

**KANTİTATİF OTORADYOGRAFİ TEKNİĞİ (II)
LOKAL KAN AKIMI İLE LOKAL SEREBRAL KAN AKIMI
ARASINDAKİ İLİŞKİ***

Dr. Gülten TUNALI**

Son yıllarda geliştirilen kantitatif otoradyografi tekniği ile beyin değişik sütrüktürlerine ait lokal kan akımını ölçmek mümkün olmuştur. Bu yöntem albino sıçanlara uygulandı. Sonuçlar, lokal kan akımının değişik sütrüktürlerde birbirinden farklı olduğunu göstermiştir. Lokal kan akımı beyin korteksi ile subkortikal gri cevherde yüksek, beyaz cevherde düşük olarak bulunmuştur.

Ayrıca beyin değişik sütrüktürlerinde lokal kan akımı ile lokal glukoz kullanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, lokal glukoz kullanımı ile lokal kan akımı arasında çok yakın ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Yani beyin metabolik yönden aktif olan bölgelerinde lokal glukoz kullanımı ve lokal kan akımı yüksektir.

Beyin metabolik yönden vücudun en aktif organlarından biridir. Beynin enerji metabolizması glukozun oksidasyonundan sağlanır. Diğer taraftan glukoz ve oksijenin beyindeki deposu öylesine yetersizdir ki beyin bu depo ile fonksiyonlarını ancak birkaç dakika süreyle devam ettirebilir. Bu nedenle glukoz ve oksijenin kan akımıyla ve sürekli olarak beyine taşınması gerekir (7).

Vücut ağırlığının ancak % 2 sini temsil eden beyin dokusu dakikada 800 ml kan alır ki bu, toplam kalp debisinin % 15 ini meydana getirir (5).

* Bu araştırma İskoçya'nın Glasgow kentinde Glasgow Üniversitesine bağlı Beyin Metabolizma Laboratuvarında (Wellcome Surgical Institute) yapılmıştır.

** Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Doçenti.

Beyin kan akımının kantitatif olarak ilk kez tayini Kety ve Schmidt (4) tarafından geliştirilen Nitroz Oksit metodu ile yapılmıştır. Ancak bu metod ile beynin bir bütün olarak kan akımını ölçülemek mümkündür. Fakat lokal kan akımı bu metod ile ölçülemez.

Daha sonra lokal kan akımını ölçebilen başka metodlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi de son zamanlarda geliştirilen Kantitatif Otoradyografi tekniğidir.

Araştırmamızda bu teknik yardımıyla sıçan beyninin değişik sül-rüktürlerine ait lokal kan akımını ölçtük. Ayrıca lokal glukoz metabolizması ile lokal kan akımı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Beynin değişik yapılarına ait lokal kan akımının kantitatif tayini ile ilgili metod, inert gazın kan ile doku arasındaki değişim prensibi-ne göre ve aşağıdaki formül yardımı ile geliştirildi :

$$C_i(T) = \lambda K \int_0^T C_A e^{-K(T-t)} dt \quad (I)$$

$C_i(T)$: Doku içinde serbestçe yayılan ve kimyasal olarak inert olan radyoaktif işaretli maddenin, dolaşıma verildikten sonra, T ile ifade edilen zaman sırasında dokuda bulunan konsantrasyonunu, λ İodo ^{14}C antipirinin beyin dokusundaki konsantrasyonunun kan-daki konsantrasyonuna bölümü ile hesaplanan oranı (tissue : blood partition coefficient), C_A arteriyel kandaki radyoaktif madde kon-santrasyonunu ifade eder. K serebral kan akımını içeren bir değerdir ve aşağıdaki şekilde formüle edilir.

$$K = m F / w \lambda \quad (II)$$

F/W : Birim ağırlıktaki dokunun kan akım hızına eşittir. m ise 0 ile 1 arasında bir değer olup arteriyel kapillerden venöz kapillere geçiş sırasında kan ile doku arasındaki diffüzyon dengesi ile ilgili bir sabitedir. Diffüzyonun tamamen serbest olduğu veya arteriyovenöz şantın olmadığı durumlarda $m=1$ dir. Kan akım hızı K değerinden ve formül (I) uygulanarak, radyoaktif maddenin belli bir zamandaki doku konsantrasyonu, yine aynı radyoaktif maddenin değişik za-

manlarda arteriyel plazmadaki konsantrasyonları ve İodo [¹⁴C] anti-pirinin doku ve kan konsantrasyonları arasındaki oran (partition coefficient) değerleri yardımı ile hesaplanabilir (6).

Araştırmada ağırlığı 300 ile 400 gram arasında olan 7 tane normal, erişkin, erkek Sprague Dawley sıçanı kullanıldı. Hafif halothan aneztezi altında ve ameliyat mikroskopu kullanılarak 2 femoral arter ve 1 femoral vene polietilen kateter kondu. İnsizyon yerleri cerrahi olarak kapatıldı. Kurşun tuğla üzerinde sabitleştirilen hayvanlar en az 2 saat süreyle aneztezinin etkisinden kurtulmaya terkedildi. Deney süresince arteriyel tansiyon, femoral arterlerden birine bağlı olan manometre ile kaydedildi. Ayrıca rektal ısı kontrolleri yapıldı. Gereği halinde hayvan ısıtılarak ısının fizyolojik sınırlarda kalması sağlandı.

İodo [¹⁴C] antipirin New England Nuclear Corp. Southampton, England'dan temin edildi.

Arteriyel kandaki pH, pCO₂, pO₂ kan gazları analiz cihazı ile tayin edildi.

Deneyden önce içinde filtre kağıdından yapılmış diskleri ihtiva eden ve kapakları 1 den 18 e kadar numaralanmış olan 18 plastik şişe hazırlandı ve tartıldı. Deneyden birkaç dakika önce diskler, üzerinde disklerin oturmasına mahsus yerleri bulunan daire şeklindeki plastik plate üzerine disklerin oturmasına uygun yerlere kondu (disklerin çapı 1 cm kadar). Arteriyel kan femoral arter içindeki kateterden serbest kan akımı sırasında alındı. Deney sırasında İodo [¹⁴C] antipirin enjeksiyonu için infüzyon pompası kullanıldı. Deney başından sonuna kadar teybe kaydedildi. Alınan kan numunelerinin zamanları Deci-timer vasıtasıyla dakika ve desidakika cinsinden belirlendi. Ayrıca deney sırasında kateterden belli zaman süresince gelen damla sayısı kaydedildi. Kan numuneleri toplanır toplanmaz, filtre kağıdından yapılmış diskler mümkün olan en kısa zamanda ait olduğu plastik şişelere kondu. Şişelerin kapakları kapatıldı ve tekrar tartıldı. Kan numunelerinin ortalama ağırlığı, genellikle 0.02 - 0.04 gm arasında bulundu. Kan volümü, kan numunelerinin ağırlığı ve kanın spesifik ağırlığından (1.05 gm/ml) hesaplandı. Daha sonra kan numunelerini ihtiva eden diskler Scintillation Counter plastik şişelerine aktarıldı ve her bir şişeye 0.4 ml hidrojen peroksit ve daha sonra da 1 ml distile su ilave edildi. Yarım saat böylece bırakıldıktan sonra 10 ml scintillation mayi ilave edildi. Çalkalandı ve Scintillation Counter'a kondu. Her numunedeki radyoaktivite 3 kez sayıldı ve ortalaması alındı.

Beyin dokusundaki lokal ^{14}C konsantrasyonun tayini :

Deneyin başlangıcından itibaren 1. dakikanın sonunda hayvanın başı giyotinle kesildi ve ölüm zamanı dakika ve desidakika olarak belirlendi. Beyinden kesitler hazırlandı. Herbir 0.3 mm için 3-4 tane 20 mikron kalınlığında kesit alındı. Bu beyin kesitlerinden hazırlanan otoradyografik filminden quantimet vasıtasıyla optik dansite değerleri tayin edildi. Herbir beyin sütrüktörü için 12 optik dansite değeri okundu ve ortalamaları alındı. Dokudaki ^{14}C konsantrasyonu bilgisayar tarafından hesaplandı.

I) Bilgisayar aşağıdaki bilgilerden yararlanarak önce arteriyel plazmadaki ^{14}C konsantrasyonlarını hesaplar.

- a) Öldürme zamanı,
- b) Alınan kan örneklerinin sayısı,
- c) Herbir kan örneğinin alınış zamanı, Scintillation Counter tarafından ölçülen ^{14}C miktarı, herbir kan örneğinin ağırlığı,
- d) Belli bir zaman süresince kateterden gelen damla sayısı,

II) Hesaplamanın ikinci kısmında, lokal serebral kan akımı aşağıdaki bilgilerden yararlanarak tayin edilir. (Hesaplama da kullanılan eşitlik daha önce sunuldu.)

- a) Birinci kısımda hesaplanmış olan arteriyel plazmadaki ^{14}C konsantrasyonları,
- b) Otoradyogramlardan okunan optik dansite değerlerinden yine bilgisayar tarafından hesaplanan değişik sütrüktürlere ait doku ^{14}C konsantrasyonları,
- c) Eşitlikte yer alan lambda değeri için Sakurada ve arkadaşları tarafından hesaplanan değer kullanılmıştır : 0.78 (6).

BULGULAR

Aşağıdaki tablo beynin çeşitli yapılarına ait lokal kan akımını göstermektedir.

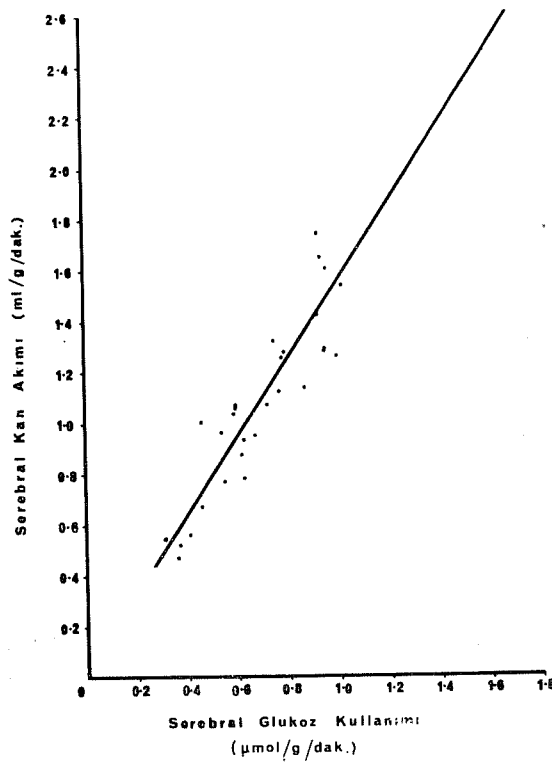
GRİ CEVHER

Frontal korteks	1.26 ± 0.06
Sensorimotor korteks	1.60 ± 0.05
Paryatal korteks	1.74 ± 0.20
Auditor korteks	2.49 ± 0.18
Singület korteks	1.54 ± 0.06
Talamus (lateral nukleus)	1.42 ± 0.13
Talamus (ventral nukleus)	1.32 ± 0.08
Korpus genikulatum mediale	2.02 ± 0.15
Hipotalamus	1.03 ± 0.05
Hipokampus (subikulum)	1.13 ± 0.09
Entorinal korteks	0.93 ± 0.04
Lateral septal nukleus	1.06 ± 0.10
Kaudat nukleus	1.28 ± 0.06
Globus pallidus	0.77 ± 0.05
Substantia nigra kompakta	0.95 ± 0.03
Substantia nigra retikulata	0.66 ± 0.06
Inferior kollikulus	2.20 ± 0.16
Pons gri cevheri	1.07 ± 0.05
Serebellum korteksi	0.96 ± 0.04
Serebellum nukleusları	1.64 ± 0.08

BEYAZ CEVHER

Korpus kallozum	0.56 ± 0.03
İnternal kapsül	0.52 ± 0.02
Serebellum beyaz cevheri	0.47 ± 0.02

Değerler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur.
Lokal kan akımı : ml/gm/dakika.



Şekil çeşitli beyin yapılarına ait lokal glukoz kullanımı değerleri ile lokal kan akımı değerleri arasındaki korrelasyonu göstermektedir. Çizgi mükemmel korrelasyonu temsil etmektedir.

$$Y = AX + B, A=1.51, B=0.03, r=0.92 (p<0.001)$$

TARTIŞMA

Kantitatif otoradyografi tekniği ile sıçan beyninin makroskopik olarak tanınabilen çeşitli sütrüktürlerine ait lokal kan akımı ölçülmüştür. Yukardaki tabloda görüldüğü gibi lokal kan akımı çeşitli beyin sütrüktürlerinde birbirinden çok farklıdır. Yani bazı beyin bölgelelerinde lokal kan akımı yüksek, bazı beyin bölgelerinde ise düşüktür. Genellikle yüksek değerler serebral kortekse, düşük değerler ise subkortikal beyaz cevhere aittir. Auditör korteks, korpus genikulatum mediale ve inferior kollikulusa ait lokal kan akımı değerleri diğer

yapılara ait değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Bu bölgeler işitme fonksiyonu ile ilgili beyin bölgeleri olup sıçan beyninin metabolik yönden en aktif bölgeleridir.

Beyin kan akımının kantitatif yöntemlerle saptanması ilk kez Kety ve Schmidt (4) tarafından gerçekleştirildi. Bu araştırmacıların kullandığı nitrous oxide tekniği sayesinde beyin dolaşımı fizyolojisi ile ilgili temel kavramlar oluştu. Bu teknik Fick prensibine göre geliştirilmiştir. Nitröz oksit beyinde eriyebilen, metabolik olarak inert bir gazdır. Hastaya belli oranlarda havayla karıştırılan nitröz oksit inhale ettirilir. Bu sırada gazın arter ve vendeki konsantrasyonu saptanır. Bu iki değer dengelendiğinde beyin saturasyona ulaştığı anlaşılır. Nitröz oksit konsantrasyonunun arteriovenöz farkını ve saturasyona ulaşma süresini bildiğimize göre, Fick prensibini kullanarak beyine olan kan akımının hızını hesaplayabiliriz. Fick prensibine göre, bir organdan geçen kan akımı, o organın belli bir süre içinde kandan çektiği madde miktarının, o maddenin arteriyovenöz konsantrasyon farkına bölünmesiyle elde edilir. Bu yöntemin bazı dezavantajları vardır. Kan akımındaki ani değişiklikleri ölçemez, Juguler ven ponksiyonu gerektirir ve yalnız beynin bir bütün olarak ortalama kan akımını ortaya çıkarır yani kan akımındaki bölgesel farkları ortaya koyamaz. 1962 de Ingvar ve Lassen (3) radyozotop tekniğini geliştirdiler. Bu yöntemde Xenon 133 kullanılır. Gaz 3 - 5 ml salin içinde eritilip internal karotid artere zerkedilir, böylelikle yalnızca beyin saturasyonunu sağlar ve kafa kemikleriyle ekstrakranial dokuların kontaminasyonu söz konusu olmaz. Xenon 133 bir gama'emitter' olup kolayca diffüzyona uğrar. Aynı zamanda metabolik olarak inerttir. Diğer bir deyimle Fick prensibinin kriterlerini karşılayacak özelliktedir. İzotopun beyne giriş ve çıkışı kafanın yanlarına konan detektörlerle incelenir. Değişik kollimatörlü detektörler kullanılarak beyin değişik bölgelerindeki kan akımı ölçülür (2).

Xenon 133 internal karotid artere zerkedildikten sonra 15 dakika içinde klerens eğrileri elde edilir. Bunlar hızlı ve yavaş komponentler olmak üzere iki kısımda değerlendirilir. Bu eğrilerde görülen patolojik değişiklikler, gri ve beyaz cevherin perfüzyonunun yeterli olmadığını gösterir. Bu tekniğin dezavantajları ise şunlardır :

- 1) Bu teknik internal karotid arter ponksiyonunu gerektirir.
- 2) Bu teknik ile beyin glukoz ve oksijen metabolizması ölçülemez (2).

Son yıllarda geliştirilen kantitatif otorayografi tekniği ile hayvan beyninin değişik sütrüktürlerine ait lokal kan akımını ölçmek mümkün olmuştur (6). Bu yöntem internal karotid arter p nksiyonu gerektirmez. Ayrıca bu yöntem ile kan akımında meydana gelen hızlı değişiklikleri saptamak mümkündür.

Araştırmamızda lokal serebral kan akımı ile lokal serebral glukoz kullanımı arasındaki ilişki de araştırılmıştır. (Şekil) Lokal glukoz kullanımı bir önceki makalede anlatıldığı Şekilde ve ¹⁴C deoksiglukoz metodu kullanılarak  l lm şt r. Lokal glukoz kullanımına ait değerler bir önceki makalede sunulmuştur. Lokal kan akımı ile lokal glukoz kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde aralarında önemli korrelasyon bulundu. Korrelasyon katsayısı 0.92 olup p değeri 0.001 den küçüktür. Metabolizma hızının yüksek olduğu beyin bölgelerinde lokal kan akımı da yüksektir. Bunun tersine lokal glukoz kullanımının düşük olduğu beyin bölgelerinde lokal kan akımı da d ş ktir. Bulgularımız aynı ilişkiyi araştıran bir başka araştırmanın bulguları ile b y k benzerlik g stermiştir (1).

SUMMARY

It is possible to measure the local blood flow in the various structures of the brain simultaneously by quantitative autoradiographic method. The method was applied to albino rats. The results demonstrated that the local cerebral blood flow are different in the various structures.

The relationship between local cerebral blood flow and local glucose utilization in the discrete structures was investigated. The results obtained by statistical analysis demonstrated that there was closed relationship.

KAYNAKLAR

1. Des Rosiers, M.H., Kennedy, C., Patlak, C.S., and Pettigrew, K.D. : Relationship between local cerebral blood flow and glucose utilization in the rat. *Neurology*, 24 : 389, 1974.
2. Hoedt - Rasmussen, K., Sveinsdottir, E., Lassen, N. A. : Regional cerebral blood flow in man determined by intra - arterial injection of radioactive inert gas. *Circulat. Res.* 18 : 237, 1966.
3. Ingvar, D. H., Lassen, N. A. : Regional blood flow of cerebral cortex determined by krypton 85. *Acta Physiol. Scand.* 54 : 325, 1962.
4. Ketty, S. S., Schmidt, C. F. : The Nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. Theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.*, 27 : 476, 1948.
5. Lassen, N. A. : Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.*, 39 : 183, 1959.
6. Sakurada, S., Shinohara, N., Klee, W. A., Kennedy, C., Sokoloff, L. : Measurement of local cerebral blood flow with iodo ¹⁴C antipirine. *Am. J. Physiol.* 234 : H59, 1978.
7. Sokoloff, L. : *Basic Neurochemistry*, Second edition, Little Brown Co., 388, 1976.