Hidrocefalia pode estar ligado a questões de hereditariedade.
- Grande prematuridade dos bebés que, ao nascerem antes do tempo considerado normal, correm o risco de desenvolver esta patologia.

A Hidrocefalia ocorre normalmente à nascença. Sabemos hoje, no entanto, que este problema pode ocorrer em qualquer altura da vida, embora, na realidade, saibamos também que os casos em que tal acontece são muito poucos.

Por ser uma doença que ocorre, regra geral, à nascença, é também tratada, regra geral, à nascença. A Hidrocefalia tem tratamento, na maioria dos casos eficaz, embora seja quase sempre cirúrgico. A introdução de uma derivação é, normalmente, a solução clínica para impedir a acumulação de líquido cefaloraquidiano na cavidade cerebral e eventuais lesões que daí decorram.

A Hidrocefalia, embora passível de tratamento, pode, enquanto ocorre, provocar alguns problemas. Quem sofre desta patologia pode vir a sofrer problemas de

aprendizagem, normalmente associados a problemas de concentração, de raciocínio lógico ou de memória de curto prazo. Problemas de coordenação, de organização, dificuldades de localização espaço-temporal, problemas relacionados com a motivação, puberdade precoce ou dificuldades na visão, podem também ocorrer. No entanto, não é certo que tais situações tenham, necessariamente, de surgir no paciente com Hidrocefalia.

Na Hidrocefalia não comunicante a passagem do LCR dos ventrículos para o espaço subaracnoideu é bloqueada por uma estenose no aqueduto de Sylvius. Na Hidrocefalia comunicante, o LCR flui livremente do sistema ventricular para a cavidade abdominal mas não é absorvido à mesma taxa a que é produzido. A HPN é uma forma de Hidrocefalia comunicante que é caracterizada clinicamente por demência, distúrbios e incontinência urinária em indivíduos mais idosos. Na Hidrocefalia de Pressão Normal os ventrículos dilatam devido a um desequilíbrio entre a produção e a absorção do LCR mantendo a pressão do LCR aproximadamente normal. Existem vários modelos<sup>[5]</sup> que tentam explicar o mecanismo da HPN. Levine<sup>[1]</sup> explica que, devido à dilatação, as paredes dos ventrículos permitem a passagem do LCR para o parênquima onde o LCR é eficientemente absorvido. Contudo não existe um acordo generalizado entre a comunidade médica.

### **2.3.2 Tratamento**

As formas mais comuns de tratamento da Hidrocefalia são a *derivação ventricular* e a *ventriculostomia do terceiro ventrículo*. Nos pacientes com Hidrocefalia não comunicante a ventriculostomia do terceiro ventrículo pode restabelecer um caminho entre o sistema ventricular e o espaço subaracnoideu central por uma abertura do cimo do terceiro ventrículo. O procedimento é feito com a ajuda de um endoscópio que entra no cérebro por um buraco com cerca de 2,5 cm ao lado da sutura coronal no crânio. A taxa de sucesso da ventriculostomia é de cerca de 75% para adultos. Em crianças é cerca de 50%.

As derivações são válvulas unidireccionais que podem ser usadas no tratamento de ambas as hidrocefalias, comunicante e não comunicante. Existem vários tipos de derivações e diferentes maneiras de posicioná-las e à sua canalização. O tipo mais comum de posicionamento é do ventrículo ao espaço peritoneu. A ponta do cateter é colocada num dos ventrículos laterais por um buraco no crânio do paciente. O



cateter é conduzido por debaixo da pele do paciente, desde a derivação até ao espaço peritoneu. Quando a pressão do LCR no ventrículo excede a pressão libertada da válvula de derivação, o LCR flui para o espaço peritoneu onde é absorvido.

Existem três problemas fundamentais com as derivações ventriculares actuais. Primeiramente tendem a promover infecções. Em segundo lugar tendem a obstruir, pelo que se tornam necessárias cirurgias de revisão. Por último, estas não se adaptam a mudanças fisiológicas. Complicações médias e graves com as derivações ventriculares no tratamento da HPN ocorrem em 30% dos pacientes sujeitos ao procedimento.

Desta forma os médicos têm alguma dificuldade em lidar com a Hidrocefalia de Pressão Normal porque o seu diagnóstico é várias vezes incerto e porque o seu tratamento, através de derivação ventricular apresenta riscos significativos.

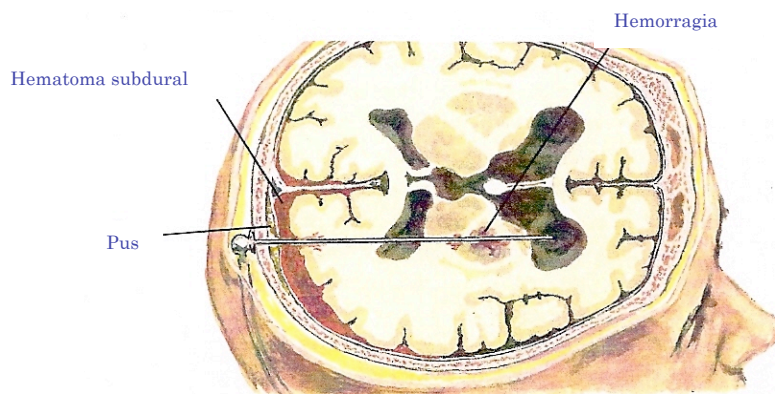


Figura 2.4 – Ilustração de uma derivação ventricular. Fonte[12]

A técnica de PC-MRI mostrou uma redução significativa na concordância vascular cerebral em pacientes com HPN. A redução da concordância vascular resulta por seu turno na redução do volume do LCR existente no buraco de Magendie durante a sístole. Acredita-se que o aumento da capilaridade pulsada aumenta a expansão interna do cérebro contra os ventrículos com um consequente aumento da taxa de fluxo de LCR pelo aqueduto cerebral[18]. O fenómeno de aumento do fluxo total é o fenómeno onde o aumento do LCR em Hidrocefalia, que deveria ocorrer no espaço subaracnoideu, ocorre em vez disso no ventrículo, com dilatação ventricular devido á natureza pulsátil do fluxo de LCR[14].

Medidas do fluxo no aqueduto foram propostas como um biomarker para prever uma eventual resposta à derivação ventricular nestes pacientes[5].



## 2.4 O Papel da IRM

A Imagiologia por Ressonância Magnética assenta sobre a técnica conhecida como Ressonância Magnética Nuclear.

A teoria assenta no princípio físico que cada carga eléctrica em movimento, positiva ou negativa, produz um campo magnético, tanto maior quanto maior ou mais depressa se mover a carga. Algumas das características básicas de um protão simples incluem a massa, uma carga eléctrica positiva e o spin. Um protão tem uma pequena carga  $+e$  (1 Coulomb) e um movimento de spin que produz um campo magnético pequeno mas perceptível. A água é a maior fonte de protões no corpo humano, seguida pela matéria gorda, encontrando-se livre no citoplasma ou no espaço intersticial. Algumas destas moléculas podem estar ligadas a macromoléculas o que afectará as suas propriedades de relaxação. O nível do sinal da IRM é determinado pela densidade protónica (quantidade de núcleos de Hidrogénio por voxel) e pelas propriedades de relaxamento do tecido. Os spins das macro-moléculas não são no entanto visíveis na IRM devido ao seu tempo curto de relaxamento, pelo que apenas os protões de água dão sinal de um certo tecido.

Os protões podem ser considerados como pequenos magnetos. Estes alinham-se com o campo magnético paralelamente ou antiparalelamente, sendo o momento magnético resultante chamado de magnetização. Esta tem uma magnitude que depende do número de protões por centímetro cúbico e uma direcção, pelo que pode ser caracterizada por um vector. Em equilíbrio, a magnitude da magnetização é proporcional à força do campo magnético  $H$  de acordo com a seguinte expressão:

$$M = \chi_p H \quad \text{Eq. [2.1]}$$

Onde  $\chi_p$  é a susceptibilidade dos spins nucleares.

Quando a magnetização tem uma direcção diferente da do campo magnético principal é exercido um torque na magnetização que é perpendicular a ambos. Daqui resulta um movimento de precessão, no qual o vector de magnetização roda à volta do campo magnético principal  $B_0$  (indução magnética). Esta precessão apresenta uma velocidade angular  $\omega_0$  ou frequência de Larmor e que é dada pela equação de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma |B_0| \quad \text{Eq. [2.2]}$$

Onde a constante de proporcionalidade  $\gamma$  se denomina razão giromagnética e é característica do núcleo considerado. A indução magnética  $B$  pode relacionar-se com a força do campo magnético pela equação seguinte:

$$B = \mu H \quad \text{Eq. [2.3]}$$

Onde  $\mu$  é a permeabilidade magnética.

Na IRM utiliza-se um referencial rotativo com uma velocidade angular igual a  $\omega_0$  em redor do campo fixo  $B_0$  ao longo do eixo dos  $z$ , no qual o vector  $M$  não se move.

Para iniciar a perturbação devemos então aplicar um campo externo  $B_1$  ao longo de um dos outros eixos, por exemplo  $x$ , que será o único campo activo no sistema de referência. Nesta altura o vector de magnetização irá precessar em redor do eixo dos  $x$ , com uma velocidade dada por:  $\omega_1 = \gamma B_1$  (Eq. [2.4]).

Após o tempo  $t_{90^\circ} = \pi / (2\omega_1)$  (Eq. [2.5]) o vector de magnetização rodou  $90^\circ$  encontrando-se por isso ao longo do eixo dos  $y$  em  $t = t_{90^\circ}$ . A esta rotação chamamos excitação. Um campo polarizado linearmente e de alta frequência que pode ser decomposto em dois campos polarizados circularmente em direcções opostas, com um deles a rodar com  $\omega_0$  como a radio-frequência, necessário para se poder excitar os spins. Um pulso inversor de magnetização, ou seja, um pulso de  $180^\circ$  também pode ser aplicado mas, para o mesmo tempo, necessitaremos do dobro da amplitude e portanto quatro vezes mais energia de radio-frequência. No entanto existem muitas sequências modernas com *flip angles* diferentes de  $90^\circ$  ou  $180^\circ$ .

Ao colocar um *loop* de corrente, sensível à magnetização transversal na proximidade da magnetização em rotação, junto da região excitada após o pulso de  $90^\circ$  irá ser induzida uma corrente, que é o sinal da ressonância magnética que posteriormente será amplificado para processamento. Este sinal é denominado *Free Induction Decay (FID)*. O sinal decai após algum tempo devido à perda da coerência de fase por dois efeitos:

- A influência de outros campos magnéticos moleculares e outros spins perturbam o campo magnético total. Isto faz com que a frequência de precessão varie ligeiramente de protão para protão de maneira aleatória, resultando num desfasamento dos spins e consequentemente num decaimento da magnetização total. Este é o Decaimento  $T_2$  e ronda os 40-200 ms, dependendo do tecido considerado.
- O campo magnético macroscópico do tecido não é totalmente homogéneo devido à variação de susceptibilidades magnéticas como interfaces, o que faz com que o sinal decresça ainda mais.

O decaimento total é então denominado por  $T_2^*$  que é sempre maior que o  $T_2$ . Como em ressonância magnética as medições só podem começar algum tempo após a excitação, o FID não pode ser medido pelo que é utilizada a sequência de *spin-echo*, que é insensível a inhomogeneidades de campo seja qual for a sua distribuição. O excesso de fase do vector de magnetização local é invertido por um pulso de  $180^\circ$  ou de recuperação. Quando  $t = TE$  (tempo de eco) todos os spins estão de novo temporariamente em fase.

De forma a seleccionar apenas um corte sobrepomos ao campo magnético principal homogéneo um gradiente de campo magnético linear. Assumimos que o gradiente tem apenas uma componente em  $z$  e que esta componente é linearmente dependente da posição. Se quisermos excitar um plano entre  $z_1 < z < z_2$  como estamos na presença de um gradiente linear temos de ter um intervalo de frequências  $f_1 < f < f_2$ . Pelo que necessitamos de um espectro de frequências que idealmente terá uma amplitude constante nesse intervalo e uma amplitude nula fora dele. Da transformada de Fourier no tempo, resulta um sinal harmónico à frequência de Larmor no domínio do tempo. Pelo que será este o sinal a ser transmitido à bobine para proceder à excitação. No entanto apenas no plano central da fatia a frequência corresponde à velocidade de rotação do referencial estando os outros ligeiramente positivos ou ligeiramente negativos. Este efeito é compensado ligando um pulso de inversão do gradiente por pouco tempo o que vai corrigir a precessão indesejada ao longo do eixo dos  $z$  no gradiente de selecção.

O sinal apresenta muitas frequências pois esta depende da posição de todos os spins no campo de gradiente. A forma do sinal, obtido no domínio temporal, pode ser vista como resultado da interferência das contribuições dependentes da posição de várias partes da amostra, todas com frequências dentro de uma certa banda. As frequências originais e as suas amplitudes podem ser obtidas pela análise de Fourier. A frequência caracteriza a posição dos spins na direcção do gradiente de codificação da frequência, a amplitude é proporcional à magnetização nesta posição. A codificação da fase (direcção dos  $y$ ) é feita através da adição de um gradiente de selecção de fase na direcção dos  $y$  entre o pulso de  $90^\circ$  e o pulso de  $180^\circ$ . Os pontos em  $y$  terão agora fases diferentes pois experimentaram diferentes gradientes.

Uma fatia de um objecto é considerada como tendo uma espessura  $d$ , a área da fatia que é visualizada é o *Field of View (FOV)*. Quando não é explicitado considera-

se um FOV quadrado. A posição da fatia é descrita em duas dimensões:  $x$  e  $y$  e é dividida em voxels, elementos de volume, com dimensões iguais ao FOV dividido por  $N$  nas posições transversais e por  $d$  nas posições longitudinais, pelo que o volume do voxel é de  $(FOV/N)^2 d$  (Eq. [2.6]).

#### **2.4.1 IRM por contraste de Fase**

O fluxo de líquidos presente no corpo humano, como o sangue ou o LCR, pode ser encarado como um parâmetro de contraste para a Imagem por Ressonância Magnética. Por fluxo entende-se o volume de fluido que passa numa determinada área por unidade de tempo. Este tipo de movimento é diferente do movimento por difusão ou perfusão, é pelo contrário orientado em determinados canais e apresenta uma constância dependente do seu padrão de fluxo. As imagens de fluxo destes líquidos apresentam-se brilhantes ou escuras, dependendo da sua velocidade, direcção e sequência de pulso usada. Por velocidade entende-se o deslocamento do fluido por unidade de tempo.

Este tipo de imagens de fluxo é muito importante para compreender algumas doenças que provocam desregulação no fluxo. Para tal é muito importante conhecer o funcionamento dinâmico normal e a anatomia dos vasos para otimizar o efeito de contraste da imagem para a patologia a estudar.

O movimento hemodinâmico predominante no corpo humano é o fluxo laminar, verificado em vasos de calibre pequeno e onde o sangue mais próximo da parede do vaso flui mais lentamente e com um aumento de velocidade para o centro. No entanto em vasos de calibre maior o líquido movimenta-se mais rapidamente e de forma mais aleatória como nos locais de alteração de calibre e estenoses ou vasos irregulares pelo que apresenta um fluxo dito turbulento. Este fluxo é caracterizado com movimentos rápidos e aleatórios que produzem desvios de fase, desfasagem de spins e redução de intensidade do sinal.

O padrão do fluxo depende também do tipo de movimento nos canais, um fluxo pode ser constante ou pulsado. Um fluxo constante flui permanentemente sem influência directa do exterior. Um fluxo pulsado, é cíclico e irregular e depende da sístole e da diástole cardíaca, pelo que a natureza e velocidade do fluxo dependem do momento durante o ciclo cardíaco em que a imagem é obtida.

São usados dois tipos de técnicas sensíveis ao movimento dos fluidos:

- TOF (Time of Flight),
- PC (Phase Contrast).

Embora as técnicas sejam diferentes ambas permitem a visualização de padrões de fluxo, em ambas temos imagens de fluido brilhante, estando disponíveis em versões bi e tridimensionais. A PC-MRI também é uma técnica cinematográfica. A escolha de uma técnica para angiografia depende entre outras da velocidade do fluxo pelo que, para fluxos rápidos ou turbulentos, é usada a técnica de TOF.

Na angiografia por Ressonância Magnética ambas as técnicas apresentam limitações. Se o movimento do fluido for irregular, o realce do sangue pode ser errático e o movimento dos órgãos em redor de algumas regiões do corpo causado por respiração, perístase ou pulsação, afecta negativamente a demonstração angiográfica dos vasos. Finalmente, os efeitos de saturação influenciam a intensidade do sinal e o contraste de vasos sanguíneos. No entanto, para o estudo do movimento do LCR, estes factores podem ser desprezáveis.

Como queremos estudar a circulação do líquido cefaloraquidiano, considerado como fluxo lento na maioria dos casos, a técnica de Imagem por Ressonância Magnética usada foi a de contraste de fase, PC-MRI, mais concretamente a *Cine-PC*.

#### **2.4.2 PC-MRI**

A imagem por Ressonância Magnética por Contraste de Fase (PC-MRI) pode ser usada para medir não invasivamente o fluxo intracraniano vascular e o fluxo de LCR.

A técnica de PC-MRI codifica a imagem de acordo com a fase do sinal, ao contrário das imagens anatómicas regulares que utilizam a magnitude cuja intensidade é a base para a reconstrução da imagem. As imagens de contraste de fase produzem dois tipos de imagens co-registadas: magnitude e fase. A imagem de magnitude contém informação como a intensidade do sinal e a imagem de fase contém a informação da velocidade para regiões que exibem fluxo ou movimento.

Durante cada ciclo cardíaco são obtidas 32 imagens em tempos diferentes do ciclo. Temos 32 imagens de fluxo, 32 imagens de magnitude e 32 imagens de fase perfazendo 96.

Os spins dos prótons entram em desfase na presença de um gradiente e os que se movimentam ao longo deste acumulam uma variação de fase relativamente ao tecido estacionário. Desta variação de fase resulta um contraste entre o tecido em movimento e o estacionário, daí o nome de imagem por contraste de fase.

A maioria dos sistemas PC-MRI usa um gradiente bipolar num processo chamado codificação de fluxo: dois pulsos de gradiente, iguais mas opostos, são aplicados ao tecido. Cada um destes irá mudar a fase dos spins no tecido. Nos tecidos estacionários, os efeitos do segundo pulso irão reverter exactamente efeitos do primeiro. No entanto o fluido em movimento pelo tecido, no período entre os pulsos, irá sofrer uma mudança total de pulso que é proporcional à sua velocidade. Esta técnica pode ser aplicada a imagens de alta resolução, e os dados podem ser colectados usando um gating cardíaco ou respiratório. O efeito total é tal, que a técnica permite uma medida não invasiva da velocidade do fluxo com uma resolução espacial e temporal elevada, reproduzível e exacta. Os dados são reproduzidos numa imagem a 4 dimensões -  $x$ ,  $y$ ,  $z$  e *tempo* - na qual a intensidade da imagem é uma medida directa da velocidade do fluxo. O fluxo do líquido por um vaso sanguíneo, ou espaço do LCR, pode ser acessado definindo uma região de interesse conforme a forma do vaso, em imagens de intensidade e posteriormente integrando o volume nesta região de interesse num mapa de velocidade de fluxo. Se a sequência é realizada por gating cardíaco e o ritmo cardíaco é conhecido, então o sangue que flui por um vaso individual pode ser calculado em milímetros por minuto. Isto confirma que embora a IRM seja limitada temporalmente, permite uma análise do LCR relativamente ao seu curso no tempo e fisiologia de velocidade de propagação da onda.

Uma das vantagens deste método é que a velocidade pode ser ajustada à velocidade do líquido no local pretendido. Gradientes fortes permitem a detecção de fluxos lentos, enquanto que gradientes fracos são mais sensíveis a fluxos rápidos. Esta é uma grande vantagem deste método pois a velocidade de fluxo dos líquidos corporais, sangue e LCR, é diferente consoante a localização no corpo humano. Este

factor também pode ser interpretado como uma desvantagem, pois há a necessidade de se conhecer a velocidade aproximada do fluido em movimento.

O parâmetro  $V_{enc}$  (velocity-encoding value) é o parâmetro da PC-IRM utilizado como parâmetro de codificação da imagem. Este deve corresponder à velocidade máxima do fluido nesse plano. Quanto mais depressa os spins se moverem, maior a mudança de fase, se o  $V_{enc}$  for muito baixo pode ocorrer um fenómeno de *aliasing*. A  $V_{enc}$  codificará um spin com velocidade nula numa fase de  $0^\circ$ , spins de velocidade igual a  $V_{enc}$  numa fase de  $180^\circ$  e spins de velocidade igual a  $-V_{enc}$  numa fase de  $-180^\circ$ . Desta forma, se existir algum spin com fase superior à fase máxima, esta é transposta para o início da fase mínima, por exemplo um spin de  $190^\circ$  passará para os  $-170^\circ$  provocando uma distorção nos parâmetros de medição. Diferentes valores de velocidades de codificação podem ser usados para otimizar as medidas em estruturas com taxas de fluxo diferentes. Estudos realizados *in vivo* e *in vitro* mostram que a PC-MRI é de confiança e altamente reproduzível.

É também muito importante que o plano de corte seja perpendicular ao fluxo de interesse uma vez que a codificação é apenas aplicada ao componente da velocidade perpendicular, caso contrário haverá uma subvalorização do resultado obtido devido a efeitos de volume parcial.

Esta técnica apresenta também um mecanismo de compensação de fluxo. Após a aquisição de uma imagem de referência da fase adquirem-se três imagens de fluxo, uma para cada direcção. Para se eliminar o sinal de fundo é então eliminado o sinal de fundo estacionário subtraindo a imagem de base de referência a cada uma destas últimas.

Uma vez que esta técnica depende da codificação nas três direcções do espaço a aquisição é mais demorada que a aquisição com o método TOF.

A habilidade para obter medidas de velocidade adequadas na técnica de contraste de fase é directamente proporcional à relação sinal-ruído (SNR). Na técnica de contraste de fase o SNR é baixo durante partes do ciclo cardíaco, no entanto há um melhoramento muito baixo do fluxo como na diástole tardia.

O quadro 2.1 sintetiza as vantagens e desvantagens da técnica utilizada, a *Cine-PC*:

Tabela 2.1 – Vantagens e Desvantagens da técnica *Cine-PC*.

	Vantagens	Desvantagens
Cine-PC	Codificação de velocidade variável permitindo imagens do fluxo venoso, arterial ou do LCR; medição quantitativa do fluxo; informações resolvidas no tempo; informações de fluxo hemodinâmico <sup>[19]</sup> .	Perda de intensidade de sinal em vasos super postos; voxel grande; exige provocação por ECG ou gating cardíaco <sup>[19]</sup> .

A técnica de contraste de fase usada tipicamente nos estudos do LCR, exceptuando alguns ajustes, é virtualmente a mesma usada para o sangue, dois líquidos diferentes com propriedades de relaxamento únicas.

### 2.4.3 Gating cardíaco

Como constatado pela tabela 2.1 a aquisição de imagem por Ressonância Magnética em *Cine-PC* exige um *gating cardíaco*, isto é, sincronização entre a aquisição de dados e os diferentes tipos de movimento, de contrário as imagens ficarão degradadas.

O *gating cardíaco* é um dos tipos de sincronização de imagens possíveis em IRM. O *gating* sincroniza a aquisição da actividade eléctrica do coração no pico da onda R. É colocado um dispositivo que mede o ritmo cardíaco no paciente no dedo indicador da mão esquerda. De cada vez que o scanner detecta o pico correspondente à onda R inicia-se um novo intervalo de aquisição. Esta sequência é realizada de maneira retrospectiva, sincronizada no pulso periférico utilizando uma técnica denominada por pletismografia. A medida do pulso é feita por um dispositivo fotoeléctrico colocado no dedo. Este envia um raio luminoso através da pele do dedo e mede a quantidade de luz reflectida, pois o sangue absorve a luz proporcionalmente ao seu volume. A energia luminosa reflectida é convertida em sinais eléctricos que são depois afixados e utilizados para sincronizar a sequência de IRM sobre o pulso assim medido.



## **2.5 Modelo do LCR**

O líquido cefaloraquidiano, LCR, incolor, com propriedades físicas semelhantes às da água, está contido nos ventrículos cerebrais no espaço cerebral e espaço subaracnoideu.

Muitas doenças potencialmente letais, tais como a hidrocefalia e meningite estão intimamente ligadas a desequilíbrios no líquido cefaloraquidiano. De maneira a melhorar os tratamentos existentes e projectar novos é necessário um melhor conhecimento da circulação do LCR. Para além das funções clássicas do LCR como são a protecção mecânica do sistema nervoso central (SNC) e a remoção de produtos resultantes do metabolismo, também é usado como via para comunicações neuroendócrinas. Uma vez que não é geralmente possível realizar estudos invasivos experimentais em humanos que envolvam o SNC devido aos riscos inerentes, é utilizada a imagem por ressonância magnética para ter uma melhor visualização do sistema do LCR.

### **2.5.1 Perspectiva histórica**

A primeira menção histórica ao LCR data de 2600 A.C. e é atribuída a Imhotep um arquitecto, sacerdote e médico. No entanto apenas Galeno, médico romano, 130-200 D.C., descreve detalhadamente a anatomia topográfica do sistema ventricular, sistema este que já era vagamente conhecido por Herophilo da Calcedónia (330-280 A.C.), embora com erros relativamente ao terceiro e quarto ventrículos. Leonardo da Vinci foi o primeiro a usar métodos experimentais como moldes de cera de maneira a entender a configuração dos ventrículos cerebrais.

O aqueduto cerebral que conecta o terceiro e quarto ventrículo foi localizado pela primeira vez por Franciscus Sylvius no século XVII num cérebro dissecado. Alexander Monro II publicou a descrição mais correcta e detalhada do buraco interventricular ou de Monro até essa data, no entanto refutou a existência de muitas aberturas do quarto ventrículo. Foi François Magendie que descreveu a abertura mediana do quarto ventrículo e que por isso de passou a denominar buraco de Magendie. Albrecht von Haller um anatomista suíço descobriu duas aberturas laterais no quarto ventrículo em 1749 e Hubert von Luschka, um anatomista alemão deu-lhes o nome ao descrevê-las detalhadamente em 1855. A compreensão da anatomia dos ventrículos foi melhorada através de moldes feitos com cérebros endurecidos e com a descoberta da imagem por raios X dos mesmos.

Em 1952 foi atribuído a Felix Bloch e Edward M. Purcell o prémio Nobel da Física pelo desenvolvimento de novos métodos para medidas precisas nucleares magnéticas o que constituiu o início do desenvolvimento da Imagem por Ressonância Magnética, utilizada desde 1977 para olhar para dentro do corpo humano em geral e do sistema ventricular em particular.

### ***2.5.2 Modelar o sistema do LCR***

A pressão no espaço do LCR é superior à pressão atmosférica e à pressão sanguínea dentro do seio longitudinal superior, o sítio da absorção primária para o LCR. Qualquer acesso físico a este espaço resulta de perda de pressão do LCR e altera a dinâmica do fluxo do LCR. Portanto é muito difícil medir adequadamente os parâmetros da dinâmica do LCR com técnicas invasivas.

Adicionalmente intervenções que envolvam o SLS podem ser perigosas e deverão ser evitadas quanto possível. Desde o início da Ressonância Magnética, alguns parâmetros do fluxo do LCR podem ser obtidos de forma não invasiva. A velocidade de fluxo e o volume bidireccional no aqueduto de Sylvius podem ser medidos correctamente em sistemas clínicos de Imagem por Ressonância Magnética com campos altos. Também o fluxo de LCR dentro do canal espinhal pode ser quantificado correctamente. No entanto, nalgumas partes do espaço do líquido cefaloraquidiano, que apresentam estruturas tridimensionais complexas de fluxo transitório com velocidades elevadas como no terceiro ventrículo, a tecnologia IRM atinge o seu limite.

### ***2.5.3 Avançar no conhecimento da fisiologia do LCR***

Antes que se possam projectar tratamentos eficazes para patologias envolvendo o espaço do LCR, o sistema do fluido cefaloraquidiano deve ser entendido devido às interacções com o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central. Ainda é incerto se a rota de absorção do LCR pelas granulações aracnóideias se destaca das de outros caminhos de absorção como sugerido.

Também não se sabe ao certo se existe uma comunicação entre o LCR e o sistema linfático e como funciona. A comunidade concorda que o pulso do líquido cefaloraquidiano está ligado ao sistema cardiovascular e ao sistema respiratório<sup>[1]</sup> [20]. No entanto os parâmetros exactos desta conexão não são claros. Existem dúvidas acerca do mecanismo de aceleração do LCR ser realizado pela compressão do espaço subaracnoideu durante a sístole devido à expansão da vasculatura

cerebral, pela compressão dos ventrículos ou ainda devido à expansão do plexo coroideu.

Muito pouco se conhece acerca do papel do fluido cefaloraquidiano no sistema neuroendócrino

As questões acima referenciadas são apenas uma fracção do que poderá ser pesquisado de forma a aumentarmos o nosso conhecimento sobre a circulação do LCR.

#### **2.5.4 Optimização da libertação de fármacos**

A administração intracerebroventricular de antibióticos pode ser permitida em certas situações. A morfina para gestão da dor nos casos terminais de cancro e agentes quimioterapêuticos para o tratamento de linfomas primários nervosos centrais são sob certas circunstâncias administradas pelo LCR. Muitos estudos que investigam a administração intraventricular do *nerve growth factor* para o tratamento de Alzheimer foram conduzidos em pacientes humanos.

#### **2.5.5 Planeamento pré-intervencional**

O resultado das intervenções cirúrgicas em geral e os procedimentos neurocirúrgicos em particular dependem muito da experiência do cirurgião. São necessários conhecimentos de modelos do LCR e do SNC para desenhar as ferramentas adequadas que farão com que seja possível.

O implante de derivações ventriculares no tratamento da Hidrocefalia obstrutiva é um exemplo de como um modelo computacional poderia melhorar o resultado da cirurgia: através da aquisição da anatomia do sistema do líquido do líquido cefaloraquidiano, localização da obstrução e identificação dos parâmetros do fluxo, o efeito do implante de derivação ventricular na pressão do fluido cefaloraquidiano pode ser calculado. A optimização do tipo de derivação, libertação de pressão e localização do cateter podem ser determinadas.

#### **2.5.6 Desenvolvimento de dispositivos biomédicos**

Um modelo do espaço do LCR na forma de uma simulação por computador não é apenas do interesse de cirurgiões e médicos mas para os fabricantes de dispositivos biomédicos como as derivações ventriculares e as portas de acesso ao LCR. Em particular, o desenvolvimento das derivações ventriculares iria beneficiar imensamente duma destas plataformas de simulação.

O implante de derivações ventriculares e as revisões são as operações neurocirúrgicas pediátricas mais comumente realizadas. O primeiro implante de derivação ventricular foi realizado por Nulsen e Spitz em 1952. Depois de 50 anos de evolução, 40% das derivações ainda falham no primeiro ano após a cirurgia. Adicionalmente as derivações ventriculares não evoluíram para lá da condição de serem válvulas passivas de pressão unilateral – contudo com as modificações como a inibição do sifão e mecanismos de ajuste de libertação de pressão dentro dos limites. A derivação ventricular ideal não será baseada numa libertação estática de pressão – ainda que esta pressão seja ajustável pelos cuidados médicos do paciente. As características de libertação da derivação ventricular ideal dependerão dos parâmetros do sistema de fluido cefaloraquidiano do paciente e a drenagem do LCR será regulada pelo controlo do *feedback*. De modo a realizar este sistema de controlo de *feedback*, é necessário desenvolver um modelo matemático específico do paciente de confiança do LCR.

### **2.5.7 Aproximação ao modelo**

A variação da anatomia do sistema do fluido cefaloraquidiano, tal como os parâmetros da dinâmica como a velocidade de fluxo no espaço ventricular, é muito grande de sujeito para sujeito. Consequentemente será necessário numa primeira aproximação ter em consideração a anatomia detalhada do espaço cefaloraquidiano para modelos específicos de sujeitos. O nível de detalhe pode então ser reduzido quando houver um grande número de experimentação nos sítios onde esta simplificação pode ser acessada.

A interação próxima do espaço do LCR com o sistema cardiovascular faz com que seja difícil desenhar fronteiras entre os dois. Não se sabe ao certo se os vasos sanguíneos podem fazer parte do sistema do fluido cefaloraquidiano ou do próprio cérebro. Se o LCR pode passar pelas paredes do ventrículo na HPN e ser absorvido no espaço cerebral intersticial envolvente, então o cérebro tem claramente que ser olhado como uma parte do sistema. Adicionalmente, como o LCR não fica no espaço intersticial mas é direccionado de volta ao sistema cerebral venoso, é também claro que a vasculatura cerebral tem de ser vista como uma parte do sistema do fluido cefaloraquidiano. É obvio que modelar todo o espaço do LCR é uma tarefa tremenda que deverá ser dividida em várias subtarefas mais pequenas.

### **2.5.8 Unidades funcionais**

A classificação da Hidrocefalia em comunicante e não comunicante identifica as primeiras duas unidades funcionais que podem ser modeladas em subtarefas separadas: o espaço ventricular e o espaço subaracnoideu craniana. O espaço subaracnoideu espinhal, o cérebro, a espinhal-medula e a vasculatura craniana e espinhal são as unidades funcionais restantes. A divisão do sistema complexo do fluido cefaloraquidiano em unidades mais pequenas, faz com que a tarefa de desenvolver um modelo seja mais fácil. No entanto, também introduz novas armadilhas no momento de modelar as interfaces entre as diferentes unidades.

### **2.5.9 Espaço ventricular**

As fronteiras do sistema ventricular são geralmente bem definidas. O interior das paredes dos ventrículos separam os ventrículos do tecido cerebral circundante e o buraco de Luschka e Magendie definem a fronteira na cavidade subaracnoide craniana. O plexo coroideu, que separa o espaço ventricular do LCR do sistema vascular, é de um ponto de vista genérico mais intrincado do que as fronteiras anteriormente mencionadas. Contudo, de um ponto de vista funcional, é suficiente modelá-lo numa forma simplificada.

A grande área superficial do plexo coroideu e a comparativamente baixa taxa de produção do LCR resultam em velocidades de produção do fluido cefaloraquidiano que são desprezáveis na maioria das aplicações, comparando com o fluxo causado pelo pulso. A resolução actual da IMR é muito baixa para detectar a anatomia detalhada do plexo coroideu. Pelo que se pode usar uma representação simplificada.

### **2.5.10 Investigação do fluxo no terceiro ventrículo cerebral e no aqueduto de Sylvius**

Ao contrário do sistema cardíaco não existe nenhuma bomba que, como o coração, conduza o fluxo de LCR. O LCR é propulsionado numa maneira pulsátil primeiramente devido ao movimento do cérebro causado pela expansão e contracção dos vasos sanguíneos cerebrais. Sobreposto a este movimento está o fluxo que é gerado pela secreção do LCR no plexo coroideu nos ventrículos no centro do cérebro e pela absorção do LCR predominantemente nas granulações subaracnoideias. Uma drenagem adicional para a corrente sanguínea ocorre através do espaço extra celular cerebral.

### 2.5.11 Idealizar o modelo

Devido ao envolvimento do sistema nervoso central, as condições patológicas do espaço de fluxo cefaloraquidiano são geralmente de natureza crítica. A Hidrocefalia – acumulação anormal de LCR no cérebro – é a condição mais proeminente de um número de condições existentes. Se não for tratada, é fatal na maioria dos casos. Predominantemente a Hidrocefalia é tratada pela inserção cirúrgica de uma derivação ventricular através da qual o excesso de fluido é drenado do cérebro para a cavidade abdominal ou outro sítio adequado no corpo onde será absorvido. Este procedimento acarreta muitos riscos. No caso de Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN) – um dos vários tipos de hidrocefalia – a taxa total de complicações cirúrgicas é de cerca de 30-50% resultando na morte ou *severe residual morbidity* de 6-8% nos pacientes operados. Melhoramentos substanciais após a derivação ocorrem em cerca de 30-50% dos casos ideopáticos, isto é, casos em que se desconhece a causa, e 50-70% de causas secundárias. Consequentemente existe uma necessidade de saber quais os pacientes que poderão beneficiar do procedimento e para quais os riscos do procedimento se sobrepõem aos possíveis benefícios. Também há uma necessidade de derivações ventriculares inteligentes que se adaptem dinamicamente a várias condições operativas para, desta forma, reduzir o número de revisões cirúrgicas a que o paciente se terá de submeter.

De maneira a cumprir estas exigências temos de melhorar o nosso entendimento do sistema do LCR. Neste âmbito modelos computacionais poderão dar uma ajuda valiosa, podendo também servir de base para a triagem de pacientes e planeamento da intervenção. O modelo poderia ser útil para ajudar o médico a decidir se um paciente deveria receber a intervenção e que tipo de derivação ventricular lhe deveria ser aplicada.

### 2.5.12 Avanços recentes na modelação do LCR

As teorias modernas implicam a falha do sistema autoregulatório na patogenia de um grande número de doenças incluindo a hidrocefalia comunicante, HPN, demências neurodegenerativas e mistas e outras desordens cerebrais atópicas. Os modos sugeridos de falha implicam por exemplo mudanças na concordância do material e a perda do efeito *windkessel* que leva a concordância venosa reduzida na HPN e vários efeitos nas outras condições.

Devido a uma combinação das complexidades dos mecanismos autoregulatórios, as variações nas técnicas de medida e interpretação por grupos

diferentes e limitações de técnicas de fluxo de MR e tempos de imagem como observações fenomenológicas estão a tornar-se altamente insatisfatórias.

Devido a estas limitações, há a necessidade de um modelo quantitativo fisiológico do modelo auto-regulatório da *homeostase de Monro-Kellie* de modo a facilitar a análise dos dados de PC-MRI. Este modelo deve conseguir os seguintes objectivos:

- Permitir comparações directas entre *designs* de estudos diferentes;
- Permitir a identificação de anormalidades patogénicas que interferem com os mecanismos autoregulatorios que não são sensíveis a simples observações fenomenológicas;
- Permitir o teste e a validação de dados específicos conduzidos por análises técnicas para identificar o número mínimo de dados requeridos e suportar conclusões válidas para os diagnósticos clínicos e mecanismos patogénicos em processos de doença específicos.

Um modelo diferente foi proposto usando a analogia de um circuito eléctrico<sup>[21]</sup>. Este modelo foi validado em indivíduos normais e possibilita a previsão de padrões de fluxo venoso dando um número limitado de parâmetros de input. Isto sugere que o modelo é válido embora continue de maneira geral simplista porque trata o espaço intracraniano como uma simples caixa negra. Este modelo irá requerer desenvolvimentos futuros, para ter em conta as várias variações anatómicas como as diferenças sugeridas entre a drenagem venosa superficial e de profundidade e o efeito de restrição do fluxo de LCR entre a supra e os espaços infratentoriais. Contudo o desenvolvimento de um modelo deste tipo dá-nos uma perspectiva de que dados de PC-MRI podem ser usados para testar hipóteses biológicas específicas, considerando os parâmetros mensuráveis listados aqui. No entanto parece provável que as colectas quantitativas dos distúrbios da homeostase de Monro-Kellie poderão ser *biomarkers* importantes de envolvimento vascular numa grande série de estados de doença com aplicação nos diagnósticos e planeamento de tratamento, identificação de fenótipos e resultados de testes clínicos.

Vários modelos matemáticos foram também propostos nos últimos 30 anos para tentar descrever e explicar a complexidade da hidrodinâmica craniana<sup>[1]</sup>. Os



modelos descritos assentam sobre diversas abordagens. No entanto, nenhum destes modelos tem em conta os fenómenos oscilatórios devidos às pulsações cardíacas.

A habilidade em obter valores mais rápida e eficientemente sobre a dinâmica do fluxo do LCR, pode facilitar o desenvolvimento de melhores métodos de tratamento para a hidrocefalia do que os que estão correntemente disponíveis e para determinar se as cirurgias de inserção de derivação ventricular irão beneficiar os pacientes.

### CAPÍTULO 3. MÉTODO

Neste capítulo iremos apresentar os métodos utilizados para o desenvolvimento da nossa contribuição para um modelo de circulação do LCR na cabeça. Estamos interessados nos volumes oscilatórios do LCR, e no Fluxo Total. Estes indicam-nos os deslocamentos de volume do LCR ao longo do ciclo cardíaco nos compartimentos intraventriculares e extraventriculares intracraniano e raquidiano. Para compreender melhor os mecanismos de controlo da pressão intracraniana estudaremos a desfasagem dos picos da sístole e da diástole nos diferentes compartimentos do sistema nervoso central. Para tal recorreremos à técnica de PC-MRI.

A presente dissertação tem dois objectivos principais:

- O estudo dos parâmetros de circulação e da onda de fluxo de LCR com a variação do ciclo cardíaco
- A verificação dos parâmetros de circulação utilizados como factores de decisão na patologia Hidrocefalia de Pressão Normal.

#### **3.1 Modelo de Circulação do LCR**

Foram usados scans de Imagem por Ressonância Magnética para capturar os valores da taxa de fluxo positivo e negativo, da área da zona de interesse e do fluxo médio por fase em ambas as zonas (aqueduto de Sylvius e charneira da base do crânio). Estes valores foram usados para se obter os parâmetros de circulação, *volume bidireccional médio* e *fluxo total*, que são utilizados clinicamente como factores de decisão na eventualidade de uma intervenção cirúrgica e do diagnóstico da patologia HPN.

##### **3.1.1 Aquisição de dados por Imagem de Ressonância Magnética:**

Realizaram-se, no Centro de Ressonância Magnética de Caselas, 4 estudos quantitativos de fluxo no Aqueduto de Sylvius e na Charneira da Base do Crânio em cada um dos 4 voluntários saudáveis com idades compreendidas entre os 23 e os 24 anos (média de 24 anos), um do sexo feminino e três do sexo masculino.

As imagens foram obtidas num equipamento *1.5T GE Signa CV/i-NV/i* usando uma sequência de aquisição *Cine Vascular 2D PC (Phase Contrast)*. A sequência foi codificada com uma direcção de fluxo S/I, na qual o fluxo caudal é convencionalizado

como sendo positivo e o fluxo craniano é convencionado como sendo negativo. A velocidade de codificação ( $V_{enc}$ ) foi de 10 cm/s, pois estudos anteriores mostraram que as velocidades em indivíduos jovens e saudáveis são normalmente inferiores a 10 cm/s, o que nos permite obter uma resolução óptima, evitando o acondicionamento de fase.

Foi utilizada o mecanismo de compensação de fluxo, *Flow Comp*, e uma aquisição sequencial, com um *Flip angle* de  $20^\circ$  com um *TE* de 8 ms e um *TR* de 40 ms. A aquisição foi realizada numa fatia de 5,0 mm de espessura, com um *Field of View (FOV)* de  $24 \times 18$  cm e uma matriz de  $512 \times 512$ , produzindo um pixel de 0,47 mm, com apenas uma excitação (1 NEX). A matriz maior permite obter uma melhor resolução temporal. A aquisição foi realizada com uma largura de banda de 16,0 kHz com uma localização por aquisição e com *gating cardíaco periférico retrospectivo*, sendo obtidas 32 fases cardíacas por ciclo.

As imagens foram obtidas em duas localizações; em cortes axiais oblíquos ajustados perpendicularmente ao eixo do aqueduto de Sylvius e em cortes axiais ajustados perpendicularmente ao arco posterior do Atlas na base do crânio, na charneira da base do crânio, de modo a evitar neste ultimo caso o fluxo turbulento que ocorre na cisterna cerebello-medular.



Figura 3.1. Localização dos planos a) Plano axial oblíquo perpendicular ao aqueduto de Sylvius b) Plano axial perpendicular à charneira da base do crânio.

Destes cortes são obtidos três conjuntos de imagens; um conjunto de imagens de fluxo, um conjunto de imagens de magnitude e outro de imagens de fase, num total de 96 imagens por corte.

O pós-processamento das imagens foi realizado numa Workstation SUN equipada com o software Advantage Windows 3.1 da GE, utilizando o módulo designado por *Flow*.

De maneira a estandardizarmos o estudo, foi respeitado o seguinte procedimento de aquisição de dados de fluxo em função do ritmo cardíaco:

- O voluntário em repouso é submetido a um primeiro exame na máquina de RM, onde é utilizada a sequência de Cine-PC para aquisição dos valores de fluxo de base.
- Posteriormente o voluntário deixa a máquina para uma corrida de 20 minutos ao ar livre de forma a provocar o aumento do seu ritmo cardíaco.
- Finalmente o voluntário regressa à máquina onde são realizadas três medições consecutivas de fluxo à medida que o ritmo cardíaco vai baixando.

Dado termos 4 voluntários para este estudo, os tempos foram sincronizados de modo a que após a corrida o voluntário regressasse de imediato à máquina para ser possível obter uma variação relevante do ritmo cardíaco e, em consequência, valores mais significativos da variação de fluxo com o ritmo cardíaco.

Aos valores obtidos para este estudo pelo método anterior foram adicionados os seguintes valores de exames anteriores, realizados na Clínica de Ressonância Magnética de Caselas:

- I. Exames da influência do ritmo cardíaco na quantificação do fluxo do LCR no aqueduto de Sylvius e na charneira da base do crânio, efectuados em 3 voluntários saudáveis com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos;
- II. Exames da influência do ritmo cardíaco na quantificação do fluxo do LCR no aqueduto de Sylvius, efectuados em 7 voluntários de idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos.

Estes exames foram realizados com o mesmo equipamento e com a mesma sequência. A única diferença foi que a  $V_{enc}$  foi igual a 15 cm/s.

As imagens do primeiro estudo foram obtidas em duas localizações; em cortes axiais oblíquos ajustados perpendicularmente ao eixo do Aqueduto de Sylvius e em cortes axiais ajustados perpendicularmente ao arco posterior do atlas na base do

crânio (charneira da base do crânio). No segundo estudo foram apenas realizadas medições a nível do aqueduto de Sylvius.

Os valores correspondentes a estes três conjuntos de dados estão apresentados no anexo 1.

### **3.1.2 Pós-Processamento das imagens**

Após o exame de IRM foi necessário proceder a um pós-processamento das imagens realizado na *Workstation Advantage Windows* da *GE* através do software de fluxo, *Flow*.

Ao abrirmos as imagens no software *Flow* obtemos dois tipos de imagem: *imagens de magnitude* e *imagens de fase* ambas produzidas a cada fase do ciclo cardíaco. Estas são características da técnica de IRM por contraste de fase. A imagem de magnitude contém informação sobre a intensidade de contraste e sinal, enquanto que a imagem de fase contém informação sobre a velocidade em regiões que exibem fluxo ou movimento.

O primeiro conjunto é utilizado na localização e segmentação da região de interesse e o segundo para medição da velocidade.

A segmentação de imagens para análise é acompanhada de uma selecção manual de uma região de interesse. A segmentação manual foi realizada da seguinte maneira:

Selecciona-se uma imagem com boa magnitude, isto é, onde seja possível identificar melhor os contornos da área pretendida e activa-se o comando *Add Flow* presente na interface de utilizador. Seguidamente atribuímos um nome à variável, por exemplo, *F*, irá aparecer um ponto vermelho na imagem seleccionada com a etiqueta *F* também a vermelho. Mantendo o botão *Ctrl* premido desenha-se a região de interesse através da inserção de pontos de forma a rodear a região satisfatoriamente.

- Para o aqueduto de Sylvius, pequeno e predominantemente circular, foram introduzidos aproximadamente 4 pontos, que posteriormente se podem ajustar de forma a contornar perfeitamente a região.

- Para a charneira da base do crânio, grande e irregular foram introduzidos vários pontos com algum espaçamento, de forma a podermos conter perfeitamente a região de interesse.

A área desenhada, que aparece a vermelho, foi posteriormente replicada por todas as imagens através do comando *Duplicate*. Após a replicação selecciona-se uma das imagens e acciona-se o comando *Cine*, que inicia uma projecção cinematográfica do fluxo permitindo verificar se o fluxo se encontra na sua totalidade contido na área de interesse desenhada. Seleccionam-se as imagens de fase na interface do utilizador e activa-se o mesmo comando com o objectivo de confirmar se todo o movimento está envolvido na área desenhada. Se for necessária alguma rectificação procede-se ao ajustamento.

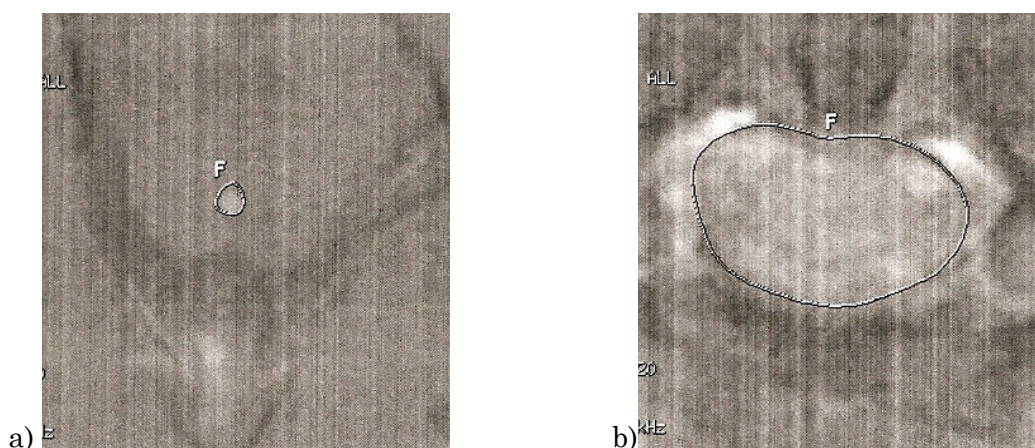


Figura 3.2 Desenho da região de interesse a) para o aqueduto de Sylvius, b) para a charneira da base do crânio.

A partir do momento em que a área está ajustada, correm-se todas as imagens de magnitude e de fase com a ajuda do comando *Preview Set* e clica-se no comando *Generate Results*.

É gerado um conjunto de parâmetros temporais e de amplitude:

- Gráfico de Velocidade Média (cm/s) vs Fase (num total de 32 fases),
- Gráfico de Velocidade Mínima (cm/s) vs Fase (num total de 32 fases),
- Gráfico de Velocidade Máxima (cm/s) vs Fase (num total de 32 fases),
- Gráfico de Fluxo (ml/min) vs Fase (num total de 32 fases),

- Tabelas com número de imagem, tempo em ms, velocidade mínima e máxima e média em cm/s, Fluxo Médio em ml/min, área da região de interesse (ROI) em cm<sup>2</sup> e baseline em cm/s.
- Tabela sumária com Velocidade média e de pico em cm/s; taxa de fluxo média, positiva e negativa e Volume de Fluxo positivo e negativo em ml.

Um exemplo da folha de registos encontra-se no anexo 2.

Uma região de interesse é considerada bem escolhida quando inclui perfeitamente o fluxo a estudar e quando as ondas de velocidade média vs tempo são coerentes, isto é, têm uma forma próxima à sinusoidal, começando e terminando no mesmo ponto.

Em cada indivíduo foram realizadas cinco medições da região de interesse (ROI), para cada ritmo cardíaco em cada localização, pois o ROI é um parâmetro ajustado manualmente e portanto está mais sujeito a erro. Deste modo podemos ter uma estimativa mais realista do valor exacto. Nalguns dos casos que apresentaram maior variação foram realizadas até nove medições.

### ***3.1.2.1 Comparação de dados relativamente à ROI utilizada***

Para aumentarmos a população de estudo juntámos valores relativos a estudos diferentes.

A ROI utilizada para o cálculo dos parâmetros no aqueduto de Sylvius não apresenta grandes dúvidas, pelo que foi sempre usado o mesmo método de desenho da região de interesse.

No entanto a ROI utilizada para o cálculo dos parâmetros na charneira da base do crânio foi alterada não foi a mesma para todos os estudos.

No estudo anterior (estudo II), com três voluntários saudáveis, a área de interesse foi desenhada contornando o espaço subaracnoideu raquidiano exteriormente e interiormente.

No último estudo, com 4 voluntários saudáveis, a área de interesse foi desenhada em redor do espaço subaracnoideu raquidiano apenas exteriormente.

De maneira a podermos comparar os valores dos parâmetros de circulação em ambos os estudos foram realizadas novas medições da região de interesse no estudo prévio que envolvessem o espaço subaracnoideu raquidiano exteriormente do mesmo modo que foi realizado neste último.



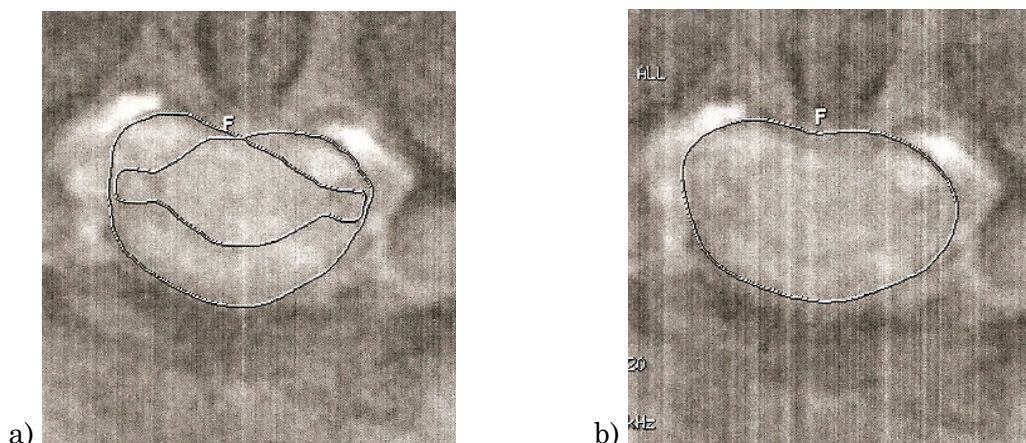


Figura 3.3 - Desenho da ROI para a chaneira da base do crânio a) no estudo II, b) no último estudo.

### 3.1.3 Cálculo dos parâmetros de circulação

Os parâmetros de circulação que nos propomos estudar são o *fluxo total* e o *volume bidireccional médio* pois são os parâmetros utilizados na rebuscagem de pacientes com HPN.

#### 3.1.3.1 Cálculo do Fluxo Total:

O fluxo total é definido como sendo o fluxo de líquido em mililitros que passa na região de interesse por minuto. É calculado da seguinte forma:

$$FT = TaxaFluxoPositivo + TaxaFluxoNegativo \quad [ml/min] \quad \text{Eq. [3.1]}$$

Os valores de Taxa de fluxo positivo e Taxa de fluxo negativo são grandezas de medição directa e são retirados directamente da tabela de resumo, como exemplificado na figura 3.4.

S 2.31	06-Dec-07 10:48AM
HR: 109 BPM	FV: 10.0 cm/s S/I
SIThick: 5.00 mm	
	F
-----	
Velocity /Cycle: cm/s	
Avg	0.33
peak	3.63
Flow Rate/Cycle: ml/min	
Avg	0.90
Pos	1.58
Neg	-0.67
Flow Volume/Cycle: ml	
Pos	0.01
Neg	-0.01

Figura 3.4. Exemplo da tabela de Resumos, obtida directamente do software *Flow*, com os valores de Taxa de Fluxo Positivo e Taxa de Fluxo Negativo por ciclo cardíaco.

### 3.1.3.2 Cálculo do Volume Bidireccional Médio:

Outro parâmetro importante é o volume bidireccional médio, ou seja, o volume total de liquor que flui num dos sentidos durante um ciclo cardíaco. Este é calculado dividindo o Fluxo Total por dois obtendo o fluxo num único sentido. Tal procedimento é necessário devido ao erro experimental, ocorrendo por vezes valores de fluxo diferentes para a taxa de fluxo caudal e craniano pois devido ao equilíbrio interno de cada indivíduo, o mecanismo de compensação do fluxo pode responder de maneira diferente. Deste modo a quantidade de fluxo que passa na zona que queremos medir fica mais equilibrada. Posteriormente dividimos este valor pelo número de ciclos cardíacos por minuto e obtemos uma medida do volume bidireccional médio em mililitros. Como a medida mais usual do VBM é o microlitro, multiplicamos o resultado por 1000 para converter a unidade.

$$VBM = \frac{FT \times 1000}{2 \times BPM} \quad [\mu l] \quad \text{Eq. [3.2]}$$

Devido ao pós-processamento de cinco valores para cada localização e ritmo cardíaco de cada indivíduo, é necessária uma apresentação da incerteza das grandezas de medição directa<sub>[anexo 3]</sub>: neste caso a taxa de fluxo.

### 3.1.4 Comparação de dados relativamente à ROI utilizada

Uma das formas de melhorar o nosso estudo foi adicionarmos valores de estudos anteriores aumentando a população e assegurando uma melhor fiabilidade do modelo.

No entanto como no estudo anterior, II, o desenho da ROI foi realizado de forma diferente, procedeu-se a um novo desenho das regiões de interesse da charneira da base do crânio para colmatar as diferenças.

Como foi realizada uma medição apenas para se ter uma ideia da variação dos parâmetros devido ao desenho da ROI consideramos este valor como exacto.

### 3.1.5 Cálculo da Fase

Para além dos parâmetros de circulação também nos propusemos estudar a variação da fase da onda de pressão do LCR consoante o ritmo cardíaco.

O estudo foi focado na variação do pico da sístole e no pico da diástole consoante a fase do ciclo cardíaco e a localização.

O pós-processamento realizado devolveu-nos um gráfico da variação da onda de pressão com a fase. Na figura 3.5 podemos verificar o momento do pico da sístole, o valor mais elevado, e o momento de pico da diástole, o valor mais baixo.

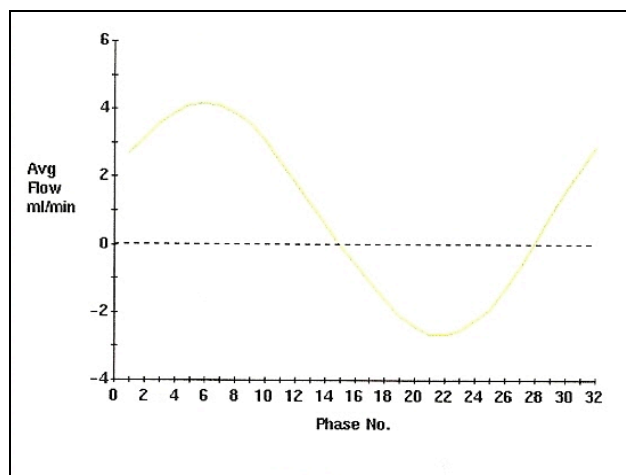


Figura 3.5 – Exemplo de um gráfico de fluxo vs fase obtido através do software *Flow*

Para cada ROI temos uma folha de registo com várias informações, entre elas a informação de quando ocorre a sístole e a diástole no voluntário. Para uma melhor visualização podemos recorrer à tabela exemplificada na figura 3.6 que discrimina todas as 32 fases nas quais é dividido o ciclo cardíaco, na coluna *Avg Flow* em ml/min.

Image	Tdel ms	Min Vel cm/s	Max Vel cm/s	Avg Vel cm/s	Avg Flow ml/min	ROI Area cm <sup>2</sup>	Baseline cm/s	Image	Tdel ms	Min Vel cm/s	Max Vel cm/s	Avg Vel cm/s	Avg Flow ml/min	ROI Area cm <sup>2</sup>	Baseline cm/s
65	1	-0.07	2.18	0.98	2.71	0.05	0.00	81	276	0.00	-1.64	-0.39	-1.08	0.05	0.00
66	18	0.15	2.68	1.13	3.12	0.05	0.00	82	293	-0.08	-1.94	-0.59	-1.62	0.05	0.00
67	35	-0.09	3.12	1.29	3.57	0.05	0.00	83	310	-0.04	-2.25	-0.76	-2.09	0.05	0.00
68	52	0.14	3.38	1.40	3.88	0.05	0.00	84	327	0.28	-2.57	-0.87	-2.42	0.05	0.00
69	69	0.09	3.52	1.49	4.12	0.05	0.00	85	345	0.16	-2.86	-0.95	-2.64	0.05	0.00
70	87	0.06	3.62	1.51	4.17	0.05	0.00	86	362	-0.01	-2.96	-0.96	-2.64	0.05	0.00
71	104	0.03	3.63	1.49	4.12	0.05	0.00	87	379	0.12	-2.87	-0.91	-2.51	0.05	0.00
72	121	0.03	3.52	1.41	3.92	0.05	0.00	88	396	0.00	-2.77	-0.80	-2.21	0.05	0.00
73	138	0.00	3.25	1.30	3.60	0.05	0.00	89	413	-0.11	-2.44	-0.68	-1.88	0.05	0.00
74	155	-0.08	2.92	1.13	3.12	0.05	0.00	90	431	-0.03	-1.95	-0.46	-1.28	0.05	0.00
75	173	-0.28	2.46	0.90	2.50	0.05	0.00	91	448	0.03	-1.41	-0.24	-0.65	0.05	0.00
76	190	-0.01	2.05	0.68	1.88	0.05	0.00	92	465	-0.01	1.17	0.05	0.13	0.05	0.00
77	207	-0.02	1.58	0.45	1.24	0.05	0.00	93	482	0.00	1.38	0.32	0.90	0.05	0.00
78	224	-0.02	-1.38	0.23	0.64	0.05	0.00	94	499	-0.16	1.44	0.59	1.63	0.05	0.00
79	241	0.06	-1.54	0.00	0.01	0.05	0.00	95	517	-0.15	1.62	0.82	2.27	0.05	0.00
80	259	0.00	-1.59	-0.19	-0.52	0.05	0.00	96	534	0.02	2.15	1.05	2.91	0.05	0.00

Figura 3.6. Tabela discriminativa da variação dos parâmetros por todas as fases.

De maneira a conhecer melhor o comportamento da onda de fluxo de LCR com o ritmo cardíaco e de forma a obter um modelo mais completo, foi realizado também um gráfico de diferença de fase para cada localização no crânio e ritmo cardíaco de cada indivíduo.

A diferença de fase foi calculada através dos valores de fase da sístole e da diástole, retirando o valor da fase em que ocorre o pico da diástole e subtraindo o valor da fase em que ocorre o pico da sístole. Desta forma podemos verificar se há alguma alteração no tempo entre a sístole e a diástole.

### **3.2 Verificação dos parâmetros de circulação na HPN**

Na segunda parte desta dissertação verificamos a adequação dos parâmetros de circulação actualmente considerados como indicadores no diagnóstico e cirurgia de derivação ventricular – O fluxo total e o volume bidireccional médio, ambos medidos no aqueduto de Sylvius.

#### **3.2.1 Aquisição de dados por Imagem de Ressonância Magnética:**

Durante oito anos e meio realizaram-se, no Centro de Ressonância Magnética de Caselas, 511 estudos quantitativos de fluxo no Aqueduto de Sylvius, correspondendo a 511 pacientes de idades compreendidas entre os 10 meses de idade e os 86 anos (média de 66 anos), 227 do sexo feminino e 284 do sexo masculino.

As imagens foram obtidas num equipamento *1.5T GE Signa CV/i-NV/i* usando uma sequência de aquisição *Cine Vascular 2D PC (Phase Contrast)*. A sequência foi obtida com uma direcção de fluxo S/I. A velocidade de codificação  $V_{enc}$  foi de 15 cm/s, podendo ser ajustada consoante o paciente.

Foi utilizada a compensação de fluxo, *Flow Comp*, e uma aquisição sequencial. Foi utilizado um *Flip angle* de  $20^\circ$  com um *TE* de 7,8 ms e um *TR* de 40 ms. A aquisição foi realizada com uma fatia de 5,0 mm de espessura e com um *Field of View (FOV)* de  $24 \times 18$  cm e uma matriz de  $512 \times 512$ , produzindo um pixel de 0,47 mm, com apenas uma excitação (1 *NEX*). A aquisição foi realizada com uma largura de banda de 16,0 kHz com uma localização por aquisição e com *gating cardíaco periférico retrospectivo*, sendo obtidas 32 fases cardíacas por ciclo para obter uma resolução temporal melhor.

A aquisição foi obtida numa localização axial oblíqua perpendicular à secção média do aqueduto de Sylvius. Todos os dados foram processados e analisados posteriormente na *workstation GE Advantage Windows 3.1* da *GE* usando o software de fluxo, *Flow*.

### **3.2.2 Pós-Processamento das Imagens**

O pós-processamento das imagens obtidas foi realizado na Workstation Advantage Windows da GE através do software de fluxo, *Flow* e foi realizado da mesma forma como apresentado na secção 3.1.2, com a diferença que este pós-processamento apenas é realizado no aqueduto de Sylvius, que como já vimos, apresenta maior facilidade na definição da região de interesse.

Deste pós-processamento obtemos o mesmo número de parâmetros temporais e de amplitude.

### **3.2.3 Verificação dos parâmetros de circulação na HPN**

Este estudo visa verificar a adequação dos parâmetros de circulação do LCR limiares na HPN.

Da lista inicial de 511 pacientes foi feita uma rebuscagem de maneira a haver um adequação melhor dos dados ao problema. Foram excluídos todos os pacientes que apresentavam fluxo igual a zero e todos os indivíduos de idades inferiores a 18 anos.

Indivíduos de fluxo igual a zero podem ter alguma obstrução ou então foi detectado algum erro de medição.

Indivíduos de idade inferior a 18 anos foram excluídos pois foi convencionado que a partir desta idade as estruturas corporais estão estabilizadas e não há crescimento significativo pelo menos cerebral a não ser que se esteja na presença de uma qualquer patologia.

Foram retirados também os valores marcados como “observação duvidosa” pelo radiologista e os que não tinham a idade ou a área o que impossibilitaria a sua comparação.

A lista final apresenta os valores de 412 pacientes, dos 511 iniciais, nas condições predefinidas anteriormente.

Os pacientes estudados foram propostos para o exame de fluxo por apresentarem sintomas e mesmo diagnósticos de várias patologias, mas principalmente suspeitas de HPN.

No entanto os resultados apresentados não se concentram nas patologias mas nos parâmetros de circulação fisiológicos.

### ***3.2.4 Cálculo dos parâmetros de circulação***

O cálculo dos parâmetros de circulação foi realizado da mesma maneira que na secção 3.1.3, com a diferença que apenas foi realizada uma medição por paciente pelo que o valor é assumido como exacto.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS

Usando valores de IRM iremos estudar os parâmetros de circulação mais significativos, como o *fluxo total* e o *volume bidireccional médio*, bem como a fase da onda da sístole e da diástole em função do ritmo cardíaco.

Para finalizar apresentaremos um estudo quantitativo em 412 pacientes da clínica de Ressonância Magnética de Caselas de maneira a tentar enquadrá-los nos limites recentes do que é considerado normal ou patológico para a condição da HPN.

### **4.1 - Estudo do Volume Bidireccional Médio e do Fluxo Total em 4 voluntários saudáveis**

Este estudo visa a criação de um modelo de circulação para o líquido cefaloraquidiano à medida que o ritmo cardíaco é alterado. Para tal foi realizado, na Clínica de Ressonância Magnética de Caselas, um conjunto de medições em 4 voluntários saudáveis de idades compreendidas entre os 23 e os 24 anos.

Para cada um dos indivíduos foi medida a taxa de fluxo positiva e a taxa de fluxo negativa do LCR directamente do software *adw3.1* em duas zonas do cérebro à medida que o ritmo cardíaco variava. Foram realizadas varias medições, tipicamente cinco, para cada valor para obter uma estimativa mais real do valor exacto. Nalguns casos que apresentaram maior variação foram realizadas até 9 medições. Foram realizados quatro exames, nas duas zonas a estudar, em cada um dos voluntários correspondendo cada exame a um ritmo cardíaco diferente.

Ambos os estudos foram realizados no aqueduto de Sylvius (AS) e na charneira da base do crânio (BC). Os indivíduos foram identificados por números de 1 a 4, tendo sido os cortes feitos de maneira o mais semelhante possível para melhorar a amostragem.

Os valores referentes ao aqueduto de Sylvius encontram-se expostos na tabela 4.1 e os referentes à charneira da base do crânio na tabela 4.2



Tabela 4.1 – Valores médios do estudo do Fluxo total e Volume bidireccional médio e sua incerteza referentes ao aqueduto de Sylvius

Estudo	BPM	Fpos (ml/min)	Fneg (ml/min)	FT (ml/min)	VBM ( $\mu$ l)
1.AS	104	1,97 $\pm$ 0,03	1,42 $\pm$ 0,01	3,39 $\pm$ 0,04	16,31 $\pm$ 0,19
	114	1,06 $\pm$ 0,05	1,05 $\pm$ 0,03	2,11 $\pm$ 0,08	9,20 $\pm$ 0,35
	109	1,61 $\pm$ 0,01	0,72 $\pm$ 0,02	2,33 $\pm$ 0,03	10,69 $\pm$ 0,14
	102	1,53 $\pm$ 0,02	1,51 $\pm$ 0,02	3,04 $\pm$ 0,04	14,91 $\pm$ 0,20
2.AS	74	3,14 $\pm$ 0,03	4,24 $\pm$ 0,06	7,38 $\pm$ 0,09	51,74 $\pm$ 0,63
	91	2,86 $\pm$ 0,03	2,94 $\pm$ 0,03	5,80 $\pm$ 0,06	31,85 $\pm$ 0,33
	79	3,42 $\pm$ 0,04	2,69 $\pm$ 0,04	6,11 $\pm$ 0,08	38,65 $\pm$ 0,51
	80	2,51 $\pm$ 0,06	3,44 $\pm$ 0,05	5,95 $\pm$ 0,11	37,19 $\pm$ 0,51
3.AS	69	1,97 $\pm$ 0,01	2,07 $\pm$ 0,06	4,04 $\pm$ 0,07	29,28 $\pm$ 0,51
	124	0,92 $\pm$ 0,05	0,74 $\pm$ 0,03	1,66 $\pm$ 0,08	6,70 $\pm$ 0,32
	110	1,11 $\pm$ 0,06	0,57 $\pm$ 0,02	1,68 $\pm$ 0,08	7,65 $\pm$ 0,36
	108	0,93 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,02	1,41 $\pm$ 0,05	6,57 $\pm$ 0,23
4.AS	48	1,57 $\pm$ 0,01	1,05 $\pm$ 0,01	2,62 $\pm$ 0,02	27,23 $\pm$ 0,21
	117	0,81 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,03	1,22 $\pm$ 0,07	5,21 $\pm$ 0,30
	94	0,67 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,04	1,18 $\pm$ 0,07	6,24 $\pm$ 0,37
	90	0,74 $\pm$ 0,02	0,58 $\pm$ 0,04	1,32 $\pm$ 0,06	7,32 $\pm$ 0,33

Tabela 4.2 – Valores médios do estudo do Fluxo total e Volume bidireccional médio e sua incerteza referentes à Charneira da base do crânio total.

Estudo	BPM	Fpos (ml/min)	Fneg (ml/min)	FT (ml/min)	VBM ( $\mu$ l)
1.BC-T	88	32,80 $\pm$ 0,53	32,77 $\pm$ 0,77	65,57 $\pm$ 1,30	372,52 $\pm$ 7,39
	114	50,02 $\pm$ 0,87	7,91 $\pm$ 0,24	57,93 $\pm$ 1,11	203,51 $\pm$ 3,90
	109	38,81 $\pm$ 0,78	30,50 $\pm$ 0,62	69,31 $\pm$ 1,40	317,96 $\pm$ 6,42
	105	42,07 $\pm$ 0,67	30,63 $\pm$ 0,44	72,70 $\pm$ 1,11	346,20 $\pm$ 5,29
2.BC-T	69	72,24 $\pm$ 0,47	40,95 $\pm$ 0,22	113,19 $\pm$ 0,69	820,20 $\pm$ 5,00
	93	42,69 $\pm$ 0,37	35,66 $\pm$ 0,14	78,35 $\pm$ 0,51	421,27 $\pm$ 2,74
	76	43,27 $\pm$ 0,41	40,14 $\pm$ 0,29	83,41 $\pm$ 0,70	548,76 $\pm$ 4,61
	83	43,79 $\pm$ 0,31	24,26 $\pm$ 0,34	68,05 $\pm$ 0,65	409,95 $\pm$ 3,92
3.BC-T	72	49,80 $\pm$ 0,35	45,24 $\pm$ 0,52	95,04 $\pm$ 0,87	659,99 $\pm$ 6,04
	108	45,89 $\pm$ 1,41	15,67 $\pm$ 0,29	61,56 $\pm$ 1,70	285,02 $\pm$ 7,87
	110	41,28 $\pm$ 0,52	15,65 $\pm$ 0,33	56,93 $\pm$ 0,85	258,75 $\pm$ 3,86
	112	55,31 $\pm$ 0,75	22,44 $\pm$ 0,45	77,75 $\pm$ 1,20	347,06 $\pm$ 5,36
4.BC-T	49	74,03 $\pm$ 1,15	22,06 $\pm$ 0,30	96,09 $\pm$ 1,45	980,49 $\pm$ 14,80
	92	39,20 $\pm$ 0,70	30,72 $\pm$ 2,83	69,92 $\pm$ 3,53	379,98 $\pm$ 19,18
	98	39,40 $\pm$ 1,34	33,90 $\pm$ 0,33	73,30 $\pm$ 1,67	373,95 $\pm$ 8,52

De maneira a permitir a comparação da variação do fluxo total e do volume bidireccional médio entre indivíduos, os dados foram todos passados a percentagem para serem uniformizados e não dependerem de características intrínsecas individuais como por exemplo o valor do ritmo cardíaco em repouso.

Como o primeiro exame foi realizado em repouso em todos os voluntários, os dados resultantes, tanto do ritmo cardíaco como do fluxo total como do volume bidireccional médio, foram considerados como dados de base para o cálculo das percentagens.

Os restantes exames pressupõem um ritmo cardíaco mais elevado, pois foram realizados após exercício aeróbio.

Partindo do pressuposto da teoria da homeostase de Monro-Kellie em que a perfusão é constante no interior da caixa craniana, visto esta ser uma zona totalmente fechada e sem capacidade de alteração, os dados percentuais foram inseridos num gráfico, figura 4.1, de forma a permitir a visualização do comportamento do fluxo total e do volume bidireccional médio em ambas as zonas do cérebro.

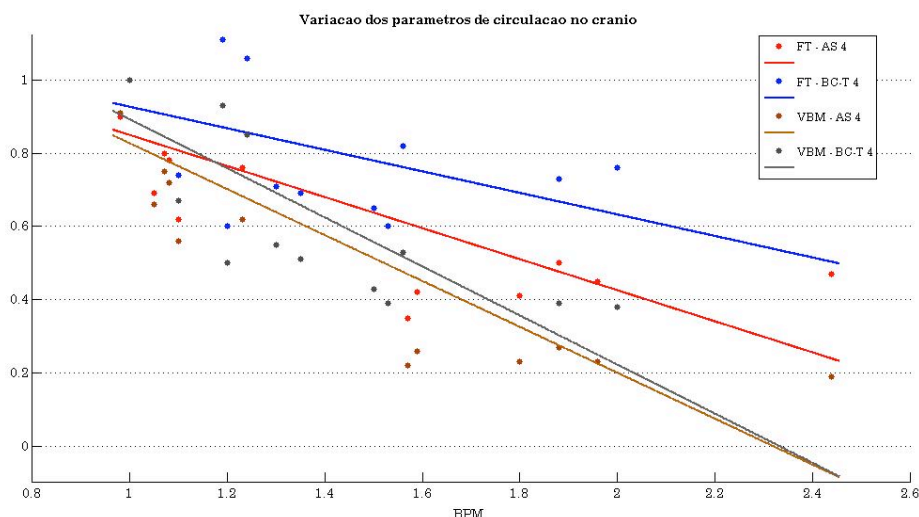


Figura 4.1 – Variação dos parâmetros VBM e FT tanto no aqueduto de Sylvius como na charneira da base do crânio nos quatro voluntários saudáveis.

Para cada conjunto de pontos obtivemos as seguintes equações das rectas de regressão linear apresentadas na tabela 4.3.

Tabela 4.3 – Equação das rectas de regressão linear e seu coeficiente de correlação referentes aos dados de VBM e FT no AS e na BC-T dos 4 voluntários.

	Aqueduto de Sylvius (AS)	Charneira da base do crânio (BC-T)
Fluxo total (FT)	$y = -0,4239x + 1,273$ $R^2 = 0,6413$	$y = -0,2939x + 1,22$ $R^2 = 0,2749$
Volume bidireccional médio (VBM)	$y = -0,6268x + 1,453$ $R^2 = 0,7646$	$y = -0,6699x + 1,562$ $R^2 = 0,6846$

Como podemos verificar na tabela 4.3 temos valores bastante parecidos tanto no AS como na BC-T para o VBM mas o mesmo não se passa para o FT.

De modo a verificar melhor este comportamento com o objectivo de sintetizá-lo para um modelo, a estes valores foram adicionados valores de estudos anteriores de forma a aumentar a população significativa e assim poder generalizar as tendências da variação dos parâmetros com o objectivo de criar um modelo de circulação para o LCR, na presença de um ritmo cardíaco variável.

Durante a aquisição de dados para este estudo ocorreu uma dúvida acerca da aquisição dos dados de um indivíduo, pelo que foi acordado que seria mais exacto não usar os dados deste no panorama geral, excluindo assim à partida dados menos fiáveis.

A estes dados foram adicionados dados de estudos anteriores para aumentar a população significativa e assim poder generalizar as tendências da variação dos parâmetros, criando deste modo um modelo de circulação para o LCR com um ritmo cardíaco variável.

#### ***4.2 – Comparação de dados relativos à forma da medição dos Parâmetros de Circulação na Charneira da Base do Crânio.***

O software de fluxo da GE da Workstation GE Advantage Windows 3.1 responsável pelo processamento dos dados de Fluxo adquiridos no sistema 1.5T GE Signa CV/i-NV/i exige ao utilizador a marcação manual da zona de interesse para posteriormente realizar os cálculos de fluxo.

Isto implica que para cada exame a zona de interesse é marcada manualmente.

O nosso estudo visa contribuir para um modelo de circulação do LCR e para tal estudámos vários parâmetros de circulação em função do ritmo cardíaco.

Estes estudos tiveram lugar em duas zonas diferentes, a zona do aqueduto de Sylvius, o canal estreito que conecta o terceiro ao quarto ventrículo, e a charneira da base do crânio onde o líquido cefaloraquidiano se separa para o espaço subaracnoideu craniano e para o espaço subaracnoideu espinhal.

Sendo o aqueduto de Sylvius um canal estreito e normalmente circular, a marcação da zona de interesse não levanta quaisquer dúvidas.

No entanto, a marcação da zona de interesse referente ao espaço subaracnoideu na charneira da base do crânio é mais complicada pois, anatomicamente, o espaço

subaracnoideu encontra-se em redor da medula espinhal. Isto implica que se tenha de proceder a uma circunvalação do mesmo e um recorte da espinhal medula. Este foi o método utilizado no estudo anterior e os valores obtidos por esta técnica serão denominados por BC.

No estudo presente, a marcação do espaço subaracnoideu foi realizada apenas em redor da membrana dural. Os valores obtidos por esta técnica serão denominados por BC-T.

De forma a tornar possível a comparação de dados entre o estudo presente, o estudo anterior e o estudo seguinte, foi realizada uma medição do contorno da charneira da base do crânio para cada ritmo cardíaco dos indivíduos envolvidos no estudo anterior, com base nas suas imagens de Ressonância Magnética, como apresentado na tabela 4.4. Foi também realizada uma medição do contorno do espaço subaracnoideu num indivíduo no último estudo para servir de comparação.

Devido a termos apenas uma medição esta é considerada como exacta.

Foram retirados os valores da taxa de fluxo positivo e negativo bem como os valores da velocidade de pico. Estes serão as bases do fluxo total e do volume bidireccional médio na charneira da base do crânio.

Foram retirados os valores da fase da sístole e da fase da diástole para a obtenção da diferença de fases na charneira da base do crânio.

Tabela 4.4- Comparação de valores obtidos para a charneira da base do crânio e para a charneira da base do crânio total.

Exame	BPM	Área (mm <sup>2</sup> )	Fpos (ml/min)	Fneg (ml/min)	FT (ml/min)	VBM (µl)	V.Pico (cm/s)	FaseS	FaseD	Dif
1.BC	88,00	140,00	11,54	10,70	22,24	126,36	-6,31	0,00	20,00	20
1.BC-T	88,00	248,40	32,80	32,77	65,57	372,56	6,58	0,00	19,10	19
1.BC	114,00	166,00	23,20	6,83	30,03	131,71	9,36	1,50	15,75	14
1.BC-T	114,00	236,00	45,12	7,85	52,97	232,32	2,87	1,00	15,50	15
5.BC	72,00	239,00	36,68	21,08	57,76	401,11	33,85	-2,00	21,00	23
5.BC-T	72,00	331,00	52,97	33,07	86,04	597,50	-15,08	-2,00	20,00	22
5.BC	93,00	222,00	19,69	23,67	43,36	233,12	24,66	-2,00	16,75	19
5.BC-T	93,00	305,00	28,65	36,63	65,28	350,97	13,56	-2,00	17,00	19
5.BC	94,00	228,00	15,97	23,55	39,52	210,21	19,26	-2,00	18,00	20
5.BC-T	94,00	344,00	24,34	32,74	57,08	303,62	11,52	-1,00	18,00	19
6.BC	78,00	134,33	29,10	27,77	56,87	364,55	40,05	0,00	20,83	21
6.BC-T	78,00	224,00	46,95	31,97	78,92	505,90	40,05	0,00	20,00	20
6.BC	92,00	154,33	27,44	28,90	56,34	306,20	-17,09	0,00	22,00	22
6.BC-T	92,00	249,00	37,06	28,70	65,76	357,39	-9,75	0,00	21,00	21
6.BC	95,00	147,67	11,73	20,87	32,60	171,58	-26,26	-1,00	20,17	21
6.BC-T	95,00	234,00	16,27	22,15	38,42	202,21	10,79	-2,00	20,00	22
7.BC	61,00	188,33	35,81	35,05	70,86	580,82	6,23	0,00	25,00	25
7.BC-T	61,00	311,00	43,80	45,25	89,05	729,92	10,75	-1,00	23,00	24
7.BC	94,00	203,00	24,50	14,22	38,72	205,96	23,02	-3,00	18,00	21
7.BC-T	94,00	327,00	42,94	23,60	66,54	353,94	15,07	-3,00	19,00	22
7.BC	97,00	196,50	23,07	6,97	30,04	154,85	-16,02	-3,00	15,00	18
7.BC-T	97,00	324,00	58,58	6,64	65,22	336,19	-13,19	-5,00	10,00	15
7.BC	101,00	199,33	19,85	10,04	29,89	147,97	-7,16	-4,67	12,83	18
7.BC-T	101,00	307,00	35,28	13,31	48,59	240,54	-15,20	-5,00	12,00	17

### 4.3 - Estudo do Volume Bidireccional Médio e do Fluxo Total combinado

De maneira a entender melhor o comportamento do volume bidireccional médio e do fluxo total e sintetizá-lo recorreu-se a dados de estudos anteriores, realizados na clínica de Ressonância Magnética de Caselas, destes parâmetros de circulação. O aumento da população permite-nos generalizar tendências de variação e contribuir para deste modo um modelo mais fiável para a circulação do LCR em função do ritmo cardíaco.

As tabelas referentes aos estudos anteriores encontram-se no anexo 1.

Juntando todos os casos analisados ficamos com o seguinte número total de estudos referentes à variação dos parâmetros da circulação em função do ritmo cardíaco:

- Aqueduto de Sylvius: 11
- Charneira da base do crânio: 4
- Charneira da base do crânio total: 6

Para cada um dos parâmetros de circulação é apresentado um gráfico que mostra o comportamento do mesmo no interior da caixa craniana.

**4.3.1 Variação do Fluxo Total no aqueduto de Sylvius, na charneira da base do crânio e na charneira da base do crânio total.**

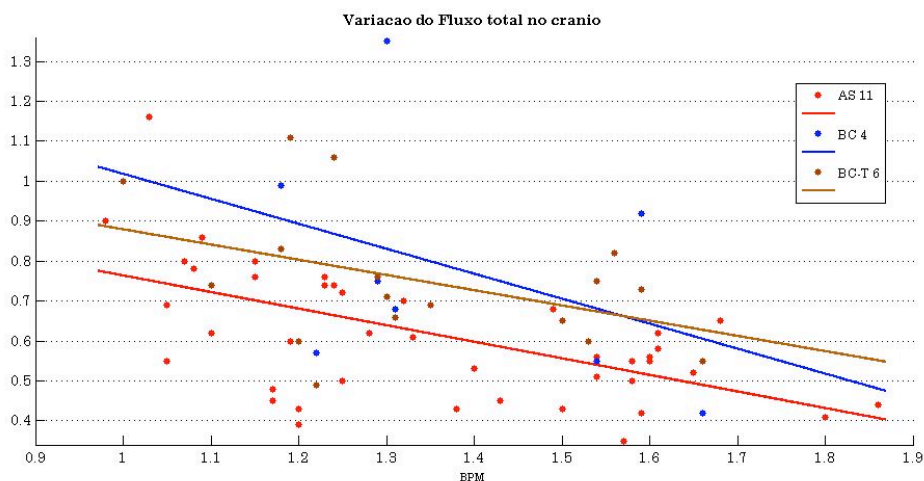


Figura 4.2 – Gráfico conjunto da variação do fluxo total no crânio.

Podemos verificar que o parâmetro fluxo total decresce com o aumento do ritmo cardíaco. Para cada conjunto de dados obtivemos as seguintes rectas por regressão linear apresentadas na tabela 4.5.

Tabela 4.5 – Equações das rectas de regressão linear da variação do Fluxo Total no crânio.

Local	Equação da Recta
Aqueduto de Sylvius (AS 11)	$y = -0,4148x + 1,178$ $R^2 = 0,3309$
Charneira da base do crânio (BC 4)	$y = -0,6251x + 1,643$ $R^2 = 0,2132$
Charneira da base do crânio total (BC-T 6)	$y = -0,3811x + 1,26$ $R^2 = 0,1789$

Podemos verificar que temos valores mais próximos para o aqueduto de Sylvius e para a charneira da base do crânio, enquanto que os valores para a charneira da base do crânio total são mais díspares.

**4.3.2 Variação do Volume Bidireccional Médio no aqueduto de Sylvius, na charneira da base do crânio e na charneira da base do crânio total.**

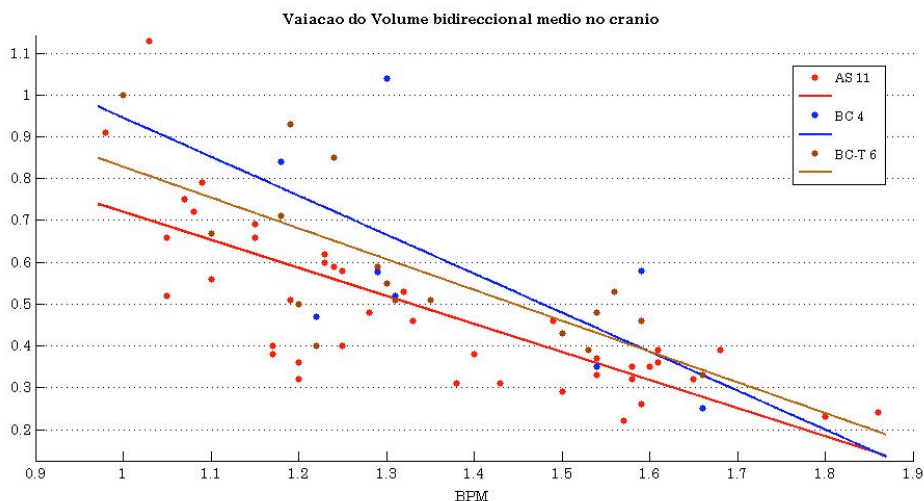


Figura 4.3 – Gráfico conjunto da variação do Volume Bidireccional Médio no crânio.

Obtemos de novo um comportamento decrescente do parâmetro de circulação VBM à medida que o ritmo cardíaco aumenta. Os parâmetros das rectas de regressão linear correspondentes a cada um dos grupos estão apresentados na tabela 4.6.

Tabela 4.6 – Equações das rectas de regressão linear da variação do Volume Bidireccional Médio no crânio.

Local	Equação da Recta
Aqueduto de Sylvius (AS 11)	$y = -0,6767x + 1,7447$ $R^2 = 0,7041$
Charneira da base do crânio (BC 4)	$y = -0,9322x + 1,8776$ $R^2 = 0,5166$
Charneira da base do crânio total (BC-T 6)	$y = -0,7731x + 1,6088$ $R^2 = 0,4662$

Verificamos novamente que o comportamento do parâmetro VBM se assemelha mais com o do aqueduto de Sylvius e charneira da base do crânio do que para a charneira da base do crânio total.



#### 4.4. Estudo da diferença de fase do ciclo cardíaco no aqueduto de Sylvius e na charneira da base do crânio.

Vários estudos afirmam haver uma mudança na frente da onda sanguínea durante a sístole e a diástole<sup>[18]</sup>. Sabemos que a onda sistólica e diastólica sanguínea se propaga através dos vasos e que, devido à anatomia dos tecidos e suas propriedades físico-químicas sofre algumas mudanças. Nesta secção estudamos a fase da onda do líquido cefaloraquidiano no aqueduto de Sylvius e na charneira da base do crânio, total e recortada, em função do ritmo cardíaco.

No nosso estudo foram retiradas as seguintes informações, tendo em conta o gráfico fornecido pelo software de análise de Fluxo da Workstation GE Advantage Windows 3.1 do Fluxo Médio em Função da Fase do ciclo cardíaco, os resultados são apresentados na tabela 4.7.

Tabela 4.7 – Valores das fases da sístole, da diástole e da diferença entre as duas no aqueduto de Sylvius (AS) e na charneira da base do crânio total (BC-T).

	BPM	SisAS	SisBC-T	DiaAS	DiaBC-T	DifAS	DifBC-T
1.AS	104	6		24		18	
	114	6		22		16	
	109	6		22		16	
	102	4		22		18	
1.BC-T	88		0		19		19
	114		1		16		15
	109		1		16		15
	105		1		17		16
2.AS	74	6		25		19	
	91	6		24		18	
	79	6		24		18	
	80	6		24		18	
2.BC-T	69		0		21		21
	93		-1		18		19
	76		0		18		18
	83		0		19		19
3.AS	69	5		25		20	
	124	0		22		22	
	110	6		23		17	
	108	7		22		15	
3.BC-T	72		-2		17		19
	108		-3		16		19
	110		-4		14		18
	112		-3		15		18

Recorrendo novamente aos valores de estudos anteriores bem como aos valores calculados na secção 4.2 temos então para este estudo uma população de:

- Aqueduto de Sylvius: 6 indivíduos
- Charneira da base do crânio total: 6 indivíduos
- Charneira da base do crânio: 4 indivíduos

Os valores efectivos encontram-se listados no anexo 4.

De maneira a verificar o comportamento da frente de onda sistólica e diastólica o valor do batimento cardíaco é apresentado em percentagem nos diversos estudos.

#### 4.4.1 – Variação de fase no ciclo cardíaco

A variação da fase no ciclo cardíaco foi estudada colocando a fase da onda sistólica e diastólica das várias localizações em função do ritmo cardíaco, obtendo então o gráfico da figura 4.4.

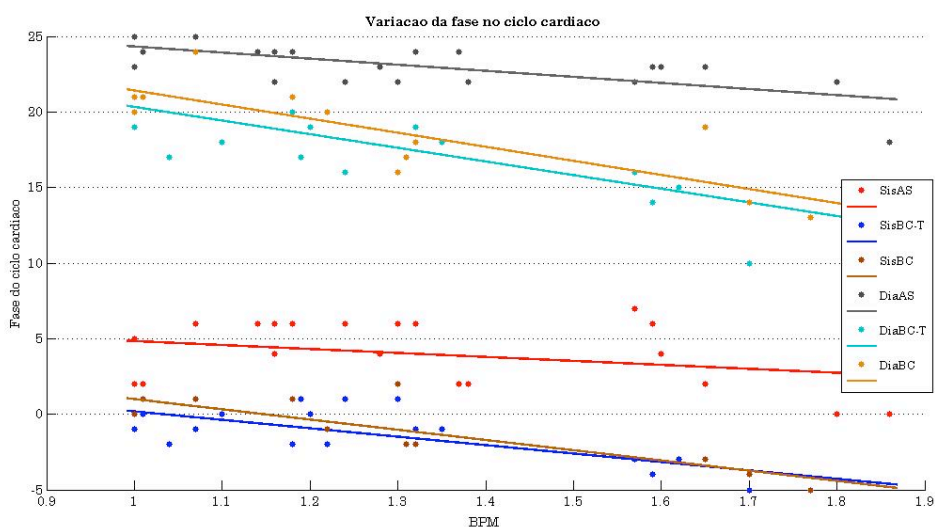


Figura 4.4 – Variação da fase sistólica e diastólica com o ciclo cardíaco nas várias localizações.

Podemos ver que a sístole na charneira da base do crânio e a sístole na charneira da base do crânio total são praticamente coincidentes, enquanto que as diástoles apresentam uma ligeira diferença. Obtemos as seguintes equações de recta das regressões lineares apresentadas na tabela 4.8.

Tabela 4.8 – Equações de recta das regressões lineares referentes à variação da fase sistólica e diastólica em função do ritmo cardíaco nas várias localizações; AS, BC-T e BC.

	Sístole	Diástole
Aqueduto de Sylvius (AS)	$y = -2,623x + 7,453$ $R^2 = 0,1004$	$y = -4,02x + 28,34$ $R^2 = 0,4719$
Charneira da base do crânio total (BC-T)	$y = -5,573x + 5,747$ $R^2 = 0,5927$	$y = -9,026x + 29,35$ $R^2 = 0,5488$
Charneira da base do crânio (BC)	$y = -6,763x + 7,753$ $R^2 = 0,7127$	$y = -9,311x + 30,72$ $R^2 = 0,6474$

#### 4.4.2 – Diferença de fase no ciclo cardíaco

Pelo gráfico anterior podemos verificar que existe uma diminuição de fase à medida que o ritmo cardíaco aumenta tanto a nível do aqueduto de Sylvius como na base do crânio onde é mais acentuada.

Para verificar esta tendência calculou-se a diferença entre a fase sistólica e a fase diastólica para verificar o comportamento da onda cardíaca em função do ritmo cardíaco.

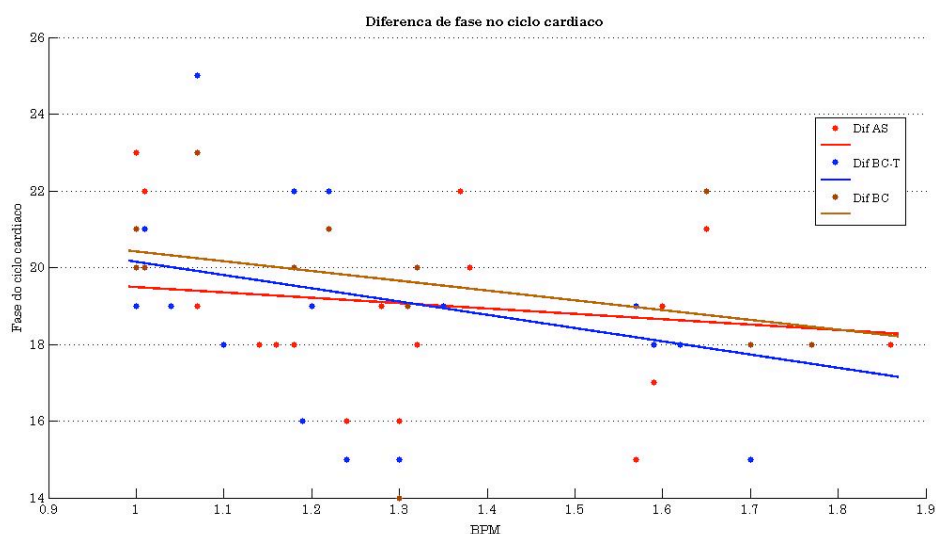


Figura 4.5 – Variação da diferença de fase ao longo do ciclo cardíaco nas várias localizações; AS, BC-T e BC.

Podemos ver que as rectas da variação da fase no ciclo cardíaco são praticamente coincidentes e apresentam um comportamento decrescente. No entanto podemos verificar que as rectas da diferença de fase na charneira da base do crânio total e na charneira da base do crânio são as que se assemelham mais.

Obtemos as seguintes equações de recta das regressões lineares apresentadas na tabela 4.9.

Tabela 4.9 - Equações de recta das regressões lineares referentes à variação da diferença de fase em função do ritmo cardíaco; AS, BC-T e BC.

	Diferença de Fase
Aqueduto de Sylvius (AS)	$y = -1,397x + 20,88$ $R^2 = 0,02878$
Charneira da base do crânio total (BC-T)	$y = -3,453x + 23,6$ $R^2 = 0,1157$
Charneira da base do crânio (BC)	$y = -2,548x + 22,96$ $R^2 = 0,09308$

Podemos verificar então, que à medida que o ritmo cardíaco aumenta a sístole e a diástole da onda de fluxo do LCR se aproximam.

#### **4.5 – Verificação dos parâmetros limiares utilizados para a cirurgia de derivação ventricular**

Usando os dados de 421 pacientes da clínica de ressonância magnética em Caselas, Lisboa, procedemos à análise dos parâmetros: Volume bidireccional médio e o fluxo total. Estas duas medidas foram sendo indicadas como parâmetros de decisão em neurocirurgia. De maneira a verificar as condições propostas por Nitz, que estabelece o volume bidireccional médio em 42 microlitros e por Leutmer, que estabelece o fluxo total do líquido cefaloraquidiano abaixo dos 18 ml/min, ambos para o aqueduto de Sylvius, avaliámos os pacientes com base nestes valores. Deste modo os 421 resultados foram colocados num gráfico de fluxo total em função do volume bidireccional médio.

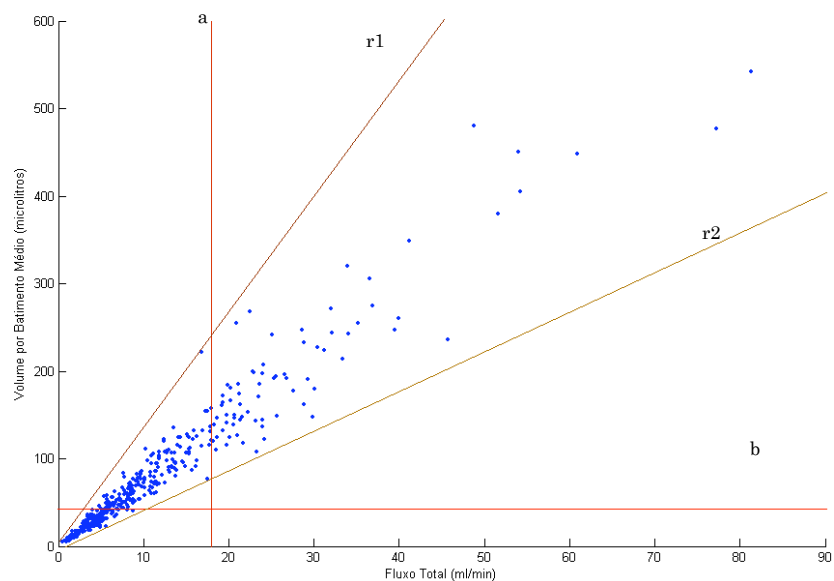


Figura 4.6 Volume bidireccional médio vs Fluxo total obtido em 421 pacientes.

No eixo do fluxo total surge a recta, **a**, que indica os 18 ml/min, um dos parâmetros. No eixo do volume bidireccional médio temos outra recta, **b**, que indica os 42 microlitros.

Como podemos verificar os valores encontram-se muito dispersos, no entanto, a maior parte encontra-se no intervalo em que o fluxo total é inferior a 18 ml/min. Também existe uma quantidade considerável no intervalo, considerado regular, em que o fluxo total é inferior aos 18 ml/min e em que o volume bidireccional médio se encontra abaixo dos 42 microlitros. Os valores estão dispersos ao longo do gráfico de maneira regular pelo que podemos envolvê-los entre duas rectas, **r1** e **r2** com bastante segurança. Construíram-se dois histogramas com fronteiras nestes pontos, para melhor visualização do número de ocorrências para cada um dos intervalos.

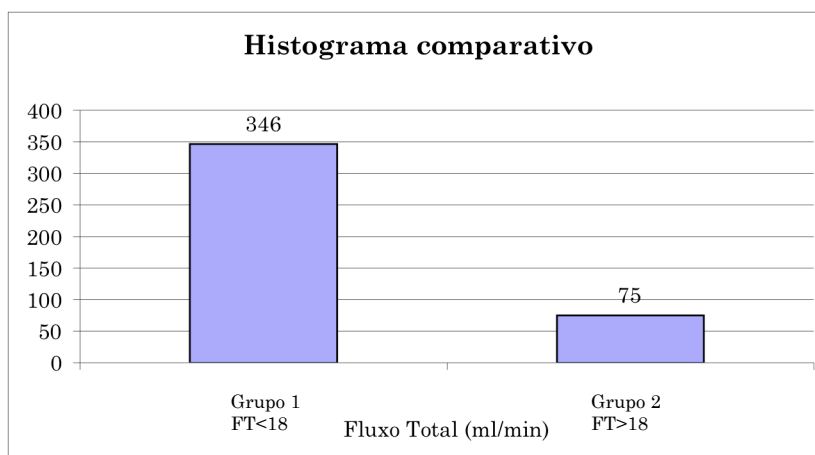


Figura 4.7 Histograma comparativo da população tendo em conta o parâmetro de circulação fluxo total.

Procedendo à contagem, temos 346 ocorrências para um fluxo total menor que 18 ml/min representado pelo grupo 1 e 75 ocorrências para um fluxo total maior que 18 ml/min representado pelo grupo 2. Este grupo é o considerado como patológico por Leutmer[3].

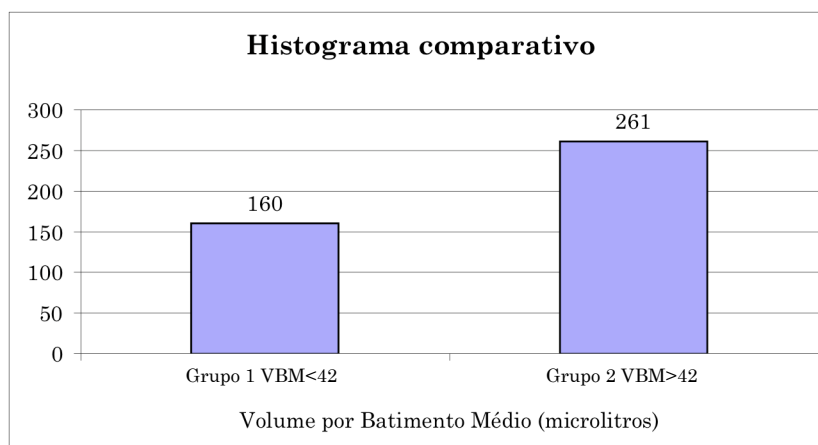


Figura 4.8 Histograma comparativo da população tendo em conta o parâmetro de circulação volume bidireccional médio.

Marcando o passo em 42 microlitros temos 160 ocorrências para valores de volume bidireccional médio menores que 42 microlitros e portanto 261 ocorrências para valores de VBM superiores a 42 microlitros. Este último grupo é considerado candidato à derivação ventricular por Nitz[2].

Na figura 4.9 onde se representa o histograma comparativo tendo em conta os dois parâmetros de circulação para os 421 pacientes, poderemos verificar que no

intervalo em que o fluxo total é menor que 18 ml/min e em que o volume bidireccional médio é inferior a 42 microlitros obtemos 160 ocorrências, no intervalo em que o fluxo total é maior que 18 ml/min e maior que os 42 microlitros temos 75 ocorrências. O que nos dá 186 ocorrências para o intervalo em que o fluxo total é menor que 18 ml/min e o volume bidireccional médio é superior a 42 microlitros.

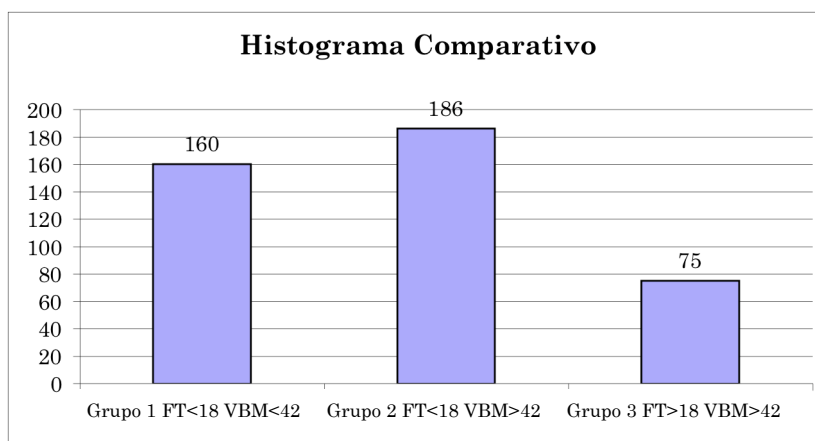


Figura 4.9 Histograma comparativo da população tendo em conta ambos os parâmetros de circulação.

Temos então uma situação um pouco inesperada, uma vez que a maioria das ocorrências se encontra no intervalo em que o fluxo total é considerado como regular, ou seja, inferior a 18 ml/min, enquanto que o volume bidireccional médio é superior ao considerado regulamentar.

Este intervalo encontra-se envolvido pelo intervalo de valores regulares de FT e de VBM, enquanto que o intervalo que apresenta valores superiores aos regulares é o que apresenta o menor número de ocorrências.

#### **4.6 – Relação entre os parâmetros de circulação e a área do aqueduto de Sylvius**

De maneira a visualizar melhor os dados apresentados na figura 4.6 e a sua relação com a área do aqueduto foi realizada uma análise a 3 dimensões no programa *Matlab*. A figura 4.10 tem a finalidade de apresentar a distribuição dos dados para cada paciente tendo em conta o fluxo total, volume bidireccional médio e a área do aqueduto.



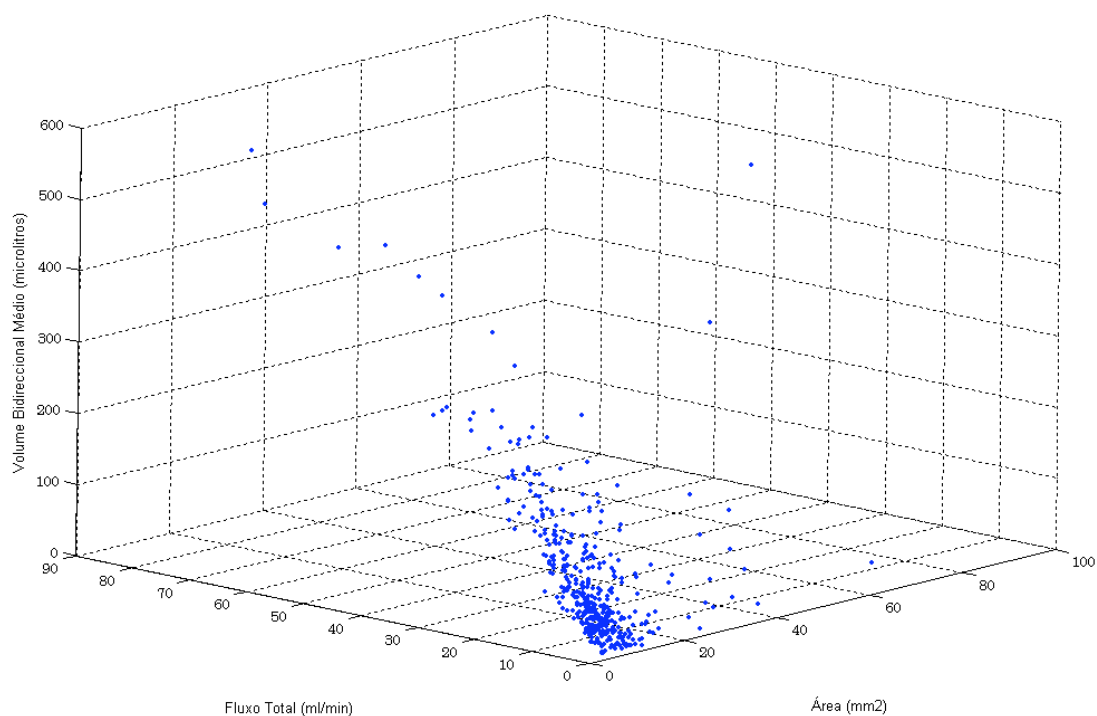


Figura 4.10 Representação tridimensional dos parâmetros de circulação tendo em conta a área do aqueduto de Sylvius.

De acordo com a figura anterior podemos verificar que temos mais ocorrências para áreas mais pequenas e mais perto da origem dos eixos, e que obtemos uma maior dispersão para áreas maiores. Para que o gráfico anterior seja mais perceptível apresentamos em seguida os dados numa dispersão bidimensional, tanto do FT (Figura 4.11) como do VBM (Figura 4.12) em função da área do aqueduto.

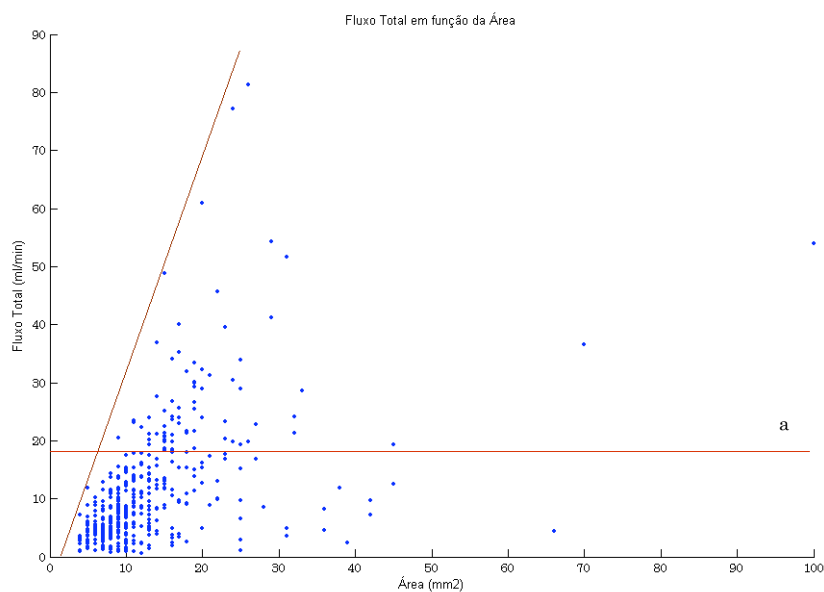


Figura 4.11 Fluxo total em função da área para o aqueduto de Sylvius

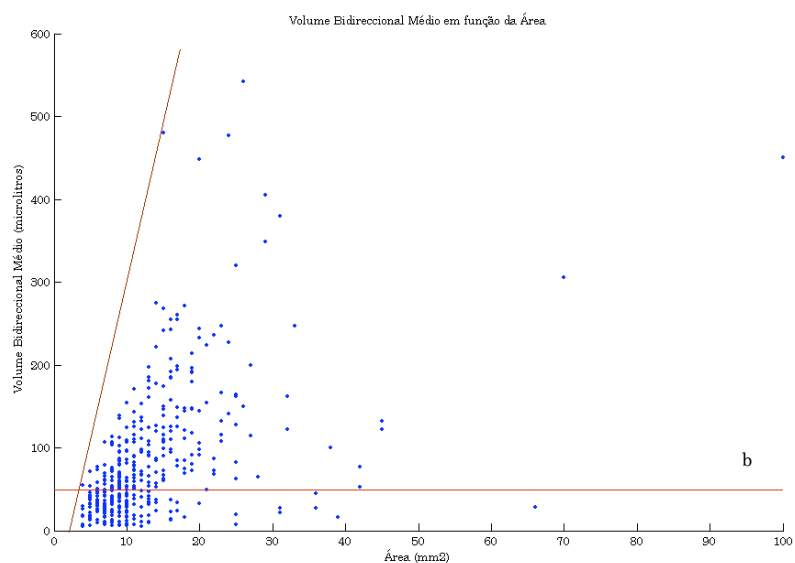


Figura 4.12 Volume bidireccional médio em função da área para o aqueduto de Sylvius

Podemos verificar que os valores podem ser envolvidos por um triângulo em ambos os casos e que existe uma grande dispersão de valores dos parâmetros de circulação em função da área.



## **CAPITULO 5. ANÁLISE DE RESULTADOS**

Nesta dissertação estudamos a influência da variação do ritmo cardíaco na onda de pressão do LCR de maneira a completarmos um pouco a noção de circulação até agora aceite. Nesta secção iremos apresentar uma contribuição para um modelo com base nos parâmetros de circulação: fluxo total, volume bidireccional médio e a fase da onda sistólica e diastólica.

### **5.1 Desenvolvimento da experiência**

A primeira aproximação ao problema foi a escolha do método a utilizar para a análise da circulação do LCR em função do ritmo cardíaco:

- Técnica de imagem: PC-IRM
- Locais de medição: aqueduto de Sylvius e charneira da base do crânio.
- Método para a variação do ritmo cardíaco: corrida
- Escolha dos indivíduos: Voluntários saudáveis entre os 23 e 24 anos.

#### **5.1.1 PC-IRM**

Sendo o LCR um sistema extremamente sensível a perturbações do exterior, a única maneira de o medir sem alterações e não invasivamente é através da Imagiologia por Ressonância Magnética (IRM).

A tecnologia de IRM permite a análise tridimensional morfológica do cérebro. A aquisição tridimensional combinada com a tecnologia avançada de processamento de imagem providencia scans finos e corrigidos em cada plano, vistas multiplanares simultâneas e detalha as estruturas finas. A análise visual, usando esta tecnologia, ajuda a detectar padrões espacialmente complexos e subtis de diferenças em grupos morfológicos considerando muitos dados em simultâneo. A adequação dos resultados é antes de mais ditada pela eficácia da aquisição de dados por IRM. A análise de velocidade pode ser feita confiantemente se minimizarmos os erros por volume parcial se a inhomogeneidade do campo for evitada e as correntes Eddy forem corrigidas. Colocando a região de interesse no centro do magneto são evitados campos inhomogénios. A correcção de correntes de Eddy é realizada baseando partes do cérebro que retratam amplitudes desprezáveis de deslocamento.

A imagem por ressonância magnética, usando a técnica de contraste de fase, possibilita a análise de estruturas em movimento, logo é possível a obtenção de mapas fisiológicos de padrão de fluxos do LCR.

Muito do conhecimento da homeostase de Monro-Kellie<sup>[5]</sup> deriva da aplicação da técnica de contraste de fase da ressonância magnética. Para medir velocidades de fluxo regionais a PC-MRI usa a diferença de fase do sinal de MR que ocorre quando o fluido flui num gradiente estático. Quando o sangue ou o fluxo de LCR flui através de um gradiente magnético a fase do sinal magnético irá mudar proporcionalmente à sua velocidade. Isto faz com que apenas consigamos obter o fluxo pulsátil, pois o valor do fluxo contínuo é eliminado pelo mecanismo de compensação de fluxo que é também utilizado para remover o ruído de fundo das imagens calculadas.

Sendo a captação de imagem realizada por *gating cardíaco periférico retrospectivo*, parâmetro fundamental, quando realizado incorrectamente resulta num alongamento da sequência e consequentemente numa degradação da imagem.

A velocidade de codificação é o parâmetro de aquisição que define a amplitude máxima da velocidade que pode ser quantificada pela sequência de contraste de fase. Esta deve ser superior em alguns cm/s à velocidade máxima do fluxo que se deseja medir, a fim de evitar o envolvimento de fase e fazendo com que o cálculo total de fluxo seja inferior ao real. Por outro lado, se a  $V_{enc}$  for largamente superior à velocidade máxima de fluxo perdemos sensibilidade na aquisição. No nosso estudo apenas houve uma medição onde a velocidade superou os 10 cm/s, valor associado à  $V_{enc}$ , pelo que concluímos que foi um parâmetro bem orientado porque nos permitiu obter uma sensibilidade praticamente óptima.

Todos estes valores são pós-processados pela workstation Advantage Windows 3.1 da GE e, para evitar erros de sub e sobre valorização de dados, foi realizado o processamento de pelo menos cinco medidas por exame. No nosso estudo não foram feitas repetições de IRM pelo que os dados são validados pelos parâmetros dados pelo fabricante.

Verificamos que o TE não é perfeitamente fixo mas anda em redor dos 8 ms, pois os tempos de aquisição da sequência variam de indivíduo para indivíduo.

### ***5.1.2 Escolha dos locais de medição –Aqueduto de Sylvius e Charneira da Base do Crânio.***

O aqueduto de Sylvius foi sendo utilizado nos últimos anos como local principal para distinguir fluxos de LCR normais e alterados. O volume bidireccional médio (VBM) é usado por vários médicos para fazer uma triagem sobre quem vai beneficiar de uma intervenção cirúrgica. É notório um aumento significativo no VBM nos pacientes que sofrem de hidrocefalia. No entanto, sabe-se também que as medições do VBM no aqueduto de Sylvius não são suficientes para termos uma medição sensível do fluxo intra craniano do LCR. Como exemplo, Bateman num estudo recente<sup>[22]</sup> não encontrou diferenças significativas num conjunto de sujeitos que sofriam de um variado número de desordens neurológicas, incluindo hidrocefalia, assim levantando questões importantes acerca da validade de empregar apenas este valor para distinguir entre grupos de pacientes.

Em oposição a usar apenas a medida do VBM no aqueduto propomos medições mais sensíveis da dinâmica do LCR, medindo também a charneira da base do crânio para obter várias medidas da distribuição quantitativa do fluxo em ambas as regiões.

Enquanto que o fluxo bidireccional do LCR pelo estreito aqueduto de Sylvius que liga o terceiro ventrículo ao quarto é puramente laminar, geralmente este é turbulento em regiões mais largas. A charneira da base do crânio, sendo uma região maior, pode levar a perda de sinal em imagens de velocidade por contraste de fase do LCR. Estes padrões de fluxo turbulento são causados potencialmente pela geometria da região do LCR, particularmente proeminente na cisterna cerebelo-medular e a mistura de fluxo do LCR de várias regiões interligadas, particularmente o fluxo vindo do quarto ventrículo e o fluxo na junção craniocervical .

Devido ao tamanho da parte inferior do aqueduto, o erro por volume parcial é na realidade desprezável.

Os dois planos de corte utilizados foram escolhidos pelo seu aspecto estratégico. O plano que passa no aqueduto de Sylvius permite a medição do volume do LCR ventricular participante nas trocas entre compartimentos no curso do ciclo cardíaco. O plano que passa na charneira da base do crânio permite a medição do

volume de LCR que passa para o espaço subaracnoideu raquidiano e para o espaço subaracnoideu craniano.

Os planos de corte são adicionados manualmente e são orientados perpendicularmente ao fluxo a estudar. Daqui pode provir uma fonte de erro pois não só é complicado colocar os planos todos sempre no mesmo sítio e com a mesma inclinação, mas também para cada indivíduo se tem de ajustar o plano à anatomia cerebral.

### **5.1.3 Escolha do método para a variação do ritmo cardíaco**

O estudo iniciou-se com a medição dos parâmetros de circulação do voluntário em repouso. No entanto, este factor não pode ser devidamente controlado, o nervosismo de um exame de Ressonância Magnética ou, em casos mais extremos, a claustrofobia pode levar a que o ritmo cardíaco aumente significativamente mesmo estando o voluntário fisicamente em repouso.

Foi isto que aconteceu com um dos voluntários, o ritmo cardíaco aumentou devido ao nervosismo pelo que a primeira medida supostamente em repouso não corresponde ao repouso real, mesmo tendo sido refeito o exame uns minutos depois. Isto acontece pois o retorno ao equilíbrio é gradual, numa primeira fase o ritmo cardíaco baixa rapidamente até um certo valor, depois é mais lento até atingir de novo o ritmo cardíaco em repouso.

O método utilizado para a alteração do ritmo cardíaco foi o exercício aeróbio, uma corrida de 20 minutos em redor da clínica de Ressonância Magnética de Caselas por ser o mais natural e saudável e para acelerar o ritmo suficientemente para observarmos variações significativas nos parâmetros de circulação.

Este método é muito eficaz tendo como único senão o tempo perdido devido à preparação do exame de RM, durante esses 5-10 minutos de espera o ritmo cardíaco começa a abrandar rapidamente de forma que, quando o exame é iniciado, já o ritmo cardíaco baixou. Igualmente, sendo o exame realizado com *gating cardíaco periférico retrospectivo*, a aquisição é um pouco mais difícil e sujeita a erros pois o ritmo cardíaco não se encontra estável mas sim a decrescer.



#### **5.1.4 Escolha dos indivíduos**

Em anatomia não existe um padrão exacto para o corpo humano, o padrão normal é a variação. Deste modo sabemos que a anatomia e conseqüentemente a fisiologia dos indivíduos não é exactamente igual para todos.

Esta noção é importante na nossa dissertação na medida em que estamos a comparar parâmetros de circulação de indivíduos diferentes. A maneira como o corpo humano reage após exercício aeróbio é diferente de pessoa para pessoa, o tempo de relaxamento e o retorno ao equilíbrio são diferentes de indivíduo para indivíduo, tal como a capacidade cardíaca e a capacidade do próprio corpo humano é diferente por exemplo na vascularização cerebral.

No entanto escolhendo voluntários saudáveis, jovens e de idades próximas contamos minimizar estas variações de maneira a que, ao aumentar o número de estudos, os nossos parâmetros se possam ajustar ao máximo para se poder ter um modelo do comportamento geral da circulação do líquido cefaloraquidiano.

Entretanto à medida que o indivíduo envelhece existe ainda uma evolução na vascularização cerebral, o aqueduto de Sylvius aumenta de diâmetro e há perda de elasticidade dos vasos. Pelo que este estudo pode não se adaptar a toda a população.

#### **5.2. Análise dos parâmetros de circulação**

Este estudo foi realizado com base na teoria da homeostase de Monro-Kellie<sup>[5]</sup>, que afirma que se o crânio estiver intacto a soma do volume de LCR e do volume de sangue intra craniano é constante, portanto se um destes aumenta é às custas do outro.

Logo, quando temos um ritmo cardíaco aumentado temos um menor volume de sangue a entrar na caixa craniana por batimento cardíaco e conseqüentemente teremos um menor volume bidireccional médio pois o cérebro age como uma bomba propulsora de LCR. Este fenómeno pode ser verificado nas tabelas 4.1 e 4.2. De acordo com a mesma simplificação o fluxo total deveria manter-se aproximadamente constante.

Nestas tabelas resultantes da observação experimental efectivamente temos um decréscimo do volume bidireccional médio mas não da maneira perfeitamente uniforme como seria de esperar se tivéssemos uma perfusão constante. Pela observação da tabela verificamos também que o fluxo total diminui à medida que o ritmo cardíaco aumenta.

Podemos verificar também que os parâmetros de circulação são muito maiores em valor na base do crânio do que no aqueduto de Sylvius, compreendendo o LCR que irá posteriormente para o espaço subaracnoideu raquidiano e craniano, enquanto que o aqueduto de Sylvius compreende o LCR que circula entre o terceiro e o quarto ventrículos. Os parâmetros de circulação na charneira da base do crânio variam da mesma forma que no aqueduto de Sylvius, diminuindo o VBM e FT com o aumento do ritmo cardíaco.

É considerado normal que haja uma certa dispersão nos valores experimentais, uma vez que há vários factores intervenientes que não podem ser controlados nem rejeitados num estudo com tão pouca amostragem.

Desta forma foram adicionados valores obtido em estudos anteriores da hidrodinâmica do LCR com respeito à variação do ritmo cardíaco realizados na clínica de Ressonância Magnética de Caselas.

### ***5.2.1 Variação dos parâmetros de circulação***

Observando o gráfico 4.1 da variação dos parâmetros VBM e FT no crânio, podemos verificar que o volume bidireccional médio apresenta uma variação muito semelhante tanto no aqueduto de Sylvius como na charneira da base do crânio. Tal facto seria de esperar uma vez que ambos se encontram dentro da caixa craniana e pela homeostase de Monro-Kellie deveriam sofrer o mesmo efeito. Pela tabela 4.3 verificamos que os parâmetros da recta de regressão linear são muito semelhantes com uma diferença entre os dois declives de 0,0431 e ambas têm um coeficiente de correlação satisfatório, sendo o declive do VBM na charneira da base do crânio maior e igual a -0,6699 e o do aqueduto de Sylvius igual a -0,6268.

Daqui podemos retirar que a tendência geral é que aumentando o ritmo cardíaco para o dobro haja uma diminuição do volume bidireccional médio para 37% no aqueduto de Sylvius e 33% na charneira da base do crânio. Esta diferença pode dever-se ao facto de no aqueduto de Sylvius apenas termos o fluxo que passa entre o terceiro e quarto ventrículo enquanto que na charneira da base do crânio termos uma maior quantidade de LCR que se distribui pelos espaços Subaracnoideus cranianos e raquidianos, logo tendo mais espaço para se dispersar podendo não ser exactamente contabilizado.

Quanto ao parâmetro de circulação do fluxo total podemos verificar que em ambos os casos houve uma diminuição do mesmo com o ritmo cardíaco contrariamente ao que seria expectável mas em concordância com estudos anteriores. Desta vez houve uma diferença muito maior entre os declives de  $-0,13$ , sendo o declive do FT maior no aqueduto de Sylvius  $-0,4239$ , do que na charneira da base do crânio  $-0,2939$ , no entanto, também houve uma grande diferença no coeficiente de correlação de ambos, sendo o coeficiente de correlação da charneira da base do crânio muito baixo, quase sugerindo que não existe dependência linear entre os pontos.

Daqui podemos concluir que a tendência geral, aumentando o ritmo cardíaco para o dobro, seja a diminuição do Fluxo Total no aqueduto de Sylvius para 58% e na charneira da base do crânio para 71%.

Deste estudo feito em Caselas em quatro indivíduos foi realizada uma rejeição de dados referentes a um deles devido a suspeitas de problemas na aquisição da imagem. Os dados apresentavam uma dispersão um pouco maior que a dispersão evidenciada considerando os dados totais pelo que pôde ser eliminado com confiança, pois estaria a comprometer o modelo final.

De maneira a verificar a veracidade e aproximar estes valores do valor real de forma a compensar eventuais disparidades, e poder ser utilizado num modelo, foram compilados todos os parâmetros de circulação e apresentados no anexo 1.

### **5.3 Comparação de dados relativamente à ROI utilizada**

Como anteriormente referido no capítulo 3, os dados referentes à charneira da base do crânio foram obtidos por pós-processamento na workstation Advantage Windows 3.1 no software de fluxo *Flow* da GE, de duas formas:

- Em redor da membrana aracnóideia, exteriormente
- Contornando o espaço subaracnoideu raquidiano interiormente e exteriormente

A zona da charneira da base do crânio é muito irregular e a sua anatomia varia de indivíduo para indivíduo. Como o software exige que a zona a tratar seja

delimitada manualmente pelo utilizador, para posterior realização dos cálculos de fluxo, este procedimento torna-se muito complicado principalmente na presença de ritmos cardíacos elevados pois o fluxo é bem menor, como visto na secção anterior, e por vezes praticamente invisível para os olhos do utilizador. O próprio contorno exterior se torna complicado de desenhar devido à presença de nervos na zona e devido a algum movimento que possa existir na área.

A marcação da zona de interesse referente ao espaço subaracnoideu na charneira da base do crânio é mais complicada pois anatomicamente o espaço subaracnoideu situa-se em redor da medula espinhal. Isto implica que se tenha de proceder a uma circunvalação do espaço subaracnoideu e um recorte da espinhal medula. Este foi o método utilizado no estudo anterior.

No estudo primário a que se refere esta dissertação, foi decidido fazer uma circunvalação da aracnóideia na charneira da base do crânio. Optou-se por esta técnica de medição tendo em vista a utilização do mecanismo de compensação de fluxo que é parte integrante da sequência de aquisição de imagens por ressonância magnética de contraste de fase. Este mecanismo anula o eventual sinal de fluxo originado pelo tecido estacionário com movimento regular, aparecendo na imagem com velocidade nula, portanto a tons de cinzento.

Tendo este factor em conta e sabendo que a diferença da marcação do contorno da charneira da base do crânio para a marcação do contorno interno e externo do espaço subaracnoideu raquidiano é a medula espinhal que se encontra no centro do canal espinhal e que é considerada como tecido estacionário, foi decidido que não haveria erros substanciais associados a esta medição, e que por outro lado permitia um pós-processamento mais rápido, pois não seriam necessários tantos ajustes e porque, para cada exame, foram realizadas um mínimo de cinco medições para compensar eventuais erros. Por outro lado, a anatomia do espaço subaracnoideu raquidiano varia muito de indivíduo para indivíduo e o plano onde se faz o corte também, podendo apanhar uma secção de nervo o que dificulta muito a visualização do espaço a contornar e portanto a marcação da região de interesse.

Para apresentarmos resultados mais consistentes verificámos igualmente a influência da marcação da região de interesse na charneira da base do crânio nos parâmetros de circulação. A tabela 4.4 mostra a relação de valores obtidos

consoante a marcação; charneira da base do crânio total (BC-T), em redor do espaço subaracnoideu raquidiano, e charneira da base do crânio (BC), recorte do espaço subaracnoideu raquidiano. A área de interesse foi remarcada em redor do espaço subaracnoideu raquidiano uma vez para cada exame anterior e também foram remarcados dois exames para o indivíduo 1 do último estudo, recortando o espaço subaracnoideu raquidiano.

Pela tabela 4.4 podemos verificar que há um grande aumento em média de 64% no fluxo total e conseqüentemente no volume bidireccional médio. Tal facto é no entanto surpreendente, pois foi assumido que o fluxo total da medula espinhal seria zero. Uma possível justificação poderá ser o factor de transporte de LCR pelos nervos apresentado sumariamente no enquadramento teórico, que pode ter alguma influência na região da interface.

O pico da onda sistólica e diastólica foi coerente nas duas zonas de marcação com poucas variações. Isto no entanto também se pode dever ao facto de se ter realizado apenas uma medição para cada exame e se ter aceite esse valor como o valor real, pois não há justificação para que o pico da onda sistólica se faça sentir por vezes mais cedo por vezes mais tarde na marcação que rodeia o espaço subaracnoideu raquidiano na charneira da base do crânio. Tal comportamento assemelha-se a um erro aleatório de medição.

A velocidade de pico é um factor indeterminado pois não mostrou nenhum padrão, tanto é maior como mais pequena do que a marcação em redor do espaço subaracnoideu da charneira da base do crânio.

Sendo o aqueduto de Sylvius um canal estreito e normalmente circular, a marcação da zona de interesse não levanta quaisquer dúvidas e foi realizada da mesma maneira em todos os estudos.

#### ***5.4 Variação do Fluxo Total no Crânio***

De acordo com estudos anteriores realizados<sup>[6]</sup> e com o estudo efectuado na secção 5.2.1 verifica-se um decréscimo menor do Fluxo Total em relação ao VBM no crânio à medida que o ritmo cardíaco aumenta.

Nesta secção juntamos todos os dados retirados na Clínica de Ressonância Magnética de Caselas sobre a variação do fluxo total com o ritmo cardíaco no Crânio. Estes valores estão apresentados no anexo 1.

Contamos então com onze estudos para o aqueduto de Sylvius, quatro estudos para a charneira da base do crânio e seis estudos para a charneira da base do crânio total.

De acordo com a figura 4.2 da variação do fluxo total no crânio no aqueduto de Sylvius e na charneira da base do crânio recortada e total verificamos que realmente existe um decréscimo do FT com o aumento do ritmo cardíaco.

Analisando os valores apresentados na tabela 4.5 verificamos que o parâmetro de regressão linear, correspondente ao declive das rectas associadas aos dados para o aqueduto de Sylvius e à charneira da base do crânio total apresenta uma diferença de -0,0337. A charneira da base do crânio total apresenta uma variação menor do FT com um declive de -0,3811 enquanto que o aqueduto de Sylvius apresenta uma recta de regressão linear com declive -0,4148. A charneira da base do crânio apresenta um declive da recta de regressão linear de -0,6251.

Portanto duplicando o ritmo cardíaco obtemos reduções associadas ao aqueduto de Sylvius para 59% do fluxo total enquanto que na charneira da base do crânio obtemos uma redução de 37% e na charneira da base do crânio total obtivemos uma redução de apenas 62%.

Comparando estes resultados com os discutidos na secção 5.2 verificamos novamente que a variação de fluxo total associado ao aqueduto de Sylvius é superior à variação calculada para a charneira da base do crânio total, sendo esta última 60% do valor do aqueduto. No estudo em 5.2 observou-se um valor de fluxo total na charneira da base do crânio total de 69%, o valor calculado no aqueduto de Sylvius.

Esta secção introduz um novo valor para comparação, que é o valor da recta de regressão linear de fluxo total medido contornando o espaço subaracnoideu da charneira da base do crânio total. Podemos verificar que este valor se encontra muito mais concordante com o valor calculado para o aqueduto de Sylvius. Este factor indica que muito provavelmente, como dito anteriormente, estaremos a

negligenciar qualquer factor com a medição da charneira da base do crânio. Pode ser o transporte de LCR pelos nervos ou em menor escala o facto de que a área é muito inferior, pelo que os efeitos de volume parcial podem comprometer o resultado.

De novo podemos verificar que os coeficientes de correlação não são os melhores para as medições efectuadas na charneira da base do crânio total, 0,1786, melhorando apenas um pouco para a charneira da base do crânio, 0,2132. Estes valores são muito baixos quase implicando a inexistência de dependência linear entre os valores obtidos. A melhor recta de regressão linear foi a do aqueduto de Sylvius que apresenta um coeficiente de correlação mais satisfatório de 0,3309.

O valor da ordenada na origem para as rectas de regressão linear é muito semelhante, havendo uma progressão ascendente começando pelo aqueduto de Sylvius, seguindo-se a charneira da base do crânio total e finalmente a charneira da base do crânio.

### ***5.5 Variação do Volume Bidireccional Médio no Crânio***

O principal parâmetro de circulação que nos propusemos estudar foi o VBM. Este representa a quantidade de fluido que flui na área de interesse a cada batimento cardíaco.

Os dados de estudos anteriores e os dados discutidos na secção 5.2 mostram que o VBM diminui dramaticamente com o aumento do ritmo cardíaco, sendo por isso um parâmetro muito dependente deste.

Através da análise do gráfico 4.3 que representa a variação do volume bidireccional médio no crânio constatamos que, de facto, se verifica uma variação mais abrupta deste parâmetro com o ritmo cardíaco do que o parâmetro FT estudado na secção anterior. Tal como na secção anterior, o declive da recta de regressão linear dos pontos correspondentes ao aqueduto de Sylvius aproxima-se mais do declive associado à recta de regressão linear correspondente à charneira da base do crânio.



Tal observação é confirmada pelos valores da tabela 4.6 que apresenta os parâmetros das rectas de regressão linear da variação da VBM com o ritmo cardíaco.

Na tabela verificamos, de novo, que o valor de declive obtido para a recta do aqueduto de Sylvius é aproximado ao valor obtido para o declive da recta referente à charneira da base do crânio total apresentando as duas uma diferença de 0,0653. Neste parâmetro, a diferença entre os dois declives é um pouco maior do que no parâmetro de circulação fluxo total estudado na secção anterior. A charneira da base do crânio total apresenta um declive maior na sua recta de regressão linear, -0.7361 enquanto que para o aqueduto de Sylvius o declive é de -0,6708. Ambas as rectas apresentam um coeficiente de correlação satisfatório, para o aqueduto de Sylvius de 0,5955 e para a charneira da base do crânio total de 0,5337.

Para a charneira da base do crânio temos uma recta de regressão linear com um declive de -0,9322 apresentando um coeficiente de correlação linear satisfatório de 0,5199, mostrando uma menor dependência linear e conseqüentemente maior dispersão.

Os valores encontrados neste tratamento de dados são concordantes com os valores mostrados na tabela 4.3 que mostra a equação das rectas de regressão linear referentes à variação dos parâmetros de circulação no crânio de quatro voluntários. Nesta tabela podemos verificar que os valores dos declives são muito semelhantes para o aqueduto de Sylvius e para a charneira da base do crânio total tendo uma diferença de apenas 0,0431. Também se verifica que o declive associado à charneira da base do crânio total é superior ao declive associado ao aqueduto de Sylvius.

Duplicando então o ritmo cardíaco temos uma diminuição para 33% no aqueduto de Sylvius e uma diminuição para 26% para a charneira da base do crânio total. Contrariamente ao parâmetro de circulação FT estudado na secção anterior, o declive associado à charneira da base do crânio total é ligeiramente maior. Na charneira da base do crânio temos uma diminuição para 7%.

O valor da ordenada na origem para as rectas de regressão linear é muito semelhante, havendo uma progressão ascendente começando pelo aqueduto de Sylvius, seguindo-se a charneira da base do crânio total e finalmente a charneira da base do crânio tal como no parâmetro circulação fluxo total.

### **5.6 Comparação entre os parâmetros de circulação**

Segundo estudos anteriores<sup>[6]</sup> a taxa de fluxo é indicada como sendo menos sensível ao ritmo cardíaco e desta forma um parâmetro melhor para medir a anormalidade de fluxo. Tal comportamento é verificado pelos nossos estudos (figuras 4.2 e 4.3) onde é claro que o fluxo total varia menos com o ritmo cardíaco do que o volume bidireccional médio.

Em ambas as figuras podemos verificar que existem alguns valores em percentagem dos parâmetros de circulação que se encontram acima dos 100% o que considerando o comportamento decrescente dos mesmos com o ritmo cardíaco se torna um pouco estranho, indicando alguma incorrecção na sua aquisição. A estes valores está ligado um percalço na medição do ritmo cardíaco de repouso, no qual supostamente o voluntário apresentaria o ritmo cardíaco de repouso, ao qual se iriam posteriormente referir os outros valores. Neste caso, o voluntário entrou muito enervado para a máquina de ressonância magnética o que causou um aumento do ritmo cardíaco, logo o ritmo cardíaco de referência foi mal calibrado devido a condições exteriores ao exame. Embora se tenha verificado este erro, todo o processo de aquisição correu bem, pelo que os dados deste voluntário foram aceites como objecto de estudo fiável.

Ao longo do estudo verificamos que das três medições; aqueduto de Sylvius, charneira da base do crânio total e charneira da base do crânio existem mais afinidades entre os dois primeiros do que com o terceiro. Tal facto foi um pouco surpreendente pois sendo a única diferença entre a charneira da base do crânio recortada e a charneira da base do crânio total o facto que a última inclui também a medula espinhal, tecido considerado como estacionário e separado do espaço subaracnoideu raquidiano pela pia-máter. Daqui podemos concluir que provavelmente poderá haver algum tipo de transporte pelos nervos, que influencia a interface, que fez com que os dados de fluxo fossem alterados.

Os valores dos parâmetros foram concordantes para o aqueduto de Sylvius e para a charneira da base do crânio recortada. Tanto a variação do FT como a variação do VBM com o ritmo cardíaco foi maior na charneira da base do crânio do que no aqueduto de Sylvius.

Tal pode dever-se ao espaço onde o LCR flui. No aqueduto de Sylvius estamos a ter em conta LCR que se movimenta entre o terceiro e o quarto ventrículo. Na charneira da base do crânio estamos a medir LCR que vêm do quarto ventrículo, passa na cisterna cerebello-medular e que flui para o espaço subaracnoideu raquidiano e craniano. Assim sendo é normal que tenhamos uma variação maior na charneira da base do crânio pois o LCR tem mais espaço para se dispersar do que o LCR circulante no aqueduto de Sylvius.

### ***5.7 Estudo da Fase da onda de LCR no crânio***

Modelos recentes sugerem que o fluxo sanguíneo que produz o LCR afecta não só a quantidade e pulsabilidade do LCR como também a forma como é propagado<sup>[18]</sup>. Sabe-se que a pressão do LCR varia com o ritmo cardíaco e respiratório pois já foi anteriormente detectado um ritmo respiratório no aqueduto cerebral e no canal espinhal. Um entendimento destas dinâmicas podem ajudar na aproximação ao problema clínico comum cerebral da hidrocefalia.

Esta secção tem como objectivo realizar um modelo da progressão da onda sistólica e diastólica do LCR no crânio à medida que o ritmo cardíaco aumenta. Os resultados mostram uma relação temporal significativa ao longo do caminho do LCR.

De maneira a verificar qual o efeito do aumento do ritmo cardíaco na onda de fluxo do LCR medimos o pico da sístole e o pico da diástole. Na tabela 4.7 estão afixados os valores da fase sistólica, diastólica e diferença de fase obtidos para os quatro voluntários no aqueduto de Sylvius e na charneira da base do crânio total que ilustram o comportamento das ondas no LCR à medida que se altera o ritmo cardíaco.

Admitindo que a propagação da onda sistólica e diastólica começa a meio da coluna cervical<sup>[18]</sup> sabemos que a onda sistólica e diastólica começa antes na charneira da base do crânio. Assim sendo, foram medidos os picos sistólicos e diastólicos para o aqueduto de Sylvius e seguidamente foram retirados os valores

correspondentes à charneira da base do crânio, tendo em conta que estes aparecem antes que no aqueduto cerebral.

Para este estudo também foram rejeitados os valores referentes ao indivíduo para o qual foram detectados problemas na aquisição.

### **5.7.1 Variação de fase no ciclo cardíaco**

No gráfico 4.4 está representado a variação das fases sistólica e diastólica para o aqueduto de Sylvius, a charneira da base do crânio total e a charneira da base do crânio recortada. Neste estudo foram também usados os valores representados na tabela 4.4, que compara os valores obtidos para a charneira do crânio total e recortada.

Podemos verificar que as fases sistólica e diastólica decrescem à medida que o ritmo cardíaco aumenta. Sendo que as rectas de regressão linear correspondentes à sístole da charneira da base do crânio total e recortada estão praticamente sobrepostas, tal como as rectas de regressão linear correspondentes à diástole nos mesmos locais.

A tabela 4.8 mostra os parâmetros das regressões lineares correspondentes às rectas apresentadas no gráfico 4.4.

Podemos verificar que de facto os declives das rectas correspondentes à sístole da charneira da base do crânio total e recortada são bastante similares, apresentando uma diferença de apenas 1,19 em fase, sendo que a recta correspondente à charneira da base do crânio apresenta o maior declive, igual a -6,763, enquanto a charneira da base do crânio total apresenta um declive de -5,573. O coeficiente linear também é superior no caso da charneira da base do crânio embora sejam os dois satisfatórios.

O declive da regressão linear correspondente ao pico da sístole no aqueduto de Sylvius é mais baixo, implicando uma variação menos acentuada neste local à medida que o ritmo cardíaco aumenta. Podemos ver que o coeficiente de regressão linear é baixo, comparando com os coeficientes associados à charneira da base do crânio total e recortada.

Tal facto seria no entanto expectável, uma vez que estamos a medir um parâmetro que depende primariamente da localização, portanto tendo duas

medidas exactamente no mesmo plano mas com áreas de interesse diferentes deve resultar em comportamentos semelhantes.

A progressão de uma onda depende da concordância do local por onde se propaga. Neste caso podemos verificar que há uma maior variação da onda na charneira da base do crânio, total e recortada, do que em relação ao aqueduto de Sylvius.

A concordância do compartimento depende das propriedades físicas e químicas do mesmo. Sendo a charneira da base do crânio maior, permite uma propagação mais rápida da onda, enquanto que o aqueduto de Sylvius sendo um compartimento estreito dificulta uma propagação mais rápida.

Entre a charneira da base do crânio total e recortada, o valor maior corresponde à segunda. Tal poderá ser explicado pelo transporte de LCR pelos nervos o que faz com que esta medida varie pois temos LCR a fluir por uma zona maior logo existe a possibilidade de ser atenuado.

Este efeito é verificado também na diástole, tanto a charneira da base do crânio total como a recortada apresentam valores mais aproximados e maiores que o valor do declive da recta de regressão linear correspondente ao aqueduto de Sylvius.

Neste caso temos uma diferença de 0,285 em fase, sendo o declive correspondente à recta de regressão linear da charneira da base do crânio maior -9,311, do que o da charneira da base do crânio total que fica em -9,026. O declive correspondente à recta de regressão linear do aqueduto de Sylvius é de -4,02, com uma diferença muito maior do que no caso da sístole. Tal como o grupo anterior, o aqueduto de Sylvius apresenta o coeficiente de correlação mais baixo situado nos 0,4719, seguido pelo correspondente à charneira da base do crânio total, 0,5488 e pelo da charneira da base do crânio, 0,6474 ambos satisfatórios.

Podemos verificar que existe uma variação maior da diástole nas três localizações do que da sístole à medida que o ritmo cardíaco aumenta.

### ***5.7.2 Diferença de fase no ciclo cardíaco***

De modo a podermos analisar a variação da onda de fluxo de LCR no crânio estudámos também a diferença de fase em função do ciclo cardíaco. Pelo gráfico 4.5 onde está representada a variação da diferença de fase ao longo do ciclo cardíaco no

aqueduto de Sylvius, na charneira da base do crânio total e recortada, podemos ver que o padrão geral é de uma ligeira descida da diferença de fase à medida que o ritmo cardíaco aumenta. As rectas de regressão linear são praticamente coincidentes para as três localizações.

A tabela 4.9 apresenta as equações das rectas obtidas por regressão linear correspondentes às três áreas de interesse.

Pela tabela podemos verificar uma vez mais que o comportamento da recta de regressão linear é semelhante para a charneira da base do crânio total e recortada, com uma diferença de  $-0,905$  em fase no declive. A ROI que apresenta maior diferença de fase é a charneira da base do crânio total com um declive de  $-3,453$  enquanto que a charneira da base do crânio apresenta um declive de  $-2,548$ .

O aqueduto de Sylvius apresenta um declive de  $-1,397$ , mais afastado como seria de esperar pelos dados anteriores. Tal facto pode ser explicado pela concordância do aqueduto, que apresentou menores variações de fase à medida que o ciclo cardíaco aumentava sendo agora lógico que apresente uma diferença de fase menor.

Para a charneira da base do crânio os valores são um tanto surpreendentes, mas esta área está sujeita a outras influências como foi referido na secção anterior e nas secções 5.4 e 5.5.

No entanto podemos constatar que para todas as rectas o coeficiente de correlação é muito baixo, chegando a atingir os  $0,02876$  para o aqueduto de Sylvius, enquanto que para a charneira da base do crânio é de  $0,09308$  e para a charneira da base do crânio total de  $0,1157$ .

### ***5.8 Verificação da adequação dos parâmetros limiares FT e VBM na HPN***

Analisando os valores dos últimos oito anos e meio de exames de fluxo em pacientes com indícios de HPN na clínica de Ressonância Magnética de Caselas, verificamos nesta secção a adequação dos parâmetros indicados por Leutmer<sup>[3]</sup> e Nitz<sup>[2]</sup> que estabelecem, respectivamente, em 18 mililitros por minuto o valor limiar de fluxo total para a presença de HPN e 42 microlitros o valor limiar do VBM para a cirurgia de derivação ventricular.

Da lista inicial de 511 pacientes foram retirados todos os pacientes que apresentavam valores de fluxo iguais a zero, observações duvidosas marcadas pelo radiologista, todos os indivíduos de idades inferiores a 18 anos e todos os que não especificavam a idade por poderem comprometer a fiabilidade do estudo. Indivíduos que apresentem fluxo igual a zero podem ter alguma obstrução ou então pode ter ocorrido algum erro durante a aquisição na sequência, indivíduos de idades inferiores a 18 anos foram retirados pois foi convencionado para este estudo, que a partir desta idade as estruturas corporais estão estabilizadas e não há crescimento significativo pelo menos cerebral a não ser que se esteja na presença de um qualquer sintoma.

Na figura 4.6 estão representados todos os 412 pontos validados correspondentes a 412 exames de fluxo realizados na clínica.

A figura está dividida em três zonas pelas rectas **a** e **b** que correspondem aos valores limiares de VBM e FT. De acordo com a conjunção dos valores considerados como normais: VBM inferior a 42 microlitros e FT inferior a 18 mililitros por minuto, a zona do gráfico que corresponde a valores considerados normais é a zona 1. A zona 2 em conjunto com a zona 1 corresponde a valores normais para o fluxo total, enquanto que a zona 3 corresponde a valores patológicos, qualquer que seja o parâmetro.

Podemos verificar que os dados se encontram bastante dispersos não se limitando a qualquer uma destas zonas mas sim ocupando as três. No entanto os dados apresentam um padrão de variação, à medida que o fluxo total aumenta, aumenta também o volume bidireccional médio, pelo que os valores podem ser todos envolvidos pelas rectas r1 e r2. Tal facto seria expectável uma vez que o VBM é calculado tendo em conta o FT e pela equação 3.2 vemos que é proporcional a este. Este gráfico mostra também que para cada valor de fluxo total existem vários valores de volume bidireccional médio, pelo que se torna importante incorporar outro dado no nosso estudo, a área do aqueduto de Sylvius, região onde são realizados todos os estudos quantitativos de fluxo de LCR.

De maneira a verificar quantitativamente os valores dispersados pelas várias zonas foram utilizados histogramas que separam os dados em função do parâmetro de circulação em causa.



Na figura 4.7 temos o histograma comparativo entre os indivíduos com valores considerados normais e os indivíduos com valores considerados patológicos relativamente ao fluxo total. O histograma apresenta duas barras, a barra 1 é relativa à distribuição de valores pelas zonas 1 e 2 ou seja zonas que apresentam valores de fluxo total abaixo dos 18 mililitros por minuto enquanto que a barra 2 é relativa à zona 3, zona esta que apresenta valores de fluxo total superior a 18 mililitros.

Podemos verificar que, de facto, existem muitas mais ocorrências na primeira barra que contabiliza 82% dos valores embora também exista um número considerável na segunda, aproximadamente 18% do valor total.

A figura 4.8 apresenta o histograma comparativo entre indivíduos com valores de volume bidireccional médio considerados normais e patológicos por Leutmer. A primeira barra indica o número de ocorrências de VBM normal, ou seja inferior a 42 microlitros e que corresponde à zona 1 do gráfico. Enquanto que a segunda barra mostra o número de indivíduos que apresentaram um VBM patológico e corresponde às zonas 2 e 3.

Neste casos temos muito menos ocorrências na primeira barra, cerca de 38% do valor total, enquanto que na segunda barra temos a maioria com 62% dos valores totais utilizados neste estudo.

O gráfico 4.9 entra em linha de conta com estes valores e separa-os nas três zonas indicadas na figura 4.6 num histograma comparativo. A barra 1 é associada à zona 1 e assim sucessivamente para as restantes.

Um facto curioso deste histograma é o número de casos que aparecem contabilizados na primeira barra, associada à zona 1 ou normal, ser inferior ao número de casos que aparecem na barra 2, associada à zona 2, zona considerada normal pelo critério do fluxo total mas patológica pelo critério de volume bidireccional médio. A barra 1 contabiliza 38% dos casos enquanto que a barra 2 apresenta 44% dos casos totais.

A zona com menor número de ocorrências e maior dispersão é então a terceira que contabiliza 18% do número total de casos e que é considerada patológica pelos dois critérios utilizados.

Estes resultados são muito interessantes pois usando o critério de selecção VBM obtemos mais pacientes candidatos à intervenção de derivação ventricular do que quando é usado o critério de FT para justificar a existência de HPN. A zona com mais ocorrências é exactamente a zona para a qual o VBM é considerado patológico mas o FT não chega a ser. Pelo que, no final temos mais casos pretendentes a cirurgia mas que não se encontram efectivamente validados como casos de HPN.

Pelos dados clínicos sabemos que os pacientes com HPN estão em número inferior aos indivíduos saudáveis e apresentam uma dispersão percentual semelhante à indicada na figura 4.9 para toda a população.

Verificamos então a inadequação da aplicação destes dados como factores de decisão no momento de realizar uma derivação ventricular em doentes diagnosticados com HPN.

### ***5.8.1 Análise da dispersão em função da área***

O último ponto que queremos focar nesta dissertação tem a ver com a relação entre os parâmetros de circulação FT e VBM com a área da região onde são medidos.

Como vimos na secção anterior pelo gráfico 4.6, onde se representa a dispersão de valores referentes a exames de fluxo realizados na clínica de ressonância magnética de Caselas, existem vários valores possíveis de volume bidireccional médio para o mesmo valor de fluxo total. Como vimos pela equação 3.2, o VBM depende do batimento cardíaco mas, logicamente também depende da área da região, neste caso o aqueduto de Sylvius.

O gráfico 4.10 é uma representação a três dimensões do gráfico 4.6 considerando também a área. Temos assim uma representação das variações do volume bidireccional médio pelo fluxo total e área.

Verificamos que ao adicionar o parâmetro área temos uma maior dispersão dos dados em 3D, no entanto a maioria encontra-se no intervalo que vai de 0 a 20 mm<sup>2</sup>. Os gráficos 4.11 e 4.12 dão-nos uma ideia melhor da dispersão dos parâmetros de circulação FT e VBM em função da área do aqueduto.

Verificamos que à medida que a área do aqueduto varia, há um máximo fisiológico tanto para o FT como para o VBM. Os valores enquadram-se num triângulo. No entanto é curioso notar, uma vez mais, a maior quantidade de valores que se posicionam na zona considerada patológica.

Concluimos mais uma vez que a utilização directa dos parâmetros FT e VBM deve ser mais cuidadosa na altura da decisão de uma cirurgia de derivação ventricular e deve ter conta mais informação fisiológica.



## CAPÍTULO 6. CONCLUSÕES

O objectivo desta dissertação é contribuir para um modelo de circulação do LCR entendendo melhor a dinâmica do fluxo do LCR dentro do crânio.

A técnica de PC-MRI permitiu medir os parâmetros de circulação correctamente ao longo de um ciclo cardíaco *in vivo* sem interferir fisicamente no sistema.

Verificámos que uma alteração no ritmo cardíaco resulta na alteração dos parâmetros de circulação fluxo total e volume bidireccional médio. Para melhor compreendermos a dinâmica do fluxo do LCR medimos os parâmetros de circulação em duas localizações para cada pessoa, o aqueduto de Sylvius e a charneira da base do crânio e a variação foi perceptível tanto ao longo do aqueduto de Sylvius como na charneira da base do crânio embora com alguma diferença de valores.

O pós-processamento das imagens que apresentavam a região de interesse demarcada em redor do espaço subaracnoideu espinhal foi mais concordante com os valores obtidos no aqueduto de Sylvius, apresentando valores superiores em apenas 9% em ambos os parâmetros de circulação estudados, enquanto que nas imagens com regiões de interesse desenhadas em redor do espaço subaracnoideu raquidiano excluindo a medula espinhal a diferença foi 28% o valor do VBM e 34% o valor do FT. Estas diferenças podem dever-se a uma mudança de fluxo em redor dos nervos. No entanto esta comparação foi realizada com poucos dados pelo que pode ainda vir a ser melhorada com a adição de mais valores.

Verificamos também que em média o VBM variou mais com o ritmo cardíaco a uma taxa de aproximadamente 93%, para a charneira da base do crânio recortada, enquanto que o FT variou a uma taxa de 63% no mesmo local. Daqui concluímos que o FT é menos dependente do ritmo cardíaco que o VBM como sugerido pela literatura, pelo que será um parâmetro mais eficiente na determinação de quais os pacientes que necessitem de uma intervenção cirúrgica.

A medição dos níveis de repouso foi uma parte fundamental pois serviu de base para as percentagens. Ao obtermos valores de repouso superiores aos reais podemos adquirir valores que parecem normais mas afinal são baixos devido ao efeito do ritmo cardíaco. Esta variável é muito difícil de controlar devido à influência de situações emocionais como o nervosismo ou a claustrofobia continuando a ser o primeiro inconveniente da Imagiologia por Ressonância Magnética.

Foi também verificado que o comportamento da onda de pressão do LCR é alterado com o ritmo cardíaco. À medida que o ritmo cardíaco aumenta tanto a fase correspondente ao pico sistólico como a correspondente ao pico diastólico diminuem. Podemos verificar que neste caso as duas medições correspondentes à charneira da base do crânio total e recortada se assemelham muito em valores pois estamos a estudar a frente de onda de LCR. O aqueduto de Sylvius apresenta variações menos pronunciadas que estas últimas, devido provavelmente à sua configuração que não permite uma propagação mais livre. Em termos de contracção da onda verificamos que esta é mais contraída igualmente na charneira da base do crânio, onde o fluido tem maior capacidade de movimentação devido ao seu tamanho.

Este estudo demonstrou que, mesmo que os pacientes apresentem valores patológicos de VBM e FT, isso não significa que estes sofram de HPN, pois existem outras variáveis que têm de ser tidas em consideração e que de momento não estão a ser consideradas, como se pode verificar pelo elevado número de pacientes que não melhoram após o tratamento cirúrgico. O sistema do LCR é muito complexo e depende intrinsecamente da pessoa a quem se faz o exame, pelo que o modelo obtido com os voluntários saudáveis deverá ser enriquecido com a adição de mais indivíduos saudáveis e com idades semelhantes, para ser possível obter o máximo de homogeneidade possível antes que se conseguir um modelo definitivo e que compreenda todas as variáveis que trabalham em conjunto com o sistema do LCR, sejam eles o sistema cardíaco, respiratório, idade, ramificação vascular cerebral ou anatomia própria. Em respeito ao parâmetro área do aqueduto, é muito importante que se desenvolvam mais estudos de forma a modelar melhor a circulação do LCR. À medida que se aprofunde o conhecimento em todas estas áreas chegaremos a parâmetros óptimos de circulação que nos permitirão solucionar o problema da Hidrocefalia de Pressão Normal.

## **CAPÍTULO 7. RECOMENDAÇÕES DE PESQUISA**

A complexidade do sistema do líquido cefalorraquidiano necessita uma abordagem multidisciplinar de modo a poder desenvolver um bom modelo. Os resultados obtidos nesta dissertação não seriam possíveis sem a tecnologia da Ressonância Magnética combinada com softwares avançados de dinâmica de fluidos. Enquanto que o estudo do fluxo do LCR no aqueduto de Sylvius e na charneira da base do crânio foi exigente, um estudo mais holístico do próprio sistema de fluxo do LCR será mais exaustivo e exigirá a contribuição de vários especialistas da física, biomédica, medicina e biologia.

### **7.1 Aumento do conhecimento fisiológico**

Não existe limite superior para o nível de detalhe quando se trata de modelar um sistema biológico para perceber melhor a sua função e poder corrigir eventuais defeitos congênitos ou adquiridos. Com respeito ao espaço do LCR isto significa que idealmente cada unidade funcional será considerada um modelo fisiológico.

### **7.2 Fluxo do LCR**

Embora não haja nenhum acordo no mecanismo que está por detrás da pulsação do LCR, o sistema cardiovascular é considerado como sendo o maior contribuidor. Os dados experimentais acerca da influência do sistema respiratório são poucos. Consequentemente até esta altura o foco deverá ser na componente cardiovascular para o qual o cérebro, o espaço ventricular, o espaço subaracnoideu e a vasculatura craniana tem de ser levadas em conta. Este estudo entrou nesta direcção mas apenas começou a tentar entender as relações entre o sistema cardiovascular e o sistema do LCR. Devido à maior influência da respiração na espinal-medula, modelar esta parte do espaço LCR será difícil devido à falta de dados experimentais. Por esta razão pode ser justificada a exclusão temporária da medula espinal e do canal e vasculatura espinal e ter em conta os seus efeitos no fluxo de LCR através de condições fronteira obtidas com medições por IRM.

### **7.3 Sistema neuroendócrino**

Como a distribuição de substâncias neuroendócrinas no LCR depende da dinâmica deste, os requerimentos para modelar o padrão de distribuição incluem aqueles para o modelo do LCR. Adicionalmente o transporte de massa dentro do

parênquima cerebral deveria ser tido em conta de maneira a predizer a concentração de hormonas para os sítios alvos dentro do cérebro. Esta não é uma tarefa simples e é de esperar que sejam feitas algumas simplificações radicais de início. Enquanto que os modelos fisiológicos podem ser computacionalmente caros tanto quando a tecnologia o permitir, os modelos de libertação de fármacos devem ser simples o suficiente para que sejam obtidos resultados rapidamente pois quando se tratam doenças graves o tempo conta. Para cada caso temos que reduzir o nível de detalhe anatómico comparativamente ao modelo fisiológico e focar-nos apenas no essencial desprezando, na medida do possível, o restante.

#### **7.4 Hidrocefalia**

A optimização da derivação ventricular de pressão-relaxamento e o posicionamento intraventricular do cateter são os aspectos principais numa intervenção num caso de hidrocefalia. Esta doença envolve todas as unidades cranianas funcionais do sistema do fluxo de LCR pelo que, tanto o sistema ventricular como o cérebro como a vasculatura cerebral e o espaço subaracnoideu craniano, devem ser modelados com suficiente detalhe. Neste ponto não podemos explicitar quão simples deverá ser, no entanto é claro que a interacção complexa de fluido-estrutura entre o LCR e o parênquima cerebral tem de ser considerada. Também é claro que, como para os casos de libertação de fármacos, o modelo tem de ser suficientemente simples para promover pequenos tempos de processamento.

#### **7.5 Desenvolvimento de dispositivos biomédicos**

Uma montagem virtual de teste para derivações ventriculares convencionais pode ser criada de forma semelhante a um modelo fisiológico para o entendimento da pulsação do LCR. De modo a criar uma derivação ventricular de controlo de feedback, a complexidade deste modelo tem de ser minimizada pois será lançada num micro-chip com baixo poder computacional. Micro-chips mais rápidos irão requerer mais potência, pedindo mais baterias ou células de micro fuel.

#### **7.6 Melhoramentos na aquisição de sinal por IRM**

Os melhoramentos nas medições do fluxo do LCR podem resultar de uma RSR mais alta e sensibilidade mais baixa ao fluxo turbulento, como a técnica de imagem de PC-bSSFP. Esta melhora a RSR, é insensível ao fluxo turbulento, assegura uma melhor delineação da região de fluxo e melhora a quantificação do fluxo total do



LCR em regiões complexas. Estas melhorias podem permitir critérios mais rigorosos para a selecção de pacientes que podem beneficiar de cirurgias de derivação ventricular e dão-nos mais informação para desenvolver modelos matemáticos mais eficientes do fluxo intracraniano e o seu efeito na hidrocefalia, permitindo o desenvolvimento de tratamentos alternativos. Depois de optimizados os resultados deverão permitir calcular as propriedades biomecânicas de diversos tecidos e compartimento intracranianos e estimar a pressão intracraniana.

## REFERÊNCIAS

- [1] Kurtcuoglu, V., 2006, *Computational Modelling of the Cerebral Ventricular Cerebrospinal Fluid System*, PhD, Thesis No. 16713, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Zurich, Switzerland.
- [2] Nitz, W.R., et al. *Radiology*, 1992. **183**:395-405.
- [3] Luetmer, P. H., et al. *Neurosurgery*, 2002. **50**(30):534-543.
- [4] Secca, M.F. et al. 12th Meeting of the ISMRM 2004, 1871.
- [5] Stivaros S., Jackson A., 2007, “Changing concepts of cerebrospinal fluid hydrodynamics: Role of phase-contrast magnetic resonance imaging and implications for cerebral micro vascular disease”
- [6] Secca M., Duarte J., Goulão A., Vilela P., Ferreira J., “Influence of Heart Rate in the quantification of CFS flow in the Aqueduct”
- [7] Secca M., Duarte J., Goulão A., Vilela P., Ferreira J., “Variation of CSF Flow in the Aqueduct as a Function of Heart Rate”
- [8] Baledent O., Ambarki K., Kongolo G., Bouzerar R., Gondry-Jouet C., Meyer M., 2007, “Modelisation des flux cerebraux par une analogie electrique: validation par velocimetrie IRM”.
- [9] Baledent O., Ambarki K., Kongolo G., Bouzerar R., Gondry-Jouet C., Meyer M., 2007, “Modelisation des flux cerebraux par une analogie electrique: validation par velocimetrie IRM”.
- [10] Netter F.H., *Atlas of Human Anatomy*, Icon Learning System, 2003; 3<sup>rd</sup> edition.
- [11] Netter F. H., *Netter’s Neurology*, Saunders Elsevier, 2005
- [12] Jenkins G., Kemnitz C., Tortora G., 2007, “Anatomy and Physiology from Science to Life”, NJ, John Wiley & Sons, Inc, Chapter 13.
- [13] Jonhston M., Armstrong D., Koh L., 2007, “Possible role of the cavernous sinus veins in cerebrospinal fluid absorption”, *cerebrospinal fluid research* 2007, 4:3.
- [14] Park J., Yoon S., 2007, “New concept of cerebrospinal fluid dynamics in cerebral venous sinus thrombosis”
- [15] Otahal J., Stepanik Z, Kaczmarska A., Marsik F., Broz Z., Otahal S., 2007, “Simulação do transporte de fluido cerebrospinal”.
- [16] Afifi A., Bergman R., 2005, “Functional Neuroanatomy – Text and Atlas”, McGraw-Hill, Second Edition.
- [17] Kandel E., Schwartz J., Jessel T., 2000, “Principles of Neural Science”, New York, McGraw-Hill, Quarta Edição, Apendix B.

[18] Henry-Feugeas M., Idy-Peretti I., Baledent O., Poncelet-Didon A., Zannoli G., Bittoun J., Schouman-Claeys E., 2000, “Origin of the subarachnoid cerebrospinal fluid pulsations: a phase contrast MR analysis”

[19] Rinck P., 2003, “Magnetic Resonance in Medicine – The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum”, Quinta Edição

[20] Kao Y., Guo W., Liou A., Hsiao Y., Chou C., 2007, “The respiratory modulation of intracranial cerebrospinal fluid pulsation observed on dynamics echo planar images”

[21] Otáhal J. et al, 2006, “Simulation of cerebrospinal fluid transport”

[22] Bateman G., 2000, *Neuroradiol* 21:1574-1585

Vlaardingerbroek M., Boer J., 2003, “Magnetic Resonance Imaging – Theory and Practice”, Springer, Third Edition, 2003

Silva C., 1998, “Processamento de dados electroencefalográficos”, PhD Thesis, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Capítulo 1.

Silva J., 2005, “Manual de Elaboração de Relatórios e Tratamento de resultados experimentais”, Departamento de Física FCT-UNL.

NessAiver M., 1997, “All you really need to know about MRI physics”, Simply Physics.

McCormack, E., Egnor M., Wagshul M., “Improved cerebrospinal fluid flow measurements using phase contrast balanced steady-state free precession”

Fard P. et al, 2007, “High-pressure hydrocephalus: a novel analytical modeling approach”

Eide P., et al, 2006, “Lumbar cerebrospinal fluid pressure waves versus intracranial pressure waves in idiopathic normal pressure hydrocephalus”

Henry-Feugeas M., et al, 2005, “Age-related cerebral white matter changes and pulse wave encephalopathy: observations with three dimensional MRI”

[www.cerebrospinalfluidresearch.com](http://www.cerebrospinalfluidresearch.com)

## ANEXOS

ANEXO 1 – Dados totais em percentagem utilizados no estudo da variação do Fluxo Total e Volume Bidireccional Médio em cada um dos planos.

	<b>BPM%</b>	<b>VBM%</b>	<b>FT%</b>
<b>1.AS</b>	102%	109%	112%
	112%	62%	69%
	107%	72%	77%
	100%	100%	100%
<b>2.AS</b>	100%	100%	100%
	123%	62%	76%
	107%	75%	80%
	108%	72%	78%
<b>3.AS</b>	100%	100%	100%
	180%	23%	41%
	159%	26%	42%
	157%	22%	35%
<b>7.AS</b>	100%	100%	100%
	160%	35%	55%
	165%	32%	52%
	186%	24%	44%
<b>8.AS</b>	100%	100%	100%
	117%	38%	45%
	117%	40%	48%
	119%	51%	60%
	125%	40%	50%
	140%	38%	53%
<b>9.AS</b>	100%	100%	100%
	150%	29%	43%
	158%	32%	50%
	158%	35%	55%
	161%	36%	58%
	161%	39%	62%
<b>10.AS</b>	100%	100%	100%
	115%	69%	80%
	115%	66%	76%
	154%	33%	51%
	160%	35%	56%
	168%	39%	65%
	168%	39%	65%
<b>11.AS</b>	100%	100%	100%
	109%	79%	86%
	129%	59%	76%
	132%	53%	70%
	149%	46%	68%
<b>12.AS</b>	100%	100%	100%
	123%	60%	74%
	133%	46%	61%
	143%	31%	45%
	154%	37%	56%
<b>13.AS</b>	100%	100%	100%

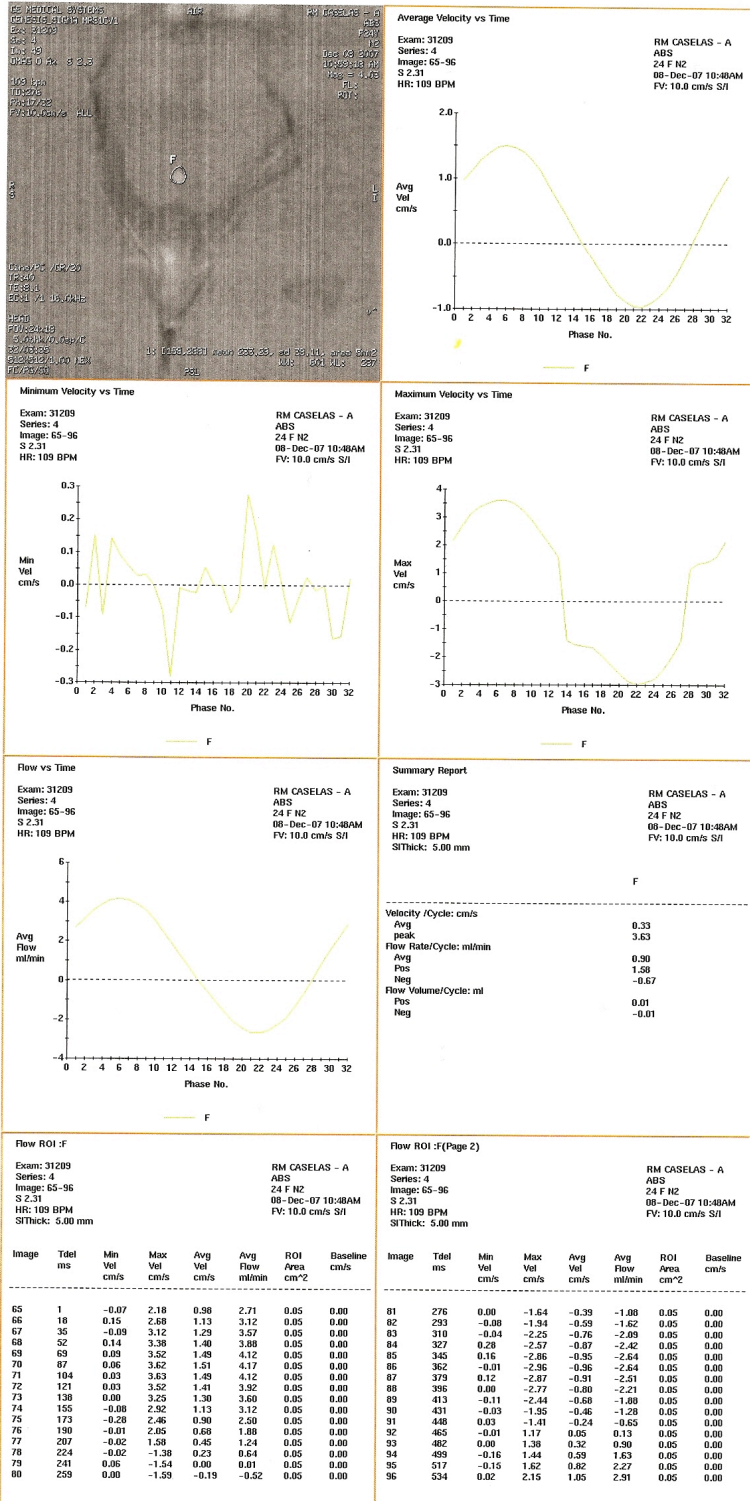
	105%	52%	55%
	120%	36%	43%
	120%	32%	39%
	124%	59%	74%
<b>14.AS</b>	100%	100%	100%
	103%	113%	116%
	125%	58%	72%
	128%	48%	62%
	138%	31%	43%

	<b>BPM</b> %	<b>VBM</b> %	<b>FT%</b>
<b>1.BC</b>	100%	100%	100%
	130%	104%	135%
<b>5.BC</b>	100%	100%	100%
	129%	58%	75%
	131%	52%	68%
<b>6.BC</b>	100%	100%	100%
	118%	84%	99%
	122%	47%	57%
<b>7.BC</b>	100%	100%	100%
	154%	35%	55%
	159%	58%	92%
	166%	25%	42%

	<b>BPM%</b>	<b>VBM%</b>	<b>FT%</b>
<b>1.BC-T</b>	100%	100%	100%
	130%	55%	71%
	124%	85%	106%
	119%	93%	111%
<b>2.BC-T</b>	135%	51%	69%
	110%	67%	74%
	120%	50%	60%
<b>3.BC-T</b>	150%	43%	65%
	153%	39%	60%
	156%	53%	82%
<b>5.BC-T</b>	129%	59%	76%
	131%	51%	66%
<b>6.BC-T</b>	118%	71%	83%
	122%	40%	49%
<b>7.BC-T</b>	154%	48%	75%
	159%	46%	73%
	166%	33%	55%

ANEXO 2 – Exemplo de uma folha de registo obtida após o pós-processamento na workstation Advantage Windows com o software *Flow*.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - CASELAS



### ANEXO 3 – Cálculo das incertezas associadas aos valores de VBM e FT medidos

De modo a apresentar valores mais exactos para as grandezas de medição directa, a taxa de fluxo positiva e a taxa de fluxo negativa, foi calculada a incerteza padrão combinada que combina o desvio padrão da média e o desvio padrão da distribuição de probabilidade associada à resolução da medição, sendo calculada desta forma:

$$u_C = \sqrt{s_r^2 + s_m^2}$$

Os parâmetros de circulação FT e VBM são grandezas de medição indirecta, pelo que foram sujeitas à lei da propagação das incertezas.

$$\text{Para } z = Z(x, y) \quad \text{Temos: } (u_c(z))^2 = \left(\frac{\partial Z}{\partial X}\right)^2 (u_c(x))^2 + \left(\frac{\partial Z}{\partial Y}\right)^2 (u_c(y))^2$$

$$\text{Incerteza associada ao Fluxo Total: } u_{FT}(x) = u_{FP}(x) + u_{FN}(x)$$

$$\text{Incerteza associada ao Volume Bidireccional Médio: } u_{SV}(x) = \frac{SV(x) \times u_{FT}(x)}{FT(x)}$$



**ANEXO 4 – Dados totais em percentagem utilizados no estudo da variação de fase em cada um dos planos.**

	<b>BPM%</b>	<b>SisAS</b>	<b>DiaAS</b>	<b>DifAS</b>
<b>1.AS</b>	118%	6	24	18
	130%	6	22	16
	124%	6	22	16
	116%	4	22	18
<b>2.AS</b>	107%	6	25	19
	132%	6	24	18
	114%	6	24	18
	116%	6	24	18
<b>3.AS</b>	100%	5	25	20
	180%	0	22	22
	159%	6	23	17
	157%	7	22	15
<b>5.AS</b>	100%	2	23	21
	128%	4	23	19
	138%	2	22	20
<b>6.AS</b>	101%	2	24	22
	128%	4	23	19
	137%	2	24	22
<b>7.AS</b>	100%	2	25	23
	160%	4	23	19
	165%	2	23	21
	186%	0	18	18

	<b>BPM%</b>	<b>SisBC</b>	<b>DiaBC</b>	<b>DifBC</b>
<b>1.BC-T</b>	100%	0	19	19
	130%	1	16	15
	124%	1	16	15
	119%	1	17	16
<b>2.BC-T</b>	100%	0	21	21
	135%	-1	18	19
	110%	0	18	18
	120%	0	19	19
<b>3.BC-T</b>	104%	-2	17	19
	157%	-3	16	19
	159%	-4	14	18
	162%	-3	15	18
<b>5.BC-T</b>	101%	0	21	21
	132%	-1	19	20
	131%	-2	17	19
<b>6.BC-T</b>	100%	-1	20	21
	118%	-2	20	22
	122%	-2	20	22
<b>7.BC-T</b>	107%	-1	24	25

<b>T</b>				
	165%	-3	19	22
	170%	-5	10	15
	177%	-5	13	18

	<b>BPM%</b>	<b>SisBC</b>	<b>DiaBC</b>	<b>DifBC</b>
<b>1.BC</b>	100%	0	20	20
	130%	2	16	14
<b>5.BC</b>	101%	1	21	20
	132%	-2	18	20
	131%	-2	17	19
<b>6.BC</b>	100%	0	21	21
	118%	1	21	20
	122%	-1	20	21
<b>7.BC</b>	107%	1	24	23
	165%	-3	19	22
	170%	-4	14	18
	177%	-5	13	18

ANEXO 5 – Dados reais de pacientes, obtidos nos últimos 8 anos e meio, de VBM e FT.

Exame	Idade	BPM	Área (mm <sup>2</sup> )	FT (ml/min)	VBM (µl)
1	25	82	17	3,94	24,00
2	39	59	25	9,68	82,00
3	82	66	18	9,11	69,00
4	72	89	20	16,20	91,00
5	61	66	26	19,80	150,00
6	43	73	45	19,27	132,00
7	78	63	42	9,70	77,00
8	79	60	6	3,72	31,00
9	74	70	11	5,88	42,00
10	39	88	10	1,23	7,00
11	66	91	31	4,91	27,00
12	69	63	15	8,44	67,00
13	80	99	32	24,16	122,00
14	67	64	23	16,90	132,00
15	85	61	17	15,25	125,00
16	65	72	22	9,79	68,00
17	73	58	13	10,90	94,00
18	66	70	15	8,40	60,00
19	86	71	13	4,97	35,00
20	75	101	19	29,90	148,00
21	75	75	9	3,30	22,00
22	71	74	18	17,91	121,00
23	57	70	24	19,74	141,00
24	77	58	9	4,64	40,00
25	39	75	5	2,25	15,00
26	77	62	15	13,27	107,00
27	52	46	9	7,64	83,00
28	77	57	16	18,01	158,00
29	70	58	17	22,97	198,00
30	71	88	9	4,05	23,00
31	71	76	9	10,18	67,00
32	69	83	10	6,97	42,00
33	30	65	10	5,33	41,00
34	73	71	7	6,53	46,00
35	76	71	13	15,34	108,00
36	70	90	21	8,82	49,00
37	70	58	13	14,38	124,00
38	78	70	8	4,76	34,00
39	75	89	13	9,61	54,00
40	75	68	8	6,53	48,00
41	67	54	16	19,87	184,00
42	67	98	7	4,70	24,00
43	46	83	36	4,48	27,00

44	75	68	10	2,86	21,00
45	77	61	13	24,03	197,00
46	48	61	11	7,20	59,00
47	36	73	39	2,34	16,00
48	83	76	8	5,78	38,00
49	59	66	32	21,38	162,00
50	21	60	6	4,20	35,00
51	68	64	16	23,68	185,00
52	29	68	9	10,88	80,00
53	74	59	8	8,38	71,00
54	72	78	11	2,18	14,00
55	76	68	15	13,46	99,00
56	82	86	13	8,08	47,00
57	79	80	9	13,92	87,00
58	46	82	19	14,92	91,00
59	76	58	10	12,53	108,00
60	78	75	10	8,10	54,00
61	43	93	12	5,21	28,00
62	75	74	18	21,31	144,00
63	77	67	8	6,43	48,00
64	34	80	23	39,52	247,00
65	79	61	18	9,15	75,00
66	60	68	9	8,16	60,00
67	76	65	12	15,86	122,00
68	79	72	4	0,86	6,00
69	67	68	31	51,68	380,00
70	74	70	16	3,22	23,00
71	27	68	10	7,34	54,00
72	41	64	9	1,28	10,00
73	64	60	17	9,36	78,00
74	58	58	33	28,65	247,00
75	66	65	15	11,70	90,00
76	75	51	17	3,47	34,00
77	23	66	9	0,92	7,00
78	51	68	9	9,52	70,00
79	45	66	10	11,35	86,00
80	84	66	9	2,24	17,00
81	59	72	9	5,76	40,00
82	46	74	27	16,87	114,00
83	37	70	10	2,24	16,00
84	53	75	10	14,55	97,00
85	73	88	6	2,29	13,00
86	42	76	16	1,98	13,00
87	77	61	11	14,03	115,00
88	48	60	100	54,00	450,00
89	26	77	10	2,62	17,00
90	85	68	9	6,80	50,00
91	69	56	9	7,50	67,00
92	73	88	9	8,98	51,00

93	67	56	12	0,56	5,00
94	26	89	25	28,84	162,00
95	18	91	5	2,91	16,00
96	74	71	8	4,40	31,00
97	60	61	23	20,25	166,00
98	78	64	18	10,88	85,00
99	76	78	8	4,84	31,00
100	68	59	11	5,90	50,00
101	77	74	8	3,70	25,00
102	69	86	8	3,61	21,00
103	84	75	15	18,60	124,00
104	68	58	9	11,83	102,00
105	30	67	24	30,42	227,00
106	77	85	14	6,29	37,00
107	70	62	20	28,89	233,00
108	78	90	7	3,60	20,00
109	74	57	7	6,38	56,00
110	67	88	6	2,29	13,00
111	75	56	11	7,50	67,00
112	77	64	8	4,22	33,00
113	74	97	9	6,79	35,00
114	60	65	12	17,81	137,00
115	74	68	13	4,49	33,00
116	77	57	13	14,14	124,00
117	82	51	45	12,44	122,00
118	64	60	70	36,60	305,00
119	71	59	18	31,98	271,00
120	67	65	14	4,42	34,00
121	75	62	9	11,66	94,00
122	70	79	7	2,53	16,00
123	21	59	25	19,35	164,00
124	59	46	12	10,21	111,00
125	75	72	13	12,96	90,00
126	22	62	10	15,38	124,00
127	57	104	13	1,87	9,00
128	89	59	11	8,50	72,00
129	84	79	7	1,42	9,00
130	83	85	13	6,46	38,00
131	28	66	11	5,54	42,00
132	27	78	14	27,61	177,00
133	75	58	17	9,74	84,00
134	75	59	25	15,10	128,00
135	83	91	12	10,92	60,00
136	70	57	10	5,59	49,00
137	85	65	6	4,16	32,00
138	62	75	7	3,99	26,60
139	82	81	14	8,42	52,00
140	70	111	12	2,22	10,00
141	20	55	9	3,19	29,00

142	20	108	23	23,33	108,00
143	56	59	29	41,18	349,00
144	63	91	11	5,64	31,00
145	70	66	7	5,54	42,00
146	52	77	8	4,77	31,00
147	73	80	12	10,88	68,00
148	27	84	16	18,48	110,00
149	82	70	9	5,04	36,00
150	69	78	19	33,38	214,00
151	57	57	27	22,80	200,00
152	69	73	10	8,76	60,00
153	78	88	7	1,23	7,00
154	38	70	9	5,88	42,00
155	31	73	13	1,46	10,00
156	80	59	15	12,98	110,00
157	73	66	8	5,28	40,00
158	60	68	11	17,82	131,00
159	64	73	10	8,61	59,00
160	80	70	8	1,26	9,00
161	22	113	7	4,97	22,00
162	78	72	10	5,18	36,00
163	74	66	9	8,71	66,00
164	68	38	14	16,87	222,00
165	36	42	15	22,51	268,00
166	59	63	7	5,17	41,00
167	35	86	17	25,63	149,00
168	48	63	7	3,02	24,00
169	59	78	25	2,96	19,00
170	45	70	10	14,98	107,00
171	49	56	11	13,00	110,00
172	76	87	13	7,13	41,00
173	65	78	9	8,42	54,00
174	28	67	8	8,71	65,00
175	53	92	19	21,71	118,00
176	79	73	18	21,61	148,00
177	76	61	10	7,81	64,00
178	81	78	6	4,99	32,00
179	81	96	6	4,80	25,00
180	71	80	14	3,84	24,00
181	85	61	16	11,47	94,00
182	35	61	9	8,30	68,00
183	56	53	8	10,92	103,00
184	36	67	29	54,27	405,00
185	50	59	5	3,78	32,00
186	74	78	14	13,10	84,00
187	26	67	16	4,96	37,00
188	74	86	19	13,76	80,00
189	81	64	8	13,70	107,00
190	55	59	7	5,07	43,00

191	61	86	9	7,57	44,00
192	77	89	7	1,78	10,00
193	39	73	8	3,45	23,60
194	27	56	7	2,91	26,00
195	77	88	10	7,69	43,70
196	77	67	9	8,58	64,00
197	30	53	10	2,97	28,00
198	78	74	8	6,07	41,00
199	38	78	5	2,50	16,00
200	32	78	4	2,81	18,00
201	65	88	10	5,46	31,00
202	76	73	12	13,72	94,00
203	81	85	11	10,71	63,00
204	82	93	9	4,28	23,00
205	87	52	7	4,78	46,00
206	38	72	5	5,33	37,00
207	73	67	6	6,03	45,00
208	71	88	11	9,50	54,00
209	26	49	9	7,74	79,00
210	46	99	10	1,58	8,00
211	26	51	15	48,8	480,00
212	73	61	11	15,25	125,00
213	55	62	8	5,95	48,00
214	73	83	4	1,14	6,87
215	73	87	6	10,12	58,16
216	72	63	6	5,24	41,59
217	51	83	14	11,64	70,12
218	80	66	17	25,59	193,86
219	26	60	12	15,88	132,33
220	70	73	20	15,39	105,41
221	70	65	20	12,71	97,77
222	66	72	12	13,76	95,56
223	70	53	8	11,13	105,00
224	89	78	7	4,47	28,65
225	82	72	12	2,44	16,94
226	85	53	7	3,83	36,13
227	72	75	8	10,99	73,27
228	79	57	7	1,96	17,19
229	51	68	42	7,18	52,79
230	38	73	8	3,39	23,22
231	69	83	11	8,68	52,29
232	64	52	15	25,06	240,96
233	56	59	10	12,80	108,47
234	67	66	19	25,36	192,12
235	23	90	4	3,07	17,06
236	53	75	22	12,96	86,40
237	65	87	10	4,11	23,62
238	87	70	21	31,28	223,43
239	49	79	7	5,20	32,91

240	63	69	22	10,04	72,75
241	65	77	7	3,38	21,95
242	65	64	5	2,72	21,25
243	70	71	6	4,11	28,94
244	77	64	6	9,4	74,00
245	64	83	10	7,41	44,64
246	66	78	11	11,44	73,33
247	81	62	7	8,21	66,21
248	69	79	6	7,92	50,13
249	41	106	4	0,98	4,62
250	62	70	7	6,68	47,71
251	82	98	8	4,59	23,42
252	76	49	7	4,04	41,22
253	72	58	6	3,91	33,71
254	46	79	66	4,46	28,23
255	51	70	10	7,33	52,36
256	72	71	9	13,62	95,9
257	73	61	4	3,51	28,77
258	44	59	38	11,79	99,92
259	70	49	13	5,70	58,16
260	72	75	10	12,19	81,27
261	62	104	13	3,77	18,13
262	65	66	7	6,43	48,71
263	76	77	11	2,73	17,73
264	78	53	25	33,96	320,38
265	76	97	9	8,05	41,49
266	69	70	7	4,51	32,21
267	61	57	13	11,81	103,60
268	64	74	5	4,15	28,04
269	61	77	23	17,72	115,06
270	79	57	6	8,80	77,19
271	67	80	5	4,58	28,63
272	68	83	5	3,61	21,75
273	73	98	10	2,26	11,53
274	72	77	11	13,69	88,90
275	41	72	11	11,30	78,47
276	69	60	7	12,79	106,58
277	18	122	6	5,62	23,03
278	71	73	14	8,26	56,58
279	54	69	4	2,32	16,81
280	81	63	8	14,32	113,65
281	77	75	20	4,82	32,13
282	79	88	17	23,99	136,31
283	78	66	20	32,18	243,79
284	52	66	11	0,99	7,50
285	81	65	11	10,17	78,23
286	78	70	16	26,84	191,71
287	63	48	7	3,42	35,63
288	63	60	13	19,25	160,42



289	59	71	15	8,85	62,32
290	332	68	20	60,96	448,24
291	62	68	5	4,22	31,03
292	36	72	6	5,11	35,49
293	84	66	8	6,89	52,20
294	59	66	15	18,26	138,33
295	49	58	6	1,06	9,14
296	83	62	4	3,25	26,21
297	77	81	8	8,74	53,95
298	78	59	12	8,38	71,02
299	73	81	5	6,89	42,53
300	72	114	13	17,52	76,84
301	83	83	12	11,06	66,63
302	45	82	5	8,83	53,84
303	18	70	9	5,96	42,57
304	67	83	14	21,07	126,93
305	35	77	17	40,00	259,74
306	34	81	24	77,21	476,60
307	79	72	5	4,63	32,15
308	79	90	11	5,75	31,94
309	26	73	9	0,93	6,37
310	85	84	19	30,11	179,23
311	52	54	5	5,77	53,43
312	84	87	5	3,66	21,03
313	29	62	8	0,72	5,81
314	64	97	22	45,74	235,77
315	74	67	9	11,54	86,12
316	55	87	15	12,51	71,90
317	73	85	10	3,74	22,00
318	56	68	5	5,46	40,15
319	72	60	7	9,53	79,42
320	49	73	5	5,53	37,88
321	59	80	11	5,12	32,00
322	78	67	8	10,16	75,82
323	48	83	5	11,90	71,69
324	79	83	12	16,23	97,77
325	80	81	7	5,29	32,65
326	62	64	19	18,69	146,02
327	66	93	8	11,28	60,65
328	79	86	15	19,82	115,23
329	44	67	14	36,86	275,07
330	70	99	10	6,67	33,69
331	78	74	6	5,41	36,55
332	53	66	28	8,52	64,55
333	54	65	9	5,13	39,46
334	64	69	18	15,36	111,30
335	72	73	5	2,62	17,95
336	86	65	16	16,31	125,46
337	63	78	8	11,48	73,59

338	73	83	20	23,95	144,28
339	84	81	11	23,20	143,21
340	78	84	7	5,06	30,12
341	77	73	13	13,32	91,23
342	80	79	8	6,42	40,63
343	73	58	16	24,09	207,67
344	74	52	14	12,43	119,52
345	69	84	16	3,81	22,68
346	63	79	19	11,36	71,90
347	77	79	18	2,49	15,76
348	80	57	9	6,31	55,35
349	73	55	15	11,89	108,09
350	71	66	5	6,05	45,83
351	82	56	13	19,28	172,14
352	80	72	11	15,28	106,11
353	72	53	25	6,58	62,08
354	78	81	15	20,14	124,32
355	65	70	16	34,02	243,00
356	72	83	6	4,23	25,48
357	70	90	14	15,69	87,17
358	79	54	16	10,53	97,50
359	75	95	11	3,56	18,74
360	82	78	25	1,05	6,73
361	69	79	12	11,27	71,33
362	82	77	12	7,42	48,18
363	71	76	16	18,16	119,47
364	70	69	17	35,17	254,86
365	36	71	10	0,88	6,20
366	65	68	19	26,60	195,59
367	40	55	8	3,61	32,82
368	67	94	7	11,46	60,96
369	77	66	6	4,63	35,08
370	69	73	12	22,27	152,53
371	74	74	11	13,32	90,00
372	77	56	11	9,27	82,77
373	71	80	10	8,41	52,56
374	35	75	26	81,31	542,07
375	71	77	10	14,69	95,39
376	79	90	10	5,27	29,28
377	72	78	9	7,82	50,13
378	77	56	6	2,90	25,89
379	60	91	36	8,23	45,22
380	70	66	4	7,15	54,17
381	86	73	10	4,97	34,04
382	80	84	8	3,06	18,21
383	74	102	7	4,90	24,02
384	71	65	9	7,75	59,62
385	80	78	8	1,70	10,90
386	75	61	15	21,22	173,93

---

387	85	50	9	13,50	135,00
388	63	58	8	5,84	50,34
389	69	69	11	23,52	170,43
390	81	62	7	3,41	27,50
391	80	83	5	4,67	28,13
392	78	94	9	6,84	36,38
393	74	57	10	17,51	153,60
394	76	64	9	3,43	26,80
395	21	77	19	29,27	190,06
396	79	57	9	9,78	85,79
397	84	41	16	20,90	254,88
398	71	86	16	2,47	14,36
399	82	66	7	7,89	59,77
400	81	101	5	1,33	6,58
401	82	66	13	8,66	65,61
402	76	108	12	8,75	40,51
403	59	83	13	5,16	31,08
404	73	73	11	5,63	38,56
405	59	76	6	7,11	46,78
406	74	49	9	1,69	17,24
407	76	47	9	5,33	56,70
408	82	65	10	5,76	44,31
409	63	69	15	20,67	149,78
410	77	72	9	7,43	51,60
411	65	56	13	20,18	180,18
412	82	62	8	1,51	12,18
413	77	63	7	8,64	68,57
414	69	57	13	21,11	185,18
415	75	74	9	20,52	138,65
416	61	56	21	17,28	154,29
417	54	82	31	3,60	21,95
418	69	72	5	1,80	12,50
419	73	69	9	15,42	111,74
420	73	71	15	20,72	145,92
421	86	57	8	4,07	35,70

