

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES DA PERFUSÃO SANGUÍNEA CEREBRAL NO ENVELHECIMENTO HUMANO SAUDÁVEL E EM PACIENTES COM DEMÊNCIA VASCULAR UTILIZANDO ARTERIAL SPIN LABELING

Palavras-Chave: ARTERIAL SPIN LABELING, FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL, ENVELHECIMENTO HUMANO

Autores(as):

LUCAS GRAVA GOMES, IFGW – UNICAMP

Prof. Dr. ANDRÉ MONTEIRO PASCHOAL (orientador), IFGW - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O processo de envelhecimento humano está relacionado à uma piora do funcionamento cerebral, que pode ter impactos significativos na capacidade cognitiva e na qualidade de vida de um indivíduo. Além disso, esse processo também pode levar a um aumento da incidência de doenças cerebrovasculares. O fluxo sanguíneo cerebral (CBF) é um indicador de atividade cerebral, e está diretamente relacionado com a funcionalidade do cérebro. Estudos indicam que há uma redução no CBF à medida que o indivíduo envelhece [1], podendo levar à uma diminuição na capacidade cognitiva e podendo aumentar o risco de demência e AVC. Portanto, é de extrema importância medir o CBF para avaliar o metabolismo cerebral e para o diagnóstico de possíveis doenças. Uma forma inovadora de medir o fluxo sanguíneo cerebral é utilizando um método de imagens por ressonância magnética chamado Arterial Spin Labeling (ASL), onde o sinal da perfusão é obtido de forma totalmente não invasiva pela manipulação da magnetização do hidrogênio da água do sangue arterial. Por ser não invasiva e por apresentar bons resultados, a técnica tem se destacado no estudo da hemodinâmica cerebral e de doenças cerebrovasculares. Neste projeto, serão utilizadas imagens de ressonância magnética coletadas pela técnica de ASL para avaliar as alterações no fluxo sanguíneo cerebral promovidas pelo envelhecimento saudável, compará-las com as alterações promovidas pela demência vascular e também quantificar quão significativas elas são em relação a um cérebro sadio.

OBJETIVOS:

O principal objetivo deste projeto é estudar o efeito do envelhecimento na perfusão sanguínea cerebral utilizando imagens de ressonância magnética coletadas com a técnica de Arterial Spin Labeling, a fim de se observar a relevância deste método não invasivo no estudo de doenças

cerebrovasculares. Apesar de ser uma técnica muito promissora, o Arterial Spin Labeling ainda não é muito utilizado no Brasil, apesar de ser uma técnica capaz de fornecer mapas quantitativos sobre importantes parâmetros hemodinâmicos. Portanto, este projeto busca reafirmar o valor e a alta aplicabilidade desta técnica, principalmente se tratando em estudos com um grupo de idosos, onde o fato de o método ser não invasivo se torna mais importante ainda.

Neste projeto, é esperado observar como o envelhecimento afeta o fluxo sanguíneo cerebral, obtendo estimativas que busquem quantificar essa redução em relação à cérebros de indivíduos de idade menos avançada e, se houver de fato uma redução, avaliar áreas ou tecidos cerebrais (substância branca e cinzenta) que são mais afetados pelo envelhecimento.

Estes objetivos também se estendem a pacientes com demência vascular cerebral, a fim de comparar os resultados aos obtidos do estudo dos efeitos do envelhecimento. Com isso, será avaliado se as duas condições, que manifestam sintomas semelhantes no indivíduo, apresentam resultados muito diferentes na alteração do CBF e em outros parâmetros neurovasculares.

METODOLOGIA:

O presente projeto está sendo realizado no laboratório LOAM, pertencente ao grupo de Neurofísica do Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia do Instituto de Física Gleb Wataghin da Unicamp. As imagens analisadas pertencem à base de dados Human Connectome Project (HCP - <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-lifespan-aging>), que realizou um projeto sobre envelhecimento saudável (HCP-A). Estes dados foram adquiridos em pessoas saudáveis, sem o diagnóstico de nenhuma disfunção cerebral que possa causar um declínio na capacidade cognitiva, como demência, acidente vascular ou outras doenças cerebrovasculares. O intervalo de idades é de 36 a 100 anos, contendo indivíduos do sexo feminino e masculino [2]. As imagens de ressonância magnética foram coletadas no scanner da Siemens MAGNETOM Prisma, de 3 tesla. As imagens de ASL foram coletadas com a abordagem pseudocontínua (pCASL) com múltiplos *Post Labeling Delays* (multi-PLD), com duração de marcação de 1500 ms e cinco intervalos pós-marcação (PLD) de 200 ms, 700 ms, 1200 ms, 1700 ms e 2200 ms, com tempo total de aquisição de 5:30min. Para referência anatômica, foram utilizadas imagens estruturais de alta resolução ponderadas em T1 (constante de relaxação longitudinal). Imagens spin eco EPI serão utilizadas para correção de distorção relacionadas a inhomogeneidade do campo magnético. Outros parâmetros como o tempo de repetição (TR), tempo ao eco (TE) e resolução espacial das imagens se encontram na tabela 1.

	Resolução espacial	TR (ms)	TE (ms)
Imagem ASL	2.5x2.5x2.5 mm ³	3580	19
Estrutural	0.8x0.8x0.8 mm ³	2500	1.8/3.6/5.4/7.2
Spin-eco	2.5x2.5x2.5 mm ³	8000	40

Tabela 1 - parâmetros de aquisição

No total, 100 indivíduos com idade média de 62 anos foram analisados, sendo 41 do sexo masculino (M) e 59 do sexo feminino (F). Estes, foram divididos em 3 grupos de acordo com a idade, sendo o primeiro grupo para jovens adultos, com idade de até 40 anos, contendo 10

indivíduos (7 F/3 M, média $37,9 \pm 1,3$ anos), o segundo grupo para adultos, com idade de 40 a 65 anos, contendo 45 indivíduos (28 F/17 M, média $51,7 \pm 6,9$ anos) e o terceiro grupo para idosos, com idade acima de 65 anos, contendo 45 indivíduos (24 F/21 M, média $78,3 \pm 9,4$ anos). As análises foram feitas com a ferramenta FMRIB Software Library (FSL). Tal software foi desenvolvido pelo grupo de análise de imagens, FMRIB da Universidade de Oxford e compreende um vasto conjunto de ferramentas para o processamento e análise de diferentes modalidades de imagem por ressonância magnética. O FSL será utilizado para extrair o sinal de interesse, proveniente do cérebro, fazer o alinhamento de imagens estruturais e as correções necessárias. O FSL também conta com ferramentas para quantificação de parâmetros hemodinâmicos, além de ferramentas para coleta de dados estatísticos. O processamento seguirá as recomendações feitas por Alsop et. al. [3] em um artigo sobre consensos de parâmetros de aquisição em ASL.

RESULTADOS

Como podemos ver na tabela 1, os valores globais de fluxo sanguíneo cerebral (valor médio para todo o tecido) na substância branca são comparáveis entre os grupos. Para a substância cinzenta, os dois primeiros grupos tiveram valores comparáveis, porém, foi observada uma diminuição na perfusão cerebral para indivíduos idosos. Os valores médios de CBF para os tecidos de interesse foram fornecidos diretamente pela ferramenta de análise FSL.

	Jovens Adultos	Adultos	Idosos
Subs. Cinzenta	$100,5 \pm 8,5$	$96,0 \pm 3,1$	$84,1 \pm 3,4$
Subs. Branca	$46,6 \pm 3,7$	$50,0 \pm 1,6$	$48,2 \pm 1,9$

Tabela 1: Valores médios de CBF de cada grupo, em toda substância branca e cinzenta, medidos em ml/100g/min. Valores sem correção de volume parcial.

No grupo de indivíduos idosos, foi observada uma diminuição de em média ($16,3 \pm 7,8$)% em relação ao grupo controle (jovens adultos), grupo no qual é esperado que sejam encontrados valores normais de CBF.

É importante destacar que, a técnica de ASL não produz resultados confiáveis para a substância branca [4], logo, os resultados mais significativos a serem avaliados são os valores na substância cinzenta. Uma diminuição nos valores observados pode implicar em diminuição da capacidade cognitiva, alteração das funções cerebrais e aumento de incidência de doenças cerebrovasculares.

Os valores contidos na análise se referem à média do CBF em todo o tecido. Análises mais complexas que incluem análises por região ainda estão sendo realizadas, também com o auxílio da ferramenta FSL.

Com a ferramenta, também é possível obter mapas de perfusão para cada indivíduo analisado, porém, é difícil observar diferenças entre os mapas para indivíduos com pouca diferença no valor de CBF. Já para indivíduos com valores muito diferentes, a diferença pode ser notada com menos dificuldade, como pode ser visto nas imagens 1 e 2. Cada ponto, também chamado de voxel, fornece um valor de CBF para aquela região do tecido. O mapa para o indivíduo mais jovem é ligeiramente mais intenso no geral, indicando que seu fluxo sanguíneo cerebral é mais alto globalmente em comparação com o mapa do indivíduo idoso.

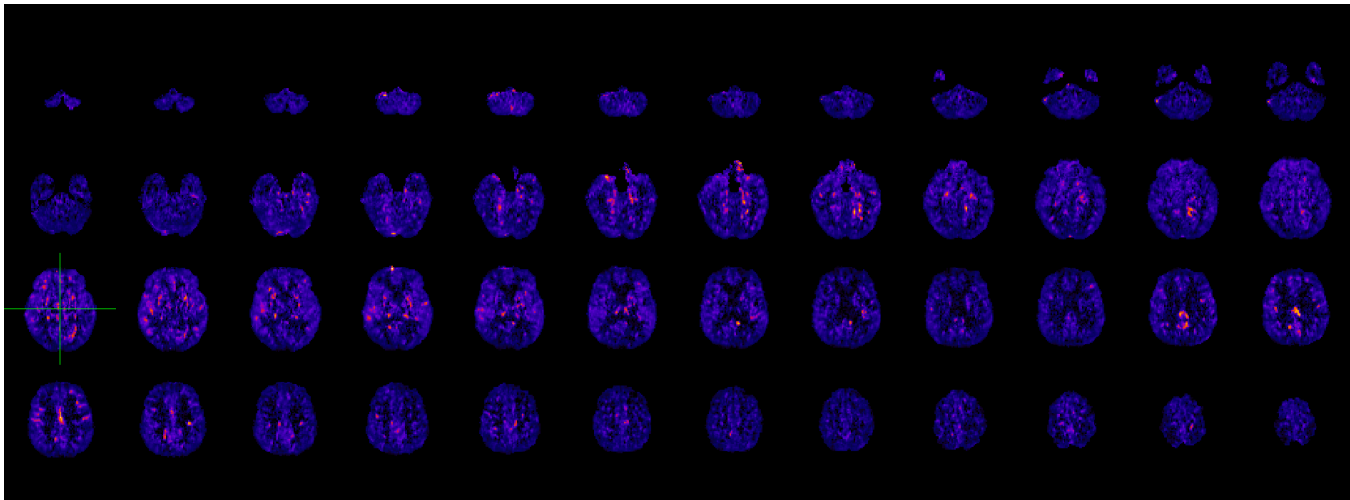


Imagem 1: Mapa de perfusão sanguínea cerebral para indivíduo de 75 anos, com valor médio de CBF na substância cinzenta de 52,2 ml/100g/min.

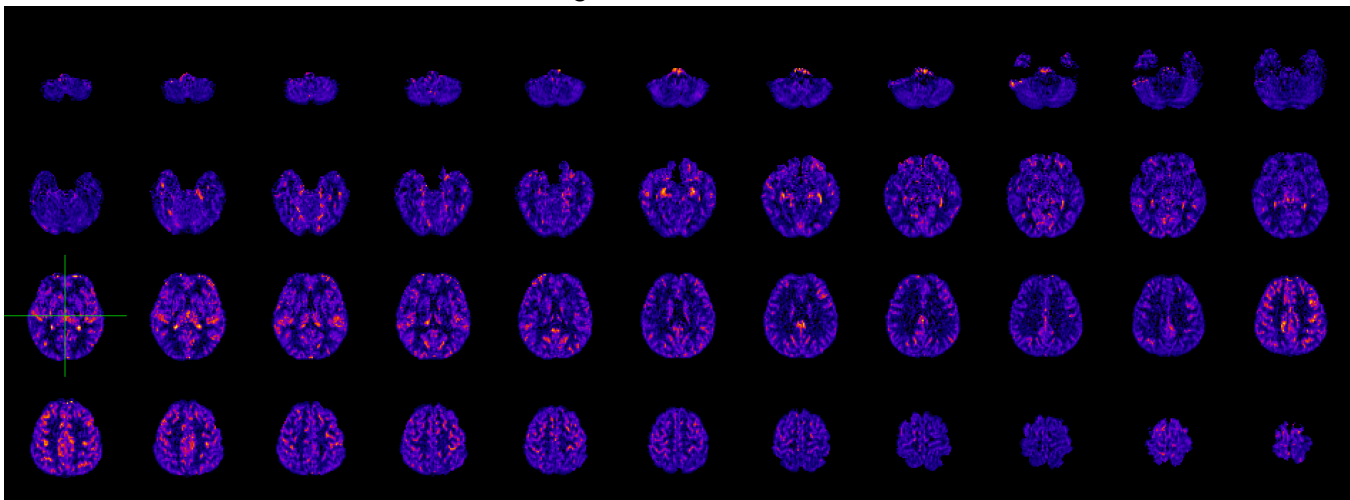


Imagem 2: Mapa de perfusão sanguínea cerebral para indivíduo de 36 anos, com valor médio de CBF na substância cinzenta de 142,8 ml/100g/min.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Luiz Kobuti Ferreira, Ana Carolina Brocanello Regina, Natasa Kovacevic, Maria da Graça Morais Martin, Pedro Paim Santos, Camila de Godoi Carneiro, Daniel Shikanai Kerr, Edson Amaro, Anthony Randal McIntosh, Geraldo F. Busatto, Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders, *Cerebral Cortex*, Volume 26, Issue 9, September 2016, Pages 3851–3865, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>
- [2] Meher R. Juttukonda, Binyin Li, Randa Almaktoom, Kimberly A. Stephens, Kathryn M. Yochim, Essa Yacoub, Randy L. Buckner, David H. Salat, Characterizing cerebral hemodynamics across the adult lifespan with arterial spin labeling MRI data from the Human Connectome Project-Aging, *NeuroImage*, Volume 230, 2021, 117807, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117807>
- [3] Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the

European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med 2015;73:102–116 doi: 10.1002/mrm.25197

[4] van Osch, M.J.P., Teeuwisse, W.M., van Walderveen, M.A.A., Hendrikse, J., Kies, D.A. and van Buchem, M.A. (2009), Can arterial spin labeling detect white matter perfusion signal?. Magn. Reson. Med., 62: 165-173. <https://doi.org/10.1002/mrm.22002>