

Κεφάλαιο 28 Αγγειακές Εγκεφαλικές παθήσεις. Η περιοχική εγκεφαλική αιματική ροή.

Barbara Palumbo, Helmut Sinzinger

Τα ραδιοφάρμακα

Τόσο οι οξείες όσο και οι χρόνιες αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις (ΑΕΠ) μπορεί να προκαλέσουν σημαντική βλάβη της εγκεφαλικής λειτουργίας. Τα πιο συνήθη ραδιοφάρμακα (ρφ) για την εγκεφαλική αιματική ροή είναι το διμερές της αιθυλοκυστεΐνης-ethyl cysteine dimmer (ECD) και η εξαμεθυλπροπυλεναμίνη οξίμη- hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) επισήμασμένα με τεχνήτιο-99m με τα εμπορικά ονόματα NeuroLite και Ceretec, αντίστοιχα. Στο φυσιολογικό νευρικό ιστό οι κινητικές ιδιότητες των δυο αυτών ρφ είναι προσόμοιες: Ως λιπόφιλα εισέρχονται στα κύτταρα και μετατρέπονται σε υδρόφιλα. Η μετατροπή του Ceretec θεωρείται ότι καθορίζεται από την αστάθεια της λιπόφιλης μορφής και την επίδραση της γλουταθειόνης, ενώ του NeuroLite από μια αντίδραση από-εστεροποίησης. Αντίθετα, σε παθολογικές καταστάσεις όπως στην υποξεία συμφόρηση, το Ceretec δείχνει την εγκεφαλική αιματική ροή (EAP) [1] ενώ το NeuroLite τη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων. Τα ρφ αυτά διαφέρουν επίσης στην in vitro σταθερότητα, στο μηχανισμό πρόληψης και στη δοσιμετρία τους [2].

Συνήθως με τα δυο αυτά ρφ δεν κάνουμε ποσοτικές αλλά ημι-ποσοτικές μετρήσεις κρούσεων σε διάφορες θέσεις ή σε όλο το ημισφαίριο συγκριτικά με κάποιες περιοχές αναφοράς.

Ένα άλλο ρφ, το N-ισοπροπυλ-4-¹²³I-ιδιοαμφοταμίνη (¹²³I-IMP), είναι επίσης λιπόφιλο, μετρά την EAP με την κάμερα SPET αλλά έχει μακρύτερο χρόνο ημιζωής και είναι ακριβό, ώστε δε χρησιμοποιείται όσο τα ρφ του ^{99m}Tc.

Πρωτόκολλο

Διεθνώς συστήνεται [2] για την EAP με SPET να παραμένει ο ασθενής ύπτιος σε ήρεμο, ημιφωτιζόμενο χώρο με ενδοφλέβιο καθετήρα επί 10-15min. Τουλάχιστο 5min πριν και 5min μετά τη χορήγηση του ρφ ο ασθενής έχει ανοιχτά τα μάτια και τα αυτιά αλλά παραμένει ακίνητος και ακίνητος χωρίς να ασχολείται με κάτι, ούτε με τον ιατρό ή τον τεχνολόγο. Ακολουθεί μετά την ένεση του ρφ, η διεργασία του σπινθηρογραφήματος.

Με το Ceretec λαμβάνονται εικόνες σε 30-90min και το πολύ μέχρι 4h ενώ με το NeuroLite στα 30-60min. Οι καθυστερημένες εικόνες έχουν το πλεονέκτημα ότι δείχνουν καθαρότερα τις βλάβες αφού το ρφ εκλύεται με το χρόνο ταχύτερα από τις φυσιολογικές περιοχές.

Σύμφωνα με πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής [2], οι εξετάσεις EAP με την κάμερα SPET ενδείκνυνται στις εξής ΑΕΠ όπως: στην οξεία συμφόρηση, στη χρόνια εγκεφαλική ισχαιμία και προεγχειρητικώς στις περιπτώσεις καρωτιδικών βλαβών. Η δοκιμασία με την ακεταζολαμίδη (AZM) που είναι διουρητικό και αγγειοδιασταλτικό και δείχνει την αιματική εφεδρεία του εγκεφάλου, π.χ. δείχνει τη Δ.Δ. μεταξύ αγγειακής άνοιας και εκφυλιστικής άνοιας, όπως η άνοια Alzheimer (αΑ), η μετωποκροταφική άνοια και η άνοια με σωματία Lewy [4, 5].

Η ¹⁸F-FDG PET χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ιδιαίτερα των πρώιμων μορφών τόσο των αγγειακών όσο και των εκφυλιστικών μορφών άνοιας. Υπάρχουν σπανίως και μικτές μορφές άνοιας [4, 5].

Οξεία συμφόρηση

Αρχικά έχει πολύ μεγάλη σημασία να ΔΔ μεταξύ ισχαιμίας, θρόμβωσης και αιμορραγίας (ενδοεγκεφαλικής ή υπαραχνοειδούς). Η χωρίς σκιαστικό αξονική τομογραφία (CT) είναι η εξέταση εκλογής διεθνώς [6]. Περισσότερο χρήσιμη είναι η MRI, διότι θέτει έγκαιρα τη διάγνωση, είναι πιο ευαίσθητη ως προς τη CT, δείχνει καλώς βλάβες στο στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα, δείχνει αγγειακές θρομβώσεις και το εγκεφαλικό οίδημα [6]. Ιδιαίτερα χρήσιμες είναι οι πρόσφατες εξελίξεις των μηχανημάτων MRI [6].

Η εξέταση με NeuroLite και την κάμερα SPET όταν γίνεται τις πρώτες 6h από την οξεία συμφόρηση είναι και αυτή χρήσιμη, διότι δείχνει ποιοι άρρωστοι έχουν βλάβη στη μέση εγκεφαλική αρτηρία που μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη αργότερα αν μάλιστα ο άρρωστος υποβληθεί σε θρομβόλυση, διότι τότε μπορεί να πάθει μεγάλη αιμορραγία. Επίσης οι άρρωστοι αυτοί μπορεί να πάθουν νέκρωση μεγάλης περιοχής του εγκεφάλου και κήλη του ημισφαιρίου. Σε τέτοιες σοβαρές περιπτώσεις νέκρωσης-κήλης ενδείκνυται αποπνευστική ημικρανιεκτομή [6]. Φυσιολογική SPET τις πρώτες 3h μετά την οξεία συμφόρηση δείχνει ότι ο άρρωστος θα πάει καλά. Επίσης μπορεί να προβλέψει καλύτερα από τη CT αν θα συμβούν, όπως αναφέρθηκε, εμφράγματα ή άλλες επιπλοκές στη μέση εγκεφαλική αρτηρία [6, 7]. Επίσης η SPET δείχνει σε απώτερο χρόνο μετά την οξεία συμφόρηση, π.χ. μετά 3 μέρες, την υπαραχνοειδή αιμορραγία και το αποτέλεσμα τη θεραπευτικής αγωγής [2]. Παρά ταύτα σήμερα επικρατούν οι CT και η MRI.

Η εξέταση με την κάμερα PET δεν μπορεί να δώσει καλύτερα από τις MRI και CT διαγνωστικά αποτελέσματα ως προς την αγγειακή βλάβη στην περίπτωση της οξείας συμφόρησης, άρα δεν αντικαθιστά τις MRI ή CT. Αντίθετα, η PET μπορεί να διαγνώσει [6] την EAP, τον εγκεφαλικό όγκο του αίματος, το μεταβολισμό την εγκεφαλικής γλυκόζης και τους νευροδιαβαστές και νευροϋποδοχείς, όπως οι υποδοχείς την βενζοδιαζεπίνης με το φλουμαζενίλ που χαρακτηρίζει με ακρίβεια την απώλεια των νευρώνων.

Χρόνιες αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις

Στις χρόνιες αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις (ΧΑΕΠ) η εξέταση με SPET της περιοχικής EAP (πEAP) μπορεί να εξετάσει την εφεδρική λειτουργική ικανότητα σε ορισμένες αγγειακές περιοχές του εγκεφάλου και έτσι να θέσει κάποιες διαγνώσεις και να συστήσει το είδος της θεραπευτικής αγωγής.

Χρόνιες ΑΕΠ. Η ορθοστατική υπόταση, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι αγγειακές στενώσεις μπορεί να προκαλέσουν υπολειτουργία του εγκεφάλου ή οξεία συμφόρηση ή εμφράγματα με αποτέλεσμα διαταραχές του γνωστικού [8, 9]. Με τη SPET εξετάζοντας την πEAP μπορούμε να διαπιστώσουμε τη βαρύτητα και την έκταση αυτής όσον αφορά την πEAP ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου. Σε αυτό συμβάλλει και η εξέταση της εφεδρικής EAP με την AZM [10].

Η εξέταση της εφεδρικής EAP είναι σημαντική, διότι χωρίς αυτήν, δηλαδή χωρίς επαρκή εφεδρεία EAP και χωρίς περιοχική EAP, ο εγκέφαλος υπολειτουργεί και πάσχει από χρόνιες ΑΕΠ. Η εξέτασή της εφεδρικής EAP γίνεται με την AZM, έναν ανταγωνιστή της καρβονικής ανυδράσης που προκαλεί φυσιολογικά αγγειοδιαστολή και αύξηση της πEAP [2].

Η δοκιμασία με AZM συστήνεται σε χρόνιες αγγειακές εγκεφαλικές βλάβες, σε εγχείρηση καρωτιδίας κ.α. αγγείων, σε τοποθέτηση stent κ.α. [2]. Η αγγειοδιαστολή εμφανίζεται εντονότερη στα 15-20min μετά την ενδοφλέβια ένεση της AZM και τότε ενίεται το ρφ. Οι εξεταζόμενοι ουρούν πριν την εξέταση αφού η AZM είναι και διουρητικό.

Αν η εξέταση με AZM είναι φυσιολογική, δε χρειάζεται να γίνει μετά 24-48h, η βασική εξέταση χωρίς AZM για σύγκριση

της ΕΑΡ. Ο μόνος λόγος να γίνει η βασική εξέταση πρώτα και μετά η εξέταση με ΑΖΜ είναι αν βρεθεί στη βασική εξέταση μεγάλη αγγειακή βλάβη, διότι τότε πρέπει να αποφύγουμε την εξέταση με ΑΖΜ για να μην προκληθεί επιδείνωση. Η διενέργεια την ίδια μέρα των 2 σπινθηρογραφημάτων με μικρότερη δόση στην πρώτη εξέταση γίνεται σπάνια.

Η εξέταση με ΑΖΜ αντεδεικνύεται σε εγκεφαλική αιμορραγία και τις πρώτες 3 μέρες μετά την οξεία συμφόρηση. Επίσης μπορεί να προκαλέσει κρίση ημικρανίας, αν ο ασθενής πάσχει από ημικρανίες. Επίσης η εξέταση με ΑΖΜ γίνεται με προσοχή σε νεφρική ή σε ηπατική ανεπάρκεια [2] και μπορεί να προκαλέσει και άλλες ηπιότερες παρενέργειες.

Η εφεδρική ΕΑΡ

Η εφεδρική ΕΑΡ εξετάζεται ημιποσοτικώς με τη σύγκριση περιοχών ΕΑΡ που αντιστοιχούν στα δυο ημισφαίρια [2, 10, 11]. Έτσι με τη SPET και την πΕΑΡ εξετάζεται η απόφραξη της έσω καρωτίδας [12] χρησιμοποιώντας και το με ΑΖΜ σπινθηρογράφημα [13, 14].

Αγγειακή βλάβη του γνωστικού και άνοια μετά από συμφόρηση

Η αγγειακή εγκεφαλική βλάβη του γνωστικού (ΑΕΒΓ) προκαλείται από αγγειακές βλάβες των μικρών ή μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου που οδηγούν γενικά σε άνοια [9] άλλοτε μετά από μια συμφόρηση [9, 15]. Η MRI εδώ με TRstar είναι η εξέταση εκλογής αλλά και η SPET μπορεί να διαγνώσει την ελάττωση της ΕΑΡ [9]. Μείωση της ΕΑΡ παρατηρείται και σε απομακρυσμένες περιοχές ως προς το έμφραγμα, π.χ. σε εγκεφαλική διάσχιση όπου ενώ τα νευρολογικά συμπτώματα παρήλθαν παραμένει μειωμένη ΕΑΡ μακράν του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πρόκειται εδώ για βαρύ εγκεφαλικό επεισόδιο [16].

Οι βλάβες των μικρών εγκεφαλικών αγγείων οδηγούν σε ισχαιμία, λευκοαραίωση (μη ειδικές βλάβες της λευκής ουσίας) και σε αιμορραγίες [9, 17]. Η λευκοαραίωση διαπιστώνεται με τη CT και με συνθήκες T2/FLAIR στη MRI [18]. Οι συγγραφείς του παρόντος σε 51 ασθενείς διαπίστωσαν με IMP-SPET και με την τεχνική της ΑΖΜ ότι οι τρεις βαθμοί βαρύτητας της λευκοαραίωσης συμβάδιζαν με τη βαρύτητα της μείωσης της ΕΑΡ και ότι στη βαρύτερης μορφής λευκοαραίωση ήταν ελαττωμένη και η εφεδρική ΕΑΡ.

Σε υπερτασικούς ασθενείς μετά από αγγειακή βλάβη του εγκεφάλου-συμφόρηση επέρχεται μείωση του γνωστικού και άνοια με βαρύτητα ανάλογη με τη βαρύτητα της μείωσης της ΕΑΡ [19].

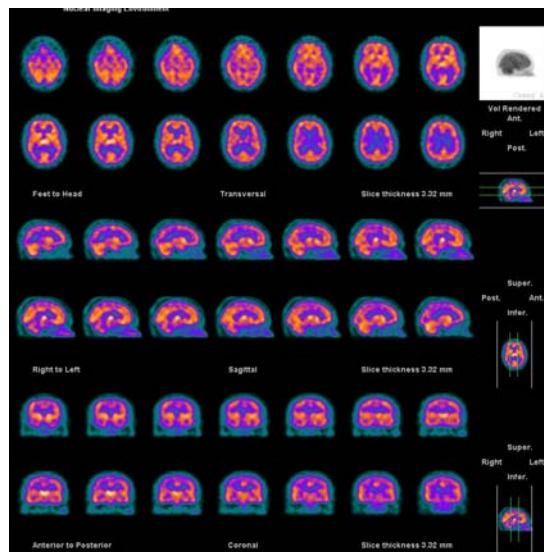
Η μετωπιοκροταφική άνοια παρουσιάζει μείωση της ΕΑΡ στη μετωπιαία, ιδίως στη μέση υποφλοιώδη μετωπιαία και στην προμετωπιαία περιοχή του εγκεφάλου αλλά και στην πρόσθια κροταφική περιοχή και σε περιοχές του εγκεφάλου που με νευρικά ινίδια συνδέουν τα δυο ημισφαίρια [20].

Η υποφλοιώδης αγγειακή άνοια εμφανίζει ως αίτιο μικροαιμορραγίες και εξ αυτών παρατηρείται αιμοσιδηρίνη γύρω από τα μικρά αγγεία. Η άνοια αυτή παρατηρείται σε υπερτασικούς που μπορεί να εμφανίσουν και αυξημένο αμυλοειδές [9, 21, 22].

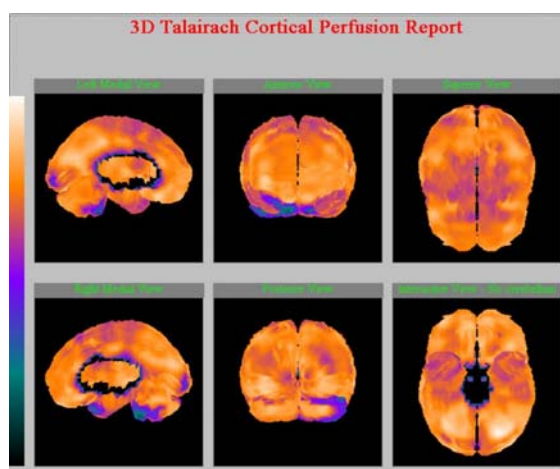
Η χρόνια εγκεφαλική υποαιμάτωση επίσης διαγιγνώσκεται με τη SPET. Αντιπροσωπευτικές εικόνες με την κάμερα SPET και το ρφ ^{99m}Tc -HMPAO από ασθενή με αγγειακή βλάβη του γνωστικού ως αποτέλεσμα χρόνιας εγκεφαλικής υποαιμάτωσης αναφέρονται στις Εικόνες 1-3.

Η μικτή άνοια, αγγειακή και Alzheimer (αΑ) μελετήθηκαν σε άτομα μεγάλης ηλικίας [5]. Από 590 άτομα που μελετήθηκαν, τα 73 είχαν άνοια και μια μικρότερη ομάδα είχε μικτή αΑ και αγγειακή. Η μελέτη έγινε με MRI και δείχνει ότι η μικτή άνοια έχει ιδιαίτερη σημασία στην κλινική [23].

Η αγγειακή άνοια. Χαρακτηρίζεται από περισσότερες λειτουργικές και βλάβες μεταβολισμού στο μετωπιαίο λοβό σε σχέση με την αΑ. Αναφέρεται πιο συγκεκριμένα ότι ο μετωπιαίος και ο προμετωπιαίος υπομεταβολισμός δηλώνουν περισσότερο αγγειακή παρά αΑ [24].



Εικόνα 1. Σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με ^{99m}Tc -HMPAO σε ασθενή 65 ετών με αγγειακή άνοια. Ποιοτική ανάλυση των εγκάρσιων, οβελιαίας και στεφανιαίας τομών που διορθώθηκαν ως προς την ηλικία. Παρατηρούνται πολλαπλές περιοχές μειωμένης αιματικής διάχυσης στη βρεγματική κροταφική και αριστερή βρεγματοϊνιακή περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού.



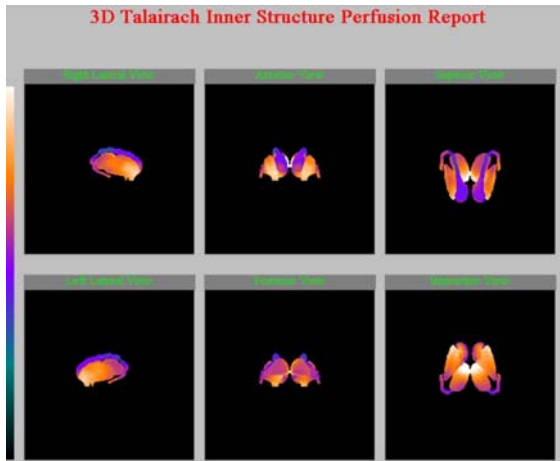
Εικόνα 2. Σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με το ίδιο ρφ στον ίδιο ασθενή της Εικόνας 1. Η εξέταση έγινε με την 3D μελέτη της αιματικής διάχυσης του φλοιού κατά Talairach και οι εικόνες διορθώθηκαν για την ηλικία. Περιοχές ελαττωμένης αιματικής διάχυσης παρατηρούνται στις βρεγματικές, κροταφικές και αριστερά βρεγματοϊνιακές περιοχές του φλοιού, αντίστοιχα με τις ποιοτικές περιοχές της Εικόνας 1.

Συμπερασματικά, πότε να χρησιμοποιούμε τις κάμερες SPET και PET

Η κάμερα PET έχει καλύτερη διακριτική ικανότητα στο χώρο και καλύτερη διάκριση των αντιθέσεων στην εικόνα σε σχέση με την κάμερα SPET [4, 14], ιδιαίτερα στη διάγνωση της αΑ και των εγκεφαλικών αγγειακών βλαβών.

Η κάμερα SPET είναι φθηνότερη και μπορεί να δώσει πολλές χρήσιμες πληροφορίες, εφόσον η PET δεν είναι διαθέσιμη, σχετικά με την ΕΑΡ, την πΕΑΡ, την εφεδρική ΕΑΡ, τη δια-

σταυρούμενη διάσχιση, σε περιπτώσεις πριν και μετά την εγχείρηση και στην αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής [4, 14, 25]. Μερικοί συστήνουν την εξέταση με SPET προληπτικώς για να προλάβουμε βαρύτερες βλάβες σε άτομα με βαρεία υπέρταση, που δεν ελέγχεται φαρμακευτικώς ή σε μετωπιαία υποαιμιάωση διαβητική οφθαλμοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια. Έτσι προλαμβάνονται βαρύτερες εγκεφαλικές βλάβες [9].



Εικόνα 3. Σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με το ίδιο ρφ στον ίδιο ασθενή της Εικόνας 1. Η εξέταση έγινε με την 3D μελέτη της αιματικής διάχυσης του φλοιού κατά Talairach και οι εικόνες διορθώθηκαν για την ηλικία. Η αιματική διάχυση στα βασικά γάγγλια (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα) και στο θάλαμο διακρίνεται ως βασικά φυσιολογική για την ηλικία του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

- Friedman NC, Burt RW. Cerebral perfusion imaging. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay L et al, Eds. *Nuclear medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006, p. 1255-81.
- Kapucu OL, Nobili F, Varrone A et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 2093-102.
- Kanai Y, Hasegawa S, Kimura Y et al. N-isopropyl-4-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) products: a difference in radiochemical purity, unmetabolized fraction, and octanol extraction fraction in arterial blood and regional brain uptake in rats. *Ann Nucl Med* 2007; 21(7): 387-91.
- Borghesani PR, DeMers SM, Manchanda V et al. Neuroimaging in the Clinical Diagnosis of Dementia: observation from a Memory Disorders Clinic. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(8): 1453-58.
- Meguro K, Tanaka N, Nakatsuka M et al. Vascular lesions in mixed dementia, vascular dementia and Alzheimer disease with cerebrovascular disease: The Kurihara project. *J Neurol Sci* 2012; 322(1-2): 157-60.
- Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1271-83.
- Barthel H, Hesse S, Dannenberg C et al. Prospective value of perfusion and x-ray attenuation imaging with single-photon emission and transmission computed tomography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2001; 32: 1588-97.
- Klijn CJ, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1008-17.
- Farid K, Petras S, Ducasse V et al. Brain perfusion SPECT imaging and acetazolamide challenge in vascular cognitive impairment. *Nucl Med Commun* 2012; 33(6): 571-80.
- Farid K, Renou P, Laffite M et al. Postprandial recurrent hemiplegia. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 80-2.
- Farid K, Meissner WG, Samier-Foubert A et al. Normal cerebrovascular reactivity in stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 583-5.
- Eicker SO, Turowski B, Heiroth HJ et al. A comparative study of perfusion CT and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT measurement to assess cerebrovascular reserve capacity in patients with internal carotid artery occlusion. *Eur J Med Res* 2011; 16(11): 484-90.
- Ma J, Mehrkens JH, Holtmannspoetter M et al. Perfusion MRI before and after acetazolamide administration for assessment of cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic internal carotid artery (ICA) occlusion: comparison with ^{99m}Tc-ECD SPECT. *Neuroradiology* 2007; 49(4): 317-26.

- Kim HJ, Kim TW, Ryu SY et al. Acetazolamide-challenged perfusion magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reserve capacity in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis: comparison with technetium-99m-hexamethylpropyleneamine oxime single-photon emission computed tomography. *Clin Imaging* 2011; 35(6): 413-20.
- Firbank MJ, Allan LM, Burton EJ et al. Neuroimaging predictors of death and dementia in a cohort of older stroke survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(3): 263-7.
- Liu Y, Karonen JO, Nuutinen J et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute ischemic stroke: a study with serial SPECT and MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27(10): 1724-32.
- Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci* 2010; 299(1-2): 139-49.
- Tomura N, Sasaki K, Kidani H et al. Reduced perfusion reserve in leuko-ariosis demonstrated using acetazolamide challenge ¹²³I-IMP SPECT. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 884-7.
- Kitagawa K, Oku N, Kimura Y et al. Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *Hypertens Res* 2009; 32: 816-20.
- Farid K, Caillat-Vigneron N, Sibon I. Is brain SPECT useful in degenerative dementia diagnosis? *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 1-3.
- Boutoleau-Brettonniere C, Lebouvier T, Delaroche O et al. Value of neuropsychological testing, imaging, and CSF biomarkers for the differential diagnosis and prognosis of clinically ambiguous dementia. *J Alzheimers Dis* 2012; 28(2): 323-36.
- Chung YA, O JH, Kim JY et al. Hypoperfusion and ischemia in cerebral amyloid angiopathy documented by ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2009; 50: 1969-74.
- Meguro K, Doi C, Ueda M et al. Decreased cerebral glucose metabolism associated with mental deterioration in multi-infarct dementia. *Neuroradiology* 1991; 33: 305-9.
- Nagata K, Saito H, Ueno T et al. Clinical diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257: 44-8.
- Tranfiglia C, Palumbo B, Siepi D et al. Semi-quantitative analysis of perfusion of Brodmann areas in the differential diagnosis of cognitive impairment in Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia and mild cognitive impairment. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(2): 110-4.

Κεφάλαιο 29 Άνοια-Νόσος Alzheimer (NA)

Μάγδα Τσολάκη

Εισαγωγή

Ο όρος “άνοια” αναφέρεται σ’ ένα εύρος συμπτωμάτων που παρατηρούνται συνήθως σε άτομα με νοσήματα του εγκεφάλου, και σχετίζονται με καταστροφή και απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων. Η απώλεια των κυττάρων αυτών, που με τη πάροδο του χρόνου είναι μία φυσιολογική διαδικασία, στα νοσήματα που οδηγούν σε άνοια εμφανίζεται με ταχύτερο ρυθμό και οδηγεί στο να μη λειτουργεί ο εγκέφαλος του ατόμου με φυσιολογικό τρόπο.

Η άνοια αποτελεί μια τεράστια πρόκληση για την κοινωνία σήμερα αλλά θα πάρει διαστάσεις επιδημίας στο μέλλον. Υπάρχουν σήμερα πάνω από 160.000 ασθενείς στην Ελλάδα που πάσχουν από άνοια, 10 εκατομμύρια στην Ευρώπη και 44 εκατομμύρια σ’ όλο τον κόσμο [1, 2]. Ο αριθμός των ασθενών από άνοια αυξάνεται συνεχώς με ενδημικό χαρακτήρα, δεδομένου του προβλήματος γήρανσης του πληθυσμού. Είναι προφανές ότι η γήρανση του πληθυσμού συνεπάγεται τη συχνότερη εμφάνιση νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως είναι η άνοια, διότι οι διαταραχές αυτές είναι συχνότερες στις μεγάλες ηλικίες. Κατά τα επόμενα 40 χρόνια, ο αριθμός των ασθενών με άνοια στην Ελλάδα αναμένεται να ξεπεράσει τους 600.000 και σε όλο τον κόσμο τα 115 εκατομμύρια. Το κόστος της άνοιας στην Ευρώπη το 2006 ξεπέρασε τα 170δισ Ευρώ, και στην Ελλάδα υπολογίζεται 22.000/κάτ’άτομο/το έτος [3]. Κάθε χρόνο καταγράφονται 7.7 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ασθενών με άνοια, υπολογίζοντας ότι διαγιγνώσκεται μία νέα περίπτωση με άνοια κάπου στον κόσμο κάθε 4 δευτερόλεπτα. Επομένως η άνοια θα αποτελέσει μεγάλο πρόβλημα για την ελληνική, αλλά και για την παγκόσμια οικονομία. Η άνοια επίσης προκαλεί τεράστιο

συναισθηματικό και οικονομικό φορτίο στην οικογένεια του ασθενούς και στην κοινωνία [4].

Έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα περισσότερα από 100 αίτια άνοιας. Η πιο συχνή άνοια εκφυλιστικού τύπου είναι η νόσος Alzheimer. Τα συμπτώματά της περιλαμβάνουν μία σταδιακή και αργή επιδείνωση της ικανότητας του ατόμου να λειτουργεί, που δε διορθώνεται. Η εγκεφαλική βλάβη προσβάλλει τη νοητική λειτουργία του ατόμου (μνήμη, προσοχή, συγκέντρωση, εκτελεστικές λειτουργίες, γλώσσα, σκέψη κλπ) και αυτό με τη σειρά του έχει αντίκτυπο στην καθημερινή λειτουργικότητα και στη συμπεριφορά.

Η άνοια δεν περιορίζεται μόνο στους εκφυλιστικούς τύπους της άνοιας. Αναφέρεται ως ένα σύνδρομο που δεν ακολουθεί πάντα την ίδια πορεία εξέλιξης. Σε μερικούς τύπους άνοιας η κατάσταση του ασθενή μπορεί να βελτιωθεί ή να παραμείνει σταθερή για ορισμένο χρονικό διάστημα. Ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων άνοιας, περίπου 10%, είναι θεραπεύσιμες ή δυναμικά αναστρέψιμες, αλλά η πλειονότητα των περιπτώσεων άνοιας οδηγεί βαθμιαία στο θάνατο. Αναστρέψιμες άνοιες είναι εκείνες που οφείλονται σε θεραπεύσιμα Ψυχιατρικά και Ενδοκρινικά Νοσήματα, σε έλλειψη βιταμινών του συμπλέγματος Β, και φολικού οξέος, σε χρόνια λήψη αντιχολινεργικών φαρμάκων, σε καλοήθεις όγκους του εγκεφάλου, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και στο φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλο. [5].

Τα αίτια των εκφυλιστικών ανοιών δεν είναι πλήρως κατανοητά μέχρι σήμερα, αλλά όλοι δέχονται ότι οι ασθένειες αυτές οδηγούν σε τέτοιες αλλαγές στον εγκέφαλο που οδηγούν στην απώλεια του εγκεφαλικού ιστού. Οι κύριοι τύποι της άνοιας είναι: η νόσος του Alzheimer, η αγγειακή άνοια, η μικτού τύπου άνοια και πιο σπάνια είδη είναι η άνοια με σωμάτια Lewy, η άνοια της νόσου του Parkinson και η μετωπιο-κροταφική άνοια.

Άνοια Alzheimer-Αγγειακή-Άλλοι τύποι άνοιας

Η άνοια τύπου Alzheimer παρατηρείται σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις άνοιας. Αποτελεί την πιο συχνή προοδευτική, σοβαρή, μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική νόσο, για την οποία προς το παρόν δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία (ιαση). Νευροπαθολογικές μελέτες ανεβάζουν το ποσοστό αυτής της άνοιας στο 60%-80% των ανοιών. Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Alois Alzheimer το 1906. Ο αριθμός των πασχόντων το 2006 ανερχόταν σε 26,6 εκατομμύρια, ενώ υπολογίζεται ότι μέχρι το 2050 θα πάσχουν 115 εκατομμύρια από τη νόσο, δηλαδή 1 στα 85 άτομα του γενικού πληθυσμού [6-8]. Την ίδια χρονιά υπολογίζεται ότι κάθε 33 δευτερόλεπτα ένας νέος ασθενής θα νοσηθεί από τη νόσο [9]. Το γεγονός αυτό, συνδυαζόμενο με το εξαιρετικά υψηλό κόστος για την περίθαλψη ενός ασθενούς, που υπολογίζεται σε 18.000-77.500 δολάρια ετησίως, και 12.140-22.666 Ευρώ στην Ελλάδα [10], διογκώνει την κοινωνικο-οικονομική επίπτωση της νόσου και καθιστά επιτακτική την ανάγκη για πρόληψη, αξιόπιστη και έγκαιρη διάγνωση, αλλά και αποτελεσματική θεραπεία. Για το λόγο αυτό υπολογίζεται ότι πέραν των 1000 μελετών με αντικείμενο τη νόσο βρίσκονται σε εξέλιξη παγκοσμίως.

Η *αγγειακή άνοια* είναι η αμέσως επόμενη συχνή αιτία άνοιας είναι. Αυτή προκαλείται από μία σειρά μικρών ή μεγάλων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (έμφρακτα) που επηρεάζουν την παροχή αίματος στον εγκέφαλο. Παρόλο που τα έμφρακτα αυτά τις περισσότερες φορές είναι πολύ μικρά, η ύπαρξή τους μπορεί να οδηγήσει το άτομο σε σημαντικά προβλήματα, όπως στο να σκεφτεί, να θυμηθεί ή να επικοινωνήσει. Μερικοί επιστήμονες πιστεύουν ότι ακόμη και ένα μικρό ΑΕΕ μπορεί να κινητοποιήσει τη διαδικασία της νευροεκφύλισης.

Οι *υπόλοιπες περιπτώσεις άνοιας* μπορεί να είναι δευτεροπαθείς, δηλαδή να οφείλονται σε πολυάριθμα αίτια, π.χ. να είναι αποτέλεσμα της νόσου AIDS, αποτέλεσμα αρτηριακής

υπέρτασης, αποτέλεσμα παρουσίας παθολογικής πρωτεΐνης Prion-νόσος των Creutzfeld-Jakob-, παρουσίας κατάθλιψης (ψευδοάνοια), παρουσίας σωμάτων Lewy-διάχυτη άνοια με σωμάτια του Lewy, λόγω συνδρόμου Down (όπου είναι τύπου Alzheimer), ακόμα στο σύνδρομο Gerstmann-Straussler-Senker, στη νόσο του Huntington, σε μεταβολικά νοσήματα, σε νόσο του Pick και στη νόσο του Parkinson [11].

Η παθοφυσιολογία της ΝΑ

Καθημερινά ρίχνεται όλο και περισσότερο φως στην αιτιολογία της ΝΑ. Είναι πολυπαραγοντική νόσος και η παθοφυσιολογία της σύνθετη. Η αιτιολογία δεν είναι πλήρως γνωστή, αλλά οι εναποθέσεις της β-αμυλοειδικής πρωτεΐνης, όπως επίσης η υπερφωσφορυλίωση της τ πρωτεΐνης, το οξειδωτικό stress, η διαταραχή της ομοιόστασης των βιομετάλλων και τα χαμηλά επίπεδα της ακετυλοχολίνης (ACh) φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο.

Σε βιοχημικό και παθολογοανατομικό επίπεδο, χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου αποτελούν η ατροφία του εγκεφάλου, η απώλεια χολινεργικών νευρώνων, η απώλεια συνάψεων, η εμφάνιση πλακών του β-αμυλοειδούς και οι συσσωρεύσεις της τ-πρωτεΐνης με τη μορφή νευροϊνιδιακών τοιλιπών σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου των πασχόντων [12, 13]. Οι βλάβες αυτές, κυρίως οι πλάκες, μπορεί να παρατηρηθούν και στον εγκέφαλο «φυσιολογικών» ηλικιωμένων ασθενών, σε μικρότερη όμως έκταση και συγκέντρωση.

Το β-αμυλοειδές αποτελεί κλάσμα του μεγαλύτερου πρωτεϊνικού μορίου της amyloid precursor protein (APP). Η APP παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάπτυξης και της κυτταρικής αναγέννησης των νευρώνων. Φαίνεται ότι μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια του χρωμοσώματος 21 που εκφράζουν την APP, αλλά και συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 14 που εκφράζουν την πρεσενιλίνη-1 και στο χρωμόσωμα 1 που εκφράζουν την πρεσενιλίνη 2, οδηγούν σε διάσπαση της APP, με αποτέλεσμα την παραγωγή και συσσώρευση του β-αμυλοειδούς και το σχηματισμό των χαρακτηριστικών πλακών. Πιο συγκεκριμένα, αυτό που μεταβάλλεται στον εγκέφαλο των πασχόντων ασθενών είναι ο λόγος μεταξύ του μεταλλαγμένου μορίου Αβ-42 και του φυσιολογικά υπάρχοντος Αβ-40 [10, 12].

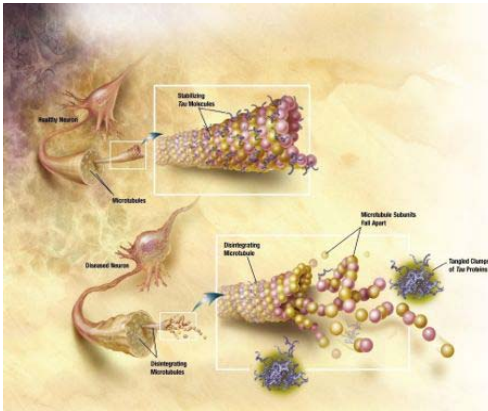
Σε ότι αφορά την πρωτεΐνη τ, η οποία έχει φυσιολογικό ρόλο ως συστατικό του σκελετού των νευρώνων, φαίνεται ότι κάποια μετάλλαξη οδηγεί στην υπερφωσφορυλίωσή της, με αποτέλεσμα την καταστροφή των μικροσωληναρίων των νευρώνων και τη δημιουργία των νευροϊνιδιακών τοιλιπών [10, 12] (Εικ. 1, 2).

Η παρατήρηση ότι σε ασθενείς με ΝΑ υπάρχει αύξηση τιμών δεικτών συστηματικής φλεγμονής, αποτελεί ένδειξη για την αιτιολογική συμμετοχή φλεγμονωδών διεργασιών στην εκδήλωση της ΝΑ [14].

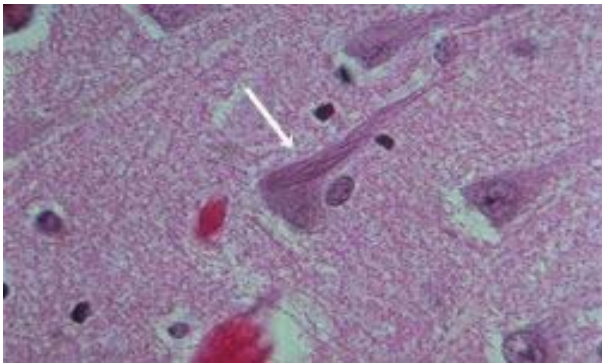
Μία από τις κυριότερες ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικού υποβάθρου στη νόσο είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στους πάσχοντες από ΝΑ του αλληλίου APOE-ε4 στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του μορίου της απολιποπρωτεΐνης Ε στο χρωμόσωμα 19 [15, 16]. Το μόριο αυτό συμμετέχει στη μεταφορά και το μεταβολισμό της χοληστερόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η συχνότητα του γονότυπου αυτού είναι αυξημένη και στα άτομα με σύνδρομο Down, τα οποία αναπτύσσουν συχνά τη ΝΑ ακόμη και σε ηλικία 40 ετών [17]. Η εμφάνιση του αλληλίου APOE-ε4 έχει συνδυαστεί και με ελαττωμένη αντοχή του εγκεφάλου στο stress, που εκφράζεται μεταξύ άλλων και με ατελή ή καθυστερημένη ανάρρωση των ασθενών με το γονότυπο αυτό μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [14]. Μέχρι το 2009 είχε βρεθεί ένα μόνο προδιαθεσικό γονίδιο, το ε4 της APOE. Τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί άλλα 21 προδιαθεσικά γονίδια [18-20].

Ωστόσο η ΝΑ είναι συνήθως σποραδική. Από αυτή πάσχουν το 95%-99% των ασθενών, που είναι άτομα ηλικίας

άνω των 65 ετών. Πέραν αυτών, υπάρχουν και οι πρώιμες μορφές εμφάνισης της νόσου (early onset Alzheimer's disease), με ηλικία έναρξης κάτω των 65 ετών, όπου επικρατεί συνήθως κληρονομικότητα αυτοσωματικού κυριαρχού τύπου. Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να συνυπάρξουν στον ίδιο ασθενή στοιχεία από άνοιες διαφόρων μορφών (μεικτή άνοια).



Εικόνα 1. Η καταστροφή των μικροσωληναρίων του νευράξονα (Από en.wikipedia.org/wiki/ Neurofibrillary_tangle).



Εικόνα 2. Τα νευροϊνιδικά τολύπια (Από www.studyblue.com/notes/n/path-S3m1/deck/1899991).

Η διάγνωση

Η διάγνωση βασιζόταν μέχρι το 2011 σε διάφορα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη ΝΑ, όπως αυτά της DSM-IV και NINCDS-ADRDA, καθώς και σε ερευνητικά κριτήρια, όπως του Dubois και συνεργατών [21-23]. Από το 1984 [24] και μέχρι σήμερα στηρίζομαστε κυρίως σε κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση των ανοιών. Σήμερα για την καθημερινή κλινική πράξη συνεχίζουμε να χρησιμοποιούμε κλινικά κριτήρια ενώ για την έρευνα χρησιμοποιούμε και εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις απλές ή πολύπλοκες [25]. Η κλινική εικόνα της ΝΑ περνά από συγκεκριμένα στάδια, ενώ η συνολική της εξέλιξη από την πλήρη εκδήλωση των συμπτωμάτων, μέχρι την τελική της εκδήλωση, τον θάνατο του ασθενούς, διαρκεί κατά μέσο όρο 7-8 έτη στην Ελλάδα [26]. Αρχικά, και ενώ οι διεργασίες σε βιοχημικό, γενετικό και παθολογοανατομικό επίπεδο στον εγκέφαλο έχουν ήδη ξεκινήσει προ πολλών ετών-ίσως 15-25 χρόνια [27], ο πάσχων από ΝΑ εμφανίζει ήπιες διαταραχές μνήμης, κυρίως της πρόσφατης, που μπορεί ως έναν βαθμό να περνούν και απαρατήρητες [22, 23, 26]. Με το πέρασ του χρόνου, που διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, εμφανίζονται διαταραχές στη γλώσσα, την προσοχή, και επέρχεται σταδιακά άμβλυση της εκτελεστικής ικανότητας του ασθενούς, αρχικά σε πιο πολύπλοκες και κατόπιν σε πιο απλές καθημερινές λειτουργίες (π.χ. ντύσιμο), έτσι ώστε το άτομο να καθίσταται μερικώς εξαρτώμενο για τις συνήθειες

δραστηριότητές του από τους οικείους του. Ακολουθούν διαταραχές στο θυμικό και τη συμπεριφορά, που εκδηλώνονται ως κατάθλιψη ή και ως επιθετικότητα, με ξεσπάσματα κλάματος ή θυμού. Στο τελευταίο στάδιο της νόσου ο ασθενής χάνει την ικανότητα του λόγου, είναι πλήρως εξαρτημένος από άλλα άτομα για την καθημερινή του διαβίωση, εμφανίζει πλήρη απάθεια και απώλεια της επικοινωνίας με το περιβάλλον, ενώ οι σωματικές λειτουργίες φθίνουν, έτσι ώστε τελικά να οδηγηθεί στο θάνατο [28-30]. Οι συχνότερες αιτίες θανάτου των ασθενών με ΝΑ είναι η πνευμονία, οι ουρολοιμώξεις, τα τραύματα από κατακλίσεις και η αφυδάτωση.

Η εκτεταμένη έρευνα στην κυτταρική και μοριακή παθογένεια της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες προκάλεσε μεγάλη πρόοδο στην κατανόηση της νόσου. Στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούμε την λήψη ιατρικού ιστορικού, την εκτεταμένη νευροψυχολογική εκτίμηση, την αιματολογική και βιοχημική εξέταση αίματος για τον αποκλεισμό αναστρέψιμων ανοιών (B12, φολικό οξύ, T3, T4, TSH, RPR), τη νευροφυσιολογική εκτίμηση (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ΗΕΓ, Προκλητά Δυναμικά) τη νευροαπεικόνιση (HAT, MT) την ανίχνευση πρωτεϊνών στο ENY και εξετάσεις πυρηνικής Ιατρικής, (SPET, PET για έλεγχο τους μεταβολισμού της γλυκόζης και του οξυγόνου). Τα τελευταία χρόνια έγινε και γίνεται πολλή έρευνα σε όλες τις ανωτέρω διαγνωστικές μεθόδους.

Οι βιολογικοί δείκτες που επηρεάζονται στα διάφορα στάδια της Νόσου Alzheimer είναι οι εξής:

Στάδιο 1: Ασυμπτωματική αμυλοειδωση: Υψηλά επίπεδα αμυλοειδικών πλακών στο PET. Χαμηλά επίπεδα του Αβ στο ENY

Στάδιο 2: Αμυλοειδωση και νευροεκφύλιση: Νευρωνική δυσλειτουργία στο FDG-PET και fMRI. Υψηλά επίπεδα στο ENY tau/rtau. Λέπτυνση του φλοιού, ατροφία του ιπποκάμπου στη δομική MRI

Στάδιο 3: Αμυλοειδωση και Νευροεκφύλιση και ήπια Νοητική Έκπτωση: Ενδείξεις για αλλαγή από προηγούμενο επίπεδο Νόησης. Φτωχά αποτελέσματα σε σύνθετες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Δεν πληρούνται ακόμη τα κριτήρια για Ήπια Νοητική διαταραχή ή άνοια

Στάδιο 4: Ήπια Νοητική Διαταραχή και Άνοια [25].

Η πλέον τελευταία μέθοδος διάγνωσης ανακινώθηκε πολύ πρόσφατα. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί microRNA για την εξέταση του αίματος για τη διάγνωση της άνοιας. Μία αμερικανο-γερμανική ομάδα ανέπτυξε μία μέθοδο που ανιχνεύει νέους βιολογικούς δείκτες χρησιμοποιώντας microRNA ή τμήματα του γενετικού κώδικα. Οι ερευνητές ανέλυσαν μία ομάδα 12 microRNA από το αίμα 48 ασθενών με ΝΑ και 22 υγιών και κατέγραψαν τις διαφορές που υπήρχαν στην ομάδα με ΝΑ και σε σχέση με τους φυσιολογικούς. Στη συνέχεια ακολούθησαν την ίδια διαδικασία με ασθενείς με άλλα νοσήματα και φυσιολογικούς. Η εξέταση έδειξε ότι μπορεί να ξεχωρίσει τους ασθενείς με ΝΑ, αλλά και εκείνους με άλλα νοσήματα. Μπορούσε να ξεχωρίσει με περισσότερη από 95% ακρίβεια τους φυσιολογικούς από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια, κατάθλιψη και διπολική διαταραχή. Με λιγότερη ακρίβεια μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση των ασθενών με ήπια νοητική διαταραχή, νόσο Parkinson και σκλήρυνση κατά πλάκας (περίπου 82%). Η ακρίβεια στη διάκριση ΝΑ και άλλων νευροεκφυλιστικών νοσημάτων ήταν περίπου 75% [31].

Βέβαια και πιο απλές ακόμη εξετάσεις στο αίμα είναι δυνατόν να ξεχωρίσουν τους ασθενείς με ΝΑ από τους φυσιολογικούς ηλικιωμένους, όπως η εξέταση του β-αμυλοειδούς 1-40 στο αίμα, αλλά δυστυχώς δεν μπορούν ακόμη να ξεχωρίσουν αυτούς που έχουν αμνησικού τύπου Ήπια Νοητική διαταραχή από τους φυσιολογικούς [32].

Μία πρόσφατη και πολύ σημαντική δημοσίευση είναι με τη χρήση του PET για την απεικόνιση των νευροϊνιδικών εκφυλίσεων, για τη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αμυλοειδικών πλακών του εγκεφάλου ασθενών με την ΝΑ και την κλινική κατάσταση ή το στάδιο της ΝΑ. Γιαπωνέζοι ερευνητές

βρήκαν μία καινούργια μέθοδο για την ανίχνευση της τ πρωτεΐνης σε ζωντανούς ανθρώπους. Στα πλαίσια του Japan's National Institute of Radiological Sciences έκαναν PET σε ανθρώπους με NA και υγιείς της ίδιας ηλικίας. Πριν από τα PET έδωσαν ενδοφλέβια με τη σειρά πρώτα την ουσία [¹¹C] PBB3-παράγοντα που συνδέεται με την τ πρωτεΐνη-και στη συνέχεια έδωσαν [¹¹C] PIB, ουσία που συνδέεται με το β-αμυλοειδές. Το PET έδειξε υψηλά επίπεδα της [¹¹C] PBB3 σε διαφορετικές περιοχές από εκείνες που συνδέθηκε ο παράγων [¹¹C] PIB. Η σύνδεση με την τ πρωτεΐνη βρέθηκε σε πολλές και εκτεταμένες περιοχές του εγκεφάλου των ασθενών με NA (περισσότερο σε σοβαρά στάδια) [33].

Στάδια εξέλιξης

Η εξέλιξη της άνοιας άλλοτε είναι ταχεία και άλλοτε ακολουθεί αργή φθίνουσα πορεία. Αυτό σημαίνει ότι στις διάφορες φάσεις εξέλιξης της ασθένειας, ο ασθενής εκφράζεται διαφορετικά, τα αναφερόμενα προβλήματα από τη συμπεριφορά του ποικίλλουν, και συνεπώς η απαιτούμενη ηθική στάση των μελών του περιβάλλοντός του και αυτό διαφέρει κατά πρόσωπο, περίπτωση και στάδιο. Τα στάδια της NA κατά Reisberg είναι 7, όπως φαίνονται στον Πίνακα 1.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση είναι χρήσιμη αλλά και δυνατή στα πρώτα στάδια της άνοιας. Στα τελικά στάδια όλες οι άνοιες είναι ίδιες. Η NA, όπως φαίνεται και στη διάγνωση και στην περιγραφή των σταδίων, αρχίζει συνήθως με διαταραχές στην επικοινωνιακή μνήμη.

Η άνοια στην Νόσο του Parkinson έχει σχέση κυρίως με την προσοχή και τις εκτελεστικές ικανότητες και εμφανίζεται τουλάχιστον μετά 1 έτος από την έναρξη των κινητικών προβλημάτων (τρόμος, δυσκαμψία, βραδυκινησία, αδυναμία αντισταθμιστικών κινήσεων).

Η αμιγής αγγειακή άνοια παρουσιάζει νοητικά ελλείμματα ανάλογα με την εντόπιση των βλαβών, αλλά συνυπάρχουν και νευρολογικά σημεία, όπως είναι το σημείο Babinski, συμμετρική ή ασύμμετρη αύξηση των τενοντίων αντανακλάσεων κ.ο.κ. Η άνοια Binswanger οφείλεται στην αρτηριακή υπέρταση (ιστορικό ΑΥ), ενώ το CADASIL συνδέεται με αυτοσωματική κληρονομικότητα (κληρονομικό ιστορικό). Στην άνοια με σωματίδια του Lewy παρατηρούνται από τα πρώτα στάδια οπτικές ψευδαισθήσεις, διακυμάνσεις και ευαισθησία στα νευροληπτικά φάρμακα ενώ στη μετωποκροταφική άνοια παρατηρούνται κυρίως διαταραχές συμπεριφοράς, έλλειψη αναστολών ή και διαταραχές του λόγου ανάλογα με το είδος της μετωποκροταφικής άνοιας (μετωπιαία, σηματολογική και πρωτοπαθής προοδευτική αφασία).

Η πρόληψη της NA

Μια παρέμβαση για να θεωρηθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των οποιωνδήποτε νοσημάτων, διακρίνεται σε 3 κατηγορίες: α) στην πρόληψη (ή πρωτογενή πρόληψη), η οποία αφορά τα κατάλληλα εκείνα μέτρα που θα αναχαιτίσουν τα αίτια μιας νόσου, πριν προσβάλλουν το άτομο, β) στη θεραπεία (ή δευτερογενή πρόληψη), η οποία αναφέρεται στα μέτρα που αποσκοπούν στην αναχαίτιση της εξέλιξης της ήδη προϋπάρχουσας νόσου. Και τέλος, γ) στην αποκατάσταση (ή τριτογενή πρόληψη), η οποία αναφέρεται σε εκείνα τα μέτρα που έχουν ως σκοπό να αποκαταστήσουν τουλάχιστον ένα μέρος των ψυχικών και σωματικών βλαβών, που ήδη υπάρχουν.

Η πρωτογενής πρόληψη φαίνεται ανέφικτη για τα άτομα που πάσχουν από τη NA ή από άλλου τύπου άνοια [34]. Νεότερες αναφορές ερευνητών, επιβεβαιώνουν ότι ο έλεγχος των αγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, χοληστερόλη, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνι-

σμα), η συστηματική σωματική άσκηση, η υγιεινή διατροφή με φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς και Ω3 λιπαρά οξέα, συντελούν σημαντικά στην πρωτογενή πρόληψη της άνοιας, καθώς και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της [35].

Πρόσφατη γαλλική έρευνα έδειξε ότι ηλικιωμένοι που καθυστερούν να πάρουν σύνταξη έχουν λιγότερο κίνδυνο να πάθουν άνοια. Για κάθε επιπλέον χρόνο δουλειάς ο κίνδυνος για την εμφάνιση της άνοιας ελαττωνόταν κατά 3.2%. Εξετάστηκαν τα αρχεία 430,000 εργατών. Είχαν συνταξιοδοτηθεί κατά μέσο όρο πριν από 12 χρόνια και ήταν 74 χρονών κατά μέσο όρο. Σχεδόν 3% από αυτούς παρουσίασαν άνοια. Αυτοί που συνταξιοδοτήθηκαν στα 65 είχαν λιγότερο κίνδυνο κατά 15% να πάθουν άνοια από αυτούς που συνταξιοδοτήθηκαν στα 60 τους χρόνια [36].

Η αντιμετώπιση της NA

Η αντιμετώπιση της άνοιας είναι μια μακρόχρονη και πολύπλοκη διαδικασία. Αρχίζει από την ώρα που γεννιόμαστε ή ακόμη και πιο πριν, διότι η εκπαίδευση-υψηλού επιπέδου μόρφωση, η κοινωνικοποίηση, η σωστή διατροφή και η σωματική άσκηση είναι ο σωστός τρόπος ζωής, που καθορίζει το μέλλον μας.

Ένα γενικό και ολιστικό πλάνο διαχείρισης-αντιμετώπισης των ανοιών περιλαμβάνει αρχικά την αξιολόγηση των συμπτωμάτων καθώς και τον ακριβή προσδιορισμό των ειδικών και μη που θα πάρουν μέρος στη διαδικασία άμβλυσης και ελέγχου των διαταραχών. Η αντιμετώπιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων (προτείνεται) να περιλαμβάνει: 1. Μη φαρμακευτικές στρατηγικές (περιβαλλοντικές ή συμπεριφοριστικές). 2. Φαρμακευτική παρέμβαση (πάντοτε υπό την καθοδήγηση του θεράποντα ιατρού) για την αντιμετώπιση των νοητικών διαταραχών, της κατάθλιψης, του άγχους ή των ψυχωτικών συμπτωμάτων. 3. Εκπαίδευση και στήριξη των περιθαλπόντων. Εκπαίδευση του προσωπικού που υπηρετεί στις δομές φροντίδας, των ιδρυμάτων και των Κέντρων Ημέρας καθώς και των περιθαλπόντων σε συμπεριφοριστικές και περιβαλλοντικές στρατηγικές. 4. Εξειδικευμένη και εστιασμένη συμβουλευτική για τη διαχείριση των πιο σοβαρών συμπτωμάτων. Για να είναι αποτελεσματική οποιαδήποτε μη φαρμακευτική παρέμβαση, θα πρέπει να σχεδιαστεί έτσι ώστε να ικανοποιεί πρωτίστως τις ανάγκες των ανθρώπων που πάσχουν-προσωποκεντρική προσέγγιση-, να είναι αρκετά ευέλικτη ώστε να διαφοροποιείται στην πορεία εφαρμογής της, αν αυτό απαιτείται, να ακολουθείται με ευλάβεια από τους περιθαλπόντες και τέλος να εφαρμόζεται μέχρι η διαταραχή να έχει εμφανώς ελεγχτεί [37].

Παρά τις μακροχρόνιες προσπάθειες των επιστημόνων, δεν υπάρχει θεραπεία για τη νόσο, και τα υπάρχοντα φαρμακευτικά σκευάσματα απλώς βοηθούν στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Τρία από αυτά δρουν ως ανταγωνιστές των χολινεστερασών, με βάση την υπόθεση ότι στη NA υπάρχει ελαττωμένη χολινεργική δραστηριότητα στον εγκέφαλο. Τα φάρμακα αυτά είναι η τακρίνη, η ριβαστιγμίνη, η γαλανταμίνη και η donepezil [38]. Λόγω αύξησης της χολινεργικής δραστηριότητας, οι ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία μπορεί να εμφανίσουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες ναυτία, διάρροια και έμετο. Η μεμαντίνη [39] που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως αντιγριπτικό φάρμακο, δρα στο γλουταμινοεργικό σύστημα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA. Σε αντίθεση με την προηγούμενη ομάδα φαρμάκων, χρησιμοποιείται στα προχωρημένα στάδια της νόσου, ενώ συνήθως είναι η συγχωρηγήσή της με αναστολείς χολινεστερασών.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συγκαταλέγονται η ζάλη, η κεφαλαλγία, και οι παραισθησίες. Αν και η νόσος είναι γνωστή για περισσότερο από ένα αιώνα (1906-2013) τα ανωτέρω τέσσερα φάρμακα είναι τα μόνα φάρμακα που έχουν εγκριθεί, τα οποία προσφέρουν συμπτωματική βελτίωση μόνο, χωρίς να μπορούν να τροποποιήσουν την πορεία της νόσου.

Πίνακας 1. Τα κλινικά χαρακτηριστικά στα διάφορα στάδια της ΝΑ

Στάδιο GDS	Κλινικά χαρακτηριστικά	Διάγνωση
1. Απουσία νοητικού ελλείμματος	Απουσία υποκειμενικών ενοχλημάτων μνημονικού ελλείμματος και μνημονικού ελλείμματος κατά την κλινική συνέντευξη	Φυσιολογικό
2. Πολύ ήπια νοητική έκπτωση	1. Υποκειμενικά ενοχλήματα μνημονικού ελλείμματος, συχνότερα στις παρακάτω περιοχές: α. ξεχνά που έχει τοποθετήσει οικεία αντικείμενα, β. ξεχνά ονόματα που προηγουμένως γνώριζε καλά. 2. Απουσία αντικειμενικών ενδείξεων μνημονικού ελλείμματος κατά την κλινική συνέντευξη. 3. Απουσία αντικειμενικών ελλειμμάτων στην εργασία ή σε κοινωνικές καταστάσεις. 4. Ανησυχία ανάλογη με τη συμπτωματολογία.	Φυσιολογική γήρανση
3. Ήπια νοητική έκπτωση	1. Αρχικά ευδιάκριτα ελλείμματα, εκδηλώσεις σε περισσότερες από μία από τις παρακάτω περιοχές: α. ο ασθενής μπορεί να έχει χαθεί πηγαίνοντας προς έναν άγνωστο προορισμό, β. οι συνάδελφοι αντιλαμβάνονται τη σχετικά φτωχή απόδοση του ασθενούς, γ. γίνεται εμφανής από τους οικείους η δυσκολία στην εύρεση λέξεων και ονομάτων, δ. ο ασθενής μπορεί να διαβάσει ένα κείμενο ή ένα βιβλίο και να συγκρατήσει σχετικά λίγες πληροφορίες, ε. ο ασθενής μπορεί να δυσκολεύεται να συγκρατήσει ονόματα απόμων που του συστήνονται για πρώτη φορά, στ. ο ασθενής μπορεί να έχει χάσει ή να έχει τοποθετήσει σε λάθος μέρος ένα αντικείμενο αξίας και ζ. ελλείμματα συγκέντρωσης μπορεί να είναι εμφανή κατά την κλινική εξέταση. 2. Αντικειμενικές ενδείξεις μνημονικού ελλείμματος, που καταγράφονται μέσω μίας λεπτομερούς συνέντευξης. 3. Μειωμένη απόδοση σε απαιτητικές εργασιακές και κοινωνικές εκδηλώσεις. 4. Η άρνηση αρχίζει να είναι εμφανής στον ασθενή. Ήπιο ως μέτριο άγχος συνοδεύει τα συμπτώματα.	Ήπια Νοητική Διαταραχή
4. Μέτρια νοητική έκπτωση	1. Ευδιάκριτα ελλείμματα στην προσεκτική κλινική συνέντευξη, εκδήλωση ελλείμματος στις παρακάτω περιοχές: α. μειωμένη γνώση των τωρινών και πρόσφατων γεγονότων, β. πιθανή εκδήλωση μνημονικού ελλείμματος για το προσωπικό ιστορικό, γ. έλλειμμα συγκέντρωσης στις διαδοχικές αφαιρέσεις, δ. μειωμένη ικανότητα για ταξίδια, χειρισμό οικονομικών κ.ά. 2. Συχνά δεν υπάρχει έλλειμμα στις παρακάτω περιοχές: α. προσανατολισμό σε χρόνο και πρόσωπα, β. αναγνώριση οικείων ατόμων και προσώπων, γ. ικανότητα να πάει σε μία οικεία τοποθεσία. 3. Αδυναμία εκτέλεσης σύνθετων έργων, η άρνηση αποτελεί κυρίαρχο αμυντικό μηχανισμό, επιπέδωση του συναισθήματος και απόσυρση από απαιτητικές καταστάσεις.	Ήπια νόσος Alzheimer
5. Μέτρια προς σοβαρή νοητική έκπτωση	1. Ο ασθενής δεν μπορεί πλέον να ζήσει χωρίς κάποια βοήθεια, οι ασθενείς, κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, δε μπορούν να ανακαλέσουν αρκετές πληροφορίες που αφορούν την τωρινή ζωή τους, όπως: τη διεύθυνση ή το τηλέφωνο τα οποία έχουν για πολλά χρόνια, τα ονόματα στενών μελών της οικογένειάς τους (π.χ. τα εγγόνια τους), το όνομα του λυκείου ή του πανεπιστημίου στο οποίο φοίτησαν. 2. Συχνά υπάρχει αποπροσανατολισμός ως προς το χρόνο (ημερομηνία, μέρα της εβδομάδας, εποχή) ή ως προς τον τόπο. Ένα μορφωμένο άτομο μπορεί να έχει δυσκολία στο να μετρήσει ανάποδα αφαιρώντας διαδοχικά 4 από το 40 ή 2 από το 20. Τα άτομα σε αυτό το στάδιο διατηρούν τη γνώση πολλών σημαντικών γεγονότων που αφορούν τα ίδια και άλλους. Γνωρίζουν το όνομά τους και γενικά γνωρίζουν τα ονόματα των συζύγων και των παιδιών τους. Δεν χρειάζονται βοήθεια στο φαγητό ή στην τουαλέτα, αλλά ίσως αντιμετωπίζουν δυσκολία στην επιλογή των κατάλληλων ρούχων	Μέτρια νόσος Alzheimer
6. Σοβαρή νοητική έκπτωση	1. Περιστασιακά μπορεί να ξεχάσουν το όνομα του/της συζύγου από τον/την οποίο/α είναι ολοκληρωτικά εξαρτημένοι για την επιβίωση. 2. Έχουν σε μεγάλο βαθμό άγνοια όλων των πρόσφατων γεγονότων και εμπειριών της ζωής τους. 3. Διατηρούν κάποια ατελή γνώση από το παρελθόν τους. 4. Γενικά, δεν έχουν επίγνωση του περιβάλλοντος, της χρονιάς, της εποχής, κ.λπ. 5. Μπορεί να έχουν δυσκολία στο να μετρήσουν από το 10 ως το 1, και κάποιες φορές και από το 1 ως το 10. 6. Χρειάζονται κάποια βοήθεια στις καθημερινές τους δραστηριότητες, π.χ. μπορεί να έχουν ακράτεια, να χρειάζονται βοήθεια στο να πάνε σε ένα μέρος, αλλά μερικές φορές μπορούν να πάνε σε κάποιο γνωστό προορισμό. 7. Συχνά διαταράσσεται ο κιρκαδικός ρυθμός τους. 8. Σχεδόν πάντα ανακαλούν το όνομά τους. 9. Συχνά συνεχίζουν να είναι ικανοί να ξεχωρίζουν τα γνωστά από τα άγνωστα άτομα στο περιβάλλον τους. 10. Συμβαίνουν ποικίλες μεταβολές στην προσωπικότητα και το συναισθήμα που περιλαμβάνουν: α. παραληρητική συμπεριφορά (π.χ. οι ασθενείς μπορεί να κατηγορήσουν τους συζύγους τους ότι είναι απατεώνες, μπορεί να μιλούν σε φανταστικά πρόσωπα ή στο είδωλό τους στον καθρέφτη), β. συμπτώματα εμμονών (π.χ. το άτομο μπορεί να επαναλαμβάνει συνέχεια καταναγκαστικές ενέργειες που έχουν σχέση με την καθαριότητα), γ. μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα άγχους, διέγερση, ακόμα και επιθετική συμπεριφορά που δεν υπήρχε και δ. νοητική αβουλία (δηλ. απώλεια δύναμης της θέλησης, γιατί το άτομο δεν μπορεί να διατηρήσει μία σκέψη αρκετά ώστε να καθορίσει τη σκόπιμη πορεία μίας πράξης)	Μέτρια προς σοβαρή νόσος Alzheimer
7. Πολύ σοβαρή νοητική έκπτωση	Χάνονται όλες οι λεπτές ικανότητες, συχνά δεν υπάρχει καθόλου λόγος-μόνο άναρθρες φωνές. Ακράτεια ούρων, βοήθεια στη χρήση της τουαλέτας και στη σίτιση. Απώλεια βασικών ψυχοκινητικών ικανοτήτων (π.χ. ικανότητα βάδισης). Φαίνεται ότι ο εγκέφαλος δεν είναι πια ικανός να δώσει εντολές στο σώμα. Συχνά εμφανίζεται γενικευμένη ακαμψία και αρχέγονα νευρολογικά αντανάκλαστικά.	Σοβαρή νόσος Alzheimer

Οι παρεμβάσεις στήριξης στους περιθάλποντες έδωσαν θεαματικά αποτελέσματα. Είναι γενικώς αποδεκτό ότι οι περιθάλποντες παίζουν μείζονα ρόλο στη συμπεριφορά των ασθενών [40]. Η συμπεριφορά του περιθάλποντα μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά του ασθενή μας. Γι' αυτό τον λόγο υπάρχουν διεθνή εκπαιδευτικά προγράμματα, όπως το REACH II, το STAR-C και το Savvy Caregiver, τα οποία έ-

χουν δείξει ότι βοηθούν τους ασθενείς έτσι ώστε να είναι λιγότερο διεγερτικοί και τους περιθάλποντες να έχουν λιγότερα συμπτώματα κατάθλιψης [41-45]. Υπάρχουν και αντίστοιχα προγράμματα στην Ελλάδα, τα οποία έδειξαν ότι ελαττώνεται το άγχος, η κατάθλιψη και το φορτίο των περιθάλπόντων [46]. Στηριγμένοι στα αποτελέσματα αυτά ξεκίνησε μία προ-

σπάθεια τηλε-εκπαίδευσης των περιθαλπόντων στα πλαίσια του προγράμματος ASPAD [47].

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι υπάρχουν *παράγοντες που επηρεάζουν τον ασθενή* στο να εκδηλώσει μια ανεπιθύμητη συμπεριφορά και συνήθως είναι: α) η επιδείνωση άλλων συνυπαρχόντων συστηματικών νοσημάτων, όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης κ.ά., β) η εμφάνιση νέων, όπως ένα κάταγμα ή μια λοίμωξη, γ) το περιβάλλον, δ) η έλλειψη επικοινωνίας και ε) η προβληματική σχέση με τους περιθάλποντες [48, 49].

Ωστόσο, προβληματικές *σχέσεις μεταξύ ασθενούς και περιθάλποντα* μπορεί να έχουμε και εξαιτίας της άγνοιας από τη μεριά του περιθάλποντος, για τους σωστούς τρόπους αντιμετώπισης των διαταραχών συμπεριφοράς του ασθενούς [50]. Για το λόγο αυτό, κρίνεται ιδιαίτερως σημαντική η εκπαίδευση των περιθαλπόντων από ειδικούς επιστήμονες [40]. Ένας άλλος παράγοντας που πιθανόν να δυσχεραίνει τις σχέσεις του ασθενούς με τον περιθάλποντα είναι οι πολλαπλοί ρόλοι που καλείται ο περιθάλπων να παίξει [51]. Τις περισσότερες φορές, σύμφωνα με μελέτες, οι περιθάλποντες έχουν τη δική τους οικογένεια και εργασία και άρα αναγκάζονται να μοιράζουν το χρόνο τους ανάμεσα σε πολλές ασχολίες, με αποτέλεσμα να μην καταφέρνουν να είναι αποτελεσματικοί, εξαιτίας του άγχους που βιώνουν για να εκπληρώσουν τις υποχρεώσεις τους [41].

Περιγράφονται στη βιβλιογραφία τρεις μεγάλες κατηγορίες μη φαρμακευτικών προσεγγίσεων για τις διαταραχές συμπεριφοράς: η *συμπεριφοριστική, η προσωποκεντρική και η περιβαλλοντική παρέμβαση* [52-55].

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των διαταραχών συμπεριφοράς πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία δεύτερης επιλογής διότι τα αντιψυχωσικά κλασικά και άτυπα-έχουν συνδεθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και με μεγαλύτερη θνησιμότητα.

Μελλοντική αντιμετώπιση

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας οι περισσότερες προσπάθειες της φαρμακευτικής βιομηχανίας είχαν στόχο την παραγωγή και τη συκέντρωση του β-αμυλοειδούς. Στον παρακάτω Πίνακα 2, φαίνονται οι τρέχοντες και μελλοντικοί στόχοι των φαρμάκων που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν την NA.

Πίνακας 2. Τρέχοντες και μελλοντικοί στόχοι των θεραπειών που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν την NA

- α) Ελάττωση της παραγωγής του β-αμυλοειδούς: -Αναστολή της β-σεκρετάσης, -Αναστολή ή ρύθμιση της γ-σεκρετάσης, -Ενίσχυση της α-σεκρετάσης
- β) Ελάττωση της συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς: - Ελάττωση των μεταλλοιδόντων που προκαλούν ινίδια του β-αμυλοειδούς, - Ελάττωση του σχηματισμού ολιγομερών με την ελάττωση δημιουργίας μονομερών του β-αμυλοειδούς, -Ελάττωση των πλακών με τον αποκλεισμό δημιουργίας συμπλεγμάτων του β-αμυλοειδούς
- γ) Αύξηση της αποδόμησης του β-αμυλοειδούς: - Ενεργοποίηση του ενζύμου αποδόμησης της ινσουλίνης (IDE), - Ενεργοποίηση της νεπριλυσίνης
- δ) Αύξηση της κάθαρσης (clearance) του β-αμυλοειδούς

Η περισσότερο υποσχόμενη πρόσφατη μέθοδος ήταν η ενεργοποίηση της απομάκρυνσης του β-αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο των ασθενών με NA με τη χορήγηση *αντιγόνων του Αβ (active vaccination-ενεργός ανοσοποίηση)* ή *αντισωμάτων κατά του Αβ (passive vaccination-παθητική ανοσοποίηση)*. Δυστυχώς η χρήση του πρώτου εμβολίου (ενεργός ανοσοποίηση) (AN1792, αποτελούμενο από Αβ και ένα ανοσοσυμπλήρωμα το QS-21) σταμάτησε, διότι προκάλεσε

μηνιγγοεγκεφαλίτιδα στο 6% των ασθενών. Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του Αβ (barineuzumab και solanezumab) δοκιμάστηκαν πρόσφατα. Η εμφάνιση αγγειογενούς οιδήματος μετά τη χορήγηση barineuzumab, και σπάνια εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών (ειδικά στους φορείς ApoE ε4), δημιούργη ερωτήματα ασφάλειας αυτών των αντισωμάτων που έχουν στόχο το N-terminus του Αβ. Η φάση II της μελέτης έδειξε νοητικό όφελος ενώ η φάσης III της μελέτης δεν έδωσε διαφορές από το εικονικό φάρμακο (placebo).

Το solanezumab, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της μεσαίας περιοχής του Αβ φαίνεται ότι αδρανοποιεί το διαλυτό Αβ. Οι μελέτες της φάσης II έδειξαν ότι το φάρμακο αυτό είναι ασφαλές και οι μελέτες με τους βιολογικούς δείκτες στο ENY και στο πλάσμα έδωσαν καλά αποτελέσματα φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας.

Παρά τα αρνητικά αποτελέσματα των κορυφαίων κλινικών δοκιμών φάσης III με το barineuzumab και το solanezumab στην ήπια και μέτρια NA, τα ευρήματα αυτών των δοκιμών και οι πρόσφατες εξελίξεις οδηγούν σε αισιοδοξία για τις αντι-αμυλοειδικές θεραπείες. Η ανοσοθεραπεία κατά του β-αμυλοειδούς (Αβ) έδειξε την ικανότητα του φαρμάκου να συνδέεται με το Αβ του ΚΝΣ και να τροποποιεί τους βιολογικούς δείκτες στους ασθενείς με ήπια άνοια που πήραν solanezumab.

Η πρόσφατη δυνατότητα χρησιμοποίησης αναστολέων της BACE μας προσφέρει επιπλέον ευκαιρίες να δοκιμάσουμε την αξία της ελάττωσης του β-αμυλοειδούς στην κλινική πράξη. Η βελτίωση των κλινικών δοκιμών, όπως η εισαγωγή ασθενών με πολύ πρώιμη NA, με τις θεραπείες να διαρκούν περισσότερο χρόνο και με τη χρησιμοποίηση νέων πιο ευαίσθητων νευροψυχολογικών δοκιμασιών ή άλλων δεικτών, ίσως μας δώσει την ευκαιρία να έχουμε κλινική αποτελεσματικότητα και επομένως αποτελεσματικές θεραπείες για τους ασθενείς μας [56]. Αρκετά φάρμακα που ήταν χρήσιμα προκλινικά (στα πειραματόζωα) απέτυχαν να βοηθήσουν τους ασθενείς με NA. Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν όμως από αυτές τις κλινικές δοκιμές είναι πολύτιμες [57]. Άλλωστε είναι γνωστό ότι για πολλά νευρολογικά και ψυχιατρικά νοσήματα η διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία δεν παρατηρούνται αρκετά γρήγορα [58].

Αν και μερικές μελέτες έδειξαν ότι η ενεργός ανοσοποίηση κατά της τ πρωτεΐνης μπορεί να είναι αποτελεσματική σε πειραματόζωα με NA πολύ λίγες μελέτες υπάρχουν για παθητική ανοσοποίηση κατά της τ πρωτεΐνης.

Στην Ελλάδα, ενώ το 2006 οι πάσχοντες από NA λάμβαναν τα φάρμακα τους δωρεάν, σήμερα οι συντάξεις μειώθηκαν και οι πάσχοντες πληρώνουν ένα μέρος του κόστους των φαρμάκων που λαμβάνουν χρονίως. Για τους λόγους αυτούς οι συγγενείς των πασχόντων συχνά αναγκάζονται να αποφεύγουν την ιατρική φροντίδα και να κρατούν στους πάσχοντες στο σπίτι.

Τέλος, ίσως αυτά που δεν κατάφερε η φαρμακολογία και η βιοχημεία μόνες τους, μπορούν να τα καταφέρουν συνεργαζόμενες με τη κλινική, τις νευροαπεικονίσεις και τις νευροεπιστήμες, η γενετική, οι νέες τεχνολογίες και ιδιαίτερα η νανοτεχνολογία [59].

Βιβλιογραφία

1. Alzheimer Disease International, Παγκόσμια Ημέρα Νόσου Alzheimer, 2009.
2. Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I et al. Prevalence of Alzheimer's Disease and other dementing disorders in Pilea, Greece. *Amer J Alzh Dis* 1999; 14: 138-48.
3. Κατελίδου Δ. Κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις της Νόσου Alzheimer στην Ελλάδα. Πιλοτική Μελέτη. Νοσηλεία και έρευνα, Απρίλιος 2013.
4. Belle SH, Burgio L, Burns R et al. Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH) II Investigators. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(10): 727-38.
5. Τσολάκη Μ. *Νευροψυχολογική Εκτίμηση ηλικιωμένων*. Εκδόσεις Μέλισσα, Θεσσαλονίκη, 1997.

6. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, MH Arrighi. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2007
7. Ziegler-Graham K, Brookmeyer P, Johnson E, Arrighi HM. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimer's Dement* 2008; 4(5): 316-23.
8. Kalra RN, Maestre GE, Arizaga R et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7(9): 812-26.
9. "Alzheimer" Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2012; 8(2): 131-68.
10. Κατελίδου Δ. Κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις της νόσου Alzheimer στην Ελλάδα: Πιλοτική μελέτη, νοσηλεία και έρευνα. Απρίλιος 2013.
11. Τσολάκη Μ, Κάζης Α. Άνοια: Ιατρική και κοινωνική πρόκληση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2005.
12. Gomez-Ramos P, Asuncion Moran M. Ultrastructural localization of intraneuronal Abeta- peptide n Alzheimer disease brains. *J Alzheimer's Dis* 2007; 11(1): 53-9.
13. Goetz J, Schild A, Hoernli F, Pennanen L. Amyloid-induced neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease: insight from transgenic mouse and tissue-culture models. *Int J Dev Neurosci* 2004; 22(7): 453-65.
14. Holmes C. Systemic inflammation and Alzheimer's Disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39(1): 51-68.
15. Schmidt S, Kwee LC, Allen KD, Oddone EZ. Association of ALS with head injury, cigarette smoking and APOE genotypes. *J Neurol Sci* 2010; 291(1-2): 22-9.
16. Papassotiropoulos A, Wollmer MA, Tsolaki M et al. A cluster of cholesterol-related genes confers susceptibility for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(7): 940-7.
17. Malt EA, Dahl RC, Haugland TM et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013; 133(3): 290-4.
18. Harold D, Abraham R, Hollingworth P et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41(10): 1088-93.
19. Hollingworth P, Harold D, Sims R et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011; 43(5): 429-35.
20. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D et al; European Alzheimer's Disease Initiative (EADI); Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease (GERAD); Alzheimer's Disease Genetic Consortium (ADGC); Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE), Moebus S, Mecocci P, Del Zompo M et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013; 45(12): 1452-8.
21. Sarazin M, de Souza LC, Lehericy S, Dubois B. Clinical and research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Euroimaging Clin N Am* 2012; 22(1): 23-32.
22. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. 4th edn. Washington DC: American Association 2000.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98.
24. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
25. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011; 7: 280-92.
26. Γιαννούλη Β, Μεσσήνη Χ, Γερμανού Α, Τσολάκη Μ. Προσδόκιμο επιβίωσης και νευροψυχολογικό προφίλ ασθενών με άνοια. 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη 20-23 Ιουνίου 2013; 95: 149.
27. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL et al. Dominantly inherited Alzheimer Network. Clinical and Biomarker Changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2012; 367(9): 795-804.
28. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002; 59(11): 1764-7
29. Ahearn DJ, McDonald K, Barraclough M, Leroi I. An exploration of apathy and impulsivity in Parkinson disease. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012; 2012: 390701.
30. Klein-Koerkamp Y, Baciu M, Hot P. Preserved and impaired emotional function in Alzheimer's disease. *Front Psychol* 2012; 3: 331.
31. Leidinger P, Backes C, Deutscher S, Schmitt K et al. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients. *Genome Biol* 2013; 14(7): R78.
32. Wang T, Xiao S, Liu Y et al. The efficacy of plasma biomarkers in early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013 Dec 7. doi: 10.1002/gps.4053.
33. Okamura N, Furumoto S, Harada R et al. Novel ¹⁸F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 2013; 54(8): 1420-7.
34. Έκθεση για την Παγκόσμια Υγεία 2001, Ψυχική Υγεία: Νέα Αντίληψη, Νέα Επiδα. Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Αθήνα, 2002, σελ. 61-74.
35. Schneider N, Yvon C. A review of multidomain interventions to support healthy cognitive aging. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(3): 252-7.
36. Le Goff M, Helmer C, Foubert-Samier A et al. Activities in retired people and the risk of dementia. *C R Biol* 2009; 332(4): 378-84.
37. Volcer L, Hurley AC. Management of behavioral symptoms in progressive degenerative dementias. *Journal of Gerontology* 2003; 9: 837-45.
38. Atri A. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 13: S346-55.
39. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group (2008). Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1): 83-9.
40. Kovach CR, Taneli Y, Dohearty P, Schlidt AM, Cashin S, Silva-Smith AL. Effect of the BACE intervention on agitation of people with dementia. *Gerontologist* 2004; 44 (6):797-806.
41. Hepburn KW, Lewis M, Sherman CW, Tornatore J. The savvy caregiver program: developing and testing a transportable dementia family caregiver training program. *Gerontologist* 2003; 43(6): 908-15.
42. Teri L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons LE. Training community consultants to help family members improve dementia care: a randomized controlled trial. *Gerontologist* 2005; 45(6): 802-11.
43. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM. Behavioural treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997; 52(4): P159-66.
44. Ostwald SK, Hepburn KW, Caron W et al. Reducing caregiver burden: a randomized psychoeducational intervention for caregivers of persons with dementia. *Gerontologist* 1999; 39(3): 299-309.
45. Belle SH, Burgio L, Burns R et al. Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH) II Investigators. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 21-145(10): 727-38.
46. Karagiozi K et al. Combined intervention for caregivers of patients with dementia: a randomized controlled trial. Under publication 47. aspad-admin@lists.auth.gr.
48. Τσολάκη Μ. Alzheimer: Νέες διαστάσεις στη προσέγγιση της νόσου. *Κοινωνία και Υγεία* 2007; 6: 55-66.
49. Williamson GM, Shaffer DR. Relationship quality and potentially harmful behaviors by spousal caregivers: How we were then, how we are now. *Psychology and Aging* 2001; 16(2): 217-26.
50. Τσολάκη Μ, Βασιλειάδης Γ. Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε περιθάλποντες και ασθενείς με άνοια. *Εγκέφαλος* 2002; 39: 157-73.
51. Wallace WS, Dilworth-Anderson P, Goodwin PY. Caregiver role strain: the contribution of multiple roles and available resources in African-American women. *Aging and Mental Health* 2003; 7(2): 103-12.
52. Cohen-Mansfield J. Non-pharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary and critique. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 9(4): 361-81.
53. Burgio L. Interventions for the Behavioral Complications of Alzheimer's Disease: Behavioral Approaches. *International Psychogeriatrics* 1996; 8(1): 45-52.
54. Bianchetti A, Zanetti O, Trabucchi M. Non pharmacological treatment in Alzheimer's disease. *Functional Neurology* 1997; 12(3-4): 215-7.
55. Δημητρίου Τ, Τσολάκη Μ. Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις των διαταραχών συμπεριφοράς στην άνοια. *Νευρολογία* 2012; 21(1): 29-38
56. Grundman M, Dibernardo A, Raghavan N et al. 2012: A watershed year for Alzheimer's disease research. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(1): 51-3.
57. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology* 2014; 76 PtA: 27-50.
58. Souslova T, Marple TC, Spiekerman AM, Mohammad AA. Personalized medicine in Alzheimer's disease and depression. *Contemp Clin Trials* 2013; 36(2): 616-23.
59. Alam Q, Haque A, Alam MZ et al. Nanotechnological Approach in Management of Alzheimer's Diseases and Type- 2 Diabetes. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013 Sep 18.

Κεφάλαιο 30 Η λειτουργική απεικόνιση (SPET-PET) στη διάγνωση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοιών

Γεώργιος Γερασίμου

Νευροαπεικόνιση στις άνοιες

Οι άνοιες παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και η συχνότητά τους είναι αυξημένη, κύρια στις ηλικίες τις μεγαλύτερες των 65 ετών. Η νόσος του Alzheimer (NA) είναι η συχνότερη από τις άνοιες και ανέρχεται σε ποσοστό 60%-70% από αυτές. Η άνοια με σωμάτια Lewy (LBD), η πολυαγγειακή εγκεφαλική άνοια (ΠΕΝ) και η μετωποροταφική άνοια (ΜΚΑ), είναι από τις παθολογικές οντότητες που κατά σειρά συχνότητας απασχολούν τους κλινικούς ιατρούς, ενώ λιγότε-

ρο συχνές ανοϊκές συνδρομές αποτελούν η άνοια από λευκο-εγκεφαλοπάθεια, από μεταβολικά νοσήματα, από ιό HIV, από όγκους και από συστηματικά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΑ, νοσήματα του κολλαγόνου) [1].

Η διάγνωση της ΝΑ με κλινικά και μόνο κριτήρια κατά τη διάρκεια της ζωής είναι δυσχερής και μετά βεβαιότητας τίθεται μόνο με βιοψία εγκεφάλου ή μετά θάνατο βασιζόμενη σε νεκροτομικά ευρήματα. Η αξονική τομογραφία (HAT) είναι μέθοδος χρήσιμη για τον αποκλεισμό δευτερογενών ανοϊών, κύρια αγγειακής αιτιολογίας, η ατροφία ελίκων και διεύρυνση αυλάκων εμφανίζεται και σε φυσιολογικά άτομα ανάλογης ηλικίας, ενώ η ατροφία του μέσου κροταφικού φλοιού, εμφανίζεται μόνο σε προχωρημένα στάδια της ΝΑ [2]. Η μαγνητική τομογραφία (MT) παρουσιάζει καλύτερη διακριτική ικανότητα από τη HAT στον προσδιορισμό της ατροφίας του ιπποκάμπτου, σε ασθενείς όμως με μέσης βαρύτητας συνδρομή, ενώ η μαγνητική φασματοσκοπία παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό ουσιών, όπως η ασπαρτάμη των νευρώνων [3]. Αναφέρεται όμως ότι η ποσοτική μέθοδος εκτίμησης του μεγέθους του ιπποκάμπτου με MT παρουσιάζει ευαισθησία 79% και ειδικότητα 69% στη διαφοροποίηση ασθενών με ΝΑ από υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας [4]. Πλην όμως το μέσο MMSE των ασθενών ήταν 15, που σημαίνει ότι τα αποτελέσματα αναφέρονται σε ασθενείς με μέση άνοια.

Αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν SPET και PET στη διάγνωση των ανοϊών, απεικονίζουν κροταφοβρεγματική υποαιμάτωση και υπομεταβολισμό αντίστοιχα σε ασθενείς με ΝΑ, ενώ αναφέρεται παθολογία και στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου [5]. Οι κροταφοβρεγματικές ανωμαλίες είναι συνήθως αμφοτερόπλευρες (Εικ. 1) και μπορεί να είναι συμμετρικές ή ασύμμετρες. Οι μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερη ευαισθησία της SPET μεθόδου στη διάγνωση της ΝΑ σε ύπαρξη βρεγματικών ελλειμμάτων παρακροταφικών, ενώ αναφέρεται και προσβολή του μετωπιαίου φλοιού ταυτόχρονα με την κροταφοβρεγματική. Γενικά, η κροταφο-βρεγματική υποαιμάτωση στη μελέτη SPET μπορεί να διαχωρίσει πάσχοντες από υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας.

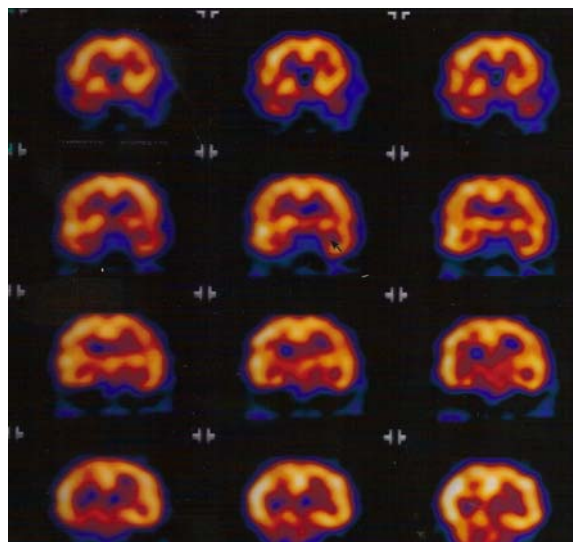
Η μελέτη PET με φθοριωμένη δεοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG) παρουσιάζει καλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση της ΝΑ από ότι η μελέτη SPET και το εύρος του κροταφοβρεγματικού υπομεταβολισμού είναι μεγαλύτερο από ότι το εύρος της υποαιμάτωσης στην ίδια περιοχή που παρατηρείται στη μελέτη SPET με λιποφιλικό ραδιοφάρμακο (ρφ) [6].

Η μελέτη OPTIMA (Oxford Project to Investigate Memory in Aging-2001) είναι μία από τις μεγαλύτερες μελέτες που συγκρίνει τα ευρήματα της μοριακής (SPET) απεικόνισης της αιματικής εγκεφαλικής ροής με τα αντίστοιχα της κλινικής διάγνωσης και της βιοψίας σε πάσχοντες από άνοια [7]. Η κλινική διάγνωση της πιθανής ΝΑ σχετίστηκε με 59% ευαισθησία και 95% ειδικότητα σε ασθενείς με νόσο που επιβεβαιώθηκε με βιοψία. Τα αντίστοιχα ποσοστά υπολογίστηκαν σε 93% και 88% στο συνδυασμό δυνατής και πιθανής νόσου. Ο συνδυασμός θετικής SPET μελέτης για κροταφοβρεγματική υποαιμάτωση με κριτήρια πιθανής και δυνατής άνοιας οδήγησε σε ευαισθησία 96% και ειδικότητα 84%.

Οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι συνέβαλαν σημαντικά στη διάγνωση και ιδιαίτερα στην πρώιμη διάγνωση της νόσου ΝΑ. Η βελτιστοποίηση των μηχανημάτων και διαγνωστικών πρωτοκόλλων επιτρέπει την παρατήρηση των λεπτών δομών στη φλοιώδη και υποφλοιώδη μοίρα του εγκεφάλου. Σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί η καλή ευαισθησία και ειδικότητα του SPET και του PET, το οποίο υπερτερεί σε διακριτική ικανότητα, για τη διάγνωση της ΝΑ [8].

Προκειμένου να διαφοροποιηθεί η μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής λόγω ΝΑ από την απότοκο της ηλικίας φυσιολογική μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, απαραίτητη κρίνεται η δημιουργία βάσης φυσιολογικών δεδομένων με αποδεδειγμένα υγιείς μάρτυρες αναλόγου φύλου και ηλικίας με τους εξεταζόμενους ασθενείς. Ελάττωση της αιματικής ροής σχετιζόμενη με την ηλικία, χωρίς εξέλιξη σε ανοϊκή συν-

δρομή, έχει αναφερθεί στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, στον αριστερό προμετωπιαίο και άνω κροταφικό φλοιό και στα βασικά γάγγλια αμφοτερόπλευρα [9].



Εικόνα 1. Μειωμένη αιμάτωση στον μέσο κροταφικό φλοιό (πλέον έντονη αριστερά-βέλος), σε ασθενή με ήπια γνωστική διαταραχή.

Σημαντικό διαγνωστικό πρόβλημα είναι η διαφοροδιάγνωση της ΝΑ από την ήπια γνωστική διαταραχή. Σαν ήπια γνωστική διαταραχή (ΗΓΔ) αναφέρεται μία κατάσταση διαταραχών μνήμης σε άτομα τα οποία δεν πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης ΝΑ, αλλά είναι υψηλού κινδύνου στο να εμφανίσουν το πλήρες ανοϊκό σύνδρομο. Σε μνησιακή ΗΓΔ έχει παρατηρηθεί ελάττωση της αιματικής ροής και του μεταβολισμού της γλυκόζης στις μελέτες SPET και PET αντίστοιχα, στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στο προσφηνειδές λόβιο [10].

Σε υψηλής διακριτικής ικανότητας SPET μελέτη και στατιστική παραμετρική ανάλυση στη μελέτη της αιματικής εγκεφαλικής ροής σε ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή που εκπλήρωναν τα κλινικά κριτήρια για ΝΑ, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Στη βασική μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της αιμάτωσης στο βρεγματικό φλοιό αμφοτερόπλευρα, καθώς επίσης και στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στο προσφηνειδές λόβιο, στους ασθενείς με ΝΑ. Στον επανέλεγχο μετά από δύο χρόνια, επιπλέον ανωμαλίες της αιμάτωσης παρατηρήθηκαν στον αριστερό ιπποκάμπτου και στην παραίπποκάμπεια έλικα. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ελλείμματα στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στο προσφηνειδές λόβιο, προηγούνται των αντίστοιχων στον αριστερό ιπποκάμπτου και στην παρα-ιπποκάμπεια έλικα, γεγονός που από τους συγγραφείς αποδίδεται σε λειτουργικές και ανατομικές διαφοροποιήσεις από εκφύλιση των νευρώνων στο μέσο κροταφικό φλοιό, οι οποίες σε πρώιμα στάδια ΝΑ οδηγούν σε ελάττωση της αιμάτωσης στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου [11].

Σημαντικής κλινικής σημασίας είναι και η παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της αντιχολινεστερασικής αγωγής, που έχει ευνοικά αποτελέσματα στους ασθενείς σε ότι αφορά στη γνωστική τους ικανότητα. Μία μακροπρόθεσμη μελέτη έχει δείξει διατήρηση της άρδευσης σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ενός έτους με ντονεπεζίλη σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν placebo [12]. Η θεραπεία με ντονεπεζίλη βελτιώνει την αιματική ροή σε ήπια μέχρι μέσης βαρύτητας άνοια. Σε 15μηνη μακροπρόθεσμη μελέτη ασθενών με ΝΑ (σταθεροποιημένοι και με επιδεινούμενη πορεία) που ελάμβαναν θεραπεία με ντονεπεζίλη αξιό-

λογήθηκαν οι διαφορές της αιματικής ροής με τη μέθοδο SPET.

Στους ασθενείς που ήταν σταθεροποιημένοι δεν υπήρξαν διαφορές της αιματικής εγκεφαλικής ροής μεταξύ της αρχικής και της μετά 15μηνο εξέτασης. Αντίθετα στους ασθενείς με επιταχυνόμενη πορεία νόσου, παρατηρήθηκε ελάττωση της αιματικής ροής στον επιπολής μετωπιαίο, κροταφικό και βρεγματικό φλοιό, στην ινιακή περιοχή, στο προσφηνοειδές λόβιο και στους μετωπιαίο και μέσο κροταφικό φλοιό αριστερά [13]. Τέλος σε μία πιο πρόσφατη μελέτη τόσο η θεραπεία με ντονεπεζίλη όσο και με ριβαστιγμίνη επέφεραν αύξηση της άρδευσης στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, στην προμετωπιαία και στην κροταφοβρεγματική περιοχή αμφοτερόπλευρα [14].

Πρώιμη διάγνωση της ΝΑ επιτυγχάνεται με την απεικόνιση των αμυλοειδικών πλακών σε μελέτη με κάμερα PET, οι οποίες δυνατόν να ανιχνευθούν με το σύμπλοκο του Pittsburgh επισημασμένο με ¹¹C (¹¹C-PiB), το οποίο αποτελεί ιχνηθέτη της in vivo φλοιικής εναπόθεσης αμυλοειδούς [15].

Διαφορική διάγνωση (της ΝΑ πριν τις άλλες άνοιες)

Η μεγαλύτερη δυσκολία στη διαφορική διάγνωση των ανοιών με μοριακή απεικόνιση έγκειται στη διαφοροποίηση της ΝΑ από την άνοια με σωματίνα Lewy. Η μελέτη SPET της εγκεφαλικής αιμάτωσης, δείχνει σε περιπτώσεις άνοις με σωματίνα Lewy, εκτεταμένη προσβολή του ινιακού φλοιού, μεγαλύτερη απ' ότι σε ΝΑ, καθώς επίσης και επινέμηση και του οπτικού φλοιού [16]. Με καλύτερη ειδικότητα η διαφορική διάγνωση των δύο αυτών παθολογικών οντοτήτων επιτυγχάνεται με τη μελέτη SPET των μεταφορέων της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα με ρφ το ραδιενεργό ιωφλουπτάνιο επισημασμένο με ραδιενεργό ιώδιο-123 (¹²³I-DaTSCAN). Σε περιπτώσεις ΝΑ, το προσυναπτικό μελαινο-ραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα διατηρεί την ακεραιότητά του, ενώ σε περιπτώσεις άνοις με σωματίνα Lewy, παρατηρείται διαταραχή στο επίπεδο των φακοειδών πυρήνων [17].

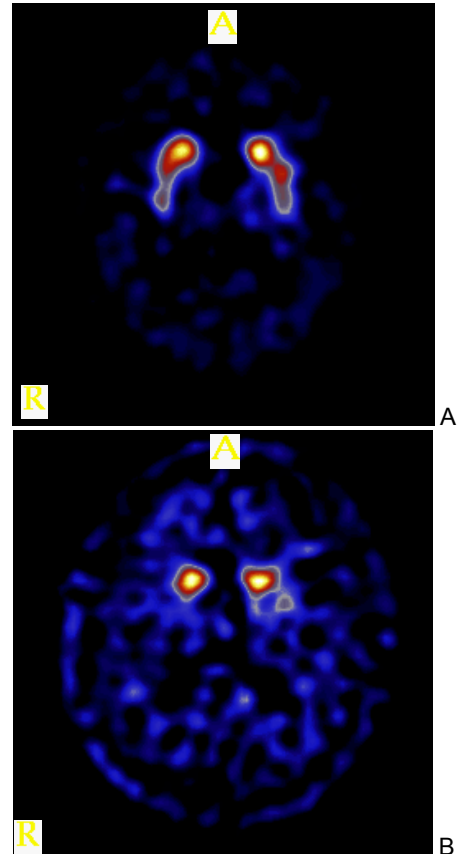
Η αγγειακή άνοια οφείλεται σε ισχαιμική ή αιμορραγική εγκεφαλική βλάβη καθώς και σε διάχυτες ισχαιμικές-υποξικές αλλοιώσεις λόγω καρδιακής ανακοπής. Η διάγνωση της αγγειακής άνοις γίνεται συνήθως με συνδυασμό του ιστορικού του ασθενούς, νευρολογικής εξέτασης και νευροαπεικόνισης (MRI, SPET, PET).

Η ορθή διάγνωση είναι ουσιαστική, διότι σε περιπτώσεις αγγειακής άνοις η θεραπευτική αντιμετώπιση έγκειται κύρια στη χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων. Η μελέτη SPET με εξαμεταζίμη δείχνει πολλαπλά τμηματικά ή υποτμηματικά ελλείμματα της αιματικής ροής, μη συμμετρικά και ανομοιογενή (Εικ. 3), ενώ σε περιπτώσεις μείζονος συμβάματος, είναι δυνατό να απεικονισθεί και το φαινόμενο της διασταυρούμενης παρεγκεφαλιδικής διάσχισης. Επιπλέον, παρατηρείται τοπικό έλλειμμα της διάχυσης σε περιοχές που αρδεύονται από κύρια αγγειακά στελέχη [18]. Η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) δείχνει εστιακές βλάβες στη λευκή ουσία.

Ουσιαστική είναι η διαφορική διάγνωση της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου από την ΝΑ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συνύπαρξης των δύο αυτών παθολογικών οντοτήτων. Ουσιαστική βοήθεια στις περιπτώσεις αυτές παρέχει η δοκιμασία ακεταζολαμίδης, φαρμάκου που αναστέλλει τη δράση της καρβονικής ανυδράσης και προκαλεί αγγειοδιαστολή των ανέταφων εγκεφαλικών αγγείων. Στις περιπτώσεις ΝΑ, η απάντηση είναι η φυσιολογική, διότι δε διαταράσσεται αυτό καθ' εαυτό το αγγειακό υπόστρωμα, αντίθετα με αγγειακού τύπου βλάβες, όπου επέρχεται επιδείνωση της άρδευσης στις πάσχουσες περιοχές σε σύγκριση με τη βασική μελέτη [18, 19].

Τέλος, η διαφορική διάγνωση της ΝΑ από μετωποκροταφική άνοια (ΜΚΑ) βασίζεται στο ότι στην πρώτη τα ελλείμματα είναι οπίσθια κροταφο-βρεγματικά, αντίθετα με τη

ΜΚΑ, όπου τα ελλείμματα είναι συνήθως σε πρόσθιο επίπεδο μετωποκροταφικά [20].



Εικόνα 2. SPET μελέτη του προσυναπτικού ντοπαμινεργικού συστήματος με ιωφλουπτάνιο (¹²³I-DaTSCAN), σε ασθενείς με ανοϊκή συνδρομή: Α: ασθενής με νόσο Alzheimer στον οποίον απεικονίζεται διατήρηση της ακεραιότητας του προσυναπτικού συστήματος και Β: ασθενής με εγκεφαλοπάθεια σωματίων Lewy, στον οποίον απεικονίζεται διαταραχή της ακεραιότητας των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών νευρώνων, κύρια στο επίπεδο των φακοειδών πυρήνων. (Με την έγκριση του Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής Durval Campos Costa. "D.C. Costa, INM, UCL, UK, at present at HPP Medicina Molecular, SA, Porto and Champalimaud Foundation, Lisbon, Portugal")



Εικόνα 3. Πολλαπλά τμηματικά και υποτμηματικά ελλείμματα της άρδευσης στους μετωπιαίο και βρεγματικό φλοιό, σε ασθενή με πολυαγγειακή εγκεφαλική νόσο και άνοια.

Συμπεράσματα

Οι λειτουργικές-μοριακές τεχνικές νευροαπεικόνισης αποτελούν χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση των ανοιών διαφόρων τύπων. Σε συνδυασμό

με τα κλινικά κριτήρια αυξάνουν την ευαισθησία στη διάγνωση της νόσου του Alzheimer, ενώ ο συνδυασμός με άλλες απεικονιστικές τεχνικές, κύρια τη μελέτη της μαγνητικής τομογραφίας, αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε περιπτώσεις αγγειακής ή μικτού τύπου άνοιας.

Η μεγάλη πρόκληση των μοριακών μελετών (SPET-PET) φαίνεται να αποτελεί η πρώιμη διάγνωση των ανοιών, κύρια της ΝΑ, καθώς επίσης και η συσχέτιση γενετικών παραγόντων κινδύνου με την εμφάνιση της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Albert MS, Drachman DA. Alzheimer's disease: what is it, how many people have it and why do we need to know? *Neurology* 2000; 56: 166-8.
2. Boughey J, Graff-Radford N. Alzheimer's disease. In: Schapira A (Ed). *Neurology and Clinical Neuroscience*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007: 846-58.
3. VanHeertum RL, Drocea C, Ichise M et al. SPECT and PET in the evaluation of neurologic disease. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 1007-33.
4. Pucci E, Bellardinelli N, Regnicolo L et al. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on MRI in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1998; 39: 16-25.
5. Bonte FJ, Devous MD. SPECT imaging of the brain. In: Sandler MP, Coleman RE, Walkers FJT et al (Eds). *Diagnostic Nuclear Medicine*, 4th edn Baltimore: Williams and Wilkins, 2002.
6. Van Heertum RL, Tikofsky RS, Ruben AB. Dementia. In: Van Heertum RL, Tikofsky RS (Eds). *Functional cerebral SPECT and PET imaging*. 3rd edn, New York: Lippincott Williams and Wilkins 2000: 127-88.
7. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001; 56: 950-6.
8. Silverman DH. Brain ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 594-607.
9. Van Laere K, Versijpt J, Audenaert K et al. ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 873-87.
10. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
11. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2000; 45: 1155-62.
12. Nakano S, Asada T, Matsuda H et al. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2001; 42: 1441-5.
13. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P et al. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* 2002; 43: 983-90.
14. Ceravolo R, Volterrani D, Tognoni G et al. Cerebral perfusion effects of cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:166-70.
15. Rinne J, Brooks D, Rossor M et al. ¹¹C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-β load in patients with Alzheimer's disease treated with bazinezumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *The Lancet Neurology* 2010; 4: 363-72.
16. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy body but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643-9.
17. Costa DC, Walker Z, Walker R, Fontes F. Dementia with Lewy body versus Alzheimer's disease. The role of dopamine transporter imaging. *Movement Disorders* 2003; 18: S34-8.
18. Ziesman H, O' Malley J, Thrall J. *Nuclear Medicine: The Requisites*. Mosby and Elsevier publ. Philadelphia 2006: 419-49.
19. Carmago EE. Brain SPET in Neurology and Psychiatry. *J Nucl Med* 2001; 42: 611.
20. McNeill R, Sare G, Manoharan M et al. Accuracy of single-photon emission computed tomography in differentiating frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 350-5.

Κεφάλαιο 31 Διαταραχές κινητικότητας: Ο ρόλος της Πυρηνικής Ιατρικής στη διάγνωση

Σεβαστή Μποστάντζοπούλου, Ευαγγελία Γκίζα

Εισαγωγή

Οι διαταραχές κινητικότητας αποτελούν ένα σύγχρονο, ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και σημαντικό τομέα της Νευρολογίας. Είναι κάθε άλλο παρά σπάνια νοσήματα και σε ορισμένα η

συχνότητα τους αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας. Ο επιπολασμός της νόσου του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι 1.8% στην ηλικία άνω των 65 ετών και ο επιπολασμός του ιδιοπαθούς τρόμου είναι 4.8% επίσης σε άτομα άνω των 65 ετών [1, 2]. Η ποικιλία έκφρασης των κινητικών διαταραχών αποτελεί διαγνωστική πρόκληση στην οποία εμπλέκονται οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι, η μοριακή βιολογία και η γενετική.

Διαταραχές κινητικότητας

Διαταραχές κινητικότητας καλούνται τα νευρολογικά σύνδρομα στα οποία υπάρχει είτε πτωχεία είτε περίσσεια εκουσίων και αυτομάτων κινήσεων χωρίς όμως αυτές να συνδυάζονται με αδυναμία ή σπαστικότητα [3]. Η πτωχεία των κινήσεων ορίζεται ως υποκινησία (μείωση του εύρους των κινήσεων), βραδυκίνησια (βραδύτητα των κινήσεων) ή ακινησία (απουσία κινήσεων) (π.χ. παρκινσονισμός). Η περίσσεια των κινήσεων ορίζεται ως υπερκίνησια, δυσκίνησια ή ακούσια ανώμαλη κίνηση (π.χ. τρόμος, χορεία, βαλλισμός, δυστονία, μυόκλονος κλπ.).

Οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι έχουν ευρεία και συνεχώς αυξανόμενη εφαρμογή στην διάγνωση και στην αξιολόγηση της θεραπείας των διαταραχών κινητικότητας. Η απεικόνιση των μεταβολών που συνδέονται με την παθοφυσιολογία των νοσημάτων με διαταραχή κινητικότητας υπάγεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: 1) στην ανίχνευση μεταβολών στη δομή του εγκεφάλου και 2) στην εξέταση λειτουργικών μεταβολών στο μεταβολισμό του εγκεφάλου και στη διαθεσιμότητα των υποδοχέων. Η αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου είναι η πρωταρχική εξέταση σε οξείας εγκατάστασης διαταραχή κινητικότητας. Η κλασική μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου και οι άλλες εξειδικευμένες τεχνικές όπως η μαγνητική τομογραφία διάχυσης (Diffusion MRI), η μαγνητική φασματοσκοπία (MRI Spectroscopy) και η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (Functional MRI) χρησιμοποιούνται τόσο στη διαφορική διάγνωση όσο και στην έρευνα των διαταραχών κινητικότητας. Η Πυρηνική Ιατρική με τη μέθοδο εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET) και τη μέθοδο εκπομπής ποζιτρονίου (PET) συμβάλλει ακόμα παραπάνω τόσο στη διάγνωση όσο και στη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των διαφόρων νοσημάτων. Τέσσερις κυρίως τύποι ραδιοφαρμάκων (ρφ) χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των ασθενών με διαταραχές κινητικότητας με SPET: 1) ρφ για την απεικόνιση των ντοπαμινεργικών μεταφορέων-DAT, 2) ρφ για την απεικόνιση των ντοπαμινεργικών D2 υποδοχέων 3) ρφ για την απεικόνιση της αιματικής ροής και 4) ρφ για την απεικόνιση των μεταγαγγλιακών προσυναπτικών συμπαθητικών νευρικών απολήξεων [4-6]. Πολλοί τύποι ρφ χρησιμοποιούνται επίσης στη μέθοδο εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ανάλογα με το υπό μελέτη αντικείμενο. Με τη μέθοδο εκπομπής ποζιτρονίων μπορούμε να αξιολογήσουμε: 1) την προσυναπτική ντοπαμινεργική λειτουργία ελέγχοντας είτε τη δραστηριότητα της αποκαρβοξυλάσης της ντόπα, είτε τη λειτουργία των μεταφορέων της ντοπαμίνης, είτε τη πυκνότητα του μεταφορέα των κυστιδίων των μονοαμινών, 2) τη μετασυναπτική ντοπαμινεργική λειτουργία ελέγχοντας τη διαθεσιμότητα των D2 και των D1 ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα και των D2 και D3 ντοπαμινεργικών υποδοχέων εκτός ραβδωτού σώματος και 3) το μεταβολισμό της γλυκόζης [3-5]. Επιπλέον μπορούμε να αξιολογήσουμε τη σεροτονινεργική, τη νοραδρενεργική και τη χολινεργική λειτουργία στον εγκέφαλο και να απεικονίσουμε τις περιοχές σύνδεσης των οπιοειδών στο ραβδωτό σώμα και στον υπόλοιπο εγκέφαλο αλλά και τη διαθεσιμότητα της αδενosίνηςA2 [4-6]. Τέλος η μελέτη της νευρολογίας με το PET βοηθά στην κατανόηση του ρόλου της φλεγμονής στην παθογένεια των διαφόρων νοσημάτων και ειδικότερα της νόσου του Πάρκινσον.

Παρκινσονισμός

Παρκινσονισμός καλείται το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τρόπο ηρεμίας, βραδυκινησία, δυσκαμψία, διαταραχή ισορροπίας λόγω απώλειας των αντανεκλαστικών, καμπτική στάση του κορμού και των άκρων και επεισόδια παγώματος (freezing) [3]. Η πιο συχνή μορφή παρκινσονισμού είναι η ιδιοπαθής μορφή ή ΝΠ. Άλλα αίτια παρκινσονισμού είναι ο δευτεροπαθής παρκινσονισμός, τα σύνδρομα παρκινσονισμού με άλλες κλινικές εκδηλώσεις (parkinsonism plus) και ο παρκινσονισμός σε κληρονομοεμφυλιστικά νοσήματα (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Αίτια Παρκινσονισμού

1. Ιδιοπαθής-πρωτοπαθής παρκινσονισμός-Νόσος του Πάρκινσον
2. Δευτεροπαθής (επίκτητος-συμπτωματικός) παρκινσονισμός
 - α. φαρμακευτικός, β. τοξικός, γ. αγγειακός, δ. λοιμώδης, ε. μεταβολικός (παθήσεις παραθυρεοειδών αδένων, υποθυρεοειδισμός, ηπατική ανεπάρκεια κλπ.), στ. χωροκατακτητικές εξεργασίες, ζ. άλλα αίτια (τραύμα-εγκεφαλοπάθεια των πυγμάχων, ημιπαρκινσονισμός-ημιατροφία, κλπ.)
3. Σύνδρομα παρκινσονισμού με άλλες κλινικές εκδηλώσεις (parkinsonismplus)
 - α. Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση
 - β. Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων
 - γ. Φλοιοβασική εκφύλιση
 - δ. Προϊούσα ατροφία ωχράς σφαίρας κ.λ.π.
4. Παρκινσονισμός σε κληρονομοεμφυλιστικά νοσήματα
 - α. Νόσος Wilson, β. Νόσος Huntington,
 - γ. Νωτιοπαραεγκεφαλιδικές εκφυλίσεις (CSA 2, 3, 6, 12, 21),
 - δ. Οικογενής επασβέστωση βασικών γαγγλίων
 - ε. Νευροεκφύλιση με συσσωρευση σιδήρου στον εγκέφαλο κλπ.

Νόσος του Πάρκινσον

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι μία συχνή, χρόνια εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται κλινικά από κινητική συμπτωματολογία. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria [7] η διάγνωση της νόσου βασίζεται στην παρουσία βραδυκινησίας και ενός από τα παρακάτω: δυσκαμψία, τρόμο ηρεμίας και διαταραχή ισορροπίας που δεν οφείλεται πρωτοπαθώς σε οπτική, αιθουσαία, παρεγκεφαλιδική ή ιδιοδεκτική διαταραχή. Το παθολογοανατομικό εύρημα της νόσου είναι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών κυττάρων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας με την παρουσία των σωματίων του Lewy που οδηγεί στη μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στο νεοραβδωτό σώμα ιδιαίτερα στο κέλυφος. Η επέκταση των εκφυλιστικών αλλοιώσεων και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (υπομέλας τοπος, πυρήνες ραφής, πυρήνας Meynert κλπ.) ευθύνεται για την εμφάνιση και μη κινητικών συμπτωμάτων όπως διαταραχές όσφρησης, διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών μέχρι άνοια.

Αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Η αξονική τομογραφία και η συμβατική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι φυσιολογικές στη ΝΠ. Βοηθούν στη διάγνωση της νόσου απλά αποκλείοντας άλλα, κυρίως δευτεροπαθή αίτια, παρκινσονισμού. Τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί οι νεότερες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας στην προσπάθεια ανεύρεσης διαγνωστικών δεικτών για τη νόσο. Ενδιαφέροντα αποτελέσματα έδωσε η μελέτη της μέ-

λαινας ουσίας με τις νεότερες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας (απεικόνιση ταυυστή διάχυσης DTI). Οι ασθενείς με ΝΠ στις 8 από τις 9 μελέτες είχαν χαμηλότερες τιμές κλασματικής ανισοτροπίας στη μέλαινα ουσία σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [8]. Σε μία από τις μελέτες που οι ασθενείς ήταν χωρίς θεραπευτική αγωγή, οι πιο χαμηλές τιμές της κλασματικής ανισοτροπίας παρατηρήθηκαν στο οπίσθιο τμήμα της μέλαινας ουσίας εύρημα που συμφωνεί με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου στα οποία η μεγαλύτερη κυτταρική απώλεια βρίσκεται στο οπισθοπλάγιο τμήμα της μέλαινας ουσίας [9]. Είναι βέβαια χωρίς ακόμα για να χαρακτηρίσουμε την απεικόνιση με ταυυστή διάχυσης σαν διαγνωστικό δείκτη της νόσου.

Τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET). Αξιολόγηση της προσυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας

Διάγνωση νόσου του Πάρκινσον

Στη ΝΠ οι μελέτες με SPET και PET απεικόνισαν τη διαταραχή της προσυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας. Η μελέτη με ^{18}F -dopa-PET ήταν η πρώτη και για πολλά χρόνια η μόνη προσέγγιση για την εκτίμηση in vivo της ντοπαμινεργικής λειτουργίας στη ΝΠ [10]. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η ^{18}F -dopa διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, προσλαμβάνεται από τις απολήξεις της μελαινораβδωτής οδού και αποκαρβοξυλιώνεται σε ^{18}F -dopamine και τους μεταβολίτες της [10]. Η ^{18}F -dopa-PET αποτελεί ουσιαστικά ένα πολύ χρήσιμο δείκτη εκτίμησης της προσυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας, καθώς εκτιμά το ρυθμό αποκαρβοξυλίωσης της ^{18}F -dopa σε ^{18}F -Fluorodopamine, μια λειτουργία της αποκαρβοξυλάσης της dopa (AADC) [11]. Η ^{18}F -dopa-PET αποτελώντας δείκτη του αριθμού των λειτουργικών ντοπαμινεργικών νευρώνων της μελαινораβδωτής οδού αποκαλύπτει και ποσοτικοποιεί την ανεπάρκεια ντοπαμίνης στις τελικές απολήξεις στα βασικά γάγγλια και επιτρέπει τη διάγνωση της νόσου ακόμα και στα αρχικά στάδια [12]. Οι μελέτες με ^{18}F -dopa-PET έδειξαν σημαντική μείωση στην προληψη του ρφ αμφοτερόπλευρα στο ραβδωτό σώμα στους παρκινσονικούς ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες η οποία έφτανε περίπου το 50% στην έναρξη των συμπτωμάτων [5, 10, 13-15]. Βέβαια η [^{18}F]-dopa-PET μπορεί να υποεκτιμήσει το μέγεθος της εκφυλιστικής διαδικασίας λόγω της ανισοσταθμιστικής υπερλειτουργίας της αποκαρβοξυλάσης της dopa. Η αμφοτερόπλευρη μείωση της πρόσληψης του ρφ δεν είναι ομοιογενής· είναι μεγαλύτερη στο κέλυφος (οπίσθιο τμήμα) σε σχέση με τον κερκοφόρο πυρήνα και ιδιαίτερα αντίστοιχα της πιο προσβεβλημένης πλευράς, ενώ η λειτουργία της κεφαλής του κερκοφόρου και του κοιλιακού τμήματος του ραβδωτού σώματος διατηρείται [5, 10, 13-15]. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα αποτελέσματα από νεκροτομικές μελέτες, όπου αποκαλύπτεται μια πιο σοβαρή εξάντληση της ντοπαμίνης στο κέλυφος σε σχέση με τον κερκοφόρο πυρήνα λόγω εκφύλισης κατεχοχίν των συνδέσεων της κοιλιακοπλάγιας μοίρας της μέλαινας ουσίας με το οπίσθιο ραχιαίο τμήμα του κελύφους. Η μείωση στις Κί τιμές πρόσληψης του ρφ από το κέλυφος συνδέεται με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της νόσου όπως αξιολογείται με το στάδιο της νόσου κατά Hoehn & Yahr και την κλίμακα κλινικής αξιολόγησης Unified Parkinson Disease Rating Scale-UPDRS [5, 10, 13-15]. Όσον αφορά στη σχέση της πρόσληψης του ρφ με τα κινητικά συμπτώματα της νόσου είναι ενδιαφέρον ότι η μειωμένη πρόσληψη στο κέλυφος σχετίζεται αντίστροφα με το βαθμό βαρύτητας της βραδυκινησίας και της δυσκαμψίας αλλά καθόλου με τη βαρύτητα του τρόμου. Η απεικόνιση των μεταφορέων ντοπαμίνης (DAT) με SPET προσφέρει μια μοναδική δυνατότητα για μελέτη in vivo της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των

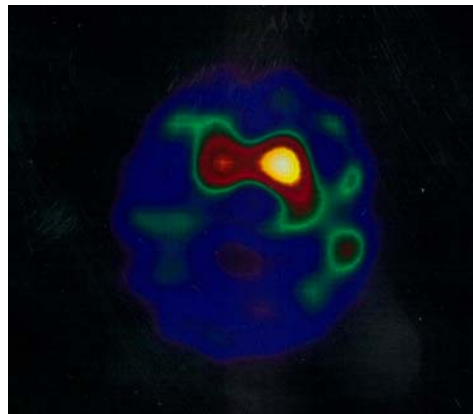
προσυναπτικών ντοπαμινεργικών απολήξεων και επομένως της ντοπαμινεργικής εννεύρωσης των βασικών γαγγλίων ποσοτικοποιώντας την πυκνότητα των προσυναπτικών μεταφορέων της ντοπαμίνης [16, 17]. Το ρφ που χρησιμοποιείται ευρέως για την απεικόνιση του μεταφορέα της ντοπαμίνης είναι το ^{123}I -β-CIT-SPET. Πάνω από 90% των ασθενών με κλινική διάγνωση πιθανής ΝΠ είχαν αμφοτερόπλευρη μείωση της σύνδεσης του ρφ στο ραβδωτό σώμα σε σχέση με σταθμισμένους ως προς την ηλικία φυσιολογικούς μάρτυρες [18-21] (Εικ. 1, 2 και 3). Επομένως η απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης αποτελεί ένα πολύτιμο μέσο επιβεβαίωσης ή απόρριψης της διάγνωσης του παρκινσονισμού που συνοδεύεται από ανεπάρκεια ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια [15]. Παρόλο που η ευαισθησία του DAT-SPET στην ανίχνευση προσυναπτικού ντοπαμινεργικού ελλείμματος αναφέρεται περίπου 100% [22], υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ευαισθησία 85% και ειδικότητα 86% [23]. Έτσι σε μία πρόσφατη μελέτη ο de la Fuente-Fernandez [23] προβληματίζεται για τη χρησιμότητα του DAT-SPET σαν διαγνωστικό εργαλείο στην κλινική πρακτική επειδή η ευαισθησία και η ειδικότητα της κλινικής διάγνωσης είναι παρόμοιες με αυτές της απεικόνισης. Η μειωμένη πρόσληψη του ρφ στο ραβδωτό σώμα δεν είναι συμμετρική, αλλά φαίνεται να είναι περισσότερο έντονη αντίθετα προς την περισσότερη πάσχουσα πλευρά [18-21, 24]. Επίσης, ο βαθμός απώλειας εντός του ραβδωτού σώματος δεν είναι ενιαίος, αλλά εμφανίζεται ασυμμετρία με σχετική μείωση μεγαλύτερη στο κέλυφος σε σχέση με τον κερκοφόρο πυρήνα [18-21, 25]. Ειδικότερα ακόμη, η μεγαλύτερη απώλεια των μεταφορέων και η μικρότερη πρόσληψη του ρφ συμβαίνει στο οπίσθιο τμήμα του κελύφους και η μικρότερη απώλεια μεταφορέων στο πρόσθιο τμήμα του κερκοφόρου πυρήνα. Κατά την εξέταση με DAT-SPET ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου προέκυψε ότι σε ασθενείς με ετερόπλευρη νόσο υπήρχε αμφοτερόπλευρη απώλεια των υποδοχέων DAT [19-21, 26]. Η μειωμένη πρόσληψη του ρφ στο DAT-SPET σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου, το στάδιο της νόσου, την κλίμακα UPDRS, τη βραδυκίνηση και τη δυσκαμψία αλλά όχι με τον τρόπο [19, 25, 27-29].



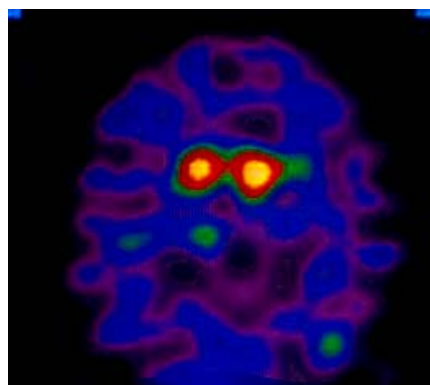
Εικόνα 1. Απεικόνιση με ^{123}I -FP-CIT-SPET των βασικών γαγγλίων υγιούς μάρτυρα με φυσιολογική και συμμετρική πρόσληψη του ρφ στα βασικά γάγγλια.

Η προσυναπτική ντοπαμινεργική λειτουργία μελετήθηκε με PET και SPET και σε κληρονομικές μορφές της ΝΠ [22, 30, 31]. Μειωμένη πρόσληψη στο ραβδωτό σώμα ανάλογη των σποραδικών μορφών βρέθηκε στους ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο LRRK2. Επίσης μειωμένη πρόσληψη κυρίως στο κέλυφος βρέθηκε στους ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο της παρκίνης αλλά υπήρχε μεγαλύτερη προσβολή του κερκοφόρου, πιο συμμετρική απώλεια μεταξύ των δύο πλαγίων και βραδύτερη εξέλιξη σε σχέση με τις σποραδικές

μορφές. Ίδια ευρήματα είχαν και οι ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο PINK1. Στους ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης βρέθηκε λιγότερη ασυμμετρία μεταξύ των δύο ραβδωτών σωμάτων και αυξημένος λόγος κερκοφόρου προς κέλυφος.



Εικόνα 2. Απεικόνιση με ^{123}I -FP-CIT-SPET των βασικών γαγγλίων παρκινσονικού ασθενούς μας με ετερόπλευρη παρουσία κινητικών συμπτωμάτων δείχνει μείωση στην πρόσληψη του ρφ στα βασικά γάγγλια αντίθετα με την πλευρά των κινητικών συμπτωμάτων.



Εικόνα 3. Απεικόνιση με ^{123}I -FP-CIT-SPET των βασικών γαγγλίων ασθενούς μας μετρίου σταδίου ΝΠ και με αμφοτερόπλευρη κινητική συμπτωματολογία δείχνει αμφοτερόπλευρη μείωση στην πρόσληψη του ρφ στα βασικά γάγγλια.

Διαφοροδιαγνωστικά διλήμματα

Η διάγνωση της ΝΠ είναι δύσκολη στα αρχικά στάδια της νόσου και περίπου στο 10%-20% των ασθενών με διάγνωση ΝΠ, τελικά αποδεικνύεται ότι πάσχουν από άλλο νόσημα. Ιδιαίτερη δυσκολία υπάρχει στη διαφορική διάγνωση της ΝΠ από τα σύνδρομα άτυπου παρκινσονισμού (προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, ατροφία πολλαπλών συστημάτων, φλοιοβασική εκφύλιση). Σε αυτά τα νοσήματα υπάρχει απώλεια προσυναπτικών ντοπαμινεργικών απολήξεων. Έτσι η παρουσία φυσιολογικού DAT-SPET σε συμπτωματικό ασθενή αποτελεί ισχυρή ένδειξη απουσίας ΝΠ ή άτυπου παρκινσονισμού. Αν και υπάρχουν μερικές διαφορές στο βαθμό και στη μορφή της μειωμένης πρόσληψης στο DAT-SPET μεταξύ της ΝΠ και του άτυπου παρκινσονισμού εντούτοις το DAT-SPET δεν είναι χρήσιμο για τη διαφορική διάγνωση των παθήσεων αυτών [22]. Ένα ποσοστό, που κυμαίνεται από 4% μέχρι 15% ασθενών στους οποίους κλινικά έχει τεθεί η διάγνωση ΝΠ έχουν φυσιολογική προσυναπτική ντοπαμινεργική λειτουργία στο PET-SPET [32]. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο ακτινολογικός όρος SWEDDS (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit). Στις περισσότε-

ρες μελέτες το DAT-SPET των ασθενών με SWEDDS παρέμεινε φυσιολογικό μετά 2 και 4 έτη παρακολούθησης. Σε μία μελέτη 150 ασθενών με SWEDDS μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης μόνο στο 3% των ασθενών παρέμεινε η διάγνωση ΝΠ. Στους υπόλοιπους τέθηκε η διάγνωση τρόμου ή μη εκφυλιστική παρκινσονική διαταραχή. Επιπρόσθετα σε άλλους ασθενείς με SWEDDS η τελική διάγνωση ήταν δυστονικός τρόμος [22, 32]. Στον Πίνακα 2 φαίνονται οι καταστάσεις που εμφανίζουν φυσιολογικό ή παθολογικό DAT-SPET.

Η απεικόνιση με DAT-SPET επιτρέπει τον ξεκάθαρο διαχωρισμό ανάμεσα στον ιδιοπαθή τρόπο και τη ΝΠ ακόμα και στα αρχικά στάδια της νόσου. Το DAT-SPET είναι φυσιολογικό στον ιδιοπαθή τρόπο. Η εκτίμηση του FP-CIT-SPET 158 ασθενών με παρκινσονισμό και 27 ασθενών με ιδιοπαθή τρόπο που πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια έδειξε ευαισθησία 97% για τον παρκινσονισμό και 100% για τον ιδιοπαθή τρόπο με οπτική εξέταση των απεικονίσεων (3 διαβαθμίσεις απεικόνισης), γεγονός που επιβεβαιώθηκε όμως και με την ημιποσοτική ανάλυση [27]. Η πρόσληψη β-CIT στα βασικά γάγγλια σε 29 ασθενείς με ιδιοπαθή τρόπο ήταν στα φυσιολογικά όρια ενώ στους 29 ασθενείς με ΝΠ σταδίου I κατά Hoehn και Yahr βρέθηκε μειωμένη [19].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Νευροαπεικόνισης Πυρηνικής Ιατρικής (Tasch K και συν, 2002) *οι πλέον αποδεκτές ενδείξεις εφαρμογής του DAT-SPET είναι οι ακόλουθες: 1) Επιβεβαίωση ή αποκλεισμός της απώλειας ντοπαμινεργικών νευρώνων σε παρκινσονικά σύνδρομα, 2) Πρώιμη διάγνωση της ΝΠ, 3) Εκτίμηση της σοβαρότητας της ΝΠ και 4) Μέτρηση της εξέλιξης της ΝΠ.*

Ανίχνευση πρώιμης/προσυμπτωματικής νόσου του Πάρκινσον και παρακολούθηση εξέλιξης της νόσου

Η ΝΠ είναι εξελισσόμενη νόσος και οι μελέτες έχουν δείξει ότι η νευροεκφύλιση ξεκινά αρκετά χρόνια πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα ερευνών σύμφωνα με τις οποίες ασθενείς σε αρχικά στάδια της νόσου και ειδικά ασθενείς με ετερόπλευρη εκδήλωση συμπτωμάτων (στάδιο I κατά Hoehn και Yahr) εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη μείωση της σύνδεσης του ρφ στον DAT υποδοχέα στα βασικά γάγγλια όπως διαπιστώθηκε με το DAT-SCAN [19-21, 26]. Το διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στην έναρξη της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων και την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων παραμένει άγνωστο. Οι Fearnley και Lees υπολόγισαν ένα προκλινικό παράθυρο περίπου 6 χρόνων βασιζόμενοι σε παθολογοανατομικές μελέτες. Ωστόσο, με βάση δεδομένα που προέρχονται από μελέτες με SPET και PET το διάστημα αυτό υπολογίζεται ότι είναι από 3 ως 6 χρόνια [12, 33]. Αρκετές μελέτες χρησιμοποιώντας PET και SPET παρακολούθησαν το ρυθμό της ετήσιας μείωσης της πρόσληψης του ρφ και κατέληξαν ότι είναι περίπου 6%-13% στους ασθενείς και 0-2,5% στα φυσιολογικά άτομα [12]. Οι Marek και συν (2008) [33] ανακοίνωσαν μια μέση ετήσια μείωση της πρόσληψης του ¹²³I-β-CIT στα βασικά γάγγλια της τάξης του 12% σε ασθενείς αρχικού σταδίου που παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο 15 μήνες. Δεχόμενοι θεωρητικά μια γραμμική σχέση ανάμεσα στη μείωση της πρόσληψης του ¹²³I-β-CIT και στη διάρκεια της νόσου υπολόγισαν ότι η νόσος είχε ένα προκλινικό παράθυρο 4 χρόνων.

Η ικανότητα του PET και SPET στην ανίχνευση προκλινικής ντοπαμινεργικής διαταραχής φάνηκε στη μελέτη ατόμων που είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν ΝΠ (συγγενείς ασθενών, φορείς μεταλλάξεων που συνδυάζονται με παρκινσονισμό, ηλικιωμένα άτομα με υποσμμία και άτομα που πάσχουν από διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM) [5, 14, 15]. Σε οικογένειες με ΝΠ 25% των ασυμπτωματικών

ενήλικων ατόμων είχαν μειωμένη πρόσληψη στο ¹⁸F-dopa-PET. Το 1/3 από αυτούς ανέπτυξε τη νόσο μέσα στα 5 χρόνια παρακολούθησης. Επιπρόσθετα από τους 40 συγγενείς με υποσμμία ασθενών με ΝΠ 7 είχαν μειωμένη πρόσληψη στο ¹²³I-β-CIT-SPET και ανέπτυξαν τη νόσο στη μακροχρόνια παρακολούθηση.

Πίνακας 2. Διαταραχές κινητικότητας και απεικόνιση του μεταφορέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια

Διαταραχή κινητικότητας με παθολογική απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης	Διαταραχές κινητικότητας με φυσιολογική απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης
Νόσος του Πάρκινσον	Ιδιοπαθής τρόμος
Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση	Δυστονικός τρόμος
Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων	Παρκινσονισμός από φάρμακα και τοξικές ουσίες
Φλοιοβασική Εκφύλιση	Υδροκέφαλος
Νόσος με σωμάτια του Lewy	Δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα
Αγγειακή νόσος*	Ψυχογενής παρκινσονισμός

*Στην αγγειακή νόσο εάν έχει προσβληθεί η μελαινιοραβδωτή οδός τότε η απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης θα είναι παθολογική.

Η λειτουργική απεικόνιση με PET και SPET δυνητικά παρέχει ένα βιολογικό δείκτη για την αντικειμενική παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου in vivo παράλληλα με την κλινική εκτίμηση. Η απώλεια πρόσληψης ¹⁸F-dopa συμβαίνει γρηγορότερα στους ασθενείς από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Στα αρχικά στάδια της νόσου η ετήσια μείωση της πρόσληψης του ρφ στο πρόσθιο τμήμα του κελύφους υπολογίζεται γύρω στο 10.3% [14]. Η ετήσια αυτή απώλεια επιβραδύνεται στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Η μειωμένη πρόσληψη του ρφ γίνεται με βραδύτερο ρυθμό στην κεφαλή του κερκοφόρου (5.9% ετήσια μείωση) και στην κοιλιακή μοίρα του ραβδωτού σώματος. Υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στο βαθμό εξέλιξης της νόσου ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς. Πάντως ο συμπτωματικός ουδός της ντοπαμινεργικής απώλειας όπως μετράται με το PET σε ασθενείς με ημιπαρκινσονισμό κυμαίνεται από 47% έως 62% των φυσιολογικών τιμών για ¹⁸F-dopa-PET, 29% έως 44% στην απεικόνιση του μεταφορέα της ντοπαμίνης με PET και 37% έως 49% στην απεικόνιση του μεταφορέα των κυστιδίων των νευροαμινών με PET [34]. *Οι τιμές αυτές δείχνουν ότι η απεικόνιση του μεταφορέα της ντοπαμίνης μπορεί να υπερεκτιμήσει το βαθμό της νευρωνικής απώλειας ενώ η εξέταση με ¹⁸F-dopa-PET μπορεί να υποεκτιμήσει την νευρωνική απώλεια.*

Αξιολόγηση της μετασυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας και της λειτουργίας άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων

Απεικόνιση της μετασυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας

Τόσο το PET όσο και το SPET έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας των μετασυναπτικών D2/D3 ντοπαμινεργικών υποδοχέων που εντοπίζονται στους GABA νευρώνες στα βασικά γάγγλια. Οι νευρώνες αυτοί παραμένουν ανέπαφοι στην ΝΠ (εμφανίζουν μόνο ελάχιστες δομικές αλλαγές στα τελικά στάδια της νόσου). Για αυτόν το λόγο η απεικόνιση των D2/D3 ντοπαμινεργικών υποδοχέων είναι φυσιολογική στην ΝΠ [6, 15, 34]. Στα αρχικά στάδια της νόσου φαίνεται στο PET μία ελαφρά αύξηση της πρόσληψης

του ρφ, κυρίως στο κέλυφος, που υποδηλώνει μία αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των υποδοχέων. Η πρόσληψη του ρφ/βιοδιαθεσιμότητα υποδοχέων σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την προσυναπτική μείωση της ^{18}F -dopa. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η πρόσληψη του ρφ στο κέλυφος ομαλοποιείται. Στα τελικά στάδια της νόσου επέρχεται μείωση της πρόσληψης που αντανακλά είτε την εξέλιξη της νόσου είτε τη χρόνια έκθεση στη ντοπαμινεργική αγωγή. Ανάλογα ευρήματα έχουμε και με το SPET, δηλ. φυσιολογική απεικόνιση των D2/D3 ντοπαμινεργικών υποδοχέων στα αρχικά στάδια και μειωμένη στα προχωρημένα στάδια. Η βιοδιαθεσιμότητα των μετασυναπτικών D2/D3 ντοπαμινεργικών υποδοχέων μελετήθηκε και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου εκτός του ραβδωτού σώματος [15]. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου βρέθηκε μειωμένη πρόσληψη του ρφ στο θάλαμο, στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στον προμετωπιαίο και κροταφικό φλοιό.

Απεικόνιση του σεροτονινεργικού συστήματος

Στην ΝΠ υπάρχει απώλεια των σεροτονινεργικών νευρώνων της ραφής (-58%) [35] με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων σεροτονίνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Η αξιολόγηση της σεροτονινεργικής λειτουργίας έγινε με τη μελέτη των μεταφορέων και των υποδοχέων 5-HT_{1A} της σεροτονίνης.

Μεταφορείς σεροτονίνης: Οι Guttman και συν (2007) [36] αναφέρουν σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (μελέτη μεταφορέων με PET- ^{11}C -DASB) μείωση της πρόσληψης του ρφ στον κοχχομετωπιαίο φλοιό, στον κερκοφόρο, στο κέλυφος και στο μεσεγκέφαλο, πράγμα που υποδηλώνει τη διάχυτη απώλεια σεροτονινεργικής εννεύρωσης στον εγκέφαλο. Σε μία πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιώντας δύο ρφ (^{18}F -dopa και ^{11}C -DASB) βρέθηκε σημαντική μείωση των σεροτονινεργικών μεταφορέων στους πυρήνες της ραφής, στον υποθάλαμο και στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου [37]. Τα αποτελέσματα μελετών με SPET είναι αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη βρέθηκε μείωση των μεταφορέων της σεροτονίνης στο θάλαμο και στο μετωπιαίο λοβό, σε μία άλλη βρέθηκε μείωση τους στο μεσεγκέφαλο που διέφερε σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και σε μία τρίτη μελέτη δε βρέθηκαν μεταβολές στους μεταφορείς στο μεσεγκέφαλο [38-40]. Επιπρόσθετα έγινε επίσης προσπάθεια μελέτης των μεταφορέων της σεροτονίνης σε διάφορα στάδια της νόσου. Σε μερικές μελέτες βρέθηκε φυσιολογική πρόσληψη του ρφ στο μεσεγκέφαλο σε ασθενείς με αρχόμενη νόσο και δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης των μεταφορέων της σεροτονίνης στο μεσεγκέφαλο και στην πρόσληψη DAT στο ραβδωτό σώμα, καταδεικνύοντας έτσι ότι η πρόσληψη στους σεροτονινεργικούς νευρώνες του μεσεγκεφάλου δε συμβαδίζει με ντοπαμινεργικό έλλειμμα στα αρχόμενα στάδια της νόσου [41, 42]. Τέλος οι Politis και συν (2010) [43] αναφέρουν μία εκτεταμένη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των μεταφορέων της σεροτονίνης στο φλοιό, στο ραβδωτό σώμα και στο μεσεγκέφαλο η οποία δε συσχετιζόταν με τη διάρκεια της νόσου και την κινητική αναπηρία.

Υποδοχείς 5-HT_{1A}: Η λειτουργικότητα των υποδοχέων 5-HT_{1A} της σεροτονίνης (αυτοϋποδοχείς στους πυρήνες της ραφής και μετασυναπτικοί στους νευρώνες του ιπποκάμπου, λιμπτικού συστήματος και ραβδωτού σώματος) μελετήθηκε με το ^{11}C -WAY 100635PET. Οι Doder και συν (2003) [44] βρήκαν κατά 25% μειωμένη πρόσληψη στους πυρήνες της ραφής στους παρκινσονικούς ασθενείς σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναζήτηση συσχέτισης μεταξύ της σεροτονινεργικής λειτουργίας και ορισμένων συμπτωμάτων της νόσου όπως της κατάθλιψης, του τρόμου και της κόπωσης. Όσον αφορά την σχέση κατάθλιψης και απεικόνισης της σεροτονινεργικής λειτουργίας τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Σε δύο μελέτες δε βρέθηκε διαφορά στην απεικόνιση του μεταφορέα σεροτονίνης στο μεσεγκέφα-

λο και στο θάλαμο μεταξύ ασθενών με και χωρίς κατάθλιψη. Επίσης τα ευρήματα της απεικόνισης δεν σχετίζονταν με τα αποτελέσματα της Hamilton Depression Rating Scale και της Beck Depression Inventory [45, 46]. Αντίθετα σε μία μελέτη με καταθλιπτικούς παρκινσονικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου βρέθηκε μειωμένη πρόσληψη του ^{11}C -DASB στο μετωπιαίο φλοιό (εξωπλάγιο και προμετωπιαίο) η οποία σχετίζονταν με τα καταθλιπτικά συμπτώματα αλλά όχι με τη βαρύτητα της νόσου [47]. Επιπρόσθετα σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε αυξημένη πρόσληψη ^{11}C -DASB στους πυρήνες ραφής και στο μεταιχμιακό φλοιό στους παρκινσονικούς ασθενείς με βαρεία κατάθλιψη, γεγονός που ερμηνεύεται σαν απώλεια των σεροτονινεργικών απολήξεων μαζί με αύξηση της λειτουργικότητας των σεροτονινεργικών υποδοχέων [48]. Όσον αφορά τον τρόπο όλες οι μελέτες αναφέρουν κάποια σχέση μεταξύ τρόμου και σεροτονινεργικής λειτουργίας. Στη μελέτη των Careti και συν (2008) [46] βρέθηκε μειωμένη απεικόνιση των σεροτονινεργικών υποδοχέων στο θάλαμο (με ^{123}I -β-CIT) η οποία συσχετιζόταν με τον τρόπο. Επιπλέον στη μελέτη των Doder και συν (2003) [44] τα απεικονιστικά ευρήματα της σεροτονινεργικής λειτουργίας (^{11}C -WAY 100635PET) στο μεσεγκέφαλο σχετίζονταν με τη βαρύτητα του τρόμου. Τέλος μία πρόσφατη μελέτη συσχετίζει τη σεροτονινεργική δυσλειτουργία με την κόπωση στους παρκινσονικούς ασθενείς [49].

Απεικόνιση του νοραδρενεργικού συστήματος

Στην ΝΠ παρατηρείται εκφύλιση του υπομέλανος τόπου (-70% απώλεια νευρώνων) με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων νοραδρεναλίνης στις προβάλλουσες περιοχές (θάλαμος, υποθάλαμος, μεταιχμιακό σύστημα και πρόσθιος εγκέφαλος) [35]. Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής ειδικά ρφ για τη νοραδρενεργική απεικόνιση. Μερικές μελέτες με ^{123}I -β-CIT και ^{18}F -dopa-PET αναφέρουν αυξημένη πρόσληψη του ρφ στον υπομέλανα τόπο στα αρχικά στάδια της νόσου η οποία μειωνόταν στα επόμενα έτη παρακολούθησης [14, 15]. Οι Remy και συν (2005) [50] χρησιμοποιώντας το ^{11}C -RT132 PET, το οποίο απεικονίζει τους μεταφορείς της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης βρήκαν σε παρκινσονικούς ασθενείς με κατάθλιψη μειωμένη πρόσληψη στον υπομέλανα τόπο, στο θάλαμο και σε διάφορες περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, η οποία σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάθλιψης και του άγχους.

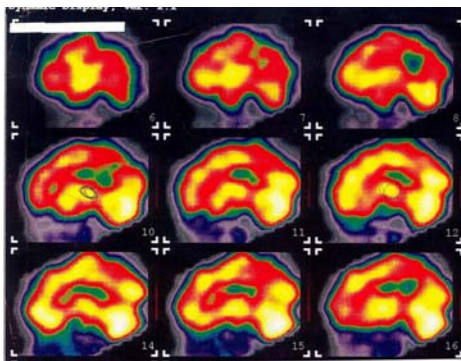
Απεικόνιση του χολινεργικού συστήματος

Οι δύο κύριες πηγές ακετυλοχολίνης στο εγκέφαλο, δηλ. ο πυρήνας του Meynert και ο σκελογεφυρικός πυρήνας, εκφυλίζονται στη ΝΠ [35]. Η δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης μελετήθηκε με διάφορα ρφ (^{11}C -MP4A και ^{11}C -PMP). Η χολινεργική λειτουργία βρέθηκε μέτρια μειωμένη στο φλοιό στους παρκινσονικούς ασθενείς (10%-12%) αλλά πολύ έντονα μειωμένη στους παρκινσονικούς ασθενείς με άνοια (30%) [51-54]. Η μειωμένη χολινεργική δραστηριότητα συμβάδιζε με τη μειωμένη ντοπαμινεργική λειτουργία στα βασικά γάγγλια, ήταν πιο έντονη στον ινιακό φλοιό και συσχετιζόταν με δοκιμασίες προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας [51-55]. Επιπρόσθετα μειωμένη βρέθηκε η απεικόνιση του προσυναπτικού μεταφορέα των κυστιδίων της ακετυλοχολίνης στο βρεγματικό και ινιακό λοβό στους παρκινσονικούς ασθενείς αλλά η μείωση επεκτείνονταν σε όλο το φλοιό στους παρκινσονικούς ασθενείς με άνοια [57]. Η απεικόνιση των μουσκαρινικών υποδοχέων (^{11}C -NMPB) έδειξε αυξημένη πρόσληψη στο μετωπιαίο λοβό των παρκινσονικών ασθενών (δηλ. αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα των μουσκαρινικών υποδοχέων που αντικατοπτρίζει υπερευαισθησία λόγω απονεύρωσης). Τα απεικονιστικά ευρήματα για τους νικοτινικούς υποδοχείς είναι αντικρουόμενα δηλ. μειωμένοι στο μετωπιαίο φλοιό και στο στέλεχος και φυσιολογικοί στο ραβδωτό σώμα σε μία

μελέτη και μειωμένοι στο ραβδωτό σώμα και φυσιολογικοί στο φλοιό σε άλλη μελέτη [56-58]. Ο ρόλος του χολινεργικού συστήματος ερευνήθηκε σε σχέση με τις πτώσεις των παρκινσονικών ασθενών. Έχει ενδιαφέρον το εύρημα της μειωμένης δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης στο θάλαμο στους ασθενείς που παρουσίαζαν πτώσεις. Η απώλεια χολινεργικής λειτουργίας στο θάλαμο αντανakλά την απώλεια εισόδου ερεθισμάτων από τον εκφυλισμένο σκελεγοφυρικό πυρήνα [59].

Απεικόνιση του μεταβολισμού και της αιματικής ροής στον εγκέφαλο

Το PET¹⁸F-FDG χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Στη ΝΠ ο μεταβολισμός της γλυκόζης στο ραβδωτό σώμα βρέθηκε φυσιολογικός ή αυξημένος [60]. Σε αντίθεση με την ατροφία πολλαπλών συστημάτων και τη προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, στις οποίες ο μεταβολισμός είναι μειωμένος στο ραβδωτό σώμα [60]. Αυτό το εύρημα (όταν χρησιμοποιούνται ειδικές τεχνικές ανάλυσης με υπολογιστή) βοηθά στη διάκριση της ΝΠ από άλλα παρκινσονικά σύνδρομα με ευαισθησία 95% και ειδικότητα 94% [61]. Άλλες μεταβολές του μεταβολισμού στη ΝΠ είναι ο υπερμεταβολισμός στο θάλαμο και ο υπομεταβολισμός σε διάφορες περιοχές του φλοιού (προκινητικός φλοιός, συμπληρωματική κινητική περιοχή, κροταφοβρεγματικός και βρεγματονιακός φλοιός) [15]. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στη ΝΠ έχει ένα σχετικά τυπικό προφίλ που χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεταβολισμού στο ραβδωτό σώμα και μείωση στο μετωπιαίο και βρεγματοκροταφικό φλοιό. Αυτό το προφίλ σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και ομαλοποιείται με τη ντοπαμινεργική αγωγή. Η παρουσία κατάθλιψης και άνοιας συνοδεύονται με περαιτέρω μείωση του υπομεταβολισμού στο φλοιό [15]. Οι Teunne και συν (2013) [62] βρήκαν σε αρχικό στάδιο της νόσου μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα στον προμετωπιαίο φλοιό, στην έλικα του προσαγωγίου και στο βρεγματικό και ινιακό φλοιό αντίστοιχα της προσβεβλημένης περιοχής του σώματος και αυξημένη στην έσω κάψα, στο ραβδωτό σώμα, στην παρεγκεφαλίδα και στη γέφυρα.



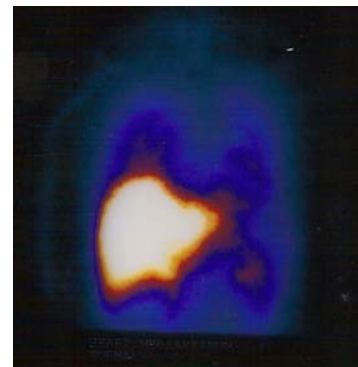
Εικόνα 4. Απεικόνιση της αιματικής ροής με ^{99m}Tc-HMPAO ασθενούς με ΝΠ και έκπτωση γνωστικών λειτουργιών. Παρατηρείται μείωση της αιματικής ροής στο μετωπιαίο και στο βρεγματικό φλοιό.

Η αιματική ροή σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (rCBF) μελετήθηκε σε ασθενείς με ΝΠ με ή χωρίς άνοια. Στις περισσότερες μελέτες στους ασθενείς χωρίς άνοια αναφέρεται μία μείωση της αιματικής ροής σε διάφορες περιοχές του φλοιού (προμετωπιαίο, κροταφοβρεγματικό, ινιακό και έλικα του προσαγωγίου) και αύξηση στην παρεγκεφαλίδα, ραβδωτό σώμα, θάλαμο και στέλεχος [63-65] (Εικ. 4). Η μείωση της αιματικής ροής στο φλοιό γίνεται ακόμα εντονότερη στους παρκινσονικούς ασθενείς με άνοια [66]. Η μειωμένη αιματική ροή συσχετίστηκε και με την κινητική συμπτωματολογία της

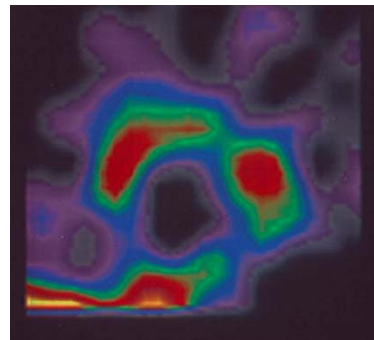
νόσου. Παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα UPDRS και της αιματικής ροής στη νήσο του Reil και την έλικα του προσαγωγίου [67, 68].

Απεικόνιση της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς

Στη ΝΠ η νευρωνική εκφύλιση δεν περιορίζεται μόνο στο ΚΝΣ, αλλά επίσης προσβάλλει το περιφερικό νευρικό σύστημα. Η απεικόνιση της καρδιάς με ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) SPET παρέχει ένα μέτρο εκτίμησης της καρδιακής συμπαθητικής εννεύρωσης και μπορεί να χρησιμεύσει στη διαφορική διάγνωση της ΝΠ από άλλα παρκινσονικά σύνδρομα. Το MIBG μεταφέρεται ενεργά στους συμπαθητικούς νευρώνες και τα επινεφριδικά κύτταρα και λειτουργεί όχι μόνο σαν δείκτης για την εντόπιση αλλά επίσης για τη λειτουργική ακεραιότητα των κατεχολαμινεργικών δομών [68]. Η αρχική παρατήρηση των Hirayama και συν [69] για τη σημαντική μείωση πρόσληψης ρφ σε παρκινσονικούς ασθενείς υποδηλώνοντας μεταγγλιακή συμπαθητική καρδιακή απονεύρωση επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια και από άλλους ερευνητές [70-75] (Εικ. 5 και 6).



Εικόνα 5. Παρκινσονικός ασθενής υποβλήθηκε σε σπινθηρογράφημα καρδιάς με ¹²³I-MIBG. Η αναλογία πρόσληψης του ρφ στο μυοκάρδιο προς το ανώτερο μεσαύλιο 15 λεπτά μετά την έγχυσή του υπολογίστηκε και βρέθηκε κάτω από τις φυσιολογικές τιμές.



Εικόνα 6. Τομογραφική απεικόνιση της καρδιάς με ¹²³I-MIBG δείχνει μειωμένη πρόσληψη του ρφ στο μυοκάρδιο ασθενούς μας με οικογενή μορφή ΝΠ οφειλόμενη σε μετάλλαξη στο γονίδιο της παρκίνης (PARK2).

Αντιθέτως στην ατροφία πολλαπλών συστημάτων και στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση παρατηρείται φυσιολογική πρόσληψη MIBG [75-77].

Η καρδιακή απονεύρωση βρίσκεται ακόμα και στο πρώιμο στάδιο στη ΝΠ και η απεικόνιση με ¹²³I-MIBG μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Σύμφωνα με τους Nagayama και συν (2005) [78] η ειδικότητα της μεθόδου είναι μικρή (37.4%) ενώ η ευαισθησία της είναι σχετικά μεγά-

λη (87.7%). Σε μία μάλιστα μελέτη η ευαισθησία της σε ασθενείς αρχικού σταδίου ξεπερνούσε αυτήν του [^{123}I]FP-CIT [74]. Η διαγνωστική της ακρίβεια ανέρχεται σημαντικά εάν συνδυασθεί με άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες. Η συσχέτιση μεταξύ κινητικής συμπτωματολογίας και μειωμένης πρόσληψης ρφ είναι αμφιλεγόμενη. Σε μερικές μελέτες υπάρχει σχέση μεταξύ βαρύτητας νόσου και πρόσληψης ^{123}I -MIBG και σε άλλες όχι. Πάντως χαμηλότερη πρόσληψη περιγράφηκε στον ακινητικό τύπο της νόσου [79, 80]. Επιπλέον δεν είναι ξεκάθαρο εάν υπάρχει σχέση μεταξύ δυσλειτουργίας του ANΣ και της πρόσληψης του ρφ. Σε αρκετές μελέτες η πρόσληψη του ρφ ήταν ανεξάρτητη της παρουσίας και της βαρύτητας κλινικής δυσλειτουργίας του ANΣ [70, 71, 81].

Αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων

Η απεικόνιση με SPET και PET χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του αποτελέσματος διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Σε κλινικές μελέτες νευροπροστασίας η αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμάκων (ροπινιρόλη,πραμιπεξόλη) στη εξέλιξη της νόσου διερευνήθηκε με κλινική αξιολόγηση και με απεικονιστικές μεθόδους (ροπινιρόλη-μελέτη REAL και απεικόνιση με ^{18}F -dopa-PET καιπραμιπεξόλη-μελέτη CALM-PD και απεικόνιση με ^{123}I -b-CIT-SPET) [82, 83]. Επίσης σε μία πρόσφατη μελέτη (ELLDOPA trial) που αφορούσε το ρόλο της λεβοντόπα στην εξέλιξη της νόσου χρησιμοποιήθηκε σαν δείκτης εξέλιξης της νόσου η απεικόνιση του μεταφορέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια με PET [84]. Τα ευρήματα όμως μεταξύ κλινικής εξέταση και απεικόνισης ήταν ασύμφωνα δηλ. ενώ κλινικά φάνηκε ότι η λεβοντόπα καθυστερούσε την εξέλιξη της νόσου, τα απεικονιστικά ευρήματα έδειξαν σημαντικά μειωμένη πρόσληψη του ρφ στους ασθενείς με λεβοντόπα. Μία άλλη προσπάθεια θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου είναι οι διάφορες μεταμοσχεύσεις και εγχύσεις στον εγκέφαλο νευροτροφικών παραγόντων. Η απεικόνιση με ^{18}F -dopa-PET χρησιμοποιήθηκε στις μεταμοσχεύσεις με ανθρώπινους εμβρυικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες και στις εγχύσεις του νευροτροφικού παράγοντα GDNF στο κέλυφος [15]. Παρόλο που απεικονιστικά η αυξημένη πρόσληψη του ρφ στα βασικά γάγγλια αποδείκνυε ότι τα μεταμοσχευθέντα κύτταρα επιβίωσαν και αποθήκευαν ντοπαμίνη, τα κλινικά αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά [15]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η προσπάθεια κατανόησης των μηχανισμών πρόκλησης των χρόνιων παρενεργειών της λεβοντόπα (δυσκινησίες και διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας) με τον απεικονιστικό έλεγχο. Οι παρενέργειες αυτές εμφανίζονται με συχνότητα 10% ανά έτος θεραπείας με λεβοντόπα και η συχνότητα εμφάνισης τους αυξάνει στους νέους ασθενείς. Οι μελέτες με ^{18}F -dopa-PET δεν έδειξαν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ασθενών που είχαν και αυτών που δεν είχαν διακυμάνσεις όπως επίσης δε βρέθηκαν διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα των μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων στα βασικά γάγγλια [5, 13-15]. Το ^{11}C -raclopride-PET (παρακολούθηση των μεταβολών της βιοδιαθεσιμότητας των D2 υποδοχέων) χρησιμοποιήθηκε επίσης σαν έμμεσος δείκτης των επιπέδων ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή. Παρατηρήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ότι η μείωση πρόσληψης του ρφ στο κέλυφος μετά από χορήγηση λεβοντόπα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με διακυμάνσεις που σημαίνει παραγωγή υψηλότερων επιπέδων ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή. Η αδυναμία αυτή ρύθμισης των επιπέδων ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή σε προχωρημένη νόσο θεωρήθηκε σαν μηχανισμός πρόκλησης των διακυμάνσεων. Στην παθογένεια όμως των χρόνιων παρενεργειών της λεβοντόπα εμπλέκονται και τα πεπτιδία. Στους ασθενείς με δυσκινησίες βρέθηκε μειωμένη πρόσληψη του ^{11}C -diprenorphine (μη ειδικός δείκτης των μ -, κ -, και δ -θέσεων των οπιοειδών) στο κερκοφόρο, στο θάλαμο, στο κέλυφος και στην έλικα του προσαγγίου [5, 14, 15]. Αυτό το εύρημα συμβαδίζει με την παρουσία αυξημένων επιπέδων

εγκεφαλίνης και δυνορφίνης σε ασθενείς με δυσκινησίες. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με δυσκινησίες έχουν αυξημένη πρόσληψη της αδενosίνης A2A στο ραβδωτό σώμα που σημαίνει μία υποδραστικότητα της αδενosίνης στους ασθενείς με δυσκινησίες [15].

Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση

Η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (ΠΥΠ) είναι μία εκφυλιστική νόσος του ΚΝΣ που χαρακτηρίζεται κλινικά από υπερπυρηνική παράλυση του βλέμματος, διαταραχή ισορροπίας με πτώσεις, ακινησία και δυσκαμψία (κυρίως του κορμού), έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και διαταραχή του στελέχους. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον C. Richardson το 1963. Παθολογοανατομικά παρατηρείται έναπόθεση πρωτεΐνης tau (taupathy) στα βασικά γάγγλια, στη μέλαινα ουσία, στη γέφυρα, στον προμήκη, στους οφθαλμοκινητικούς πυρήνες και στην παρεγκεφαλίδα [85]. Η νόσος εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και σήμερα διακρίνουμε 5 τύπους της νόσου: Σύνδρομο Richardson, ΠΥΠ-Παρκινσονισμός, ΠΥΠ-Αμυγής Ακινησία με Πάγωμα στην Βάδιση, ΠΥΠ- Προϊούσα Μη Ρέουσα Αφασία και ΠΥΠ-Φλοιοβασικό Σύνδρομο [85].

Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Η συμβατική μαγνητική τομογραφία (MRI) του εγκεφάλου καθιστά δυνατή την εκτίμηση της γενικευμένης ατροφίας του εγκεφάλου και του στελέχους ιδιαίτερα του μεσεγκεφάλου που είναι τυπικό εύρημα στην ΠΥΠ [3]. Στο διαταραγμένο σχήμα του μεσεγκεφάλου στις μεσοβελιαίες T1 ακολουθίες δόθηκαν διάφορα ονόματα όπως «κολύμπρι» (hummingbird) με το μακρύ, λεπτό ράμφος και «όρθιος βασιλικός πηγούινος» με μικρό κεφάλι που αντιστοιχεί στο μεσεγκέφαλο και δυσανάλογο μεγάλο σώμα που αντιστοιχεί στη γέφυρα [3, 6, 86]. Παρατηρείται επίσης διεύρυνση της τρίτης κοιλίας και ατροφία του άνω παρεγκεφαλιδικού σκέλους. Για να αποφύγουν την υποκειμενική εκτίμηση της οπτικής παρατήρησης σε διάφορες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν δυσδιάστατες μετρήσεις. Οι Warmuth-Metz και συν (2001) [87] βρήκαν (σε εγκάρσιες T2 ακολουθίες) μικρότερη προσθιοπίσθια διάμετρο του μεσεγκεφάλου στους ασθενείς με ΠΥΠ (13.4mm) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΝΠ (18.5mm). Επίσης οι Oba και συν (2005) [88] αναφέρουν ότι η μείωση της μέσης επιφάνειας του μεσεγκεφάλου ξεχωρίζει τους ασθενείς με ΠΥΠ (56mm²) από τους ασθενείς με ΝΠ (103mm²), ΑΠΣ (97.2mm²) και υγιείς μάρτυρες (117.7mm²). Σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές μόνο η σημαντική μείωση του λόγου επιφάνειας μεσεγκεφάλου προς επιφάνεια γέφυρας στους ασθενείς με ΠΥΠ μπορεί να τους διαφοροποιήσει από τους ασθενείς με ΝΠ και ΑΠΣ. Οι Quattrone και συν (2008) [89] με ειδική επεξεργασία της T1 ακολουθίας κατάφεραν να ανιχνεύσουν μικρότερο πλάτος (ατροφία) του άνω παρεγκεφαλιδικού σκέλους στην ΠΥΠ σε σύγκριση με την ΝΠ και την ΑΠΣ. Πρόσφατα οι Massey και συν (2011) [90] τονίζουν την σημασία της μεσοβελιαίας μέτρησης του μεσεγκεφάλου και της γέφυρας σε T1 ακολουθία για τη διάγνωση της ΠΥΠ. Η μέση μέτρηση του μεσεγκεφάλου <9.35mm έχει 83% ευαισθησία και 100% για τη διάγνωση της νόσου και ο λόγος μεσεγκεφάλου προς γέφυρα <0.52mm έχει 67% ευαισθησία και 100% ειδικότητα. Χρησιμοποιώντας τη MRI με ακολουθίες διάχυσης οι Serri και συν (2003) [91] βρήκαν στους ασθενείς με ΠΥΠ σε σύγκριση με παρκινσονικούς ασθενείς αυξημένο φαινομενικό συντελεστή διάχυσης στο κέλυφος, στην ωχρά σφαίρα και στον κερκοφόρο πυρήνα, εύρημα που έχει 90% ευαισθησία για τη διάκριση ΝΠ από ΠΥΠ, δεν ξεχωρίζει όμως την ΠΥΠ από τη ΑΠΣ. Τέλος οι Nicoletti και συν (2008) [92] θεωρούν ότι η αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης στο άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος ξεχωρίζει τους ασθενείς με ΠΥΠ από αυτούς με ΝΠ και ΑΠΣ.

Τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET)

Η αξιολόγηση των μεταφορέων της ντοπαμίνης με SPET έχει μικρή αξία στη διαφοροδιάγνωση της ΠΥΠ από την ΝΠ. Και στις δύο παθήσεις παρατηρείται μείωση στην πρόσληψη του ρφ στα βασικά γάγγλια [6, 22, 86, 93]. Βέβαια στην ΠΥΠ παρατηρείται μια πιο συμμετρική και εκτεταμένη (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος) απώλεια των μεταφορέων ενώ στην ΝΠ εντοπίζεται κυρίως στο κέλυφος. Επιπλέον η προϊούσα έκπτωση των μεταφορέων συμβαίνει κατά δύο φορές ταχύτερα στην ΠΥΠ [93]. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν και με τα ευρήματα στο ¹⁸F-dopaPET και στην απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης με PET δηλ. μία γενικευμένη μείωση της πρόσληψης σε όλο το ραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος) [3, 6, 86]. Ειδικότερα οι Oh και συν (2012) [94] χρησιμοποιώντας το ¹⁸F-FP-CIT PET βρήκαν ότι η πρόσληψη στο πρόσθιο τμήμα του κερκοφόρου πυρήνα καθώς και ο λόγος του πρόσθιου τμήματος του κερκοφόρου πυρήνα προς το κοιλιακό ραβδωτό σώμα ήταν μειωμένα στους ασθενείς με ΠΥΠ σε σύγκριση με ασθενείς με ΝΠ. Αυτές οι μετρήσεις είχαν ευαισθησία 94% και ειδικότητα 92% για τη διάκριση μεταξύ των δύο παθήσεων. Βοηθητικό στη διαφορική διάγνωση της ΠΥΠ από την ΝΠ είναι η πρώιμη, συμμετρική μείωση των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων στα βασικά γάγγλια (απεικόνιση με SPET και PET) που συμβαδίζει με τα παθολογοανατομικά ευρήματα της μείωσης των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη ΠΥΠ [3, 6, 10, 86, 93]. Βέβαια σημαντική μείωση παρατηρείται μόνο στο 50% των ασθενών και αναφέρονται και περιστατικά στα οποία δεν παρατηρήθηκε μείωση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων [10, 86]. Και ενώ η απεικόνιση με SPET των D2/D3 ντοπαμινεργικών υποδοχέων προτείνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [95] σαν μέθοδος διαφορικής διάγνωσης της ΝΠ από τον άτυπο παρκινσονισμό μία πρόσφατη μετα-ανάλυση θεωρεί τη διαγνωστική ακρίβεια του D2/D3SPET πολύ χαμηλή [96]. Μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα στο PET βρέθηκε στο κερκοφόρο, στο κέλυφος και στο προμετωπιαίο φλοιό αλλά το πρωιμότερο εύρημα είναι η μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης στο μεσεγκέφαλο [3, 6, 10, 97]. Οι Eckert και συν (2008) [97] υποστηρίζουν ότι το χαρακτηριστικό εύρημα στην ΠΥΠ είναι ο υπομεταβολισμός στο στέλεχος και στον έσω μετωπιαίο φλοιό. Σύμφωνα με τους Hellwig και συν (2012) το [¹⁸F] FDG-PET είναι ανώτερο από το [¹²³I] IBZM-SPET στη διαφορική διάγνωση του παρκινσονισμού, με την ΠΥΠ να εμφανίζει υπομεταβολισμό στην έσω μοίρα μετωπιαίου φλοιού άμφω, στην προκινητική περιοχή, στην άνω μοίρα του στελέχους, στο θάλαμο και στο ραβδωτό σώμα [98]. Όσον αφορά την απεικόνιση της αιματικής ροής στην ΠΥΠ παρατηρείται υποαιμάτωση στο μετωπιαίο φλοιό ειδικά στην περιοχή 8 και στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου [6, 99]. Τέλος όσον αφορά την απεικόνιση της συμπαθητικής εννεύρωσης της καρδιάς με το ^{99m}Tc-MIBG, όλοι οι ασθενείς με ΠΥΠ έχουν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη στο ^{99m}Tc-MIBG σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΝΠ, αλλά όλοι οι ασθενείς με ΠΥΠ δεν έχουν υποχρεωτικά φυσιολογική πρόσληψη στο MIBG [6, 93, 100].

Ατροφία πολλαπλών συστημάτων

Η Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (ΑΠΣ) είναι μία σποραδική νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται κλινικά από παρκινσονισμό, παρεγκεφαλιδική σημειολογία και διαταραχή του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος σε διάφορους συνδυασμούς [3]. Αρχικά περιγράφηκε σαν τρία σύνδρομα: Ραβδομέλαινα Εκφύλιση, Σύνδρομο Shy-Drager και Ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική Ατροφία. Σήμερα έχουν αναμορφωθεί οι

μορφές της ΑΠΣ και περιγράφονται δύο τύποι: ΑΠΣ-Παρκινσονικός τύπος και ΑΠΣ-Παρεγκεφαλιδικός τύπος. Παθολογοανατομικά παρατηρείται απώλεια νευρώνων, γλοίωση και ολιγοδενδρογλοιακά κυτταροπλασματικά έγκλειστα που περιέχουν α-συνουκλείνη (συνουκλείνοπάθεια) στο ραβδωτό σώμα, στη μέλαινα ουσία, στη γέφυρα, στην παρεγκεφαλίδα και στο νωτιαίο μυελό (πυρήνας Onuf).

Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Πολλά ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έχουν περιγραφεί σαν διαγνωστικοί δείκτες της ΑΠΣ. Περιγράφεται ατροφία του κελύφους με συμμετρικά χαμηλό σήμα στο κέλυφος και στον κερκοφόρο στις T2 ακολουθίες, εύρημα βέβαια που δεν είναι ειδικό [6, 86, 101, 102]. Η επιπέδωση του εξωτερικού ορίου του κελύφους και η παρουσία μίας λεπτής παρυφής υψηλού σήματος στο έξω χείλος του κελύφους (στο 61% των ασθενών σε μία μελέτη) θεωρούνται χαρακτηριστικά της ΑΠΣ ξεχωρίζοντας την από τη ΝΠ, την ΠΥΠ και τα υγιή άτομα [6, 86, 103, 104]. Παρατηρείται επίσης ατροφία της παρεγκεφαλίδος, διεύρυνση της 4^{ης} κοιλίας, ατροφία του μέσου παρεγκεφαλιδικού σκέλους με μείωση της διαμέτρου του <8.0mm (86,105). Στις T2 ακολουθίες βρίσκεται υψηλό σήμα στη γέφυρα, στα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη και στην παρεγκεφαλίδα ενώ τα πυραμιδικά δεμάτια και τα άνω παρεγκεφαλιδικά σκέλη έχουν φυσιολογικό σήμα. Αυτός ο συνδυασμός υψηλού και φυσιολογικού σήματος στη γέφυρα σχηματίζει μία σταυροειδή εικόνα που ονομάστηκε «hot-crossbun» το οποίο παρατηρείται στο 80% των ασθενών με ΑΠΣ αλλά και σε 26% των ασθενών με νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες [6, 86, 106]. Στην τομογραφία με ακολουθίες διάχυσης βρέθηκε αυξημένος φαινομενικός συντελεστής διάχυσης στο κέλυφος που ξεχωρίζει τους ασθενείς με ΑΠΣ από αυτούς με ΝΠ αλλά όχι αυτούς με ΠΥΠ [104]. Επιπρόσθετα στη γέφυρα και στα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη βρέθηκαν αυξημένος φαινομενικός συντελεστής διάχυσης και μείωση της τιμής της μερικής ανισοτροπίας, ευρήματα που ξεχωρίζουν την ΑΠΣ από την ΠΥΠ.

Τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET)

Όπως στη ΠΥΠ έτσι και στην ΑΠΣ η αξιολόγηση των μεταφορέων της ντοπαμίνης με SPET έχει μικρή αξία στη διαφοροδιάγνωση της από τη ΝΠ. Και στις δύο παθήσεις παρατηρείται μείωση στην πρόσληψη του ρφ στα βασικά γάγγλια ιδιαίτερα στο κέλυφος, και μάλιστα η μειωμένη πρόσληψη στην ΑΠΣ βρίσκεται στο εύρος της μείωσης της ΝΠ [6, 22, 86]. Στην ΑΠΣ υπάρχει όμως λιγότερη ασυμμετρία στην πρόσληψη του ρφ και η εξέλιξη είναι ταχύτερη σε σχέση με τη ΝΠ [6, 22, 86]. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν και με τα ευρήματα στο ¹⁸F-dopaPET και στην απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης με PET. Όπως και στην ΠΥΠ παρατηρείται και στην ΑΠΣ συμμετρική μείωση των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα [6, 86]. Υπάρχουν όμως και μερικές μελέτες στις οποίες δε βρέθηκε μείωση των μεταφορέων και σε μία μετα-ανάλυση η διαγνωστική ακρίβεια του D2 /D3 SPET για την ΑΠΣ βρέθηκε πολύ χαμηλή [96]. Ελέγχοντας το μεταβολισμό της γλυκόζης στους ασθενείς με ΑΠΣ βρέθηκε υπομεταβολισμός στο κέλυφος, στην παρεγκεφαλίδα, στο μετωπιαίο, κροταφικό και ινιακό φλοιό. Σύμφωνα με τους Teune και συν (2010) [107] η πιο έκδηλη μείωση του μεταβολισμού ήταν στο κέλυφος αμφοτερόπλευρα και στην παρεγκεφαλίδα. Επίσης οι Eckert και συν (2008) [97] θεωρούν το μειωμένο μεταβολισμό στην παρεγκεφαλίδα και στη γέφυρα σαν το πρότυπο της ΑΠΣ. Σύμφωνα με τους Hellwig και συν (2012) το [¹⁸F]FDG-PET είναι ανώτερο από το [¹²³I] IBZM-SPET στη διαφορική διάγνωση του παρκινσονισμού,

με την ΑΠΣ να εμφανίζει υπομεταβολισμό στο κέλυφος, στη γέφυρα και στην παρεγκεφαλίδα [98]. Όσον αφορά την αιματική ροή αυτή βρέθηκε μειωμένη στη παρεγκεφαλίδα και στο κέλυφος στους ασθενείς με ΑΠΣ [6, 86] (Εικ. 7). *Η δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος στη ΑΠΣ οφείλεται σε προαγγειακή απονεύρωση σε αντίθεση με τη ΝΠ που οφείλεται σε μετααγγειακή απονεύρωση.* Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα η απεικόνιση της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς με SPET ($^{99m}\text{Tc-MIBG}$ H/M ratio) είναι συνήθως φυσιολογική στην ΑΠΣ παρ' όλη την σοβαρή διαταραχή από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα [100]. Όμως υπάρχουν πολλές περιπτώσεις με ψευδή θετικά ή ψευδή αρνητικά αποτελέσματα. Έτσι η Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology θεωρεί ανεπαρκή τα στοιχεία για να συστήσει τη χρήση του $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΑΠΣ και ΝΠ [108].

Φλοιοβασική εκφύλιση

Η φλοιοβασική εκφύλιση (ΦΒΕ) είναι μία σύνθετη νευροεκφυλιστική νόσος στην οποία παρατηρείται ασύμμετρη φλοιϊκή ατροφία, ιδιαίτερα της μετωπιοβρεγματικής περιοχής, εκφύλιση των βασικών γαγγλίων και της μέλαινας ουσίας με ανώμαλη συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης με 4 επαναλήψεις πρωτεΐνης tau στους νευρώνες και στην νευρολογία. Η προσβολή του φλοιού και των βασικών γαγγλίων δίνει μία

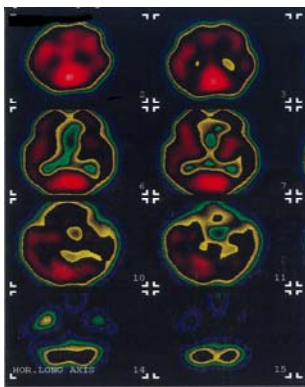
χαρακτηριστική κλινική εικόνα με ασύμμετρο παρκινσονισμό (κυρίως δυσκαμψία, βραδυκίνησια), δυστονία, μυόκλωνο, φαινόμενο ξένου μέλους, απραξία, αφασία, αισθητικές διαταραχές και έκπτωση γνωστικών λειτουργιών μέχρι άνοια [3]. Σήμερα διακρίνουμε 5 κλινικούς φαινότυπους (σύνδρομα): το πιθανό φλοιοβασικό σύνδρομο, το ενδεχόμενο φλοιοβασικό σύνδρομο, το μετωπιαίο συμπεριφορικό-οπτικοχωρικό σύνδρομο, το σύνδρομο της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης και η μη ρέουσα/αγραμματική παραλλαγή της πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας [109].

Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στη ΦΒΕ

Στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου παρατηρείται χαρακτηριστικά ασύμμετρη ατροφία με δευτεροπαθή διεύρυνση των φλοιϊκών αυλάκων κυρίως του βρεγματικού λοβού, των παρακεντρικών περιοχών και του μετωπιαίου λοβού [6, 86]. Στην ακολουθία Flair, η λευκή ουσία των ατροφικών αυλάκων εμφανίζει υψηλό σήμα αντανακλώντας την νευρωνική εκφύλιση [6, 86]. Οι Rizzo και συν (2008) [110] αναλύοντας τον φαινομενικό συντελεστή διάχυσης αναφέρουν ότι ο αυξημένος λόγος της ημισφαιρικής συμμετρίας διαχωρίζει (100%) τους ασθενείς με ΠΥΠ από αυτούς με ΦΒΕ. Επίσης η απεικόνιση τανυστή διάχυσης δείχνει την έκδηλη ασυμμετρία της υποφλοιώδους λευκής ουσίας.

Πίνακας 3. Ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου και στην απεικόνιση με SPET στον παρκινσονισμό

	Μαγνητική τομογραφία-ατροφία	Μαγνητική τομογραφία-άλλα ευρήματα	SPET-Μεταφορείς ντοπαμίνης-DATSCAN	SPET-D2 ντοπαμινεργικοί υποδοχείς-πρόσληψη IBZM	SPET- $^{99m}\text{Tc-MIBG}$
Νόσος Πάρκινσον	Απουσιάζει	Μείωση ανισοτροπίας στη μέλαινα ουσία	Μείωση	Φυσιολογική	Μείωση
Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση	Μεσεγκέφαλος	Χαμηλό T2 σήμα στο κέλυφος	»	Μείωση	Φυσιολογική
	Άνω παρεγκεφαλικό σκέλος	Αύξηση φαινομενικού συντελεστή διάχυσης στο κέλυφος			
Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων	Παρεγκεφαλίδα	<u>Κέλυφος:</u> χαμηλό T2 σήμα, παρυφή υψηλού σήματος στο έξω χείλος	»	»	»
	Γέφυρα	<u>Γέφυρα:</u> υψηλό T2 σήμα, μείωση ανισοτροπίας			
	Μέσο παρεγκεφαλικό σκέλος	<u>Παρεγκεφαλίδα:</u> υψηλό T2 σήμα			
	Κέλυφος	Ασυμμετρία φαινομενικού συντελεστή διάχυσης των ημισφαιρίων	»	Φυσιολογική ±	»
Φλοιοβασική Εκφύλιση	Εγκεφαλικό ημισφαίριο, ασύμμετρη				



Εικόνα 7. Απεικόνιση της αιματικής ροής με $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ασθενούς με ατροφία πολλαπλών συστημάτων. Παρατηρείται έκδηλη μείωση της αιματικής ροής σε αμφοτερόπλευρα τα εγκεφαλικά ημισφαίρια.

Τομογραφία SPET και PET στη ΦΒΕ

Παρατηρείται απώλεια των μεταφορέων ντοπαμίνης στο DATSCAN και μειωμένη πρόσληψη της $^{18}\text{F-dopa}$ όπως στη ΝΠ, στην ΠΥΠ και στην ΑΠΣ [6, 22, 86]. Η απώλεια των μεταφορέων όμως στη ΦΒΕ είναι πολύ πιο ασύμμετρη, αντίστοιχα της πλευράς που έχει τη συμπτωματολογία, από ότι στις άλλες παθήσεις. Η απεικόνιση των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων δεν προσφέρει ιδιαίτερη βοήθεια στη διάγνωση γιατί συνήθως είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια [6, 22]. Η απεικόνιση του μεταβολισμού με $^{18}\text{F-FDG-PET}$ χαρακτηρίζεται από υπομεταβολισμό στο βρεγματοκροταφικό, προμετωπιαίο και κινητικό φλοιό καθώς και στον κερκοφόρο και στο θάλαμο στην αντίθετη πλευρά από την πλευρά που υπάρχει η κλινική συμπτωματολογία [107]. Επίσης η αιματική ροή έδειξε ασύμμετρη υποαιμάτωση στη μετωποκροταφική περιοχή και στα βασικά γάγγλια [6, 86]. Η απεικόνιση της συμπα-

θητικής εννεύρωσης της καρδιάς με ^{99m}Tc -MIBG είναι φυσιολογική στη ΦΒΕ [6, 100].

Στον Πίνακα 3 φαίνονται τα ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο για τη διαφορική διάγνωση της ΝΠ από τα σύνδρομα παρκινσονισμού με άλλες κλινικές εκδηλώσεις και ειδικότερα η ΠΥΠ, η ΑΠΣ και η ΦΒΕ.

Η έρευνα των διαταραχών κινητικότητας και ειδικότερα του παρκινσονισμού με απεικονιστικές μεθόδους συνεχίζεται με αυξανόμενο ρυθμό. Καινούργια ρφ (π.χ. ρφ για την απεικόνιση του αμυλοειδούς και της ενεργοποιημένης νευρογλοίας) και νεότερες τεχνικές απεικόνισης αποβλέπουν αφενός στην έγκαιρη και σωστή διάγνωση και αφετέρου στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών των νευροεκφυλιστικών αυτών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

- de Rijk MC, Kauner LJ, Berger K et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54(11Suppl 5): S21-3.
- Romero JP, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. The NEDICES Study: recent advances in the understanding of the epidemiology of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2012; 2doi:pii: tre-02-70-346-2. Epub 2012 Jun 15
- Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and Practice of Movement Disorders*. 2nd edn. Elsevier: Edinburg, 2011.
- Piccini P. Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging. *Mov Disord* 2003; 18(Suppl7): S3-S8.
- Brooks D. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med* 2010; 51: 596-609.
- Mascalchi M, Vella A, Ceravolo R. Movement Disorders: role of imaging in diagnosis. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 239-56.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kliford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Cochrane C, Ebmeir K. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 80: 857-64.
- Vaillancourt D, Spraker M, Prodoehl J et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1378-84.
- Brooks D. Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. *J Neurol Sci* 1993; 115: 1-17.
- Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18(Suppl 7): S16-S22.
- Seibyl J. Imaging studies in Movement Disorders. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 105-13.
- Brooks D. Neuroimaging in Parkinson's disease. *NeuroRx* 2004; 1: 243-54.
- Pavese N, Brooks D. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 722-9.
- Brooks D, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 614-28.
- Tasch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 819-27.
- Tasch K, Asenbaum S, Bartenstein P et al. European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for brain neurotransmission. SPET using ^{123}I -labelled dopamine transporter ligands. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: BP30-5.
- Benamer T, Patterson J, Grosset D et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of ^{123}I -FP-CIT imaging: the ^{123}I -FP-CIT Study Group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10.
- Asenbaum S, Brucke T, Pirker W et al. Imaging of dopamine transporters with iodine- ^{123}I -β-CIT and SPET in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1-6.
- Marek K, Seibyl J, Zoghbi S et al. ^{123}I -b-CIT/SPET imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-7.
- Tissingh G, Booij J, Bergmans P et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-tropane SPET in healthy controls and early-stage, drug naive Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998; 39: 1143-8.
- Kagi G, Bhatia K, Tolosa E. The role of DAT-SPET in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 5-12.
- de la Fuente-Fernandez R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 696-701.
- Bajaj N, Hauser R, Grachev I. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPET) with (^{123}I)ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 0: 1-8.
- Huang W-S, Lin S-Z, Lin J-C et al. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with ^{99m}Tc -TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med* 2001; 42: 1301-8.
- Filippi L, Manti C, Pierantozzi M et al. ^{123}I -FP-CIT semi-quantitative SPET detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 421-6.
- Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ^{123}I -FP-CIT-SPET striatal uptake. *Mov Disord* 2000b; 15: 692-8.
- Isaia I, Benti R, Cilia R et al. [^{123}I] FP-CIT striatal binding in early Parkinson's disease patients with tremor vs. akinetic-rigid onset. *NeuroReport* 2007; 18: 1499-501.
- Rossi C, Frosini D, Volterrani D et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FI-CIT SPET study. *Eur J Nucl Med* 2012; 17: 626-30.
- McNeil A, Wu R, Tzen K et al. Dopaminergic neuronal imaging in genetic Parkinson's disease: insights into pathogenesis. *PLoS One* 2013; 8: e69190.
- Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Gerasimou G et al. ^{123}I -FP-CIT SPET striatal uptake in parkinsonian patients with the alpha synuclein (G209A) mutation. *Hell J Nucl Med* 2008; 11: 157-9.
- Utiumi M, Gelicio A, Borges C et al. Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of Scans without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs). *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 667-73.
- Marek K, Innis R, van Dyck C et al. [^{123}I]β-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-94.
- Nandhagopal R, McKeown M, Stoessl J. Functional imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1478-88.
- Agid Y, Cervera P, Hirsch E et al. Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: a critical review. *Mov Disord* 1989; 4(Suppl 1): S126-44.
- Guttman M, Boileau I, Warsh J et al. Brain serotonin transporter binding in non-depressed patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 2007; 14: 523-8.
- Pavese N, Simpson BS, Metta V et al. [^{18}F]FDOPA uptake in thalamic nuclei complex reflects serotonin transporter availability. A combined [^{18}F]FDOPA and [^{11}C]DASB PET study in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2012; 59: 1080-4.
- Haapaniemi TH, Ahonen A, Tornioinen P et al. [^{123}I]β-CIT SPECT demonstrates decreased brain dopamine and serotonin transporter levels in untreated parkinsonian patients. *Mov Disord* 2001; 16: 124-30.
- Roselli F, Pisciotto NM, Pennelli M et al. Midbrain SERT in degenerative parkinsonisms: a ^{123}I -FP-CIT SPECT study. *Mov Disord* 2010; 25: 1853-9.
- Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E et al. Voxel-wise analysis of [^{123}I]β-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 1605-12.
- Beucke JC, Plotkin M, Winter C et al. Midbrain serotonin transporters in de novo and L-DOPA-treated patients with early Parkinson's disease-a [^{123}I]ADAM SPECT study. *Eur J Nucl Med* 2011; 18: 750-5.
- Strecker K, Wegner F, Hesse S et al. Preserved serotonin transporter binding in de novo Parkinson's disease: negative correlation with dopamine transporter. *J Neurol* 2011; 258: 19-26.
- Politis M, Wu K, Loane C et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo ^{11}C -DASB PET study. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 216-21.
- Doder M, Rabiner EA, Turjanski N et al. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction. An ^{11}C -WAY 100635 PET study. *Neurology* 2003; 60: 601-5.
- Kim SE, Choi JY, Choe YS et al. Serotonin Transporters in the Midbrain of Parkinson's Disease Patients: A Study with ^{123}I -β-CIT SPECT. *J Nucl Med* 2003; 44: 870-6.
- Caretti V, Stoffers D, Winogrodzka A et al. Loss of thalamic serotonin transporters in early drug-naive Parkinson's disease patients is associated with tremor: an [^{123}I] β-CIT SPECT study. *J Neural Transm* 2008; 115: 721-9.
- Boileau I, Warsh JJ, Guttman M et al. Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: a preliminary PET study with [^{11}C] DASB. *Mov Disord* 2008; 23: 1776-80.
- Politis M, Wu K, Loane C et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920-7.
- Remy P, Doder M, Lees A et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervations in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-22.
- Klein JC, Eggert C, Kalbe E et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010; 74: 885-92.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8.
- Hilker R, Thomas AV, Klein JC et al. Dementia in Parkinson's disease. Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005; 65: 1716-22.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-7.
- Bohnen N, Frey K. Imaging of cholinergic and monoaminergic neurochemical changes in neurodegenerative disorders. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 243-57.
- Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS et al. Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 174-7.
- Oishi N, Hashikawa K, Yoshida H et al. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with ^{123}I -5IA SPECT. *J Nucl Med* 2007; 256: 52-60.

58. Kas A, Bottlaender M, Gallezot JD et al. Decrease of nicotinic receptors in the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 2009; 29: 1601-8.
59. Bohnen N, Muller M, Koeppe R et al. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 2009; 73: 1670-6.
60. Antonini A, Kazumata K, Feigin A et al. Differential diagnosis of parkinsonism with [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 1998; 13: 268-74.
61. Eckert T, Barnes A, Dhawan V et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005; 26: 912-21.
62. Teune L, Renken R, Mudali D et al. Validation of parkinsonian disease-related metabolic brain patterns. *Mov Disord* 2013; 28: 547-51.
63. Liu R, Lin K, Wang S et al. Cognition and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 744-8.
64. Γερασίμου Γ, Σ.Μπισταντζοπούλου, Ζ.Κατσαρού και συν. Ευρήματα στη νόσο του Parkinson με την τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου με εξαμεθυλοξείνη επισμασμένη με ραδιενεργό ^{99m}Tc. *Hell J Nucl Med* 1998; 1: 19-24 (in greek).
65. van Laere K, Santens P, Bosman T et al. Statistical parametric mapping of ^{99m}Tc-ECD SPECT in Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features: correlation with clinical parameters. *J Nucl Med* 2004; 45: 933-42.
66. Hattori N, Yabe I, Hirata K et al. Brain regions associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease: quantitative analysis of cerebral blood flow using ¹²³Iiodoamphetamine SPECT. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 315-20.
67. Hsu J, Lung T, Hsu C et al. Regional CBF changes in Parkinson's disease: correlation with motor dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1458-66.
68. Nagai t, Kajita Y, Maesawa S et al. Preoperative regional cerebral blood flow and postoperative clinical improvement in patients with Parkinson' disease undergoing subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurol Med Chir* 2013; 52: 865-72.
69. Hirayama M, Hakusui S, Koike Y et al. A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[¹²³I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1995; 53: 230-4.
70. Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of ¹²³I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 137-42.
71. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000; 175: 3-12.
72. Reinhardt MJ, Jöngling FD, Krause TM, Braune S. Scintigraphic differentiation between two forms of primary dysautonomia early after onset autonomic dysfunction: value of cardiac and pulmonary iodine-123 MIBG uptake. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 595-600.
73. Taki J, Nakajima K, Hwang EH et al. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 566-73.
74. Spiegel J, Mollers MO, Jost WH et al. FP-CIT SPECT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 552-61.
75. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 890-7.
76. Treglia G, Cason E, Stefanelli A et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res* 2012; 22: 43-55.
77. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 494-500.
78. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 249-51.
79. Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G et al. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1004-8.
80. Chung EJ, Kim EG, Kim MS et al. Differences in myocardial sympathetic degeneration and the clinical features of the subtypes of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 922-5.
81. Berganzo K, Tijero B, Somme J et al. SCOPA-AUT scale in different parkinsonisms and its correlation with ¹²³I-MIBG cardiac scintigraphy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 45-8.
82. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-61.
83. Whone A, Watts R, Stoessl A et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
84. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
85. Williams D, Lees A. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8: 270-9.
86. Berardelli A, Wenning G, Antonini A et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
87. Warmuth-Mertz M, Naumann M, Csoti et al. Measurement of midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method for differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1076-9.
88. Oba H, Yagishita A, Terada H et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 2050-5.
89. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinsonian variant of the multiple system atrophy. *Radiology* 2008; 246: 214-21.
90. Massey L, Paviour D, O'Sullivan S et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2011; 80: 1856-61.
91. Seppi K, Schock M, Estenhammer R et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Neurology* 2003; 60: 922-7.
92. Nicoletti G, Tonon C, Lodi R et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2370-6.
93. Sudmeyer M, Antke C, Zizek T et al. Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG Scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism: a multidimensional statistical approach. *J Nucl Med* 2011; 52: 733-40.
94. Oh M, Kim j, Kim J et al. Subregional patterns of preferential striatal dopamine transporters loss differ in Parkinson disease, Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy. *J Nucl Med* 2012; 53: 399-406.
95. Van Laere K, Varrone A, Booij J et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 434-42.
96. Vlaar A, van Kroonenburgh M, Kessel A, Weber W. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol* 2007; 7: 27.
97. Eckert T, Tang C, Ma Y et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2008; 23: 727-33.
98. Hellwig S, Amtage F, Kreft A et al. [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology* 2012; 79: 1314-22.
99. Kurata T, Kametaka S, Ohta Y et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Intern Med* 2011; 50: 2775-81.
100. Rascol O, Schelosky L. ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2009; 24(suppl2): S732-41.
101. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75-86.
102. Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A et al. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2012; 7: 300-18.
103. Ito M, Watanabe H, Kawai Y et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 722-8.
104. Seppi K, Schock M, Poewe W. How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging. *J Neural Transm* 2005; 112: 1625-34.
105. Nicoletti G, Fera F, Condino F et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology* 2006; 239: 825-30.
106. Lee Y, Liu C, Wu H et al. The «hot cross bun» sign in the patients with spinocerebellar ataxia. *Eur J Neurol* 2009; 16: 513-6.
107. Teune L, Bartels A, de Jong B et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord* 2010; 25: 2395-404.
108. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J et al. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 968-75.
109. Armstrong M, Litvan I, Lang A et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2011; 80: 496-503.
110. Rizzo G, Martinelli P, Manners D et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 2690-700.

Κεφάλαιο 32 Ο ρόλος της Πυρηνικής Ιατρικής στη διάγνωση της Πολυεμφρακτικής ή Αγγειακής Άνοιας

Ωρολογάς Αναστάσιος, Τέγος Θωμάς

Εισαγωγή

Δuo βασικές κατηγορίες της άνοιας μονοπωλούν το ενδιαφέρον του νευρολόγου: η εκφυλιστικού τύπου άνοια (νόσος του Alzheimer) και η πολυεμφρακτική ή αγγειακού τύπου άνοια.

Η διάγνωση της αγγειακής άνοιας απαιτεί: 1) διαταραχή μνήμης 2) ένα από τα κατωτέρω: αφασία ή απραξία ή αγνωσία ή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας του ατόμου 3) διαταραχή της κοινωνικής και επαγγελματικής δραστηριότητας του ατόμου και σαφώς έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο δραστηριότητας 4) παρουσία εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων και ένα θετικό εργαστηριακό νευροαγγειακό προφίλ σχετιζόμενο με τη διαταραχή 5) σχετική απουσία του παραληρήματος [1].

Παράγοντες Αγγειακής Άνοιας

Οι κυριότεροι παράγοντες επικινδυνότητας της αγγειακής άνοιας είναι: η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η μη λευκή φυλή, το κάπνισμα, η κατάναλωση αλκοόλης, η υπέρταση αλλά και η υπόταση, η ομοκυστεϊναιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υψηλός αιματοκρίτης, η παχυσαρκία, η φυσική αδράνεια, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπερλιπιδαιμία, το αυξημένο ινωδογόνο, ο παράγων VII, η αρτηριοσκληρωτική νόσος της καρωτίδας αρτηρίας, η κολπική μαρμαρυγή και εν γένει ο καρδιοεμβολισμός, η στεφανιαία νόσος, η βαλβιδοπάθεια της καρδιάς, η περιφερική αρτηριακή νόσος, τα προηγούμενα παροδικά ή μόνιμα αγγειακά επεισόδια, η κλινική σημειολογία υποδεικνύουσα στρατηγική αγγειακή εγκεφαλική βλάβη, η αποφρακτική άπνοια του ύπνου, η χειρουργική επέμβαση στους ηλικιωμένους και ειδικότερα η γενική αναισθησία.

Ιστοπαθολογοανατομία

Ιστοπαθολογοανατομικά στην αγγειακή άνοια είναι δυνατό να βρούμε στον εγκέφαλο μεγάλα έμφρακτα, κενοχωριώδη έμφρακτα, διάχυτες ισχαιμικές βλάβες λευκής ουσίας, αιμοδυσενεργά έμφρακτα, κοκκιώδη φλοιική ατροφία αλλά και διάχυτες γεροντικές πλάκες, ώριμες νευριτιδικές πλάκες, νευροϊνδιακές αλλοιώσεις. Τα τρία τελευταία ευρήματα συνάδουν περισσότερο με την εκφυλιστική άνοια και το εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι αν όντως οι διάφορες μορφές άνοιας (εκφυλιστική, αγγειακή) είναι δυνατόν να υπάρχουν αυτοδύναμα ή να συνυπάρχουν. Προς υποστήριξη της τελευταίας εκδοχής έρχεται η μελέτη Nun, η οποία υποστηρίζει ότι μόνον ο συνδυασμός εκφυλιστικών και αγγειακών στοιχείων στον εγκέφαλο είναι δυνατόν να οδηγήσει σε νοητική κάμψη [2]. *Επομένως είναι καλύτερο να αναφερόμαστε όχι σε αγγειακή ή εκφυλιστική άνοια αλλά σε προεξάρχοντως αγγειακή και προεξάρχοντως εκφυλιστική άνοια.*

Αναφορικά με τη θέση των εμφράκτων στην αγγειακή άνοια, αυτές μπορεί να είναι φλοιϊκές, υποφλοιϊκές και στρατηγικά τοποθετημένες (βλάβες θαλάμου, γόνατος έσω κάψας, κερκοφόρου πυρήνα, κελύφους, έσω μετωπιαίες, έσω κροταφικές, βλάβες αριστερής γωνιώδους έλικας).

Κλινικές εκδηλώσεις Αγγειακής Άνοιας

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αγγειακής άνοιας περιλαμβάνουν: αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων, επιδείνωση κατά βαθμίδες, διακυμαινόμενη πορεία, νυχτερινή σύγχυση, σχετική διατήρηση της προσωπικότητας, κατάθλιψη, σωματικά ενοχλήματα, συναισθηματική ακράτεια, ιστορικό υπέρτασης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εστιακά νευρολογικά συμπτώματα και σημεία και παρουσία αρτηριοσκληρωσης σε άλλα σημεία του σώματος. Από την ανώτερη νοητική λειτουργία οι ασθενείς εμφανίζουν γενική έκπτωση των ανώτερων φλοιϊκών λειτουργιών, διαταραχή προσανατολισμού, προσοχής, εγρήγορσης, χρόνου αντίδρασης, μνήμης, λόγου, ικανοτήτων αντίληψης, ικανοτήτων κατασκευής, οπτικοχωρικής ικανότητας, ικανοτήτων εκτέλεσης ενός σχεδίου και ψυχική νόσο (άγχος, αυπνία, αβουλία, κατάθλιψη, ψύχωση). Από νευρολογικής πλευράς ο ασθενής δύναται να εμφανίσει διαταραχές βάδισης, ιστορικό αστάθειας και συχνών πτώσεων

στο έδαφος, διαταραχές ούρησης και ψευδοπρομηκική παράλυση.

Διάγνωση

Διαγνωστικά η αγγειακή άνοια προσεγγίζεται με αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες αποσκοπούν στην αναγνώριση παραγόντων επικινδυνότητας για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιογράφημα, Holter monitoring καρδιακού ρυθμού 24h, υπέρηχο καρδιάς, υπέρηχο καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών, διακρανιακό υπέρηχο, αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Εν γένει προσεγγίζεται ο ασθενής σαν να έχει υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η σημασία της Πυρηνικής Ιατρικής

Ο ρόλος της πυρηνικής ιατρικής στη διάγνωση της αγγειακής άνοιας επιτελείται μέσω των SPET (Single Photon Emission Tomography) και PET (Positron Emission Tomography). Αμφότερες οι τεχνικές αυτές διενεργούνται μέσω της εισαγωγής ραδιενεργού δείκτη εντός του αίματος και ακόλουθη ανίχνευση και απεικόνιση της ραδιενέργειας, η όποια εκπέμπεται από τον εγκέφαλο. Βάση αυτής της τεχνικής είναι ότι το ποσό της εκπεμπόμενης ραδιενέργειας μετά πάροδο κάποιου χρόνου είναι εξάρτηση της αιμάτωσης και του μεταβολικού ρυθμού των διαφόρων ιστών εντός του εγκεφάλου. Αυτές οι μέθοδοι είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στην εκτίμηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, η οποία είναι ουσιαστικής σημασίας για τους ασθενείς με αγγειακή άνοια.

Τα πλεονεκτήματα των μεθόδων αυτών έναντι του MRI είναι ότι οι πρώτες είναι λιγότερο ευάλωτες σε artifact δυνάμει να δημιουργηθούν από χώρους του εγκεφάλου όπως οι κόλποι.

Τα μειονεκτήματα σχετίζονται με την εισαγωγή του ραδιενεργού υλικού στο αίμα. Κατά συνέπεια, είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν οι τεχνικές αυτές σε κλινικές εφαρμογές στις οποίες οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις θεωρούνται απαραίτητες, όπως στην περίπτωση της αγγειακής άνοιας. Ένα επιπλέον μειονέκτημα είναι ότι το SPET και PET συνήθως δεν παρέχουν τη χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα, την οποία το MRI είναι δυνατόν να προσφέρει. Η ελαττωμένη χωρική διακριτική ικανότητα ενδιαφέρει ενόψει απεικόνισης μικρών βλαβών στον εγκέφαλο. Η ελαττωμένη χρονική διακριτική ικανότητα ενδιαφέρει λόγω της ανάγκης επιτέλεσης διαφόρων ψυχολογικών δοκιμασιών σε ασθενείς με άνοια οι οποίες περιλαμβάνουν πολλά διαδοχικά στάδια.

Αναφορικά με την εφαρμογή του SPET στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, υπάρχουν άφθονες βιβλιογραφικές αναφορές, οι οποίες καταδεικνύουν την ελάττωση ενεργοποίησης σε εμφρακτικές περιοχές [3]. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο δεδομένου ότι η νεκρωτική περιοχή του εγκεφάλου συνοδεύεται από απουσία αιματικής ροής και μεταβολισμού. Στρατηγικά έμφρακτα περιλαμβάνοντα σημαντικές υποφλοιϊκές περιοχές, όπως ο θάλαμος, προκαλούν όχι μόνο ελαττωμένη ενεργοποίηση στην περιοχή της βλάβης, αλλά και υποαιμάτωση σε παρακείμενες φλοιϊκές περιοχές [4].

Πολλές μελέτες με SPET έχουν διενεργηθεί στην αγγειακή άνοια. Μια ομάδα ερευνητών σε μια μελέτη με SPET (μέσω προσδιορισμού εγκεφαλικής αιματικής ροής) συγκρίνοντας ασθενείς με αγγειακή άνοια λόγω νόσου μικρών αγγείων στον εγκέφαλο με φυσιολογικά άτομα, κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με άνοια αγγειακού τύπου ενεφάνισαν δυο τύπους διαταραχής, τον πρώτο με συνολική ελάττωση αιματικής ροής σε όλο τον εγκέφαλο και το δεύτερο με ελάττωση αιματικής ροής μονό στους μετωπιαίους λοβούς. Ορισμένοι ασθενείς ενεφάνισαν αμφοτέρους τους τύπους της διαταραχής. Η εκφυλιστικού τύπου άνοια εμφάνιζε συχνά ελάττωση αιματικής ροής στους βρεγματικούς λοβούς [5].

Αναφορικά με τη χρήση του PET, η βιβλιογραφία βρίθει αναφορών στις οποίες το PET χρησιμοποιήθηκε για την με-

λέτη περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες συνδέονται με ειδικές γνωσιακές λειτουργίες σε υγιή άτομα. Οι διερευνηθείσες λειτουργίες ήταν ο λόγος, η μνήμη, η προσοχή.

Αναφορικά με τη χρήση του PET σε κλινικές νόσους, η έρευνα κατέδειξε ελαττωμένη δραστηριότητα σε στρατηγικές θέσεις εγκεφάλου, οι οποίες σχετίζονται με συγκεκριμένη γνωσιακή λειτουργία, και αύξηση δραστηριότητας σε γεινιάζουσες περιοχές ως αντίδραση στη συγκεκριμένη δυσλειτουργία.

Άλλες μελέτες με PET έχουν διεξαχθεί με σκοπό τη διαφοροδιάγνωση της νόσου του Alzheimer (εκφυλιστική άνοια) από την αγγειακή άνοια. Μια μελέτη [6] κατέδειξε ότι *αιμάτωση των βρεγματικών λοβών ήταν ελαττωμένη στην εκφυλιστική άνοια*. Στα άτομα με αγγειακή άνοια βρέθηκε ελαττωμένη η αγγειοκινητική αντίδραση, σε αντίθεση με τα άτομα με νόσο του Alzheimer.

Μια άλλη μελέτη με PET κατέδειξε ότι *στην αγγειακή άνοια ο υπομεταβολισμός είναι διάχυτος στον εγκέφαλο είτε επικεντρώνεται στους μετωπιαίους λοβούς* [7].

Αγγειακή άνοια είναι δυνατόν να προκληθεί από *στρατηγικά έμφρακτα* σε δομές ολοκλήρωσης ανώτερων φλοιϊκών λειτουργιών, όπως ο θάλαμος. Ακόμα και *μικρά έμφρακτα* στην περιοχή αυτή δημιουργούν σημαντική απενεργοποίηση του φλοιού, όπως καταδεικνύεται με το PET.

Θεραπεία

Αναφορικά με τη θεραπεία της αγγειακής άνοιας συστήνεται η αποφυγή αιθυλικής αλκοόλης, κατανάλωσης καπνού, παχυσαρκίας, καθιστικού τρόπου ζωής, γενικής αναισθησίας και αντιχολινεργικών παραγόντων. Αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ομοκυστεϊναιμία, το αυξημένο ινωδογόνο του αίματος, η αποφρακτική άπνοια του ύπνου και η υπερλιπιδαιμία (αν και η διόρθωση της τελευταίας δε συμβάλλει στη βελτίωση της άνοιας). Χορηγούνται αντιαυμοπεταλιακοί παράγοντες, καθώς επίσης και τα κλασσικά φάρμακα που αναπληρώνουν το κενό της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο (αναστολείς της χολινεστεράσης-δονεπεξίλη, ριβαστιγμίνη, γαλανθαμίνη). Σε σοβαρότερου βαθμού άνοια δυνατόν να χορηγηθούν παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν τους υποδοχείς NMDA (μεμαντίνη). Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες (βιταμίνη E ginkgo biloba) δεν έχουν βρεθεί ότι προσφέρουν σημαντική βοήθεια. Θα ήταν συμβουλευσιμο επίσης να αντιμετωπιστεί η αρτηριοσκληρωτική νόσος της καρωτίδας και ο καρδιοεμβολισμός. Ο νευρολόγος επίσης καλείται να αντιμετωπίσει τη ανησυχία, την απύπνια, την κατάθλιψη, τις συμπεριφορικές διαταραχές, την ψύχωση, την εξωπυραμιδική νόσο και την επιληψία. Μέσα στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της άνοιας υπάγεται και το κεφάλαιο της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της (ατομική ψυχοθεραπεία, ομαδική ψυχοθεραπεία, γνωσιακή θεραπεία, ψυχοκοινωνική θεραπεία).

Σαν γενικό κανόνα στην αντιμετώπιση της αγγειακής άνοιας θα μπορούσαμε να προβάλλουμε την έγκαιρη διάγνωση η οποία θα οδηγήσει στην έγκαιρη παρέμβαση φαρμακολογική ή μη, και η οποία με τη σειρά της θα στοχεύσει στην αναχαίτιση της προοδευτικότητας της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
2. Mortimer JA. The Nun study: Risk Factors for Pathology and Clinical-Pathologic Correlations. *Current Alzheimers Research* 2012; 9: 621-7.
3. De Reuck J, Santens P, Strijckmans K, Lemahieu I. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. Cobalt-55 positron emission tomography in vascular dementia: significance of white matter changes. *J Neurol Sci* 2001; 193: 1-6.
4. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-4: 91-7.

5. Yoshikawa T, Murase K, Oku N et al. Heterogeneity of cerebral blood flow in Alzheimer disease and vascular dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1341-7.

6. Nagata K, Sato M, Satoh Y et al. Hemodynamic aspects of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 391-402.

7. Reed BR, Eberling JL, Mungas D et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* 2004; 61: 1545-50.

Κεφάλαιο 33 Επιληψία

Δημήτριος Αντωνίου, Βασίλειος Πρασόπουλος

Εισαγωγή

Παρατηρήσεις σχετικά με την επιληψία ανευρίσκονται σε κείμενα των Ασσυρίων, των Βαβυλωνίων και άλλων αρχαίων πολιτισμών σχεδόν από το 2000 π.Χ. Αρχικά θεωρούνταν ως μια ασθένεια με υπερβατική προέλευση. Πρώτος ο Ιπποκράτης στο έργο του «περί ιεράς νόσου» τον 5^ο π.Χ. αιώνα απομυθοποίησε την ασθένεια αποδίδοντάς την σε φυσικά αίτια [1].

Ως το έτος 1929, όταν ο Berger ανακάλυψε μέθοδο κατάγραφής των βιοηλεκτρικών εγκεφαλικών ρυθμών (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα), η φύση της επιληψίας δεν ήταν γνωστή. Η σύγχρονη διερεύνηση της αιτιολογίας της επιληψίας ξεκίνησε το 1870 [1, 2].

Οι διάφορες μορφές της ορίζονται ως: διαταραχές της βιοηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου εκφραζόμενες με παροξυστικού τύπου εκφορτίσεις ικανού αριθμού νευρώνων της φαιάς ουσίας [1].

Επιδημιολογία-Ταξινόμηση-Κλινική εικόνα

Ο επιπολασμός της επιληψίας στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 0,5%-1%. Ο κίνδυνος εμφάνισης της επιληψίας είναι μεγαλύτερος στην παιδική και εφηβική ηλικία καθώς και στους υπερήλικες. Στην περίπτωση που ο ένας γονέας πάσχει από ιδιοπαθή επιληψία, ο κίνδυνος να εμφανιστεί και στο παιδί του αυξάνει μέχρι και στο 5%. Εφόσον πάσχουν αμφότεροι οι γονείς, το ποσοστό ανεβαίνει στο 25%. Στα λοιπά αδέλφια ο κίνδυνος είναι 2,5 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό [3].

Οι επιληπτικές κρίσεις οφείλονται δυνητικά είτε σε κληρονομική προδιάθεση (ιδιοπαθείς), είτε σε κάποια επίκτητη παθολογική κατάσταση του εγκεφάλου. Μόνο στο ένα τρίτο περιπτώσεων είναι γνωστή η αιτία της επιληψίας. Το υπόλοιπο ποσοστό υπάγεται στις ιδιοπαθείς.

Τα κυριότερα αίτια της επιληψίας [4] είναι: α) Ιδιοπαθή, β) Περιγεννητικές και αναπτυξιακές διαταραχές, γ) Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, δ) Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ε) Όγκοι του εγκεφάλου (π. χ. ολιγοδενδρογλωιώματα, μηνιγγιώματα, αγγειώματα), στ) Λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, ζ) Εκφυλιστικές και απομυελινωτικές παθήσεις (νόσος Alzheimer, σκλήρυνση κατά πλάκας κ. ά.)

Η κλινική εκδήλωση της επιληπτικής κρίσης εξαρτάται από τη λειτουργία των νευρώνων που συμμετέχουν στη διαταραχή, ενώ τα συμπτώματα εμφανίζονται μόνο κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης (κριτική περίοδος, «ictal»). Αμέσως μετά από το επιληπτικό επεισόδιο (μετακριτική περίοδος, «postictal») ο ασθενής μπορεί να είναι καταβεβλημένος ή και φυσιολογικός. Κατά τα διαστήματα μεταξύ των επιληπτικών προσβολών (μεσοκριτική περίοδος, «interictal») ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός.

Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να παραμεινούν περιορισμένες στη δυσλειτουργική περιοχή ή και να γενικευθούν περιλαμβάνοντας όλο τον εγκέφαλο με αντίστοιχη κλινική βαρύτητα (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Κατάταξη των επιληπτικών κρίσεων βάσει του εύρους της διαταραχής και των κλινικών εκδηλώσεων [5]

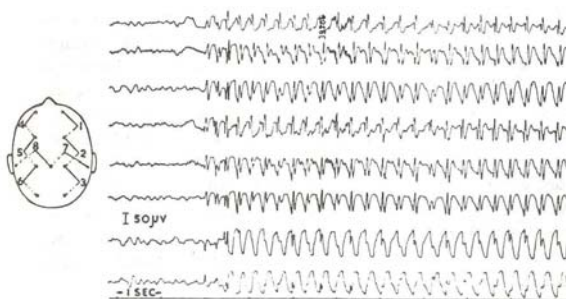
1. Μερικές ή εστιακές κρίσεις: α) Απλές εστιακές κρίσεις με κινητικές εκδηλώσεις μόνο. β) Σύνθετες εστιακές κρίσεις (με διαταραχή ή μη της συνείδησης) ή γ) Εστιακές κρίσεις με δευτερογενή γενίκευση (τύπου grand mal κ.ά.)
2. Γενικευμένες κρίσεις (με ή χωρίς σπασμούς): α) Αφαιρέσεις (τυπικές, άτυπες), β) Μυοκλονικές κρίσεις, γ) Κλονικές κρίσεις, δ) Τονικές κρίσεις, ε) Τονικοκλονικές κρίσεις, στ) Α-τονικές κρίσεις (αστατικές)
3. Αταξινόμητες επιληπτικές κρίσεις (νεογνικές κρίσεις με ρυθμικές κινήσεις των οφθαλμών, της μάσησης, κινήσεις κούμβησης κ.ά.)

Εργαστηριακή διερεύνηση

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (electroencephalogram-EEG). Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συνεχίζει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση ασθενών που πάσχουν από επιληψία, όντας ευρείας διαθεσιμότητας και σχετικά χαμηλού κόστους. Εν τούτοις, υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς. Είναι μέθοδος που μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της επιληψίας, αλλά όχι και να την αποκλείσει (υψηλή ειδικότητα, χαμηλή ευαισθησία). Επιπλέον, μέσω της συνήθους διαδικασίας ανιχνεύονται συνοπτικά δυναμικά διέγερσης ή/και αναστολής, κυρίως στα επιπολής και λιγότερο στα εν τω βάθει νευρωνικά στρώματα του φλοιού. Η χωρική κατανομή στο τριχωτό της κεφαλής είναι ελλιπής, καθώς σημαντικά τμήματα του φλοιού, ιδιαίτερα η βασική και μέση περιοχή των ημισφαιρίων, δεν καλύπτονται από την τυπική τοποθέτηση των ηλεκτροδίων. Η χρονική κατανομή είναι επίσης περιορισμένη η δε σχετικά μικρή διάρκειά της κατά τη μεσοκριτική περίοδο, είναι ένας λόγος για τον οποίο σε ορισμένους ασθενείς είναι πιθανό να μην αναδειχθεί βλάβη, δεδομένου ότι οι μισοί περίπου από αυτούς ενδέχεται να εμφανίσουν μεσοκριτική επιληπτοειδή εκφόρτιση [6].

Σε περίπτωση επίσης που απαιτηθεί αιματηρό ενδοχειρουργικό EEG, υφίσταται κίνδυνος λοίμωξης 5% καθώς και κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας 1% [7].

Κάποια από τα ανωτέρω προβλήματα φαίνεται να επιλύει η υιοθέτηση του βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG-video monitoring), ενός τύπου συνεχούς καταγραφής της ηλεκτροχημικής φλοιϊκής λειτουργίας. Η τεχνική αυτή μεταξύ άλλων συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ νυχτερινής επιληψίας και παραϋπνίας, στη διάγνωση της ψυχογενούς μη επιληπτικής κρίσης, στην ποσοτικοποίηση των μεσοκριτικών επιληπτοειδών επεισοδίων καθώς και στην επιλογή των ασθενών που πρόκειται να αντιμετωπιστούν χειρουργικά.



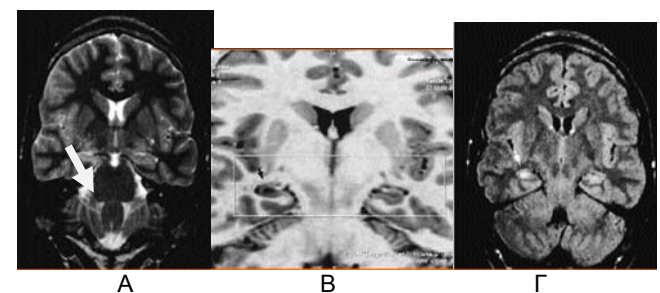
Εικόνα 1. Γενικευμένες, σύγχρονες, αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές εκφορτίσεις τύπου αιχμής-κύματος 3 κύκλων/sec, ως επί προσβολής βραχείας διάρκειας επιληψίας (petit mal), οι οποίες υποδηλώνουν γενετικούς το πιθανότερο αιτιολογικούς παράγοντες.



Εικόνα 2. Απεικόνιση του βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, ενός τυπικού συστήματος συνεχούς καταγραφής και παρακολούθησης της βιοηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας, η οποία συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση του ασθενούς και των κλινικών εκδηλώσεών του. Στο συγκεκριμένο περιστατικό, είναι χαρακτηριστική η κίνηση των οφθαλμών καθώς και η στροφή της κεφαλής αριστερά κατά την έναρξη του επεισοδίου [8].

Αξονική τομογραφία (CT). Στα πλεονεκτήματα της CT συγκαταλέγονται το χαμηλό κόστος, η ταχύτητα εκτέλεσης, η άμεση προσβασιμότητα και η εύκολη χρήση, καθιστώντας την ως μια σχετικά αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο για τους περισσότερους ασθενείς. Επιπρόσθετα, η τελευταία γενιά αξονικών τομογράφων μπορεί να δημιουργήσει εικόνες του εγκεφάλου σε δευτερόλεπτα, ανιχνεύοντας ταχέως μεγάλες δομικές αλλοιώσεις όπως έναν υδροκέφαλο ή μια πρόσφατη αιμορραγία. Μειονεκτήματα της CT αφορούν στη διάγνωση της οζώδους σκλήρυνσης, του συνδρόμου Sturge-Weber και άλλων παρεμφερών ανωμαλιών με ενδοκρανιακές επασβετώσεις όπου δεν προσφέρει περισσότερες πληροφορίες από ότι η MRI αναφορικά με μη ασβεστοποιημένες βλάβες. Επίσης μειονεκτεί, διότι έχει χαμηλή συνολική ευαισθησία, λόγω της πτωχής ανάλυσης στον κροταφικό βόθρο. Κατά συνέπεια, δεν είναι σε θέση να ανιχνεύσει την ιπποκάμπειο σκλήρυνση, δηλαδή την πιο κοινή παθολογία στην επιληψία του κροταφικού λοβού.

Ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) είναι η εξέταση εκλογής όσον αφορά την έρευνα των ασθενών με επιληψία. Τα πλεονεκτήματα της MRI περιλαμβάνουν τη χρήση μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας, την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (υψηλότερη από αυτήν της αξονικής τομογραφίας), την ικανότητα πολυεπίπεδης απεικόνισης, την ικανή αντίθεση μαλακών ιστών καθώς και την υψηλή ανατομική ανάλυση. Περιορισμός της μεθόδου είναι η μη χρησιμοποίησή της επί ασθενών με καρδιακό βηματοδότη ή άλλο μεταλλικό παραμαγνητικό ξένο σώμα.



Εικόνα 3. Μελέτη της ιπποκάμπειας σκλήρυνσης με μαγνητική τομογραφία. (3Α) T2 ακολουθία σε στεφανιαίο επίπεδο η οποία καταδεικνύει ατροφία του ιπποκάμπτου δεξιά. Σημειώνεται επίσης ήπια αύξηση του σήματος από τον ιπποκάμπο. (3Β) Απώλεια σήματος στο δεξιό ιπποκάμπο (βέλος). (3C) Διαταραχή του σήματος στη "flair" ακολουθία με βελτίωση έναντι της T2 ακολουθίας [9].

Η πιο κοινή αιτιολογία της κροταφικής επιληψίας (TLE) είναι η μέση κροταφική σκλήρυνση (MTS), σημαντικότερο μέρος της οποίας αποτελεί η ιπποκάμπειο σκλήρυνση (HS).

Βασικό της χαρακτηριστικό είναι η περιοχική ατροφία του ιπποκάμπτου με ιστολογικούς χαρακτήρες νευρωνικής απώλειας και γλοίωσης στα CA1, CA3 και CA4 τμήματά του. Η MRI είναι ικανή να ανιχνεύσει αυτή την ανωμαλία με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα εφόσον η νευρωνική απώλεια του ιπποκάμπτου είναι τουλάχιστον 50%. Τα επί της MRI απεικονιστικά χαρακτηριστικά της σκλήρυνσης του ιπποκάμπτου περιλαμβάνουν: α) ιπποκάμπειο ατροφία, β) αυξημένο σήμα στη T2 ή στη "flair" ακολουθία και γ) μειωμένο σήμα στις ακολουθίες αποκατάστασης-αναστροφής.

Οι T1 εικόνες παρέχουν βέλτιστη ανατομική οριοθέτηση και οι T2 εικόνες παρέχουν την καλύτερη ευαισθησία προκειμένου για υδατώδεις και σιδηρούχες βλάβες. Σε νεαρούς ασθενείς ωστόσο, ισχύει το αντίθετο. Η χρήση παραγόντων αντίθεσης με βάση το γαδολίνιο είναι, σε γενικές γραμμές, περιορισμένη.

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) είναι μια σχετικά πρόσφατη μέθοδος νευροαπεικόνισης και έχει εφαρμοστεί για τη μελέτη των ασθενών με επιληψία χρησιμοποιώντας πολύ ταχείες διαδικασίες σάρωσης, οι οποίες θεωρητικά μπορεί να αναδείξουν μεταβολές στην οξυγόνωση του αίματος κατά την κριτική και μεσοκριτική περίοδο σε ασθενείς με εστιακές κρίσεις. Είναι γνωστό ότι το σήμα μαγνητικού συντονισμού του αίματος μεταβάλλεται ανάλογα με το επίπεδο οξυγόνωσής του. Τα διαφορετικά σήματα («αντίθεση bold»), μπορούν να ανιχνευθούν με τη χρήση κατάλληλης ακολουθίας παλμών πυρηνικού συντονισμού. Αυτή η τεχνική, διαθέτοντας καλύτερη χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα, βρίσκει εφαρμογή προ μιας ενδοκρανιακής χειρουργικής επέμβασης έχοντας σαν σκοπό να χαρτογραφηθούν διάφορες λειτουργίες που εκπορεύονται από τον εγκέφαλο, όπως η ομιλία, η κίνηση και η όραση με υψηλή ακρίβεια.

Η επιτέλεση της fMRI καθίσταται προβληματική σε παιδιά εξαιτίας της δυσκολίας συμμόρφωσής τους με συνθήκες ακινησίας. Η πείρα ωστόσο δείχνει ότι με απλές τεχνικές εκπαίδευσης, παιδιά ηλικίας 5 έως 7 ετών είναι σε θέση να εκτελέσουν αξιόπιστα τη διαδικασία. Τεχνικές που συνδυάζουν τη fMRI με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα φαίνεται ότι μπορούν να αυξήσουν τη χωρική και χρονική ανάλυση για τον εντοπισμό επιληπτικών βλαβών κατά τη μεσοκριτική φάση της νόσου. Ορισμένες πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μέσω της fMRI είναι δυνατόν να διερευνηθεί επίσης ο βαθμός δυσλειτουργίας της μνήμης [10, 11].

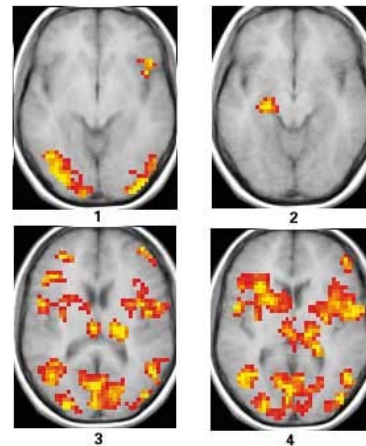
Άλλες νεότερες διαγνωστικές εφαρμογές

Το μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG). Η καταγραφή των μαγνητικών πεδίων που δημιουργούνται από ενδονευρωνικά ηλεκτρικά ρεύματα ονομάζεται μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG), το οποίο συνδυάζεται στις περισσότερες των περιπτώσεων με την ανατομική απεικόνιση του MRI, βρίσκοντας εφαρμογή μεταξύ άλλων και στην αξιολόγηση της επιληψίας. Το MEG βοηθά στον εντοπισμό της πηγής της εκφορτίσεων τύπου αιχμής-κύματος βάσει ενός ταυτόχρονα διενεργούμενου ΗΕΓ.

Η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) εφαρμόζεται βάσει του ότι η επιληπτογόνος περιοχή είναι δυνατό να χαρακτηρίζεται από διαταραχή είτε στις αναλογίες μεταξύ φωσφοκρεατίνης και ανόργανων φωσφορικών αλάτων, είτε μεταξύ του N-ακετυλο-ασπαρτικού οξέος και της κρεατίνης. Το γιγαντός αυτό αποτελεί την αρχή λειτουργίας για την MRS, μια μη επεμβατική διαγνωστική τεχνική η οποία εμφανίζει σε ορισμένες περιπτώσεις υψηλότερη ευαισθησία από την MRI.

Ο μαγνητικός συντονισμός χαλάρωσης (MRR). Μέσω της χρήσης του MRR, είναι δυνατό να διασαφηνιστεί το σύνδρομο της κροταφικής επιληψίας που οφείλεται σε ιπποκάμπειο σκλήρυνση, το οπτικό χαρακτηριστικό του οποίου είναι ένα αυξημένο σήμα T2 στο 50%-65% των περιπτώσεων. Έχει αναφερθεί επίσης η χρήση της T2 παραμέτρου χαλάρωσης

ως μεθόδου ποσοτικής μέτρησης της διαταραχής στην ιπποκάμπειο φαία ουσία [13, 14].



Εικόνα 4. Παράδειγμα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Ένα άτομο καλείται να θυμηθεί κάποιο πρόσωπο. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ενεργοποιούνται περιοχές στο οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου, υπεύθυνες για την επεξεργασία των οπτικών πληροφοριών, καθώς και μια περιοχή στο μετωπιαίο λοβό (4.1). Το άτομο καλείται να "σκεφτεί γύρω από αυτό το πρόσωπο." Απροσδόκητα, ενεργοποιείται ο ιπποκάμπτος, ο οποίος είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τη λειτουργία της μνήμης (4.2). Το άτομο κλήθηκε να συγκρίνει άλλο πρόσωπο με αυτό που ανέσυρε αρχικά στη μνήμη του. Τώρα, εκτός από τις προηγούμενες περιοχές, ενεργοποιούνται και άλλες περιοχές, όπως μέρος του μετωπιαίου λοβού, που συμμετέχει στη λήψη απόφασης σχετικά με τη μνήμη (4.3, 4.4) [12].

Οι μέθοδοι της Πυρηνικής Ιατρικής στη διερεύνηση της Επιληψίας

Η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET) κατεξοχήν διαθέτει την πρακτική ικανότητα της καταγραφής μεταβολικών αλλαγών στην εγκεφαλική αιματική ροή, η οποία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων. Τα ρφ που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της περιοχικής εγκεφαλικής ροής του αίματος (rCBF) είναι λιπόφιλες ουσίες οι οποίες διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με παθητική διάχυση και μεταφέρονται στον εγκεφαλικό ιστό με κατανομή ανάλογη προς τη rCBF. Αυτές οι ιδιότητες είναι απαραίτητες προκειμένου για τη μελέτη κατά την κριτική περίοδο. Επί της ουσίας, ο ιχνηθέτης παγιδεύεται άμεσα στο όργανο-στόχο, με αποτέλεσμα η εκπομπή φωτονίων να αντικατοπτρίζει το πεδίο κατανομής του λίγα δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση (εν προκειμένω κατά τη διάρκεια της κριτικής περιόδου) και όχι τη χρονική στιγμή της λήψης των δεδομένων από τη γ-κάμερα. Τα κυριότερα ρφ στη απεικόνιση της επιληψίας με SPET είναι το τεχνητίο-99m εξαμεθυλοπροπυλενο-αμινο-οξίμη (^{99m}Tc HMPAO) και το τεχνητίο-99m αιθυλο-κυστεϊνικό διμερές (^{99m}Tc ECD). Προκειμένου για ενήλικες χορηγούνται 740MBq, ενώ για τα παιδιά η ελάχιστη συνιστώμενη δόση είναι 110MBq [15].

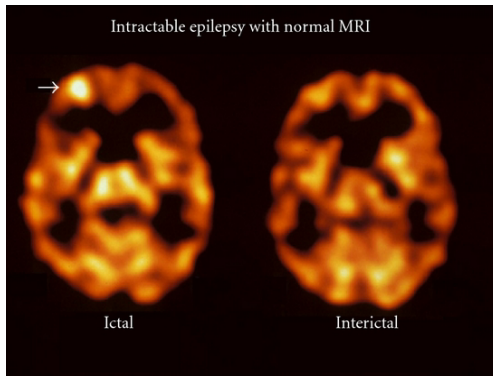
Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες το ^{99m}Tc ECD διαθέτει χαμηλότερη εξωεγκεφαλική ακτινοβολία υποστρώματος και ως εκ τούτου πλεονεκτεί έναντι του ^{99m}Tc HMPAO. Γενικά, η ευαισθησία του SPET κατά την κριτική περίοδο φαίνεται να είναι υψηλότερη εκείνης που επιτυγχάνεται στη μεσοκριτική φάση. Αν και η ευαισθησία αμφοτέρων των συγκεκριμένων ρφ φαίνεται να είναι παραπλήσια στη μελέτη κατά την κριτική περίοδο επί κροταφικής επιληψίας, το ^{99m}Tc HMPAO φαίνεται να υπερέρχει επί νεοφλοιικών βλαβών. Η χορήγηση του ρφ κατά κριτική περίοδο, πρέπει να τελείται υπό τη μορφή βλω-

μού («bolus») ώστε ολόκληρος ο ιχνηθέτης να προωθείται ταχέως, από έναν εκπαιδευμένο τεχνολόγο ή άλλο ενδεδειγμένο άτομο άμεσα διαθέσιμο κατά τη στιγμή της έναρξης των επιληπτικών κρίσεων. Η επακόλουθη σάρωση, αν και αρκετές ώρες μετά την ένεση, θα εξακολουθεί να παρουσιάζει υπεραϊμία (εστία αυξημένης πρόσληψης του ιχνηθέτη) στην επιληπτογενή περιοχή. Εφόσον η χορήγηση πραγματοποιηθεί με μικρή καθυστέρηση αναφορικά με το πέρας της επιληπτικής κρίσης (σπινθηρογράφημα μετακριτικής φάσης), εμφανίζεται συνήθως κάποια υπολειπόμενη αύξηση στην αιμάτωση.

Στους περιορισμούς της ερμηνείας της SPET μέσω της συμβατικής οπτικής αποτίμησης, περιλαμβάνονται η δυσκολία στην ανίχνευση ανεπαίσθητων μεταβολικών αλλαγών, η διακύμανση στην ποσότητα του χορηγούμενου ραδιονουκλιδίου, ο μη έγκαιρος χρόνος χορήγησης, καθώς και ο τρόπος τοποθέτησης του ασθενούς.

Για μια πιο αντικειμενική και ποσοτικοποιημένη ανάλυση του SPET στην επιληψία, έχει προταθεί ένας τύπος αφαιρετικής μεθόδου, κατά τον οποίο οι κριτικές και μεσοκριτικές απεικονίσεις συνεγγράφονται, κανονικοποιούνται με βάση τον ολικό αριθμό κρούσεων στον εγκέφαλο και κατόπιν διαχωρίζονται η μια από την άλλη [16-19].

Η SPET απεικόνιση μπορεί να συνδυαστεί και με τεχνικές όπως η δοκιμασία WADA όπου το ρφ μπορεί να χορηγηθεί μέσω αρτηριακού καθετήρα σε μία καρωτίδα μαζί με ποσότητα αναισθητικού. Κατ' αυτόν τον τρόπο είναι δυνατό να αξιολογηθεί ο ενδεχόμενος κίνδυνος αμνησίας μετά από πρόσθια κροταφική λοβεκτομή [20].



Εικόνα 5. Ανάδειξη εστίας υπεραϊμάτων στο δεξιό μετωπιαίο λοβό με SPET κριτικής περιόδου σε ασθενή με ανθεκτική επιληψία. Κατά τη μεσοκριτική φάση, το σπινθηρογράφημα παρουσίασε φυσιολογική αιμάτωση. Η μαγνητική τομογραφία ήταν φυσιολογική.

Η ποζιτρονική τομογραφία (PET) συνήθως χρησιμοποιεί ως ιχνηθέτη το φθοριωμένο μόριο της γλυκόζης (^{18}F -FDG) για εξετάσεις που διενεργούνται ως επί το πλείστον κατά τη μεσοκριτική περίοδο. Η απαιτούμενη δόση στους ενήλικες είναι 150MBq και στα παιδιά 14MBq κατ' ελάχιστον [21]. Το ρφ εισέρχεται στα κύτταρα με τη βοήθεια των GLUT-1 υποδοχέων, φωσφορυλιώνεται με τη βοήθεια της εξωκίνησης και παγιδεύεται εντός αυτών.

Εναλλακτικά, μελέτες που χρησιμοποιούν ως ρφ την ^{11}C -φλουμαζεπίλη, είτε την ^{11}C -A-μέθυλο-L-τροπτοφάνη, μπορεί να φανούν πολύτιμες για την αξιολόγηση της συμπτωματικής επιληψίας του νεοφλοιού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση [22].

Στην επιληψία του κροταφικού λοβού, η εξέταση εμφανίζει παθολογικά υπομεταβολική δραστηριότητα στις επιληπτογενείς περιοχές. Αυτά τα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί σε περίπου 80% των ασθενών με επιληψία του κροταφικού λοβού.

Οι διαπιστούμενες αλλοιώσεις, ενδέχεται να είναι πιο εκτεταμένες από τις αντίστοιχες της δομικής απεικόνισης (MRI) και των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων. Ωστόσο, η υψηλή ευαισθησία της MRI στην ανίχνευση MTS και άλλων συναφών βλαβών του κροταφικού λοβού, περιορίζει αρκετά το ρόλο του PET στην προχειρουργική διερεύνηση τέτοιων ασθενών. Παρ' όλα αυτά, επί φυσιολογικής MRI, η ποζιτρονική τομογραφία ενδείκνυται προκειμένου να βοηθήσει στον εντοπισμό ενδεχόμενων αλλοιώσεων.

Η PET έχει αναφερθεί ότι είναι πιο ευαίσθητη σε νεογνά και βρέφη με εστιακές κρίσεις, δηλαδή σε περιπτώσεις αναπτυξιακών δυσπλασιών. Όταν μία περιοχή με μεταβολική δυσλειτουργία αντιστοιχεί σε ηλεκτροεγκεφαλογραφική βλάβη, η χειρουργική θεραπεία είναι δυνατό να ελέγξει τις επιληπτικές κρίσεις και να βελτιώσει την έκβαση της ανάπτυξης.

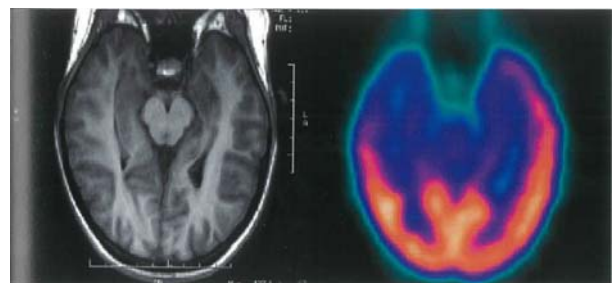
Η PET έχει συμβάλει επίσης στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των βρεφικών σπασμών με την ανάδειξη της ενεργοποίησης του φλοιού, του εγκεφαλικού στελέχους και του φακοειδούς πυρήνα.

Σε ασθενείς με κροταφική επιληψία, μονόπλευρη ατροφία του ιππόκαμπου και συγκλίνοντα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα, τα ευρήματα από την ^{18}F -FDG-PET μπορεί και να θεωρηθούν πλεονασματικά. Ωστόσο, σε περιστατικά όπου παρατηρείται ασυμφωνία μεταξύ MRI και HCG, όπως και σε ασθενείς των οποίων η MRI είναι φυσιολογική, η λειτουργική απεικόνιση είναι δυνατό να προσφέρει χρήσιμες επιπρόσθετες πληροφορίες.

Η οπτική ανάλυση της ^{18}F -FDG-PET είναι λιγότερο ευαίσθητη επί επιληψίας του μετωπιαίου λοβού, όπου η ανάδειξη τοπικών ανωμαλιών δεν ξεπερνά το 50%. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ποσοτική, κανονικοποιημένη ανάλυση μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία της μελέτης. Τεχνικές όπως η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (statistical parametric mapping-SPM) και η τρισδιάστατη στερεοτακτική επιφανειακή προβολή (three-dimensional stereotactic surface projection-3-DSSP), ενδέχεται να αυξήσουν την ευαισθησία σε σύγκριση με τη συμβατική ποζιτρονική μελέτη.

Με την τεχνική SPM, το απεικονιζόμενο είδωλο αφαιρείται στοιχείο προς στοιχείο από μία κανονική βάση ελεγχόμενων δεδομένων. Αυτή η τεχνική είναι σε θέση να παράσχει πληροφορίες σχετικά με τον εντοπισμό βλαβών σε ασθενείς είτε με εξωκροταφική εντόπιση της επιληψίας, είτε σε περιπτώσεις κροταφικής επιληψίας με φυσιολογική MRI.

Η σύντηξη (fusion) με τη μαγνητική τομογραφία βελτιώνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της ποζιτρονικής σάρωσης και επιτρέπει την ορθότερη αποτίμηση λεπτών δυσπλασιών της φλοιικής μάζας. Επιπλέον, η σύντηξη PET-MRI, μπορεί να προβλέψει ποια σημεία του φλοιού, τα οποία είναι συχνά πολλαπλά στην οζώδη σκλήρυνση, αποτελούν δυνητικά επιληπτογενείς ζώνες καθώς και να βελτιώσει την έκβαση ενός πιθανού χειρουργικού χειρισμού [23-26].



Εικόνα 6. Ασυμφωνία μεταξύ MRI και ^{18}F -FDG-PET. Η εγκάρσια απεικόνιση με MRI ανέδειξε αριστερή ιππακάμπεια ατροφία. Ωστόσο, η ^{18}F -FDG-PET εμφάνισε σαφή υπομεταβολισμό στο δεξιό κροταφικό λοβό. Η τοποθέτηση ενδοεγκεφαλικών ηλεκτροδίων επιβεβαίωσε ότι η πλειονότητα των σπασμών αυτού του ασθενούς προήρχετο από το δεξιό κροταφικό λοβό [27].

Σύγκριση SPET και PET

Το PET έναντι της SPET διαθέτει υψηλότερη χωρική διακριτική ικανότητα και χαμηλή ακτινοβολία υποστρώματος. Κύριος περιορισμός του κατά την κριτική φάση της επιληψίας είναι η χαμηλή χρονική διακριτική ικανότητά του, διότι η περίοδος που απαιτεί η φθοριωμένη γλυκόζη προκειμένου να κατανεμηθεί επαρκώς για την απεικόνιση (30-45min) είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης (1-2min). Τούτο σημαίνει ότι η συνήθης εξέταση με PET θα περιλαμβάνει κριτικές, μετακριτικές και μεσοκριτικές εικόνες, καθιστώντας τελικά ευκρινώς αναγνώσιμη μόνο τη μεσοκριτική μελέτη. Η τελευταία ωστόσο φαίνεται να υπερτερεί από την αντίστοιχη μελέτη με SPET. Η κριτική μελέτη με SPET συσχετιζόμενη με την μεσοκριτική μελέτη με PET δείχνει να διαθέτει παρόμοια ευαισθησία [28, 29].

Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα των εξετάσεων με PET που αφορούν στην επιληψία, δε θα πρέπει να αναλύονται μεμονωμένα, αλλά να συνεκτιμώνται πάντοτε βάσει του λοιπού κλινικοεργαστηριακού ελέγχου.

Θεραπεία-Πρόγνωση

Πληθώρα φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι σε χρήση για τη συντηρητική θεραπεία της επιληψίας, οι ενδείξεις των οποίων προσαρμόζονται στην εκάστοτε κλινική οντότητα. Γενικώς ειπείν, το βαλπροϊκό νάτριο χρησιμοποιείται σε πρωτογενείς γενικευμένες κρίσεις, η αιθοσουξιμίδη στις αφαιρέσεις και η καρβαμαζεπίνη σε εστιακές κρίσεις. Η βιγκαμπατρίνη, μια ουσία που αυξάνει τα επίπεδα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος στον εγκέφαλο, βρίσκει εφαρμογή στις εμμένουσες επιληψίες, όπως το σύνδρομο WEST (βρεφικοί σπασμοί «εν κάμψει»), ενώ η λαμοτριγίνη συμβάλλει στη θεραπεία των ανθεκτικών εστιακών κρίσεων. Η μονοθεραπεία αποτελεί κατά κανόνα την αρχική επιλογή [32, 33].

Πρόσφατες μελέτες τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες έχουν δείξει ότι έως και το 70% των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών επιληψίας, είτε αυτά αφορούν παιδιά είτε και ενήλικες, μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς, υπό την έννοια του πλήρους ελέγχου των συμπτωμάτων, με αντιεπιληπτικά σκευάσματα. Μετά την παρέλευση πέντε ετών επιτυχούς θεραπείας, τα φάρμακα μπορούν να διακοπούν σε περίπου 70% των παιδιών και 60% των ενηλίκων, χωρίς την εμφάνιση υποτροπών.

Δύο σημαντικά ζητήματα που χρήζουν αντιμετώπισης, δεδομένου ότι μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ασθενών με ανθεκτική επιληψία, δηλαδή ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην αντιεπιληπτική θεραπεία, είναι η λανθασμένη αρχική διάγνωση και συνακόλουθα η ανεπαρκής φαρμακευτική αντιμετώπιση. Ο συνυπολογισμός αυτής της κατηγορίας ασθενών, μπορεί να διογκώσει τεχνητά το ποσοστό των χρόνιων περιπτώσεων [30, 31].

Η οριστική αφαίρεση της επιληπτικής εστίας αφορά κατά πλειοψηφία τον κροταφικό λοβό με περίπου 80% καλά αποτελέσματα και δευτερευόντως το μετωπιαίο λοβό. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα στις φλοιώδεις εκτομές είναι μικρότερη από 0,2%. Η ημισφαιρεκτομή είναι μια άλλη μορφή εκτομής του φλοιού που περιορίζεται σε ασθενείς πάσχοντες από συγγενή ημιπληγία, χρόνια εγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο Sturge-Weber. Οι στερεοτακτικές επεμβάσεις σε υποφλοιώδεις δομές δεν είναι πλέον σε χρήση [34].

Βιβλιογραφία

- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav* 2010; 17(1): 103-8.
- Vannemreddy P, Stone JL, Slavin KV. Frederic Gibbs and his contributions to epilepsy surgery and electroencephalography. *Neurosurgery* 2012; 70(3): 774-82.

- Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10(4): 306-14.
- Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R. *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children*. Cambridge University Press, 2011; p. 22.
- Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. 1st edn. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing, 2005; p. 8-14.
- Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(Suppl 2): ii2-7.
- Καρακατσάνης Κ, Καρατζάς Ν, Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου Α, Άρσος Α. *Πυρηνική Ιατρική*. 2^η εκδ. Ζήτη, Θεσ/νίκη 2000: σελ.66.
- Craiu D, Magureanu S, van Emde Boas W. Are absences truly generalized seizures or partial seizures originating from or predominantly involving the premotor areas? Some clinical and theoretical observations and their implications for seizure classification. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): S141-55.
- Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 22(3): 279-88.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412(6843): 150-7.
- Banks SJ, Sziklas V, Sodums DJ, Jones-Gotman M. fMRI of verbal and non-verbal memory processes in healthy and epileptogenic medial temporal lobes. *Epilepsy Behav* 2012; 25(1): 42-9.
- D'Esposito M, Ranganath C. *Annual Meeting of the Society for Neuroscience* 2000, University of California, Berkeley.
- Stefan H, Schneider S, Feistel H et al. Ictal and interictal activity in partial epilepsy recorded with multichannel magnetoencephalography: correlation of electroencephalography/electrocorticography, magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography, and positron emission tomography findings. *Epilepsia* 1992; 33: 874-87.
- Van Paesschen W. Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14(3): 373-400.
- Kapucu OL, Nobili F, Varrone A et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 2093-102.
- Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 3rd edn. Churchill Livingstone, 2004; p. 1377.
- Kim S, Mountz JM. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with ¹⁸F-FDG PET. *Int J Mol Imaging* 2011; 2011: 813028.
- Lee DS, Lee SK, Kim YK et al. Superiority of HMPAO ictal SPECT to ECD ictal SPECT in localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 2002; 43(3): 263-9.
- Lee HW, Hong SB, Tae WS. Opposite ictal perfusion patterns of subtracted SPECT: hyperperfusion and hypoperfusion. *Brain* 2000; 123(10): 2150-9.
- Setoain X, Arroyo S, Lomeña F et al. Can the Wada test evaluate mesial temporal function? A SPECT study. *Neurology* 2004; 62(12): 2241-6.
- Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [¹⁸F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 2103-10.
- Ryvlin P, Mauguière F. Functional neuroimaging in adults. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160(Spec No 1): 5S117-30.
- Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 3rd edn. Churchill Livingstone, 2004; p. 1373.
- Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 22(3): 279-88.
- Buch K, Blumenfeld H, Spencer S et al. Evaluating the accuracy of perfusion/metabolism (SPET/PET) ratio in seizure localization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 579-88.
- Hashizume K, Tanaka T. Three-dimensional neuroimaging in diagnosis and surgical treatment for epilepsy. *Nihon Rinsho* 2004; 62(4): 723-32.
- Salamon N, Kung J, Shaw SJ et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 71(20): 1594-601.
- Hwang SI, Kim JH, Park SW et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *American J Neuroradiol* 2001; 22(5): 937-46.
- Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 3rd edn. Churchill Livingstone, 2004; p. 1381.
- World Health Organization. *Epilepsy. Fact sheet N°999*, January 2009.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2): 165-70.
- Das N, Dhanawat M, Shrivastava SK. An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discov Ther* 2012; 6(4): 178-93.
- Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med* 2010; 77(7): 457-67.
- Cosgrove GR, Cole AJ. *Surgical treatment of epilepsy*. Departments of Neurology and Neurosurgery, Massachusetts General Hospital Epilepsy Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, May 2005. Available at: <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/functional/ep-sxtre.htm>.

Κεφάλαιο 34 Όγκοι εγκεφάλου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Ευρήματα στο σπινθηρογράφημα του εγκεφάλου

Ανδρέας Φωτόπουλος, Γεώργιος Αλεξίου

Οι όγκοι του εγκεφάλου

Η επίπτωση των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου υπολογίζεται σε 7 με 19 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους ανά έτος [1]. Οι μεταστατικοί όγκοι εγκεφάλου είναι 10 φορές πιο συχνοί από τους πρωτοπαθείς. Οι πρωτοπαθείς όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις και με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organisation, WHO) κατατάσσονται σε 4 βαθμούς κακοήθειας (Grade I-IV). Τα μηνιγγιώματα αποτελούν τους πιο συχνούς πρωτοπαθείς όγκους (34%). Ακολουθούν τα γλοιώματα (32%), οι όγκοι της υποφύσεως (10%), τα νευρινώματα (6%), τα μυελοβλαστώματα (3%), τα κρανιοφαρυγγιώματα (3%) και το υπόλοιπο 10% εκφράζει όλες τις άλλες λιγότερο συχνές ιστολογικές μορφές ενδοκράνιων όγκων [1].

Μηνιγγιώματα

Τα μηνιγγιώματα αποτελούν περίπου το 34% των ενδοκράνιων χωροκατακτητικών εξεργασιών. Σε νεκροτομικές μελέτες εντοπίστηκαν στο 2,3% του πληθυσμού [2, 3]. Ταξινομούνται βάση του ΠΟΥ σε 3 βαθμούς κακοήθειας. Τα τύπου I χαρακτηρίζονται από καλή πρόγνωση μετά πλήρη χειρουργική εκτομή. Τα άτυπα (grade II) και κακοήθη (grade III) χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά υποτροπής ακόμα και μετά από πλήρη χειρουργική αφαίρεση [4]. Όπως στα γλοιώματα έτσι και στα μηνιγγιώματα ο ανοσοϊστοχημικός δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67/MIB-1 αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα. Συγκεκριμένα, όταν το MIB-1 είναι >3% υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής [2, 3].

Γλοιώματα

Τα γλοιώματα συνολικά αποτελούν το 1.35% όλων των νεοπλασιών με μέση ηλικία διάγνωσης την 5^η δεκαετία της ζωής [1]. Επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου είναι η ακτινοβολία, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση κληρονομικών παραγόντων, μιας και ως 16% των ασθενών έχουν κληρονομικό ιστορικό καρκίνου [5]. Στα γλοιώματα ανήκουν τα αστροκυτώματα, τα ολιγοδενδρογλοιώματα, τα επενδυώματα, το πολύμορφο ξανθοαστροκύτωμα καθώς και οι μεικτοί τύποι. Τα χαμηλής κακοήθειας αστροκυτώματα είναι το πιλοκυτταρικό (WHO grade I) και το διάχυτο (WHO grade II) αστροκύτωμα και αποτελούν το 5%-25% των γλοιωμάτων [4]. Εξορμώνται κυρίως από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και έχουν αργή ανάπτυξη [6]. Εκδηλώνονται συνήθως με επιληπτικές κρίσεις. Στην αξονική τομογραφία (ΑΤ) αναγνωρίζονται δύσκολα μιας και δεν προκαλούν πιεστικά φαινόμενα και δεν προσλαμβάνουν πάντα σκιαγραφική ουσία. Στη μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) έχουν συνήθως υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες. Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από μικρή κυτταροβρίθεια, λίγες επασβεστώσεις και δεν παρατηρούνται μιτώσεις. Η ηλικία, η προεγχειρητική κατάσταση του ασθενή, η ριζικότητα της χειρουργικής επέμβασης και οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες (κυρίως ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού MIB-1) αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Η χειρουργική εξάλειψη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, με πενταετή επιβίωση 80% σε πλήρη εκτομή, 50% σε μερική εκτομή και 45% σε βιοψία [6]. Η χρησιμότητα της ακτινοθεραπείας παραμένει υπό μελέτη.

Τα αναπλαστικό αστροκύτωμα (WHO grade III) αποτελεί το 10%-15% των γλοιωμάτων και εμφανίζεται πιο συχνά στην 5^η και 6^η δεκαετία της ζωής είτε ως πρωτοπαθής όγκος είτε μετά αποδιαφοροποίηση αστροκυτμάτων χαμηλότερης κακοήθειας [5]. Εντοπίζεται κυρίως υπερακτινιδιακά και οι επιληπτικές κρίσεις, η κεφαλαλγία και τα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα αποτελούν τις συχνότερες εκδηλώσεις [7]. Απεικονιστικά στην ΑΤ και ΜΤ οι όγκοι αυτοί εμφανίζουν ενίσχυση μετά ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, προκαλούν φαινόμενα πίεσης μετατοπίζοντας τις φυσιολογικές εγκεφαλικές δομές, οίδημα και έχουν μια ταχεία ανάπτυξη. Ιστολογικά υπάρχει αυξημένη κυτταροβρίθεια, μιτώσεις και πυρηνική ατυπία [4]. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξάλειψη ακολουθούμενη από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. Ωστόσο, τα περισσότερα υποτροπιάζουν ή μεταπίπτουν σε γλοιοβλάστωμα, το οποίο έχει τη χειρότερη πρόγνωση [7]. Η μέση επιβίωση στα αναπλαστικά αστροκυτώματα είναι 2-3 έτη [8].

Το γλοιοβλάστωμα είναι ο πιο συχνός κακοήθης όγκος του εγκεφάλου στους ενήλικες, αποτελώντας το 14% των πρωτοπαθών όγκων και το 50% όλων των γλοιωμάτων [9, 10]. Τα γλοιοβλαστώματα εντοπίζονται κυρίως υπερακτινιδιακά και σπάνια στο στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και το νωτιαίο μυελό. Όταν το γλοιοβλάστωμα εμφανιστεί στο νωτιαίο μυελό, μπορεί να προκαλέσει υδροκέφαλο. Θεραπεύεται όπως και το γλοιοβλάστωμα στον εγκέφαλο [10,11]. Κύρια συμπτωματολογία αποτελεί η κεφαλαλγία, οι διαταραχές της προσωπικότητας και τα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Απεικονιστικά παρουσιάζουν ανομοιόμορφη πρόσληψη σκιαγραφικού και κυστικό ή νεκρωτικό τμήμα. Οι όγκοι αυτοί μπορούν να επεκταθούν και στο άλλο ημισφαίριο, ενώ παθολογοανατομικά χαρακτηρίζονται από νεοαγγείωση, πολλές μιτώσεις, αυξημένη πυρηνική αναπλασία και νεκρώσεις. Πρόσφατα διαγιγνώσκεται με ευαισθησία 87,5% και ειδικότητα 100% η ύπαρξη γλοιώματος και από δείγμα ορού του ασθενούς που οξειδώνεται με υπέρυθρη φασματομετρία και παράγοντες αγγειογένεσης [12]. Η χειρουργική εξάλειψη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, συνοδευόμενη από εστιακή ακτινοθεραπεία με συνολική δόση 60Gy σε συνδυασμό με το γνωστό φάρμακο τεμοζολαμίδη και σε κλάσματα δόσης των 2Gy κάθε φορά [13]. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διαπιστωθεί η θεραπευτική αξία στο γλοιοβλάστωμα, του sunitinib [14]. Η διετής επιβίωση την τελευταία δεκαετία με το συνδυασμό των διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων έχει αυξηθεί από 10% σε 40%. Το γλοιοβλάστωμα σπάνια δίνει μεταστάσεις σε όλο το σώμα. Διαπιστώθηκε με το ¹⁸F-FDG PET/CT μετά από 2 χειρουργικές εκτομές ότι βρέθηκαν μεταστάσεις στους αυχενικούς λεμφαδένες και το ισχίο που προέρχονταν από πρωτοπαθές εγκεφαλικό γλοιοβλάστωμα [15]. Ειδικότερο ραδιοφάρμακο (ρφ) για τη διαπίστωση μεταστάσεων από γλοιοβλάστωμα με το PET/CT είναι το ¹⁸FNaF [16].

Το ολιγοδενδρογλοίομα αποτελεί το 5%-19% των ενδοκράνιων γλοιωμάτων [8]. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση του αριθμού τους. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας διακρίνονται σε δύο βαθμούς κακοήθειας, τα grade II και τα αναπλαστικά (grade III) [4]. Τα μεικτά ολιγοαστροκυτώματα χαρακτηρίζονται από την παρουσία τόσο ολιγοδενδρογλοιακού όσο και αστροκυτταρικού στοιχείου. Εμφανίζονται συνήθως σε ασθενείς 35-55 ετών και υπάρχει μια υπεροχή του άρρενος φύλου. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική τους εξάλειψη ακολουθούμενη από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία κυρίως στους αναπλαστικούς όγκους. Τα αναπλαστικά ολιγοδενδρογλοιώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα αναπλαστικά αστροκυτώματα [8].

Απεικονιστικές μέθοδοι

Η αξονική και η κλασική μαγνητική τομογραφία αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην ανάδειξη και διαφοροδιάγνωση

των χωροκατακτητικών εξεργασιών του εγκεφάλου αλλά δεν παύουν να αποτελούν μια ανατομική απεικόνιση [17-19]. Οι νεότερες τεχνικές αιματώσεως, διάχυσης και φασματοσκοπίας της μαγνητικής τομογραφίας μπορούν να προσφέρουν επιπλέον πληροφορίες για το χαρακτηρισμό μιας ενδοεγκεφαλικής βλάβης. Η τομογραφική απεικόνιση εκπομπής μονήρους φωτονίου -single-photon emission tomography- (SPET) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου -positron emission tomography- (PET) μπορούν να απεικονίσουν τη μεταβολική δραστηριότητα των χωροκατακτητικών εξεργασιών του εγκεφάλου. Το PET παρ' όλα αυτά έχει μεγάλο κόστος. Η SPET σπινθηρογράφηση αποτελεί καλή εναλλακτική λύση [20].

Ραδιοφάρμακα

Πληθώρα ρφ βρίσκονται στη διάθεση της πυρηνικής ιατρικής εξειδικευμένα για την απεικόνιση διαφόρων οργάνων. Από αυτά σε μελέτες SPET εγκεφάλου έχουν επικρατήσει τα ρφ επισημασμένα με τεχνήτιο-99m (^{99m}Tc). Έτσι διάφορα ουσίες έχουν επισημανθεί με το τεχνήτιο για την απεικόνιση χωροκατακτητικών εξεργασιών του εγκεφάλου, όπως το μεθοξυισοβουτυλισονιτρίλιο methoxy isobutyl isonitrite (^{99m}Tc -MIBI), το ^{99m}Tc -methionine, ^{99m}Tc -iodine-123-a-methyl tyrosin και το ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) [21]. Η ^{99m}Tc -τετροφωσμίνη-tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) είναι ένα ογκόφιλο ρφ που αρχικά χρησιμοποιήθηκε σαν υποκατάστατο του θαλλίου για την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η πρόσληψή της από τους όγκους του εγκεφάλου εξαρτάται από τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς και τη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων. Συγκεκριμένα, η ^{99m}Tc -TF συγκεντρώνεται ενδοκυττάρια και ένα μέρος της παραμένει στα μιτοχόνδρια, σαν αποτέλεσμα ενεργητικής διάχυσης και των αρνητικών διαμεμβρανικών δυναμικών. Είναι γνωστό ότι οι κακοήθεις όγκοι σχετίζονται με αυξημένη μιτοχονδριακή λειτουργία [22-25]. Όσον αφορά στο εγκεφαλικό παρέγχυμα συγκεντρώνεται φυσιολογικά στο χοριοειδές πλέγμα, τη διπλόη και την υπόφυση. Επομένως, μια βλάβη μπορεί να εντοπιστεί εύκολα, ενώ δυσχέρεια παρουσιάζεται όταν η βλάβη γειννιάζει με τις προαναφερθέντες δομές. Η ^{99m}Tc -TF έχει μελετηθεί και σε εξωκράνιες εξεργασίες. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* παρουσιάζουν την ^{99m}Tc -TF να πλεονεκτεί έναντι των άλλων ρφ και ιδιαίτερα για την απεικόνιση όγκων γλοιακής προέλευσης. Επιπλέον, η ^{99m}Tc -TF φαίνεται να επηρεάζεται λιγότερο από την ύπαρξη του μηχανισμού αποβολής και πρόσληψης χημειοθεραπευτικών ουσιών, που διαθέτουν ορισμένα καρκινικά κύτταρα, μέσω της ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται αυξημένη σε υπερέκφραση του γονιδίου MDR-1 (Multidrug Resistance Gene-1). Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 170 kDa της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία είναι ATP εξαρτώμενη και αποβάλλει διάφορες ουσίες από το εσωτερικό των κυττάρων μεταξύ αυτών τοξικές ουσίες καθώς και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, καθιστώντας τα χημειοανθεκτικά. Έχει εντοπιστεί πέρα από τα γλοιώματα, σε σαρκώματα, λευχαιμίες και λεμφώματα, ενώ έρευνες γίνονται προς την κατεύθυνση αδρανοποίησης της [26]. Το ^{99m}Tc -MIBI αποβάλλεται με τον ίδιο μηχανισμό και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από αυτό της ^{99m}Tc -TF, έτσι η ^{99m}Tc -TF πλεονεκτεί στην απεικόνιση γιατί συγκεντρώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό στα κύτταρα των όγκων [22].

Κλινικές εφαρμογές

Η SPET και PET σπινθηρογράφηση μπορεί να βοηθήσουν στη διάκριση της υποτροπής ενός όγκου από την ακτινονέκρωση, στον προσδιορισμό της επιθετικότητας γλοιωμάτων και μηνιγγιωμάτων, στη διάκριση νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και στον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία των γλοιωμάτων και της πρόγνωσης αυτών.

Διάκριση υποτροπής από ακτινονέκρωση

Αξονική και μαγνητική τομογραφία

Η διαφορική διάγνωση της ακτινονέκρωσης από υποτροπή ενός γλοιώματος είναι πολύ σημαντική, αφού οι δύο οντότητες έχουν πολύ διαφορετική αντιμετώπιση και πρόγνωση. Η κλασσική AT και η MT δεν μπορούν να προσφέρουν πολλά για τη διάκριση των δύο εξεργασιών, αφού τόσο η υποτροπή όσο και η ακτινονέκρωση μοιράζονται τα ίδια απεικονιστικά ευρήματα, δηλαδή παρατηρείται ενίσχυση και οίδημα μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού [19]. Η μαγνητική τομογραφία με νεότερες τεχνικές όπως της διάχυσης και αιμάτωσης έχει δώσει καλύτερα αποτελέσματα [9,18]. Πιο συγκεκριμένα, η υποτροπή ενός όγκου παρουσιάζει μικρότερο φαινομενικό δείκτη διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC) και υψηλότερη αιμάτωση (*relative cerebral blood volume, rCBV*), ενώ η νέκρωση μεγαλύτερο φαινομενικό δείκτη διάχυσης και χαμηλή ή απουσία αιμάτωση [18]. Η μαγνητική φασματοσκοπία προσδιορίζει τις σχετικές συγκεντρώσεις μεταβολιτών στον εγκεφαλικό ιστό και οι οποίοι μας προσφέρουν πολύτιμα δεδομένα για τη μεταβολική δραστηριότητα των κυτταρικών δομών. Έτσι μπορεί να είναι δυνατή η διάκριση ενός υγιούς ιστού από ένα παθολογικό σε πολύ πρώιμο στάδιο, η ανίχνευση της φύσης της παθολογίας και η πρόγνωση της εξέλιξής της. Με τη χρήση μαγνητικής φασματοσκοπίας πολλαπλών κύβων (multiple-voxel 1H-MR spectroscopy), δηλαδή τον προσδιορισμό των μεταβολιτών σε πολλά σημεία ενός όγκου, η ύπαρξη αυξημένης χολίνης (Cho) έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση της υποτροπής από την ακτινονέκρωση [27].

SPET και PET

Τόσο η SPET όσο και η PET σπινθηρογράφηση έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση της υποτροπής ενός όγκου από την ακτινονέκρωση. Αρχικές μελέτες με PET χρησιμοποιώντας το ^{18}F -FDG ανέφεραν σχεδόν 100% ακρίβεια [28]. Μεταγενέστερες μελέτες ανέφεραν μικρότερη ευαισθησία, παρόλα αυτά η PET επικρατεί σήμερα λόγω της καλύτερης διακριτικής ικανότητας και των φυσικών χαρακτηριστικών της [18, 29]. Όταν η MT συνδυαστεί με ^{18}F -FDG PET, η ευαισθησία αυξάνει. Ένα μειονέκτημα του ^{18}F -FDG είναι η πρόσληψη του και από το φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα, επομένως μια βλάβη με χαμηλή πρόσληψη θα είναι δύσκολο να εντοπιστεί και να προσδιορισθεί η πρόσληψη του ^{18}F -FDG. Νεότερα ρφ, όπως η ^{18}F -choline, η ^{18}F -fluoro-L-thymidine, η ^{11}C -methionine και η ^{13}N -ammonia έχουν δώσει καλύτερα αποτελέσματα [30] (Εικ. 1-3).

Το 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phenylalanine (^{18}F -FDOPA), ένα σχετικά πρόσφατα χρησιμοποιούμενο ρφ, είχε ευαισθησία 98% και ειδικότητα 86% για τη διάκριση της υποτροπής από την ακτινονέκρωση. Σε 110 ασθενείς το σπινθηρογράφημα με ^{18}F -FDOPA και PET/CT έθεσε τη σωστή διάγνωση του πρωτοπαθούς γλοιοβλαστώματος στο 82% [31]. Ένα μειονέκτημα της PET που αφορούσε την παρουσία κυκλοτρονίου για την παραγωγή φαρμάκων έχει πλέον παρέλθει μιας και κυκλοτρόνιο υπάρχει πλέον σε όλα τα αναπτυσσόμενα κράτη, ωστόσο η PET σπινθηρογράφηση χαρακτηρίζεται από μεγάλο κόστος [20].

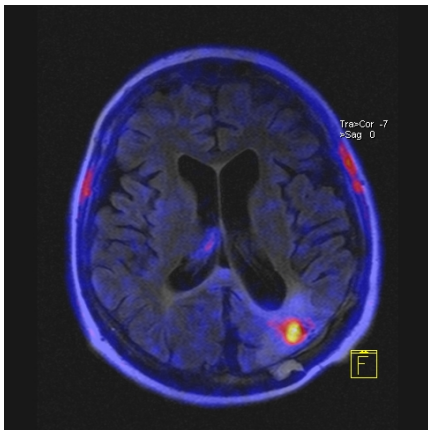
Η SPET σπινθηρογράφηση έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μια πολύ καλή εναλλακτική λύση. Όπως και με την PET έτσι και με τη SPET, διάφορα ρφ έχουν χρησιμοποιηθεί για λειτουργική μεταβολική απεικόνιση και τη διάκριση της υποτροπής από ακτινονέκρωση. Το ^{201}Tl χρησιμοποιήθηκε αρχικά και ακολούθησε η χρήση των νεότερων ρφ, όπως των ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -methionin και ^{123}I -a-methyl tyrosin (^{123}I -IMT), με πολύ καλύτερα αποτελέσματα μιας και το τεχνήτιο παράγει πολύ καλύτερες εικόνες ως προς το ^{201}Tl [31, 32]. Αρχικά

για το ²⁰¹Tl, η ευαισθησία του για τη διάκριση υποτροπής από ακτινονέκρωση, κυμαίνεται από 0.43-1 και η ειδικότητα 0.25-1 [33]. Ωστόσο υπάρχουν πολλές αναφορές για ψευδώς θετικά ευρήματα. Ένα πλεονέκτημα όμως του ²⁰¹Tl είναι ότι δεν υπάρχει φυσιολογική πρόσληψη του στο εγκεφαλικό παρέγχυμα επομένως μια βλάβη μπορεί εύκολα να διακριθεί. Το ^{99m}Tc-MIBI πλεονεκτεί έναντι τόσο του ²⁰¹Tl όσο και της κλασσικής MT [34, 35]. Η ^{99m}Tc-TF αποδείχθηκε να πλεονεκτεί έναντι του ^{99m}Tc-MIBI στην απεικόνιση των ενδοεγκεφαλικών εξεργασιών μιας και δεν επηρεάζεται από τον ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία φαινότυπο των όγκων [26]. Η ^{99m}Tc-TF μπορεί να διακρίνει με πολύ μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα την ακτινονέκρωση από την υποτροπή ενός γλοιώματος και έχει αποδειχθεί ότι πλεονεκτεί των τεχνικών διάχυσης της MT, ενώ έχει την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση υποτροπής υψηλόβαθμων γλοιωμάτων από την ακτινονέκρωση με αυτή της μαγνητικής τομογραφίας αιματώσεως. Ωστόσο, τόσο το ^{99m}Tc-MIBI όσο και η ^{99m}Tc-TF προσλαμβάνονται φυσιολογικά από την υπόφυση και τα χοριοειδή πλέγματα και επομένως είναι δύσκολο να προσδιοριστούν τα ακριβή όρια βλαβών που γειτνιάζουν με αυτές τις δομές.

Σήμερα στα κέντρα τα οποία διαθέτουν σπινθηρογράφηση PET προτιμάται αυτή έναντι της SPET. Όταν χρησιμοποιείται SPET προτιμούνται τα ρφ τεχνητίου έναντι του θαλλίου για τους προαναφερθέντες λόγους.

Προσδιορισμός της επιθετικότητας των γλοιωμάτων

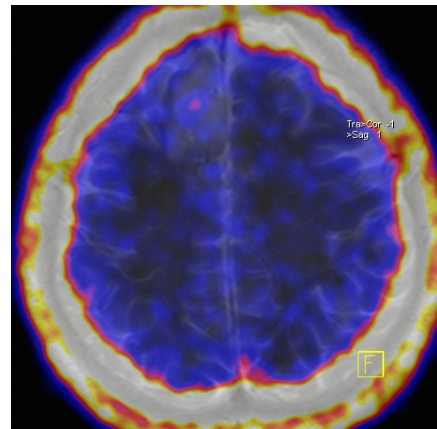
Ο προσδιορισμός του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού των γλοιωμάτων δίνει στοιχεία για τη συμπεριφορά αυτών των όγκων, καθώς και για την πρόγνωση των ασθενών. Επίσης, μπορεί να βοηθήσει για τον προσδιορισμό της θέσης λήψης βιοψίας ενός όγκου (hot spot). Διάφορες μέθοδοι προσδιορισμού της επιθετικότητας υπάρχουν αλλά τελευταία ευρεία εφαρμογή βρίσκει ο προσδιορισμός του πυρηνικού αντιγόνου Ki-67, με χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος MIB-1 [19]. Το αντιγόνο αυτό βρίσκεται σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου, πλην της G₀.



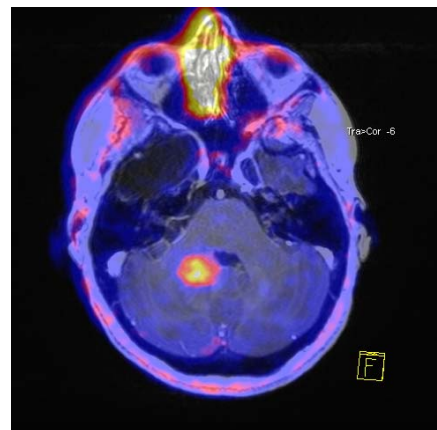
Εικόνα 1. Εξέταση PET με φθοριοχολίνη σε ασθενή με υποτροπιάζον γλιοβλάτωμα (Ευγενική προσφορά του Dr. Β. Πρασσόπουλου, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT Θεραπευτηρίου Υγεία).

Έχουν μελετηθεί διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι για τον μη επεμβατικό καθορισμό της επιθετικότητας των γλοιωμάτων. Η κλασσική AT και MT δεν μπορούν να προσφέρουν πολλά. Η MT εγκεφάλου με τεχνικές διάχυσης έχει δώσει καλύτερα αποτελέσματα. Η πυρηνική ιατρική με το PET και SPET έχει εξίσου μελετηθεί με τη χρήση διαφόρων ρφ (Εικ. 4). Ειδικότερα, έχουν γίνει προσπάθειες με χρήση του ¹⁸F-FDG PET για τον καθορισμό της κακοήθειας των όγκων, κα-

θώς και του θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά δεν είχαν αξιόπιστα αποτελέσματα [19]. Με τη χρήση νεότερων PET ρφ σε ορισμένα κέντρα τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα. Έτσι, για τη ¹¹C-methionine (MET) και την ¹¹C-choline (CHO) βρέθηκε συσχέτιση του βαθμού πρόσληψης με την κακοήθεια και το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67. Ωστόσο ένα μειονέκτημα του ¹¹C είναι το ότι έχει μόνο 20min χρόνο ημιζωής και επομένως απαιτείται να υπάρχει άμεσα κυκλοτρόνιο για να παράγει το ¹¹C και ειδικό εργαστήριο για να το συνθέσει. Ωστόσο, για τα αστροκυτώματα η MET παρουσίασε καλύτερη συσχέτιση, ενώ για τα ολιγοδενδρογλοιώματα η CHO ήταν ακριβέστερη. Σημαντικό είναι ότι η MET πλεονεκτεί στο ότι δεν προσλαμβάνεται σε μεγάλο βαθμό από το φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα επομένως μια βλάβη μπορεί πολύ εύκολα να εντοπιστεί [36]. Το ¹¹C-acetate είναι επίσης πολύ σημαντικό ρφ μιας και φαίνεται να πλεονεκτεί για την εντόπιση γλοιωμάτων υψηλής κακοήθειας συγκριτικά τόσο με το ¹⁸F-FDG όσο και τη MET [37].



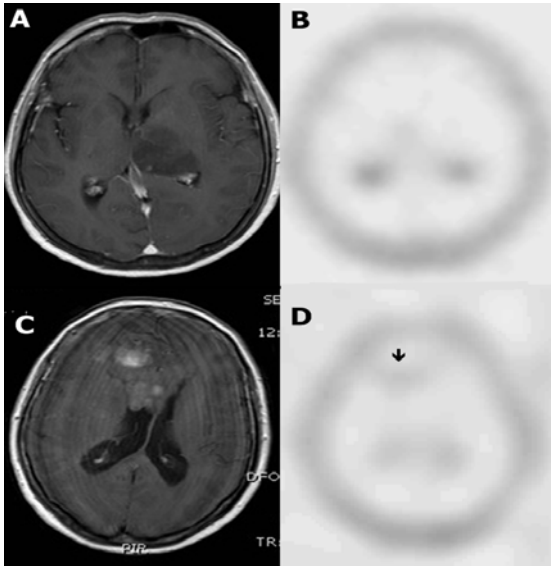
Εικόνα 2. Εξέταση PET με φθοριοθυμιδίνη σε ασθενή με υποτροπή αναπλαστικού ολιγοαστροκυτώματος. (Ευγενική προσφορά του Dr. Β. Πρασσόπουλου, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT Θεραπευτηρίου Υγεία).



Εικόνα 3. Εξέταση PET με φθοριοθυμιδίνη σε ασθενή με υποτροπή ολιγοδενδρογλοιώματος. (Ευγενική προσφορά του Dr. Β. Πρασσόπουλου, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT Θεραπευτηρίου Υγεία).

Αναφορικά με το SPET μελέτες έχουν γίνει με όλα τα ρφ. Η πρόσληψη του ²⁰¹Tl από έναν όγκο είναι ανάλογη της επιθετικότητάς του [19]. Ωστόσο το ρφ αυτό έχει περιορισθεί λόγω των προαναφερθέντων μειονεκτημάτων του έναντι του τεχνητίου [38]. Για το ^{99m}Tc-MIBI επίσης συσχετίζεται ο βαθμός πρόσληψης του από την επιθετικότητα των όγκων όπως αυτή προσδιορίζεται από το Ki-67 και την κυτταρομετρία ροής [19]. Το ^{99m}Tc-TF αναφέρεται ότι πλεονεκτεί έναντι και

του ^{99m}Tc -MIBI μιας και βρέθηκε να συγκεντρώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε γλοιώματα [26]. Επομένως για όλα τα ρφ ο βαθμός πρόσληψης τους είναι ανάλογος της επιθετικότητας του γλοιώματος. Σε χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα (βαθμού κακοήθειας I ή II) μπορεί να μην υπάρχει καν πρόσληψη ρφ, ειδικά σε όγκους που στην MT δεν υπάρχει ενίσχυση σήματος μετά ενδοφλέβια χορήγηση γαδολίνιου, κάτι που σημαίνει ότι ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ακέραιος. Προσοχή επίσης χρειάζεται σε ορισμένα γλοιοβλαστώματα με μεγάλη νέκρωση. Σε αυτά μπορεί να απουσιάζει στη νεκρωτική περιοχή πρόσληψη ρφ, οπότε πρέπει να υπολογίζεται ο βαθμός πρόσληψης στο μη νεκρωτικό συμπαγές τμήμα, το οποίο παρουσιάζει και την πρόσληψη γαδολίνιου στην MT.



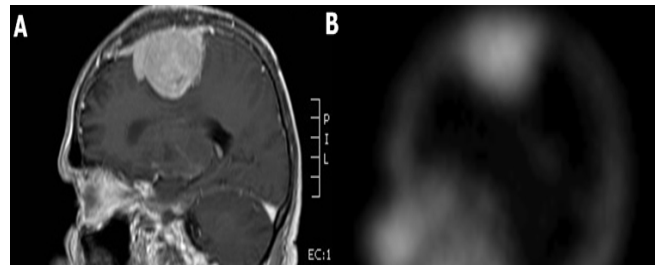
Εικόνα 4. Α. Ασθενής με αστροκύτωμα grade II στον οποίο δεν υπάρχει σημαντική πρόσληψη ^{99m}Tc -tetrafosmin (B). C. Αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα με αυξημένη πρόσληψη ^{99m}Tc -tetrafosmin (βέλος) (D).

Προσδιορισμός της επιθετικότητας των μηνιγγιωμάτων

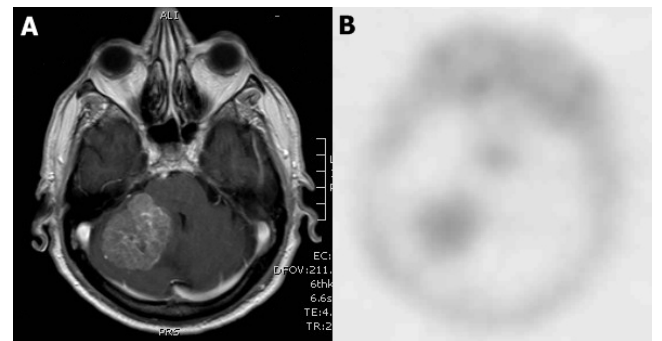
Αν και τα μηνιγγιώματα θεωρούνται καλοήθεις όγκοι, το αυξητικό δυναμικό τους δεν είναι πάντα απόλυτα καθορισμένο. Κάποια παραμένουν αμετάβλητα σε μέγεθος για μακρά περίοδο ενώ άλλα αυξάνονται γρήγορα [39]. Η χειρουργική αφαίρεσή τους είναι η θεραπεία εκλογής. Στα τυπικά μηνιγγιώματα η πλήρης χειρουργική εξαίρεση ισοδυναμεί τις περισσότερες φορές με ίαση. Ωστόσο, σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 9% έως 32% ακόμα και μετά εκτομή της σκληράς μήνιγγας και του οστού ο όγκος υποτροπιάζει, κάτι που αναδεικνύει ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια σε αυτούς τους όγκους [3]. Η υποτροπή είναι πολύ συχνή σε αναπλαστικά μηνιγγιώματα ακόμα και μετά τη ριζική χειρουργική τους αφαίρεση [3]. Ο προσδιορισμός του αυξητικού δυναμικού των μηνιγγιωμάτων μπορεί να δώσει πληροφορίες για την κακοήθεια τους και την πρόγνωση των ασθενών. Έχουν μελετηθεί διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι για το μη επεμβατικό καθορισμό της επιθετικότητας των μηνιγγιωμάτων. Η κλασική AT και MT δεν μπορούν να προσφέρουν πολλά. Η πυρηνική ιατρική με το PET και SPET έχει εξίσου μελετηθεί με τη χρήση διαφόρων ρφ (Εικ. 5, 6). Αναφορικά για το PET η πρόσληψη του ^{18}F -FDG από τους όγκους είναι ανάλογη του μεταβολισμού της γλυκόζης και έτσι σχετίζεται έμμεσα με το αυξητικό δυναμικό τους. Η ^{11}C -thymidine και το ^{18}F -FLT είναι νεότερα ρφ του PET που σχεδιάστηκαν για τον προσδιορισμό της κακοήθειας των όγκων μέσω προσδιορισμού του ρυθμού σύνθεσης του DNA από τα καρκινικά κύτταρα. Το μειονέκτημα του ^{11}C

και το ότι η ^{11}C -thymidine αποδομείται πολύ γρήγορα και δυσκολεύουν την ευρεία χρήση τους. Το ^{18}F -FLT και η ^{11}C -methionine συνοδεύονται από καλύτερα αποτελέσματα αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες [40].

Αναφορικά με το SPET διάφορα ρφ έχουν χρησιμοποιηθεί. Σήμερα χρησιμοποιούνται τα ρφ με βάση το τεχνητό μιας και έχουν προτερήματα έναντι του ^{201}Tl . Η ^{99m}Tc -TF έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση των τυπικών (βαθμού κακοήθειας I) από τα κακοήθη (βαθμού κακοήθειας III) μηνιγγιώματα και ο βαθμός πρόσληψης του ρφ είναι ανάλογος του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67/MIB-1 [41, 42]. Συνεπώς τα ρφ τεχνητού πρέπει να προτιμούνται για τη μελέτη των μηνιγγιωμάτων. Πρόσοχή χρειάζεται σε μηνιγγιώματα οπίσθιου κρανιακού βόθρου όπου λόγω των γεινιάζοντων δομών μπορεί να υπάρξει ψευδώς μικρότερη πρόσληψη ρφ. Επίσης, μιας και τα μηνιγγιώματα είναι σε στενή γεινίαση με το οστό, μιας και προέρχονται από τα κυπελλοειδή κύτταρα της αραχνοειδής μήνιγγας, η φυσιολογική πρόσληψη ρφ από τη διπλή μπορεί να καταστήσει δύσκολη την ακριβή εντόπιση των ορίων του όγκου. Αυτό είναι ιδιαίτερα δύσκολο σε όγκους της βάσης του κρανίου.



Εικόνα 5. Α. Υποτροπή άτυπου μηνιγγιώματος. Β. SPET εγκεφάλου με αυξημένη πρόσληψη ^{99m}Tc -tetrafosmin στη βλάβη.



Εικόνα 6. Α. Μονήρης μεταστατική βλάβη στην παρεγκεφαλίδα. Β. SPET εγκεφάλου με αυξημένη πρόσληψη ^{99m}Tc -tetrafosmin στη βλάβη.

Διάκριση νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

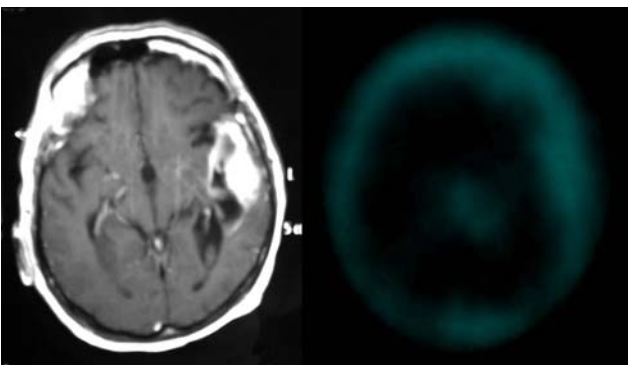
Η διάκριση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αρχής αποτελεί μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό μιας και πολλά νεοπλάσματα μπορεί να αποκαλυφθούν κάτω από μια αιμορραγία ενώ πολλές μη νεοπλασματικής αιτίας αιμορραγίες μιμούνται την υποκείμενη εικόνα νεοπλάσματος στον κλασικό απεικονιστικό έλεγχο με AT και MT [43]. Μια έγκυρη διάγνωση είναι σημαντική για την αντιμετώπιση του ασθενή. Αν και πολλές μελέτες περιγράφουν διάφορα χαρακτηριστικά στοιχεία για τη διάκριση της νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ωστόσο πολλές φορές η διάγνωση διαφεύγει. Έτσι για την

αναγνώριση της αιτίας απαιτούνται συνήθως σειρά εξετάσεων προκειμένου να μελετηθεί η εξέλιξη της βλάβης, κάτι που καθυστερεί την σωστή αντιμετώπιση του ασθενή [44, 45]. Είναι γνωστό ότι 7% των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών οφείλονται σε υποκείμενο όγκο ενώ πολλές αιμορραγίες έχουν κλινική και απεικονιστική εικόνα συμβατή με ύπαρξη όγκου. Το 5%-10% των όγκων του εγκεφάλου αιμορραγούν λόγω της γρήγορης ανάπτυξής τους και της υψηλής αγγειοβρίθειάς τους [45]. Η αιμορραγία είναι το πρώτο κλινικό σύμπτωμα ασθενών με νεοπλασματική νόσο στο 9%-58% [45].

Η αιμορραγία είναι πιο συχνή στους μεταστατικούς όγκους από ότι στους πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου. Οι πιο συχνόι μεταστατικοί όγκοι που αιμορραγούν είναι το μελάνωμα, ο καρκίνος του πνεύμονα, το χοριοκαρκίνωμα και ο καρκίνος του νεφρού. Από τους πρωτοπαθείς όγκους το γλοιοβλάστωμα πιο συχνά εκδηλώνεται με αιμορραγία. Τα ολιγοδενδρογλοιώματα εμφανίζουν επίσης αιμορραγία πιο συχνά από τα αστροκυτώματα. Τα επενδυμώματα και μυελοβλαστώματα έχουν επίσης συνδεθεί με αιμορραγίες, ενώ οι καλοήθεις βλάβες πολύ σπάνια αιμορραγούν. Από αυτές το αδένωμα της υπόφυσης και τα μηνιγγιώματα έχουν αναφερθεί ότι μπορεί πολύ σπάνια να αιμορραγήσουν.

Αν και η AT και η MT προσφέρουν αναμφισβήτητα σημαντικές πληροφορίες, η υπέρπυκνη εικόνα του αίματος στην AT και το ποικίλο σχήμα της αιμοσιδηρίνης στην κλασσική MT μπορεί να μην επιτρέψουν μια σαφή διάγνωση. Πολλές φορές απαιτείται σειρά εξετάσεων. Ειδικά για την παρουσία νεοπλασματος η διάγνωση στηρίζεται στην ύπαρξη καθυστέρησης στη ομαλή εξέλιξη του αιματώματος, στο οίδημα που δεν υποχωρεί και στη μειωμένη ή απύουσα αιμοσιδηρίνη που προέρχεται από την αποδόμηση του αιματώματος.

Το ^{18}F -FDG PET και η ^{11}C -methionine PET έχουν δοκιμαστεί για τη διάκριση της νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ωστόσο υψηλή συγκέντρωση ^{18}F -FDG και ^{11}C -methionine έχει παρατηρηθεί γύρω από νεοπλασματικά όσο και μη νεοπλασματικά αιματώματα και για το λόγο δεν είναι πολύ αξιόπιστη η μελέτη με PET [46]. Αναφορικά με το SPET τόσο το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi όσο και το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF SPET μπορούν να διαγνώσουν τη νεοπλασματικής προέλευσης αιμορραγία [17, 44, 45]. Σημαντικό είναι η SPET μελέτη να γίνει εντός των πρώτων 5 ημερών, αφού έχει αποδειχθεί ότι πιο καθυστερημένες εξετάσεις μειώνουν την ευαισθησία της διάγνωσης [44, 45] (Εικ. 7).



Εικόνα 7. Περίπτωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, η οποία υπέκρυπτε γλοιοβλάστωμα. Αυξημένη πρόσληψη $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin στη βλάβη.

Ανταπόκριση στη θεραπεία και πρόγνωση

Αναφορικά, τέλος, με τη χρήση του SPET και PET για την έγκαιρη ανίχνευση της ανταπόκρισης ενός όγκου σε χημειοθεραπευτική παρέμβαση συντομότερα από την κλασσική μαγνητική τομογραφία ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν δώσει και οι δύο τεχνικές με διάφορα ρφ [32]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο βαθμός πρόσληψης αρκετών ρφ έχει συ-

σχετισθεί θετικά με τη συνολική επιβίωση ασθενών με γλοιώματα [47, 48]. Πρόσληψη ρφ παρουσιάζουν επιπλέον οι μεταστατικοί όγκοι. Η διάκριση τους από τους πρωτοπαθείς όγκους με τα διαθέσιμα ρφ δεν είναι δυνατή (Εικ. 3).

Συμπερασματικά

Τόσο το PET όσο και το SPET του εγκεφάλου ως μια καλή εναλλακτική λύση μπορούν να προσφέρουν στη διάκριση της υποτροπής ενός γλοιώματος από την ακτινονέκρωση, στον προσδιορισμό του αυξητικού δυναμικού των γλοιωμάτων και μηνιγγιωμάτων, στη διάκριση της νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας και πρόγνωσης σε όγκους γλοιακής προέλευσης. Συνεπώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά της AT και MT για κάθε περίπτωση ενδοεγκεφαλικής χωροεξεργασίας, αφού προσδιορίζουν το μεταβολικό δυναμικό και το ρυθμό πολλαπλασιασμού αυτών των εξεργασιών, κάτι που μέχρι σήμερα αδυνατούν να κάνουν η AT και κλασσική MT. Έτσι, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες στον κλινικό ιατρό για το σχεδιασμό της αντιμετώπισης, χειρουργικής ή συντηρητικής, τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, και επομένως τη δυνατότητα αλλαγής της, και τον καθορισμό της συνολικής πρόγνωσης για ασθενείς με ενδοκρανιακούς όγκους.

Βιβλιογραφία

1. CBTRUS (2010) CBTRUS Statistical Report: *Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2006*. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. website: www.cbtrus.org
2. Alexiou GA, Markoula S, Gogou P, Kyritsis AP. Genetic and molecular alterations in meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113(4): 261-7.
3. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(3): 177-82.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
5. Alexiou GA, Moschovi M, Georgoulis G et al. Anaplastic oligodendrogliomas after treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: report of 2 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5(2): 179-83.
6. van den Bent MJ, Snijders TJ, Bromberg JE. Current treatment of low grade gliomas. *Memo* 2012; 5(3): 223-7.
7. Bradley D, Rees J. Updates in the management of high-grade glioma. *J Neurol* 2013 Jul 16.
8. DeAngelis LM. Anaplastic glioma: how to prognosticate outcome and choose a treatment strategy. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5861-2.
9. Alexiou GA, Tsiouris S, Voulgaris S et al. Glioblastoma multiforme imaging: the role of nuclear medicine. *Curr Radiopharm* 2012; 5(4): 308-13.
10. Alexiou GA, Goussia A, Voulgaris S et al. Prognostic significance of MRP5 immunohistochemical expression in glioblastoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69(5): 1387-91.
11. Ozgiray E, Akay A, Ertan Y et al. Primary glioblastoma of the medulla spinalis: a report of three cases and review of the literature. *Turk Neurosurg* 2013; 23(6): 828-34.
12. Hands JR, Abel P, Ashton K et al. Investigating the rapid diagnosis of gliomas from serum samples using infrared spectroscopy and cytokine and angiogenesis factors. *Anal Bioanal Chem* 2013; 405(23): 7347-55.
13. Villa S, Balana C, Comas S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients with glioblastoma. *Chin J Cancer* 2014; 33(1): 25-31.
14. Hutterer M, Nowosielski M, Haybaeck J et al. A single-arm phase II Austrian/German multicenter trial on continuous daily sunitinib in primary glioblastoma at first recurrence (SURGE 01-07). *Neuro Oncol* 2014; 16(1): 92-102.
15. Taskapilioglu MO, Aktas U, Eser P et al. Multiple extracranial metastases from secondary glioblastoma: a case report and review of the literature. *Turk Neurosurg* 2013; 23(6): 824-7.
16. Derlin T, Clauditz TS, Bannas P. Glioblastoma multiforme metastatic to the bone: Diagnosis by ^{18}F -NaF PET/CT. *Clin Nucl Med* 2014; 39(2): 188-9.
17. Fotopoulos AD, Kyritsis AP, Tsiouris S et al. Characterization of intracranial space-occupying lesions by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin SPECT. *J Neurooncol* 2011; 101(1): 83-9.
18. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J Neurooncol* 2009; 95(1): 1-11.
19. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP et al. Assessment of glioma proliferation using imaging modalities. *J Clin Neurosci* 2010; 17(10): 1233-8.

20. Fotopoulos AD, Alexiou GA. Is there still a place for SPET in the era of PET brain imaging? *Hell J Nucl Med* 2012; 15(2): 89-91.
21. Fukumoto M. Single-photon agents for tumor imaging: ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 79-95.
22. Alexiou GA, Fotopoulos AD, Papadopoulos A et al. Evaluation of brain tumor recurrence by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT: a prospective pilot study. *Ann Nucl Med* 2007; 21(5): 293-8.
23. Alexiou GA, Tsiouris S, Vartholomatos G et al. Correlation of glioma proliferation assessed by flow cytometry with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin SPECT uptake. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(10): 808-11.
24. Alexiou GA, Tsiouris S, Polyzois KS et al. Scintigraphic assessment of recurrent glioma with focus on proliferation. *Nucl Med Commun* 2008; 29(9): 840-1.
25. Alexiou GA, Tsiouris S, Goussia A et al. Evaluation of glioma proliferation by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin. *Neuro Oncol* 2008; 10(1): 104-5.
26. Alexiou GA, Goussia A, Kyritsis AP et al. Influence of glioma's multidrug resistance phenotype on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin uptake. *Mol Imaging Biol* 2011; 13(2): 348-51.
27. Träber F, Block W, Flacke S et al. [^1H -MR Spectroscopy of brain tumors in the course of radiation therapy: Use of fast spectroscopic imaging and single-voxel spectroscopy for diagnosing recurrence] *Rofo* 2002; 174: 33-42.
28. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC et al. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *Am J Roentgenol* 1988; 150: 189-97.
29. Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12: 615-26.
30. Xiangsong Z, Changhong L, Weian C et al. PET Imaging of cerebral astrocytoma with ^{13}N -ammonia. *J Neurooncol* 2006; 78: 145-51.
31. Herrmann K, Czernin J, Cloughesy T et al. Comparison of visual and semi-quantitative analysis for ^{18}F -FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro Oncol* 2013 Dec 4 [Epub ahead of print].
32. Alexiou G, Tsiouris S, Fotopoulos A. Single-photon emission computed tomography in the evaluation of brain tumors and the diagnosis of relapse vs radiation necrosis. *Hell J Nucl Med* 2007; 10(3): 205-8.
33. Vos MJ, Tony BN, Hoekstra OS et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{201}Tl single photon emission computed tomography in the detection of recurrent glioma. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 431-9.
34. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S et al. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol* 2006; 77: 177-83.
35. Schillaci O, Spanu A, Madeddu G. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin in oncology: SPET and fusion imaging in lung cancer, malignant lymphomas and brain tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 133-44.
36. Kato T, Shinoda J, Oka N et al. Analysis of ^{11}C -methionine Uptake in Low-Grade Gliomas and Correlation with Proliferative Activity. *Am J Neuroradiol* 2008; 29(10): 1867-71.
37. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N et al. ^{11}C -Acetate PET in the Evaluation of Brain Glioma: Comparison with ^{11}C -Methionine and ^{18}F -FDG-PET. *Mol Imaging Biol* 2008; 10: 281-7.
38. Choi JY, Kim SE, Shin HJ et al. Brain tumor imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin: comparison with ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 2000; 46: 63-70.
39. Alexiou G, Kaba S, Kyritsis AP. 'Atypical and Malignant Meningiomas'. In: Raghavan D, Blanke CD, Johnson DH et al (Eds), *Textbook of Uncommon Cancer*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA 2012.
40. Cornelius JF, Langen KJ, Stoffels G et al. Positron emission tomography imaging of meningioma in clinical practice: review of literature and future directions. *Neurosurgery* 2012; 70(4): 1033-41.
41. Fotopoulos AD, Alexiou GA, Goussia A et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin brain SPECT in the assessment of meningiomas-correlation with histological grade and proliferation index. *J Neurooncol* 2008; 89: 225-30.
42. Alexiou GA, Tsiouris S, Goussia A et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin SPECT for the assessment of meningioma malignancy. *J Clin Neurosci* 2008; 15(6): 721-2.
43. Alexiou GA, Bokharhi JA, Kyritsis AP et al. Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2006; 78(2): 207-8.
44. Minutoli F, Angileri FF, Conti A et al. Timing of examination affects reliability of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain hematomas. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 574-9.
45. Minutoli F, Angileri FF, Cosentino S et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic intracerebral hematoma. *J Nucl Med* 2003; 44(10): 1566-73.
46. Dethy S, Goldman S, Bleic S et al. Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med* 1994; 35: 1162-6.
47. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP et al. The value of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin brain SPECT in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Nucl Med* 2010; 51(12): 1923-6.
48. Idema AJ, Hoffmann AL, Boogaarts HD et al. 3'-Deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine PET-derived proliferative volume predicts overall survival in high-grade glioma patients. *J Nucl Med* 2012; 53(12): 1904-10.

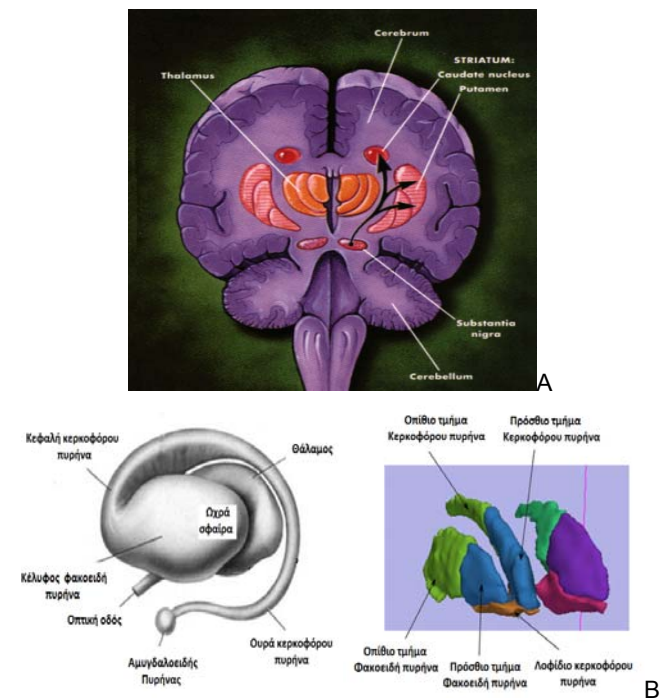
Κεφάλαιο 35 Το Ντοπαμινεργικό Σύστημα

Κοσμάς Μπαδιαβάς, Νικόλαος Καρατζάς

Εισαγωγή

Η εκφύλιση του ντοπαμινεργικού συστήματος του ΚΝΣ οδηγεί στα ονομαζόμενα *Παρκινσονικά σύνδρομα και σε άλλες εξω-πυραμιδικές παθήσεις*. Ο όρος «παρκινσονισμός» αναφέρεται στα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν όλοι οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από διαταραχές κινητικότητας (π.χ. ανώμαλες κινήσεις, διαταραχές μυϊκού τόνου, απώλεια αντανακλαστικών κλπ.) στις οποίες περιλαμβάνονται, αφενός, η ιδιοπαθής νόσος του Parkinson, που είναι και η πιο συχνή διαταραχή αυτού του είδους, αφετέρου δε, τα ονομαζόμενα Parkinson "plus" σύνδρομα. Στα Parkinson "plus" σύνδρομα υπάγεται η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (Multiple System Atrophy ή MSA), η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy ή PSP), η φλοιο-οβασική εκφύλιση (Corticobasal Degeneration ή CBD) και η άνοια με σωμάτια Lewy (Dementia Lewy Bodies ή DLB) [1-5].

Η *ιδιοπαθής νόσος του Parkinson (Parkinson's disease ή IPD)* είναι μια προοδευτικά επιδεινούμενη νευρολογική διαταραχή, μέχρι και εμφάνισης άνοιας, από άγνωστη αιτία που προκαλεί βλάβη κυρίως στη μέλαινα ουσία του εγκεφάλου. Η διάγνωση της νόσου Parkinson απαιτεί σαφή διαφορική διάγνωση από τον, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης, «καλοήγη» ιδιοπαθή τρόμο (Essential Tremor ή ET). Η διαφορική διάγνωση τους, ειδικά στα πρώιμα στάδια της νόσου και σε αποτυχία θεραπείας είναι δύσκολη αλλά σημαντική καθώς υπάρχει διαφορετική πρόγνωση και απαιτούνται διαφορετικές στρατηγικές αντιμετώπισης. Επίσης διαφορική διάγνωση απαιτείται μεταξύ των Parkinson "plus" συνδρόμων και των λοιπών εξωπυραμιδικών παθήσεων ή συνδρόμων.



Εικόνα 1. Α. Το ραβδωτό σώμα, η παρεγκεφαλίδα και ο νωτιαίος μυελός σε μετωπιαία τομή. Β. (αριστερά) Αναλυτική εικόνα του ραβδωτού σώματος, (δεξιά) Τρισδιάστατη εικόνα του ραβδωτού σώματος με το διαχωρισμό των πυρήνων σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα.

Τα βασικά γάγγλια, το ραβδωτό σώμα και ο ρόλος της ντοπαμίνης

Στο δεξιό και αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο υπάρχουν τα βασικά γάγγλια που έχουν μεταξύ τους μία κατοπτρική σχέση με βασικό ρόλο τη ρύθμιση της κινητικότητας. Τα βασικά γάγγλια είναι μια ομάδα από υποφλοιϊκές δομές (πυρήνες) στον εγκέφαλο που συνδέονται αμφίδρομα με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος και έχουν σχέση με μια ποικιλία λειτουργιών όπως είναι ο έλεγχος της κίνησης, οι γνωστικές διεργασίες, τα συναισθήματα και η μάθηση.

Σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο οι πυρήνες που αποτελούν τα βασικά γάγγλια των θηλαστικών είναι:

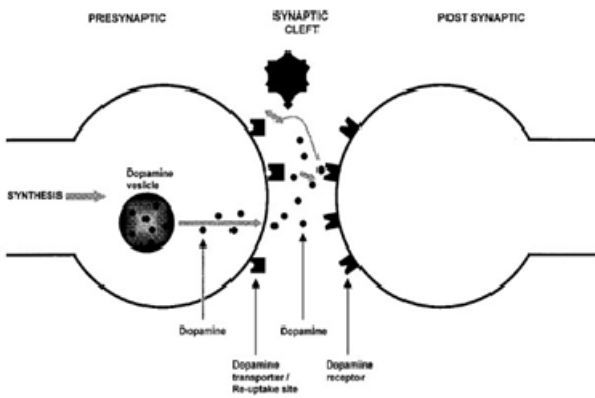
α) σε κεφαλική κατεύθυνση, το ραβδωτό σώμα (*corpus striatum*), που αποτελείται από τον κερκοφόρο πυρήνα (*caudate nucleus*) με κεφαλή, σώμα και ουρά και μήκος 6-7cm, το φακοειδή πυρήνα (*lenticular nucleus*) με μήκος περίπου 4.5cm που αποτελείται από το κέλυφος (*putamen*) προς τα έξω και την ωχρά σφαίρα (*globus pallidus*) προς τα έσω και β) σε ουραία κατεύθυνση, από τον υποθαλαμικό πυρήνα (*subthalamic nuclei*) και τη μέλαινα ουσία (*substantia nigra*) (Εικ. 1).

Ως γνωστόν, η ντοπαμίνη (*dopamine* ή *DA*) είναι ο νευροδιαβιβαστής του ντοπαμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος, ο δε μεταφορέας της ντοπαμίνης (*dopamine transporter* ή *DAT*), είναι η πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της ντοπαμίνης, μέσω της επαναπρόσληψής της, στη συναπτική σχισμή των προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων του συστήματος.

Στα Παρκινσονικά σύνδρομα, η εμφανιζόμενη εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση ή την απώλεια της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (*striatum*) του εγκεφάλου.

Η σύναψη και ο μεταφορέας ντοπαμίνης

Ως αντίδραση σε κάποιο δυναμικό δράσης, η ντοπαμίνη απελευθερώνεται από τα κυστίδια αποθήκευσης του νευράξονα στη συναπτική σχισμή και από τους προσυναπτικούς υποδοχείς και δεσμεύεται στους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Σύμφωνα με τη φαρμακολογική τους συμπεριφορά, αναγνωρίζονται πέντε διαφορετικοί υποδοχείς ντοπαμίνης, οι D1, D2, D3, D4 και D5, που κατατάσσονται σε δυο τύπους. Οι τύπου D1 (D1-like), περιλαμβάνουν τους D1 και D5 υποδοχείς που βρίσκονται αποκλειστικά μετασυναπτικά. Οι τύπου D2 (D2-like), περιλαμβάνουν τους D2, D3 και D4 υποδοχείς που μπορεί να βρίσκονται, είτε προσυναπτικά, είτε μετασυναπτικά.



Εικόνα 2. Ο προσυναπτικός και μετασυναπτικός νευρώνας, και η σύναψη με τη συναπτική σχισμή [6]. Στον προσυναπτικό νευρώνα, η ντοπαμίνη παράγεται από την τυροσίνη, συ-

γκεντρώνεται σε κυστίδια, ελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή, μεταφέρεται και επαναπροσλαμβάνεται από τον DAT.

Η σύνθεση της ντοπαμίνης ρυθμίζεται από ένα σύστημα επανατροφοδότησης, στα πλαίσια του οποίου η υπερβολική συγκέντρωση της αναστέλλει τη δραστηριότητα του ενζύμου που την παράγει, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσής της και τη δέσμευση της περίσσειας ποσότητας νευροδιαβιβαστή μέσω της δράσης των προσυναπτικών υποδοχέων. Ο μεταφορέας ντοπαμίνης (*DAT*) είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην προσυναπτική απόληξη με αποστολή τη ρύθμιση των επιπέδων της ντοπαμίνης στην συναπτική σχισμή διά της ενεργού επαναπρόσληψης (*active reuptake*) μετά την αλληλεπίδρασή της με τους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Η διαδικασία της νευροδιαβίβασης παρουσιάζεται εποπτικά στην Εικόνα 2.

Η Ιδιοπαθής Νόσος του Πάρκινσον (IPD)

Όπως ελέχθη, η βλάβη των κυτάρων της μέλαινας ουσίας συμβάλλει στην εμφάνιση συμπτωμάτων της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson (IPD). Η IPD είναι η πιο συχνή νευροεκφυλιστική πάθηση μετά από την νόσο Alzheimer και εμφανίζεται περίπου σε ποσοστό 1,5% των ανθρώπων πάνω από τα 65 έτη και 2,5% πάνω από τα 80 έτη και, καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται, αναμένεται και η αύξηση της συχνότητας της νόσου. Τα χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα όπως ο τρόμος, η ακαμψία, η βραδυκινησία (μείωση του εύρους και της συχνότητας των εκούσιων κινήσεων), η δυσκαμψία και η αστάθεια στη στάση και στο βηματισμό συνδέονται με την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του εγκεφαλικού στελέχους.

Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς που πάσχουν από την ιδιοπαθή νόσο του Parkinson έχουν μειωμένο αριθμό νευροαξόνων με προσυναπτικούς υποδοχείς που καταλήγουν στο ραβδωτό σώμα (ιδιαίτερα στο κέλυφος του φακοειδή πυρήνα) λόγω της βλάβης στη μέλαινα ουσία όπως και μειωμένο αριθμό μεταφορέων ντοπαμίνης (*DAT*). Αυτό σημαίνει ότι η διαταραχή, σε σχέση με τη ντοπαμινεργική σύναψη, εμφανίζεται προσυναπτικά στο ραβδωτό σώμα. Αξιοσημείωτο είναι το ότι, ενώ οι προσυναπτικοί νευρώνες εμφανίζονται παθολογικοί, οι μετασυναπτικοί νευρώνες εμφανίζονται φυσιολογικοί ή και υπερδιεγερμένοι. Οι ασθενείς ταξινομούνται στα στάδια Hoehn και Yahr από 1 έως 5 (H&Y stages) ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την εξέλιξη της ασθένειας.

Το πρώτο στάδιο είναι το ηπιότερο στάδιο της νόσου και το στάδιο πέντε είναι το χειρότερο στάδιο. Στο στάδιο 1 τα ήπια συμπτώματα (τρόμος, μυϊκή δυσκαμψία, βραδυκινησία) της πάθησης εμφανίζονται στη μία πλευρά του σώματος.

Στο στάδιο 2 τα κύρια συμπτώματα εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα και μπορεί να παρουσιαστούν και τα δευτερεύοντα συμπτώματα (διαταραχές κατάποσης, απώλεια της έκφρασης του προσώπου, κλπ.). Στο στάδιο 3 υπάρχει επιδείνωση συμπτωμάτων και εμφανίζονται προβλήματα ισορροπίας. Στο στάδιο 4 ο ασθενής απαιτεί ειδική φροντίδα ως άτομο με ειδικές ανάγκες, ενώ στο στάδιο 5 ο ασθενής περιορίζεται σε αναπηρική καρέκλα ή στο κρεβάτι και χρειάζεται συνολική βοήθεια.

Η ιδιοπαθής νόσος του Parkinson απαντά σε ντοπαμινεργική θεραπεία και αυτά τα φάρμακα διεγείρουν τους ίδιους υποδοχείς που διεγείρει φυσιολογικά η DA. Άλλα φάρμακα αναστέλλουν τη δράση ενζύμων τα οποία φυσιολογικά μεταβολίζουν την DA. Το καθοριστικό φάρμακο είναι η L-dopa, μία ουσία, την οποία χρησιμοποιεί ο νευρώνας για να συνθέσει την DA. Η L-dopa διαπερνά τον εγκεφαλικό φραγμό (τον οποίο δε διαπερνά η DA) με αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς με άλλοτε άλλη χρονική θεραπευτική διάρκεια. Όταν η φαρμακευτική θεραπεία δε βοηθάει, υπάρχει η χειρουργική θεραπεία με μεταμόσχευση

ντοπαμινεργικών κυττάρων ή και η ηλεκτρική διέγερση με εμφύτευση ηλεκτροδίων.

Τα Parkinson “plus” σύνδρομα

Στα λεγόμενα Parkinson “plus” σύνδρομα, όπως είναι η Ατροφία πολλαπλών συστημάτων (Multiple system atrophy ή MSA), η Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (Progressive supranuclear palsy ή PSP), η φλοιοβασική εκφύλιση (Corticobasal ganglionic degeneration ή CBD) και η άνοια με σωματίδια Lewy (Diffuse Lewy body disease, LDB), επηρεάζεται και το ίδιο το ραβδωτό σώμα με άλλοτε άλλο βαθμό βλάβης. Αυτό σημαίνει ότι η διαταραχή βρίσκεται και προσυναπτικά και μετασυναπτικά σε άλλοτε άλλο βαθμό. Ειδικότερα η αξιολόγηση των μετασυναπτικών D2 υποδοχέων, που εμφανίζονται ελαττωμένοι σε ποσότητα, μπορεί να διαχωρίσει τα παραπάνω Parkinson “plus” σύνδρομα από τη νόσο του Parkinson, όπου πάσχουν μόνο οι προσυναπτικοί υποδοχείς. Η συνοπτική κλινική εικόνα αυτών των συνδρόμων δίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνοπτική χαρακτηριστική κλινική εικόνα των Parkinson “plus” συνδρόμων [7].

Parkinson “plus” σύνδρομα	Διάκριση κλινικής εικόνας
Ατροφία πολλαπλών συστημάτων ή MSA	Πρώιμα και επικρατούντα χαρακτηριστικά δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενδείξεις δυσλειτουργίας της φλοιονωτιαίας οδού με παρεγκεφαλιδικά σημεία, αυξημένη ευαισθησία για μυόκλονο σε ερεθίσματα και πάρεση φωνητικής χορδής.
Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση ή PSP	Υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία, με περιορισμό της κάθετης κίνησης περισσότερο από την οριζόντια κίνηση του οφθαλμού, αξονική ακαμψία και στην κίνηση έκτασης του λαιμού. Πρόωρη πτώση ως συνέπεια μειωμένων αντανάκλαστικών στάσης, έκτασης λαιμού και αδυναμία να κοιτάξει προς τα κάτω.
Φλοιοβασική εκφύλιση ή CBD	Απραξία, διαταραχές αισθητικού φλοιού, φαινόμενο του ξένου άκρου, μονόπλευρη σοβαρή δυσκαμψία, αυξημένη ευαισθησία για μυόκλονο σε ερεθίσματα.
Άνοια με σωματίδια Lewy ή LDB	Πρώιμη άνοια, επικρατούν οι οπτικές παραισθήσεις, μεγάλη ευαισθησία σε εξωπυραμιδικές παρενέργειες των αντιντοπαμινεργικών νευροληπτικών φαρμάκων.

Ο Ιδιοπαθής Τρόμος (ET)

Ο ιδιοπαθής τρόμος (Essential Tremor ή ET), είναι μια βραδέως εξελισσόμενη πάθηση που εμφανίζεται με μία συχνότητα 3 στα 1000 άτομα. Οι μισοί ασθενείς έχουν θετικό κληρονομικό όταν η κληρονομικότητα είναι επικρατούσα. Ο τρόμος συμβαίνει σε στάση, επιδεινώνεται σε κάποια δράση και στο 60% βελτιώνεται με μικρή ποσότητα λήψης αλκοόλ. Στη διαφορική κλινική διάγνωση του τρόμου μπορεί να βοηθήσει ο Πίνακας 2.

Συνήθως ο ιδιοπαθής τρόμος είναι ασύμμετρος, με τη συμμετοχή των χεριών που επηρεάζει το γράψιμο και τις λεπτές κινήσεις και με πολλές φορές με συμμετοχή και της κεφαλής. Οι ασθενείς με παρκινσονισμό, συνήθως παρουσιάζουν και αυτοί τρόμο, όπως εάν υπέφεραν από ιδιοπαθή τρόπομο. Η συσχέτιση του ιδιοπαθούς τρόμου με άλλες κινητικές διαταραχές, όπως ο παρκινσονισμός ή η δυστονία, έχει επανειλημμένα συζητηθεί, όμως τα νευροπαθολογικά δεδο-

μένα δε συσχετίζουν τον παρκινσονισμό με τον ιδιοπαθή τρόπομο. Αυτό συμβαίνει γιατί στους ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθή τρόπομο δεν έχουν βρεθεί ιστολογικές ανωμαλίες στη μελαίνα ουσία, όπως η απώλεια νευρώνων και η παρουσία σωματίων του Lewy (Lewy bodies ή LB), ενώ η κατανομή των μεταφορέων ντοπαμίνης (DAT) εμφανίζεται να είναι φυσιολογική.

Πίνακας 2. Τα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά του τρόμου στη νόσο Parkinson και στον ιδιοπαθή τρόπομο για βοήθεια στη διαφορική διάγνωση

Κλινική Εικόνα	Νόσος Parkinson	Ιδιοπαθής Τρόμος
Επηρεάζει την κεφαλή και φωνή	Όχι	Ναι
Παρών σε ηρεμία	Ναι	Όχι
Παρών όταν κρατάει αντικείμενα	Όχι	Ναι
Επιδεινώνεται με τη βάδιση	Ναι	Όχι
Επηρεάζεται από το αλκοόλ	Όχι	Ναι
Συχνότητα τρόμου	3-6 Hz	5-12 Hz
Οικογενειακό ιστορικό	Σποραδικό	Συχνό (οικογενής)

Παρά τις αναφερόμενες διαφορές στα χαρακτηριστικά του τρόμου μεταξύ των δύο παθήσεων, πολλές φορές η κλινική διαφορική διάγνωση των παρκινσονικών συνδρόμων από τον ιδιοπαθή τρόπομο, ειδικά στα πρώιμα στάδια της ασθένειας, είναι συχνά δυσχερής. Επιπρόσθετα, και η διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφόρων παρκινσονικών συνδρόμων εξακολουθεί να είναι μια πρόκληση και εμφανίζει, έως και σήμερα, υψηλά ποσοστά εσφαλμένης διάγνωσης. Η ορθή πρώιμη διάγνωση είναι σημαντική για την πρόγνωση της εξέλιξης της ασθένειας και τη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής.

Εκτός του ιδιοπαθούς τρόμου, στη διαφορική διάγνωση υπεισέρχεται ο φυσιολογικός τρόμος (π.χ. σε άγχος, σε υπερθυρεοειδισμό, σε συμπαθητικομιμητικά φάρμακα), ο τρόμος από στέρηση αλκοόλ, ο ορθοστατικός τρόμος (στα κάτω άκρα επί ορθοστασίας), ο τρόμος ηρεμίας (σε παρκινσονισμό), η μετωπιαία απραξία, ο παρεγκεφαλιδικός τρόμος και άλλα εξωπυραμιδικά σύνδρομα και νόσοι (όπως η χορεία του Huntington, η γεροντική χορεία, η διπλή αθέτωση, η παραμορφωτική μυϊκή δυστονία, οι περιορισμένες δυστονίες, η νόσος Wilson και άλλα υπερκινητικά σύνδρομα).

Η διαφορική διάγνωση όλων των παραπάνω αναφερθέντων παθήσεων απαιτεί ασφαλή και έγκαιρη διάγνωση με κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά κριτήρια.

Η βοήθεια της απεικόνισης στη διαφορική διάγνωση του παρκινσονισμού

Η διαγνωστική διαφοροποίηση των παρκινσονικών διαταραχών, οι επιπλοκές, όπως και η παρακολούθηση της νόσου, μπορεί να διαγνωστούν και να εκτιμηθούν in vivo με τον συνδυασμό της Μορφολογικής απεικόνισης (Μαγνητική Τομογραφία ή MRI και Διακρανιακή Υπερηχοτομογραφία ή TCS) και της Λειτουργικής Μοριακής Νευροαπεικόνισης της Πυρηνικής Ιατρικής με την κλινική χρήση της μονοφωτονιακής τομογραφίας εκπομπής (Single-Photon Emission Tomography ή SPET) ή με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography ή PET) και με τη χρήση ποικιλίας ειδικών ντοπαμινεργικών ραδιοφαρμάκων (ρφ).

Η μορφολογική απεικόνιση

Οι μορφολογικές απεικονίσεις σε ασθενείς με υποψία ιδιοπαθούς PD είναι αρκετά συχνά φυσιολογικές και συνεπώς μπορούν να περιορίζονται μόνο για τους ασθενείς που έχουν κάποια υπόνοια ύπαρξης μορφολογικών ανωμαλιών (π.χ. υπόνοια εμφράκτου, όγκου, κλπ.) ενώ η ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων μπορεί να απεικονιστεί και ως τυχαίο εύρημα.

Η μορφολογική νευροαπεικόνιση προτείνεται κλινικά σε ασθενείς με προβλήματα βάδισης και ισορροπίας επειδή μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση ύπαρξης διπλής νόσου π.χ. συνύπαρξη IPD και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου.

Η μορφολογική απεικόνιση (συνήθως με MRI) προτείνεται να γίνεται: α) Σε οξεία έναρξη της νόσου (που υποδηλώνει πιθανή αγγειακή αιτία). β) Σε ευρήματα που παραμένουν μονόπλευρα (σε ύπαρξη PD τα ευρήματα θα πρέπει να είναι αμφοτερόπλευρα). γ) Σε ασυνήθιστα χαρακτηριστικά για PD (όπως π.χ. πρόωρη αταξία κατά τη βάδιση, ακράτεια ούρων ή μετωπιαία ευρήματα που υποδηλώνουν πιθανή υδροκεφαλία). δ) Σε επικρατούσα συμμετοχή του κάτω ημίσεως του σώματος ή και σε άλλες περιοχές με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για πιθανή αγγειακή νόσο, όπως π.χ. η αρτηριακή υπέρταση. ε) Σε πτωχή απάντηση στην αντιπαρκινσονική θεραπεία (με κάποια συμμετοχή από τα παραπάνω ευρήματα-συμπτώματα). στ) Σε υπόνοια ύπαρξης MSA ή σε άλλα Parkinson "plus" ή άλλα εκφυλιστικά σύνδρομα και όχι σε ιδιοπαθή PD, όπου η μορφολογική απεικόνιση με MRI μπορεί να βρει διάφορες τοπικές ανωμαλίες, όπως π.χ. ατροφία στο μεσεγκέφαλο με αυξημένο μέγεθος βασικής δεξαμενής και με το σημείο του θερμού σταυρού ("hot cross bun" sign). ζ) Σε υπόνοια ύπαρξης νόσου Wilson όπου υπάρχει μείωση του μεγέθους του εγκεφαλικού στελέχους. η) Σε υπόνοια της νευροεκφυλιστικής σπάνιας νόσου Hallevorden-Spatz όπου μπορεί να βρεθεί αμφοτερόπλευρη εναπόθεση σιδήρου στο κέλυφος του φακοειδή πυρήνα.

Οι μορφολογικές βλάβες που προκαλούν Παρκινσονισμό είναι:

α) Η εγκεφαλική αγγειακή νόσος, όπως: (α) οι περικοιλιακές ισχαιμικές μεταβολές (στην λευκή ουσία), που σχετίζονται με τη νόσο μικρών αγγείων (π.χ. υπέρταση, διαβήτης), (β) οι διάχυτες μετωπιαίες εγκεφαλικές βλάβες στη λευκή ουσία και γ) τα μικρά έμφρακτα στα βασικά γάγγλια που μπορεί να προκαλέσουν έναρξη αιφνιδίου τρόμου ή παρκινσονισμού.

Η κλασική κλινική εικόνα του *αγγειακού παρκινσονισμού* αφορά κυρίως στο κατώτερο ήμισυ του σώματος και έχει αποδοθεί σε ισχαιμική διακοπή μεταξύ των φλοιονωτιαίων οδών, του κυρίου ή του συμπληρωματικού κινητικού φλοιού και των βασικών γαγγλίων, όπως και αγγειακή βλάβη στην παρεγκεφαλίδα (ψευδοπρομηκική παράλυση).

Οι διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας μπορεί αρχικά να προκαλέσουν μόνο διαταραχή της βάδισης χωρίς άλλα παρκινσονικά χαρακτηριστικά, ενώ οι βλάβες στη μέλαινα ουσία ή στη μελαϊνοραβδωτή οδό θα προκαλέσουν μείωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και παρκινσονισμό.

β) *Αρτηριοφλεβικές διαμαρτίες ή αιμαγγείωμα στα βασικά γάγγλια.*

γ) *Ο Υδροκέφαλος (αποφρακτικός ή επικοινωνιών φυσιολογικής πίεσης).*

Η *έγκαιρη διάγνωση των παρκινσονικών συνδρόμων* είναι δύσκολη, αφού η διαδικασία της εκφύλισης των νευρώνων αρχίζει πολύ πριν την εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων αλλά και ανατομικών αλλοιώσεων στις νοσούσες περιοχές του εγκεφάλου. Επειδή οι ανατομικές διαφοροποιήσεις δεν εμφανίζονται συνήθως πριν τα τελικά στάδια, διαγνωστικές μέθοδοι, όπως η μαγνητική τομογραφία, προσφέρουν μεν ανατομικές πληροφορίες αλλά δε βοηθούν στη διάγνωση, ιδιαίτερα σε πρώιμα στάδια των νευροεκφυλιστικών συνδρόμων.

Η λειτουργική νευροαπεικόνιση με PET ή SPET

Γενικά η προσφορά της μοριακής λειτουργικής απεικόνισης είναι ερευνητική και κλινική. Η ερευνητική απεικόνιση βοηθάει στην κατανόηση του μηχανισμού της ασθένειας, στην κατανόηση του μηχανισμού των θεραπευτικών φαρμάκων και στην επάρκεια ή ανεπάρκεια της θεραπευτικής δόσης του φαρμάκου. Η κλινική της χρήση βοηθάει στην επιβεβαίωση της κλινικής υπόνοιας, στην όσο το δυνατόν πιο πρώιμη διάγνωση της πάθησης πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων και στη διαφορική διάγνωση. Επίσης γίνεται εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (απάντηση ή αντίσταση), αξιολόγηση στην εκτίμηση της προόδου της νόσου στο χρόνο, στον καθορισμό του σταδίου της πάθησης, στην πρόγνωση, στην υποτροπή νόσου, στην πιθανή θέση κατάλληλης βιοψίας, στην παροχή αντικειμενικών ποσοτικών αποτελεσμάτων σε σχέση με τα κλινικά σημεία ή με άλλους γενετικούς και «πιο οικονομικούς» βιολογικούς δείκτες και τελικά στις στρατηγική μελλοντικών χειρισμών.

Η κλινική μοριακή λειτουργική απεικονιστική με PET και SPET μπορεί να εντοπίσει βλάβες στο ντοπαμινεργικό σύστημα, τόσο στους προσυναπτικούς όσο και στους μετασυναπτικούς υποδοχείς, που δεν μπορεί να τις δει η μορφολογική απεικόνιση και αφορούν είτε την ιδιοπαθή PD είτε και τα άλλα είδη των εκφυλιστικών αιτιών του παρκινσονισμού. Επίσης, ερευνητική απεικόνιση μπορεί να γίνει στο χολινεργικό σύστημα σε άνοια όπως και στο σύστημα σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη ή 5-HT) για περαιτέρω έρευνα του τρόμου.

Για τη διαφορική διάγνωση του Παρκινσονισμού υπάρχουν σήμερα διάφορα ρφ (Πίν. 3) που εκτιμούν τους προσυναπτικούς και τους μετασυναπτικούς υποδοχείς των νευρώνων του ντοπαμινεργικού συστήματος.

Η ποζιτρονιακή τομογραφία

Η *τεχνική της ποζιτρονιακής τομογραφίας ή PET* χρησιμοποιήθηκε από τα μέσα της δεκαετίας του '80, αρχικά για τη μελέτη της σύνθεσης της ντοπαμίνης και, μετά, για την απεικόνιση των μετασυναπτικών D2 υποδοχέων και του μεταφορέα ντοπαμίνης. Οι εξετάσεις με PET ή αργότερα με PET-CT ή PET-MRI, πλεονεκτούν των εξετάσεων με SPET λόγω της ανώτερης διακριτικής τους ικανότητας, αλλά πέραν της ^{18}F -FDG, το οικονομικό κόστος είναι πολύ μεγαλύτερο και απαιτούν την ύπαρξη κυκλότρου σε κοντινή απόσταση (on site) για την παραγωγή των βραχύβιων PET ραδιοουκλιδίων (ρν) που επιστημονικά διάφορες ουσίες για έρευνα και κλινική χρήση.

Στους φυσιολογικούς εξεταζόμενους, όσο και σε ασθενείς με ιδιοπαθή τρόπο, η συγκέντρωση του ρφ είναι παρόμοια, τόσο στον κερκοφόρο όσο και στο φακοειδή πυρήνα, παρουσιάζοντας μια εικόνα που μοιάζει με το «*ελληνικό ερωτηματικό*» όταν απεικονίζεται με την υψηλότερης διακριτικής ικανότητας μέθοδο PET, κατά την οποία διαχωρίζονται οπτικά, μετά την ανασύνθεση σε εγκάρσιες τομές, ο κερκοφόρος πυρήνας από το κέλυφος του φακοειδή πυρήνα. Στις μελέτες SPET λόγω μικρότερης διακριτικής ικανότητας το ραβδωτό σώμα ομοιάζει με «κόμμα». Στην Εικόνα 3 δίνεται μια εικόνα του φυσιολογικού ραβδωτού σώματος μετά από εξέταση PET με ^{11}C -raclopride (ρακλοπρίδη) που, εξαιτίας της πολύ καλής διακριτικής ικανότητας που επιτυγχάνεται, συχνά χρησιμοποιείται σε εφαρμογές ποσοτικοποίησης ως πρότυπο (template). Στην Εικόνα 4 παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικές εικόνες εξέτασης PET με ^{18}F -dopa ενός υγιούς μάρτυρα (Normal), ενός ασθενούς που πάσχει από τη νόσο του Parkinson (PD) και ενός ασθενούς που πάσχει από προϊόσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP).

Η μονοφωτονιακή τομογραφία (SPET)

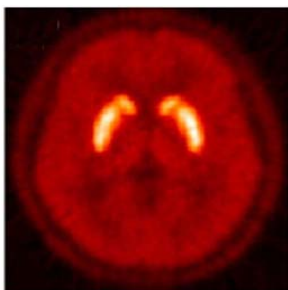
Η απεικόνιση με την τεχνική SPET και SPET/CT είναι σήμερα σαφώς πιο διευρυμένη και η κλινική νευροαπεικόνιση με το SPET χρησιμοποιείται κατά κόρον στις μελέτες SPET του ντοπαμινεργικού συστήματος. Συνήθως το ρν είναι το ¹²³I, ένα ραδιενεργό ισότοπο του ιωδίου. Παράγεται σε κύκλοτρο μέσω της πρόσκρουσης ταχέως κινούμενων πρωτονίων σε

στόχο αερίου Ξέον (Xe) υψηλής πίεσης σύμφωνα με την αντίδραση: ¹²⁴Xe (p,2n) ¹²³Cs → 5.9min ¹²³Xe → 2.08h ¹²³I
 Το ¹²³I έχει χρόνο ημίσειας ζωής 13.3 ώρες, εκπέμπει βασικά γ-ακτινοβολία ενέργειας 159keV σε ποσοστό 89% και διασπάται μέσω σύλληψης ηλεκτρονίου (electron capture) σε Τελλούριο 123 (¹²³Te). Εκτός των παραπάνω φωτονίων, εκπέμπει φωτόνια υψηλής ενέργειας (440-625keV σε ποσοστό 2.4% και 625-784keV σε ποσοστό 0,15%). Το ¹²³I συναντάται συχνά ως ρν για επισήμανση και άλλων ρφ, όπως για παράδειγμα και στην περίπτωση του ¹²³I-MIBG.

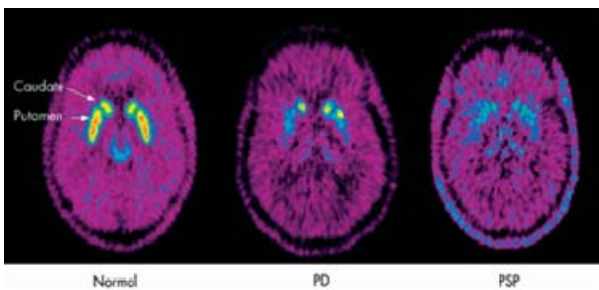
Πίνακας 3. Τα σε κλινική χρήση ραδιοφάρμακα για PET και SPET για τη διαφορική διάγνωση του Παρκινσονισμού

Θέση δέσμευσης	Ιχνηθέτης	PET ή SPET	Εποπτική Παρουσίαση
Σύνθεση dopamine	¹⁸ F-dopa	PET	
Μεταφορά dopamine	¹¹ C-cocaine	»	
Προσυναπτικοί νευρώνες	¹¹ C, ¹⁸ F, ¹²³ I- b-CIT	αμφότερα	
	¹¹ C, ¹⁸ F, ¹²³ I- Fb-CIT (ioflupane)	»	
	¹²³ I- IPT	SPET	
	¹²³ I- alltropane	»	
	¹¹ C- CFT	PET	
	¹¹ C- methylphenidate	»	
	^{99m} Tc- TRODAT-1	SPET	
Υποδοχείς dopamine D2	¹²³ I- IBZM	»	
Μετασυναπτικοί νευρώνες	¹²³ I- IBF	»	
	¹²³ I- epidepride	»	
	¹¹ C raclopride	PET	
	¹¹ C, ¹⁸ F -N- methylspiroperitol	»	

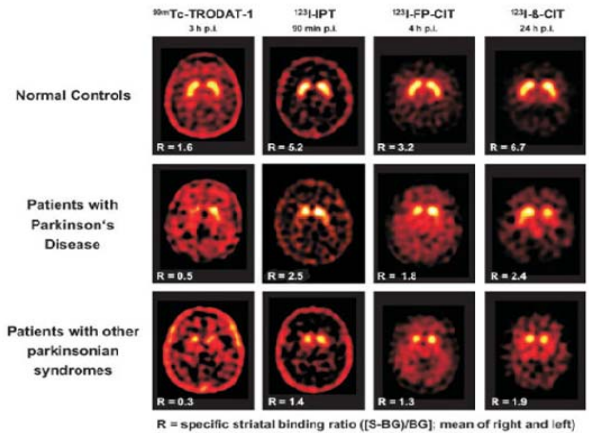
Τα ρφ που χρησιμοποιούνται για τη νευροαπεικόνιση και οι αντίστοιχοι "στόχοι" τους σε μια εποπτική παρουσίαση [8].



Εικόνα 3. Εικόνα του φυσιολογικού ραβδωτού σώματος σε εξέταση PET με ¹¹C-raclopride που συχνά χρησιμοποιείται σε εφαρμογές ποσοτικοποίησης ως πρότυπο (template) [9].



Εικόνα 4. Αντιπροσωπευτικές εικόνες εξέτασης PET με ¹⁸F-dopa ενός υγιούς μάρτυρα (Normal), ενός ασθενούς που πάσχει από τη νόσο του Parkinson (PD) και ενός ασθενούς που πάσχει από προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) [10]. Στην εικόνα του μάρτυρα σημειώνεται η θέση του κερκοφόρου (caudate) και του κελύφους του φακοειδή πυρήνα (putamen).



Εικόνα 5. Εικόνες από SPET μελέτες του ραβδωτού σώματος με διάφορα ρφ. Η πρώτη σειρά εικόνων αντιστοιχεί σε υγιείς μάρτυρες (normal controls), η δεύτερη σειρά εικόνων αντιστοιχεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson (Patients with Parkinson's Disease) και η τρίτη σειρά εικόνων αντιστοιχεί σε ασθενείς με άλλα παρκινσονικά σύνδρομα (Patients with other parkinsonian syndromes). Οι κάθετες στήλες αντιστοιχούν στα αναφερόμενα ρφ. Εμφανίζονται, επίσης, οι χρόνοι μετά την ενδοφλέβια ένεση που έγινε η κάθε μελέτη. Με "R" συμβολίζεται ο ειδικός λόγος σύνδεσης (specific striatal binding ratio) [11].

Η παρουσία των παραπάνω αναφερόμενων γ-φωτονίων υψηλών ενεργειών έχει συνέπειες στην απεικόνιση ρφ επισημασμένων με ¹²³I με την τεχνική SPET, μέχρι σημείου να προτείνεται από κάποιους η χρήση κατευθυντήρων μεσαίας ενέργειας αντί των συνηθισμένων χαμηλής ενέργειας. Παρα-

ταύτα, στις μελέτες των νευροϋποδοχέων, όπου η υψηλή διακριτική ικανότητα είναι απαραίτητη προκειμένου να περιοριστεί η επίδραση του φαινομένου μερικού όγκου (partial volume effect) και να εξασφαλιστεί η ακριβής ποσοτικοποίηση, προτιμητέοι είναι οι κατευθυντήρες χαμηλής ενέργειας υψηλής διακριτικής ικανότητας (LEHR).

Η SPET απεικόνιση των προσυναπτικών υποδοχέων του ραβδωτού σώματος

Στην κλινική τομογραφία μονοφωτονιακής εκπομπής (SPET) χρησιμοποιούνται διεθνώς τρία ρφ που απεικονίζουν τη δέσμευση τους στο μεταφορέα της ντοπαμίνης. Στην παρακάτω Εικόνα 5 δίνεται η σχετική απεικόνιση του ραβδωτού σώματος με διάφορα ρφ.

Τα κυριότερα ραδιοφάρμακα σε κλινική χρήση

Το ραδιοφάρμακο ^{123}I β-CIT

Το 2β-carboxymethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane (β-CIT ή RTI-55) επισημασμένο με ^{123}I (^{123}I β-CIT ή dopa SCAN) συγκέντρωσε αρχικά το ενδιαφέρον για την in vivo μελέτη του παρκινσονισμού, ιδιαίτερα στις ΗΠΑ, αφού έδειξε να επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στο ραβδωτό σώμα. Στους ασθενείς με νόσο του Parkinson που είναι και η πιο κοινή περίπτωση των παρκινσονικών συνδρόμων ή με σύνδρομο Parkinson "plus", εμφανίζεται μειωμένη πρόσληψη του ρφ στο ραβδωτό σώμα.

Το μειονέκτημα του ^{123}I β-CIT είναι ότι απαιτούνται 20 με 30 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του για τη σταθεροποίηση της ραδιενεργού πρόσληψης στο ραβδωτό σώμα. Αυτό έχει ως συνέπεια η απεικόνιση να πρέπει να γίνει την επόμενη της χορήγησης ημέρα, γεγονός καθόλου βολικό για «εξωτερικούς» ασθενείς. Επιπλέον, εξαιτίας του χρόνου ημιζωής των 13.3 ωρών του ^{123}I , η μείωση της ενεργότητας οδηγεί σε χαμηλή στατιστική κρούσεων. Το ^{123}I β-CIT χρησιμοποιείται ευρέως στην Αμερική ενώ δεν είναι εμπορικά διαθέσιμο σε πολλές χώρες της Ευρώπης.

Το ραδιοφάρμακο ^{123}I -FP-CIT (ιοφλουπάνιο)

Στην Ελλάδα, και γενικότερα στην Ευρώπη, το πλέον χρησιμοποιούμενο ρφ για την απεικόνιση του μεταφορέα ντοπαμίνης με SPET είναι το επισημασμένο με ^{123}I ρφ FP-CIT, ως ^{123}I -FP-CIT, με την εμπορική ονομασία DaTSCAN (GE Healthcare). Ενώ στην Ευρώπη το ρφ έλαβε άδεια χρήσης από το 2000, στις ΗΠΑ έλαβε άδεια (FDA approval) το 2011. Το N-ω-fluoropropyl-2β-carboxymethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane (FP-CIT ή ιοφλουπάνιο), ένα N-ω-φθοροακυλιομένο παράγωγο του β-CIT, συντέθηκε και επισημάνθηκε με ^{123}I για μελέτες SPET και με ^{11}C για PET μελέτες. Δοκιμάστηκε αρχικά σε μπαμπούνους και αργότερα σε ανθρώπους σαν ένας ιχνηθέτης για τον μεταφορέα της ντοπαμίνης. Οι μελέτες αυτές έδειξαν υψηλή πρόσληψη στον εγκέφαλο και, επιπλέον, μεγάλο λόγο πρόσληψης στο ραβδωτό σώμα σε σχέση με το υπόλοιπο εγκεφαλικό παρέγχυμα, όπως π.χ. σε σχέση με τον ινιακό λοβό, δηλαδή, μεγάλο λόγο πρόσληψης στο στόχο (target) σε σχέση με μια περιοχή αναφοράς (reference area) ή όπως αλλιώς διατυπώνεται, με μεγάλο λόγο της ειδικής προς τη μη-ειδική σύνδεση (specific to non-specific binding).

Λόγω της ταχύτερης κινητικής του σε σχέση με το ^{123}I β-CIT, η μέγιστη και μάλιστα σταθερή συγκέντρωση ραδιενέργειας στο ραβδωτό σώμα επιτυγχάνεται μεταξύ 3 και 6 ωρών μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του. Η ιδιότητα αυτή το καθιστά ιδανικό για την απεικόνιση του ραβδωτού σώματος, μόλις 3 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, όπως αναφέρεται στις σχετικές οδηγίες της EANM [12, 13]. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν και οι πρώτες οδηγίες της Society of Nuclear Medicine σχετικά με την απεικόνιση του μεταφορέα ντοπαμίνης με ^{123}I -ιοφλουπάνιο και SPET [14].

Το ραδιοφάρμακο $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT

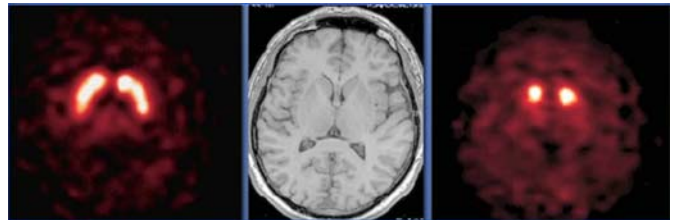
Εκτός Ευρώπης, σε κλινική καθημερινή χρήση χρησιμοποιείται και το ρφ TRODAT-1 που επισημαίνεται με $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ως $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1.

Οι κύριες ενδείξεις και αντενδείξεις της απεικόνισης των προσυναπτικών υποδοχέων

Όταν η συστηματική νευρολογική εξέταση και οι διάφορες νευρολογικές δοκιμασίες ή εργαστηριακές εξετάσεις είναι ασαφείς (όπως σε ελαφρά ένταση κλινικών σημείων, όταν τα σημεία αποδίδονται στην ηλικία, σε ύπαρξη μόνο ενός κλινικού σημείου ή ενός ασύμμετρου σημείου, σε δύο κλινικά σημεία χωρίς βραδυκινησία, σε άτυπα σημεία, σε ορθοστατικό τρόπο παρά τρόπο σε ηρεμία, ελαφρά ακαμψία-δυσκαμψία, αμφίβολη βραδυκινησία, μικρή ή καμία απάντηση στην θεραπεία) και όταν η ασάφεια παίρνει χρόνο (σε έλλειψη προόδου της νόσου στο χρόνο) τότε χρειαζόμαστε μία σαφή οπτική εικόνα που θα δείξει τη διαφορά του φυσιολογικού από το παθολογικό ραβδωτό σώμα ώστε να τεθεί αξιόπιστη διάγνωση. Έτσι, οι κύριες ενδείξεις της μελέτης θα είναι:

- Η ανίχνευση απώλειας λειτουργικών ντοπαμινεργικών νευρικών απολήξεων στο ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με κλινικώς αμφίβολα παρκινσονικά σύνδρομα και η σαφής διάκριση από τον ιδιοπαθή τρόπο (ET).
 - Η Διαφοροποίηση του ιδιοπαθή τρόμου από τον ψυχογενή ή τον νευροληπτικό παρκινσονισμό, από το προσυναπτικό παρκινσονικό σύνδρομο (νόσος του Parkinson, από την πολλαπλή συστηματική ατροφία, τη φλοιοβασική εκφύλιση, την προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση).
 - Η έγκαιρη ανίχνευση της νόσου του Parkinson επειδή μπορεί να δείξει μεταβολές πριν από την εκδήλωση συμπτωμάτων.
 - Η ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και η παρακολούθηση της εξέλιξης της.
 - Η εκτίμηση της θεραπείας.
 - Η Διαφοροποίηση της άνοιας με σωμάτια Lewy από άλλες μορφές άνοιας (π.χ. από νόσο Alzheimer).
- Αντενδείξεις είναι η ύπαρξη υπερευαισθησίας στα ενεργά συστατικά του ρφ και στο ιώδιο.

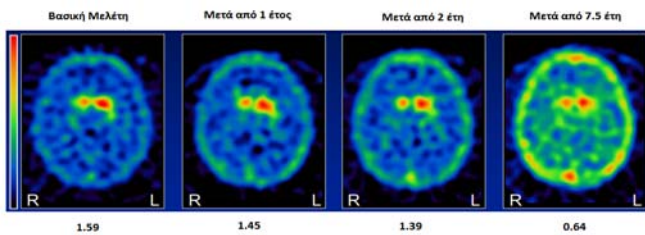
Στην Εικόνα 6, σε απεικόνιση με ^{123}I -FP-CIT, είναι σαφής η διάκριση ασθενούς με ιδιοπαθή τρόπο (φυσιολογική εικόνα ραβδωτού σώματος) και του ασθενή με φυσιολογική μαγνητική τομογραφία και με ιδιοπαθή νόσο Parkinson ή με Παρκινσονικό σύνδρομο (αμφοτερόπλευρη παθολογική απεικόνιση ραβδωτού σώματος, όπου δεν απεικονίζεται ο φακοειδής πυρήνας αλλά η μειωμένη απεικόνιση μόνο του κερκοφόρου πυρήνα).



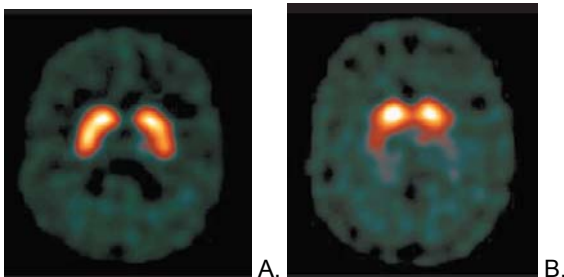
Εικόνα 6. Αριστερά η φυσιολογική απεικόνιση με ^{123}I -FP-CIT, του ραβδωτού σώματος σε ασθενή με ιδιοπαθή τρόπο, στο μέσο η φυσιολογική μαγνητική τομογραφία του ασθενή που απεικονίζεται δεξιά με ιδιοπαθή νόσο Parkinson ή με Παρκινσονικό σύνδρομο (αμφοτερόπλευρη παθολογική απεικόνιση ραβδωτού σώματος).

Στην Εικόνα 7 γίνεται κατανοητή η βοήθεια της SPET απεικόνισης με ^{123}I -FP-CIT στην εξέλιξη της νόσου Parkinson σε χρονική περίοδο 7,5 ετών με τη βασική μελέτη 2 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου σε ηλικία 56 ετών.

Είναι γεγονός ότι η νόσος του Parkinson, κατά την έναρξή της, υπερδιαγιγνώσκεται κλινικά. Μία Ευρωπαϊκή Πολυκεντρική μελέτη 3 ετών έδειξε ότι το ^{123}I -FP-CIT (DaTSCAN) μπορεί και διακρίνει τη νόσο Parkinson από άλλες καταστάσεις, όπου υπήρξε κλινική σύγχυση, με μέση ευαισθησία 78%, ειδικότητα 97%, γενική ακρίβεια 84%, θετική προβλεψιμη τιμή (PPV, positive predictive value) 98%, και 68% αρνητική προβλεψιμη τιμή (NPV, negative predictive value). Επίσης η SPET διάγνωση του φυσιολογικού έναντι του παθολογικού παρέμεινε σταθερή με το χρόνο για τους περισσότερους ασθενείς. Η συμφωνία μεταξύ των πυρηνικών ιατρών στο SPET ήταν εξαιρετική [16]. Το DaTSCAN είναι ευαίσθητο στην ανίχνευση του IPD, αλλά όχι ικανό να αποκλείσει 100% την IPD όταν είναι φυσιολογικό (αρνητικό) (φυσιολογική μελέτη λόγω πολύ πρώιμης PD). Όταν όμως γίνουν και ποσοτικές μετρήσεις (βλέπε παρακάτω) τότε η ευαισθησία αυξάνει στο 94%, η NPV στο 71%, ενώ η ειδικότητα και η PPV παραμένουν σταθερά.



Εικόνα 7. Η βασική απεικονιστική μελέτη SPET με DAT μετά από 2 έτη από την εμφάνιση της νόσου σε γυναίκα ηλικίας 56 ετών και η απεικόνιση της προόδου της νόσου Parkinson όπου ο λόγος δέσμευσης του ραδιοφαρμάκου στον κερκοφόρο προς το φακοειδή πυρήνα βαθμιαία μειώνεται [15].



Εικόνα 8. Η φυσιολογική (αριστερά) και η παθολογική (δεξιά) απεικόνιση του ραβδωτού σώματος με ^{123}I FP-CIT με τις αντίστοιχες παθήσεις. *A. Φυσιολογική απεικόνιση:* Ιδιοπαθής τρέμος, Φαρμακευτικός Παρκινσονισμός, Αγγειακός Παρκινσονισμός (εκτός εάν υπάρχουν έμφρακτα), Τρέμος δυστονίας (περιλαμβάνει και τη Δυστονία που απαντάει στην *dopa*) Ψυχογενής Παρκινσονισμός, Νόσος Alzheimer, Νόσος του Huntington. *B. Παθολογική απεικόνιση:* Ιδιοπαθής PD, Πολλαπλή συστηματική ατροφία, Προοδευτική Υπερπυρηνική Παράλυση, Φλοιοβασική εκφύλιση, Διάχυτος άνοια με σωματίνα Lewy, Νόσος του Wilson, Σπονδυλοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 3.

Σε κλινικές μελέτες 942 ασθενών δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες από το ρφ ^{123}I -FP-CIT ή DaTSCAN. Σε ποσοστό 1% έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία, ναυτία, ίλιγγος, ξηροστομία ή ζάλη.

Η Ενεργός Ισοδύναμος Δόση για ένα ενήλικα είναι 3,94 mSV. Η δόση αυτή είναι μικρότερη από αυτή μιας αξονικής τομογραφίας και παρόμοια με εκείνη που λαμβάνουμε από το φυσικό περιβάλλον για 1 έτος (~ 3,0mSV).

Σε περίπτωση διαφορικής διάγνωσης της άνοιας από τη νόσο Alzheimer, της Παρκινσονικής άνοιας ή της άνοιας με

σωμάτια Lewy, η απεικόνιση των προσυναπτικών υποδοχέων θα είναι φυσιολογική μόνο στην περίπτωση της άνοιας από τη νόσο Alzheimer.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η μέθοδος απεικόνισης των προσυναπτικών υποδοχέων δεν μπορεί να κάνει ΔΔ μεταξύ της IPD και των λοιπών Παρκινσονικών συνδρόμων (Εικ. 8) όπως είναι η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP), η πολλαπλή συστηματική ατροφία (MSA), κλπ., εκτός και εάν χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετη απεικόνιση με άλλα ρφ (όπως το ^{123}I -IBZM για απεικόνιση των D2 μετασυναπτικών υποδοχέων, το ^{123}I -MIBG για απεικόνιση του συμπαθητικού συστήματος του μυοκαρδίου ή του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO για απεικόνιση της κατανομής αιμάτωσης του εγκεφάλου).

Η SPET απεικόνιση των μετασυναπτικών υποδοχέων του ραβδωτού σώματος και η χρησιμότητα της στη διαφορική διάγνωση των Παρκινσονικών Συνδρόμων

Ιστορικά, ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '80 απεικονίστηκαν οι μετασυναπτικοί D2 υποδοχείς με την τεχνική SPET και διάφορα ρφ. Η μελέτη των μετασυναπτικών D2 υποδοχέων επέτρεψε, μεταξύ άλλων, τη διαφοροποίηση της νόσου του Parkinson σε σχέση με τα Parkinson "plus" σύνδρομα. Προς τα μέσα της δεκαετίας του '90 έγινε εφικτή η μελέτη των ντοπαμινεργικών νευρώνων μέσω της απεικόνισης του μεταφορέα ντοπαμίνης.

Η απεικόνιση με SPET της κατανομής του επισημασμένου με το ρν ^{123}I ρφ ιοδομπενζαμιδίου (iodobenzamide), γνωστό ως ^{123}I -IBZM (GE Healthcare), επιτρέπει την εκτίμηση των μετασυναπτικών D2 υποδοχέων ντοπαμίνης. Το ^{123}I -IBZM δεσμεύεται σταθερά στο ραβδωτό σώμα για 1,5 με 3 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του, η δε απεικόνισή του είναι βέλτιστη 2 ώρες μετά τη χορήγηση, όπως αναφέρεται στις σχετικές οδηγίες της EANM.

Το ^{123}I -IBZM είναι ανάλογο του πολύ σημαντικού και συνήθως επισημασμένου με ^{11}C ρφ ρακλοπρίδη (raclopride) που χρησιμοποιείται σε μελέτες PET. Ενώ όμως η ρακλοπρίδη αποδίδει μια σχετικά υψηλής διακριτικής ικανότητας εικόνα, που συχνά χρησιμοποιείται σαν πρότυπο (template) σε διάφορες μεθόδους ποσοτικοποίησης, το ^{123}I -IBZM δε διαθέτει τις πολύ καλές κινητικές ιδιότητες του ^{11}C -raclopride ή ακόμη και του SPET ρφ ^{123}I -FP-CIT για την απεικόνιση των μεταφορέων ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα μια φτωχή και χαμηλής διακριτικής ικανότητας εικόνα.

Εν τούτοις, είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ευρώπη και ευρέως χρησιμοποιούμενο. Μάλιστα, η χαμηλή ειδική σύνδεση (low specific binding) του ^{123}I -IBZM επέβαλε, τρόπον τινά, την καθιέρωση των ημιποσοτικών μεθόδων για την εκτίμηση της δέσμευσης του. Η κυριότερη κλινική ένδειξη του ^{123}I -IBZM είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ της νόσου του Parkinson και των Parkinson "plus" συνδρόμων. Στον Πίνακα 4 δίνεται η τελική διάγνωση ενός παρκινσονικού ασθενή με βάση την εικόνα και την ποσοτική δέσμευση των αναφερθέντων ρφ στους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς υποδοχείς.

Στην Εικόνα 9 δίνεται ένα παράδειγμα της βοήθειας της συνδυασμένης μελέτης σε ασθενή με ιδιοπαθή νόσο Parkinson.

Η απεικόνιση της καρδιακής συμπαθητικής νεύρωσης

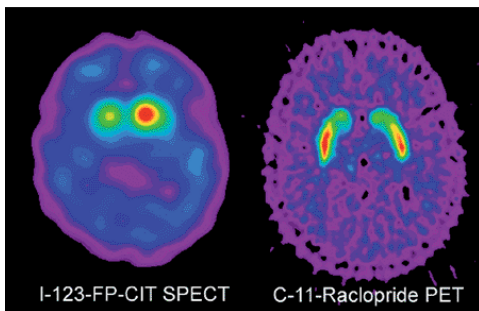
Η καρδιακή συμπαθητική νεύρωση διαταράσσεται σε σχετικά προχωρημένα στάδια της νόσου του Parkinson και όχι στα πρώιμα στάδια της. Προϋπόθεση για αυτή την απεικόνιση είναι η ακεραιότητα του μυοκαρδίου από στεφανιαία νόσο, από έμφραγμα ή από μυοκαρδιοπάθεια.

Η απεικόνιση της καρδιακής συμπαθητικής νεύρωσης γίνεται με το ρφ ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG)

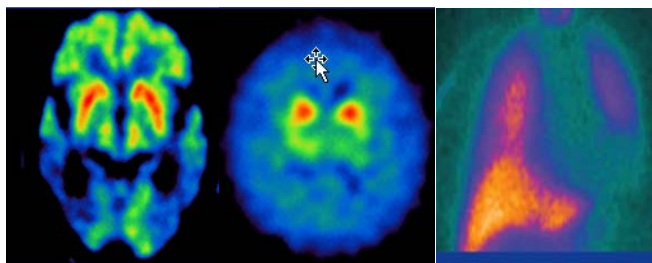
που προσλαμβάνεται από τους προσυναπτικούς καρδιακούς νευρώνες. Ο λόγος της πρόσληψης του ρφ στο μυοκάρδιο (H) ως προς το ανώτερο μεσοθωράκιο (M) δίνει το φυσιολογικό πηλίκιο (λόγος H/M>1,5-2,0 σε 4hr) και καθορίζει την απουσία (αύξηση λόγου) ή την παρουσία (μείωση λόγου) της καρδιακής δυσλειτουργίας του συμπαθητικού καρδιακού συστήματος από την απώλεια συμπαθητικών νευρώνων. Το αποτέλεσμα είναι παθολογικό (μείωση συμπαθητικών νευρώνων, H/ M<από 1,43) σε προχωρημένο PD ή σε άνοια με σωματία Lewy και σχετίζεται με την απώλεια του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) και (σε ορισμένες μελέτες) με τη βαρύτητα της νόσου.

Πίνακας 4. Η τελική διάγνωση ενός παρκινσονικού συνδρόμου από την συνδυασμένη απεικονιστική εξέταση SPET με τα ρφ ¹²³I-FP-CIT (προσυναπτικοί υποδοχείς) και ¹²³I-IBZM (μετασυναπτικοί υποδοχείς).

Σύνδρομο	Δέσμευση (προσυναπτικά)	Δέσμευση (μετασυναπτικά)
PD	Μειωμένη	Διατηρείται
MSA	»	Μειωμένη
PSP	»	»
CBD	»	»
DLB	»	»
Φαρμακευτικές ουσίες	Διατηρείται	»
Δυστονία	»	Αυξημένη
Ιδιοπαθής Τρόμος (ET)	»	?



Εικόνα 9. Αριστερά, η απεικόνιση των προσυναπτικών υποδοχέων με ¹²³I-β-CIT όπου απεικονίζονται ευρήματα νόσου Parkinson (παθολογικό ραβδωτό σώμα δεξιά με παθολογικό φακοειδή πυρήνα αριστερά). Δεξιά, η φυσιολογική απεικόνιση των μετασυναπτικών υποδοχέων D2 με ¹¹C-raclopride στον ίδιο ασθενή σε μελέτη PET.



Εικόνα 10. Στην αριστερή εικόνα απεικονίζεται στον οπτικό φλοιό ο επικρατών υπομεταβολισμός της ¹⁸F-FDG, στη μεσαία εικόνα (με ¹²³I-FP-CIT ή DaTSCAN) απεικονίζεται η βλάβη των προσυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων στα ραβδωτά σώματα και στη δεξιά εικόνα απεικονίζεται η έλλειψη συγκέντρωσης του ¹²³I-MIBG στο μυοκάρδιο. Τυπικά ευρήματα για DLB.

Οι ασθενείς με άνοια και σωματία Lewy

Εμφανίζουν παρκινσονισμό, κυμαινόμενη γνωστική δυσλειτουργία και οπτικές ψευδαισθήσεις. Η κλινική διάγνωση είναι δύσκολη επειδή δεν υπάρχει ομοιογενής κλινική εικόνα. Στην Εικόνα 10 δίνεται η τυπική απεικόνιση της νόσου.

Αντίθετα σε ύπαρξη MSA είναι πιο πιθανό το αποτέλεσμα να είναι φυσιολογικό, όπως και σε άλλες εκφυλιστικές παρκινσονικές παθήσεις, επειδή υπάρχει κεντρική συμπαθητική βλάβη άλλου τύπου. Η δοκιμασία αυτή έχει δείξει μεγάλη ευαισθησία αλλά μειωμένη ειδικότητα.

Τα πρωτόκολλα των εξετάσεων

Η διαδικασία της εξέτασης της εγκεφαλικής νευροδιαβαστικής τομογραφίας μονοφωτονιακής εκπομπής με ρφ επισημασμένα με ¹²³I για τον μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT) περιγράφεται λεπτομερειακά στις σχετικές οδηγίες της EANM. Αντίστοιχα, η πλήρης διαδικασία της εξέτασης της εγκεφαλικής νευροδιαβαστικής τομογραφίας μονοφωτονιακής εκπομπής με ρφ επισημασμένα με ¹²³I για τους D2 μετασυναπτικούς υποδοχείς περιγράφεται στις πρόσφατα αναθεωρημένες σχετικές οδηγίες της EANM. Και για τις δύο εξετάσεις προηγείται ο έλεγχος για τα θεραπευτικά φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής ώστε να αποκλειστεί η τυχόν αλληλεπίδραση με το ρφ και η λήψη ψευδών αποτελεσμάτων. Η διακοπή του θεραπευτικού φαρμάκου μπορεί να διαρκέσει από 2-30 ημέρες, ανάλογα με το φάρμακο, πάντα σε συνεννόηση με το θεράποντα νευρολόγο ιατρό.

Εν τάχει, πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση του επισημασμένου με ¹²³I ρφ δίδεται προς πόση στον εξεταζόμενο κατάλληλη ιωδιούχος ουσία που προσλαμβάνεται από το θυρεοειδή αδένες και εμποδίζει την πρόσληψη του ιωδιούχου ρφ από το όργανο αυτό. Σήμερα, οι κατευθύνσεις της EANM είναι να δίνεται προς κατάποση στον εξεταζόμενο υδατικό διάλυμα υπερχλωρικού καλίου, της τάξης των 1000mg, τουλάχιστον 30min πριν από τη χορήγηση του ρφ.

Ακολουθεί η ενδοφλέβια χορήγηση του επισημασμένου με ¹²³I ρφ, του ¹²³I-FP-CIT ή του ¹²³I-IBZM. Η συνήθης δόση και για τα δυο είναι 185MBq ή 5mCi. Μετά την πάροδο 3-4 ωρών για το ¹²³I FP-CIT (η αναφερόμενη σταθερότητα της σύνδεσης του στο ραβδωτό σώμα είναι 3 με 6 ώρες) ή την πάροδο 1,5 με 3 ωρών (συνήθως 2 ωρών) για το ¹²³I-IBZM, ο εξεταζόμενος τοποθετείται στη γ-κάμερα για την απεικόνιση. Αν και τα στοιχεία της λήψης διαφέρουν κάπως από μηχανήματα σε μηχανήματα, η εξέταση προτείνεται να περιλαμβάνει τομογραφική απεικόνιση 360° (SPET), 120 projections ανά 3°, κατευθυντήρες υψηλής ή υπερυψηλής διακριτικότητας (LEHR ή και LEUHR), μέγεθος εικονοστοιχείου (pixel size) της τάξης των 2.5mm, μέγεθος μήτρας απεικόνισης (matrix size) 128x128, και απόκτηση τουλάχιστον 2.000.000 counts.

Η εικόνα των δομών ενδιαφέροντος και η οπτική αξιολόγηση

Στα παρκινσονικά σύνδρομα, η απώλεια της λειτουργικότητας του ραβδωτού σώματος είναι εντονότερη στο φακοειδή πυρήνα σε σχέση με τον κερκοφόρο πυρήνα. Αυξανόμενης της σοβαρότητας και της διάρκειας του παρκινσονικού συνδρόμου, το ραβδωτό σώμα χάνει την μορφή που περιγράφηκε παραπάνω και εκφυλίζεται σε «τελεία», πριν αρχίσει να χάνεται τελείως όταν η απώλεια των νευρώνων είναι τέτοια που το ραβδωτό σώμα δεν προσλαμβάνει πια εκλεκτικά το ρφ σε σχέση με το υπόλοιπο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Τα ρφ που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση των μεταφορέων ντοπαμίνης ενδείκνυνται στην ανίχνευση της απώλειας των λειτουργικών ντοπαμινεργικών νευρικών απολήξεων στο ραβδωτό σώμα. Η μειωμένη πρόσληψη μάλιστα είναι

πιο εμφανής στο κέλυφος του φακοειδή πυρήνα από ότι στον κερκοφόρο πυρήνα. Η μειωμένη πρόσληψη εμφανίζεται εντονότερα στην αντίθετη (contralateral) πλευρά από αυτή που εμφανίζει τα εντονότερα συμπτώματα κινητικής διαταραχής.

Αξιολόγηση της πρόσληψης ραδιενεργών ιχνηθετών στο ραβδωτό σώμα

Ο ρόλος της οπτικής αξιολόγησης

Η οπτική αξιολόγηση των εικόνων αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο αξιολόγησης μελετών SPET και PET του νευροδιαβαστικού συστήματος. Οι εικόνες, εξακολουθούν μέχρι και σήμερα, να ερμηνεύονται οπτικά με την αξιολόγηση του σχήματος και της πληρότητας του ραβδωτού σώματος. Η οπτική αξιολόγηση δίνει ακόμα πληροφορίες για την τυχόν ασύμμετρη συγκέντρωση του ρφ στις δύο πλευρές (δεξιά-αριστερή), αν και στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί διαφορά στις δυο αντίθετες πλευρές υγιών ατόμων σε εξέταση των D2 μετασυναπτικών υποδοχέων. Αυτό είναι πολύ σημαντικό λόγω του ότι η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων εμφανίζεται αρχικά αμφιτερόπλευρα, ενώ με την πρόοδο της ασθένειας η απώλεια γίνεται εντονότερη στην αντίθετη πλευρά της εμφάνισης των συμπτωμάτων.

Η οπτική αξιολόγηση της συγκέντρωσης του ρφ στο ραβδωτό σώμα εξαρτάται από την εμπειρία του διαγνώστη και παρουσιάζει μεταβλητότητα ανάμεσα σε διαφορετικούς διαγνώστες (inter-observer variability) αλλά και σε διαφορετικές εκτιμήσεις του ίδιου διαγνώστη (intra-observer variability). Τα τελευταία χρόνια, οι ποσοτικές μέθοδοι ανάλυσης των εικόνων θεωρούνται πλέον υποχρεωτικές (mandatory) προκειμένου να επιβεβαιωθεί και να τεκμηριωθεί η διάγνωση.

Από τη χρήση κινητικών μοντέλων ιχνηθετών και διαμερισματικής ανάλυσης στην ποσοτικοποίηση

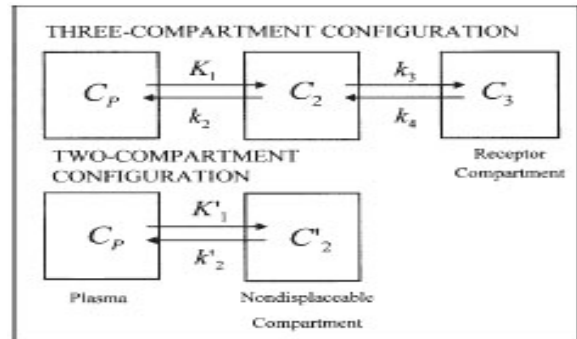
Τα δεδομένα από PET και SPET συχνά αναλύονται χρησιμοποιώντας μοντέλα κινητικής ιχνηθετών (tracer kinetic models). Στην Εικόνα 11 παρουσιάζονται σχηματικά δυο τέτοια μοντέλα, τριών και δυο διαμερισμάτων.

Η υιοθέτηση ενός μοντέλου ποσοτικοποίησης νευροδιαβαστών υποθέτει την ύπαρξη ενός διαμερισματικού συστήματος (compartmental system) και αποδίδει ένα φυσικό μέγεθος που ονομάζεται δυναμικό σύνδεσης (binding potential), το οποίο αντικατοπτρίζει την πυκνότητα των προσυναπτικών μεταφορέων ή των μετασυναπτικών υποδοχέων σε περιοχές ενδιαφέροντος του εγκεφάλου. Παραδοσιακά, οι μέθοδοι αυτές είναι επεμβατικές και απαιτούν τη λήψη πολλαπλών δειγμάτων αρτηριακού αίματος. Νεότερες μέθοδοι έχουν μικρότερες απαιτήσεις αλλά λόγω της δυσκολίας στην εκτέλεση και της πολυπλοκότητάς τους εξακολουθούν να μη χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται η παραδοχή ότι όταν συζητάμε για ποσοτικοποίηση στη μελέτη του ντοπαμινεργικού συστήματος με SPET ή PET, αναφερόμαστε στη σύγκριση των λόγων των συγκεντρώσεων του ρφ σε περιοχές ενδιαφέροντος (ραβδωτό σώμα, κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος του φακοειδή πυρήνα) σε σχέση με μια περιοχή που θεωρείται ότι δεν προσλαμβάνει ενεργά το ρφ (π.χ. ινιακός λοβός).

Παρά την επικρατούσα αντίληψη ότι η οπτική αξιολόγηση των εικόνων του ραβδωτού σώματος μετά τη χορήγηση του κατάλληλου ρφ οδηγεί σε ικανοποιητική διάγνωση, από τις πρώτες ακόμη μελέτες εφαρμόστηκαν μέθοδοι ποσοτικοποίησης. Η ποσοτικοποίηση σκοπό είχε την ενδυνάμωση της οπτικής αξιολόγησης, την αύξηση της ευαισθησίας της τεχνικής, την έγκαιρη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της ασθένειας και της απόκρισης στη θεραπεία. Η ποσοτικοποίηση συμβάλει ακόμη σε πιο αντικειμενική διάγνωση ή

και σε αλλαγή της διάγνωσης σε οριακές περιπτώσεις. Επίσης, επιτρέπει την κοινή προσέγγιση σε πολυκεντρικές μελέτες. Παρόλα τα προβλήματα και τις αποκλίσεις της, η ποσοτικοποίηση χρησιμοποιήθηκε από την αρχή ως επικοινωνικό εργαλείο στην αξιολόγηση των εικόνων και την τελική διάγνωση. Τα τελευταία χρόνια, όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ποσοτικές μέθοδοι ανάλυσης των εικόνων θεωρούνται πλέον υποχρεωτικές.



Εικόνα 11. Σχηματική παρουσίαση δυο μοντέλων κινητικής ιχνηθετών, τριών (three-compartment configuration) και δυο διαμερισμάτων (two-compartment configuration) [17].

Ανεξάρτητα με το χρησιμοποιούμενο ρφ και τη μέθοδο, SPET ή PET, οι κύριες μέθοδοι ποσοτικοποίησης αφορούν στην ποσοτικοποίηση της πρόσληψης του ρφ σε όλο το ραβδωτό σώμα ή και ανεξάρτητα, στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος του φακοειδή πυρήνα. Οι μέθοδοι ποσοτικοποίησης είναι παρόμοιες για το SPET και το PET, αφού όλα τα σχετικά ρφ επιτυγχάνουν υψηλή πρόσληψη στο ραβδωτό σώμα με πολύ ελαττωμένη πρόσληψη στο υπόλοιπο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Η εικόνα που αποδίδεται μπορεί να θεωρηθεί ως άθροισμα δυο συνιστωσών, αφενός μεν, της “ειδικής” πρόσληψης (“specific” binding) του ιχνηθέτη στο ραβδωτό σώμα, αφετέρου δε, της “μη-ειδικής” πρόσληψης (“non-specific” binding). Η μη-ειδική πρόσληψη αφορά στον μη-ειδικά προσκολλημένο και στον ελεύθερο ιχνηθέτη σε όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα, συμπεριλαμβανομένων και των ραβδωτών σωμάτων. Ως αναλογία ειδικής πρόσληψης (specific binding ratio ή SBR) ορίζεται ο λόγος της ειδικής προς τη μη-ειδική πρόσληψη στο ραβδωτό σώμα.

Η μη-ειδική πρόσληψη εκτιμάται από μια περιοχή του εγκεφάλου η οποία δεν προσλαμβάνει εκλεκτικά το ρφ και θεωρείται περιοχή αναφοράς (reference area). Η περιοχή αναφοράς επιλέγεται από διαφόρους ερευνητές να βρίσκεται σε περιοχές όπως είναι: α) ο ινιακός λοβός (occipital cortex) που αποτελεί και τη συνθηθέστερη περίπτωση, β) η παρεγκεφαλίδα (cerebellum) ή γ) ο μετωπιαίος λοβός (frontal lobe). Γίνεται βεβαίως η παραδοχή ότι η μη-ειδική πρόσληψη είναι ίδια στο ραβδωτό σώμα και στην περιοχή αναφοράς.

Η παρατεταμένη σταθερότητα της πρόσληψης των ρφ στο ραβδωτό σώμα επιτρέπει τη μέτρηση του λόγου της ειδικής (στο ραβδωτό σώμα) προς τη μη-ειδική (στο υπόλοιπο εγκεφαλικό παρέγχυμα) πρόσληψη. Ο λόγος αυτός (αναλογία) έχει αποδειχτεί με μελέτες ότι συσχετίζεται με ποσοτικές παραμέτρους, όπως η πυκνότητα των ντοπαμινεργικών μεταφορέων.

Προκειμένου να μετρηθεί η πρόσληψη σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου, αρχικά πρέπει να οριστεί η περιοχή αυτή. Για το σκοπό αυτό τοποθετούνται στην εικόνα, με κατάλληλο λογισμικό, περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest-ROI) στις υπό εξέταση περιοχές. Η χάραξη των ROI είναι από τις πλέον υποκειμενικές διαδικασίες και εισάγουν τη μεγαλύτερη αβεβαιότητα στον υπολογισμό των διαφόρων ποσοτικών δεικτών. Στην Εικόνα 12 παρουσιάζονται οι συνήθεις περιο-

χές ενδιαφέροντος για ποσοτικές μετρήσεις σε νευροαπεικονιστικές μεθόδους της Πυρηνικής Ιατρικής.

Ο λόγος της πρόσληψης του ρφ στο ραβδωτό σώμα προς την πρόσληψη σε μια περιοχή που δέχεται την ίδια ποσότητα ρφ, αλλά δεν προσλαμβάνει λόγω απουσίας των συγκεκριμένων νευρώνων, όπως ο ινιακός λοβός (striatum to occipital cortex ratio), κρίθηκε χρήσιμος για το διαχωρισμό του παρκινσονισμού που βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο από τον προχωρημένο παρκινσονισμό. Επιπλέον χρήσιμοι λόγοι αποδείχτηκαν, ο λόγος της πρόσληψης του ρφ στον κερκοφόρο πυρήνα καθώς και ο λόγος της πρόσληψης στο κέλυφος του φακοειδή πυρήνα, αμφότεροι ως προς την πρόσληψη σε μια περιοχή μη-ειδικής πρόσληψης, όπως ο ινιακός λοβός. Ο γενικοί τύποι για την πρόσληψη είναι οι ακόλουθοι:

$$SUR = (S - Bkg) / Bkg$$

Όπου SUR: striatum uptake ratio, S: striatum uptake, Bkg: background uptake

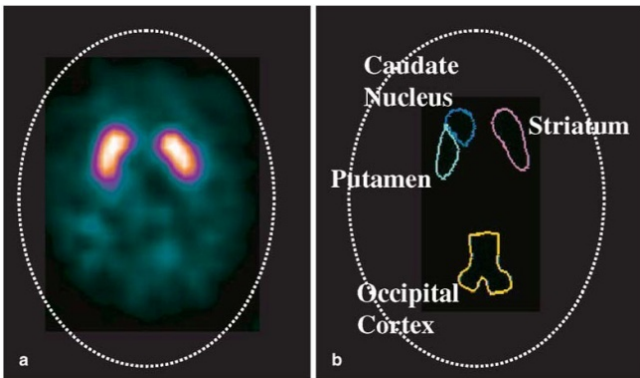
$$CUR = (C - Bkg) / Bkg$$

Όπου CUR: caudate uptake ratio, C: caudate uptake, Bkg: background uptake

$$PUR = (P - Bkg) / Bkg$$

Όπου PUR: putamen uptake ratio, P: putamen uptake, Bkg: background uptake.

Για τους ασθενείς με χαμηλό το λόγο SUR, ο λόγος της πρόσληψης του ρφ στο κέλυφος του φακοειδή πυρήνα προς την πρόσληψη στον κερκοφόρο πυρήνα (putamen to caudate ratio ή PCR) έχει κριθεί ότι μπορεί να διαδραματίσει κά-ποιο ρόλο. Έχει χρησιμοποιηθεί στο διαχωρισμό των ασθενών αυτών από φυσιολογικά άτομα αναφοράς και ασθενείς με ιδιοπαθή τρόπο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της εξέλιξης της ασθένειας.



Εικόνα 12. Συνήθεις περιοχές ενδιαφέροντος για ποσοτικές μετρήσεις σε νευροαπεικονιστικές μεθόδους της Πυρηνικής Ιατρικής. Απεικονίζονται και σημειώνονται το ραβδωτό σώμα (striatum), ο κερκοφόρος πυρήνας (caudate nucleus), ο φακοειδής πυρήνας (putamen) και μια περιοχή ενδιαφέροντος στον ινιακό λοβό (occipital cortex) [18].

Μέθοδοι ποσοτικοποίησης

Οι μέθοδοι ποσοτικοποίησης που έχουν κατά καιρό προταθεί μπορούν να κατηγοριοποιηθούν, όπως φαίνεται. Ακολουθεί μια κατάταξη των μεθόδων αυτών σε κατηγορίες. Εκτενής όμως αναφορά γίνεται μόνο στην επικρατέστερη μέθοδο της Χειροκίνητης Χάραξης Εξατομικευμένων Περιοχών Ενδιαφέροντος. Μια πλήρης κατηγοριοποίηση καθώς και λεπτομέρειες για τις υπόλοιπες μεθόδους μπορούν να βρεθούν στο σχετικό άρθρο ανασκόπησης [19].

Κλασσικές ποσοτικές μέθοδοι

Χειροκίνητη Χάραξη Εξατομικευμένων Περιοχών Ενδιαφέροντος. Στις μεθόδους που απαιτούν την χειροκίνητη “manual” χάραξη εξατομικευμένων περιοχών ενδιαφέροντος (manually

-positioned ROI) επιλέγεται η τομή που έχει τις περισσότερες κρούσεις ή αυτή στην οποία εμφανίζεται πιο πλήρες το ραβδωτό σώμα. Σε αυτή την τομή ή σε κάποιο άθροισμα κάποιου αριθμού τομών ή και όλων των τομών (slab) στις οποίες εμφανίζεται πρόσληψη σχεδιάζονται οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROI), κατ’ εκτίμηση ή με τη συμβολή ανατομικού ατλαντα. Στην πρώτη περίπτωση, που οι περιοχές ενδιαφέροντος σχεδιάζονται στην τομή με τις περισσότερες κρούσεις ή σε αυτή που εμφανίζεται πιο πλήρες το ραβδωτό σώμα, τα ROI μπορούν να επικολλούνται αυτούσια (με αντιγραφή) και σε άλλες τομές, εκατέρωθεν της τομής σχεδίασης. Μπορεί ακόμη το λογισμικό να παρέχει τη δυνατότητα διόρθωσης των μεταφερόμενων ROI ώστε να καλύπτουν καλύτερα τις δομές σε κάθε τομή. Στην Εικόνα 13, δεξιά παρουσιάζεται μια τυπική χάραξη περιοχών ενδιαφέροντος και αριστερά ο Πίνακας 5 με τις αντίστοιχες περιοχές και φυσιολογικές τιμές (x±SD) δέσμευσης του Εργαστηρίου μας.

Η μέθοδος είναι υποκειμενική, εξαρτάται από το άτομο που επεξεργάζεται την εικόνα και σχεδιάζει τις περιοχές ενδιαφέροντος (ιατρός, ακτινοφυσικός, τεχνολόγος), είναι χρονοβόρα και δεν είναι επαναλήψιμη ούτε για το ίδιο άτομο που επεξεργάζεται την εικόνα (intra-observer variability), πόσο μάλλον για διαφορετικά άτομα (inter-observer variability). Οι Costa et al, ήδη από το 1989, μελετώντας την παρουσία των D2 υποδοχέων ντοπαμίνης σε ανθρώπους με το ¹²³I-IBZM, εφάρμοσαν την ποσοτικοποίηση χαράσσοντας εξατομικευμένες περιοχές ενδιαφέροντος (irregular ROI) στο ραβδωτό σώμα κάθε ημισφαιρίου και συνέκριναν την πρόσληψη στις περιοχές αυτές με την πρόσληψη σε μια περιοχή ενδιαφέροντος στον ινιακό λοβό [20].

Περιοχή μελέτης	Φυσιολ. τιμές
Ραβδωτό σώμα	2,62±0,45
Κερκοφόρος πυρήνας, C	3,32±0,57
Κέλυφος φακοειδή πυρήνα, P	1,95±0,46
Λόγος P/C	0.80±0.10
Ποσοστιαία διαφορά των δύο φακοειδών πυρήνων	0.09±0.07
Ποσοστιαία διαφορά των δύο ραβδωτών σωμάτων	0.06±0.05



Πίνακας 5 και Εικόνα 13. Τυπική χάραξη περιοχών ενδιαφέροντος σε περιστατικό του Γ' Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ., Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», με τις αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές δέσμευσης στον πίνακα πάνω.

Άλλες μέθοδοι ποσοτικοποίησης της ίδιας κατηγορίας

Χάραξη εξατομικευμένων περιοχών ενδιαφέροντος με τη βοήθεια της σύντηξης (fusion) με εικόνες μαγνητικής τομογραφίας του ασθενούς ή μεταφορά τυπικού προτύπου περιοχής ενδιαφέροντος (standard ROI template)

Οι εικόνες που λαμβάνονται από τα ιατρικά μηχανήματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε ανατομικές (structural) και λειτουργικές (functional) εικόνες, αναλόγως των φυσικών αρχών της τεχνικής με την οποία αποκτήθηκαν. Οι λειτουργικές εικόνες αναδεικνύουν μεταβολικές ή νευροχημικές αλλαγές, ενώ οι ανατομικές εικόνες εμφανίζουν γεωμετρικά και δομικά χαρακτηριστικά. Οι εικόνες αξονικής (CT) και μαγνητικής (MR) τομογραφίας θεωρούνται -εν γένει- ως ανατομικές εικόνες, ενώ οι εικόνες από PET και SPET ως λειτουργικές εικόνες. Η σύντηξη εικόνων (image fusion) επιτρέπει τη συνένωση των δυο παραπάνω τύπων εικόνων ώστε οι λειτουργικές πληροφορίες να προβάλλονται στις αντίστοιχες ανατομικές περιοχές. Αυτό προϋποθέτει την επιτυχημένη εγγραφή των εικόνων (image registration), διαδικασία που προσαρμόζει τις εικόνες, από άποψη μεγέθους και θέσης, στο ίδιο σύστημα συντεταγμένων. Όταν μάλιστα η εγγραφή αφορά σε εικόνες από μηχανήματα διαφορετικής μεθόδου απεικόνισης, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι σημαντικό στην κλινική πράξη (multimodality image registration).

Υπάρχουν δυο περιπτώσεις για τη λεπτομερή και ορθή χάραξη ROI, προκειμένου να εφαρμοστεί κάποια μορφή ποσοτικοποίησης, μέσω της εγγραφής εικόνων από δυο διαφορετικές μεθόδους απεικόνισης, το SPET και το MRI. Η πρώτη περίπτωση, αφορά σε εικόνες MRI και SPET του συγκεκριμένου ασθενή οι οποίες εγγράφονται και συνενώνονται. Η μέθοδος θεωρείται πολύ ακριβής αλλά δύσκολα πραγματοποιήσιμη στην κλινική ρουτίνα λόγω της απαίτησης ύπαρξης εικόνων MRI κάθε ασθενούς.

Η δεύτερη περίπτωση βασίζεται στο γεγονός ότι το μέγεθος και το σχήμα του ραβδωτού σώματος σε ένα φυσιολογικό άτομο και σε ένα ασθενή με παρκινσονικό σύνδρομο είναι παρόμοια, σε απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, εκτός ίσως πολύ προχωρημένων σταδίων της νόσου. Αντίθετα, στην εξέταση με SPET η συγκέντρωση του ρφ είναι πολύ διαφορετική στις αντίστοιχες δομές ενός ασθενή σε σύγκριση με ένα φυσιολογικό άτομο ή με κάποιον που πάσχει από ιδιοπαθή τρόπο. Μπορεί λοιπόν να χρησιμοποιηθεί μια εικόνα MRI ενός υγιούς ανθρώπου ή ακόμη καλύτερα ο μέσος όρος εικόνων MRI, SPET ή PET πολλών φυσιολογικών ατόμων, ως πρότυπο (template) με το οποίο θα γίνει η σύντηξη με τις εικόνες SPET του ασθενούς και πάνω στο οποίο θα μεταφερθούν τα τυπικά πρότυπα περιοχών ενδιαφέροντος (standard ROI templates).

Μέθοδοι αποφυγής του φαινομένου μερικού όγκου (partial volume effect-PVE) ή μέθοδοι ανεξάρτητες της διακριτικής ικανότητας της γ-καμέρα (Resolution Independent methods)

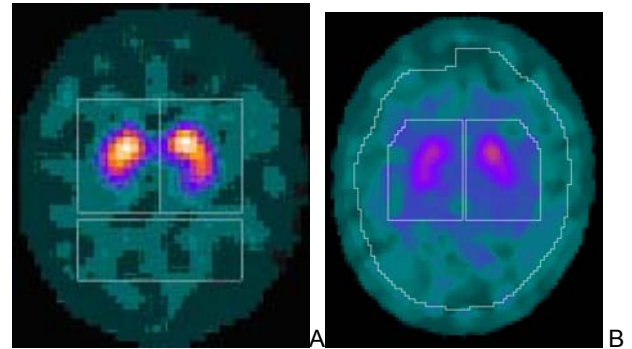
Οι Costa et al, ήδη από το 1989, πρότειναν επίσης μια μέθοδο ποσοτικοποίησης βασισμένη στην τοποθέτηση μεγάλων ορθογωνίου σχήματος περιοχών ενδιαφέροντος που περικλείουν τα ραβδωτά σώματα των δυο ημισφαιρίων του εγκεφάλου και συγκρίνουν την εκεί πρόσληψη με την πρόσληψη σε μια μεγάλη, επίσης ορθογωνίου σχήματος και μεγάλου πάχους τομή (slab), περιοχή ενδιαφέροντος στον ινιακό λοβό. Η μέθοδός τους συμπεριλήφθηκε στο εμπορικά διαθέσιμο αυτοματοποιημένο πακέτο QuantiSPECT™ της Mirada Solutions, όπως περιγράφεται παρακάτω, με την ονομασία "three box" [21]. Στην Εικόνα 14α παρουσιάζεται ένα περιστατικό του Γ' Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», επεξεργασμένο με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης "three box" που περιλαμβάνεται στο αυτοματοποιημένο πακέτο QuantiSPECT™.

Οι Fleming et al (2004), από το Southampton της Βρετανίας, πρότειναν ένα νέο δείκτη για τον προσδιορισμό της πρόσληψης ρφ που ονόμασαν δείκτη ειδικού μεγέθους πρόσληψης (specific uptake size index-SUSI) [22]. Ο δείκτης αυτός μπορεί να συσχετιστεί, είτε σε απόλυτους όρους με την ολική χορηγούμενη ενεργότητα, είτε την ειδική ενεργότητα σε

μια περιοχή αναφοράς. Η διαδικασία χάραξης των ROIs που ακολουθείται περιλήφθηκε στο αυτοματοποιημένο πακέτο QuantiSPECT ως μέθοδος "two box". Στην Εικόνα 14β παρουσιάζεται ένα περιστατικό του Γ' Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», επεξεργασμένο με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης "two box" του αυτοματοποιημένου πακέτου QuantiSPECT™.

Αυτοματοποιημένα πακέτα λογισμικού

Εκτός από κάποια πακέτα λογισμικού πολύ υψηλού κόστους, υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα πιο οικονομικά αυτοματοποιημένα πακέτα λογισμικού με τα οποία μπορεί να γίνει ποσοτικοποίηση μελετών του τύπου που περιγράφονται παραπάνω.



Εικόνα 14. Περιστατικά του Γ' Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», επεξεργασμένα Α. με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης "three box" και Β. με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης "two box" του αυτοματοποιημένου πακέτου QuantiSPECT™.

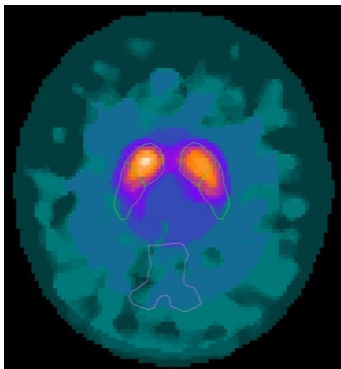
Το αυτοματοποιημένο πακέτο λογισμικού για προσωπικό υπολογιστή (PC-based) QuantiSPECT™ της Mirada Solutions, τώρα Mirada Medical Ltd, παρέχει τη δυνατότητα αυτόματης ανασύνθεσης των εικόνων με προεπιλεγμένες παραμέτρους, διόρθωσης για εξασθένηση με τη μέθοδο Chang (first order Chang attenuation correction) και τρεις μεθόδους αυτοματοποιημένης ποσοτικοποίησης. Οι περιγραφικές ονομασίες των μεθόδων είναι: "two box", "three box" και "crescent". Στη μέθοδο "crescent", τρεις περιοχές ενδιαφέροντος συγκεκριμένου σχήματος και εμβαδού, πρέπει να τοποθετηθούν από το χρήστη του λογισμικού στις καταλληλότερες θέσεις σύμφωνα με τις προτιμήσεις του. Στην Εικόνα 15 παρουσιάζεται ένα περιστατικό του Γ' Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», επεξεργασμένο με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης "crescent" του αυτοματοποιημένου πακέτου QuantiSPECT™.

Ένα άλλο πακέτο λογισμικού, βασισμένο σε προσωπικό υπολογιστή, για την υποβοηθούμενη από υπολογιστή διάγνωση εξετάσεων SPET του νευροδιαβιβαστικού συστήματος κυκλοφόρησε πρόσφατα, με την ονομασία EXINI-Dat (EXINI Diagnostics AB, Sweden) [23]. Απαιτεί την εισαγωγή εγκάρσιων τομών της εξέτασης όπως έχουν προκύψει από την ανακατασκευή και επεξεργασία των προβολικών δεδομένων στο σταθμό επεξεργασίας του εκάστοτε εργαστηρίου πυρηνικής ιατρικής. Οι εικόνες μπορούν να μεταφερθούν από το σταθμό εργασίας στον προσωπικό υπολογιστή που «τρέχει» το λογισμικό μέσω του πρωτοκόλλου DICOM. Πραγματοποιεί πλήρως αυτοματοποιημένη ανάλυση των εικόνων και παρέχει τιμές ειδικής πρόσληψης καθώς και λόγους για τα ραβδωτά σώματα, τους κερκοφόρους και τους κερκοειδείς πυρήνες. Η ανάλυση γίνεται σε τρεις διαστάσεις (3D) δηλαδή λαμβάνεται υπόψη όλος ο όγκος των δομών και το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να εξαχθεί στο πληροφοριακό σύστημα (Hospital Information System-HIS) που μπορεί να διαθέτει το νοσοκομείο.

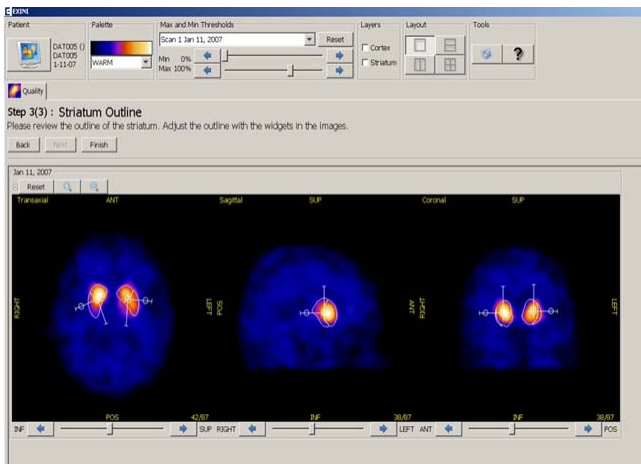
ο. Στην Εικόνα 16 παρουσιάζεται μια σελίδα του πακέτου λογισμικού για προσωπικό υπολογιστή EXINI-Dat για την υποβοηθούμενη από υπολογιστή διάγνωση εξετάσεων SPET του νευροδιαβιβαστικού συστήματος.

Προηγμένες αυτοματοποιημένες ποσοτικές μέθοδοι

Οι Radau et al (2000), περιέγραψαν μια τρισδιάστατη αυτοματοποιημένη τεχνική για την εκτίμηση εξετάσεων SPET με ¹²³I-IBZM [24]. Το λογισμικό που αναπτύχθηκε, ενσωματώνεται στο λογισμικό BRASS που αποτελεί μέρος του λογισμικού του σταθμού επεξεργασίας Hermes (Hermes Medical Solutions, Sweden) και άρα η χρησιμοποίησή του αφορά μόνο τους κατόχους του συγκεκριμένου σταθμού επεξεργασίας [25]. Στην Εικόνα 17 παρουσιάζεται μια σελίδα από το πακέτο λογισμικού BRASS με περιοχές ενδιαφέροντος.



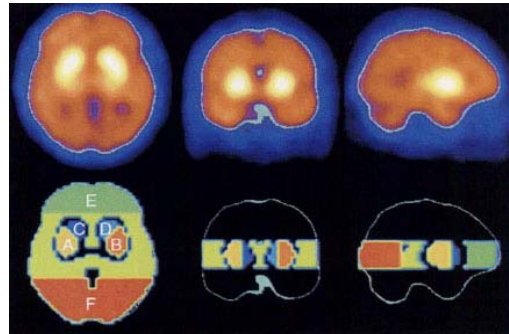
Εικόνα 15. Περιστατικό του Γ' Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», επεξεργασμένο με τη μέθοδο ποσοτικοποίησης "crescent" του αυτοματοποιημένου πακέτου QuantisPECT™.



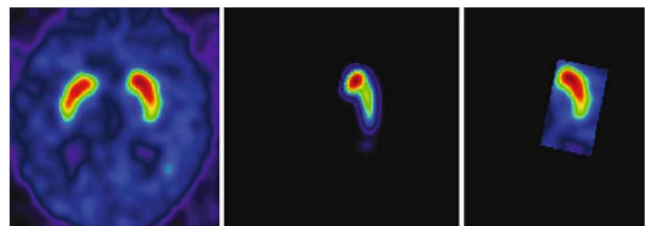
Εικόνα 16. Σελίδα του πακέτου λογισμικού EXINI-Dat για την υποβοηθούμενη από υπολογιστή διάγνωση εξετάσεων SPET του νευροδιαβιβαστικού συστήματος [23].

Οι Calvini et al (2007), αναφέρουν την ανάπτυξη ενός νέου αλγορίθμου που ενσωματώνεται στο λογισμικό που ονομάζουν BasGan για τον αυτοματοποιημένο διαμερισμό (segmentation) εικόνων εξετάσεων SPET με ¹²³I-FP-CIT [26]. Βασίζεται σε ένα υψηλής ανάλυσης τρισδιάστατο πρότυπο (3D template) του ραβδωτού σώματος που έχει προέλθει από τον άτλαντα του Talairach. Το λογισμικό, πραγματοποιεί τους αναγκαίους μετασχηματισμούς στην εικόνα για να τοποθετήσει το, δεδομένου μεγέθους, πρότυπο στην κατάλληλη αρχική θέση. Ακολούθως, ένα πρωτόκολλο βελτιστοποίησης πραγματοποιεί την τελική συναρμογή της εικόνας με το πρό-

τυπο και επιλέγει μια περιοχή ενδιαφέροντος στον ινιακό λοβό ως περιοχή αναφοράς.



Εικόνα 17. Σελίδα από το πακέτο λογισμικού BRASS (Hermes Medical Solutions, Sweden) με περιοχές ενδιαφέροντος [24].



Εικόνα 18. Περιοχές ενδιαφέροντος πάνω στην εικόνα και μετά από διαμερισμό (segmentation) με το πακέτο BasGan [26].

Μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης βασισμένες σε εικονοστοιχεία ή σε ογκοστοιχεία (pixel- or voxel-based statistical analysis methods)

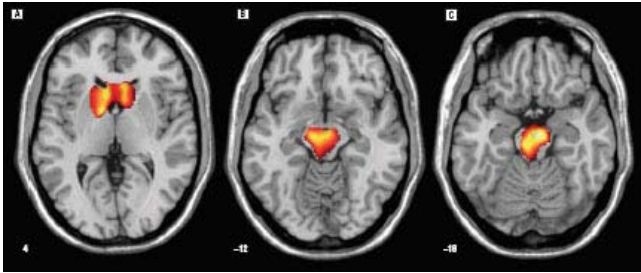
Η παραδοσιακή ανάλυση των εξετάσεων των νευροϋποδοχών με SPET ή PET απαιτεί τον καθορισμό ενός αριθμού μακροσκοπικών περιοχών ενδιαφέροντος στις εικόνες, πράγμα όχι και τόσο απλό για λειτουργικές εικόνες στις οποίες η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα και υποκειμενική. Μακροσκοπικές περιοχές ενδιαφέροντος που περικλείουν μια ολόκληρη εγκεφαλική δομή μπορεί να μην επιτρέπουν την αναγνώριση μικρών τοπικών διαφοροποιήσεων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία. Επίσης η ανάλυση μακροσκοπικών περιοχών ενδιαφέροντος δεν επιτρέπει τη διάκριση τοπικών μεταβολών ανάμεσα σε ομάδες εικόνων. Για τη λύση των παραπάνω προβλημάτων αναπτύχθηκαν μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης βασισμένες στα εικονοστοιχεία (pixel-based statistical analysis methods), στις οποίες η έννοια της μακροσκοπικής περιοχής ενδιαφέροντος εκφυλλίζεται σε ένα και μοναδικό εικονοστοιχείο (pixel).

Μέθοδοι που χρησιμοποιούν το πακέτο στατιστικής παραμετρικής χαρτογράφησης (statistical parametric mapping-SPM)

Το πακέτο λογισμικού για τη στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση του εγκεφάλου (Statistical Parametric Mapping ή SPM) αναπτύχθηκε στο Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, London, UK, από τον Friston και τους συνεργάτες του [27, 28]. Το SPM είναι ένα σύστημα, πιθανώς το πρώτο του είδους του, που αναπτύχθηκε με σκοπό την pixel-by-pixel στατιστική σύγκριση ανάμεσα σε ομάδες εικόνων. Οι πρώτες του εφαρμογές ήταν η ανάλυση εξετάσεων PET και λειτουργικού-MRI (functional MRI - fMRI). Βασικό βήμα στη διαδικασία που ακολουθεί είναι η εγγραφή των προς επεξεργασία εικόνων στο, καθολικά αποδεκτό, στερεοταξικό πρότυπο MNI του

Montreal Neurological Institute (MNI standard stereotaxic template).

Με την πάροδο του χρόνου, το SPM χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση ομάδων ασθενών και υγιών μαρτύρων και για τη μέτρηση της τοπικής νευροεμφύλισης σε διαταραχές όπως η νόσος του Parkinson. Πρέπει να τονιστεί ότι τεχνικές στατιστικής ανάλυσης, όπως η SPM, δεν είναι σχεδιασμένες για διάγνωση ενός μόνο ασθενή αλλά κυρίως για τη σύγκριση ομάδων ασθενών σε σχέση με μια ή περισσότερες ομάδες υγιών μαρτύρων. Μετά από τροποποιήσεις όμως, το λογισμικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη σύγκριση ενός ασθενούς με μια βάση δεδομένων ή και δυο ασθενών μεταξύ τους. Στην Εικόνα 19 παρουσιάζονται εικόνες από τη χρήση του SPM στη σύγκριση εικόνων νόσου του Parkinson και PSP.



Εικόνα 19. Εικόνες από τη χρήση του SPM στη σύγκριση μεταξύ νόσου του Parkinson και PSP [29].

Κρίνεται χρήσιμο να αναφερθεί ότι το πακέτο SPM, σε συνεχώς ανανεωμένες εκδόσεις (SPM99, SPM2, SPM5,...), παρέχεται για λήψη και χρήση από το δικτυακό τόπο των δημιουργών του. Το SPM «τρέχει» σε περιβάλλον MATLAB (The MathWorks, Inc., USA). Το MATLAB είναι μια ανώτερη γλώσσα προγραμματισμού, βασίζεται στη γλώσσα C++ και περιέχει σύνθετες μακροεντολές και ρουτίνες για τον ευκολότερο προγραμματισμό και επίλυση σύνθετων μαθηματικών και άλλων προβλημάτων.

Μέθοδοι που χρησιμοποιούν πρόσθετο λογισμικό που επιπροστίθεται στο SPM και το MATLAB

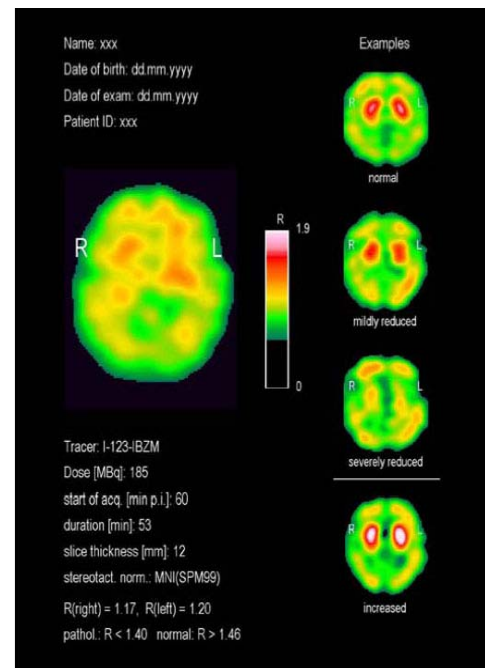
Οι Buchert et al από τη Γερμανία, παρουσίασαν το 2006 το IBZM tool, ένα πλήρως αυτοματοποιημένο έμπειρο σύστημα για την αξιολόγηση εξετάσεων SPET με ^{123}I -IBZM που μπορεί φυσικά να χρησιμοποιηθεί και για εξετάσεις SPET με ^{123}I -FP-CIT [30]. Το σύστημα αυτό συνδυάζει το MATLAB και το SPM. Είναι ένα πακέτο λογισμικού γραμμένο στη "γλώσσα" του MATLAB και εμφανίζεται ως πρόσθετη εργαλειοθήκη του SPM (SPM toolbox). Υπενθυμίζεται ότι το SPM "τρέχει" και το ίδιο σε περιβάλλον MATLAB. Το IBZM tool παρέχει αυτόματη ανατομική τακτοποίηση των δομών (standardization) και αυτόματη ανάλυση των όγκων ενδιαφέροντος (VOI) με τη χρήση πρότυπων προεπιλεγμένων όγκων ενδιαφέροντος. Στο σχετικό άρθρο αναφέρεται ότι η χρήση του συγκεκριμένου λογισμικού παρείχε καλύτερη στατιστική σε σύγκριση με τη χειροκίνητη ανάλυση όγκων ενδιαφέροντος. Στην Εικόνα 20 παρουσιάζεται η σελίδα αποτελεσμάτων του IBZM tool.

Μέθοδοι που χρησιμοποιούν άλλο λογισμικό τύπου στατιστικής ανάλυσης βασισμένης σε εικονοστοιχεία (pixels) ή σε ογκοστοιχεία (voxels)

Οι Acton et al (1999), με μακρά ιστορία στην εγγραφή και ποσοτικοποίηση εικόνων εξετάσεων νευροϋποδοχέων πρότεριναν μια μέθοδο για τη βασισμένη σε εικονοστοιχεία διαφορική διάγνωση της νόσου του Parkinson, που ονομάζον, σε ελεύθερη μετάφραση, Λογιστική Διάκριση Παραμετρικής Χαρτογράφησης (Logistic Discriminant Parametric

Mapping-LDPM) [31]. Αναφέρουν ειδικότητα 95% για τις ομάδες ασθενών και υγιών μαρτύρων που χρησιμοποιήσαν σε σύγκριση με ειδικότητα 24% που ισχυρίζονται ότι απέδωσε η χρήση του SPM. Η μέθοδός τους, όπως αναφέρεται, είναι μια στατιστική τεχνική καθορισμού των βέλτιστων παραγόντων διάκρισης για τη διαφοροποίηση ανάμεσα σε ομάδες δεδομένων με μέγιστη ακρίβεια, χωρίς την ανάγκη παραμετροποίησης των δεδομένων και επομένως την ανάγκη υιοθέτησης ελάχιστων παραδοχών ως προς τη φύση ή την κατανομή των δεδομένων. Στην εργασία τους χρησιμοποίησαν το ρφ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT και ηλικιακά συνταριασμένες ομάδες ασθενών με νόσο του Parkinson και υγιών μαρτύρων.

Οι Habraken et al (1999), ανέπτυξαν έναν αυτόματο αλγόριθμο για την ποσοτικοποίηση και την απεικόνιση των παθολογιών του λειτουργικού ντοπαμινεργικού συστήματος που ονομάζουν, βασισμένη στα ογκοστοιχεία, αυτόματη ποσοτικοποίηση νευρώνων (Voxel-based Automatic Neuronal Quantification-VANQ) [32]. Ως αναφορά χρησιμοποιούν ένα τρισδιάστατο (3D) μοντέλο που προέκυψε από υγιείς εθελοντές. Το VANQ υπολογίζει αυτόματα την αναλογία της ειδικής προς τη μη-ειδική σύνδεση των δυο ραβδωτών σωμάτων, ως όλον, χωρίς να παρέχει τη δυνατότητα διαχωρισμού των δομών ενδιαφέροντος που αποτελούν το ραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος του φακοειδή πυρήνα).



Εικόνα 20. Η σελίδα αποτελεσμάτων του IBZM tool [30].

Αντί επίλογου: Η ποσοτικοποίηση της πρόσληψης ενδυναμώνει την οπτική αξιολόγηση και αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου

Η πλέον συνηθισμένη εκτίμηση των μελετών του ντοπαμινεργικού συστήματος με SPET ή PET βασίζεται στην οπτική αξιολόγηση (visual assessment) των εικόνων. Τα τελευταία χρόνια, ακολουθώντας μια γενικότερη τάση της απεικονιστικής ιατρικής, αναπτύχθηκε πληθώρα μεθόδων ποσοτικοποίησης της πρόσληψης του ρφ στο ραβδωτό σώμα που έρχεται να ενδυναμώσει και να τεκμηριώσει τη διάγνωση.

Επίσης, τα τελευταία χρόνια, η διεθνής τάση επιβάλλει την ύπαρξη βάσης φυσιολογικών δεδομένων, όχι μόνο για κάθε εργαστήριο πυρηνικής ιατρικής, αλλά χωριστά για κάθε απεικονιστικό σύστημα στο οποίο γίνονται οι παραπάνω αναφερόμενες εξετάσεις, καθότι, αφενός μεν η σύγκριση των αποτελεσμάτων μιας εξέτασης με μια βάση φυσιολογικών

δεδομένων είναι μια απαραίτητη διαδικασία, αφετέρου δε, διότι οι τιμές αναφοράς διαφέρουν αρκετά, όχι μόνο μεταξύ διαφορετικών απεικονιστικών συστημάτων αλλά και μεταξύ διαφορετικών λογισμικών επεξεργασίας των εικόνων και πραγματοποίησης ποσοτικών μετρήσεων.

Βιβλιογραφία

1. Λογοθέτης ΙΑ, Μυλωνάς ΙΑ: *Νευρολογία* Λογοθέτη 4^η έκδοση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2004.
2. Καρατζάς Ν: Κεφ.3: Εφαρμογές στη Νευρολογία και Ψυχιατρική. Στο Καρακατσάνη Κ, Καρατζά Ν, Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου Α, Άρσος Γ. «*Πυρηνική Ιατρική*», Εκδόσεις Ζήτη Θεσσαλονίκη, 2003; σελ. 37-73.
3. Μπαδιβάς Κ. *Ανάπτυξη μεθόδου αξιολόγησης της πρόσληψης ραδιενεργών ιχνηθετών επισημασμένων με I-123 στο ντοπαμινεργικό σύστημα με τομογραφική γ-camera*. Διδακτορική Διατριβή. Αρ. 3041. Ακαδ. Έτος 2011-2012. Αρστούλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
4. Jankovic J, Tolosa E (Eds). *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
5. Pahwa R and Lyons KE (eds). *Handbook of Parkinson's Disease*. (4thed) Informa Healthcare USA, New York, NY, 2007.
6. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18(12): 1415-23.
7. Gates P. *Clinical Neurology: a primer*. Elsevier Australia 2010.
8. Hammoud DA, Hoffman JM, Pomper MG. Molecular Neuroimaging: From conventional to emerging techniques. *Radiology* 2007; 245: 21-42.
9. Kas A, Payoux P, Habert MO et al. Validation of a standardized normalization template for Statistical Parametric Mapping analysis of ¹²³I-FP-CIT images. *J Nucl Med* 2007; 48: 1459-67.
10. Tai YF, Piccini P. Applications of positron emission tomography (PET) in neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 669-76.
11. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Comm* 2001; 22: 819-27.
12. Van Laere K, Varrone A, Booij J et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 434-42.
13. Darcourt J, Booij J, Tatsch K et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using ¹²³I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 443-50.
14. Djang DSW, Jansen MJR, Bohnen N et al. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with ¹²³I-Ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med* 2012; 53: 154-63.
15. K. Tatsch, Dept. of Nuclear Medicine, Univ. of Munich.
16. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [¹²³I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009; 24: 500-8.
17. Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y. An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med* 2001; 42: 755-63.
18. Lokkegaard A, Werdelin LM, Friberg L. Clinical impact of diagnostic SPET investigations with a dopamine re-uptake ligand. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1623-9.
19. Badiavas K, Molyvda E, Iakovou I et al. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 764-73.
20. Costa DC, Walker Z, Dizdarevic S et al. Striatal binding of FP-CIT: a simple method to separate Parkinson's disease patients and normal controls (abstract). *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1069.
21. <http://www.mirada-medical.com/>
22. Fleming JS, Bolt L, Stratford JS, Kemp PM. The specific uptake size index for quantifying radiopharmaceutical uptake. *Phys Med Biol* 2004; 49: N227-34.
23. <http://exini.com/products/dat/>
24. Radau PE, Rainer L, Slomka PJ, Tatsch K. Optimization of automated quantification of [¹²³I] IBZM uptake in the striatum applied to Parkinsonism. *J Nucl Med* 2000; 41: 220-7.
25. <http://www.hermesmedical.com/>
26. Calvini P, Rodriguez G, Inguiglia F et al. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1240-53.
27. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD et al. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-89.
28. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.
29. Seppi K, Scherfler C, Donnemiller E et al. Topography of dopamine transporter availability in Progressive Supranuclear Palsy: A voxelwise [¹²³I]β-CIT SPECT analysis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1154-60.
30. Buchert R, Berding G, Wilke F et al. IBZM tool: a fully automated expert system for the evaluation of IBZM SPECT studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1073-83.
31. Acton PD, Mozley PD, Kung HF. Logistic discriminant parametric mapping: a novel method for the pixel-based differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1413-23.
32. Habraken JB, Booij J, Slomka P et al. Quantification and visualization of

defects of the functional dopaminergic system using an automated algorithm. *J Nucl Med* 1999; 40: 1091-7.

Κεφάλαιο 36 Μουσκαρινικοί υποδοχείς

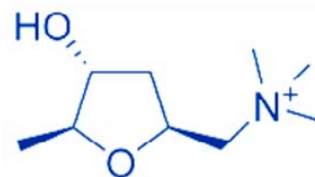
Ιωάννης Καρφής

Εισαγωγή

Οι *μουσκαρινικοί υποδοχείς (mAChRs)* μέσω των οποίων δρα η ακετυλοχολίνη (ACh), ένας από τους περισσότερο μελετημένους νευροδιαβιβαστές, ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων με μεταβολοτροπική δράση, δηλαδή υποδοχέων που ενεργοποιούν, ύστερα από τη σύνδεσή τους με κατάλληλο προσδέτη (*ligand*), ενδοκυττάριας μεταβολικές οδούς. Αντίθετα, οι *νικοτινικοί υποδοχείς (nAChRs)*, η έτερη οικογένεια χολινεργικών υποδοχέων, έχουν ιονοτροπική δράση, αφού η ενεργοποίησή τους προκαλεί τη διάνοιξη διαύλων ιόντων. Αν και εμπλέκονται σε βασικές λειτουργίες του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, η μελέτη τους με μεθόδους της Πυρηνικής Ιατρικής παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες αφού η επισήμανσή τους με ραδιονουκλίδια (ρν) βραχέος χρόνου ημιζωής, περιορίζει τη διαθεσιμότητά τους σε ελάχιστα κέντρα.

Η ACh ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά ως διαβιβαστής της νευρικής ώσης μέσω δύο ειδών υποδοχέων (μουσκαρινικών και νικοτινικών) με τις μελέτες των Dale (1914) [1] και Loewi (1926) [2] για τις οποίες μοιράστηκαν από κοινού το Nobel Φυσιολογίας το 1936. Αν και η ύπαρξη διαφορετικών mAChRs ήταν ήδη γνωστή από τις αρχές της δεκαετίας του πενήντα [3], εντούτοις η ταυτοποίηση όλων των υποτύπων mAChRs (5 συνολικά) καθώς και η κλωνοποίηση των γονιδίων που κωδικοποιούν κάθε υποτύπο κατέστησαν εφικτές περί τα τέλη της δεκαετίας του ογδόντα [4-8]. Το γεγονός αυτό ώθησε περαιτέρω την έρευνα σχετικά με τη λειτουργία τους, τη σύζευξή τους με συστήματα δεύτερων αγγελιοφόρων, την ιστική τους κατανομή και τη χρήση τους ως στόχους θεραπευτικής δράσης φαρμακευτικών ουσιών. Οι mAChRs έλαβαν την ονομασία τους από το γεγονός ότι επάγουν συμπτώματα μουσκαρινικού συνδρόμου, το οποίο προκαλεί η μουσκαρίνη [9] (Εικ. 1), αλκαλοειδής τοξίνη του δηλητηριώδους μανιταριού *Amanita muscaria* και αγωνιστής των υποδοχέων αυτών.

Θεμελιώδεις λειτουργίες τόσο του κεντρικού όσο και του περιφερικού αυτόνομου νευρικού συστήματος επιτελούνται με τη διαμεσολάβηση των mAChRs [10]. Κεντρικά, συμμετέχουν στον έλεγχο των γνωσιακών λειτουργιών της προσοχής, της μάθησης και της μνήμης, στον έλεγχο της κίνησης -στάσης του σώματος καθώς επίσης και στη ρύθμιση της θερμοκρασίας. Περιφερικά, η ενεργοποίηση των mAChRs προκαλεί αρνητική χρονότροπη και ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο, αγγειοδιαστολή, αύξηση της εκκριτικής και κινητικής δραστηριότητας στο γαστρεντερικό σωλήνα και αύξηση των εκκρίσεων των δακρυϊκών και ιδρωτοποιών αδένων.



Εικόνα 1. Δομή μουσκαρίνης.

Η χρήση κεφαλαίου (M₁-M₅) ή μικρού λατινικού γράμματος (m₁-m₅) για τον προσδιορισμό ενός mAChR αναφέρεται στο αν η ταυτοποίησή του βασίζεται σε φαρμακολογικά κρι-

τήρια (M) ή κριτήρια μοριακής βιολογίας (m) αντιστοίχως [11, 12]. Χρησιμοποιείται όμως για λόγους ευκολίας η γραφή με κεφαλαία γράμματα. Μέλη της υπερικογενείας των συζευγμένων με G-πρωτεΐνες υποδοχών, οι mAChRs κινητοποιούν συστήματα μεταγωγής σήματος δεύτερων αγγελιοφόρων (μεταβολοτροπική δράση). Οι υποδοχείς με περιπτή αριθμηση (M₁, M₃ και M₅) είναι συζευγμένοι με τις ετεροτριμερείς πρωτεΐνες G_{α/11} και μεταγούν σήματα ενεργοποιώντας ισοένζυμα της φωσφολιπάσης C. Αυτό οδηγεί στο σχηματισμό τριφωσφορικής ινοσιτόλης (η οποία κινητοποιεί τα ενδοκυττάρια αποθέματα ασβεστίου ασκώντας διεγερτική βιολογική δράση) και διακυκλολυκερόλης (η οποία ενεργοποιεί περαιτέρω τα ισοένζυμα της πρωτεϊνικής κινάσης C). Αντίθετα, οι M₂ και M₄ υποδοχείς συζεύγγονται με τις G_{αi/o} πρωτεΐνες και, μέσω αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης, έχουν γενικά ανασταλτική βιολογική δράση [13-15].

Η **ιστική κατανομή των mAChRs** είναι εκτεταμένη, τόσο στο κεντρικό (Εικ. 2) όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (προσυναπτικά και μετασυναπτικά). Συγκεκριμένα, οι M₁ υποδοχείς εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ιδίως στον εγκεφαλικό φλοιό (σε όλες τις στοιβάδες, αλλά κατά κύριο λόγο στην ΙΙΙ, στην V και στην VI), καθώς και στον ιππόκαμπο και στο ραβδωτό σώμα [16, 17]. Η συγκεκριμένη κατανομή υποδηλοί τη συμμετοχή τους στις λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης [17, 18]. Οι M₂ υποδοχείς εκφράζονται κεντρικά στο φλοιό, στον ιππόκαμπο και στο κέλυφος, ενώ περιφερικά στο μυοκάρδιο (το σύνολο των μυοκαρδιακών mAChRs είναι M₂ υποτύπου), στις λείες μυϊκές ίνες και στους σιελογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες [16]. Επιπλέον, φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναλγητική λειτουργία [19]. Αν και με μικρότερο βαθμό έκφρασης σε σχέση με τους M₁, οι M₃ υποδοχείς εμφανίζουν παρόμοια κατανομή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ περιφερικά εντοπίζονται στις λείες μυϊκές ίνες και στους σιελογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες [16]. Πιθανόν εμπλέκονται, εκτός από τις διαδικασίες μάθησης και μνήμης [20], στο μηχανισμό πρόσληψης τροφής και στην κατά μήκος ανάπτυξη του σώματος [21], καθώς και στην ρύθμιση της οστικής μάζας [22]. Οι M₄ υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στο φλοιό και στο ραβδωτό σώμα [16], ιδίως στο κέλυφος αυτού, ενώ πιθανόν να εμπλέκονται μαζί με τους M₂ υποδοχείς στην αναλγητική λειτουργία [19]. Αντιπροσωπεύοντας λιγότερο από το 2% των mAChRs του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι M₅ αποτελούν το μοναδικό υποτύπο της μέλαινας ουσίας και τον κύριο στην κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας [23, 24]. Στους περιφερικούς ιστούς η έκφρασή τους είναι ιδιαίτερα χαμηλή (ίριδα, οισοφάγος και λεμφοκύτταρα) όμως ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι προς το παρόν άγνωστος.

Κλινική σημασία

Οι mAChRs αποτελούν δυναμικούς θεραπευτικούς στόχους σε μια σειρά από παθήσεις όπως η άνοια Alzheimer, η νόσος Parkinson, η μείζων κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, οι διαταραχές κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, της ουροδόχου κύστης και η παχυσαρκία (Πίν. 1). Επιπλέον, οι νεοπλασίες επιθηλιακής προέλευσης, στην πλειοψηφία τους, υπερεκφράζουν mAChRs (κατά κύριο λόγο M₃) αφού η Ach ασκώντας αυτοκρινική ή παρακρινική δράση προάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [25]. Ωστόσο, δεν έχει σημειωθεί ιδιαίτερη πρόοδος στην κλινική φαρμακολογία αφού, παρ' όλη την ποικιλία τους, οι διαθέσιμες φυσικές και τεχνητές ουσίες με αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση προς τους mAChRs στερούνται εκλεκτικότητας. Πρόσφατα αναπτύχθηκαν, από τοξίνες δηλητηρίων άφρων μέσω χημικής μηχανικής, νέοι προσδέτες με σχετικά υψηλή εκλεκτικότητα ως προς τους υποτύπους οι οποίοι βρίσκονται αυτή τη στιγμή υπό αξιολόγηση.

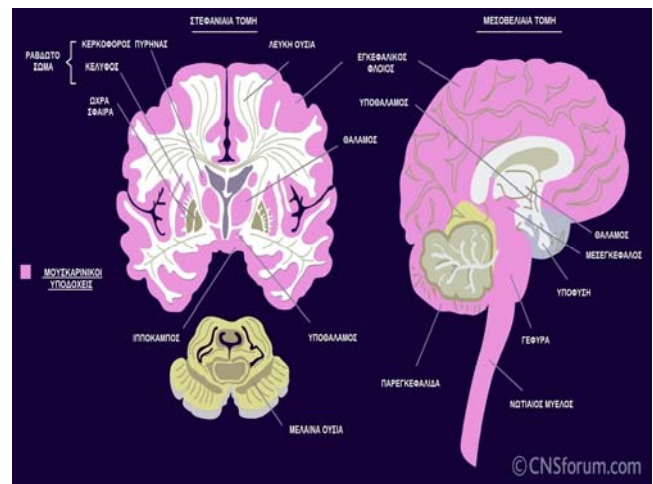
Τεχνικές μελέτης

Διάφορες ανοσοϊστολογικές τεχνικές (ανοσοκατακρήμνιση, υβριδισμός στυπώματος) επέτρεψαν τη χαρτογράφηση της κατανομής των υποτύπων των mAChRs στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η άμεση απεικόνιση της κατανομής τους όμως κατέστη εφικτή με προκλινικές μελέτες σύνδεσης ραδιοεπισημασμένων ουσιών. Έτσι, μελετήθηκε η ικανότητα εκλεκτικών M₁ (πιρενζεπίνη) και M₂ (AF-DX 116) ανταγωνιστών να αναστέλλουν τη σύνδεση μη εκλεκτικών ραδιοεπισημασμένων ουσιών προσδετών (όπως η ³H-NMS) στο ορθοστερικό κέντρο των mAChRs [26]. Η σύνδεση της ³H-NMS είχε ανασταλεί εκεί όπου υπήρχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πιρενζεπίνης (πρόσθιος εγκέφαλος) και AF-DX 116 (οπίσθιος εγκέφαλος). Η κατανομή αυτή στον εγκέφαλο επιβεβαιώθηκε πλήρως λίγο καιρό αργότερα με τη χρήση της ³H-πιρενζεπίνης [27] και της ³H-AF-DX 116 [28]. Η ανάπτυξη εκλεκτικών προς τους υποτύπους mAChRs αντισωμάτων [29] συνέβαλε σε μια περισσότερο ολοκληρωμένη εικόνα για τους mAChRs, συνδέοντας συγκεκριμένους υποτύπους με συγκεκριμένες βιολογικές λειτουργίες.

Πίνακας 1. Οι mAChRs ως δυναμικοί θεραπευτικοί στόχοι

Κλινικό σύνδρομο	Δυναμικοί θεραπευτικοί στόχοι
Άνοια Alzheimer	M ₁ ή/και M ₅ ΑΓ/M ₂ ANΓ
Νόσος Parkinson	M ₁ ή/και M ₄ ANΓ
Μείζων κατάθλιψη-Διπολική διαταραχή	M ₂ ΑΓ
Σχιζοφρένεια	M ₁ ή/και M ₄ ΑΓ
Χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών-Σύνδρομο απόσυρσης	M ₅ ANΓ
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	M ₁ ή/και M ₅ ΑΓ/M ₂ ANΓ
Διαταραχές κένωσης ουροδόχου κύστης	M ₁ ή/και M ₅ ΑΓ/M ₂ ANΓ
Αναλγησία	M ₄ ΑΓ
Παχυσαρκία	M ₁ ή/και M ₅ ΑΓ/M ₂ ANΓ
Επιθηλιακοί καρκίνοι	M ₃ ANΓ

ΑΓ: αγωνιστές, ANΓ: ανταγωνιστές



Εικόνα 2. Χαρτογράφηση των θέσεων των mAChRs στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Πηγή: CNSforum.com).

Κλινικές εφαρμογές της πυρηνικής ιατρικής

Η συνεισφορά της Πυρηνικής Ιατρικής στη διάγνωση μιας σειράς παθολογιών στις οποίες εμπλέκονται οι mAChRs είναι εντυπωσιακή, έχοντας το μοναδικό πλεονέκτημα της άμεσης απεικόνισης της βιολογικής διεργασίας σε μοριακό επίπεδο. Η

άνοια Alzheimer, η νόσος Parkinson, η μείζων κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια είναι οι κυριότερες από αυτές και θα αναλυθούν στη συνέχεια.

Άνοια Alzheimer

Οι ασθενείς με άνοια Alzheimer (αΑ), εμφανίζουν αρχικά διαταραχές της μνήμης και στη συνέχεια προοδευτική έκπτωση των γνωσιακών τους λειτουργιών που οδηγεί τελικά σε πλήρη κατάλυση της αυτονομίας με τεράστιο συνεπαγόμενο κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Πλην των χαρακτηριστικών (όχι όμως παθολογικών) εναποθέσεων β-αμυλοειδούς (εξωκυττάριος χώρος) και τ-πρωτεΐνης (κυτταρόπλασμα), στην αΑ υπάρχει εκσεσημασμένη *δυσλειτουργία του χολινεργικού συστήματος* ("cholinergic hypothesis" of dementia) [30]. Η εκφύλιση και η απώλεια χολινεργικών νευρώνων ιδίως στο βρεγματικό, μετωπιαίο και κροταφικό φλοιό καθώς και στον ιππόκαμπο [31, 32] συνοδεύεται από μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης και της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης στις ίδιες ακριβώς περιοχές [33]. Παράλληλα, αν και μετασυναπτικά τα βιβλιογραφικά δεδομένα δε συμπίπτουν, φαίνεται ότι υπάρχει αύξηση της έκφρασης των M_1 και M_3 [34] και μείωση των M_2 [23] προσυναπτικών υποδοχέων.

Για τη μοριακή απεικόνιση των mAChRs του κεντρικού νευρικού συστήματος με ιχνηθέτες *τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPET)*, έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί η ^{123}I -dextimide (^{123}I -Dex), η ^{123}I -quinclidinyl-benzilate (^{123}I -QNB) και η ^{123}I -azabicyclo- α -phenylacetate (^{123}I -QNP). Άλλοι ιχνηθέτες όπως η ^{123}I -(R,R)-methylypiperidin- α -phenylacetate (^{123}I -PIP) (M_1/M_2 εκλεκτικός ανταγωνιστής) δεν έτυχαν αντίστοιχης κλινικής εφαρμογής και κατόπιν αυτού εγκαταλείφθηκαν. Δυστυχώς, τα παραπάνω ραδιοφάρμακα (ρφ) δεν είναι διαθέσιμα στην Ελλάδα.

Η *dextimide* (το βιολογικά ενεργό εναντιοστεροϊσομερές της levetimide) είναι ένας μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των mAChRs [35] και παλαιό φάρμακο στη θεραπεία της νόσου Parkinson (ΝΠ) και της όψιμης δυσκινησίας. Επισημασμένο με ^{123}I (^{123}I -Dex), χρησιμοποιήθηκε για τη μοριακή απεικόνιση των mAChRs [36, 37]. Σε ασθενείς με ήπια αΑ, μειωμένη πρόσληψη ^{123}I -Dex παρατηρήθηκε αμφοτερόπλευρα στον κροταφικό φλοιό [38] και στο οπίσθιο προσαγώγιο [39].

Η ^{123}I -QNB [τόσο το ^{123}I -(R,R)-QNB, όσο και το ^{123}I -(R,S)-QNB στεροϊσομερές] είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των M_1/M_4 υποδοχέων. Ήδη από το 1985, η ^{123}I -(R,R)-QNB χρησιμοποιείται στη SPET-απεικόνιση των mAChRs [40]. Οι Norbury et al (2004), κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ^{123}I -(R,R)-QNB (μέση ενεργότητα 177MBq) και μίας στατικής σπινθηρογράφησης 7 ώρες μετά [41], συνέκριναν ποσοτικά τη σύνδεσή της προς τους M_1/M_4 υποδοχείς νέων και ηλικιωμένων (αλλά υγιών) γυναικών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της σύνδεσης ^{123}I -QNB στην ομάδα των ηλικιωμένων γυναικών σε εκτεταμένες περιοχές του φλοιού (μετωπιαίος, κροταφικός και βρεγματικός φλοιός αμφοτερόπλευρα), του ιππόκαμπου, του θαλάμου και του προσαγώγιου (προσθίως και οπισθίως), γεγονός που καθιστά τις γυναίκες αυτές υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη αΑ [42]. Η ίδια ομάδα ερευνητών λίγο αργότερα ανέδειξε τον προστατευτικό ρόλο της ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα στη σχετιζόμενη με την ηλικία γυναικική έκπτωση και κατ' επέκταση την αΑ. Ηλικιωμένες γυναίκες υπό οιστρογονική θεραπεία εμφάνιζαν αυξημένη σύνδεση ^{123}I -QNB (ιδίως στο μετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο και το αριστερό ραβδωτό σώμα) σε σχέση με εκείνες χωρίς θεραπεία [43].

Άλλοι συγγραφείς κάποια χρόνια νωρίτερα ανέφεραν εκτεταμένα ελλείμματα σύνδεσης της ^{123}I -(R,R)-QNB σε ασθενείς με αΑ αν και το δείγμα της μελέτης ήταν εξαιρετικά μικρό [44]. Άλλες μελέτες δε βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρόσληψη ^{123}I -(R,R)-QNB μεταξύ ασθενών σε πρώιμα στάδια αΑ και υγιών ατόμων [45, 46]. Μια πρόσφατη

μελέτη συνέκρινε την περιοχική εγκεφαλική αιματική ροή ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -exametazime) με τη σύνδεση ^{123}I -(R,R)-QNB προς τους M_1/M_4 υποδοχείς μεταξύ 18 ασθενών με ήπιας/μέτριας σοβαρότητας αΑ και 24 υγιών ατόμων προσαρμοσμένων ως προς την ηλικία [47]. Οι περιοχές με μειωμένη σύνδεση ^{123}I -QNB είχαν σημαντικά επηρεασμένη περιοχική αιματική ροή και αφορούσαν κυρίως το αριστερό ημισφαίριο, όμως δεν παρατηρήθηκε συσχέτισμος μεταξύ ευρημάτων λειτουργικής απεικόνισης και κλινικής συμπτωματολογίας.

Η ^{123}I -(R,R)-QNB χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με donepezil, ενός αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης που χορηγείται σε ασθενείς με αΑ [48]. Καλύτερη ανταπόκριση στη donepezil είχαν οι ασθενείς με εντονότερα ελλείμματα σύνδεσης της ^{123}I -QNB, ενώ η σύνδεση της τελευταίας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς υπό θεραπεία με donepezil σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή [49].

Επομένως, η απεικόνιση των M_1/M_4 υποδοχέων με ^{123}I -QNB ίσως αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης και κατ' επέκταση στην τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής ασθενών με αΑ. Η ^{123}I -QNP είναι ανταγωνιστής των mAChRs. Από τα οκτώ συνολικά στεροϊσομερή κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η ^{123}I -E-(R,R)-QNP (με εκλεκτικότητα προς τους M_1/M_4 υποδοχείς) [50] και η ^{123}I -Z-(R,R)-QNP (με εκλεκτικότητα προς τους M_2 υποδοχείς) [51], όμως δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές μελέτες για να αξιολογηθεί περαιτέρω η χρησιμότητά τους.

Οι προαναφερθείσες τεχνικές SPET-απεικόνισης των mAChRs χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης ώστε να αξιολογηθούν κλινικά στους ασθενείς με αΑ. Η συμβολή της κλασσικής Πυρηνικής Ιατρικής στη διαφορική διάγνωση ή τη θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών με αΑ είναι βέβαια μεγαλύτερη και περιλαμβάνει και άλλες μελέτες, όπως τη μελέτη της αιμάτωσης ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD), τη μοριακή απεικόνιση των nAChRs (5 - ^{123}I -A85380), των D2-ντοπαμινεργικών υποδοχέων (^{123}I -IBZM), του β-αμυλοειδούς (^{123}I -IMPY) και τη μελέτη της διαθεσιμότητας των προσυναπτικών μεταφορέων ντοπαμίνης (^{123}I -FPCIT) [52].

Η εξέλιξη της τεχνολογίας της *τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET)* οδήγησε στην ανάπτυξη ιχνηθετών για τη μοριακή απεικόνιση και άλλων φαινομένων με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους ασθενείς με αΑ. Η μελέτη της περιοχικής αιμάτωσης του εγκεφάλου (^{15}O - H_2O), του μεταβολισμού του οξυγόνου ($^{15}\text{O}_2$) και της γλυκόζης (^{18}F -FDG), η απεικόνιση των πλακών του β-αμυλοειδούς (^{11}C -PiB, Pittsburgh Compound B) και της τ-πρωτεΐνης (^{18}F -THK-523), η απεικόνιση του ντοπαμινεργικού (^{18}F -Dopa, ^{18}F -FP-CIT/ ^{11}C -FP-CIT, ^{11}C -raclopride, ^{18}F -fallypride), του σεροτονονεργικού (^{11}C -DASB, ^{18}F -MPPF, ^{11}C -WAY 100635, ^{18}F -setoperone/ ^{11}C -setoperone, ^{18}F -altanserin/ ^{11}C -altanserin) και του GABAεργικού συστήματος (^{11}C -flumazenil) προσέδωσαν σημαντικές πληροφορίες στην κατανόηση των παθολογικών μηχανισμών που διέπουν την αΑ [53, 54].

Η επισημασμένη με ^{18}F [55] ή ^{11}C [56] fluoropropyl-1,2,5-thiadiazol-tetrahydro-methylpyridine (FP-TZTP), εκλεκτικός αγωνιστής των M_2 υποδοχέων, καθώς επίσης και η ^{11}C -methyl-piperidyl-benzilate (^{11}C -NMPB) [57], η ^{11}C -σκοπολαμίνη [58], η 2-(^{18}F) και 4-(^{18}F) fluorodexetimide [59] και η ^{11}C -benzotropine [60] (μη εκλεκτικοί ανταγωνιστές), είναι ορισμένοι από τους PET-ιχνηθέτες που χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση των mAChRs. Ειδικότερα, σε ομάδες υγιών ατόμων, ο όγκος κατανομής της ^{18}F -FP-TZTP συσχέτιστηκε με την ηλικία [61] και την παρουσία του αλληλόμορφου γονιδίου $\epsilon 4$ της απολιποπρωτεΐνης E [62], οι φορείς του οποίου έχουν προδιάθεση έναντι της αΑ. Μεγαλύτερο όγκο κατανομής εμφάνισαν τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και οι φορείς του $\epsilon 4$, γεγονός που αποδόθηκε σε μεγαλύτερη συνάφεια των M_2 υποδοχέων προς την ^{18}F -FP-TZTP [57, 63]. Τέλος, πα-

ρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της σύνδεσης της ^{11}C -NMPB προς τους mAChRs σε υγιείς ηλικιωμένες γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες [64, 65].

Νόσος Parkinson

Η νόσος Parkinson (PD) οφείλεται σε προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων που προβάλλουν από τη μέλαινα ουσία στο ραβδωτό σώμα και οι οποίοι ελέγχουν (μεταξύ άλλων) τους χολινεργικούς νευρώνες του τελευταίου. Η απώλεια ντοπαμινεργικού ελέγχου, προκαλεί, στα αρχικά στάδια, αύξηση της Ach και κατ' επέκταση αύξηση της χολινεργικής δραστηριότητας στο εσωτερικό του ραβδωτού σώματος (υπεύθυνη για τις διαταραχές κίνησης της νόσου). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, προστίθεται έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (άνοια), συνέπεια της εκφύλισης του χολινεργικού συστήματος. Η παρουσία άνοιας, μάλιστα περισσότερο έκδηλη στη συγκεκριμένη νόσο από ότι στην αΑ, είναι ένδειξη σοβαρής δυσλειτουργίας του χολινεργικού συστήματος [66].

Ιχνηθέτες PET: Παρατηρήθηκε αυξημένη σύνδεση της ^{11}C -NMPB προς τους mAChRs στο μετωπιαίο λοβό ασθενών με PD [67, 68]. Το γεγονός αυτό αντανακλά πιθανόν ένα μετασυναπτικό μηχανισμό προσαρμογής των mAChRs (up-regulation) στο προσυναπτικό έλλειμμα λόγω εκφύλισης της χολινεργικής νευρώσεως του βασικού πυρήνα του Meynert (ειδικά μετωπιαία και βρεγματικά) [68].

Ιχνηθέτες SPET: Παρατηρήθηκε αυξημένη σύνδεση ^{123}I -QNB στον ινιακό λοβό σε άνοια PD και νόσο Lewy χωρίς συσχέτιση με διαταραχές της περιοχικής αιματικής ροής, γεγονός που αποδόθηκε στη χαρακτηριστική συμπτωματολογία οπτικών ψευδαισθήσεων που συνοδεύει την άνοια στις νόσους αυτές [69].

Η Πυρηνική Ιατρική διαθέτει και άλλα (SPET και PET) ρφ για τη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη PD και τα συναφή παρκινσονικά σύνδρομα. Συγκεκριμένα, είναι δυνατή: α) η μελέτη των D_2 ντοπαμινεργικών μετασυναπτικών υποδοχέων με το: ^{123}I -IBZM, ^{123}I -epidepride και ^{11}C -raclopride, β) των 5-HT_{1A} σεροτονινεργικών υποδοχέων με τα: ^{11}C -WAY100635, γ) της δραστηριότητας της α-ποκαρβοξυλάσης της L-Dopa (^{18}F -DOPA), δ) της ακετυλοχολινεστεράσης (^{11}C -PMP), ε) της διαθεσιμότητας των προσυναπτικών μεταφορέων ντοπαμίνης (^{123}I -ioflupane, ^{123}I -β CIT, ^{123}I -altropane, ^{11}C -cocaine, ^{11}C -methylphenidate) και στ) των μεταφορέων μονοαμινών των κυσιδίων (^{11}C -tetrabenazine, ^{11}C -dihydro-tetrabenazine) [70].

Μείζων κατάθλιψη

Η θεώρηση της κατάθλιψης βασιζόταν παραδοσιακά στην υπόθεση των μονοαμινών (σύμφωνα με την οποία τα χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης, σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης στους ασθενείς με κατάθλιψη οφείλονται σε υπερδραστηριότητα του ενζύμου της μονοαμινοξειδάσης A) [71], αν και πλέον θεωρείται αποτέλεσμα πολύπλοκων νευροβιολογικών διεργασιών [72].

Ιχνηθέτες PET: Η απεικόνιση με PET έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη του σεροτονινεργικού (5-HT_{1A} και 5-HT_{2A}), του ντοπαμινεργικού (D₁ και D_{2/3}), του κατεχολαμινεργικού και του ισταμινεργικού συστήματος των ασθενών με καταθλιπτική συνδρομή [73, 74].

Φαίνεται ότι στους ασθενείς με κατάθλιψη υπάρχει *υπερδραστηριότητα του χολινεργικού συστήματος* [75]. Η εμπλοκή του τελευταίου στη συμπτωματολογία της καταθλιπτικής συνδρομής είχε προταθεί ήδη από τη δεκαετία του πενήντα (υγιείς εθελοντές χωρίς ατομικό ιστορικό κατάθλιψης εξεδήλωσαν συμπτώματα αυτής κατόπιν λήψης αναστολέων ακετυλοχολινεστεράσης) [76]. Επιπλέον, εκλεκτικοί αγωνιστές των κεντρικών M₂mAChRs φαίνεται ότι ενεργοποιούν τον υποθαλαμο-υποφυσιακό-επιεμφριδιακό άξονα προκαλώντας

έκκριση CRH (corticotrophin-releasing hormone) και κορτιζόλης, γεγονός που πιθανόν να υποδηλώσει ενεργοποίηση των M₂ στις καταθλιπτικές διαταραχές [77]. Ο εγκεφαλικός φλοιός των ασθενών με διπολική διαταραχή είχε μειωμένη πρόσληψη ^{18}F -FP-TZTP [78] και η περαιτέρω χορήγηση αναστολέων ακετυλοχολινεστεράσης προκαλούσε επιδείνωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Πρόσφατα, η ίδια ομάδα ερευνητών παρατήρησε ότι η μειωμένη πρόσληψη ^{18}F -FP-TZTP στους ασθενείς με διπολική διαταραχή οφείλεται σε γενετική παραλλαγή των M₂ υποδοχέων [79].

Σχιζοφρένεια

Αν και στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας κεντρικό ρόλο διαδραματίζει το *ντοπαμινεργικό* σύστημα [80], είναι επαρκώς τεκμηριωμένη η εμπλοκή και του μουσκαρινικού χολινεργικού συστήματος [81, 82]. Ανταγωνιστές των mAChRs μπορεί να προκαλέσουν κλινική συμπτωματολογία (ψευδαισθήσεις) παρόμοια με εκείνη της σχιζοφρένειας [83], ενώ ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα (κλοζαπίνη, ολανζαπίνη) έχουν και αγωνιστική δράση έναντι των mAChRs [84].

Ιχνηθέτες SPET: Μειωμένη έκφραση mAChRs παρατηρήθηκε σε μελέτες σύνδεσής τους με ^3H -πιρενζεπίνη σε περιοχές οι οποίες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας όπως ο προμετωπιαίος λοβός και το προσαγωγίο [85] καθώς και ο ιππόκαμπος [86]. Σε μια άλλη μελέτη SPET απεικόνισης, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν σημαντική μείωση στην πρόσληψη ^{123}I -QNB στο φλοιό και στα βασικά γάγγλια [87] γεγονός που αντιπροσωπεύει σημαντική μείωση του αριθμού των M₁ υποδοχέων.

Το δυσλειτουργικό μουσκαρινικό σύστημα (ειδικότερα σε επίπεδο υποδοχέων M₁) μπορεί να αποτελέσει ελκυστικό στοχο στη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Η έλλειψη όμως ουσιών με εκλεκτικότητα στους M₁ υποδοχείς είναι ένα σημαντικό εμπόδιο σε αυτήν την προσπάθεια.

Συμπερασματικά

Οι mAChRs κατέχουν πρωταγωνιστικό ρόλο σε μια σειρά από παθήσεις όπως η άνοια Alzheimer, η νόσος Parkinson, η μείζων κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια. Η Πυρηνική Ιατρική τόσο με SPET ιχνηθέτες (^{123}I -QNB, ^{123}I -QNP), όσο και με PET (^{18}F -FP-TZTP, ^{11}C -NMPB) διαθέτει το μοναδικό πλεονέκτημα της απεικόνισης της βιολογικής διεργασίας σε πραγματικό χρόνο και μπορεί να αποτελέσει παράγοντα αξιολόγησης της ανταπόκρισης των ασθενών στα διαθέσιμα θεραπευτικά σχήματα. Παρ' όλη την ποικιλία διαθέσιμων ρφ τόσο με αγωνιστική όσο και ανταγωνιστική δράση, ελάχιστα είναι εκείνα που χαρακτηρίζονται από εκλεκτικότητα ως προς τους υποτύπους των mAChRs. Η ανάπτυξη μέσω χημικής μηχανικής νέων προσδετών με σχετικά υψηλή εκλεκτικότητα ως προς τους υποτύπους, αναμένεται να μεγιστοποιήσει τη συνεισφορά της Πυρηνικής Ιατρικής στη μοριακή απεικόνιση των mAChRs.

Βιβλιογραφία

1. Dale HH. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 6: 147-90.
2. Loewi O, Navratil E. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung Über das Schicksal des Vagusstoff. *Pflügers Arch Ges Physiol* 1926; 214: 678-88.
3. Walton FA. Flaxedil: a new curarizing agent. *Can Med Assoc J* 1950; 63: 123-9.
4. Kubo T, Fukuda K, Mikami A et al. Cloning, sequencing and expression of complementary DNA encoding the muscarinic acetylcholine receptor. *Nature* 1986; 323: 411-6.
5. Kubo T, Maeda A, Sugimoto K et al. Primary structure of porcine cardiac muscarinic acetylcholine receptor deduced from the cDNA sequence. *FEBS Lett* 1986; 209: 367-72.
6. Bonner TI, Buckley NJ, Young AC, Brann MR. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science* 1987; 237: 527-32.

7. Peralta EG, Ashkenazi A, Winslow JW et al. Distinct primary structures, ligand-binding properties and tissue-specific expression of four human muscarinic acetylcholine receptors. *EMBO J* 1987; 6: 3923-9.
8. Liao C-F, Themmen APN, Joho R et al. Molecular cloning and expression of a fifth muscarinic acetylcholine receptor. *J Biol Chem* 1989; 264: 7328-37.
9. Schmiedeberg O, Koppe R. *Das Muscarin. Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes*. Vogel, Leipzig, 1869.
10. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, Eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1990; 84-121.
11. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-90.
12. Levine RR, Birdsall NJM. Proceedings of the 8th International Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors. Danvers, Massachusetts, USA. August 25-29, 1998. *Life Sci* 1999; 64: 355-596.
13. Caulfield MP. Muscarinic receptors: characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 1993; 58: 319-79.
14. Lanzafame AA, Christopoulos A, Mitchelson F. Cellular signaling mechanisms for muscarinic acetylcholine receptors. *Receptors Channels* 2003; 9: 241-60.
15. Eglen RM. Muscarinic receptor subtype pharmacology and physiology. *Prog Med Chem* 2005; 43: 105-36.
16. Levey AI. Immunological localization of M₁-M₅ muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. *Life Sci* 1993; 52: 441-8.
17. Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res* 2004; 145: 59-66.
18. Fisher A. M1 muscarinic agonists target major hallmarks of Alzheimer's disease—the pivotal role of brain M1 receptors. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 237-40.
19. Wess J, Duttarov A, Gomeza J et al. Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review. *Life Sci* 2003; 72: 18-9.
20. Poulin B, Butcher A, McWilliams P et al. The M₃-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/arrestin-dependent manner. *PNAS USA* 2010; 107: 9440-5.
21. Gautam D, Jeon J, Starost MF et al. Neuronal M3 muscarinic acetylcholine receptors are essential for somatotroph proliferation and normal somatic growth. *PNAS USA* 2009; 106: 6398-403.
22. Shi Y, Oury F, Yadav VK et al. Signaling through the M₃ muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. *Cell Metab* 2010; 11: 231-8.
23. Felder CC, Bymaster FP, Ward J, DeLapp N. Therapeutic opportunities for muscarinic receptors in the central nervous system. *J Med Chem* 2000; 43: 4333-53.
24. Eglen RM, Nahorski SR. The muscarinic M5 receptor: a silent or emerging subtype? *Br J Pharmacol* 2000; 130: 13-21.
25. Spindel ER. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists: Effects on Cancer. In: AD Fryer et al. Eds: *Muscarinic Receptors, Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2012; Ch.208: pp 451-68.
26. Giraldo E, Hammer R, Ladinsky H. Distribution of muscarinic receptor subtypes in rat brain as determined in binding studies with AF-DX 116 and pirenzepine. *Life Sci* 1987; 40: 833-40.
27. Smith TD, Annis SJ, Ehler FJ et al. N-[³H]Methylscopolamine labeling of non-M1, non-M2 muscarinic receptor binding sites in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 256: 1173-81.
28. Wang JX, Roeske WR, Gulya K et al. [³H]AF-DX 116 labels subsets of muscarinic cholinergic receptors in rat cerebral cortical and cardiac membranes. *Life Sci* 1987; 41: 1751-60.
29. Levey AI, Kitt CA, Simonds WF et al. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci* 1991; 11: 3218-26.
30. Bartus RT, Dean RL, Beer B et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-11.
31. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
32. Geula C, Mesulam MM. Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1996; 6: 165-77.
33. Araujo DM, Lapchak PA, Robitaille Y et al. Differential alteration of various cholinergic markers in cortical and subcortical regions of human brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1988; 50: 1914-23.
34. Scarr E. Muscarinic Receptors: Their Roles in Disorders of the Central Nervous System and Potential as Therapeutic Targets. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012; 18: 369-79.
35. Wilson AA, Dannals RF, Ravert HT et al. Synthesis and biological evaluation of [¹²³I]- and [¹²³I]-4-iododexetimide, a potent muscarinic cholinergic receptor antagonist. *J Med Chem* 1989; 32: 1057-62.
36. Müller-Gärtner HW, Wilson AA, Dannals RF et al. Imaging Muscarinic Cholinergic Receptors in Human Brain In Vivo with SPECT, [¹²³I]-iododexetimide, and [¹²³I]-iodolevetimide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 562-70.
37. Boundy KL, Barnden LR, Rowe CC et al. Human Dosimetry and Biodistribution of Iodine-123 Iododexetimide: A SPECT Imaging Agent for Cholinergic Muscarinic Neuroreceptors. *J Nucl Med* 1995; 36: 1332-8.
38. Claus JJ, Dubois EA, Booij J et al. Demonstration of a reduction in Muscarinic receptor binding in early Alzheimer's disease using iodine-123 dextetimide single-photon emission tomography. *EJNM* 1997; 24: 602-8.
39. Boundy KL, Barnden LR, Katsifis AG et al. Reduced posterior cingulate binding of I-123 iodo-dexetimide to muscarinic receptors in mild Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 421-5.
40. Holman BL, Gibson RE, Hill IC et al. Muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. *JAMA* 1985; 254: 3063-6.
41. Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K et al. SPET imaging of cortical muscarinic receptor with (R,R)-¹²³I-IQNB: Methodological considerations. *Nucl Med Biol* 2004; 5: 583-90.
42. Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K et al. In vivo imaging of muscarinic receptors in the aging female brain with (R,R)-¹²³I-I-QNB and single photon emission tomography. *Experimental Gerontology* 2005; 40: 137-45.
43. Norbury R, Travis MJ, Erlandsson K et al. Estrogen therapy and brain muscarinic receptor density in healthy females: a SPET study. *Horm Behav* 2007; 51(2): 249-57.
44. Weinberger DR, Jones D, Reba RC et al. A comparison of ¹⁸F-DG-PET and ¹²³I-QNB-SPECT in normal subjects and in patients with dementia. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1992; 4: 239-48.
45. Wyper DJ, Brown D, Patterson J et al. Deficits in iodine-labelled 3-quinuclidinyl benzilate binding in relation to cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *EJNM* 1993; 20: 379-86.
46. Kemp PM, Holmes C, Hoffmann S et al. A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1567-70.
47. Pakrasi S, Colloby SJ, Firbank MJ et al. Muscarinic acetylcholine receptor status in Alzheimer's disease assessed using (R,R) ¹²³I-QNB SPECT. *J Neurol* 2007; 254: 907-13.
48. Brown D, Chisholm JA, Owens J et al. Acetylcholine muscarinic receptors and response to anti-cholinesterase therapy in patients with Alzheimer's disease. *EJNM* 2003; 30: 296-300.
49. Kemp PM, Holmes C, Hoffmann S et al. A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1567-70.
50. Nobuhara K, Farde L, Halldin C et al. SPET imaging of central muscarinic acetylcholine receptors with iodine-123 labelled E-IQNP and Z-IQNP. *EJNM* 2001; 28(1): 13-24.
51. McPherson DW, Greenbaum M, Luo H et al. Evaluation of Z-(R,R)-IQNP for the potential imaging of m2 mAChR rich regions of the brain and heart. *Life Sci* 2000; 66: 885-96.
52. Pimlott SL, Ebmeier KP. SPECT imaging in dementia. *Brit J Radiol* 2007; 80: S153-9.
53. Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007; 80: S160-7.
54. Mori T, Maeda J, Shimada H et al. Molecular imaging of dementia. *Psychogeriatrics* 2012; 12(2): 106-14.
55. Ravasi L, Kiesewetter DO, Shimoji K et al. Why does the agonist [¹⁸F]FP-TZTP bind preferentially to the M₂ muscarinic receptor? *EJNM* 2006; 33: 292-300.
56. Reid AE, Ding YS, Eckelman WC et al. Comparison of the pharmacokinetics of different analogs of ¹¹C-labeled TZTP for imaging Muscarinic M₂ receptors with PET. *Nucl Med Biol* 2008; 35: 287-98.
57. Zubieta J-K, Koeppe RA, Frey KA et al. Assessment of Muscarinic Receptor Concentrations in Aging and Alzheimer Disease With [¹¹C]NMPB and PET. *Synapse* 2001; 39: 275-87.51.
58. Frey Kit, Koeppe RA, Mulholland GK et al. Muscarinic receptor imaging in human brain using [¹¹C]scopolamine and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1988; 29: 808.
59. Wilson AA, Scheffel UA, Dannals RF et al. In vivo biodistribution of two (¹⁸F)-labeled Muscarinic cholinergic receptor ligands: 2-(¹⁸F) and 4-(¹⁸F) fluoro-dexetimide. *Life Sci* 1991; 48: 1385-94.
60. Dewey SL, McGregor RR, Brodie JD et al. Mapping muscarinic receptors in human and baboon brain using [¹¹C-Methyl]benzotropine. *Synapse* 1990; 5: 213-23.
61. Podruchny TA, Connolly C, Bokde A et al. In vivo muscarinic 2 receptor imaging in cognitively normal young and older volunteers. *Synapse* 2003; 48: 39-44.
62. Cohen RM, Podruchny TA, Bokde A et al. Higher in vivo muscarinic-2 receptor distribution volumes in aging subjects with an Apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Synapse* 2003; 48(9): 150-6.
63. Ichimiya A, Takita M, Yoshida T et al. Distribution of cerebral acetylcholine receptors in dementia of the Alzheimer type: a preliminary study with PET and ¹¹C-labeled N-methyl-4-piperidylbenzylate. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15 (Suppl1): S101.
64. Yoshida T, Kuwabara Y, Ichiya Y et al. Cerebral muscarinic acetylcholinergic receptor measurement in Alzheimer's disease patients on ¹¹C-N-methyl-4-piperidyl benzilate—comparison with cerebral blood flow and cerebral glucose metabolism. *Ann Nucl Med* 1998; 12(1): 35-42.
65. Yoshida T, Kuwabara Y, Sasaki M et al. Sex-related differences in the muscarinic acetylcholinergic receptor in the healthy human brain—a positron emission tomography study. *Ann Nucl Med* 2000; 14(2): 97-101.
66. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2496-503.

67. Asahina M, Shinotoh H, Hirayama K et al. Hypersensitivity of cortical muscarinic receptors in Parkinson's disease demonstrated by PET. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 437-43.
68. Asahina M, Suhara T, Shinotoh H et al. Brain muscarinic cholinergic receptors in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 155-63.
69. Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ et al. In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R)-¹²³I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *NeuroImage* 2006; 33: 423-29.
70. Gerasimou GP, Aggelopoulou TC, Costa DC et al. Molecular imaging (SPECT and PET) in the evaluation of patients with movement disorders. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2006; 9: 147-53.
71. Schildkraut JJ, Davis JM, Klerman GL. *Biochemistry of depressions. Psychopharmacology: A Review of Progress 1957-1967*. National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, 1968; pp 625-48.
72. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
73. Smith DF, Jakobsen S. Molecular tools for assessing human depression by positron emission tomography. *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19: 611-28.
74. Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging on depression. *Neurobiol Dis* 2013; 52: 49-65.
75. Dilsaver SC. Cholinergic mechanisms in depression. *Brain Res* 1986; 396: 285-316.
76. Rowntree DW, Nevin S, Wilson A. The effects of diisopropyl-fluorophosphonate in schizophrenia and manic depressive psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 47-62.
77. Cannon DM, Klaver JK, Gandhi SK et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 16: 407-18.
78. Cannon DM, Carson RE, Nugent AC et al. Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 741-7.
79. Cannon DM, Klaver JK, Gandhi SK et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 407-18.
80. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549-62.
81. Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 232-46.
82. Scarr E, Dean B. Role of the cholinergic system in the pathology and treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 73-86.
83. Yeomans JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 3-16.
84. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1125-43.
85. Zavitsanos K, Katsifis A, Mattner F, Xu-Feng H. Investigation of m1/m4 muscarinic receptors in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 619-25.
86. Crook JM, Tomaskovic-Crook E, Copolov DL, Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 381-8.
87. Raedler TJ, Knable MB, Jones DW. In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 118-27.

Κεφάλαιο 37 Δεξαμενο-κοιλιογραφία

Milovan Matovic

Εισαγωγή

Η δεξαμενογραφία (ΔΞ) εισήχθη το 1960-70 αρχικά και είχε τότε ευρεία χρήση [1-5], ενώ σήμερα αντικαταστάθηκε το περισσότερο από τη CT και τη MRI. Σήμερα η ΔΞ χρησιμοποιείται στη διάγνωση του υδροκεφάλου, της ροής του εγκεφαλονωτιαίου μυελού (ENY) και στη διαπίστωση της βατότητας των διαφόρων επικοινωνιών-shunts.

Η φυσιοπαθολογία του ENY

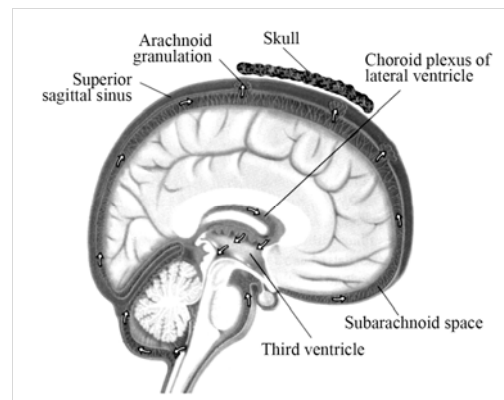
Το ENY προστατεύει, ρυθμίζει την ενδοκρανιακή πίεση και αποβάλλει τοξικές ουσίες στη γενική κυκλοφορία. Κυρίως εκκρίνεται από το χοριοειδές πλέγμα των εγκεφαλικών κοιλίων, κυρίως των πλάγιων κοιλίων, ενώ μικρή ποσότητα

προέρχεται από το επένδυμα των κοιλίων με διάχυση στον υπαραχνοειδή και τον περιαγγειακό χώρο δια μέσω των τρημάτων των Magendie και Luschka της 4^{ης} κοιλίας. Από εδώ μικρή ποσότητα του ENY κατέρχεται γύρω από τον νωτιαίο μυελό. Τελικά το ENY έρχεται προς τα πάνω, προς τη βάση του στελέχους του εγκεφάλου όπου δια των δεξαμενών της γέφυρας και άλλων δεξαμενών οδεύει προς τις σχισμές του Sylvius και τον υπαραχνοειδή χώρο των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και καταλήγει στο σφηνοειδή κόλπο (Εικ. 1).

Η κύρια ώθηση για την κυκλοφορία αυτή του ENY είναι η πίεση που εξασκούν, καθώς πάλονται, οι αρτηρίες του χοριοειδούς πλέγματος κυρίως των πλάγιων κοιλίων. Συμβάλλουν και οι αρτηριακοί παλμοί των αγγείων του εγκεφάλου και του επενδύματος.

Το ENY απορροφάται κυρίως από τα Πακχιόνια βοθρία όπου υπάρχουν φλεβίδια και λιγότερο από τριχοειδή και λεμφαγγεία του βλεννογόνου της μύτης όπου το ENY φτάνει δια των σφρηθτικών νεύρων (περινευρικός).

Ο όγκος του ENY είναι 150mL και η ποσότητα αυτή ανταλλάσσεται κυκλοφορώντας 5-6 φορές το 24ωρο. Συνολικά παράγονται 600-900mL καθημερινά [6, 7].



Εικόνα 1. Η κατεύθυνση ροής του ENY.

Η διάγνωση του υδροκεφάλου

Η παθολογική αύξηση του όγκου του ENY αποτελεί υδροκέφαλο. Αποδίδεται περισσότερο στην παρεμπόδιση της φυσιολογικής ροής του ENY παρά στην αυξημένη παραγωγή ή ελαττωμένη απορρόφηση του ENY. Αφορά απόφραξη της ροής του ENY μεταξύ των πλάγιων κοιλίων και των Πακχιονίων αραχνοειδών βοθρίων λόγω μηχανικού συγγενούς κωλύματος, όγκων, αιμορραγιών, φλεγμονών κ.α. Εάν ο υδροκέφαλος εμφανιστεί στην παιδική ηλικία προκαλεί διόγκωση όλης της κεφαλής.

Ο μη επικοινωνιών ή αποφρακτικός υδροκέφαλος. Προκαλείται από μηχανική απόφραξη στο σύστημα των κοιλίων που φέρνει αυξημένη πίεση στις κοιλίες και ατροφία του εγκεφάλου. Αν αποφραχθεί το τμήμα Monro, θα έχουμε διάταση μιας κοιλίας. Αν αποφραχθεί ο υδραγωγός του Sylvius, θα διαταθούν η 3^η και οι δυο πλάγιες κοιλίες. Αν αποφραχθούν τα τμήματα των Magendie και Luschka, θα έχουμε το σύνδρομο Dandy-Walker και διάταση και στις τέσσερις κοιλίες.

Ο επικοινωνιών υδροκέφαλος εμφανίζεται χωρίς μηχανική απόφραξη του ENY, με βλάβη στην αποχέτευση του ENY στο επίπεδο των βασικών δεξαμενών και των πλάγιων μερών του υπαραχνοειδούς χώρου στην κυρτότητα των ημισφαιρίων. Επίσης προκαλείται από αυξημένη παραγωγή ή μειωμένη απορρόφηση ENY από τους φλεβικούς κόλπους.

Αυξημένη παραγωγή ENY έχουμε σε όγκους-θλώματα ή σε αμφοτερόπλευρη υπερτροφία των χοριοειδών πλεγμάτων των πλάγιων κοιλίων ή ιδιοπαθώς χωρίς σαφές αίτιο.

Βλάβη στην απορρόφηση του ENY έχουμε λόγω μη ύπαρξης διαφοράς μεταξύ του υπαραχνοειδούς χώρου και του

σφηνοειδούς κόλπου ή λόγω καταστροφής των φλεβωδών κόλπων των Πακχιονίων βοθρίων, όπως επί θρομβώσεως, δυσπλασίας, αυξημένης πίεσης ή σπάνια υποβιταμίνωσης Α ή βλενοπολυσακχαρίδωσης.

Ο υδροκέφαλος σε κενό είναι ένας άλλος υπότυπος του επικοινωνούντος υδροκεφάλου μετά από αυξημένη παραγωγή ENY ή μετά από μειωμένη αποχέτευση ή απορρόφηση του ENY. Προκαλείται από *διάταση των εγκεφαλικών κοιλίων* και αύξηση της πίεσης του ENY. Σαν αποτέλεσμα της αιτίας που τον προκαλεί, ο υδροκέφαλος σε κενό μπορεί να διαγνωστεί αν καταγράψουμε έστω επί 24 ώρες ή και επί μακρότερο χρόνο την ενδοκοιλιακή πίεση. Η πίεση αυτή δεν παραμένει σταθερή αλλά λόγω της ελαστικότητας των τοιχωμάτων των κοιλίων και του αυξημένου ιξώδους του ENY αυξάνεται κατά διαστήματα. Κλινικώς έχουμε την τριάδα: διαταραχές βαδίσσεως, ακράτεια ούρων και άνοια.

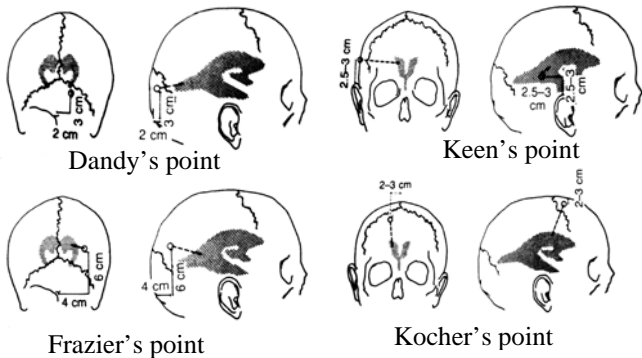
Εξετάσεις Πυρηνικής Ιατρικής

Γίνονται με την έγχυση ραδιοφαρμάκου (ρφ) στον εγκεφαλονωτιαίο χώρο ως *κοιλιογραφία* ή ως *δεξαμενογραφία* [6, 7].

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Τα ραδιοφάρμακα

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός διαχωρίζει την αιματική κυκλοφορία από αυτήν του ENY. Το επιθήλιο του χοριοειδούς πλέγματος του εγκεφάλου επιτρέπει την αμφίδρομη διάχυση νερού, οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα αλλά και κρυσταλλοειδών σωματίων μικρού μοριακού βάρους. Αντίθετα σωματίδια πιο μεγάλου μοριακού βάρους δε διέρχονται. Η λιποδιαλυτότητα ευνοεί τη διόδο.

Για τη δεξαμενογραφία χρησιμοποιούνται σύμπλοκα μόρια όπως: ^{99m}Tc-DTPA ή ¹¹¹In-DTPA ή ρφ με ¹⁶⁹Yb και ¹²³I και με ανθρώπινη αλβουμίνη (HSA). Η χρήση του ¹³¹I δε συστήνεται [7-10].

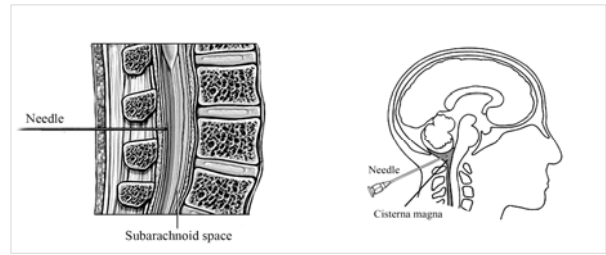


Εικόνα 2. Οι θέσεις έγχυσης του ρφ στην κοιλιογραφία.

Για την *κοιλιογραφία* δίνονται 11,8-18,5MBq ¹⁶⁹Yb-EDTA ή ^{99m}Tc-DTPA μέσα στις πλάγιες κοιλίες ενώ για τη *δεξαμενογραφία* ενίονται στον υπαραχνοειδή χώρο στην οσφυϊκή ή την ινιακή χώρα 37MBq ¹²³I-HSA ή ¹⁶⁹Yb-EDTA, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ή ¹¹¹In-DTPA, καθώς και 37-74MBq του ^{99m}Tc-DTPA. Δόσεις από ^{99m}Tc μπορεί να δοθούν μέχρι 370MBq λόγω των ευνοϊκών φυσικών χαρακτηριστικών του ^{99m}Tc. Ραδιοφάρμακα με βραχεία διάρκεια ζωής, όπως το ^{99m}Tc χρησιμοποιούνται για βραχεία διαγνωστική διερεύνηση π.χ. για διάγνωση επικοινωνιών, για κοιλιογραφίες ή για τη ρινόρροια ή άλλη εξωτερική ροή του ENY. Αντίθετα για παθήσεις που απαιτούν ρφ μακράς ζωής, όπως στον μη επικοινωνούντα υδροκέφαλο ή σε διαλειπούσα ροή ENY, χρησιμοποιούμε ως ρφ τα: ¹¹¹In ή ¹⁶⁹Yb (π.χ. ¹¹¹In-DTPA, ¹⁶⁹Yb-EDTA ή ¹⁶⁹Yb-DTPA). Για να μη διαταράξουμε τη συνήθη δυναμική ροής του ENY, ο όγκος του ρφ δεν πρέπει να ξεπερνά το 0,1mL [6-8, 10]. Κάθε χορήγηση ρφ πρέπει να γίνεται υπό αυστηρά άσηπτες συνθή-

κες. Η θέση ένεσης του ρφ αναισθητοποιείται με κάποιο τοπικό αναισθητικό και η χορήγηση του ρφ γίνεται ήρεμα και αργά. Για την *κοιλιογραφία* η ένεση γίνεται σε 4 θέσεις (Εικ. 2).

Για τη *δεξαμενογραφία* οι θέσεις έγχυσης του ρφ φαίνονται στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3. Έγχυση του ρφ στον υπαραχνοειδή χώρο στην οσφυϊκή και ινιακή χώρα.

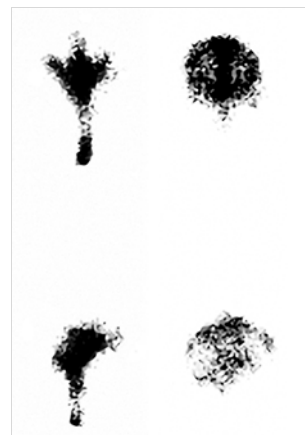
Για τη χορήγηση του ρφ στη θέση κάποιας επικοινωνίας (shunt), π.χ. στον καθετήρα επικοινωνίας ENY-κοιλιακής χώρας ή υποδορίως, αποφράσουμε με το χέρι μας προηγουμένως το πέραν άκρο του καθετήρα επικοινωνίας, ώστε το ρφ να οδεύσει προς τα πίσω στο ENY και όχι προς την αποχέτευση αυτού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του ρφ είναι σπάνιες: πονοκέφαλος, αιμάτωμα υπο ή επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδές, κήλη της παρεγκεφαλίτιδας ή φλεγμονές μηνιγγίων, νωτιαίου μυελού ή εγκεφάλου [8-12].

Η απεικόνιση

Γίνεται με τη γ-κάμερα-SPET/CT για στατικές εικόνες και για δυναμικές μελέτες [13-17]. Σημειώνουμε ορισμένα σημεία του σώματος, π.χ. τον έξω κανθό, τη μύτη, το φύμα του Δαρβίνου στο έξω αυτί και τα όρια του κρανίου.

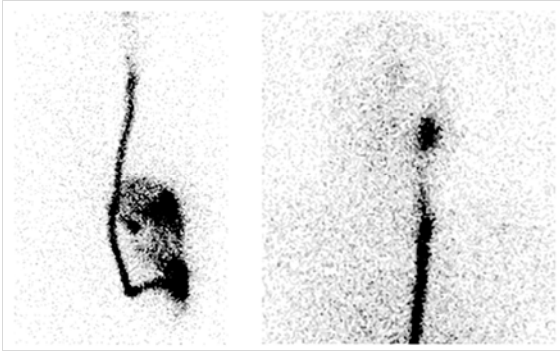
Φυσιολογικά στη δεξαμενογραφία, μετά από 2-4 ώρες το ρφ βρίσκεται ανιόν και στη μεγάλη δεξαμενή αλλιώς υπάρχει απόφραξη στο νωτιαίο υπαραχνοειδή χώρο. Στις 6-8 ώρες το ρφ βρίσκεται στις μεγάλες δεξαμενές της βάσεως προς τον υδραγωγό του Sylvius και τις κυρτότητες των ημισφαιρίων. Στις 24 ώρες το ρφ βρίσκεται κυρίως στον υπαραχνοειδή χώρο των ημισφαιρίων και στο σφηνοειδή κόλπο. Χαρακτηριστικά το ρφ δε διέρχεται στις κοιλίες [6-9, 11] (Εικ. 4).



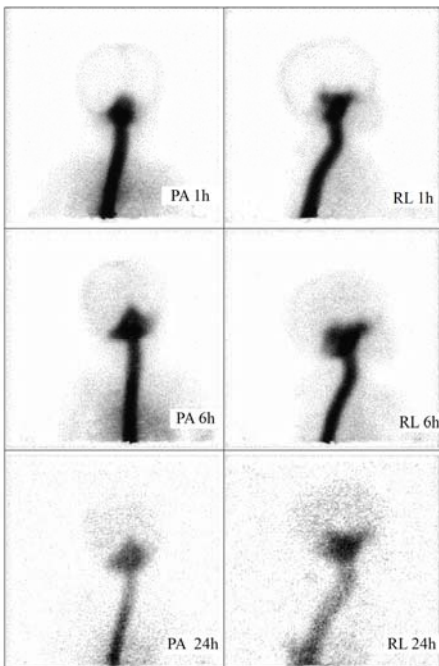
Εικόνα 4. Φυσιολογικά ευρήματα από δεξαμενογραφίες σε οπίσθια (άνω) και δεξιά πλάγια θέση (κάτω) μετά 2 και 4 ώρες από τη χορήγηση του ¹¹¹In-DTPA. Το ρφ ανέρχεται στις βασικές δεξαμενές στις κυρτότητες των ημισφαιρίων και στο σφηνοειδή κόλπο.

Στην κοιλιογραφία το φυσιολογικό εύρημα είναι να διασπαρεί το ρφ σε όλες τις κοιλίες, τη μεγάλη δεξαμενή και τις δεξαμενές της βάσης του εγκεφάλου μέσα σε λίγα λεπτά και μετά να οδεύσει δια των δεξαμενών των καναλιών του Sylvius προς τους υπαραχνοειδείς χώρους της κυρτότητας των ημισφαιρίων, όπως οδεύει και κατά τη δεξαμενογραφία [6]. Το φυσιολογικό εύρημα ένεσης του ρφ στον καθετήρα φαίνεται στην Εικόνα 5.

Τα παθολογικά ευρήματα επί μη επικοινωνούντος ή αποφρακτικού υδροκέφαλου φαίνονται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 5. Φυσιολογικό εύρημα από τη δίοδο του ρφ του καθετήρα που αποχετεύει το ENY στον περιτοναϊκό χώρο. Εικόνες σε αριστερή πλάγια θέση (αριστερά) και σε πρόσθια θέση (δεξιά) [6, 7, 18].



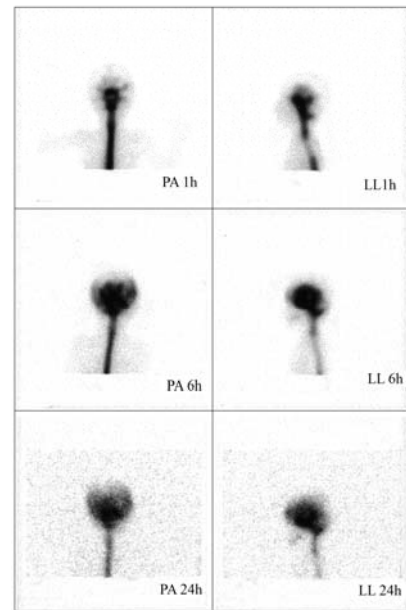
Εικόνα 6. Αποφρακτικός υδροκέφαλος, αφού 24 ώρες μετά την οσφουοντιαία χορήγηση του ρφ, αυτό δεν εισέρχεται στις κοιλίες αλλά ούτε στις βασικές δεξαμενές, όπως αναμένεται φυσιολογικά αλλά δεν εισέρχεται ούτε στον υπαραχνοειδή χώρο των ημισφαιρίων.

Στον επικοινωνούντα υδροκέφαλο παθολογικά, το ρφ κατά τη δεξαμενογραφία οδεύει όπως φαίνεται στην Εικόνα 7. Παρατηρείται διάταση του υπαραχνοειδούς χώρου αλλά η δίοδος του ρφ δια της περιοχής των ημισφαιρίων είναι φυσιολογική ή ελαφρά καθυστερημένη. Στις πιο βαριές περιπτώσεις το ρφ θα παραμείνει στο σύστημα των κοιλίων ακόμα και 24ώρες μετά τη χορήγησή του [6, 7, 19]. Αν το ρφ χορηγηθεί στις κοιλίες-κοιλιογραφία-θα έχει βραδύτερη κάθαρση από αυτές προς τις βασικές δεξαμενές αλλά επίσης και ασύμμετρη και

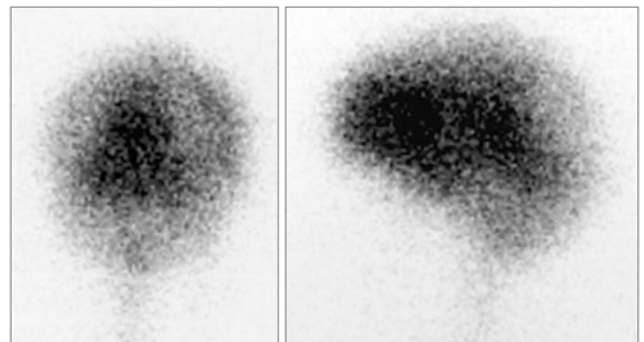
καθυστερημένη δίοδο δια των ημισφαιρικών κυρτοτήτων ώστε σημαντική ποσότητα του ρφ τελικά θα παραμείνει στις κοιλίες [6, 7, 19].

Στον υδροκέφαλο σε κενό, στη δεξαμενογραφία θα έχουμε ταχεία είσοδο του ρφ στις κοιλίες όπου και θα παραμείνει. Επίσης, βραδεία ή καμία δίοδο του ρφ δια των ημισφαιρικών κυρτοτήτων και απουσία συγκέντρωσης του ρφ στις παρασφαινοειδείς δεξαμενές. Οι υπαραχνοειδείς χώροι είναι διευρυμένοι.

Στον φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλο πρέπει να χρησιμοποιήσουμε για αξιολόγηση το ^{111}In που έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από το $^{99\text{m}}\text{Tc}$, διότι οι παρατηρήσεις μας πρέπει να γίνουν επί μακρόν. Παρατηρείται καθυστερημένη ή και απύσχα δίοδος του ρφ δια του υπαραχνοειδούς χώρου των ημισφαιρικών κυρτωμάτων και είσοδος του ρφ στις κοιλίες όπου παραμένει επί 4-6 ώρες [12, 15, 17] (Εικ. 8).



Εικόνα 7. Επικοινωνών υδροκέφαλος. Οι πλάγιες κοιλίες διαγράφονται καλά.

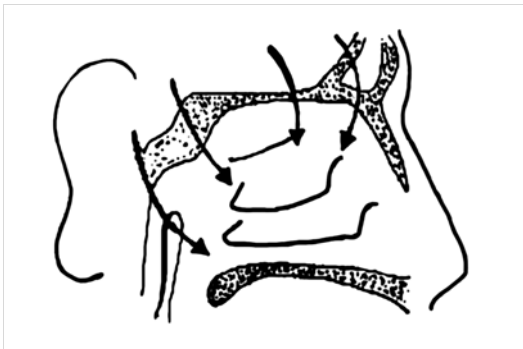


Εικόνα 8. Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης. Το ρφ στη δεξαμενογραφία σε οπισθοπρόσθια θέση (αριστερά) και σε αριστερή πλάγια θέση (δεξιά) παρουσιάζει παραμονή του ρφ στις κοιλίες και καθυστερημένη δίοδο δια των ημισφαιρίων ακόμα και μετά από 48 ώρες.

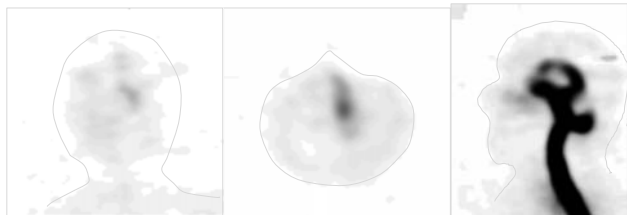
Υγρόρροια του ENY

Η ροή του ENY δια της ρινός-ρινόρροια-αποδίδεται στην παθολογική επικοινωνία μεταξύ ENY και της ρινικής κοιλότητας ή των παραρρινικών κόλπων μετά από τραυματική ή άλλη βλάβη των οπίσθιων τοιχωμάτων των μετωπιαίων κόλπων ή της οροφής ή άλλου πετάλου του ηθμοειδούς οστού (Εικ. 9).

Συνήθως υπάρχει τραύμα ή κάταγμα στη βάση του κρανίου αλλά μπορεί να είναι και συγγενής η πάθηση ή να αφορά όγκο στην περιοχή του εφίππιου στο 20%.

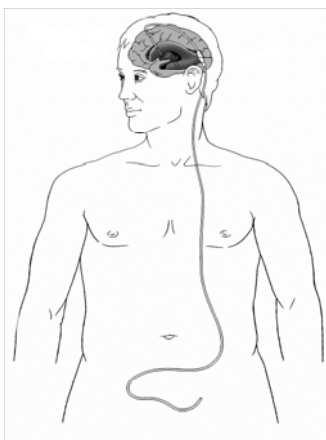


Εικόνα 9. Σχήμα ροής ENY στη ρινόρροια.



Εικόνα 10. Ρινόρροια. Εικόνες SPET 6 ώρες μετά το ^{99m}Tc-DTPA οσφυϊκώς. Η ακτινοβολία στο βάμβακα του αριστερού ρώθωνα προς το αίμα είναι 8,3:1.

Η *ωτόρροια ENY* οφείλεται σε επικοινωνία του υπαραχνοειδούς χώρου με το μέσο κρανιακό βόθρο και το έσω και μέσο ους, λόγω εγκάρσιου ή επιμήκους κατάγματος του κροταφικού οστού. Το ENY φθάνει στο ρινοφάρυγγα μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας και αν έχει ραγεί και το τύμπανο, το ENY εξέρχεται δια του έξω ωτός. Το ρφ ενίεται στον υπαραχνοειδή χώρο και με βαμβάκι συλλέγουμε το ρέον ENY και το μετρούμε σε μετρητή τύπου φρεατίου. Το βαμβάκι συλλογής του ENY μπορεί να παραμείνει στη θέση του επί 6 ώρες. Λαμβάνονται εικόνες με την κάμερα SPET ή SPET/CT στο κεφάλι και στην κοιλία-μήπως κατάπτε το ENY- στις 2, 6 και 24 ώρες. Χρησιμοποιούμε το ¹¹¹In-DTPA. Λαμβάνεται και δείγμα 10mL αίματος για πιθανή είσοδο ENY στο αίμα. Αν ο λόγος κρούσεων βάμβακος/αίματος είναι $\geq 5:1$ έχουμε υγρόρροια (Εικ. 10) [13, 14, 16, 20, 21].



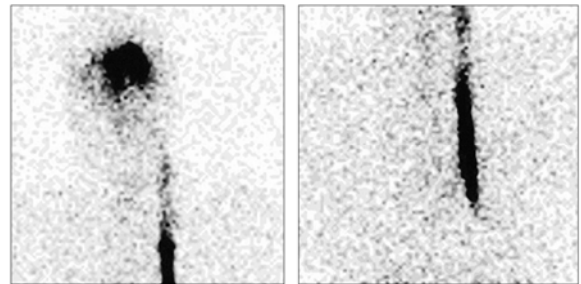
Εικόνα 11. Σχήμα κοιλιοπεριτοναϊκού καθετήρα αποχέυσης του ENY.

Αξιολόγηση ευρημάτων στον καθετήρα παροχέτευσης του ENY. Πρόκειται για ελαστικούς σωλήνες 3mm διαμέτρου αυ-

λού από πλαστικό με βαλβίδα προς την εκροή του ENY και με μια μικρή δεξαμενή, ώστε να διατηρεί σταθερή πίεση στο σύστημα των κοιλιών (Εικ. 11). Ο καθετήρας ρέει το ENY προς την περιτοναϊκή κοιλότητα ή τον κόλπο της καρδιάς ή την πλευρική κοιλότητα του θώρακα. Η πιο συνήθης θέση απόφραξης του καθετήρα είναι στο κοιλιακό (άνω) άκρο αυτού.

Τεχνική. Ενίονται 37MBq του ρφ ^{99m}Tc-DTPA στον καθετήρα με βελόνα 25Gauge με περίπου 0,5mm διάμετρο οπής σε όγκο 0,1mL ασήπτως αφού κλείσουμε το κάτω άκρο του καθετήρα.

Λαμβάνουμε εικόνες με τη γ-κάμερα. Φυσιολογικά το ρφ καθαίρεται από το κάτω άκρο σε 15-30min (Εικ. 12) [6, 7, 18].



Εικόνα 12. Προσθιοπίσθια εικόνα (αριστερά) και αριστερή πλάγια (δεξιά) που δείχνουν σημαντική αναδρομή του ρφ προς τις κοιλίες του εγκεφάλου και καθυστέρηση στην αποχέτευση του ρφ προς τον περιτοναϊκό χώρο.

Βιβλιογραφία

- Di Chiro G, Ommaya AK, Ashburn WL, Briner WH. Isotope cisternography in the diagnosis and follow-up of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *J Neurosurg* 1968; 28(6): 522-9.
- James A Jr, DeLand F, Hodges F, Wagner H. Role of cisternography in diagnosis. *JAMA* 1970; 213: 1615-22.
- Williams JP, Pribram HF, Lynde RH, Sharpe AR. Isotope cisternography in the evaluation of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Nucl Med* 1970; 11(10): 592-6.
- McCullough DC, Harbert JC. Pediatric radionuclide cisternography. *Semin Nucl Med* 1972; 2(4): 343-52.
- James AE Jr, DeBlanc HJ Jr, DeLand FH, Mathews ES. Refinements in cerebrospinal fluid diversionary shunt evaluation by cisternography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; 115(4): 766-73.
- Howman-Giles R, Uren RF, Johnston I. Cerebrospinal fluid physiology, clearance flow studies and cerebrospinal fluid shunt studies. Part 6. Nuclear medicine in neurological and psychiatric diagnosis. In Ell PE and Gambhir S, Eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd edn, 1950 pages, July 26 2004). London: Churchill Livingstone.
- Lele RD. Nuclear medicine in neurology. In: Lele D, Ed. *Principles and practice of nuclear medicine and correlative medical imaging*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009: 135-66.
- Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology*. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006: 442-9.
- Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 66-72.
- Datz FL. Central nervous system. In: Taylor A, Ed. *Clinical Practice of Nuclear Medicine*. New York: Churchill Livingstone; 1991: 310-3.
- Benamor M, Tainturier C, Graveleau P, Pierot L. Radionuclide cisternography in spontaneous intracranial hypotension. *Clin Nucl Med* 1998; 23(3): 150-1.
- Shih WJ, Tibbs P. Normal-pressure hydrocephalus. *JAMA* 1990; 264: 336-7.
- Arai H, Yamamoto Y, Maeda Y et al. SPET/CT imaging in radionuclide cisternography to detect cerebrospinal fluid leakage in spontaneous intracranial hypotension associated with SLE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(7): 1225-6.
- Stone JA, Castillo M, Neelon B, Mukherji SK. Evaluation of CSF leaks: high-resolution CT compared with contrast-enhanced CT and radionuclide cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4): 706-12.
- Thut D, Kreychman A, Obando A. ¹¹¹In-DTPA cisternography with SPECT/CT for the evaluation of normal pressure hydrocephalus. *J Nucl Med* 2012; 53 (Suppl 1): 1053.
- Semirgin SU, Basoglu T, Cokluk C, Sahin Z. Radionuclide imaging with SPECT/CT in suspected cerebrospinal fluid leakage. *Clin Nucl Med* 2012; 37(3): 289-92.
- Chuang TL, Hsu MC, Wang YF. Normal Pressure Hydrocephalus: Scintigraphic Findings on SPECT/CT Image. *Ann Nucl Med Sci* 2010; 23: 169-74.

18. Cernochova I, Lipina R. Radionuclide cisternography in diagnostics of obstruction hydrocephalus in introduced ventriculoperitoneal shunt. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2004; 7(1): 85-6.
19. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl* 1993; 386: 1-23.
20. Abuabara A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 1; 12(5): E397-400.
21. Tahir MZ, Khan MB, Bashir MU et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: An institutional perspective from Pakistan. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 174.