



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ -ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΕΚΠΟΜΠΗΣ
ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΦΩΤΟΝΙΟΥ (SPECT) ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ
ΑΠΟ ΜΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ**

**ΑΛ ΜΠΟΥΧΑΡΑΛΗ ΤΖΙΧΑΝΤ
ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ**

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ -ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΕΚΠΟΜΠΗΣ
ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΦΩΤΟΝΙΟΥ (SPECT) ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ
ΑΠΟ ΜΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ**

**ΑΛ ΜΠΟΥΧΑΡΑΛΗ ΤΖΙΧΑΝΤ
ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ**

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Αλ –Μπουχαραλή Τζιχάντ: 2-6-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 664^α/23-6-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Φωτόπουλος Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Βούλγαρης Σπυρίδων, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6-7-2009

«Η Συμβολή της Αξονικής Τομογραφίας Εκπομπής Μονήρους Φωτονίου (SPECT) στη Διάκριση Νεοπλασματικής από μη Νεοπλασματικής Αιτιολογίας Ενδοεγκεφαλικής Αιμορραγίας»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 895^α/19-6-2019

Αργυροπούλου Μαρία,	Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βούλγαρη Σπυρίδωνα,	Καθηγητή Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κιόρτση Δημήτριο-Νικηφόρο,	Καθηγητή Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας-Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κυρίτση Αθανάσιο	Καθηγητή Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φωτόπουλο Ανδρέα	Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αλεξίου Γεώργιο	Επίκουρο Καθηγητή Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σιόκα Χρύσα	Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 21-11-2019

Ιωάννινα 26-11-2019

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκτέλεση της εργασίας αυτής έγινε στο Κλινικό Εργαστήριο της Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με τη Νευροχειρουργική Κλινική του ίδιου νοσοκομείου.

Η πραγματοποίηση της διατριβής δε θα ήταν δυνατή χωρίς την επιστημονική καθοδήγηση του καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής κ. Ανδρέα Φωτόπουλου ο οποίος με τις εύστοχες και πολύτιμες υποδείξεις του συνέβαλε στο σχεδιασμό και την τελική πραγματοποίησή της. Οφείλω να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου όχι μόνο διότι ανέλαβε ως επιβλέπων τη διδακτορική μου διατριβή, αλλά διότι με περιέβαλε με συνεχή ηθική υποστήριξη και αμέριστο ενδιαφέρον, γεγονός που συνέβαλε σημαντικά στην επιτυχή περάτωσή της.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στο διευθυντή της Νευροχειρουργικής Κλινικής, καθηγητή κ. Βούλγαρη Σπυρίδων και στον διευθυντή Νευρολογικής Κλινικής καθηγητή κ. Κυρίτση Αθανάσιο, για την ανεκτίμητη συνεργασία και συμβολή τους στην πραγματοποίηση της διατριβής αυτής.

Ευχαριστώ επίσης τους αγαπημένους φίλους μου Γιώργο Αλεξίου και Θάνο Παπαδόπουλο για την ανεκτίμητη οργάνωση της διατριβής, τις συνεχείς επιστημονικές συμβολές καθώς και την ολόπλευρη υποστήριξή τους. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους συναδέλφους του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής και Ιατρικής Φυσικής, Σπύρο Τσιούρη, Ξανθή Ξουργιά και Δημήτρη Δριστιλιάρη. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τους τεχνολόγους χειριστές Μπάμπη Μπούγια, Εύη Κολέτση και Μαρία Τσιρώνη, που χωρίς να φείδονται κόπου και χρόνου με βοήθησαν στην ολοκλήρωση της διατριβής.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αιμορραγία αποτελεί ένα σύνηθες παθολογικό εύρημα, η αιτία του οποίου μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες. Ο εντοπισμός της αποτελεί, σε αρκετές περιπτώσεις, στόχο πολλαπλών εξετάσεων ιδιαίτερα στην περιοχή του εγκεφάλου, πολύ δε μάλλον, όταν απαιτείται και η ανάδειξη της αίτιας δημιουργίας της.

Παρότι η χρήση σύγχρονων απεικονιστικών συστημάτων όπως η Μαγνητική Τομογραφία ή/και η Αξονική Τομογραφία παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το είδος και την έκταση της παθολογίας συμβάλλοντας στην διαγνωστική διαδικασία, υπάρχει συχνά αδυναμία χαρακτηρισμού της αναδεικνυόμενης παθολογίας. Συγκεκριμένα, είναι συχνό το φαινόμενο τα παραπάνω απεικονιστικά συστήματα να αναδεικνύουν μια εγκεφαλική αιμορραγία χωρίς όμως να υπάρχει η δυνατότητα ανάδειξης της αιτίας της που θα μπορούσε να είναι νεοπλασματικής φύσεως. Η διάκριση αυτή είναι καθοριστική για την περαιτέρω διαχείριση και θεραπεία του ασθενούς. Το παραπάνω κενό πληροφορίας - χαρακτηρισμού των κλασικών απεικονιστικών δομών επιδιώκει να συμπληρώσει η προτεινόμενη μελέτη της Πυρηνικής Ιατρικής.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή περιγράφει την μελέτη της χρήσης του ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc -Tetrofosmin σε απεικονιστικό πρωτόκολλο πυρηνικής ιατρικής SPECT με στόχο την ανάδειξή του ως μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση και χαρακτηρισμό εγκεφαλικών αιμορραγικών παθολογιών ανάλογα με την αιτιολογία δημιουργίας τους σε νεοπλασματικού και μη νεοπλασματικού τύπου. Ο ερευνητικός προσανατολισμός της συγκεκριμένης μελέτης έχει βασισθεί στην κλινική εμπειρία του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων όπου έχει αναπτυχθεί αντίστοιχη μεθοδολογία διαχείρισης και χαρακτηρισμού νεοπλασιών εγκεφάλου και ιδιαίτερα στην ανάδειξη γλοιωμάτων, αστροκυτωμάτων, γλοιοβλαστωμάτων, ενδοκρανιακών μηνιγγιωμάτων και ποικίλων εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η εμπειρία αυτή καθώς και η κλιμάκωση της ερευνητικής δραστηριότητας στο συγκεκριμένο αντικείμενο αναδεικνύεται μέσα από τον σημαντικό αριθμό δημοσιεύσεων που έχουν παρουσιαστεί την τελευταία δεκαπενταετία.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	ΠΡΟΛΟΓΟΣ	2
1.0	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:	10
	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	11
2.0	ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	11
2.1	Βασικά Στοιχεία Ανατομικής του Εγκεφάλου	11
2.2	Ανατομική των Αγγείων του Εγκεφάλου	13
2.3	Αιματο Εγκεφαλικός Φραγμός	25
2.4	Φυσιολογία της Εγκεφαλικής Κυκλοφορίας	27
3.0	ΦΥΣΙΚΗ ΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	29
3.1	Στοιχεία Ακτινοβολιών - Ραδιενέργειας	29
3.2	Σπινθηρογράφος γ- κάμερα	32
3.3	Τομογραφία Εκπομπής Απλού Φωτονίου (SPECT)	35
3.4	Υβριδικό σύστημα (SPECT/CT)	36
3.5	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)	38
4.0	ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	41
4.1	Κλασσική Ακτινογράφιση	41
4.2	Υπερηχογράφημα	41
4.3	Αγγειογραφία Εγκεφάλου	43
4.3.1	Κλασσική Αγγειογραφία	43
4.3.2	Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία	45
4.3.3	Αξονική Αγγειογραφία	45
4.3.4	Μαγνητική Αγγειογραφία	46
4.4	Αξονική Τομογραφία (CT)	47
4.5	Τομογραφία Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)	49
4.5.1	Κλασσικές Απεικονιστικές Μέθοδοι MRI	50
4.5.2	Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού fMRI	51
4.5.3	Απεικόνιση Διάχυσης / Τανυστής Διάχυσης	53
4.5.4	Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού.	55
4.6	Σπινθηρογράφημα Εγκεφάλου	56
4.6.1	Πρώιμη σπινθηρογραφική απεικόνιση	56
4.6.2	Τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT)	57
4.6.3	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)	58
5.0	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ--ΕΙΚΟΝΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	62
5.1	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	62
5.2	Παθοφυσιολογία της Ισχαιμώσας Περιοχής	63
5.3	Μέτρηση της Τοπικής Εγκεφαλικής Αιματικής Ροής	64

5.4	Εκτίμηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) με MRI	65
5.4.1	Οι στόχοι της MRI στην αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας	69
5.4.2	Απεικόνιση της Παθοφυσιολογία της Αιμορραγίας	70
5.4.3	Εξέλιξη του ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος	71
5.4.4	Υποσκληρίδιο (SDH) και Επισκληρίδιο (EDH) αιμάτωμα	77
5.4.5	Υποαραχνοειδής (SAH) και ενδοκοιλιακή (IVH) αιμορραγία	78
5.4.6	Αιτιολογία της ICH	82
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:	
	ΡΑΔΙΟΙΣΟΤΟΠΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ	
6.0	ΣΚΟΠΟΣ - ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	88
6.1	Βασικά Στοιχεία Ραδιενέργειας και Ραδιοφαρμάκων (P/Φ)	88
6.2	Μηχανισμός Καθήλωσης των P/Φ στον Εγκεφαλικό Ιστό	91
6.3	Κατηγορίες P/Φ	92
6.4	Τεχνήτιο (^{99m} Tc) και Τετροφωσμίνη (TF)	98
7.0	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	101
7.1	Χαρακτηριστικά & Μηχανισμός Κυτταρικής Πρόσληψης του ^{99m} Tc-TF	101
7.2	Πρωτόκολλο Απεικόνισης εγκεφάλου SPECT	102
7.2.1	Ανάλυση Εικόνων και Ερμηνεία	114
7.3	Απεικονιστικές Μέθοδοι για την Ανατομική Προσέγγιση της Βλάβης	119
7.3.1	Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου	119
7.3.2	Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου	119
7.4	Κλινικά Δεδομένα και Απεικονιστική Βάση Ασθενών	110
7.5	Μεθοδολογία Επεξεργασίας και Ανάλυσης Δεδομένων	114
7.5.1	Προσέγγιση Γραμμικού Μοντέλου Ταξινόμησης	115
7.5.2	Προσέγγιση με Χρήση Μεθόδου Mann-Whitney U	116
7.5.3	Καμπύλη Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δέκτη (ROC)	121
8.0	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	127
8.1	Προσέγγιση Εντοπισμού Κατωφλίου Διαχωρισμού Αιμορραγιών	127
9.0	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	142
10.0	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	153
11.0	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	156
11.1	ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	159
12.0	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	162
13.0	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	171
13.1	Παράρτημα I, Επιλεγμένοι Ασθενείς με Αιμορραγικές Αλλοιώσεις	171
13.2	Παράρτημα II, Χαρακτηριστικά Σκευάσματος P/Φ ^{99m} Tc- Τετροφωσμίνης	195
14.0	ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	198

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάκριση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας νεοπλασματικής από μη-νεοπλασματική αρχής αποτελεί μια πρόκληση για το κλινικό ιατρό μιας και πολλά νεοπλάσματα μπορεί να αναδειχθούν «μέσα» από μία αιμορραγία, ενώ πολλές μη-νεοπλασματικής αιτίας αιμορραγίες εμφανίζονται να μιμούνται την υποκείμενη εικόνα νεοπλάσματος στον κλασικό απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία ή/και μαγνητική τομογραφία. Η πρόωπη και έγκυρη διάγνωση αποτελεί σημαντικό βήμα για τον σχεδιασμό της θεραπείας και την συνολική αντιμετώπιση του ασθενή. Βιβλιογραφικά, υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν διάφορα χαρακτηριστικά στοιχεία για διάκριση της νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ωστόσο δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που να συμβάλλουν στην ολοκληρωμένη και ασφαλή διάγνωση. Έτσι, για την αναγνώριση της αιτίας απαιτούνται συνήθως σειρά εξετάσεων προκειμένου να μελετηθεί η εξέλιξη της βλάβης, κάτι που επιβραδύνει και καθυστερεί τη βέλτιστη διαχείριση του ασθενή. Είναι γνωστό ότι το 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 εγκεφάλου αιμορραγούν λόγω της γρήγορης ανάπτυξης τους και της υψηλής αγγειοβρίθειάς τους. Ο βασικός σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η διερεύνηση της χρησιμότητας του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου - SPECT (single photon emission computerized tomography) με την χρήση ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc-TF (Τεχνητίου – Τετροφωσμίνης) στη διάκριση νεοπλασματικής από μη νεοπλασματική αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Κατά την συγγραφή της συγκεκριμένης διδκτορικής εργασίας θεωρήθηκε σημαντικό να υπάρχει μια αναλυτική περιγραφή της κατάστασης και των ερωτημάτων που καλείται να προσεγγίσει και να απαντήσει ο κλινικός ιατρός. Κατά την εισαγωγή πραγματοποιείται η περιγραφή της υπάρχουσας κατάστασης καθώς επίσης και η αναγκαιότητα παροχής επιπλέον απεικονιστικών στοιχείων στον παραπέμποντα ιατρό ώστε να υπάρξει υποβοήθηση στην διαδικασία χαρακτηρισμού της βλάβης. Άλλωστε, η αποσαφήνιση της αιτίας δημιουργίας της εγκεφαλικής αιμορραγίας ανάλογα με την

αιτιολογία δημιουργίας της, αποτελεί και τον βασικό άξονα γύρω από τον οποίο κινήθηκε η συγκεκριμένη μελέτη.

Στο πρώτο μέρος της, παρουσιάζονται στοιχεία ανατομικής και φυσιολογίας του εγκεφάλου. Η ακριβής γνώση των ανατομικών περιοχών αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την περαιτέρω μελέτη της παθολογίας. Ιδιαίτερα για τον πυρηνικό ιατρό, η γνώση της ανατομίας του εγκεφάλου καθώς επίσης και η κατανόηση των φυσιολογικών αρχικά διεργασιών αποτελεί το εναρκτήριο έναυσμα για την αξιολόγηση και ερμηνεία της εκάστοτε παθολογίας που κρύβεται πίσω από τα απεικονιστικά δεδομένα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδοθεί στην κατανόηση της λειτουργίας του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου ώστε να ερμηνεύονται τυχόν παθολογίες που το αφορούν άμεσα. Επιπλέον περιγράφεται η λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και οι επιπτώσεις της διάσπασής του με την ελεύθερη διάχυση μεγαλομορίων εντός του νευρικού ιστού. Τέλος, αναφέρονται στοιχεία της φυσιολογίας της εγκεφαλικής κυκλοφορίας με ποσοτική περιγραφή σε μια προσπάθεια να υπάρξει αριθμητική ανάλυση της κυκλοφορίας.

Στο τρίτο κεφάλαιο της εργασίας περιγράφεται η φυσική της απεικόνισης στην πυρηνική ιατρική με αναφορές στα βασικά στοιχεία ακτινοβολιών και ραδιενέργειας. Πραγματοποιείται περιγραφή της εξέλιξης των απεικονιστικών συστημάτων, της γ-κάμερα, της σύγχρονης υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής μονού φωτονίου SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography), της υβριδικής τεχνολογίας SPECT/CT και του συστήματος PET (τοπογραφικό σύστημα εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET)).

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται και οι υπόλοιπες απεικονιστικές τεχνικές μελέτης και απεικόνισης εγκεφάλου και καρωτίδων, από την κλασική ακτινογραφία κρανίου, τον υπέρηχο καρωτίδων έως την αγγειογραφία εγκεφάλου (κλαστική, ψηφιακή αφαιρετική, αξονική αγγειογραφία και μαγνητική αγγειογραφία). Η αξονική τομογραφία (Computerized Tomography - CT) είναι μια τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιείται ευρέως για την διάγνωση ασθενειών και συνθηκών του κυκλοφορικού συστήματος. Ειδικά στην ανίχνευση και παρακολούθηση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων η χρήση του CT μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην αξιολόγησή τους. Στην συνέχεια ακολουθεί αναλυτική περιγραφή της τομογραφίας Μαγνητικού Συντονισμού καθώς και των διαφόρων πρωτοκόλλων

και μεθοδολογιών που χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση των εγκεφαλικών παθολογιών και ιδιαίτερα των αιμορραγιών. Τέλος, παρουσιάζονται τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα της πυρηνικής ιατρικής για το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου. Αναλύονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ραδιοφαρμάκων καθώς και τα διαγνωστικά οφέλη της εκάστοτε μεθοδολογίας.

Στο πέμπτο κεφάλαιο περιγράφεται αρχικά η μορφή και το είδος ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όσον αφορά τον τρόπο ανάπτυξης και τις συνθήκες εμφάνισής του. Στην συνέχεια δίδονται πληροφορίες για την ιδιαίτερη παθολογία αλλά και για τις μεθόδους μέτρησης της Τοπικής Εγκεφαλικής Αιματικής Ροής. Μεγάλο τμήμα του κεφαλαίου καταλαμβάνει η ανάπτυξη της εκτίμησης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (Intracerebral Hemorrhage, ICH) με την χρήση MRI. Εδώ, πραγματοποιείται μια σε βάθος περιγραφή των απεικονίσεων των εγκεφαλικών αιμορραγιών με έμφαση στην διαφορετική εικόνα που έχουν με την χρήση του MRI. Η ιδιαίτερη αυτή αναφορά πραγματοποιείται εξαιτίας αφενός του γεγονότος ότι το MRI είναι το βασικό απεικονιστικό σύστημα που χρησιμοποιείται σήμερα για την αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας και αφετέρου για την παροχή υλικού σύγκρισης της υπάρχουσας MRI απεικόνισης με την λειτουργική απεικόνιση της πυρηνικής ιατρικής SPECT με την χρήση του $^{99m}\text{Tc-TF}$. Τέλος γίνεται μια αναφορά στην ακριβή αιτιολογία της αιμορραγίας ICH ως υπερτασικής, αιμορραγικός μετασχηματισμός του εγκεφαλικού εμφράγματος, ρήξη αγγειακού ανευρύσματος, αγγειακές δυσπλασίες, παρουσία εγκεφαλικών όγκων και εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια.

Στο Ειδικό Μέρος πραγματοποιείται αρχικά μια περιγραφή βασικών στοιχείων σχετικά με την ραδιενέργεια και τον μηχανισμό καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου στον εγκεφαλικό ιστό. Στην συνέχεια παρουσιάζεται το τεχνήτιο (^{99m}Tc) και η τετροφωσμίνη (TF) και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους στην συγκεκριμένη εφαρμογή απεικόνισης. Αμέσως μετά περιγράφεται λεπτομερώς το πρωτόκολλο πυρηνικής απεικόνισης καθώς και η μεθοδολογία ανάκτησης των ποσοτικών χαρακτηριστικών της παθολογίας.

Για την αξιολόγηση της δυνατότητας του SPECT εγκεφάλου με $^{99m}\text{Tc-TF}$ για την διάκριση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, χρησιμοποιήθηκαν κλινικά δεδομένα και

απεικονιστική βάση ασθενών που αποτελείται από 70 ασθενείς. Από το σύνολο των εξεταζόμενων προέκυψαν δυο υποομάδες ασθενών. Στην πρώτη εμπεριέχονται οι ασθενείς που διαγνώστηκαν να πάσχουν από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία χωρίς την ύπαρξη νεοπλασματικής νόσου και στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται οι ασθενείς που διεγνώσθησαν με νεοπλασματική νόσο και ειδικότερα με την μορφή γλοιώματος. Για το σύνολο των ασθενών υπήρξε ανάλυση των συλλεχθέντων απεικονιστικών δεδομένων SPECT και MRI ή/και CT και για κάθε έναν υπολογίστηκαν τα χαρακτηριστικά με ιδιαίτερη έμφαση στον λόγο της φωτεινότητας της παθογένειας (αιμορραγική περιοχή ή όγκος) ως προς το υπόβαθρο της συμμετρικής του περιοχής. Στην συνέχεια δοκιμάστηκαν διάφορα μοντέλα ταξινόμησης των ευρημάτων ως προς την ομάδα της παθογένειας στην οποία ανήκουν. Χρησιμοποιήθηκαν μεθοδολογίες όπως προσέγγιση απλού γραμμικού μοντέλου ταξινόμησης και πιο σύνθετες όπως ο μη παραμετρικός έλεγχος (U-test) των Mann και Whitney για την υπέρβαση του περιορισμού της κανονικότητας των δειγμάτων που ούτως ή άλλως είναι περιορισμένα. Επιπλέον, η χρήση της καμπύλης λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) εφαρμόστηκε στο σύστημα ώστε να εντοπιστεί η βέλτιστη τιμή κατωφλίου για την ασφαλέστερη και ακριβέστερη κατηγοριοποίηση των εντοπισμένων ομάδων δειγμάτων.

Στο όγδοο κεφάλαιο περιγράφονται τα αποτελέσματα της μελέτης και η επίδοση της προτεινόμενης μεθοδολογίας ως εργαλείο εντοπισμού και χαρακτηρισμού ύποπτων εγκεφαλικών δομών και κυρίως τον χαρακτηρισμό των αιμορραγικών περιοχών ως μη νεοπλασματικής αιτιολογίας. Η υψηλή ειδικότητα της μεθόδου σε παραλληλισμό με την ευαισθησία καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου σε νεοπλασματικές δομές αποτέλεσε και το ισχυρό χαρακτηριστικό της προτεινόμενης τεχνικής ώστε να αποτελέσει σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για την διαφοροδιάγνωση της αιτίας της εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Στην συζήτηση και τα συμπεράσματα παραθέτονται τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί της χρήση του ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) ως παράγοντας απεικόνισης SPECT. Η συμπεριφορά στην απεικόνιση δημιουργεί την αίσθηση ότι το συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την διαφοροποίηση μεταξύ της νεοπλασματικής και μη-νεοπλασματικής ICH. Επιπλέον, στο παράρτημα I υπάρχει ένα τμήμα της βάσης των ασθενών όπου για τον

κάθε έναν παρουσιάζεται η απεικόνιση SPECT του ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc -TF καθώς και η απεικόνιση MRI ή CT της ίδιας παθογένειας. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει βοήθημα για την εκπαίδευση των πυρηνικών ιατρών και των λοιπών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην διάγνωση των αιμορραγικών νεοπλασμάτων ή αιμορραγιών μη νεοπλασματικής αιτιολογίας του εγκεφάλου. Στο παράτημα II υπάρχει μια φαρμακευτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc -Τετροφωσμίνης όπως παρουσιάζεται στο βιβλίο οδηγιών του φαρμακευτικού σκευάσματος.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ

Ο εγκέφαλος αποτελεί βασικό και αναπόσπαστο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Εμφανίζει περίπου το 2.2% του βάρους του σώματος δηλαδή περίπου 1400 gr ωστόσο δέχεται το 15% της ολικής αιματικής - καρδιακής παροχής αφού διαθέτει μία αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα. Χωρίς να εμπεριέχει αυτούσια ενεργειακή “δεξαμενή”, λαμβάνει την μεταβολική του δραστηριότητα από την αναερόβια οξείδωση της γλυκόζης ενώ διαθέτει περίπου το 18% του οξυγόνου του οργανισμού. Οι ενεργειακές του ανάγκες ποικίλουν ανάλογα με την εγκεφαλική δραστηριότητα ενώ η επιμέρους ρύθμιση καθορίζεται από συγκεκριμένη αιματική παροχή που αντιστοιχεί στην δραστηριότητα των νευρώνων.

Ο εγκέφαλος προστατεύεται από ειδικά “δομικά” στοιχεία:

- i. το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) που δρα αφ’ ενός σαν μηχανικός επιπωματισμός αλλά παράλληλα εξασφαλίζει τις βιολογικές ανταλλαγές με το εγκεφαλικό παρέγχυμα,
- ii. ένα σύνθετο αγγειακό σύστημα που περιλαμβάνει 4 μεγάλα αγγεία και
- iii. τον εγκεφαλο-αιματικό φραγμό (Blood–Brain Barrier - B.B.B.) με την φυσική και χημική επιλεκτικότητα του.

2.0 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

2.1. Βασικά Στοιχεία Ανατομικής του Εγκεφάλου

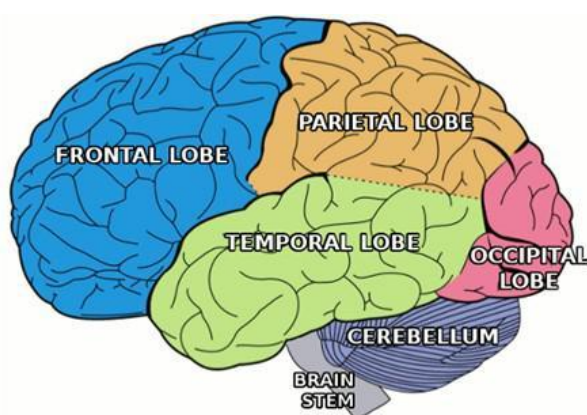
Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια που αποτελούνται από την φλοιώδη και λευκή ουσία. Η φαιά ουσία αντιστοιχεί στο σώμα του νευρικού κυττάρου και η λευκή ουσία αντιστοιχεί στην κατά μήκος επέκταση -αυτού του κυττάρου- περιβαλλόμενη από μία στοιβάδα μυελίνης. Κάθε ημισφαίριο χωρίζεται με τέσσερις λοβούς, τον: μετωπιαίο, βρεγματικό, κροταφικό και ινιακό λοβό.

i. Ο Μετωπιαίος λοβός (frontal lobe) περιλαμβάνει τα κινητικά κέντρα με τα οποία ενεργοποιούνται οι βουλητικές κινήσεις στο αντίθετο τμήμα του σώματος.

ii. Ο Βρεγματικός λοβός (parietal lobe) περιλαμβάνει κέντρα που δέχονται και διαφοροποιούν τις αισθήσεις δηλαδή την όραση, την αφή, την ακοή.

iii. Ο Κροταφικός λοβός (temporal lobe) περιλαμβάνει την ακουστική περιοχή και τα κέντρα του λόγου.

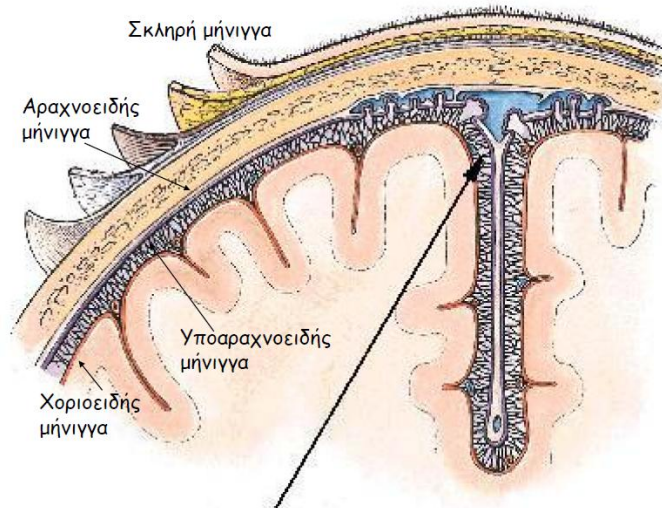
iv. Ο Ινιακός λοβός (occipital lobe) περιλαμβάνει το κέντρο της οράσεως. Κάτω από τον Ινιακό λοβό βρίσκεται η *Παρεγκεφαλίδα (Cerebellum)* που έχει ως λειτουργική αποστολή τον προσανατολισμό του ατόμου στον χώρο και το *Στέλεχος (Brainstem)* από όπου άρχονται πολλαπλά κρανιακά νεύρα .



Εικόνα 2.1. Οι τέσσερις λοβοί του ανθρώπινου εγκεφάλου (<http://mybrainonline.ca>).

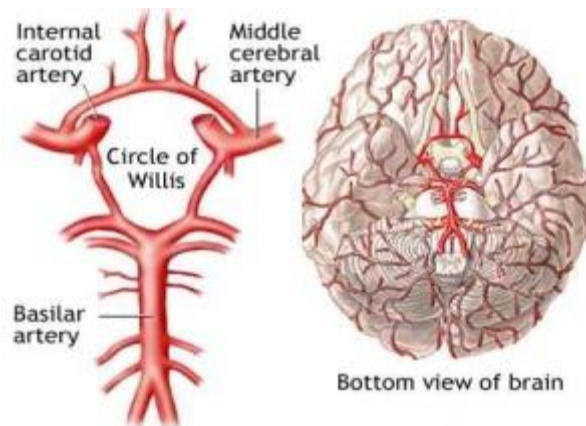
Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια καλύπτονται από μεμβράνες που ονομάζονται μήνιγγες. Κοιτάζοντας από τα έσω προς τα έξω συναντώνται η χοριοειδής, αραχνοειδής και

σκληρή μήνιγγα. Ο χώρος μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας ονομάζεται υπαραχνοειδής χώρος και μέσα σ' αυτόν κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ).



Εικόνα 2.2. Οι μήνιγγες και οι σχετικές τους θέσεις.

Η αγγείωση του εγκεφάλου επιτελείται από δύο αγγειακά συστήματα: το πρόσθιο που περιλαμβάνει τους κλάδους της έσω καρωτίδας και το οπίσθιο που περιλαμβάνει τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες που ενώνονται για να σχηματίσουν την βασική αρτηρία.



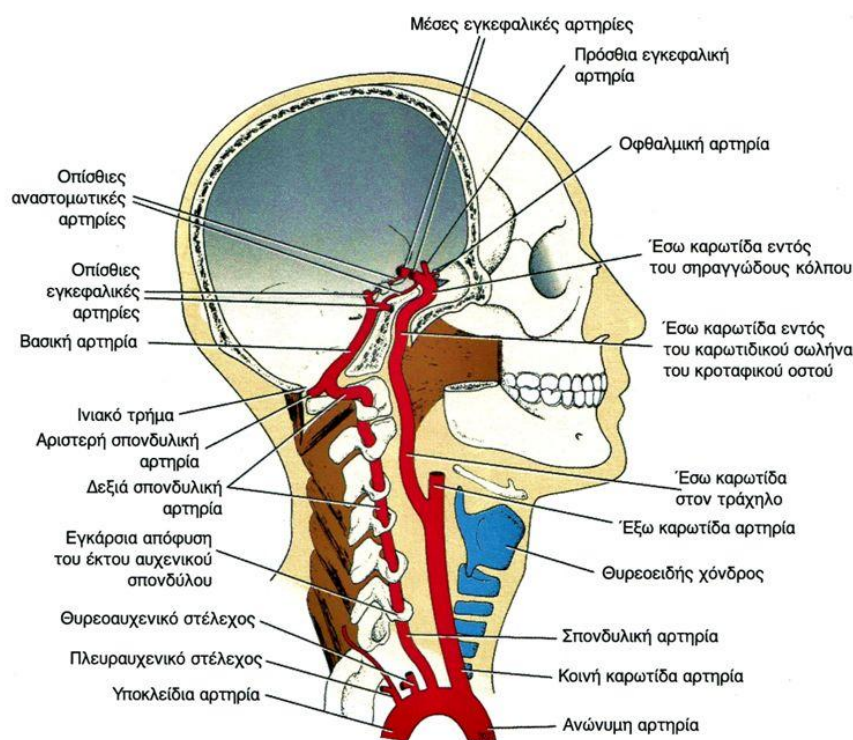
Εικόνα 2.3. Ο κύκλος (εξάγωνο) του WILLIS.

Υπάρχουν πολλά επίπεδα αναστομών (4) που σχηματίζουν “οδούς ασφαλείας” λίγο ως πολύ λειτουργικές. Το πιο γνωστό είναι το εξάγωνο του WILLIS στην βάση του κρανίου. Το εξάγωνο του WILLIS σχηματίζεται από την συμβολή των δύο έσω καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών μεταξύ τους και με το αντίθετο

εγκεφαλικό ημισφαίριο. Οι ανατομικές ποικιλίες αυτού του εξαγώνου και η λειτουργικότητα του είναι απρόβλεπτες. Το φλεβικό αίμα παροχετεύεται με τους “φλεβώδεις κόλπους” που είναι σηραγγώδεις σχηματισμοί της σκληράς μήνιγγος.

2.2. Ανατομική των Αγγείων του Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αρδεύεται από δυο αρτηριακά συστήματα, το σύστημα της έσω καρωτίδας ή πρόσθιο (δυο καρωτιδικές αρτηρίες και οι κλάδοι τους) και το σπονδυλοβασικό ή οπίσθιο σύστημα (δυο σπονδυλικές αρτηρίες και οι κλάδοι τους). Οι τέσσερις αρτηρίες πορεύονται στον υπαραχνοειδή χώρο και οι κλάδοι τους αναστομώνονται κατά ορισμένο σχηματισμό στην κάτω (βασική) επιφάνεια του εγκεφάλου και σχηματίζουν τον αρτηριακό κύκλο του εγκεφάλου ή κύκλο του Willis.



Σχήμα 2.4. Έκφυση και πορεία της έσω καρωτίδας και την σπονδυλικής αρτηρίας

Το φλεβικό αίμα συγκεντρώνεται από διάφορες φλέβες και τους κόλπους του εγκεφάλου και απάγεται από τις δύο, δεξιά και αριστερά σφαγιτίδες φλέβες.

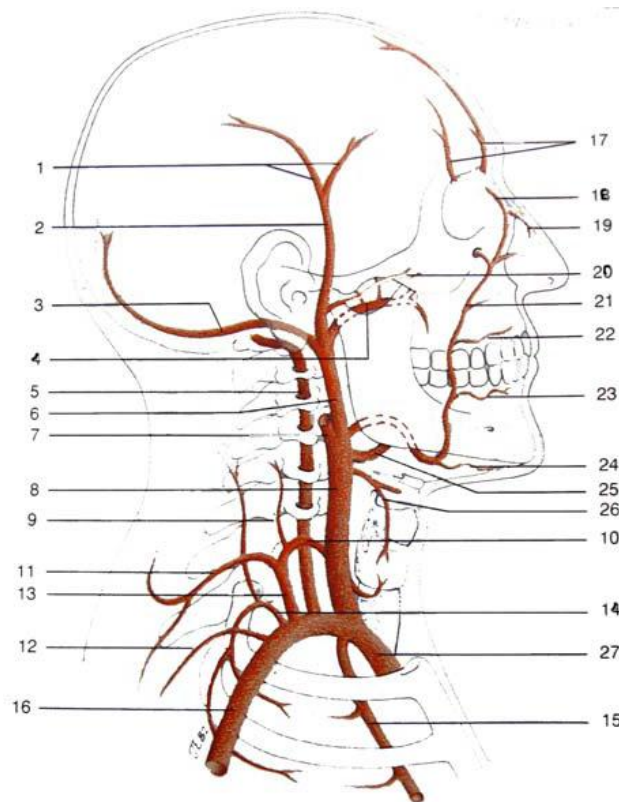
α) Το καρωτιδικό ή πρόσθιο σύστημα

Η έσω καρωτίδα προέρχεται από τον διχασμό της κοινής καρωτίδας σε έξω και έσω καρωτίδα στην πλάγια επιφάνεια του τραχήλου και στο ύψος της γωνίας της κάτω

γνάθου. Πορευόμενη προς τα άνω εισέρχεται στο κρανίο δια του ρηγματώδους τρήματος. Διαπερνά το λιθοειδές οστό και τον σηραγγώδη κόλπο και εισδύει στη συνέχεια στον υπαραχνοειδή χώρο.

Στην ενδοκρανιακή της πορεία η έσω καρωτίδα δίδει τους εξής πέντε κλάδους:

1. Την οφθαλμική αρτηρία (αρδεύει τον οφθαλμικό βολβό). Η οφθαλμική αρτηρία εκφύεται από τη θέση της ανάδυσης της έσω καρωτίδας από το σηραγγώδη κόλπο. Εισέρχεται στον οφθαλμικό κόγχο δια του οπτικού τρήματος κάτωθεν και επί τα εκτός του οπτικού νεύρου. Διανέμεται στα ανατομικά στοιχεία του οφθαλμού και οι τελικοί κλάδοι της διανέμονται στη μετωπιαία χώρα, στους ηθμοειδείς κόλπους και το μετωπιαίο κόλπο και στη ράχη της ρινός.
2. Την οπίσθια αναστομωτική αρτηρία (αρδεύει τον θάλαμο, τμήμα του υποθαλάμου και του οπισθίου σκέλους της έσω κάψης). Είναι ένας μικρός κλάδος που εκφύεται κοντά στον τελικό διχασμό της έσω καρωτίδας. Η οπίσθια αναστομωτική αρτηρία πορεύεται προς τα πίσω, πάνω από το κοινό κινητικό νεύρο, αναστομώνεται με την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, αποτελώντας μέρος του αρτηριακού κύκλου.
3. Την πρόσθια χοριοειδή αρτηρία (αρδεύει την οπτική ταινία, τα έξω γονατώδη σώματα, τμήμα της ωχράς σφαίρας, του φλοιού του ιππόκαμπου του οπισθίου σκέλους της έσω κάψης, τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και τα χοριοειδή πλέγματα). Η χοριοειδής αρτηρία είναι μικρός κλάδος της έσω καρωτίδας εκφυόμενος κοντά στον τελικό διχασμό της, πορεύεται προς τα πίσω, εγγύς της οπτικής ταινίας, εισέρχεται στο κροταφικό κέρασ της πλάγιας κοιλίας και καταλήγει στο χοριοειδές πλέγμα. Χορηγεί πολλούς μικρούς κλαδίσκους στα παρακείμενα, όπως στο στέλεχος του εγκεφάλου, το έξω γονατώδες σώμα, την οπτική ταινία και την έσω κάψα.
4. Την πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία. Πορεύεται προς τα εμπρός στην έσω επιφάνεια του μετωπιαίου λοβού έτσι ώστε να συμπλησιάζει προς την ομόλογό της άλλης πλευράς, με την οποία επικοινωνεί δια της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας. Έχει δύο επίπεδα αρδεύσεως το επιπολής και τω εν βάθει.



- | | |
|---|---|
| 1. Πρόσθιος και οπίσθιος κλάδος της επιπολής κροταφικής αρτηρίας | 14. Πλευραυχενικό στέλεχος με τους δύο κλάδους του: εν τω βάθει αυχενική, ανωτάτη μεσοπλεύρια |
| 2. Επιπολής κροταφική αρτηρία | 15. Έσω μαστική αρτηρία |
| 3. Ινιακή αρτηρία | 16. Υποκλείδια αρτηρία |
| 4. Έσω γναθιαία αρτηρία | 17. Υπερκόγχια και υπερτροχίλια αρτηρία |
| 5. Σπονδυλική αρτηρία | 18. Γωνιαία αρτηρία |
| 6. Έξω καρωτίδα αρτηρία | 19. Ραχιαία ρινική αρτηρία |
| 7. Έσω καρωτίδα αρτηρία (κομμένη) | 20. Εγκάρσια προσωπική αρτηρία |
| 8. Κοινή καρωτίδα αρτηρία | 21. Προσωπική αρτηρία |
| 9. Ανιούσα αυχενική αρτηρία | 22. Άνω χειλική αρτηρία |
| 10. Κάτω θυροειδής αρτηρία | 23. Κάτω χειλική αρτηρία |
| 11. Εγκάρσια τραχηλική αρτηρία με δύο κλάδους: την επιπολής τραχηλική και την εγκάρσια (κατιούσα) της ωμοπλάτης | 24. Υπογενείδια αρτηρία |
| 12. Υπερπλάτια αρτηρία | 25. Γλωσσική αρτηρία |
| 13. Θυροαυχενικό στέλεχος | 26. Άνω θυροειδής αρτηρία |

Εικόνα 2.5. Σχηματική παράσταση των κλάδων της έξω καρωτίδας και της υποκλειδίου αρτηρίας

Το επιπολής δίκτυο της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας αρδεύει:

- Την έσω επιφάνεια του βρεγματικού λοβού και την έσω και κάτω επιφάνεια του μετωπιαίου λοβού.
- Το άνω χείλος και μία στενή ζώνη της έξω επιφανείας του μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού.
- Το μεσολόβιο, το διαφανές διάφραγμα και το λευκό σύνδεσμο

Το εν τω βάθει δίκτυο της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας αρδεύει:

- Την κεφαλή του κερκοφόρου και του πλείστου του φακοειδούς πυρήνα
- Τον πρόσθιο υποθάλαμο
- Τμήμα του προσθίου σκέλους της έσω κάψης.

5. Την μέση εγκεφαλική αρτηρία. Είναι ο μεγαλύτερος εκ των δύο τελικών κλάδων της έσω καρωτίδας, πορεύεται εντός της πλάγιας σχισμής του εγκεφάλου, προς την έξω επιφάνεια του ημισφαιρίου. Οι φλοιώδεις κλάδοι της διανέμονται στο φλοιό της έξω επιφανείας του ημισφαιρίου, εκτός από την προαναφερθείσα στενή λωρίδα του άνω χείλους της, όπου διανέμεται η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, και εκτός από τον ινιακό πόλο και την κάτω έξω επιφάνεια του ημισφαιρίου, όπου διανέμεται η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία. Έτσι, η μέση εγκεφαλική αρτηρία χορηγεί αίμα σε όλο τον κινητικό φλοιό, εκτός από την περιοχή την αντιστοιχούσα στα κάτω άκρα. Οι κεντρικοί κλάδοι της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας εισέρχονται στην πρόσθια διάτρητη ουσία και διανέμονται στον κερκοφόρο και στον φακοειδή πυρήνα και στη έξω κάψα. Τα δυο αγγειακά δίκτυα αρδεύουν τα:

Το επιπολής δίκτυο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αρδεύει:

- Το μεγαλύτερο μέρος της έξω επιφανείας του ημισφαιρίου (με εξαίρεση το άνω χείλος που αρδεύεται από την πρόσθια εγκεφαλική και το οπίσθιο και κάτω τμήμα του κροταφικού λοβού που αρδεύεται από την οπίσθια εγκεφαλική).
- Την υποκείμενη λευκή ουσία
- Το έξω τμήμα της κάτω επιφανείας του μετωπιαίου λοβού

- Τη νήσο του Reil

Το εν τω βάθει δίκτυο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αρδεύει:

- Το μεγαλύτερο τμήμα των βασικών γαγγλίων
- Την έσω κάψα (τμήμα του προσθίου και οπισθίου σκέλους).
- Την έξω κάψα.

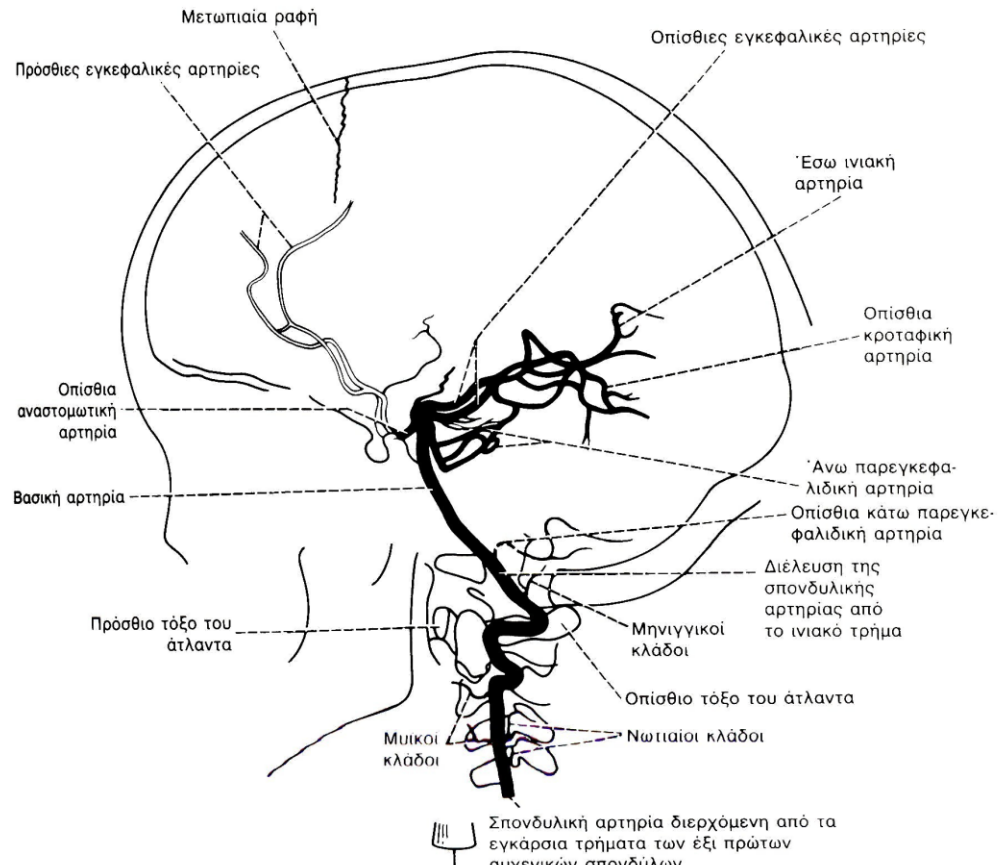
β) Το σπονδυλοβασικό ή οπίσθιο σύστημα

Η σπονδυλική αρτηρία της κάθε πλευράς συνδέεται με την ομόλογο της άλλης πλευράς και έτσι σχηματίζεται η βασική αρτηρία η οποία, πορευόμενη προς τα άνω, δίδει πολλούς κλάδους και καταλήγει στις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Το σπονδυλοβασικό σύστημα αρδεύει συνολικά:

- Το ανώτερο τμήμα της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού
- Το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα
- Το οπίσθιο 1/3 των ημισφαιρίων

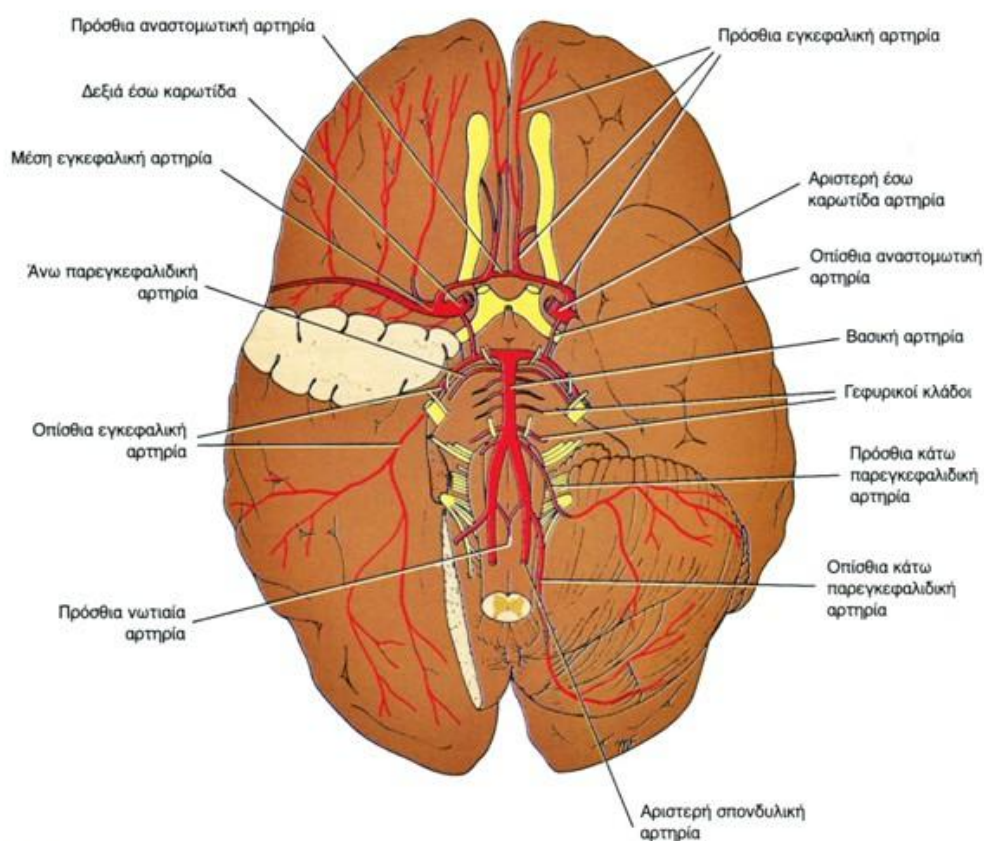
Πιο αναλυτικά το σπονδυλοβασικό σύστημα δίδει τους εξής τρεις κλάδους.

1. Την σπονδυλική αρτηρία



Εικόνα 2.6. Σπονδυλική αρτηρία

Εκφύεται από την υποκλείδιο αρτηρία και μετά βραχεία διαδρομή εισέρχεται στον οστέινο πόρο που σχηματίζεται από τα τμήματα των εγκαρσίων αποφύσεων των αυχενικών σπονδύλων. Διατρέχουσα όλο το μήκος της αυχενικής μοίρας, όπου και μπορεί να πιεσθεί σε έντονες ατροφικές κινήσεις της κεφαλής, εισέρχεται στο κρανίο δια του ινιακού τρήματος και συνεχίζει να ανέρχεται μέχρι την γεφυροπρομηκική αύλακα. Εκεί συνενούται με την ομόλογό της άλλης πλευράς και έτσι σχηματίζεται η βασική αρτηρία.



Εικόνα 2.7. Αρτηρίες της κάτω επιφάνειας του εγκεφάλου και ο σχηματισμός του αρτηριακού κύκλου.

Κατά την ενδοκράνιο πορεία της η σπονδυλική αρτηρία χορηγεί τους εξής κλάδους:

- Οι μηνιγγικοί κλάδοι είναι μικροί και διανέμονται στα οστά και τη σκληρή μήνιγγα του οπίσθιου κρανιακού βόθρου
- Η οπίσθια νωτιαία αρτηρία εκφύεται από τη σπονδυλική ή από την οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία. Κατέρχεται επί της οπίσθιας επιφάνειας του νωτιαίου μυελού, κοντά στις οπίσθιες ρίζες των νωτιαίων νεύρων. Οι κλάδοι της ενισχύονται από επιχώριες ριζικές αρτηρίες που εισέρχονται στον σπονδυλικό σωλήνα δια των μεσοσπονδυλίων τρημάτων
- Η πρόσθια νωτιαία αρτηρία σχηματίζεται από τη συνένωση δύο κλάδων, που ο καθένας εκφύεται από κάθε μια σπονδυλική αρτηρία, κοντά στο πέρας της. Η μονή πλέον πρόσθια νωτιαία αρτηρία κατέρχεται επί της πρόσθιας επιφάνειας του προμήκους και εν συνέχεια του νωτιαίου μυελού, βυθισμένη στη χοριοειδή μήνιγγα της πρόσθιας μέσης σχισμής του νωτιαίου μυελού. Ενισχύεται από

επιχώριες ριζικές αρτηρίες που εισέρχονται στο σπονδυλικό σωλήνα δια των μεσοσπονδυλίων τρημάτων

- Η οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία, ο παχύτερος κλάδος της σπονδυλικής αρτηρίας, ακολουθεί ανώμαλη πορεία μεταξύ του προμήκους και της παρεγκεφαλίδας. Διανέμεται στην κάτω επιφάνεια του σκώληκα, στους κεντρικούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας και στην κάτω επιφάνεια του παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου. Επίσης, διανέμεται στον προμήκη μυελό και στο χοριοειδές πλέγμα της τέταρτης κοιλίας
- Οι προμηκικές αρτηρίες είναι μικροί κλάδοι διανεμόμενοι στον προμήκη μυελό

2. Την βασική αρτηρία

Η βασική αρτηρία σχηματίζεται από τη συνένωση των δύο σπονδυλικών αρτηριών, ανέρχεται επί της ομωνύμου αύλακος της πρόσθιας επιφάνειας της γέφυρας και, αντίστοιχα προς την πρόσθια γεφυρική αύλακα, διχάζεται στις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Οι κλάδοι της βασικής αρτηρίας είναι:

- Οι γεφυρικές αρτηρίες είναι πολλές και μικρές αρτηρίες που εισέρχονται εντός της γέφυρας
- Η λαβυρινθική αρτηρία είναι μακρά και λεπτή που συνοδεύει το προσωπικό και το στατικοακουστικό νεύρο εντός του έσου ακουστικού πόρου και διανέμεται στο έσω ούς. Συχνά, εκφύεται από την πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία
- Η πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία πορεύεται προς τα πίσω και έξω και διανέμεται στην πρόσθια και κάτω επιφάνεια της παρεγκεφαλίδας. Λίγοι κλάδοι της φέρονται στη γέφυρα και στον προμήκη μυελό
- Η άνω παρεγκεφαλιδική αρτηρία, εκφύεται κοντά στο πέρας της βασικής αρτηρίας. Ελίσσεται γύρω από το εγκεφαλικό σκέλος και διανέμεται στην άνω επιφάνεια της παρεγκεφαλίδας. Επίσης διανέμεται στη γέφυρα, την υπόφυση και το πρόσθιο μύελινο ιστίο
- Οι οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες αποτελούν κλάδους της βασικής αρτηρίας η οποία στο ύψος της γεφυροσκελικής αύλακας διαιρείται στις δύο οπίσθιες

εγκεφαλικές αρτηρίες. Κάθε μία πορεύεται γύρω από το εγκεφαλικό σκέλος και φθάνει στην κάτω επιφάνεια του κροταφικού και ινιακού λοβού και στρεφόμενη προς τα πίσω καταλήγει στην πληκτραία σχισμή. Η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία αναστομούται, σχεδόν αμέσως μετά την έκφυσή της, με την μέση εγκεφαλική αρτηρία της ίδιας πλευράς δια της οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας. Η οπίσθια εγκεφαλική χορηγεί:

- i. πλάγιους κλάδους για την αγγείωση του μεσεγκεφάλου του θαλάμου και του οπισθίου υποθαλάμου.
- ii. τελικούς κλάδους για τον ινιακό λοβό.
- iii. κλάδους για το σπληνίο, τα έξω γονατώδη σώματα και την 3η, 4η και 5η κροταφική έλικα.

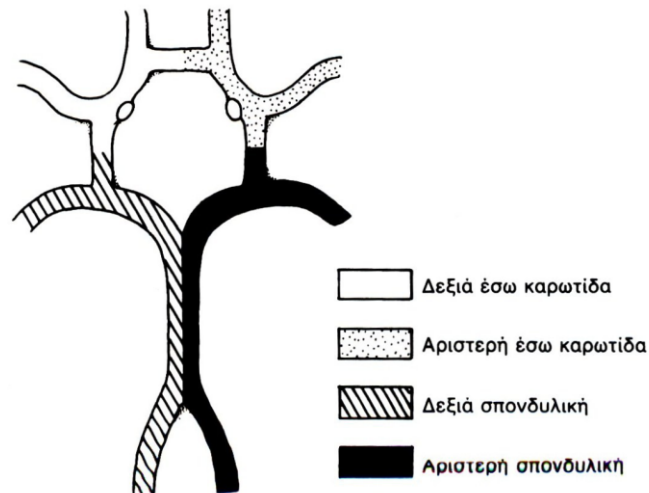
γ) Τα αναστομωτικά συστήματα

Μία από τις ιδιομορφίες της εγκεφαλικής κυκλοφορίας είναι η πληθώρα των αναστομωτικών συστημάτων. Τυχόν απόφραξη μιας αρτηρίας δεν οδηγεί υποχρεωτικά σε ισχαιμία της αντίστοιχης περιοχής γιατί παρεμβαίνουν αντιρροπιστικά τα αναστομωτικά συστήματα τα οποία διακρίνονται σε εξωκρανιακά και ενδοκρανιακά.

Από τα ενδοκρανιακά τα σημαντικότερα είναι:

- Ο κύκλος του Willis

Αυτός σχηματίζεται από τις δύο πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες που συνδέονται μεταξύ τους με την πρόσθια αναστομωτική αρτηρία και από τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές που συνδέονται με τις μέσες εγκεφαλικές δια των οπισθίων αναστομωτικών. Ο κύκλος του Willis επιτρέπει την κυκλοφορική επικοινωνία μεταξύ των δύο ημισφαιρίων όπως επίσης και την επικοινωνία του καρωτιδικού με το σπονδυλοβασικό σύστημα.



Σχήμα 2.8. Ο Αρτηριακός κύκλος του Willis. Η ροή του αίματος από τις τέσσερις κύριες αρτηρίες.

- αναστόμωση της οφθαλμικής αρτηρίας, εκ της έσω καρωτίδος, με την προσωπική αρτηρία, εκ της έξω καρωτίδας μέσω της γωνιαίας αρτηρίας.
- τελικό-τελικές αναστομώσεις στην επιφάνεια των ημισφαιρίων μεταξύ κλάδων ανηκόντων σε διαφορετικές αρτηρίες.

Από τα εξωκρανιακά τα σημαντικότερα είναι:

- οι αναστομώσεις της υποκλειδίου και της έξω καρωτίδας δια των ινιακών τους κλάδων με την σπονδυλική.

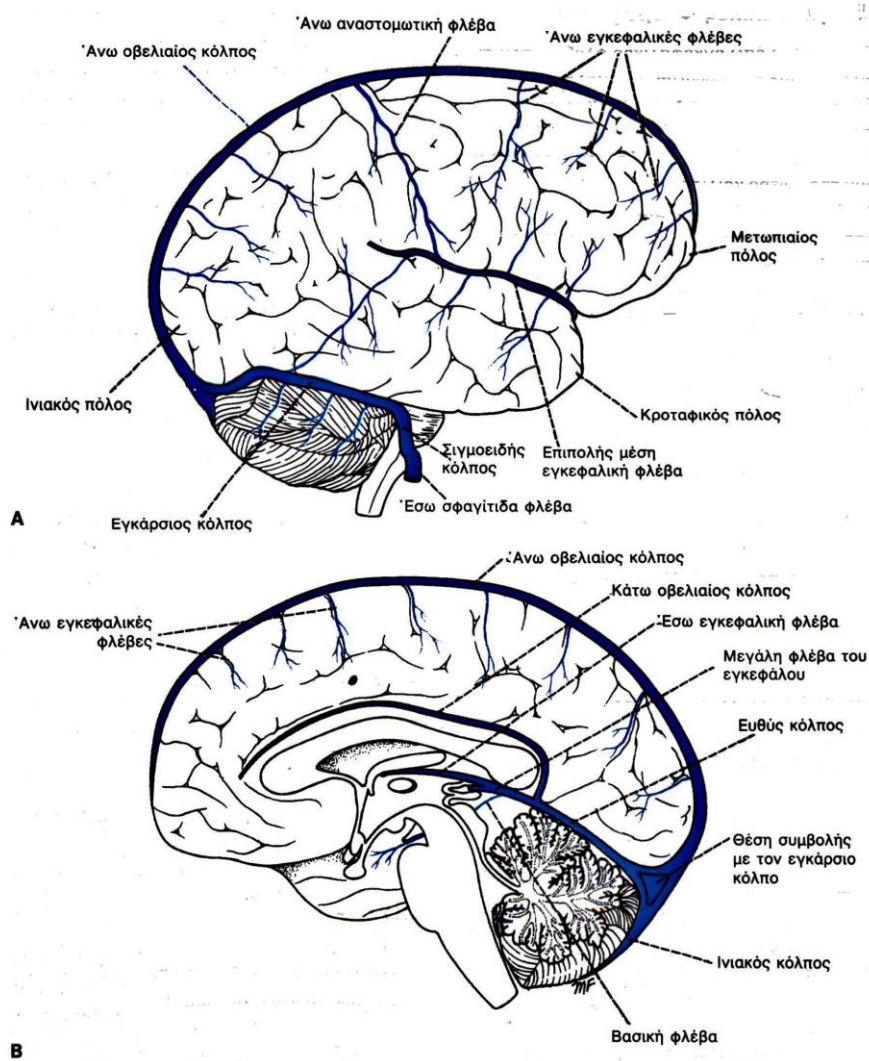
Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι αναστομώσεις δεν λειτουργούν και κάθε αγγείο στέλνει αίμα στην συγκεκριμένη περιοχή που αρδεύει. Ο κύριος παράγοντας κινητοποίησης των αναστομώσεων είναι η μείωση, στένωση ή απόφραξη του αυλού των αγγείων. Η ανάπτυξη της επαρκούς παραπλεύρου κυκλοφορίας δια των αναστομωτικών συστημάτων εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες όπως:

1. Η ανατομική διάταξη των αναστομώσεων η οποία μπορεί να ποικίλει σημαντικά από άτομο σε άτομο.
2. Η λειτουργική επάρκεια της υπολοίπου εγκεφαλικής κυκλοφορίας η οποία ενδεχομένως να μην είναι σε θέση, λόγω γενικευμένης αθηρωματώσεως, να υποβοηθήσει ικανοποιητικά την παράπλευρη κυκλοφορία.
3. Η θέση της στενώσεως. Όσο περιφερικότερα γίνεται η στένωση, τόσο μειωμένες είναι οι πιθανότητες λειτουργικής αποκαταστάσεως της περιοχής.

4. Η ταχύτητα της εγκατάστασης.
5. Γενικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες και συγκεκριμένα οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης.

Φλεβικό Δίκτυο του Εγκεφάλου

Οι εγκεφαλικές φλέβες δεν έχουν μυϊκό ιστό στα λεπτά τοιχώματά τους ούτε και βαλβίδες. Αναδύονται από τον εγκέφαλο και πορεύονται στον υπαραχνοειδή χώρο. Διαπερνούν την αραχνοειδή μήνιγγα και το μηνιγγικό πέταλο της σκληρής μήνιγγας και αποχετεύονται στους φλεβώδεις κόλπους της σκληρής μήνιγγας



Εικόνα 2.9. Η φλεβική αποχέτευση του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Η έξω (A) και η έσω

(B) επιφάνεια.

Εξωεγκεφαλικές Φλέβες

Οι άνω εγκεφαλικές φλέβες πορεύονται, προς τα άνω, επί της έξω επιφανείας του εγκεφαλικού ημισφαιρίου και εκβάλλουν στον άνω οβελιαίο κόλπο. Η επιπολής μέση εγκεφαλική φλέβα συλλέγει το αίμα της έξω επιφανείας του εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Πορεύεται προς τα κάτω, εντός της πλάγιας σχισμής και εκβάλλει στο συραγγώδη κόλπο. Η εν τω βάθει εγκεφαλική φλέβα συλλέγει το αίμα της νήσου και αναστομούμενη με την πρόσθια και τη ραβδωτή φλέβα σχηματίζουν τη βασική φλέβα. Η βασική φλέβα τελικώς εκβάλλει στη μεγάλη φλέβα του εγκεφάλου (φλέβα του Γαληνού), η οποία εκβάλλει στον ευθύ κόλπο.

Ενδοεγκεφαλικές Φλέβες

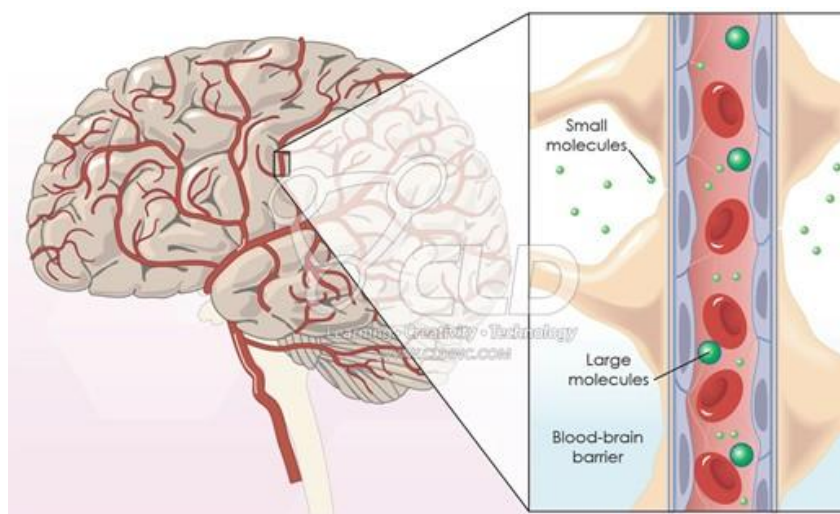
Υπάρχουν δύο έσω εγκεφαλικές φλέβες, που σχηματίζονται από τη συνένωση της θαλαμοραβδωτής φλέβας και της χοριοειδούς φλέβας αντίστοιχα, προς το μεσοκοιλιακό τμήμα. Οι δύο φλέβες πορεύονται προς τα πίσω εντός του χοριοειδούς ιστίου της τρίτης κοιλίας και συνενώνονται υπό το σπληνίο του μεσολοβίου προς σχηματισμό της μεγάλης φλέβας του εγκεφάλου που εκβάλλει στον ευθύ κόλπο

Φλέβες Ορισμένων Περιοχών του Εγκεφάλου

Το αίμα των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου αποχετεύεται με ποικίλους τρόπους, όπως:

- i. Το αίμα του μέσου εγκεφάλου αποχετεύεται με φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στη βασική ή στη μεγάλη φλέβα του εγκεφάλου
- ii. Το αίμα της γέφυρας αποχετεύεται με φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στη βασική, τις παρεγκεφαλιδικές φλέβες ή στους παρακείμενους φλεβώδεις κόλπους
- iii. Το αίμα του προμήκου μυελού αποχετεύεται με φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στις νωτιαίες φλέβες και στους παρακείμενους φλεβώδεις κόλπους
- iv. Το αίμα της παρεγκεφαλίδας αποχετεύεται με φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στη μεγάλη φλέβα του εγκεφάλου ή στους παρακείμενους φλεβώδεις κόλπους

2.3. Ο Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός (Blood-Brain-Barrier BBB)



Εικόνα 2.10. Ο Αιματο-εγκεφαλικός Φραγμός

Η αιματική κυκλοφορία του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα υψηλή. Λόγω της απουσίας μεσοκυττάρου χώρου, τόσο τα εγκεφαλικά όσο και τα τελικά τριχοειδή περιβάλλονται από την νευρογλοία, έναν μανδύα που αποστέλλει το προστατευτικό περίβλημα, κατά συνέπεια και τον φραγμό, μεταξύ της αιματικής κυκλοφορίας και του κυρίως εγκεφαλικού ιστού

Η κύρια λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι η προστασία του εγκεφάλου από τις μεταβολές των επιπέδων των ιόντων, των αμινοξέων, των πεπτιδίων και άλλων ουσιών στο αίμα. Ο φραγμός εντοπίζεται στα εγκεφαλικά τριχοειδή αγγεία, τα οποία παρουσιάζουν δύο ιδιαιτερότητες. Τα κύτταρα που σχηματίζουν την εσωτερική επιφάνεια αυτών των αγγείων (ενδοθηλιακά κύτταρα) ενώνονται πολύ στενά μεταξύ τους μέσω ειδικών συνδέσεων. Οι συνδέσεις αυτές δεν επιτρέπουν στις υδατοδιαλυτές ουσίες να περάσουν ελεύθερα από το αίμα και να εισέλθουν τελικά στο άμεσο περιβάλλον των εγκεφαλικών κυττάρων. Επίσης, τα τριχοειδή αγγεία του εγκεφάλου περιβάλλονται από ειδικές ομάδες κυττάρων που ονομάζονται αστροκύτταρα και αποτελούν έναν επιπλέον φραγμό στη δίοδο των ουσιών. Συνεπώς, η μόνη οδός για να διέλθουν από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό οι υδατοδιαλυτές ουσίες είναι διαμέσου των ίδιων των ενδοθηλιακών κυττάρων. Όμως, και η μεμβράνη αυτών των κυττάρων αποτελείται από μια διπλοστιβάδα πρωτεϊνών – λιπιδίων λειτουργώντας ως το κύριο τμήμα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Τα

τριχοειδή του εγκεφάλου παρουσιάζουν συνεχές ενδοθήλιο - χωρίς κενό και υπάρχουν ειδικές συνδέσεις μέσω των οποίων διαπερνούν ορισμένες ουσίες. Είναι γνωστό ότι τον Αιματο-Εγκεφαλικό Φραγμό διαπερνούν παθητικά υψηλά λιπόφιλες ουσίες (όπως η καφεΐνη, η νικοτίνη, αμφεταμίνες, νευροτρόπα φάρμακα), τα ευγενή Αέρια και τα αέρια O₂, CO₂, ενώ με ενεργό μεταφορά ιόντα (όπως ηλεκτρολύτες ή γλυκόζη) και ουσίες με “ειδικούς μεταφορείς” (αμινοξέα, χολίνη, παράγωγα πυρηνικών οξέων, ορμόνες T₃-T₄). Ο φραγμός καλύπτει πλήρως όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα εκτός, ίσως, από ορισμένες περιοχές όπως η επίφυση, η υπόφυση και τα χοριοειδή πλέγματα.

Οι παραπάνω δομικές ιδιότητες του αιματοεγκεφαλικού φραγμού συνδυάζονται με την παρουσία ειδικών ενζύμων στα εγκεφαλικά τριχοειδή που καταστρέφουν μη επιθυμητά πεπτίδια και άλλα μικρά μόρια που φέρονται με το αίμα στον εγκέφαλο. Η ύπαρξη του φραγμού αυτού έχει μεγάλη σημασία μίας και εμποδίζει την ελεύθερη διακίνηση τοξικών ουσιών από τα τριχοειδή στον εγκεφαλικό ιστό. Υπό κανονικές συνθήκες υπάρχει ελεγχόμενη μεταφορά ουσιών από τα εγκεφαλικά τριχοειδή στον εξωαγγειακό χώρο.

Ωστόσο, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός μπορεί να διασπαστεί σε παθολογικές καταστάσεις συντελώντας στην εισχώρηση, μέσω της κυκλοφορίας, βλαβερών ουσιών που συγκεντρώνονται και απορροφώνται στην περιοχή της βλάβης. Η συγκεκριμένη συμπεριφορά μπορεί να απεικονιστεί με την χρήση ραδιοφαρμάκου το οποίο και προσλαμβάνεται από την αντίστοιχη παθογένεια και όχι από τον φυσιολογικό ιστό. Η μηχανισμός την πρόσληψης βασίζεται στην αυξημένη αγγείωση της περιοχής της βλάβης με την ταυτόχρονη λύση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Οποιαδήποτε βλάβη στον εγκέφαλο, είτε οφειλόμενη σε άμεση κάκωση, τραυματισμό ή σε φλεγμονώδεις ή χημικές τοξίνες, δύναται να προκαλέσει μερική ή ολική διάσπαση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, που επιτρέπει την ελεύθερη διάχυση μεγαλομορίων εντός του νευρικού ιστού. Οι μεταβολές που επέρχονται στην έξω και ενδοκυττάρια συγκέντρωση πρωτεϊνών, νερού και ηλεκτρολυτών έχουν σαν αποτέλεσμα καταστροφή της ποσότητας και της λειτουργικότητας των νευρώνων.

2.4. Φυσιολογία της Εγκεφαλικής Κυκλοφορίας

Ο εγκέφαλος των ενηλίκων (1.200-1.400 gr) αντιστοιχεί στο 2-3 % του σωματικού βάρους, αλλά δέχεται το 15-20 % της καρδιακής παροχής. Το ΚΝΣ χρησιμοποιεί κυρίως γλυκόζη ως ενεργειακό υπόστρωμα και έχει υψηλή μεταβολική κατανάλωση O₂ (CMRO₂). Τα κύτταρα γλοίας, παρόλο που αντιπροσωπεύουν περίπου το 50 % του εγκεφάλου, καταναλώνουν λιγότερο από το 10 % της συνολικής ενέργειας, με το υπόλοιπο 90 % να διοχετεύεται στους νευρώνες. Το 50 % της ολικής ενέργειας χρησιμεύει στη διατήρηση και τη συντήρηση των αντλιών ιόντων που ανευρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρώνων, και το υπόλοιπο ποσοστό ενέργειας εξυπηρετεί μοριακές μετακινήσεις, συναπτικές μεταδόσεις κ.λπ. [Siesjo B.K. et al., 1984., Hawthorne C., Piper, I. et al., 2014]. Φυσιολογική τιμή της CBF = 50 ml/100 gr εγκεφαλικού ιστού/min (λίγο υψηλότερη σε παιδιά και εφήβους, και σταδιακή πτώση με την ηλικία) [Obrist W. D., Langfitt T. W., et al., 1984]. Μόνιμη νευρωνική βλάβη επέρχεται, αν CBF < 10-15 ml/100 gr/min, ενώ για τιμές 15-20 ml/100 gr/min η νευρωνική βλάβη μπορεί να είναι αναστρέψιμη. Λόγω της ανικανότητας αποθήκευσης ενέργειας στον εγκέφαλο, η CBF, ο εγκεφαλικός μεταβολισμός και η κατανάλωση O₂ είναι στενά συνδεδεμένα. Η εξίσωση του Fick αναδεικνύει αυτή τη σχέση:

$$CMRO_2 = CBF \times AVDO_2,$$

όπου το AVDO₂ αντιστοιχεί στην αρτηριοφλεβώδη διαφορά σε O₂. Φυσιολογικά, ο εγκέφαλος διατηρεί σταθερή την AVDO₂, αντιδρώντας στις μεταβολικές αλλαγές ή στις αλλαγές της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης (cerebral perfusion pressure, CPP) ή στις αλλαγές του ιξώδους του αίματος με αλλαγές στη διάμετρο των αγγείων (αυτορρύθμιση) [Obrist W. D., Langfitt T. W., et al., 1984]. Επειδή σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοκράνια και η φλεβική πίεση είναι πολύ χαμηλές, η πίεση αιματικής παροχής εξαρτάται πρακτικά από τη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση.

Επομένως, μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης θα έπρεπε να επιδρούν και στην αιματική παροχή στον εγκέφαλο. Στον υγιή όμως άνθρωπο η αιμάτωση του εγκεφάλου και κατά συνέπεια η τοπική εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σταθερή, μέσα στα πλαίσια αρτηριακής πίεσης 60 - 140 mm Hg με την δράση των μηχανισμών αυτορρύθμισης που είναι φυσικοί, βιοχημικοί και νευρικοί. Σε άτομα που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση τα όρια της αυτορρύθμισης φθάνουν και σε

ψηλότερα επίπεδα πίεσης, 180 ή και 200 mm Hg. Παράγοντες που επηρεάζουν τους μηχανισμούς αυτορρύθμισης είναι:

1. Η αρτηριακή πίεση: Οι μεταβολές της προκαλούν αυξομειώσεις της διαμέτρου των εγκεφαλικών αγγείων μέσω της δράσης του καρωτιδικού κόλπου.
2. Το CO₂: Αύξησή του στο αίμα προκαλεί αγγειοδιαστολή και μείωσή του, αγγειοσύσπαση
3. Το O₂: Μείωσή του στο αίμα προκαλεί διάταση των εγκεφαλικών αγγείων και αύξησή του, αγγειοσύσπαση.
4. Η οξεοβασική ισορροπία: Η οξέωση αυξάνει την παροχή, η αλκάλωση την μειώνει.
5. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα: Έχει ασαφή δράση και προκαλεί άλλοτε αγγειοσύσπαση και άλλοτε αγγειοδιαστολή.
6. Η γλοιότητα του αίματος.
7. Το τοίχωμα των αγγείων.
8. Η ενδοκράνια πίεση.

3.0. ΦΥΣΙΚΗ ΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ (Π.Ι.)

3.1 Στοιχεία Ακτινοβολιών - Ραδιενέργειας

Η Πυρηνική Ιατρική αποτελεί τον κλάδο της ιατρικής όπου με την χρήση ραδιενεργών ισοτόπων συνεισφέρει στην πραγματοποίηση διαγνωστικών -in vivo και in vitro- και θεραπευτικών πράξεων. Συγκεκριμένα, η χρήση των ραδιενεργών ισοτόπων, είτε αυτούσιων είτε μετά την σύνδεση τους με κατάλληλες βιοδραστικές ουσίες, χρησιμοποιείται για την διερεύνηση του μεταβολισμού, της φυσιολογίας, της παθοφυσιολογίας και της ανατομίας οργάνων και τμημάτων του ανθρώπινου σώματος. Οι τεχνικές απεικονίσεων που χρησιμοποιούνται στην Π.Ι. χαρακτηρίζονται συνήθως ως τεχνικές εκπομπής (emission techniques). Αντίθετα οι τεχνικές απεικονίσεων της κλασικής ακτινολογίας ονομάζονται τεχνικές διέλευσης (transmission techniques). Για τις εικόνες της Π.Ι. χρησιμοποιείται ο όρος σπινθηρογράφημα. π.χ. σπινθηρογράφημα οστών, ήπατος, καρδιάς, εγκεφάλου κτλ.

Η βασική θεώρηση της Πυρηνικής Ιατρικής βασίστηκε αρχικά στην ανάπτυξη της Πυρηνικής Φυσικής και στις ανακαλύψεις που πραγματοποιήθηκαν στο τέλος του 19^{ου} και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Η περιγραφή της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, των ακτίνων -X από τον Wilhelm Conrad Roentgen (1895-Βραβείο Nobel 1901) αποτέλεσε την αρχή [Roentgen W., 1895]. Ο Antoine Henri Becquerel της επόμενης χρονιά αφήνοντας μερικές φωτογραφικές πλάκες εκτεθειμένες σε άλατα Ουρανίου ανακάλυψε την ραδιενέργεια [Becquerel H., 1896]. Σχεδόν παράλληλα αντίστοιχες παρατηρήσεις για την ακτινοβολία με χρήση Ra-226 έγιναν από την Marie Skłodowska-Curie και τον σύζυγό της Pierre Curie. Και οι τρεις τους βραβεύτηκαν για τις συγκεκριμένες εργασίες με το βραβείο Nobel το 1903 [The Nobel Prize in Physics, 1903].

Ο όρος ραδιενέργεια είναι ταυτόσημος και εκφράζει την εκπομπή ακτινοβολίας ως αποτέλεσμα της αυθόρμητης μετάπτωσης ασταθών πυρήνων σε σταθερότερη κατάσταση. Σήμερα είναι γνωστά περισσότερα από 1700 ραδιενεργά ισότοπα με ημιζωές από κλάσματα μικροδευτερολέπτου μέχρι τρισεκατομμύρια έτη. Ημιζωή ($T_{1/2}$), ή χρόνος υποδιπλασιασμού ενός ραδιενεργού ισοτόπου ονομάζεται ο χρόνος

που απαιτείται για να γίνει διάσπαση (disintegration) του 50% των ατόμων που περιέχονται σε ένα δείγμα από τέτοια ραδιενεργά άτομα. Συγκεκριμένα, αν N_0 είναι ο αρχικός αριθμός ατόμων, ο αριθμός ατόμων N που εξακολουθούν να υπάρχουν μετά από χρόνο t δίνεται από τη σχέση: $N = N_0 \exp(-0.693 t/t_{1/2})$.

Η ακτινοβολία που εκλύεται από κάποιο ραδιενεργό στοιχείο μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της. Βασικό στοιχείο που την χαρακτηρίζει είναι το είδος του σωματιδίου (σωματιδιακή) ή της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που εμπεριέχει. Έτσι η βασική κατηγοριοποίηση της ακτινοβολίας είναι:

- Ακτινοβολία άλφα: Πρόκειται για πυρήνες He - δύο πρωτόνια, συζευγμένα με δύο νετρόνια, η οποία χαρακτηρίζεται από μικρή διεισδυτικότητα, με μία μέση διαδρομή μόνο μερικά εκατοστά στον αέρα μέχρι να ακινητοποιηθούν.
- Ακτινοβολία βήτα: Τα σωματίδια βήτα-μείον (σωματίδιο β^-) είναι ηλεκτρόνια και τα σωματίδια βήτα+ (σωματίδιο β^+) είναι ποζιτρόνια. Η διεισδυτικότητά της είναι μέτρια και περιορίζεται σε μερικά εκατοστά-ανάλογα με την ενέργειά της, κατά την διέλευσή και τον τερματισμό της πορείας της στον ανθρώπινο ιστό.
- Ακτινοβολία γάμμα: Πρόκειται για ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, την ακτινοβολία γάμμα όπου είναι φωτόνια που εκπέμπονται από έναν πυρήνα ο οποίος βρίσκεται σε "διεγερμένη κατάσταση", δηλαδή έχει περισσότερη ενέργεια από την ενέργεια που έχει ο πυρήνας στην θεμελιώδη στάθμη του. Ο πυρήνας αποδιεγείρεται και επιστρέφει στη θεμελιώδη του κατάσταση, εκπέμποντας ένα ή περισσότερα φωτόνια των οποίων η συνολική ενέργεια είναι η διαφορά της ενέργειας της διεγερμένης στάθμης από την ενέργεια της θεμελιώδους στάθμης. Η ενέργεια ενός φωτονίου ακτινοβολίας γάμμα είναι συνήθως μεταξύ 10 keV και 5 MeV. Είναι περισσότερο διεισδυτική ανάλογα με την ενέργειά της και έχει την ικανότητα να διαπερνά εύκολα τους ανθρώπινους ιστούς ενώ μπορεί να τερματιστεί η πορεία της με την χρήση υλικών θωράκισης όπως π.χ. μερικά mm Pb.

Όπως είναι φυσικό κάθε ακτινοβολία χρησιμοποιείται αξιοποιώντας τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της. Κάθε μία από τις παραπάνω ακτινοβολίες ονομάζεται ιοντίζουσα και αλληλεπιδρά με την ύλη μέσω της οποίας μεταδίδεται, εναποθέτοντας σε αυτή μέρος της ενέργειάς της καθώς εκτρέπει από την τροχιά τους ηλεκτρόνια

διαφόρων ατόμων και μορίων. Λόγω αυτού του μηχανισμού αλληλεπίδρασης των συγκεκριμένων ακτινοβολιών και της ύλης, οι βιολογικές τους επιδράσεις πάνω στον ανθρώπινο οργανισμό θεωρούνται εν γένει αρνητικές, ιδιαίτερα όταν έχουν μεγάλη ένταση.

Τα σωματίδια α, περνώντας από βιολογικούς ιστούς, εναποθέτουν όλη τους την ενέργεια (3-10 MeV) μέσα σε μερικές δεκάδες μικρών (μm), και έτσι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για απεικόνιση (μια και δεν δραπετεύουν ποτέ από το σώμα μας για να δώσουν κάποιο σήμα προς τα έξω το οποίο με κατάλληλη επεξεργασία θα μας επέτρεπε να κατασκευάσουμε μια εικόνα). Σωματίδια β (ηλεκτρόνια και ποζιτρόνια) εκπέμπονται από πολλά τεχνητά ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στην πυρηνική ιατρική και έχουν ενέργειες από 0,1-2 MeV. Τα σωματίδια β μπορούν να ταξιδέψουν μέχρι και μερικά χιλιοστά στους βιολογικούς ιστούς πριν εναποθέσουν όλη τους την ενέργεια. Τέλος, οι ακτίνες γ διαπερνούν με επιτυχία του ιστούς και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται ευρέως στην πυρηνική ιατρική μιας και η μέθοδος στηρίζεται στην μέτρηση της ακτινοβολίας που εκπέμπεται από τους ιστούς του ασθενή.

Στην περίπτωση των θεραπευτικών εφαρμογών χρησιμοποιούνται ισότοπα - εκπομποί β σωματιδίων -ηλεκτρονίων εκμεταλλευόμενοι την ικανότητα τους για αυξημένη εναπόθεση της ενέργειάς τους σε μικρή περιοχή γύρω από την περιοχή καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου. Τα κλασσικά θεραπευτικά ραδιοφάρμακα αποτελούνται από εκπομπούς ηλεκτρονίων (-β) όπως π.χ. ^{131}I , τα οποία συνήθως έχουν και κάποια μικρή παρουσία εκπομπής φωτονίων (-γ), τα οποία εν τέλει χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση/επιβεβαίωση της καθήλωσής τους. Ωστόσο, την θεραπευτική ομάδα συμπληρώνουν πρόσφατα και νέο-εμφανιζόμενα ραδιοφάρμακα που είναι εκπομποί σωματιδίων άλφα (-α) όπως π.χ. το ^{223}Ra . Ωστόσο, οι διαγνωστικές εξετάσεις αποτελούν το μεγαλύτερο αριθμό εξετάσεων σε ένα εργαστήριο πυρηνικής Ιατρικής. Οι εξετάσεις αυτές πραγματοποιούνται με την χρήση εκπομπών γ-ακτινοβολίας όπως το π.χ. $^{99\text{m}}\text{Tc}$, αφού η προσδοκόμενη χρήση τους απαιτεί την λήψη μέτρησης ρυθμού ακτινοβολίας που εξέρχεται από το σώμα του ασθενούς ή απεικόνισή της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή/όργανο ενδιαφέροντος.

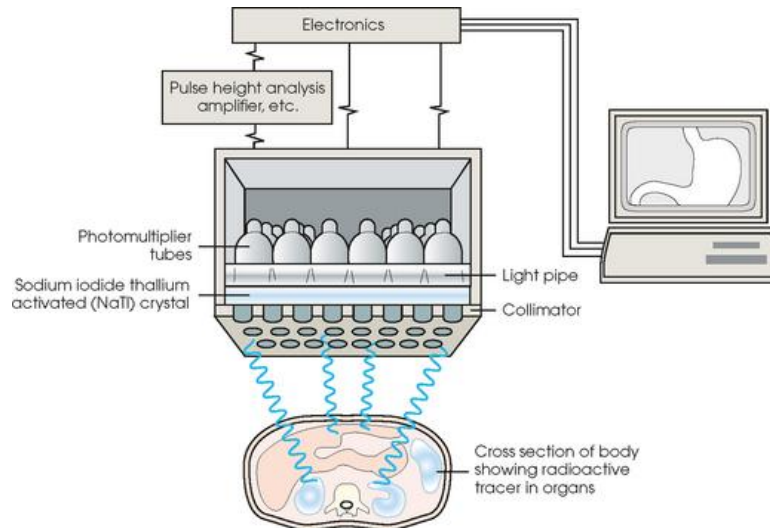
Μετά την εισαγωγή του στον ανθρώπινο οργανισμό το ραδιοφάρμακο απορροφάται σε κάποια ανατομική περιοχή. Από τη στιγμή που κατανέμεται (καθηλώνεται) σε κάποιο όργανο (στην ανατομική περιοχή για την οποία προορίζεται) αυτό το όργανο

(ή περιοχή) συνιστά πηγή ακτινοβολίας-γ. Η ιδιαιτερότητα των εξετάσεων της Π.Ι. έγκειται στο γεγονός ότι λόγω του τρόπου δημιουργίας των εικόνων είναι δυνατή η απεικόνιση φυσιολογικών διεργασιών όπως η λειτουργία ή μη των νεφρών, η κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή του μυοκαρδίου, η λειτουργία του θυρεοειδή αδένου κ.τ.λ. Αυτό αποτελεί το μεγαλύτερο πλεονέκτημα αφού εξετάσεις τέτοιου είδους δεν απεικονίζονται με την κλασική ακτινολογία. Σε κλινικές συνθήκες το ραδιενεργό ισότοπο εκπέμπει την ακτινοβολία σφαιρικά προς όλες τις κατευθύνσεις όμως μόνο ένα μικρό μέρος της ακτινοβολίας κατευθύνεται προς το σύστημα μετρήσεων.

Στην πιο απλή μορφή του ένα ανιχνευτικό σύστημα δεν περιλάμβανε απεικονίσεις αλλά την τοποθέτηση του ανιχνευτή κοντά στην επιφάνεια του δέρματος του ασθενή και την απαρίθμηση της ροής της ακτινοβολίας-γ. Ο πρώτος απεικονιστής περιλάμβανε έναν απλό ανιχνευτή ο οποίος εκτελούσε ευθύγραμμες διαδρομές κάθετα ως προς τον ασθενή. Από ένα ανιχνευτικό σύστημα κατασκευαζόταν η εικόνα που διαμορφωνόταν όταν ο ανιχνευτής σάρωσε την υπό εξέταση περιοχή του οργάνου. Το βασικό σύστημα απεικόνισης ενός εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής είναι η γ-κάμερα.

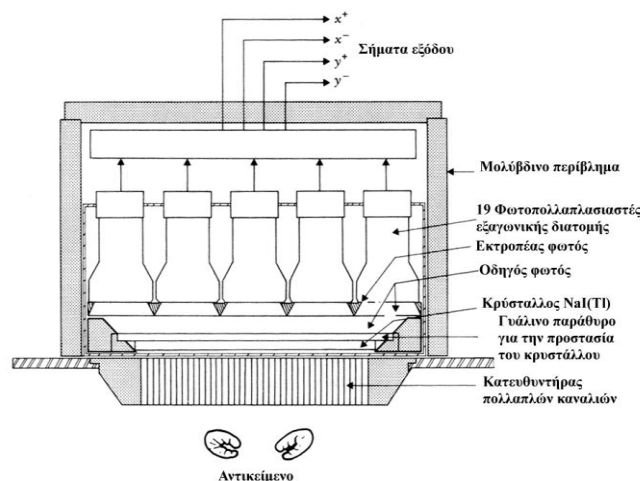
3.2. Σπινθηρογράφος – γ-κάμερα

Σήμερα, το πλέον διαδεδομένο απεικονιστικό σύστημα στα εργαστήρια της Π.Ι. είναι η γ-κάμερα, ή Anger Camera. Είναι ένα σταθερό σύστημα το οποίο είναι ευαίσθητο στην ακτινοβολία σε ένα μεγάλο οπτικό πεδίο. Τα εκπεμπόμενα φωτόνια που κατευθύνονται προς το σύστημα προσπίπτουν καταρχήν στον κατευθυντήρα (collimator). Ο τελευταίος έχει συνήθως κυλινδρικό σχήμα και είναι κατασκευασμένος από μόλυβδο (Pb). Οι διαστάσεις, το σχήμα, και η εσωτερική του κατασκευή ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο του μηχανήματος, με την ενέργεια των φωτονίων-γ, με την επιθυμητή ποιότητα της διαγνωστικής εικόνας, με το μέγεθος και τη θέση του απεικονιζόμενου οργάνου κ.λ.π.



Εικόνα 3.1. Η βασική διάταξη ενός μετρητικού και απεικονιστικού συστήματος Πυρηνικής Ιατρικής (σπινθηρογράφος)

Πίσω από τον κατευθυντήρα βρίσκεται ο σπινθηριστής που στα περισσότερα συστήματα είναι ένας κρύσταλλος Ιωδιούχου Νατρίου με προσμίξεις Θαλίου, NaI(Tl). Ο ρόλος του σπινθηριστή είναι να ανιχνεύει και να “μετατρέπει” τα φωτόνια σε κάποια μετρήσιμη ποσότητα. Ο κρύσταλλος αυτός λειτουργεί με βάση τα φαινόμενα του φθορισμού, δηλαδή μετατρέπει τα φωτόνια-γ σε ορατά φωτόνια. Ο αριθμός των ορατών φωτονίων που εκπέμπονται είναι ανάλογος με την ενέργεια των φωτονίων γ που απορροφούνται μέσα στον κρύσταλλο NaI(Tl).



Εικόνα 3.2. Τομή της κεφαλής της γ-κάμερας

Αμέσως μετά τον κρύσταλλο η δέσμη φωτονίων συναντά τον οπτικό οδηγό φωτός, ένα στρώμα κατάλληλου υλικού το οποίο βοηθάει στην καλή οπτική επαφή του

σπινθηριστή με τον φωτοπολλαπλασιαστή (Φ/Π). Εδώ τα ορατά φωτόνια εξαναγκάζονται λόγω των ιδιοτήτων του οδηγού να κατευθυνθούν προς τους Φ/Π. Στη συνέχεια υπάρχει ένα σύστημα Φ/Π του οποίου ο ρόλος είναι να μετατρέπει τα ορατά φωτόνια φθορισμού σε ηλεκτρόνια και στη συνέχεια να ενισχύει αναλογικά τον αριθμό των αρχικά παραγόμενων ηλεκτρονίων. Στην έξοδο του Φ/Π λαμβάνεται ένας αριθμός ηλεκτρονίων (e^-) ο οποίος είναι ανάλογος με τον αριθμό των ορατών φωτονίων φθορισμού. Το σύστημα σπινθηριστής - οδηγός φωτός - φωτοπολλαπλασιαστής ονομάζεται ανιχνευτής σπινθηρισμών (scintillation detector).

Για να γίνει κατανοητή η διαδικασία επιλογής των διαγνωστικά χρήσιμων φωτονίων με ταυτόχρονη αποκοπή των "άχρηστων", είναι δόκιμο να περιγραφεί η διαδικασία μετρήσεων. Όταν ένα φωτόνιο- γ ενέργειας E_γ προσπέσει στην σπινθηριστή και απορροφηθεί, τότε παράγονται ορατά φωτόνια φθορισμού των οποίων ο αριθμός είναι ανάλογος με την ενέργεια E_γ . Τα ορατά φωτόνια μετατρέπονται από τον Φ/Π σε ηλεκτρόνια των οποίων ο τελικός αριθμός είναι και αυτός ανάλογος με την ενέργεια E_γ . Στην συνέχεια τα ηλεκτρόνια με τη μορφή ηλεκτρικού σήματος (ρεύμα, τάση) φτάνουν στον προενισχυτή και στον ενισχυτή. Το βασικό χαρακτηριστικό του παλμού είναι η μικρή διάρκειά του, Δt . Το πλάτος του παλμού A_0 , είναι η μέγιστη τιμή που παίρνει η ποσότητα ρεύμα, τάση, ή και φορτίο, και είναι ανάλογη με την ένταση ($J = \Delta E / \Delta S \Delta t$). Το πλάτος του παλμού είναι ανάλογο με την ενέργεια ΔE που απορροφήθηκε μέσα στον κρύσταλλο του σπινθηριστή. Αυτό σημαίνει ότι για κάθε φωτόνιο γ το οποίο εναποθέτει μια ποσότητα ενέργειας E_γ στον σπινθηριστή, παράγεται ένας ηλεκτρικός παλμός, του οποίου το πλάτος είναι ανάλογο του E_γ .

Όλοι οι ηλεκτρικοί παλμοί δεν έχουν το ίδιο πλάτος, παρ' ότι τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται εκπέμπουν μονοενεργειακά φωτόνια. Για διάφορους λόγους (π.χ. σκέδαση) υπάρχουν και παλμοί με μικρότερα ή και μεγαλύτερα πλάτη από αυτό που αντιστοιχεί στην ενέργεια του ισότοπου. Όλοι οι "μη κανονικοί" παλμοί πρέπει να απορριφθούν από το σύστημα αφού συμβάλουν μόνο στην υποβάθμιση της διαγνωστικής ποιότητας της εικόνας. Ο τελευταίος στόχος επιτυγχάνεται με την μεσολάβηση ενός αναλυτή ύψους παλμών (Pulse height analyzer), ο οποίος αποκόπτει όλους τους παλμούς, το ύψος των οποίων δεν ανήκει στο λεγόμενο παράθυρο διέλευσης, το οποίο περιλαμβάνει τους παλμούς με ύψος $A_0 \pm A_1$ ή $A_0 - A_1 <$

$<A_0 + A_1$. Η τιμή $2A_1$ ονομάζεται παράθυρο και συνήθως δίνεται σαν ποσοστό επί του ύψους A_0 (π.χ. 20%).

Τα βασικά ισότοπα που χρησιμοποιούνται για την πραγματοποίηση του σπινθηρογραφήματος καθώς και οι σημαντικότερες εκπεμπόμενες ενέργειες τους είναι: Tc-99m (140keV), I-123(159keV), Tl-201 (70keV ακτ. X, 81keV ακτ. X, 135keV, 168keV), και Ga-67 (93, 185, 300 και 394keV). Τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται για θεραπείες είναι: I-131 (363keV), Sm-153 (γ :103 keV, $E_{\text{Max}\beta^-}$:703/807 keV), Lu-177 (γ :201 keV, $E_{\text{Max}\beta^-}$:490 keV), Ra-223 (α , $E_{\text{Max}\alpha}$: 5.78 MeV).

3.3. Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής (SPECT)

Το σύστημα υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής φωτονίου (SinglePhoton Emission Computed Tomography, SPECT) χρησιμοποιεί τουλάχιστον έναν σπινθηριστή μεγάλων διαστάσεων παρόμοιο με αυτόν της Anger κάμερας και περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή. Πολλά από τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται στην Π.Ι. εκπέμπουν μονό φωτόνιο ή ακτίνες- γ στο επιθυμητό πεδίο ενεργειών. Ο κατευθυντήρας συνήθως είναι παράλληλων οπών (εστιασμένος στο άπειρο). Από τη συλλογή των δεδομένων κατά τη διάρκεια της περιστροφικής κίνησης της κεφαλής και μετά την διαδικασία ανασύνθεση, με τρόπο ανάλογο με αυτό της CT, σχηματίζεται η εικόνα. Διάφορες γρήγορες τομές-χάρτες ενεργότητας ανασυνθέτονται την ίδια στιγμή. Με τη σύνθεση περιορισμένων κάθετων τομών είναι δυνατή η ανάδειξη πληροφορίας ως προς το βάθος του οργάνου σε αντίθεση με την κλασική σταθερή κάμερα. Ταυτόχρονα το σύστημα μπορεί να εντοπίσει ενεργότητες μικρότερων διαστάσεων με κόστος όμως τον μεγαλύτερο χρόνο περισυλλογής των απαιτούμενων στοιχείων. Η μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα προϋποθέτει επιλογή ακριβέστερου κατευθυντήρα με μικρότερες θήρες διέλευσης της ακτινοβολίας.



Εικόνα 3.3. Εικόνα συστήματος SPECT δυο κεφαλών

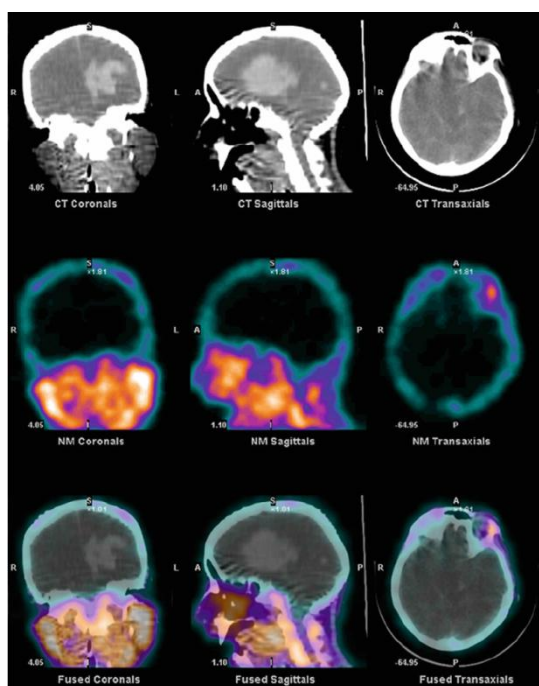
Στα συστήματα SPECT υπάρχει διόρθωση-επιλογή των μεταβολών στην απορρόφηση της ακτινοβολίας του ραδιοϊσοτόπου κατά την διέλευση της από τον ασθενή. Αντίθετα από την ακτινολογία όπου γνωρίζουμε την ένταση της ακτινοβολίας πριν και μετά τον ασθενή, εδώ δεν γνωρίζουμε με ακρίβεια την ενεργότητα της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στον ασθενή ούτε το ποσοστό της απορρόφησης που πραγματοποιείται έως την έξοδο της ακτινοβολίας από το σώμα του. Η λύση του προβλήματος βρίσκεται με τον ορισμό μίας μέσης-προσεγγιστικής τιμής απορρόφησης (μ) που ανάλογα με την εξέταση-είδος των ενδιάμεσων ιστών τείνει λιγότερο ή περισσότερο στην πραγματικότητα.

Τα συστήματα SPECT λόγω της καθυστέρησης λήψης των δεδομένων σε σχέση με την απλή γ -κάμερα δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σε δυναμικές μελέτες αλλά σε απεικονίσεις όγκων και ασθενειών των οστών. Στην περίπτωση μάλιστα που υπάρχει συλλογή και επεξεργασία τρισδιάστατου μοντέλου με αυξημένη διακριτική ικανότητα, μπορούν να φανούν ανωμαλίες και ανομοιομορφίες οι οποίες δεν θα ήταν ορατές με μια κλασική γ -κάμερα ή την ακτινολογία.

3.4. Υβριδικό σύστημα SPECT/CT

Το σύστημα SPECT πραγματοποιεί την λειτουργική απεικόνιση του οργάνου που συγκεντρώνει το αντίστοιχο χορηγούμενο ραδιοφάρμακο. Ωστόσο αρκετές φορές τα

δεδομένα που συλλέγονται δεν είναι αρκετά σαφή λόγω φτωχής στατιστικής ή μικρού μεγέθους εικονιζόμενης δομής με ελάχιστη καθήλωση ραδιαφαρμάκου. Το πρόβλημα ενισχύεται ακόμη περισσότερο εάν η συγκεκριμένη δομή βρίσκεται σε περιοχή με όργανα παρόμοιας συμπεριφοράς ως προς την καθήλωση του ραδιοφαρμάκου ή σε περιβάλλον με υψηλό σήμα υποβάθρου. Λύση σε αυτές τις περιπτώσεις δίνει η πραγματοποίηση υβριδικής απεικόνισης με σύστημα SPECT/CT. Το πλεονέκτημα σε αυτή την περίπτωση είναι ότι εκτός από την λειτουργική πληροφορία της SPECT μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε και την μορφολογική απεικόνιση που πραγματοποιείται με το σύστημα της τομογραφίας. Οι δυο απεικονίσεις επιπροβάλλονται με αποτέλεσμα να εμφανίζονται ταυτόχρονα οι λειτουργικές και οι μορφολογικές πληροφορίες. Επιπλέον, ιδιαίτερα χρήσιμος είναι ο υπολογισμός του χάρτη απορροφήσεων της ακτινοβολίας γ κατά την διέλευσή της μέσω του ανθρώπινου ιστού έως και την έξοδό της από αυτό. Ο υπολογισμός αυτός χρησιμοποιείται στην βελτίωση της ποιότητας και της αξιοπιστίας της απεικόνισης και κατ'επέκταση της διάγνωσης της εξέτασης. Αντίστοιχη υβριδική τεχνολογία υπάρχει και σε συστήματα PET/CT και PET/MRI.



Εικόνα.3.4. Υβριδική απεικόνιση SPECT/CT. Εικόνες εγκεφάλου Tc99m-ασθενούς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Επάνω σειρά: Αξονική τομογραφία, Μέση: SPECT, Κάτω: Υβριδική απεικόνιση

3.5. Τομογραφία Εκπομπής (PET)

Το τομογραφικό σύστημα εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET) βασίζεται αποκλειστικά στην ιδιότητα συγκεκριμένων ραδιοϊσοτόπων να παρουσιάζουν ποζιτρονική εκπομπή. Όταν ένα ποζιτρόνιο (σωμάτιο β^+) εκπέμπεται από το ισότοπο, το οποίο είχε ήδη ενεθεί στον ασθενή, διανύει μικρή απόσταση ($\approx 1\text{mm}$) έως ότου συνδεθεί με ένα ηλεκτρόνιο.

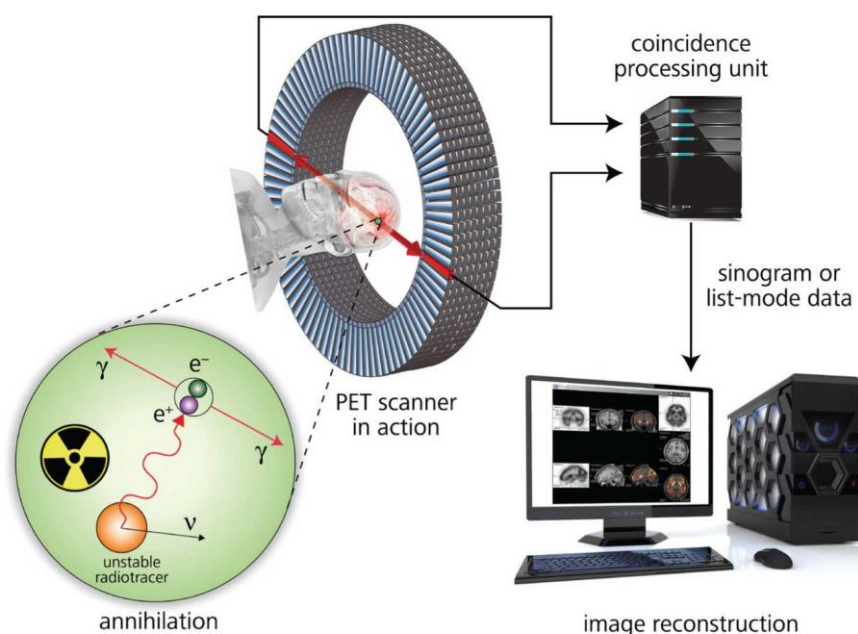


Εικόνα 3.5. Εικόνα συστήματος PET

Σύμφωνα με το φαινόμενο της εξαύλωσης κατά την ένωση ενός ποζιτρονίου με ένα ηλεκτρόνιο εκπέμπονται δυο φωτόνια- γ , ενέργειας 0.511 MeV το καθένα, τα οποία οδεύουν προς αντίθετες κατευθύνσεις. Σκοπός του μετρητικού συστήματος PET είναι να καταγράψει τα εκπεμπόμενα φωτόνια ταυτόχρονα οπότε να εντοπίζει την ακριβή θέση που πραγματοποιήθηκε το γεγονός και έτσι να απεικονίζει το σύνολο των γεγονότων τα οποία θα αποτελούν και την δημιουργούμενη εικόνα της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στο εσωτερικό του ασθενούς.

Για την καταγραφή αυτών των φωτονίων απαιτούνται δυο ανιχνευτές σε αντιδιαμετρικές θέσεις συνδεδεμένοι με κατάλληλο κύκλωμα σύμπτωσης. Εάν οι ανιχνευτές καταγράψουν συγχρόνως από ένα φωτόνιο με ενέργεια μεγαλύτερη από 0.511 MeV , τότε τα δυο αυτά φωτόνια προέρχονται από το ίδιο γεγονός. Ο ρόλος του κυκλώματος αυτού είναι να απορρίπτει τις τιμές που δεν καταγράφονται κατά ζεύγη. Η τεχνική αυτή ονομάζεται ανίχνευση σύμπτωσης εξαύλωσης (Annihilation

Coincidence Detection, ACD). Αν η διαδρομή του ενός φωτονίου είναι μικρή τότε του άλλου θα είναι μεγαλύτερη και το μέσο επίπεδο του σήματος θα είναι το ίδιο χωρίς να επηρεάζει η απορρόφηση από τους ιστούς ή το σημείο πραγματοποίησης του γεγονότος. Ο χρόνος (ανάλυσης) μέσα στον οποίο πρέπει να καταγραφούν τα δυο φωτόνια πρέπει να είναι πολύ μικρός ώστε να θεωρηθεί ότι ανήκουν στην ίδια αρχική εξαύλωσης. Παράλληλα η περιοχή που "βλέπουν" οι δυο ανιχνευτές περιορίζεται σε μια στενή επιμήκη περιοχή από όπου μπορούν να προέρχονται τα ταυτόχρονα γεγονότα. Όλα τα γεγονότα που δεν εκπληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις αποκόπτονται. Αυτός ο τρόπος περιορισμού των "άχρηστων" φωτονίων χαρακτηρίζεται σαν ηλεκτρονικός κατευθυντήρας.



Εικόνα 3.6. Το σύστημα PET με την διαδικασία ταυτόχρονης καταγραφής εκπομπής φωτονίων και την ανακατασκευή του αντικειμένου.

Το βασικό πλεονέκτημα του PET είναι η δυνατότητα μελέτης φυσιολογικών διεργασιών του ανθρώπινου σώματος. Αυτό οφείλεται στο ότι τα χρησιμοποιούμενα ισότοπα είναι βασικά συστατικά των βιολογικών συστημάτων οπότε μπορούν να απεικονίζουν την μεταβολική σημασία-πορεία τους. Τέτοια ισότοπα-εκπομπή (+β) σωματιδίων καθώς και ο χρόνος υποδιπλασιασμού του καθενός ($T_{1/2}$) είναι: ^{11}C (20.4 min), ^{10}F (110 min), ^{13}N (10.0 min), ^{60}Ga (62.3 min), ^{82}Rb (1.3 min). Τα ισότοπα αυτά χρησιμοποιούνται για την ιχνηθέτηση φυσικών, βιοχημικών και φαρμακευτικών ουσιών. Διάφορες εξετάσεις υπάρχουν για τον έλεγχο της κατακράτησης ουσιών από

τα διάφορα όργανα π.χ. στον εγκέφαλο ή την αντίδρασή τους σε διαφορετικά ερεθίσματα όπως θόρυβο, φωτεινά ερεθίσματα, μεταπτώσεις στην ψυχολογική διάθεση-συγκέντρωση κτλ.

Ο μικρός χρόνος ημιζωής των ισοτόπων συμβάλλει στην επιβάρυνση του ασθενούς με μικρή δόση. Το πλεονέκτημα αυτό, από άποψη ακτινοπροστασίας, αποτελεί και μειονέκτημα για τη χρησιμοποίηση αυτών των συστημάτων. Στην κλινική πράξη μαζί με το απεικονιστικό σύστημα PET θα πρέπει να υπάρχει επιτόπου μονάδα παραγωγής ισοτόπων που συνήθως είναι κύκλοτρο. Αυτό είναι απαραίτητο αφού ο μικρός χρόνος ημιζωής των ισοτόπων είναι απαγορευτικός για την μεταφορά τους από κάποιο άλλο μέρος. Η ιδιαιτερότητα αυτή καθιστά την εγκατάσταση τέτοιων συστημάτων πολυδάπανη στην ευρεία κλινική εφαρμογή τους.

4.0. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

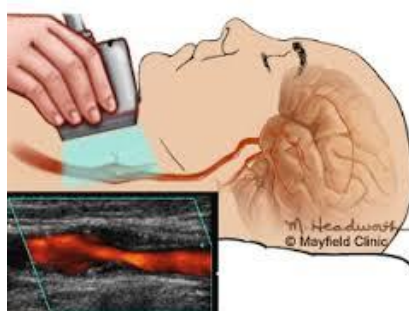
4.1. Κλασική Ακτινογραφία Κρανίου



Εικόνα 4.1. Κλασική ακτινογραφία κρανίου

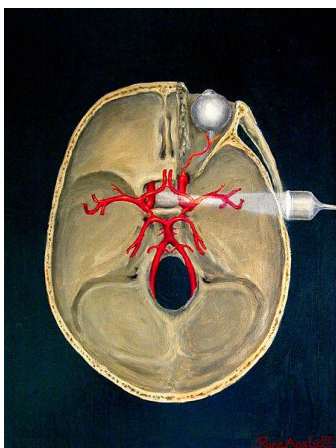
Απετέλεσε την παλαιότερη απεικονιστική μέθοδο μελέτης των οστών του σπλαχνικού και εγκεφαλικού κρανίου. Στο σπλαχνικό κρανίο μελετώνται οι παραρρίνιοι, κόλποι, οι οφθαλμικοί κόγχοι, οι μαστοειδείς αποφύσεις, η άνω και κάτω γνάθος. Στο εγκεφαλικό κρανίο εξετάζονται ακτινολογικώς η εξωτερική επιφάνεια, η ακεραιότητα αυτής και η καλή ή μη σύγκλιση των ραφών, η εσωτερική επιφάνεια με τα υπάρχοντα εντυπώματα αντιστοιχούντο στο μέγεθος και την διεύθυνση των ελίκων, οι κρανιακοί βόθροι και το τουρκικό εφίππειο.

4.2. Υπερηχογράφημα



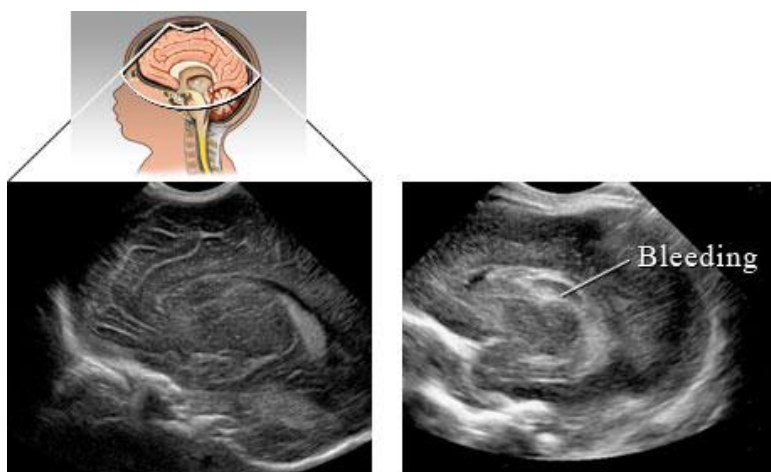
Εικόνα 4.2. Καρωτιδικός υπέρηχος

Μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιούνταν αποκλειστικά για την μελέτη της ροής του αίματος (ταχύτης, όγκος παλμού) στα εγκεφαλικά αγγεία. Στο παρελθόν υπολογιζόταν μόνο η ροή στις καρωτίδες, ωστόσο, με την εξέλιξη της τεχνολογίας, και την χρήση του κρανιακού υπερηχογραφήματος transcranial Doppler (TCD), στα περισσότερα μεγάλα αγγεία του εγκεφάλου (μέση εγκεφαλική, πρόσθια και οπίσθια εγκεφαλική, πρόσθια και οπίσθια αναστομοωτική και σπονδυλικές) είναι δυνατή η μέτρηση της ροής και ο όγκος παλμού.



Εικόνα 4.3. Διακρανιακή Doppler ηχοβόλιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας

Τέλος, είναι δυνατόν να έχουμε και εικόνα των εξωκρανιακών αγγείων (καρωτίδες, σπονδυλικές), οπότε διαπιστώνουμε στενώσεις και διατάσεις τούτων. Με την απεικόνιση και των ενδοκρανιακών αγγείων που αρχίζει να πραγματοποιείται, οι υπέρηχοι θα αποτελούν ένα επιπλέον εργαλείο όπλο στη μελέτη της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.



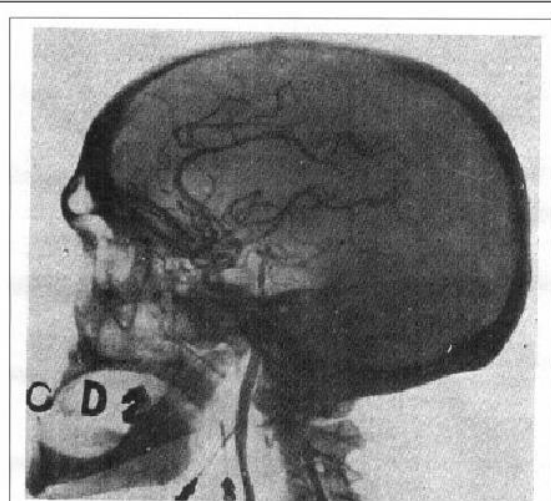
Εικόνα 4.4. Κρανιακό υπερηχογράφημα νεογνού.

Η απεικόνιση περιοχών του εγκεφάλου με την χρήση των υπερήχων περιορίζεται βασικά στα νεογνά λόγω της ικανότητας διέλευσης των σημάτων μέσω του υπανάπτυξη κρανιακού οστού (Εικ.4.4)[*van Wezel-Meijler G, et al. 2010*]. Ωστόσο, το κρανιακό υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων όταν υπάρχει άνοιγμα στο κρανίο, για την άμεση αναγνώριση των ορίων πιθανής παθολογείας/όγκου. Τα ευρήματα της τελευταίας, τόσο ως προς την αμεσότητα και την ευχρηστία της όσο και ως προς την ακρίβεια και το βέλτιστο χρονικό «παράθυρο» για την πραγματοποίηση της μπορούν να αντιπαρατεθούν με περαιτέρω απεικονιστικές εξετάσεις όπως απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), μαγνητική αγγειογραφία (MRA) και αξονική τομογραφία (CT) [*Brunser A, 2009; Guan J, et al. 2013*].

4.3. Αγγειογραφία Εγκεφάλου

4.3.1. Κλασσική Αγγειογραφία, Angiography

Το 1927 πρώτος ο Moniz [*Moniz E, 1927*] χρησιμοποίησε την εισαγωγή σκιεράς ουσίας στα αγγεία του εγκεφάλου και την απεικόνιση τους με την χρήση κλασσικής ακτινογραφικής λυχνίας ακτίνων -X. Έκτοτε η τεχνική αυτή εξελίχθηκε και αποτέλεσε βασική μέθοδο μελέτης των αγγείων. Για την μελέτη του καρωτιδικού συστήματος σκιερά ουσία εισάγεται είτε στην καρωτίδα άμεσα, είτε έμμεσα με καθετηριασμό της βραχιονίου ή της υποκλειδίου αρτηρίας στην κοινή καρωτίδα. Για την μελέτη του σπονδυλοβασικού συστήματος η εισαγωγή της σκιεράς ουσίας γίνεται με πίεση ή με καθετήρα από την μηριαία αρτηρία στις σπονδυλικές αρτηρίες. Λαμβάνοντας ταχέως μια σειρά ακτινογραφιών (κατά μέτωπο και πλάγια) μπορούμε να έχουμε διαδοχικά την αρτηριακή φάση, την τριχοειδική και τέλος τη φλεβική φάση της κυκλοφορίας.



Εικόνα 4.5. Η πρώτη απεικόνιση ανθρώπινου αγγειογράφηματος καρωτίδας [Egas Moniz, 1927]. Στην κάτω αριστερή πλευρά της φωτογραφίας απεικονίζεται η βελόνα, η οποία χρησιμοποιείται για άμεση έγχυση σκιερής ουσίας στην καρωτίδα.

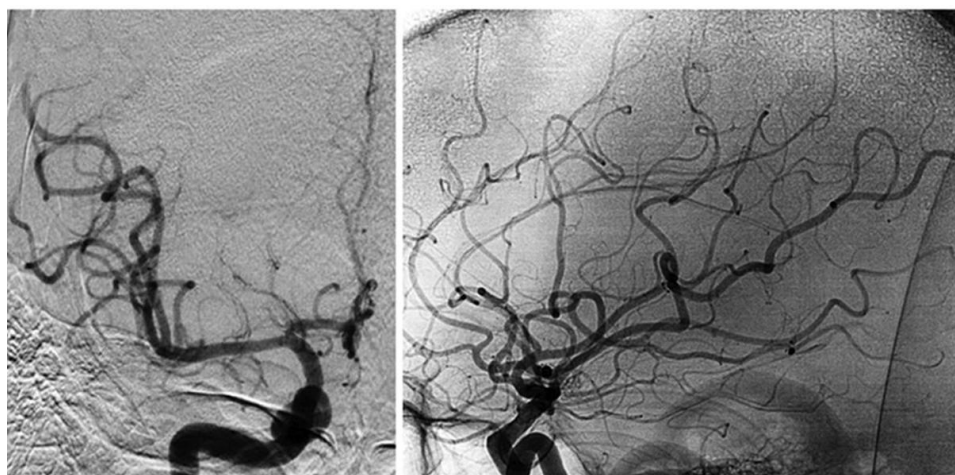
Στόχος της αγγειογραφίας εγκεφάλου είναι η απεικόνιση για την περαιτέρω διερεύνηση της μορφολογίας των αγγείων του και πιθανών αλλοιώσεών τους. Με την συγκεκριμένη μεθοδολογία μπορούν να διαπιστωθούν:

- παραμορφώσεις του αυλού υπό μορφή διατάσεως, στενώσεως ή αποφράξεως καθώς και αποκάλυψη αγγειακών δυσπλασιών και ανευρυσμάτων
- μορφώματα εγκεφάλου, έμμεσα, από την μετατόπιση των αγγείων από την κανονική τους θέση λόγω καταλήψεως της περιοχής από το υπάρχον μόρφωμα.

Η κλασσική αγγειογραφία αποστέλλει σήμερα ξεπερασμένη απεικονιστική τεχνική λόγω των συχνών και πολλαπλών επιπλοκών της. Οι επιπλοκές μπορεί να είναι:

- λοίμωξη από την εισαγωγή του καθετήρα
- εσωτερική αιμορραγία
- αιμάτωμα ή αγγειακή βλάβη πχ ψευδοανεύρυσμα στο σημείο της παρακέντησης
- καρδιακές αρρυθμίες
- αλλεργία στο ενδοφλέβιο σκιαγραφικό (από δερματικό εξάνθημα έως αλλεργικό σοκ)
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (σε ηλικιωμένους και κυρίως παροδικό)
- πάρεση μηριαίου νεύρου.

4.3.2.. Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία, Digital Subtraction Angiography (DSA)



Εικόνα 4.6. Απεικόνιση Ψηφιακής Αφαιρετικής Αγγειογραφίας (Digital Subtraction Angiography - DSA)

Από τις αρχές τις δεκαετίας του 1980, το υπερηχογράφημα χρησιμοποιήθηκε σαν εξέταση εντοπισμού (screening) και η διάγνωση συμπληρώνονταν από την ψηφιακή αγγειογραφία. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού παραμένει για πολλούς ως η εξέταση αναφοράς και σύγκρισης για οποιαδήποτε άλλη μεθοδολογία [Uetani H, et al. 2013; Azuma M, et al. 2015]. Στα σύγχρονα συστήματα επιτυγχάνεται υψηλότερης ποιότητας απεικόνιση επιτρέποντας την ανάδειξη πληροφορίας από διάφορα επίπεδα του αορτικού τόξου, των καρωτίδων, των σπονδυλικών αρτηριών και των ενδοκρανίων αγγείων. Ωστόσο παραμένουν ως μειονεκτήματα της μεθόδου, η υποκειμενικότητά της (διαφοροποίηση κριτηρίων με διάφορες μεθόδους), η νοσηρότητα και το κόστος της. Επιπλέον, θέματα που σχετίζονται με το σκιαγραφικό μέσο και την νεφροτοξικότητά του συνεχίζουν να απασχολούν τους ειδικούς του χώρου.

4.3.3 Αξονική Αγγειογραφία – Computed tomography angiography (CTA)

Η εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας πολλαπλών αισθητήρων (MDCT) επέτρεψε την ανάπτυξη και πρόοδο της αγγειογραφίας CT (CTA). Αρχικά η έννοια της εκτίμησης της καρωτιδικής αρτηρίας προτάθηκε από τον Heinz το 1984 [Heinz ER, et al. 1984]

με την χρήση κλασικής CT. Η τεχνολογική εξέλιξη επέτρεψε αρχικά την ανάπτυξη της CTA στις καρωτίδες για την εκτίμηση των συγκεκριμένων αγγείων. Καθώς το πάχος των τομών της CTA και οι μέθοδοι ανασύστασης βελτιώθηκαν, η ακρίβεια του προσδιορισμού στένωσης έχει αυξηθεί.



Εικόνα 4.7. Απεικόνιση CTA του κύκλου του Willis [©2017 E.K.Fishman, MD, FACR, www.ctisus.com].

Το CTA στην περιοχή του αυχένα έχει γίνει το πρότυπο για τραυματικές βλάβες. Η συνήθης χρήση του CTA για την αξιολόγηση των καρωτιδικών και σπονδυλικών αρτηριών χρησιμοποιείται πλέον στην καθημερινή κλινική πράξη. Η τεχνική έχει επίσης εφαρμοσθεί με επιτυχία στο ενδοκράνιο αγγειακό σύστημα με αποτέλεσμα την άμεση ανίχνευση των εγκεφαλικών ανευρυσμάτων και άλλων αγγειακών παθήσεων [Enterline D.S. et al. 2006, Rubin G.D. et al. 2014].

3.3.4. Μαγνητική Αγγειογραφία - Magnetic Resonance Angiography (MRA)

Η αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Angiography - MRA) είναι μια ομάδα τεχνικών που βασίζονται στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) για την απεικόνιση αιμοφόρων αγγείων. Η MRA χρησιμοποιείται για τη δημιουργία εικόνων αρτηριών (και σπανιότερα φλεβών) προκειμένου να αξιολογηθούν για παρουσία στένωσης, απόφραξης, ανευρύσματος ή άλλων ανωμαλιών. Το MRA χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγηση των αρτηριών της κεφαλής και του αυχένα, της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής, των νεφρικών

αρτηριών και των ποδιών.

Διάφορες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση των αιμοφόρων αγγείων, τόσο των αρτηριών όσο και των φλεβών, με βάση τα αποτελέσματα ροής ή την αντίθεση (εγγενής ή φαρμακολογικώς παραγόμενη). Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες μέθοδοι MRA περιλαμβάνουν τη χρήση ενδοφλέβιων ουσιών αντίθεσης, ιδιαίτερα εκείνων που περιέχουν γαδολίνιο για να ελαττώσει το T1 αίματος σε περίπου 250 ms, μικρότερο από το T1 όλων των άλλων ιστών (εκτός του λίπους). Οι βραχείες ακολουθίες TR παράγουν φωτεινότερες απεικονίσεις του αίματος. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές άλλες τεχνικές για τη διεξαγωγή της MRA και μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο γενικές ομάδες, αυτές που εξαρτώνται από τη ροή και τις ανεξάρτητες από την ροή τεχνικές [Mandell DM, et al. 2017].

Βασικό πλεονέκτημα της MRA σε σύγκριση με τη ψηφιακή αγγειογραφία είναι ο μη επεμβατικός χαρακτήρας της εξέτασης. Επιπλέον, σε σύγκριση με τη CTA και την DSA αγγειογραφία, είναι ότι ο ασθενής δεν εκτίθεται σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Επίσης, τα μέσα αντίθεσης που χρησιμοποιούνται για τη MRA τείνουν να είναι λιγότερο τοξικά από εκείνα που χρησιμοποιούνται για την CTA και την DSA, και με σημαντικά μικρότερο αριθμό εξεταζόμενων να διατρέχουν κίνδυνο αλλεργίας. Τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα της μεθόδου MRA είναι το συγκριτικά υψηλό κόστος και η κάπως περιορισμένη χωρική της ανάλυση. Το χρονικό διάστημα που λαμβάνουν οι σαρώσεις μπορεί επίσης να είναι ένα ζήτημα, καθώς η CTA είναι αρκετά πιο γρήγορο. Αποκλείεται επίσης σε ασθενείς που δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν την MRA όπως άτομα με βηματοδότες, μέταλλα στα μάτια ή διάφορα χειρουργικά κλπ).

Τέλος, στην τεχνική MRA για την απεικόνιση της κρανιακής κυκλοφορίας ο ασθενής τοποθετείται στην ίδια ακριβώς θέση με αυτή μιας κλασικής MRI απεικόνισης εγκεφάλου. Ωστόσο, χρειάζεται ακινητοποίηση μέσα στο πηνίο κεφαλής ενώ συνολικά το MRA είναι συνήθως μέρος της εγκεφαλικής εξέτασης MRI και απαιτεί περίπου 10 λεπτά επιπλέον σε σχέση με στο συνηθισμένο πρωτόκολλο MRI.

4.4. Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου, Computed Tomography (CT)

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι μια τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιεί λυχνία ακτίνων X για την σάρωση διαφόρων περιοχών του σώματος. Ο σύγχρονος τρόπος σάρωσης πραγματοποιείται ακολουθώντας ελικοειδή (ή σπειροειδή) κίνηση της λυχνίας αντί να λαμβάνουν μια σειρά από εικόνες μεμονωμένων τομών του σώματος. Η ελικοειδής κίνηση έχει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι των παλαιότερων τεχνικών CT όπως: είναι ταχύτερη, παράγει υψηλότερης ποιότητας εικόνες 3-D των περιοχών σάρωσης και μπορεί να ανιχνεύσει καλύτερα μικρές ανωμαλίες. Οι νεότεροι σαρωτές CT, πολλαπλών ανιχνευτών- multidetector CT, επιτρέπουν την απεικόνιση περισσότερων τομών σε μικρότερο χρονικό διάστημα.



Εικόνα 4.8. Εγκεφαλική αιμορραγία (UV Medicine, Univ.ofWashington).

Εκτός από τη βασική εφαρμογή του στην ογκολογία, η CT χρησιμοποιείται ευρέως για την διάγνωση ασθενειών και συνθηκών του κυκλοφορικού συστήματος (αίματος), όπως στεφανιαία νόσο (αθηροσκλήρωση), ανευρύσματα αιμοφόρων αγγείων και θρόμβοι αίματος, Αποστήματα, Φλεγμονώδεις ασθένειες, και τραυματισμούς στην κεφαλή, στο σκελετικό σύστημα και σε εσωτερικά όργανα. Ειδικά στην ανίχνευση και παρακολούθηση των Αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων η χρήση του CT μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην αξιολόγησή τους. Έτσι, τα ισχαιμικά επεισόδια παρουσιάζονται στην CT κυρίως ως υπόπυκνες (μαύρες) περιοχές, ιδίως μετά την πάροδο 2-3 και πλέον 24-ώρων και χαρακτηρίζουν την περιοχή του ισχαιμήσαντος αγγείου. Τα αιμορραγικά επεισόδια παρουσιάζονται ως υπέρπυκνες (λευκές) καλώς αφοριζόμενες περιοχές (ενδοεγκεφαλικά αιματώματα), είτε ως υπέρπυκνες διάχυτες

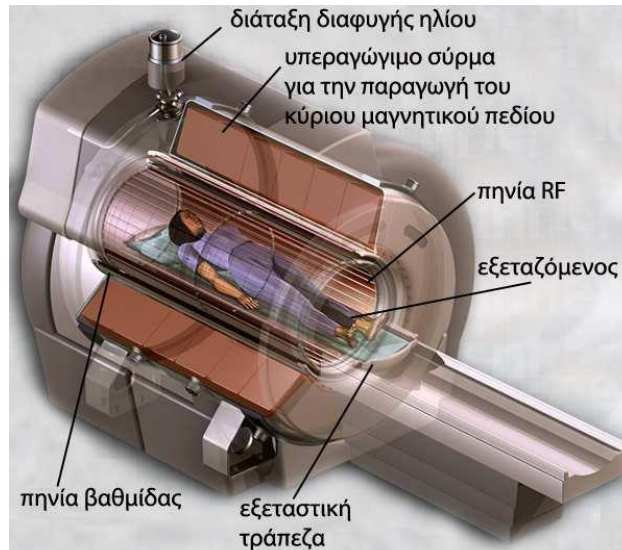
εστίες (υπαραχνοειδής αιμορραγία) ή ακόμα ως υπέρπυκνες εξωεγκεφαλικές εστίες (επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα). Επιπλέον με την χρήση της CT μπορούν να αναδειχθούν διάφορες αγγειακές δυσπλασίες. Η χρήση της σκιαγραφικής ουσίας αυξάνει την αντίθεση με την οποία απεικονίζονται τα αγγεία του εγκεφάλου και έτσι αναδεικνύονται τα σχετικά ευμεγέθη ανευρύσματα, αρτηριακά και, ιδίως, τα αρτηριοφλεβώδη.

4.5. Τομογραφία Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)

Με την εφαρμογή των πολυάριθμων μεθόδων απεικόνισης και φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού είναι δυνατή η ανίχνευση πολλών παθολογιών του εγκεφάλου ακόμα και σε πολύ πρώιμο. Βασικό πλεονέκτημά της είναι ότι η εφαρμογή των διαθέσιμων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας και φασματοσκοπίας γεφυρώνει το χάσμα της ανατομικής απεικόνισης και της μοριακής απεικόνισης καθώς προσφέρει την δυνατότητα χωρικής απεικόνισης της συγκέντρωσης σημαντικών βιομορίων, της σύστασης ιστών, της μικροδομής και της συμπεριφοράς των περιοχών του εγκεφάλου που επηρεάζονται από την νόσο.

Κατά την εκτέλεση της απεικόνισης ο εξεταζόμενος τοποθετείται στον μαγνητικό τομογράφο και έτσι εισέρχεται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (τουλάχιστον 1.5 Tesla). Υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις - νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου. Αφού λοιπόν η προς εξέταση περιοχή του εγκεφάλου έχει έρθει στην επιθυμητή κατάσταση μετά με την εφαρμογή τοπικών μικρών μεταβολών στην ένταση του μαγνητικού πεδίου επιλέγεται ακριβώς η περιοχή λήψης εικόνων.

Κατά την διάρκεια της εξέτασης ο μαγνητικός τομογράφος εκπέμπει ραδιοκύματα (RF) με συγκεκριμένη συχνότητα τέτοια ώστε να αλλάξει η κατάσταση των πυρήνων υδρογόνου. Με την παύση της εκπομπής οι πυρήνες επιστρέφουν στην αρχική τους κατάσταση και εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας το οποίο μετά από επεξεργασία μας δίνει τις επιθυμητές εικόνες ή άλλες ποσοτικές πληροφορίες για την κατάσταση του εγκεφάλου.

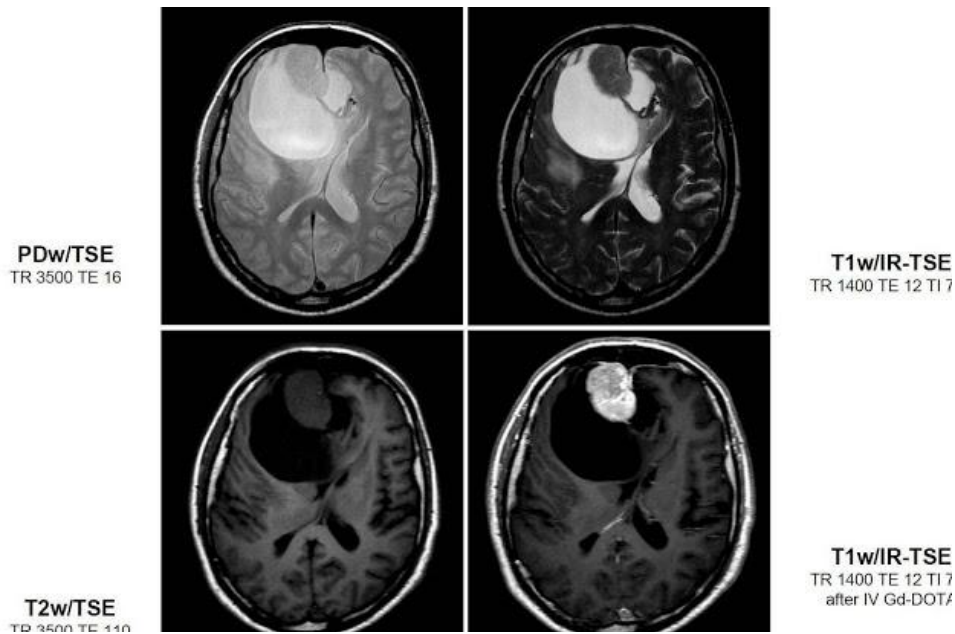


Εικόνα 4.9. Τυπική δομή ενός συστήματος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

3.5.1. Κλασσικές Απεικονιστικές Μέθοδοι MRI

Στην απεικόνιση της μαγνητικής τομογραφίας οι εικόνες αναπαρίστανται με αποχρώσεις του γκρι. Η κλίμακα των αποχρώσεων του γκρι που χρησιμοποιείται βασίζεται στις διαβαθμίσεις της έντασης του μετρούμενου σήματος. Όπως προαναφέρθηκε υψηλές εντάσεις σήματος αντιστοιχούν συνήθως σε "ανοιχτόχρωμες" αποχρώσεις του γκρι. Αντίθετα με ότι συμβαίνει σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους με ακτίνες X, στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού οι παράμετροι που καθορίζουν την ένταση του σήματος είναι πολυάριθμες.

Οι αποχρώσεις του γκρι, και επομένως η αντίθεση σε μια εικόνα, καθορίζονται από την ρύθμιση συγκεκριμένων παραμέτρων λειτουργίας του μαγνητικού τομογράφου οι οποίες επηρεάζουν την ανάλυση των εικόνων, ποιοι ιστοί και ποια φαινόμενα θα απεικονιστούν καλύτερα και το αν θα ληφθούν εικόνες οι ποσοτικά δεδομένα.

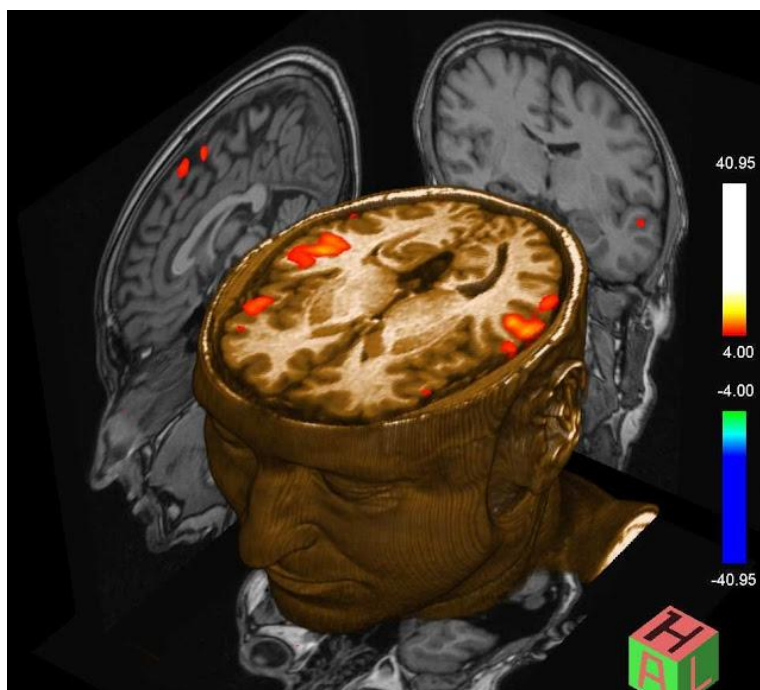


Εικόνα 4.10. Άνω σειρά, από αριστερά προς τα δεξιά, απεικόνιση πυκνότητας πρωτονίων (Proton density), T2 απεικόνιση (T2 weighted). Κάτω σειρά T1 απεικόνιση (T1 weighted), T1 απεικόνιση μετά την χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας (γαδολίνιο). Είναι εμφανής η δραματική επίδραση της μεταβολής των παραμέτρων λειτουργίας του μαγνητικού τομογράφου στην μορφή της απεικόνισης.

4.5.2. Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση αποτελεί σχετικά νέα μέθοδο απεικόνισης. Η τεχνική αναφέρεται κυρίως σε μεθόδους παρατήρησης διεργασιών που επιτελούνται στον εγκέφαλο. Ουσιαστικά οι τεχνικές αυτές βασίζονται στα φαινόμενα που συμβαίνουν όταν μεταβάλλεται η στάθμη του οξυγόνου στο αίμα. Κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του εγκεφάλου (προς εκτέλεση ορισμένης διεργασίας) το αγγειακό σύστημα παρέχει περισσότερο οξυγονωμένο αίμα (2 με 4 φορές περισσότερο αίμα). Μετά την προκλητή ενεργοποίηση (ερεθίσματα οπτικά, ακουστικά αφής και απλές ασκήσεις σκέψης ή απομνημόνευσης) περιοχών του εγκεφάλου παρατηρείται μία σχετική καθυστέρηση (3 με 6 δευτερόλεπτα) στην αύξηση της κυκλοφορίας και του όγκου του αίματος στην περιοχή ενδιαφέροντος. Μόνο μετά την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος παρατηρείται η ενεργοποίηση της περιοχής. Και συνεπώς η τοπική αύξηση της έντασης του μετρούμενου από τον μαγνητικό τομογράφο σήματος.

Τα τελευταία χρόνια η τεχνική αυτή εφαρμόζεται όλο και συχνότερα λόγω των πλεονεκτημάτων που εμφανίζει. Από τις σημαντικότερες κλινικές εφαρμογές σήμερα είναι η μελέτη των λειτουργιών των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Με την παρατήρηση της λειτουργικότητας του ιστού είναι δυνατός ο προσδιορισμός της περιοχής που δεν λειτουργεί ομαλά και κατά συνέπεια έχει εκφυλιστεί από τις μεταβολές του φλοιού. Επίσης εφαρμόζεται για την παρατήρηση της πορείας της θεραπείας και της κατάστασης πολλών λειτουργιών του εγκεφάλου σε συνάρτηση με την εξέλιξη της ασθένειας στον χρόνο.



Εικόνα 4.11. Τρισδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου και ανακατασκευή εικόνων σε όλες τις διαστάσεις. Οι περιοχές με πορτοκαλί απόχρωση απεικονίζουν τις περιοχές ενεργοποίησης του εγκεφάλου, ενώ ο κορεσμός του χρώματος απεικονίζει ποσοτικά την ένταση του λαμβανόμενου σήματος και συνεπώς τον βαθμό ενεργοποίησης της απεικονιζόμενης περιοχής.

4.5.3. Απεικόνιση Διάχυσης (DWI) – Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (DTI)

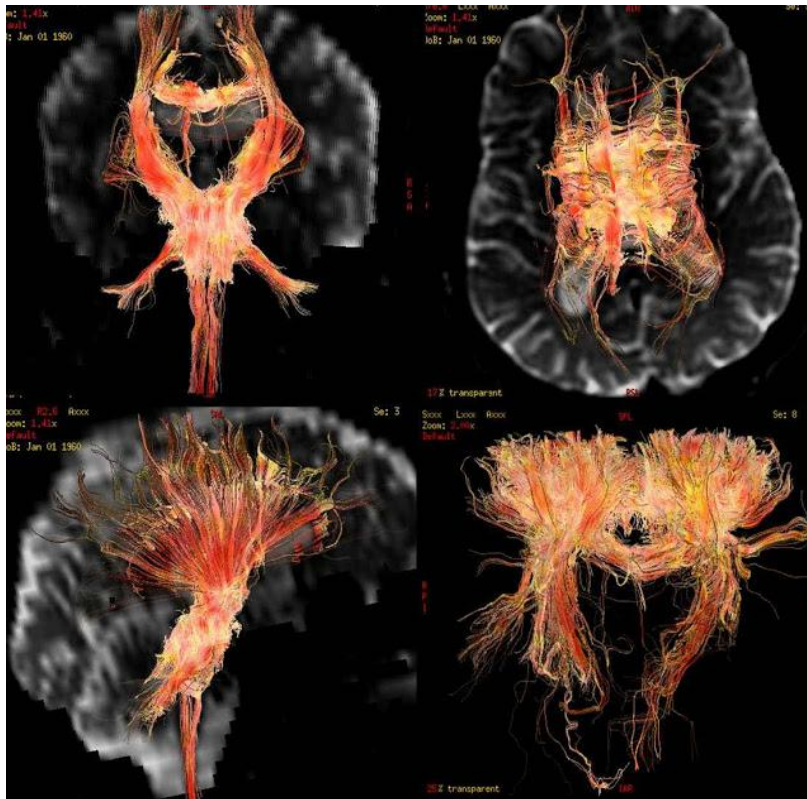
Οι εφαρμογές της απεικόνισης μοριακής διάχυσης αποτελούν σημαντική εξέλιξη στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού καθώς είναι δυνατή η απεικόνιση και η ποσοτική περιγραφή της μικροδομής και της διάταξης των ιστών και των νευρώνων έτσι ώστε να είναι δυνατή η καλύτερη περιγραφή της πορείας της νόσου.

Η διάχυση του νερού στους βιολογικούς ιστούς δεν είναι τυχαία ή ελεύθερη αλλά εξαρτάται από την δομή και την κατάσταση τους. Ανιχνεύεται με την βοήθεια της τεχνικής απεικόνισης διάχυσης (diffusion weighted imaging - DWI) ενώ περιγράφεται ποσοτικά από την τιμή του συντελεστή ADC (φαινομενικός συντελεστής διάχυσης - apparent diffusion coefficient) διαφέρει ανάλογα με τον μελετώμενο ιστό και εκφράζει την ευκολία με την οποία το νερό ταξιδεύει μέσα και γύρω από τα κύτταρα και κατ' επέκταση τους ιστούς. Στους φυσιολογικούς ιστούς σε όλους τους ανθρώπους οι τιμές αυτές είναι σταθερές και εξαρτώνται από την μελετώμενη περιοχή. Σε ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες, οι εκφυλισμένοι ιστοί παρουσιάζουν καταστροφή της δομής τους, πιο ελεύθερη και ταχεία κίνηση του νερού και κατά συνέπεια αύξηση πάνω από τις φυσιολογικές τιμές των τιμών ADC.

Το νερό εμφανίζει διαφορετικές ταχύτητες διάχυσης εντός των ιστών σε σχέση με την διεύθυνση της διάχυσης. Το φαινόμενο αυτό καλείται ανισοτροπία διάχυσης. Προκειμένου να ανιχνευθεί αυτή η ανισοτροπία είναι απαραίτητη η κωδικοποίηση τουλάχιστον έξι διευθύνσεων στο χώρο της διάχυσης ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την σχετική κινητικότητα των μορίων του νερού στο περιβάλλον των ιστών. Στην συμβατική απεικόνιση μοριακής διάχυσης δεν εφαρμόζεται αυτή η κωδικοποίηση. Με την βοήθεια της απεικόνισης τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging - DTI) είναι δυνατή η περιγραφή των μικροδομών των ιστών μέσω της παρατήρησης της ταχύτητας διάχυσης του νερού προς τις δεδομένες κατευθύνσεις.

Με αυτές τις τεχνικές αναπαρίσταται η διάταξη των νευρώνων στον χώρο χάρη στην ανίχνευση της διεύθυνσης κατά την οποία παρατηρείται η ταχύτερη διάχυση των μορίων του νερού. Η τεχνική αυτή βασίζεται σε ειδικούς αλγόριθμους για την εύρεση της διεύθυνσης αυτής. Η ανακατασκευή βασίζεται στην επεξεργασία των ίδιων δεδομένων της DTI και αφορά όλα τα τμήματα της εικόνας. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η καταγραφή των συνδέσεων των δομών του εγκεφάλου και του νευρικού

δικτύου. Οι εικόνες που προκύπτουν χαρακτηρίζονται από την παρατήρηση έγχρωμων νηματοειδών δομών στον τρισδιάστατο χώρο οι οποίες αναπαριστούν την μορφή και την διάταξη των νευρώνων. Έτσι είναι δυνατή η παρατήρηση της ομαλής λειτουργίας και διάταξης των νευρώνων και των συνάψεων. Σε περιπτώσεις εγκεφαλικών παθογενειών παρατηρείται μείωση της πυκνότητας των νευρώνων, διασκορπισμός των νευρώνων σε τυχαίες διευθύνσεις ή ακόμα και πλήρης απουσία των δομών αυτών.

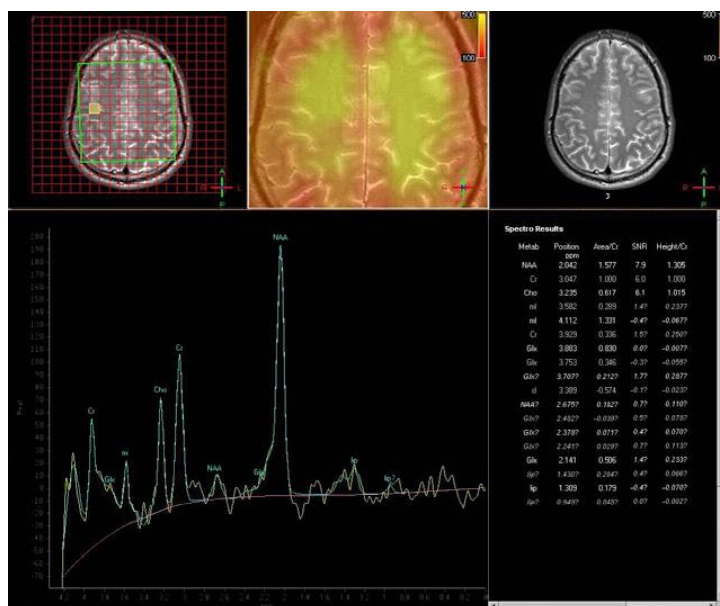


Εικόνα 4.12. Τρισδιάστατη ανακατασκευή των δεδομένων που έχουν προκύψει από την απεικόνιση του ταυστή διάχυσης με συμπίεση κλασικών εικόνων του εγκεφάλου για την εύρεση της τοποθεσίας των απεικονιζόμενων νευρώνων. Οι νηματοειδείς δομές με πορτοκαλί και κίτρινη απόχρωση απεικονίζουν τις ομάδες νευρώνων και την αρχιτεκτονική τους στον χώρο ενώ οι διαφορετικές αποχρώσεις εμφανίζουν την πυκνότητα των νευρώνων αυτών και συνεπώς την διατήρηση ή την καταστροφή των μικροδομών του εγκεφάλου.

4.5.4. Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) διακρίνεται σε φασματοσκοπία in vitro (εφαρμόζεται σε δείγματα ουσιών) και σε φασματοσκοπία in vivo (εφαρμόζεται στο ανθρώπινο σώμα). Ακόμη υπάρχει η φασματοσκοπική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopic imaging ή chemical shift imaging - MRSI), η οποία μας δίνει την δυνατότητα να χαρτογραφήσουμε την χημική σύσταση (εικονική βιοψία) και την μεταβολική δραστηριότητα των ιστών παρουσιάζοντας την κατανομή και την συγκέντρωση των μεταβολιτών στο χώρο.

Στη φασματοσκοπία λαμβάνονται πληροφορίες βασιζόμενες στις σχετικές συγκεντρώσεις ενδογενών μεταβολιτών που υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και στους εξωκυττάριους πόρους. Ανιχνεύονται διάφοροι μεταβολίτες, χημικές ουσίες οι οποίες είναι παρούσες σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, σε ένα συγκεκριμένο όγκο ενδιαφέροντος. Στο φάσμα οι κορυφές των παραπάνω μεταβολιτών κατέχουν συγκεκριμένη θέση και ύψος και αντιστοιχούν στις σχετικές τους συγκεντρώσεις, και οι όποιες μεταβολές των συγκεντρώσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση, την σταδιοποίηση βλαβών διαφόρων ανατομικών δομών του εγκεφάλου. Και όλα τα παραπάνω με μη επεμβατικό τρόπο και χωρίς την επιβάρυνση του εξεταζόμενου με ιοντίζουσες ακτινοβολίες.



Εικόνα 4.12. Μορφή φάσματος εγκεφάλου ενήλικου εθελοντή

4.6. Σπινθηρογράφημα Εγκεφάλου

4.6.1. Σπινθηρογραφική Απεικόνιση

Γίνεται με ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοφαρμάτων τα οποία είναι μηλιφιλα και δεν διέρχονται από το(φυσιολογικό) αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Εάν όμως υπάρχει σε κάποιο σημείο (breakdown) του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τότε αυτό επιτρέπει την διόδο των ρ/φ αυτών στην προσβεβλημένη περιοχή του εγκεφάλου, δίδοντας τη δυνατότητα στη βλάβη να απεικονισθεί.

Τα πλέον γνωστά ρ/φ της κατηγορίας αυτής είναι τα εξής:

- ^{99m}Tc - Perchnetate
- ^{99m}Tc - diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA)
- ^{99m}Tc - glucoheptonate

Οι εικόνες που λαμβάνουμε μπορεί να είναι στατικές (4-5 λήψεις στα 30min και «όψιμες» λήψεις μετά 2-4h από την ένεση του ισότοπου) ή δυναμικές (μελέτη πρώτης διόδου όπου λαμβάνουμε εικόνες ανά 2-3 sec επί 1-2 min).

Οι ενδείξεις του συγκεκριμένου σπινθηρογραφήματος είναι ποικίλες: ανάδειξη όγκων του εγκεφάλου (μηνιγγίωμα, γλοίωμα, γλοιοβλάστωμα), έλεγχος μεταστάσεων, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, μελέτη της αιματικής ροής των καρωτίδων και των ενδοεγκεφαλικών αρτηριών (μελέτη πρώτης διόδου), αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία κλπ.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε ευρέως, όμως η εμφάνιση της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας την έχουν σε μεγάλο βαθμό υποκαταστήσει. Έτσι σήμερα δύο είναι οι τεχνικές της σύγχρονης ραδιοϊσοτοπικής απεικόνισης του εγκεφάλου, η SPECT και η PET.

4.6.2. Τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT)

Με την χρήση της τομογραφικής γ-camera και την περιστροφή των κεφαλών της γύρω από τον ασθενή, καταγράφονται τα εκπεμπόμενα από την κεφαλή του ασθενούς φωτόνια¹. Με την ανασύσταση των προσλαμβανόμενων φωτονίων ανασχηματίζεται το είδωλο την περιοχή συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου.

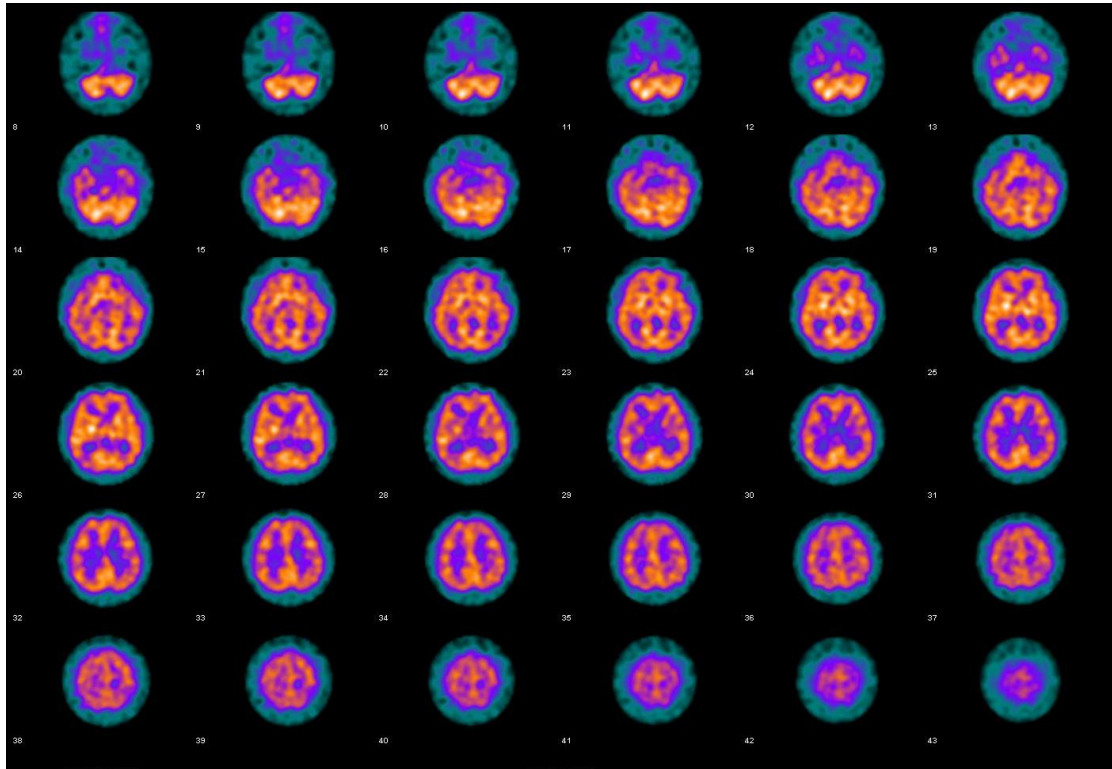
Στο σπινθηρογράφημα **αιμάτωσης**, τα ραδιοφάρμακα που χορηγούνται στον ασθενή είναι λιπόφιλα και διέρχονται τον άθικτο (φυσιολογικό) αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συγκροτούνται από τον εγκεφαλικό φλοιό. Πρόκειται για λιπόφιλες αμίνες που επισημαίνονται συνήθως με ^{99m}Tc ή ¹²³I. Τα λιπόφιλα αυτά συμπλέγματα των αμινών, με το πρώτο σχεδόν πέρασμα δια μέσου της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προσλαμβάνονται από τον εγκεφαλικό φλοιό όπου και παραμένουν. Η διάχυση δε των ρ/φ αυτών στον εγκεφαλικό φλοιό είναι συνάρτηση της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής.

Τα πλέον γνωστά ρ/φ της κατηγορίας αυτής είναι τα εξής:

- ^{123m}I - HIPDM
- ^{99m}Tc - Hexamethylpropyleneamineoxime (HMPAO)
- ^{201m}Tl - Diethyldithiocarbonate (DDC)

Τα ρ/φ που είναι επισημασμένα με ¹²³I είναι περισσότερο δύσχρηστα, δεδομένου ότι το ¹²³I δεν είναι εύκολα διαθέσιμο (πραγματοποίηση συγκεκριμένης παραγγελίας για την δεδομένη χορήγηση) και επιπλέον εμφανίζουν γρήγορα φαινόμενο έκλυσης (για αυτό η απεικόνιση εκτελείται μέσα στην πρώτη ώρα μετά την χορήγηση). Αντιθέτως τα ρ/φ που είναι επισημασμένα με ^{99m}Tc είναι εύχρηστα, δεδομένου ότι το Τεχνητό είναι εύκολα διαθέσιμο (μέσω της γεννήτριας ⁹⁹Mo/^{99m}Tc) και επιπλέον δεν εμφανίζουν φαινόμενο έκλυσης (οπότε η απεικόνιση μπορεί να εκτελεστεί σε οποιοδήποτε χρόνο από 2 min ως και 8 h μετά την ένεση)

¹ Περισσότερα στοιχεία και περιγραφή της διαδικασίας λειτουργίας της λειτουργικής απεικόνισης SPECT παρουσιάζονται στο αντίστοιχο πεδίο της συγκεκριμένης διατριβής.



Εικόνα 4.14. Τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης εγκεφάλου με .

Με την χρήση διαφόρων ραδιοφαρμάκων το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στον εντοπισμό παθολογιών. Οι ενδείξεις του SPECT σπινθηρογραφήματος θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν στις παρακάτω: μέτρηση της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής, μελέτη των αγγειακών εγκεφαλικών (ισχαιμικής ή αιμορραγικής αιτιολογίας) και των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων, η διάγνωση της άνοιας (νόσος Alzheimer's, πολυεμφραγματική άνοια), η μελέτη της επιληψίας, της νόσου του Huntington και της νόσου του Parkinson, η μελέτη πολλών ψυχιατρικών παθήσεων (σχιζοφρένεια, διαφορική διάγνωση καταθλίψεως και καταθλιπτικής άνοιας) κ.α..

4.6.3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET)

Η Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων αποτελεί την του δόρατος στις κλινικά χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές τεχνολογίες στον χώρο της Πυρηνικής Ιατρικής. Τόσο ο τύπος των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται όσο και ο τρόπος

δημιουργίας της απεικόνισης διαφοροποιείται από αυτόν του SPECT². Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιεί η PET έχουν ενσωματωμένα στο μόριό τους ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια. Πρόκειται για εξαιρετικώς βραχύβια ισότοπα στοιχείων, από τα οποία συντίθενται σχεδόν όλα τα βιολογικά μόρια. Τα συνηθέστερα εξ αυτών είναι: το οξυγόνο - 15 (¹⁵O), το άζωτο - 13 (¹³N), ο άνθρακας - 11 (¹¹C) και το φθόριο - 18 (¹⁸F).

Κατά την διαδικασία πραγματοποίησης της εξέτασης, το ραδιοφάρμακο (που εμπεριέχει το ισότοπο ως εκπομπό ποζιτρονίων) χορηγείται στον ασθενή και με την σειρά του προσλαμβάνεται από τον εγκέφαλο. Το ποζιτρόνιο μετά την βραχύτατη πορεία του εξαυλώνεται κατά την συνεύρεση του με κάποιο από τα ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε περίσσεια στην περιοχή, οπότε και δημιουργούνται οι δύο, αντιδιαμετρικά εκπεμπόμενες, ακτίνες γ ενέργειας 511 KeV η κάθε μία. Ο συνολικός αριθμός των ανιχνευτών που βρίσκονται τοποθετημένοι σε μορφή δακτυλίου γύρω από την κεφαλή του ασθενούς συλλέγουν και καταγραφούν τις εκπεμπόμενες ακτίνες. Η χρήση λογισμικού επιτρέπει την επιλογή των σημαντικών ακτίνων ενώ φιλτράρει αυτές που προσθέτουν θόρυβο στο συλλεγόμενο σήμα. Στην συνέχεια τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση του τρισδιάστατου «αντικειμένου» που ουσιαστικά αποτελεί την περιοχή συγκέντρωσης και καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου.

Οι ενδείξεις σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου PET είναι οι εξής:

- Προσφέρει περιοχική ποσοτική πληροφορία αναφορικά με την εγκεφαλική αιμάτωση και τον εγκεφαλικό μεταβολισμό υπό φυσιολογικές συνθήκες ηρεμίας ή και διέγερσης και σε παθολογικές καταστάσεις.
- Θεμελιακής σημασίας υπήρξε η εισαγωγή της φθοριοδεοξυγλυκόζης (¹⁸FDG), δείκτη του συνολικού μεταβολισμού της γλυκόζης, αεροβίου και αναεροβίου. Έτσι είναι δυνατόν να μελετηθούν βασικές βιοχημικές λειτουργίες του εγκεφάλου, να ερευνηθεί ο τρόπος δράσης και η αποτελεσματικότητα φαρμάκων καθώς και παθοφυσιολογία διαφόρων εγκεφαλικών παθήσεων. Ενδιαφέρουσες μελέτες φυσιολογίας του εγκεφάλου για τη λειτουργία του οπτικού και του ακουστικού φλοιού έχουν γίνει με την βοήθεια οπτικών και

² Εκτενής αναφορά στον τρόπο λειτουργίας και την φυσική του συστήματος PET παρουσιάζεται σε επόμενο κεφάλαιο της συγκεκριμένης μελέτης.

ακουστικών ερεθισμάτων, χορηγώντας (^{18}F FDG) και ελέγχοντας την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου αυτού υπό συνθήκες ηρεμίας και διέγερσης αντίστοιχα.

- Η μελέτη των υποδοχέων και των συνάψεων του νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, τα παράγωγα της σπιπερόνης (^{18}F - spiperone) συνέβαλαν στη μελέτη των μετασυναπτικών υποδοχέων του ντοπαμινεργικού συστήματος, αλλά και των S_2 σεροτονινικών υποδοχέων, ή φθόριο L-Dopa (^{18}F -L - Dopa) στη μελέτη της νόσου του Parkinson και τέλος, το Carfentanil (^{11}C - Carfentanil) στη μελέτη των μ-οπιούχων υποδοχέων.
- Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν να μελετηθούν μέσω της μέτρησης της εγκεφαλικής ροής αίματος, του λόγου περιοχικής εξαγωγής οξυγόνου καθώς και του περιοχικού ρυθμού μεταβολισμού οξυγόνου και γλυκόζης.
- Η επιληψία, όπου η PET δίδει τη δυνατότητα εντοπισμού της επιληπτογόνου εστίας στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Τόσο η αιμάτωση όσο και ο μεταβολισμός είναι αυξημένα κατά την διάρκεια της κρίσης στην περιοχή της εστίας, ενώ - αντίθετα - εκτός κρίσης η εστία εμφανίζεται υπομεταβολική.
- Οι ανοϊκές συνδρομές όπου παρατηρείται υπερμεταβολισμός περιοχών.
- Οι όγκοι του εγκεφάλου, που ανιχνεύονται μέσω της αύξησης μεταβολισμού, γλυκόζης και αμινοξέων και πολλές φορές πριν φανούν σε αξονική και μαγνητική τομογραφία.
- Η μελέτη των ψυχιατρικών παθήσεων μέσω της τοπικής εγκεφαλικής ροής και του μεταβολισμού σε διάφορες περιοχές (μείωση αυτών στην σχιζοφρένεια και την κατάθλιψη) ή μέσω ανταγωνιστών (μεθυλπιπερόνη) των μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων.

Η χρήση της τομογραφίας ποζιτρονιακής εκπομπής -PET αποτέλεσε τις τελευταίες δεκαετίες το αποκλειστικό σύστημα για την ερευνητική μελέτη της λειτουργικότητας του εγκεφάλου. Ωστόσο, το υψηλό κόστος της εξέτασης, η έλλειψη απεικονιστικών συστημάτων σε νοσοκομεία, κυρίως της περιφέρειας, και η δυσκολία προμήθειας των ραδιοφαρμάκων αποτελούν τα βασικά προβλήματα για την περαιτέρω ανάπτυξη και ευρεία χρήση του συστήματος PET στην κλινική διερεύνηση και παρακολούθηση μεγάλου αριθμού ασθενών.

Οι βασικές, εκ των πραγμάτων, δυσκολίες στην χρήση της τεχνολογίας PET στην κλινική πράξη οδήγησαν πολλούς ερευνητές και κλινικούς επιστήμονες στην προσπάθεια «αντικατάστασης» της με σύγχρονες μεθοδολογίες και πρωτόκολλα με την χρήση της παλιότερης τεχνολογίας SPECT, αξιοποιώντας την εμπειρία, την φθηνή χρήση και την διαθεσιμότητα των ραδιοφαρμάκων της. Στα πλαίσια αυτής της συλλογιστικής κινήθηκε και η συγκεκριμένη μελέτη για τον εντοπισμό και την διαφοροδιάγνωση των εγκεφαλικών αιμορραγιών. Φυσικά η ανάπτυξη καινούργιων ραδιοφαρμάκων για την χρήση τους στην μεθοδολογία SPECT συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

5.0. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

5.1. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Ως Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) περιγράφεται μία ετερογενής ομάδα διαταραχών με κυρίαρχο γνώρισμα την παρουσία σημείων & συμπτωμάτων από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα είτε συνεπεία ισχαιμίας είτε αιμορραγίας. Με τον όρο Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο υπογραμμίζεται η αιφνίδια εμφάνιση των συμπτωμάτων, τα οποία αφήνουν τις περισσότερες φορές μία διαρκή σωματική & γνωσιακή αναπηρία. Πρόκειται για αιφνίδια διακοπή της αιμάτωσης του εγκεφάλου με αποτέλεσμα τη βλάβη του εγκεφάλου και τη διακοπή της λειτουργίας του [Μυλωνάς Ι, 1996, Κορδιόλης Ν., 1999].

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου μετά το καρδιογενές επεισόδιο και τον καρκίνο, ενώ αποτελεί παράλληλα την κύρια αιτία μακροχρόνιας αναπηρίας, καθώς επίσης ένα σημαντικό αίτιο χρόνιας αναπηρίας και τη συνηθέστερη νευρολογική κατάσταση που απαιτεί νοσηλεία [Παπαγεωργίου Κ., 1993]. Υπάρχουν δύο τύποι Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου:

- το Ισχαιμικό και
- το Αιμορραγικό.

Το 80%-85% των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ισχαιμικά. Από τα 750.000 νέα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια που συμβαίνουν κάθε χρόνο στις ΗΠΑ, το 85% οφείλεται σε Έμφρακτο Εγκεφάλου [Heart Disease and Stroke Statistics, 2015]. Το Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο συμβαίνει όταν διακόπτεται η αρτηριακή παροχή αίματος σε ένα τμήμα του εγκεφάλου. Αυτό οφείλεται σε απόφραξη των μεγάλων αγγείων προς τον εγκέφαλο, ή των μικρών αγγείων εντός του εγκεφάλου. Η απόφραξη προκαλείται είτε από δημιουργία θρόμβου σε μία στενωμένη αρτηρία (θρόμβωση) είτε από θρόμβο που σχηματίστηκε σε άλλο σημείο του σώματος, συνήθως στην καρδιά, και μετακινήθηκε στις αρτηρίες του εγκεφάλου με την αιματική ροή (εμβολή).

Αιμορραγικό επεισόδιο συμβαίνει μετά από αιμορραγία μέσα (Αιμάτωμα), ή

(Υπαραχνοειδής Αιμορραγία). Υπάρχουν πολλά πιθανά αίτια αιμορραγίας στον εγκέφαλο. Τα συνηθέστερα είναι:

- Ρήξη Ανευρύσματος ή δυσπλασίας του εγκεφάλου
- Ρήξη μικρών αγγείων εντός του εγκεφάλου.

Τρόπος ανάπτυξης – συνθήκες εμφάνισης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Στο Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο σταματά αιφνίδια η αιμάτωση μίας περιοχής του εγκεφάλου, άλλοτε άλλης έκτασης, είτε διότι εμποδίζεται η ροή αίματος εντός του αγγείου, (θρομβωτικό επεισόδιο), είτε διότι υπάρχει ρήξη αγγείου & το αίμα διασκορπίζεται μέσα ή γύρω από τον εγκέφαλο (Αιμορραγικό επεισόδιο). Αποτέλεσμα είναι είτε να σταματήσει η λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων που βλάπτονται, είτε αυτά να πεθάνουν. Όταν αυτό συμβεί, η λειτουργία τμημάτων του σώματος που ρυθμίζονται από τα κύτταρα αυτά διαταράσσεται ή διακόπτεται.

Ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου που προσβάλλεται είναι δυνατόν οι ασθενείς να απολέσουν το σύνολο ή τμήματα της ομιλίας, της αίσθησης, της μυϊκή δύναμη, της κίνησης, της όρασης και της μνήμης. Τα συμπτώματα αυτά σε ορισμένους ασθενείς υποχωρούν και θεραπεύονται, σε άλλους όμως παραμένουν υπολείμματα που προκαλούν αναπηρία μόνιμη, και ορισμένοι ασθενείς θα καταλήξουν [Rothwell PM, *et al.* 2004].

Στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, η άμεση θεραπεία είναι απαραίτητη για να προληφθεί η επέκταση της βλάβης σε μεγαλύτερη περιοχή του εγκεφάλου, όπου η ροή του αίματος έχει μειωθεί, αλλά δεν έχει σταματήσει. Στα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, η άμεση θεραπεία, όταν είναι απαραίτητη, προλαμβάνει μία δεύτερη αιμορραγία .

5.2. Παθοφυσιολογία της Ισχαιμώσας Περιοχής

Τα αγγειακά ισχαιμικά επεισόδια χαρακτηρίζονται από μείωση της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (TEP ή regional cerebral blood flow - rCBF). Τούτο

μπορεί να προέλθει από απόφραξη μιας αρτηρίας, με αποτέλεσμα μείωση της TEP στην αρδευόμενη από την αρτηρία περιοχή και οφείλεται είτε σε έμβολο είτε σε ενδογενή αγγειακή απόφραξη (αθηρωματική πλάκα).

Η φυσιολογική TEP είναι 55 ml/100 gr/λεπτό και εκφράζει την ποσότητα του αίματος που διέρχεται από 100 gr εγκεφαλικής ουσίας ανά λεπτό. Στην φυσιολογική φαιά ουσία είναι μεγαλύτερη (65-85 ml/100 gr/λεπτό) από κείνη στην λευκή ουσία (27-33 gr/λεπτό).

Μείωση της TEP μέχρι τα 20 ml/100 gr/λεπτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εξόδου του O₂ από την κυκλοφορία, και έτσι την διατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας σε φυσιολογικό επίπεδο. Όταν η TEP φθάσει τα 18ml/100 gr/λεπτό, οι ηλεκτρικές δραστηριότητες του εγκεφαλικού κυττάρου διαταράσσονται σημαντικά. Μειώνονται οι νευρωνικές εκφορτίσεις και εξαφανίζονται τα φλοϊκά προκλητά δυναμικά. Οι διαταραχές αυτές είναι αντιστρεπτές και αποκαθίστανται όταν η κυκλοφορία βελτιωθεί. Εάν η TEP πέσει κάτω από 10 ml/100gr/λεπτό, προκαλεί μείωση του δραστικού οξυγόνου σε ποσότητα ανεπαρκή για παραγωγή ATP, αύξηση του γαλακτικού οξέος, διακοπή της λειτουργίας των αντλιών K, Na και Ca και κατά συνέπεια θάνατο του εγκεφαλικού κυττάρου.

Επιπλέον, η διάρκεια της ισχαιμίας παίζει σοβαρό ρόλο στην καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού, διότι ισχαιμία διάρκειας 20 - 30 λεπτών προκαλεί σοβαρές νευρωνικές βλάβες.

5.3. Μέτρηση της Τοπικής Εγκεφαλικής Αιματικής Ροής (TEP ή RCBF)

Η μέτρηση της TEP είναι μεγάλης σημασίας, τόσο για την καθημερινή ιατρική πράξη όσο και για την κλινική έρευνα. Ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές μέτρησης της TEP υπάρχουν από πολλά χρόνια. Ειδικότερα το σπινθηρογράφημα ενός επιπέδου με ¹³³Xenon, που υπήρξε η κυριότερη μέθοδος μέτρησης της TEP, αποδείχθηκε τεχνική δύσχρηστη, με περιορισμένη διακριτική ικανότητα και αποτελέσματα, που εκφράζονται σε χάρτες και καμπύλες.

Αντίθετα η ποζιτρονική τομογραφία (PET) μας προσφέρει ακριβέστατες λειτουργικές

μελέτες του εγκεφάλου και καταγράφει σε έγχρωμη διαβάθμιση - εικόνα αλλά και ποιοτικά την αιμάτωση και τον μεταβολισμό του εγκεφαλικού κυττάρου. Υπολογίζονται παράμετροι όπως η αιματική ροή, η εξαγωγή οξυγόνου, η κατανάλωση οξυγόνου και ο μεταβολισμός της γλυκόζης.

Κατά την *in vivo* μελέτη των εγκεφαλικών ισχαιμικών εμφράκτων με PET έχουμε τα εξής ευρήματα:

α) Μείωση της TEP, της εξόδου O₂ από το αίμα (EO) και της κατανάλωσης του O₂ (KO) από τον εγκεφαλικό ιστό.

Όσον αφορά τον μεταβολισμό της γλυκόζης παρατηρήθηκε αυξημένη αναερόβιος γλυκόλυση.

β) Αύξηση της TEP, μείωση της EO και της KO. Πρόκειται για το φαινόμενο της αιματώσεως πολυτελείας (*luxury perfusion*) δηλαδή υπεραιμία περί την ισχαιμούσα περιοχή τις πρώτες ημέρες μετά το έμφρακτο.

γ) Μείωση της TEP, αύξηση EO, μικρή μείωση KO. Πρόκειται για το φαινόμενο που ονομάζεται «αιμάτωση μιζέριας».

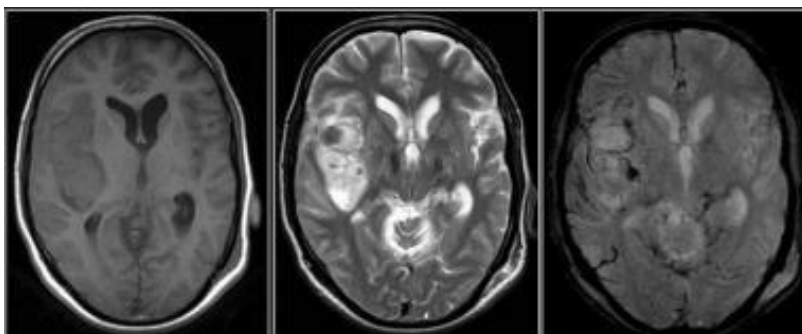
δ) Μείωση της TEP και της KO σε περιοχές πολύ μακριά από την περιοχή της ισχαιμίας. Πρόκειται για περιοχές που συνδέονται μεταξύ τους και όπου η βλάβη της ισχαιμούσας περιοχής προκαλεί λειτουργική αναστολή και της συνδεδεμένης περιοχής. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό με τον όρο «διάσχιση».

Η PET όμως είναι πολύ δαπανηρή, γι' αυτό στην καθημερινή ιατρική πράξη χρησιμοποιούμε την τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT) που είναι και αυτή λειτουργική τομογραφία, με μικρότερες όμως δυνατότητες από την PET.

5.4 Εκτίμηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) με την χρήση MRI

Η εμφάνιση και η αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας στη μαγνητική τομογραφία εξαρτάται κυρίως από την χρονολογική εμφάνισης (ηλικία) του αιματώματος και από την ακολουθία ή τις παραμέτρους απεικόνισης (π.χ. στάθμιση T1 και T2) [Atlas SW, *et al.* 2002]. Άλλες παράμετροι που μπορεί να την

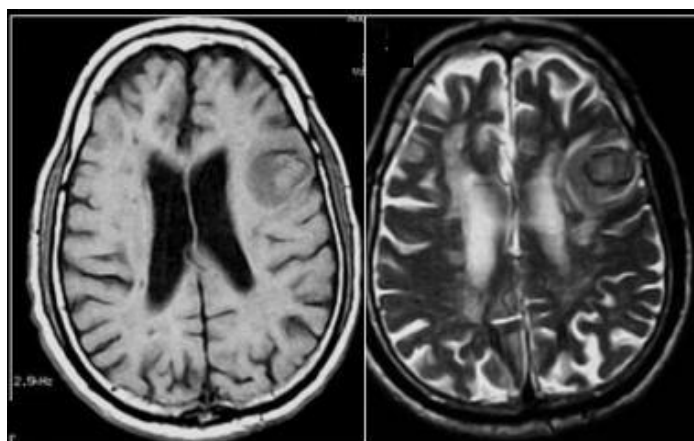
επιρεάζουν είναι η θέση της αιμορραγίας, η τοπική μερική πίεση οξυγόνου στους ιστούς, το τοπικό pH, ο αιματοκρίτης του ασθενούς, η τοπική συγκέντρωση γλυκόζης, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η θερμοκρασία του ασθενούς [Wintermark M. *et al.* 2002, Korbakis G. *et al.* 2016, Lanzman B. *et al.* 2017].



Εικόνα 5.1. Οι τομές του μαγνητικού τομογράφου MR εμφανίζουν ένα υπεροξύ (hyperacute) αιμάτωμα στην δεξιά εξωτερική κάψα και τον στενό φλοιό σε έναν γνωστό υπερτασικό ασθενή.

T1- (T1W) δείχνει και ελαφρώς ελαττωμένης έντασης βλάβη την δεξιά κροταφοβρεγματική περιοχή που (hyperintense) T2- (T2W). Η συγκεκριμένη περιοχή εμφανίζει χαμηλής έντασης σήμα λόγω αίματος σε gradient -echo (GRE) .

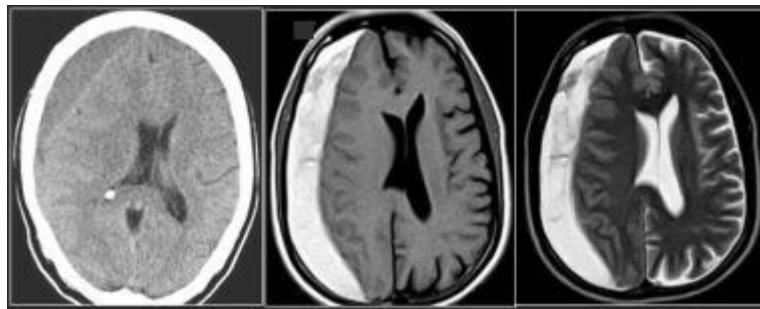
Η ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH) είναι μια παθολογική συσσώρευση αίματος στην κρανιακή κοιλότητα που μπορεί να εμφανιστεί στο εγκεφαλικό παρέγχυμα ή στους περιβάλλοντες χώρους της μήνιγγας. Τέτοιες συσσωρεύσεις μπορεί να είναι επισκληρίδια αιματώματα (epidural hematomas - EDHs), υποσκληρίδιο αιμάτωμα (subdural hematomas - SDHs), υποαραχνοειδείς αιμορραγίες (subarachnoid hemorrhages - SAHs) ή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες (intraventricular hemorrhages - IVHs).



Εικόνα 5.2. Οι εικόνες MR δείχνουν ένα οξύ αιμάτωμα στην αριστερή μετωπ περιοχή. Οι T1(T1W) και T2 (T2W δείχνουν λόγω του αιματώματος, από το αγγειογενετικό (asogenic) οίδημα περιβάλλει το αιμάτωμα που παρατηρείται στην απεικόνιση T2W.

Η αιτιολογία της ICH είναι πολυπαραγοντική και ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία ενός ατόμου και τους παράγοντες προδιάθεσης.

Η CT έχει παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί στην ακτινολογική διαχείριση του ICH (ΕΙΚΟΝΑ 5.3.). Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η μαγνητική τομογραφία είναι πιο αποτελεσματική στην ανίχνευση και στον εντοπισμό της ICH. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να παράσχει σημαντικές ενδείξεις σχετικά με την αιτιολογία [Fink KR. *et al.* 2013].



Εικόνα 5.3. Υποξ υποσκληρίδιο αιμάτωμα στην δεξιά μετωποβρεγματική . Η αξονική τομογραφία (CT) δείχνει ένα iso έως υποτονικό υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Και οι δύο T1(T1W) και T2(T2W) MR δείχνουν υψηλή ένταση σήματος που υποδηλώνει καθυστερημένη υποξεία αιμορραγία.

Η MRI αναγνωρίζει μικρούς όγκους IVH σε περιπτώσεις που δεν ανιχνεύονται από CT και αποδίδει υψηλότερες εκτιμήσεις όγκου ενδοκοιλιακού αίματος. Σύμφωνα με μελέτες απαιτείται εξέταση των τεχνικών διαφορών κατά τη σύγκριση των εικόνων από τις δύο μεθόδους στην αξιολόγηση για IVH. Η CT απέτυχε να ανιχνεύσει το 3% των περιπτώσεων IVH, ενώ η MRI εμφάνισε ευαισθησία 100%. Η μαγνητική τομογραφία και η CT απέδωσαν ίσες βαθμολογίες Graeb στο 72% των ζευγαριών και η βαθμολογία MRI Graeb ήταν υψηλότερη σε 24% [Romanova AL. *et al.* 2014].

Η ενδοκρανιακή MR αγγειακού τοιχώματος (Intracranial vessel wall) επιτρέπει την απεικόνιση του αρτηριακού τοιχώματος [Schaafsma JD. *et al.* 2016, Mandell DM. *et al.* 2016 & 2017]. Η ομάδα μελετών απεικόνισης αγγειακών τοιχωμάτων (Vessel Wall Imaging) της Αμερικανικής Εταιρείας Νευροακτινολογίας έδωσε συναινετικές

συστάσεις για την τρέχουσα κλινική πρακτική της ενδοκρανιακής απεικόνισης MR του αγγειακού τοιχώματος ως συμπλήρωμα της συμβατικής αγγειογραφικής απεικόνισης με CTA, MRA ή DSA. Σύμφωνα με την συγκεκριμένη ομάδα μελέτης, το MRI του αγγειακού τοιχώματος έχει πολλές πιθανές χρήσεις στο πλαίσιο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και ενδοκρανιακής αιμορραγίας, όπως οι ακόλουθες:

- Για τη διαφοροποίηση μεταξύ της ενδοκρανιακής αθηροσκληρωτικής πλάκας, της αγγειίτιδας, του συνδρόμου αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης, της αρτηριακής ανατομής και άλλων αιτίων της ενδοκρανιακής αρτηριακής στένωσης.
- Για τον προσδιορισμό της θέσης της αθηροσκληρωτικής πλάκας σε σχέση με το στόμιο των διακλαδούμενων αρτηριών, για τη διάγνωση της αιτιολογίας του εγκεφαλικού επεισοδίου και για την εκτίμηση του κινδύνου αγγειοπλαστικής.
- Για την πρόβλεψη της μελλοντικής συμπεριφοράς των μη παραμορφωμένων ενδοκρανιακών δορυφορικών νευρώσεων.
- Για την αναγνώριση της συμπτωματικής, μη-στενωτικής νόσου των ενδοκρανιακών αρτηριών.
- Αξιολόγηση της δραστηριότητας της αθηροσκληρωτικής πλάκας.
- Για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της αγγειίτιδας.
- Για την επιλογή ενός ενδοκρανιακού στόχου για βιοψία σε υποψία αγγειίτιδας του ΚΝΣ.
- Για να προσδιορίσετε του συγκεκριμένου ανευρύσματος που έχει διαρραγεί σε ασθενείς με οξεία υποαραχνοειδή αιμορραγία και πολλαπλά ανεύρυσμα.

Στάδια Αιμορραγίας

Καθώς παρέρχεται ο χρόνος από την έναρξη του αιματώματος, η αιμοσφαιρίνη σε διάφορες μορφές όπως οξυαιμοσφαιρίνη, δεοξυαιμοσφαιρίνη και μεθαιμοσφαιρίνη προτού τα RBC καταταμηθούν σε φερριτίνη και αιμοσιδίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1. Στάδια Αιμορραγίας

<i>Φάση</i>	<i>Χρόνος</i>	<i>Αιμοσφαιρίνη, Περιοχή</i>
<i>Hyperacute</i>	<i><24 h</i>	<i>Oxyhemoglobin, Intracellular</i>
<i>Acute</i>	<i>1-3 d</i>	<i>Deoxyhemoglobin, Intracellular</i>
<i>Early subacute</i>	<i>> 3 d</i>	<i>Methemoglobin, Intracellular</i>
<i>Late subacute</i>	<i>> 7 d</i>	<i>Methemoglobin, Extracellular</i>
<i>Chronic</i>	<i>> 14 d</i>	<i>Ferritin & hemosiderin, Extracellular</i>

5.4.1 Οι στόχοι της MRI στην αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH)

Οι στόχοι της μαγνητικής τομογραφίας στην αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) είναι οι εξής:

- Να αναγνωρίσει την παρουσία αίματος
- Για να εντοπιστούν και να διαφοροποιηθούν αιμορραγίες (εξω- έναντι ενδο- [extra-axial versus intra-axial]): εάν είναι εξω-αξονικά, να διαφοροποιηθεί η υποαραχνοειδής αιμορραγία (SAH), το υπο αιμάτωμα (SDH) και το επισκληρίδιο αιμάτωμα (EDH). Εάν είναι εντός του αξονικού, για να εντοπίσει τη συγκεκριμένη νευροανατομική θέση
- Για να καθοριστεί χρονικό διάστημα από την έναρξη της αιμορραγίας
- Για να προσδιοριστεί η αιτιολογία
- Συμμετοχή στην διαχείριση της αιμορραγίας και στην εξακρίβωση της πρόγνωσης του ασθενούς

5.4.2. Απεικόνιση της Παθοφυσιολογίας της Αιμορραγίας

Τα διαμαγνητικά υλικά είναι ουσίες που δεν έχουν ελεύθερα ηλεκτρόνια στις ατομικές τροχιές. Αυτά τα υλικά μειώνουν την ισχύ ενός εφαρμοσμένου μαγνητικού πεδίου. Περισσότερο από το 90% των ανθρώπινων ιστών - συμπεριλαμβανομένης της οξυαιμοσφαιρίνης - είναι διαμαγνητικοί [Bradley WG. *et al.* 1992]. Οι παραμαγνητικές ουσίες είναι ουσίες με ελεύθερα ηλεκτρόνια στα ατομικά ή μοριακά τους τροχιακά. Αυτά τα υλικά δεν έχουν εγγενές μαγνητικό πεδίο σε απουσία ενός εφαρμοσμένου μαγνητικού πεδίου, αλλά μπορούν να αυξήσουν ένα εφαρμοσμένο πεδίο όταν εκτίθενται σε αυτό. Παραδείγματα παραμαγνητικών ουσιών είναι ο χαλκός, ο σίδηρος, το μαγγάνιο και το γαδολίνιο.

Στη μαγνητική τομογραφία, η ένταση του σήματος μιας αιμορραγίας εξαρτάται τόσο από τη χημική κατάσταση του σιδήρου στο μόριο της αιμοσφαιρίνης όσο και από την ακεραιότητα της μεμβράνης RBC [Bradley WG. *et al.* 1993].

Ο σίδηρος μπορεί να είναι είτε διαμαγνητικός είτε παραμαγνητικός, ανάλογα με την κατάσταση των εξωτερικών-τροχιακών ηλεκτρονίων του. Στην παραμαγνητική κατάσταση, ο σίδηρος μεταβάλλει τους χρόνους χαλάρωσης T1 και T2 των πρωτονίων νερού ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μαγνητικού διπόλου-διπόλου και επιδράσεων επιδεκτικότητας. Αυτή η αλληλεπίδραση διπόλου-διπόλου συντομεύει τόσο τους χρόνους χαλάρωσης T1 όσο και T2, με μεγαλύτερη επίδραση στην T1 από ότι στην T2.

Υπάρχει ένα φαινόμενο ευαισθησίας όταν τα άτομα σιδήρου διαμερισματοποιούνται στην μεμβράνη RBC. Εκεί, προκαλούν ανομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα την απώλεια της συνοχής της φάσης και με επιλεκτική συντόμευση του χρόνου χαλάρωσης T2. Μετά την αποικοδόμηση της μεμβράνης RBC, ο σίδηρος κατανέμεται πιο ομοιογενώς από πριν και αυτό το φαινόμενο καταργείται.

Η μεταβλητή εμφάνιση της αιμορραγίας στη μαγνητική τομογραφία εξαρτάται από τη δομή της αιμοσφαιρίνης, από τα διάφορα προϊόντα οξείδωσης και από το αν υπάρχουν ελεύθερα ηλεκτρόνια (δηλαδή, παραμαγνητικά).

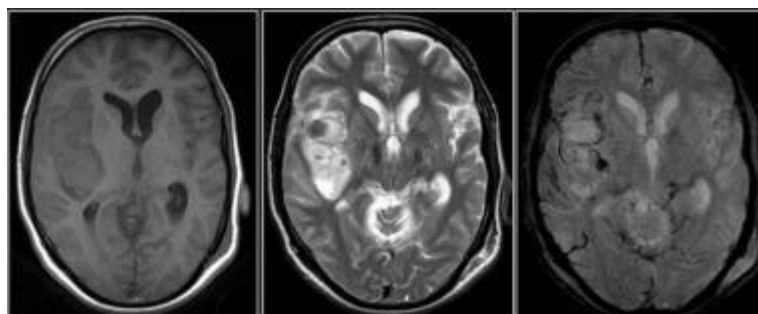
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2 Ηλεκτρονικές και μαγνητικές ιδιότητες των ουσιών που σχετίζονται με τη μαγνητική τομογραφία του ICH

<i>Ουσία</i>	<i>Νο. Αδέσμευτα ηλεκτρόνια</i>	<i>Μαγνητικές Ιδιότητες</i>
<i>Οξυαιμοσφαιρίνη (Oxyhemoglobin)</i>	<i>0</i>	<i>Διαμαγνητικό</i>
<i>Απο-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Deoxyhemoglobin)</i>	<i>4</i>	<i>Παραμαγνητικό</i>
<i>Μεθαιμοσφαιρίνη (Methemoglobin)</i>	<i>5</i>	<i>Παραμαγνητικό</i>
<i>Αιμοσιδηρίνη (Hemosiderin)</i>	<i>5</i>	<i>Παραμαγνητικό</i>
<i>Φερριτίνη (Ferritin)</i>	<i>5</i>	<i>Παραμαγνητικό</i>
<i>Γαδολίνιο (Gadolinium)</i>	<i>7</i>	<i>Παραμαγνητικό</i>

5.4.3. Εξέλιξη του ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος

Τα στάδια του ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

I. Υπεροξεία αιμορραγία (Hyperacute)



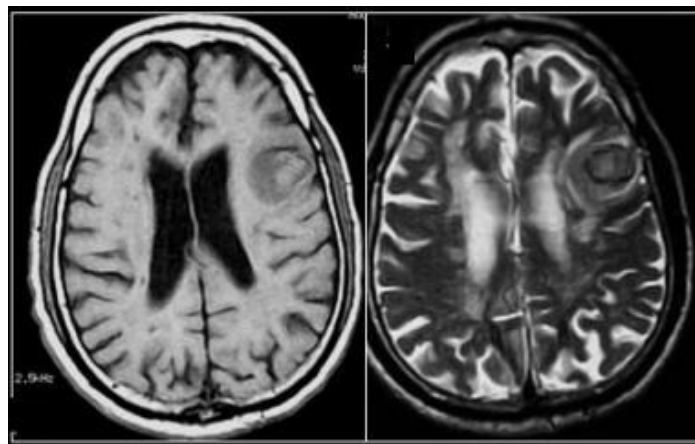
Εικόνα 5.4. Οι τομές του μαγνητικού τομογράφου MR εμφανίζουν ένα υπεροξύ (hyperacute) αιμάτωμα στην δεξιά εξωτερική κάψα και τον στενό φλοιό σε έναν γνωστό υπερτασικό ασθενή. Αξονική T1 (T1W) δείχνει και ελαφρώς ελαττωμένης έντασης βλάβη τη δεξιά

κροταφοβρεγματική περιοχή που είναι (hyperintense) T2(T2W). Η συγκεκριμένη περιοχή εμφανίζει χαμηλής έντασης σήμα λόγω αίματος σε gradient -echo (GRE) λήψεις. αγγειογενούς οιδήματος περιβάλλει το αιμάτωμα [Ashtekar J., 2017].

Τα εξαγγειωμένα ερυθροκύτταρα από το αρτηριακό αίμα περιέχουν πλήρως οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη με μη συζευγμένα ηλεκτρόνια. Ως εκ τούτου, το οξυγονωμένο αίμα είναι διαμαγνητικό. Απουσία ενός παραμαγνητικού συστατικού, δεν παρατηρείται αλληλεπίδραση πρωτονίου-ηλεκτρονίου, διπόλου-διπόλου και δεν παρατηρείται αύξηση παραμαγνητικής χαλάρωσης. Ως εκ τούτου, ο όγκος του υπεροξέως αιματώματος φαίνεται πανομοιότυπος με τις περισσότερες εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία

Η υπεροξεία αιμορραγία εμφανίζεται ελαφρώς με τον εγκέφαλο σε T1 και ελαφρώς σε T2. Οι T2 εικόνες MRI μπορεί να εμφανίζουν . Αυτό αποδίδεται στην ταχεία αποξυγόνωση στη διασύνδεση αίματος-εγκεφάλου. Τέτοιες αλλοιώσεις δεν ενισχύονται μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού με βάση το γαδολίνιο. Στη μαγνητική τομογραφία διάχυσης, η βλάβη επιδεικνύει περιορισμένη διάχυση σε σύγκριση με το φυσιολογικό εγκέφαλο [Ebisu T. et al. 1989, Fobben ES. et al. 1989].

II. Οξεία αιμορραγία (Acute)



Εικόνα 5.5. Οι εικόνες MR δείχνουν ένα οξύ αιμάτωμα στην αριστερή μετωπ περιοχή. Οι T1 (T1W) και T2 (T2W) δείχνουν λόγω του αιματώματος. ο αγγειογενε (asogenic) οίδημα περιβάλλει το αιμάτωμα που παρατηρείται στην απεικόνιση T2W [Ashtekar J., 2017]..

Η οξεία φάση αρχίζει μετά από μερικές ώρες και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό της απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Αυτή η διαδικασία εμφανίζεται πρώτα στην περιφέρεια και στη συνέχεια επηρεάζει το κέντρο. Το άτομο σιδήρου στην απο-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη έχει 5 μη συζευγμένα ηλεκτρόνια. Ως εκ τούτου, είναι παραμαγνητική. Η μαγνητική επιδεκτικότητα της απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είναι διαφορετική για ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές θέσεις. Το οξύ αιμάτωμα περιέχει ενδοκυτταρική απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης και εμφανίζεται ιδιαίτερα υποτονικό σε εικόνες T2. Σε υψηλές δυνάμεις πεδίου, οι T2--και ιδιαίτερα οι εικόνες gradient-echo .Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης, ο θρόμβος περιβάλλον οίδημα, το οποίο εμφανίζεται ως T2-.

Με ένα οξύ αιμάτωμα, οι T1- δείχνουν. Αυτή η εμφάνιση παρατηρείται επειδή η τρισδιάστατη δομή της απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης αποκλείει την πρόσβαση πρωτονίων νερού σε άτομα σιδήρου και έτσι εμποδίζει την αλληλεπίδραση μαγνητικού διπόλου-διπόλου. Ως εκ τούτου, ο χρόνος χαλάρωσης T1 δεν μειώνεται. Στην περιφέρεια μερικές φορές παρατηρείται ένα λεπτό χείλος υπερτονικότητας που οφείλεται στην πρόιμη οξείδωση της απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη [Linfante I. 1999].

Σε μία μελέτη οξείας ενδοκράνιας αιμορραγίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με τραύμα του κεφαλιού, η ταχεία MRI βρέθηκε να έχει μέτρια αποτελέσματα στην ανίχνευση υποδόριων και επισκληρίδιας αιμορραγίας χωρίς προηγούμενη CT (ευαισθησία 61-74%), αλλά τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν εάν είχε προηγηθεί CT (ευαισθησία 80-86%). Ως αποτέλεσμα, σύμφωνα με τη μελέτη [Ryan ME. *et al.* 2016], η ταχεία μαγνητική τομογραφία δεν είναι επαρκής για να αντικαταστήσει την CT στην αρχική αξιολόγηση των ενδοκρανιακών αιμορραγιών σε παιδιατρικούς ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση γνωστών αιμορραγιών.

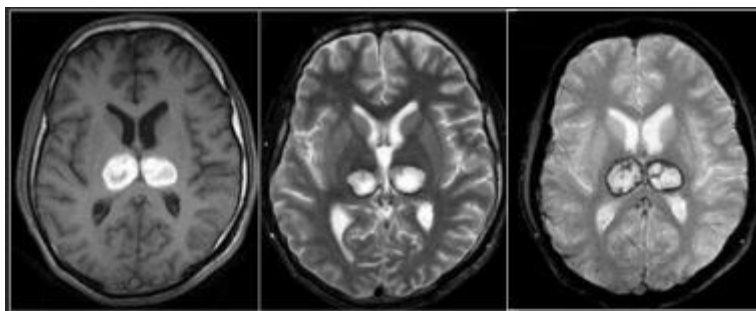
Σε αντίστοιχη μελέτη ασθενών με οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία ήταν σε θέση να αναγνωρίσει την νευροφλεγμονή για να διευκολύνει την ανάπτυξη πρόιμης φάσης αντιφλεγμονωδών θεραπειών, καθώς η φλεγμονή μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη δευτερογενή βλάβη μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία [Abid KA. *et al.* 2017].

III. Πρώιμη υποξεία αιμορραγία (Early subacute)

Η πρώιμη υποξεία φάση αρχίζει μετά από 2-7 ημέρες. Μία φλεγμονώδης κυτταρική απόκριση μπορεί να παρατηρηθεί στους περιβάλλοντες ιστούς. Τα μακροφάγα εισβάλλουν στο όριο του αιματώματος για να καθαρίσουν το εξαγγειωμένο υλικό και τον κατεστραμμένο ιστό. Όταν η χαμηλή τάση οξυγόνου συνεχίζεται, η ποσότητα των μειωτικών ουσιών μειώνεται. Αυτή η αλλαγή προκαλεί αστοχία στον μεταβολισμό των RBC και τα άτομα σιδήρου οξειδώνονται στην κατάσταση τρισθενούς σιδήρου. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός μεθαιμοσφαιρίνης και, συνεπώς, η έκθεση των ατόμων σιδήρου σε πρωτόνια νερού. Αυτό το σχέδιο ελαττώνει το χρόνο χαλάρωσης T1 και οδηγεί σε έντονη υπερτονικότητα στην T1-σταθμισμένη MR.

Υπάρχει μια επίδραση ευαισθησίας επειδή η μεμβράνη RBC παραμένει άθικτη. Συνεπώς, παρατηρείται συνεχής υποτονικότητα σε εικόνες με T2-σταθμισμένες εικόνες. [Linfante I. *et al.* 1999]

IV. υποξεία αιμορραγία (Late subacute)



Εικόνα. 5.6. Οι εικόνες MR δείχνουν καθυστερημένη υποξεία αιμορραγία και στις δύο περιοχές θαλάμου σε έναν ασθενή με γνωστή εγκεφαλική ελονοσία. Όλες οι απεικονίσεις, T1, T2, και βαθμίδωση-echo (GRE) δείχνουν ένα αιμάτωμα. Και οι δύο εικόνες, T2W και GRE, δείχνουν ένα χείλος ελαττωμένης έντασης σήματος λόγω αιμοσιδηρίνη [Ashtekar J., 2017].

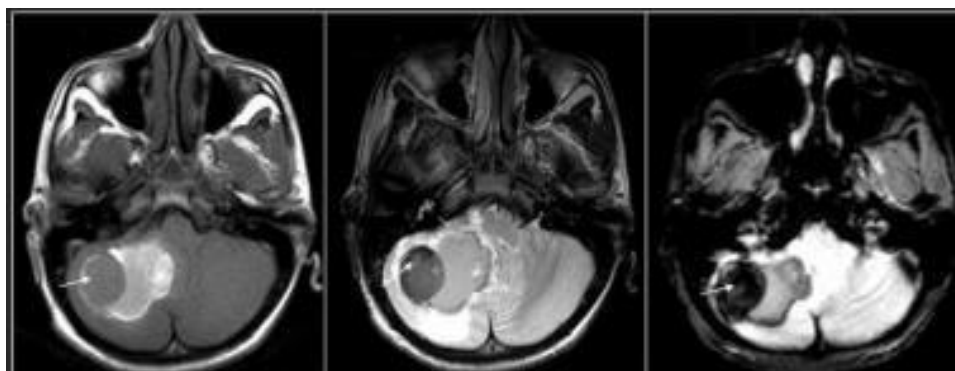
Σε διάστημα αρκετών ημερών έως εβδομάδων, η ενεργειακή κατάσταση των RBC μειώνεται, προκαλώντας απώλεια της κυτταρικής ακεραιότητας και τα κύτταρα λύνονται. Αυτό το συμβάν σηματοδοτεί την αρχή της ύστερης δευτερεύουσας φάσης. Καθώς η απώλεια της ακεραιότητας του RBC απομακρύνει την παραμαγνητική

συσσώρευση που είναι υπεύθυνη για την επιδεικτικότητα της χαλάρωση της, εξαφανίζεται η συντόμευση του T2.

Η μεθαιμοσφαιρίνη διαχέεται ελεύθερα στην κοιλότητα του αιματώματος σε ένα τοπικά ομοιογενές μαγνητικό πεδίο. Αυτό το μοτίβο επιμηκύνει το T2 και, ως εκ τούτου, αυξάνει την ένταση του σήματος στην T2-σταθμισμένη απεικόνιση. Η εξωκυτταρική μεθαιμοσφαιρίνη ενισχύει περαιτέρω τη χαλάρωση της T1, η οποία εκδηλώνεται με υψηλή ένταση σήματος στις T1-σταθμισμένες εικόνες. [Linfante I. *et al.* 1999]

Μία μελέτη έδειξε ότι η ακολουθία ανάκτησης διπλής αναστροφής έχει υψηλότερη ευαισθησία για την ανίχνευση υποξέως SAH από CT, 2D ή 3D FLAIR, 2D T2 * και ευμετάβλητη απεικόνιση επιδεικτικότητας (SWI). Η διάγνωση υποξείας υποαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι σημαντική διότι μπορεί να επανεμφανίσει με παρουσία αιμορραγία που να απειλήσει την ζωή του ατόμου. Αυτή η προοπτική μελέτη περιλάμβανε 25 ασθενείς με αποδεδειγμένο οξύ SAH με χρήση CT [Hodel J. *et al.* 2014].

V. αιμορραγία (Chronic hemorrhage)



Εικόνα 5.7. Η απεικόνιση με MR δείχνει καθυστερημένο υποξείο έως χρόνια αιμάτωμα ως βλάβη που καταλαμβάνει την περιοχή στο δεξιό οπίσθιο . Το αιμάτωμα παρουσιάζει ένα μεγάλο έως μεσαίο υποξείο συστατικό και ένα μικρό πλευρικό τμήμα. Το χρονικό τμήμα (βέλος) είναι στις T1 όσο και στις T2. Αυτή η υποτονικότητα ενισχύεται λόγω της υπερτονισμένης επίδραση του αίματος στην εικόνα gradient-echo (GRE) [Ashtekar J., 2017].

Κατά την πάροδο των μηνών, το αιμάτωμα εισέρχεται στη χρόνια φάση. Καθώς η μεθαιμοσφαιρίνη διασπάται σε μικρά προϊόντα αποδόμησης, χάνονται τα μειωτικά αποτελέσματά της. Ο βαθμός υπερτονικότητας στις T1- και T2-σταθμισμένες εικόνες μειώνεται καθώς με την αποικοδόμηση πρωτεϊνών η συγκέντρωση της μεθαιμοσφαιρίνης μειώνεται.

Το κέντρο του αιματώματος μπορεί να εξελιχθεί σε κοιλότητα γεμάτη με υγρό με χαρακτηριστικά εντάσεως σήματος τα οποία είναι ίδια με αυτά του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF). Επιπλέον, τα τοιχώματα της κοιλότητας μπορεί να καταρρεύσουν, αφήνοντας μια λεπτή σχισμή.

Καθώς αποικοδομούνται οι πρωτεΐνες, τα άτομα σιδήρου που απελευθερώνονται από το μόριο αίματος καθαρίζονται από μακροφάγα και μετατρέπονται σε φερριτίνη, η οποία μπορεί να ανακυκλωθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο βαθμός εναπόθεσης σιδήρου υπερκαλύπτει την ικανότητα ανακύκλωσης και η περίσσεια συγκεντρώνεται τοπικά σε μόρια αιμοσιδερίνης. Ο σίδηρος στην αιμοσιδερίνη δεν έχει πρόσβαση σε πρωτόνια νερού και, ως εκ τούτου, ασκεί μόνο μια επίδραση επιδεκτικότητας χωρίς αξιοσημείωτες αλληλεπιδράσεις δίπολου-διπόλου. Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν σε έντονη υποτονικότητα που παρατηρείται στο χείλος του αιματώματος σε T2-σταθμισμένες MRI. Αυτή η εμφάνιση μπορεί να παραμείνει επ'αόριστον. Ο Πίνακας 5.3 συνοψίζει την εξέλιξη του ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος.

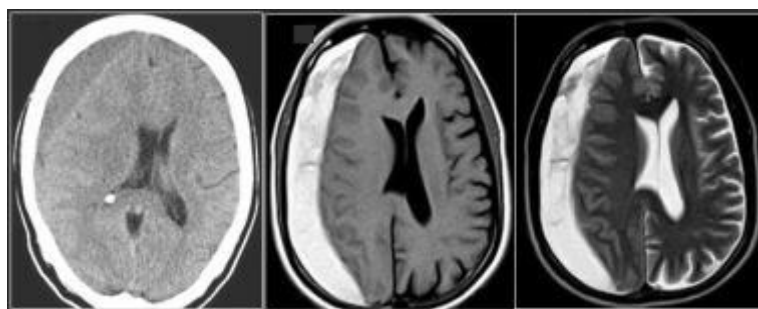
Πίνακας 5.3. Εξέλιξη ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος

Φάση	Χρόνος	Αιμοσφαιρίνη, Περιοχή	Εμφάνιση	
			<i>T1-W MRI</i>	<i>T2-W MRI</i>
<i>Υπεροξεία (Hyperacute)</i>	<i><24 h</i>	<i>Oxyhemoglobin, Intracellular</i>	Isointense or Hypointense	Hyperintense
<i>Οξεία (Acute)</i>	<i>1-3 d</i>	<i>Deoxyhemoglobin, Intracellular</i>	Hypointense	Hypointense
<i>Πρώιμη Υπόξεία (Early subacute)</i>	<i>> 3 d</i>	<i>Methemoglobin, Intracellular</i>	Hyperintense	Hypointense
<i>Υπόξεία (Late subacute)</i>	<i>> 7 d</i>	<i>Methemoglobin, Extracellular</i>	Hyperintense	Hyperintense
	<i>> 14 d</i>	<i>Ferritin &</i>	Hyperintense	Hypointense

(Chronic)		<i>hemosiderin, Extracellular</i>		
-----------	--	---------------------------------------	--	--

5.4.4. Υποσκληρίδιο (SDH) και Επισκληρίδιο (EDH) αιμάτωμα

Όπως και η παρεγχυματική αιμορραγία, το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (subdural hematoma -SDH) έχει 5 διαφορετικά στάδια εξέλιξης και συνεπώς 5 εμφανίσεις στη μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 5.8). [Patel MR. *et al.* 1996, Satoh S. *et al.* 1988, Smith EE. *et al.* 2005]



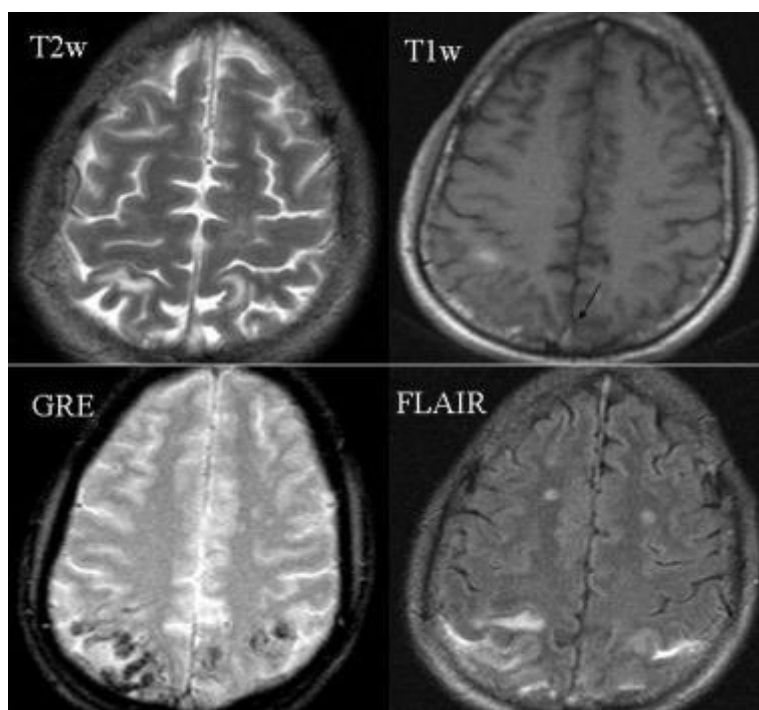
Εικόνα 5.8. Υποξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα στην δεξιά μετωποβρεγματική . Η αξονική τομογραφία (CT) δείχνει υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Και οι δύο εικόνες T(T1W) και T2 (T2W) MR δείχνουν υψηλή ένταση σήματος που υποδηλώνει καθυστερημένη υποξεία αιμορραγία [Ashtekar J., 2017].

Επειδή ο υποδόριος ιστός είναι καλά αγγειοποιημένος και επειδή το επίπεδο οξυγόνου παραμένει υψηλό, η πρόοδος από το ένα στάδιο στο άλλο είναι πιο αργή στη βλάβη από ό, τι στον εγκέφαλο. Τα πρώτα 4 στάδια είναι τα ίδια με εκείνα για το παρεγχυματικό αιμάτωμα, με τα ίδια χαρακτηριστικά στις T1 και T2. Το χρόνιο στάδιο χαρακτηρίζεται από συνεχή οξειδωτική μετασχηματισμό (μετουσίωση) μεθαιμοσφαιρίνης, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό μη παραμαγνητικών αιμοχρωματικών. Επίσης, δεν παρατηρείται χείλος αιμοσιδερίνης στο περιβάλλον του αιματώματος και δεν υπάρχουν μακροφάγα ιστών.

Όταν εμφανίζεται υποτροπιάζουσα αιμορραγία σε SDH, ξεχωριστά συμβάντα μπορούν να διακριθούν με διαφορετικές εντάσεις σήματος στη μαγνητική τομογραφία. Τα επισκληρίδια αιματώματα (Epidural hematomas -EDH) εξελίσσονται

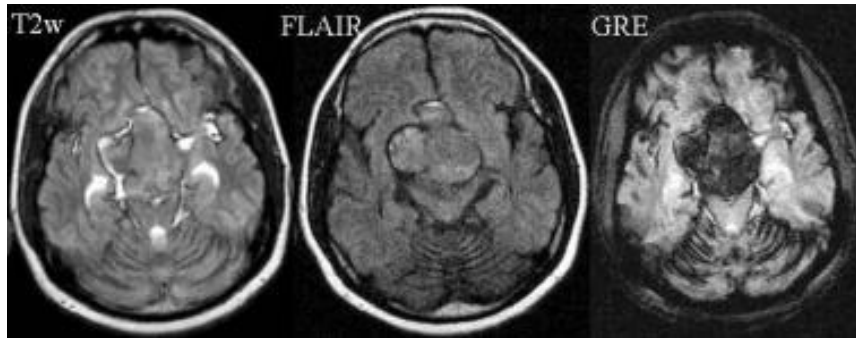
με τρόπο παρόμοιο με αυτόν των SDH. Τα EDH διαφοροποιούνται από την SDH με βάση την κλασική αμφικερατότητα έναντι της μετωπιαίας κοιλότητας και με βάση την ένταση του ινώδους σκληρού ιστού [Patel MR. *et al.* 1996]

4.4.5. Υποαραχνοειδής (SAH) και ενδοκοιλιακή (IVH) αιμορραγία

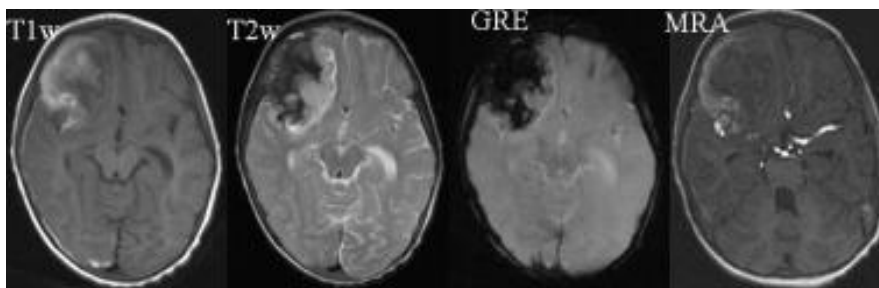


*Εικόνα 5.9. Η απεικόνιση MR δείχνει υποαραχνοειδή αιμορραγία (SAH). Το SAH εμφανίζεται στις εικόνες T2 και FLAIR και T1 (T1W). Σημαντική υπερμεγέθυνση (blooming artifact) παρατηρείται στην εικόνα gradient-echo (GRE). Τα ευρήματα στη δεξιά κοιλιακή περιοχή επεκτείνονται στους άλακες του φλοιού και υποδηλώνουν υπεροξεία ή οξεία αιμορραγία. * Ο όρος «blooming» αναφέρεται στο γεγονός ότι οι βλάβες εμφανίζονται μεγαλύτερες από ό, τι στην πραγματικότητα [Ashtekar J., 2017].*

Η υποαραχνοειδής αιμορραγία (SAH) και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) διαφέρουν από την ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (SDH) και το επισκληρίδιο αιμάτωμα (epidural EDH) στο ότι αναμιγνύονται με το CSF. Όπως οι EDH και SDH, οι SAH έχουν υψηλά επίπεδα οξυγόνου. Επομένως, χρονικά εξελίσσονται πιο αργά από τα παρεγχυματικά (Εικόνες 5.9-5.11.)



Εικόνα 5.10. Η υποαραχνοειδής αιμορραγία εμφανίζεται ως περιοχή σε εικόνα T2W, εμφανίζεται σε απεικόνιση FLAIR, και εμφανίζει έντονη υπερμεγέθυνση (blooming artifact) σε εικόνα gradient-echo (GRE) στις Σιαλικές (sylvian) σχισμές, στις βασικές δεξαμενές και κατά μήκος των παρεγκεφαλιδικών φύλλων λόγω αίματος. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν χρόνια υποαραχνοειδή αιμορραγία και / ή επιφανειακή σιδήρωση. Το μακροαδένωμα της υπόφυσης εμφανίζεται ως μια ιστονική περιοχή του όγκου στις εικόνες T1W και T2W, με υπερμεγέθυνσή του στην εικόνα GRE στον υπερεπιπιακός χώρο [Ashtekar J., 2017]..



Εικόνα 5.11 Οι εικόνες MRI δείχνουν μια εκτεταμένη υποαραχνοειδή αιμορραγία κατά μήκος της δεξιάς εγκεφαλικής κυρτότητας, κυρίως στην μετωπιαία περιοχή. Επίσης απεικονίζονται οίδημα στο υποκείμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα, αποτέλεσμα μάζας και συμπίεσης της δεξιάς πλευρικής κοιλίας. Η αιμορραγία εμφανίζεται σε T1, με χαμηλό σήμα σε T2 και υπερμεγέθη σε εικόνες gradient-echo (GRE). Το αγγειογενετικό οίδημα εμφανίζεται σε T2 και GRE εικόνες. Το MR (time of flight) αγγειογράφημα (MRA) δείχνει ένα μερικώς θρομβωτικό ανεύρυσμα στη δεξιά δεξιά τριχοτόμηση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Αυτά τα χαρακτηριστικά υποδεικνύουν ρήξη του ανευρύσματος [Ashtekar J., 2017].

Αμέσως μετά από SAH, η T1 μειώνεται ελαφρώς. Αυτή η αλλαγή αντικατοπτρίζει την αύξηση της στιβάδας ενυδάτωσης λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες του αιματώδους CSF. Αυτή η διαδικασία υποτονικά αυξάνει την ένταση του σήματος στο CSF σε T1-σταθμισμένες εικόνες [Smith EE. *et al.* 2005, Chakeres DW *et al.* 1986]. Όπως έδειξαν μελέτες *in vitro*, μέχρι και αρκετές ημέρες μετά την εμφάνιση αιμορραγίας δεν σχηματίζονται σημαντικές ποσότητες μεθαιμοσφαιρίνης [Chakeres DW. *et al.* 1986]. Μετά την πάροδο μερικών ημερών έως μία εβδομάδα μετά το επεισόδιο, η ένταση του σήματος αυξάνεται στον υποαραχνοειδές χώρο λόγω του σχηματισμού μεθαιμοσφαιρίνης.

Σε περιπτώσεις ήπιας υποαραχνοειδούς αιμορραγίας (SAH), τα RBCs μπορεί να απορροφούνται στο χρονικό διάστημα μετά από το οποίο αρχίζει ο σχηματισμός της μεθαιμοσφαιρίνης. Για αυτό τον λόγο σπάνια παρατηρείται σύμπτυξη (shortening) T1. Για το λόγο αυτό, για την έγκαιρη διάγνωση του SAH, συνιστάται CT. [Patel MR. *et al.* 1996].

Μια εμφάνιση βραχείας-T2 παρατηρείται με μια SAH ή IVH όταν εμφανίζεται σημαντική -μαζική αιμορραγία. Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να υπάρχει ένα επίπεδο ρευστού fluid-fluid ή υποαραχνοειδής ή ενδοκοιλιακός θρόμβος [Korbakis G. *et al.* 2016]. Σε χρόνια και επανειλημμένα SAH, η αιμοσιδερίνη μπορεί να παραμένει στα λεπτωμενίγγια, οδηγώντας σε εμφάνιση σύντομης T2 γνωστή ως επιφανειακή σιδήρωση.

Η αποκατάσταση αναστροφής καταστολής σήματος υγρών (FLAIR) είναι η πιο ευαίσθητη ακολουθία παλμών MRI για την ανίχνευση του SAH. Στις εικόνες FLAIR, το SAH εμφανίζεται να παρουσιάζει έντονη ένταση σήματος (λευκό) σε σύγκριση με τους κανονικά υποτονισμένους (μαύρους) χώρους CSF. Η FLAIR MPI είναι παρόμοια με την CT όσον αφορά τα ευρήματά της στο SAH. Οι σταθμισμένες εικόνες T2- και T2 * μπορούν δυνητικά να αναδείξουν το SAH ως περιοχή χαμηλής έντασης σήματος σε φυσιολογικές υπερτονισμένες υποαραχνοειδείς περιοχές. Στις T1-σταθμισμένες εικόνες, η οξεία SAH μπορεί να εμφανιστεί ως ενδιάμεση ή υψηλή ένταση σήματος στον υποαραχνοειδή χώρο. Οι εικόνες FLAIR μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση του οξέος SAH από το χρόνιο SAH [Whang JS. *et al.* 2015, Hodel J. *et al.* 2015, Oda S. *et al.* 2017].

Η αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRA) μπορεί να είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση ανευρύσματος και άλλων αγγειακών βλαβών που προκαλούν SAH. Παράγοντες που περιορίζουν τη χρησιμότητα της MRI στη διάγνωση του οξέος SAH είναι η χαμηλή ευαισθησία για ανευρύσματα μικρότερα των 5 mm, η ανικανότητά της να απεικονίζει ανωμαλίες περιγράμματος μικρών ανευρυσμάτων και η δυσκολία παροχής εικόνων υψηλής ποιότητας σε μη συνεργαζόμενους ασθενείς. Η MRI, η CTA και η αγγειογραφία μπορεί να είναι επαρκείς για την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό των βλαβών-όγκων ώστε με την έγκαιρη πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων να βοηθήσουν την διαχείριση των ρήξεων των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων χωρίς την ανάγκη για αγγειογραφία ενδοαρτηριακής ψηφιακής αφαίρεσης στην οξεία φάση της ασθένειας.

Η πρωτοπαθή IVH είναι σπάνια. Συνδέεται με υπέρταση, ρήξη ανευρύσματος στην πρόσθια αρτηρία επικοινωνίας, αντιπηκτική αγωγή, αγγειακή δυσπλασία, ασθένεια moyamoya και ενδοκοιλιακούς όγκους.

Σύμφωνα με μία μελέτη, η μαγνητική τομογραφία αναγνωρίζει μικρούς όγκους IVH σε περιπτώσεις που δεν ανιχνεύονται από CT και αποδίδει υψηλότερες εκτιμήσεις όγκου ενδοκοιλιακού αίματος. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι απαιτείται εξέταση των τεχνικών διαφορών κατά τη σύγκριση των εικόνων από τις δύο μεθόδους στην αξιολόγηση για IVH. Η CT απέτυχε να ανιχνεύσει IVH σε 3% των περιπτώσεων, ενώ η μαγνητική τομογραφία ήταν 100% ευαίσθητη. Η μαγνητική τομογραφία και η CT απέδωσαν ίσες βαθμολογίες Graeb στο 72% των ζευγαριών και η βαθμολογία MRI Graeb ήταν υψηλότερη σε 24% [Schaafsma JD. *et al.* 2016].

Η μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ταυτοποίηση του εγκεφαλικού εμφράγματος στο SAH. Σε μια μελέτη 123 ασθενών με SAH που υποβλήθηκαν σε MRI, 64 εμφάνισαν οξύ εγκεφαλικό έμφρακτο. Τα περισσότερα από τα έμφρακτα που ανιχνεύθηκαν στη MR (39 από 64) δεν ήταν ορατά στην CT [Lanzman B. *et al.* 2017].

Σε μια αναδρομική ανάλυση των ασθενών με SAH που υποβλήθηκαν σε απεικόνιση με MR με διάχυση (diffusion) εντός 72 ωρών από την εμφάνιση τους, οι τιμές του δείκτη της φαινόμενης σταθεράς διάχυσης (ADC-Apparent Diffusion Coefficient) προσαρμοσμένες στην ηλικία, αυξήθηκαν παγκοσμίως σε ασθενείς με SAH

συγκριτικά με μάρτυρες, ακόμη και σε φυσιολογικές περιοχές που εμφανίζονταν αγγειογενετικό οίδημα. Κυτταροτοξικό οίδημα ήταν επίσης παρόν σε ασθενείς με SAH και συσχετίστηκε με σοβαρότερη πρόωρη βλάβη [Weimer JM. *et al.* 2017].

5.4.6. Αιτιολογία της ICH

I. Υπερτασική αιμορραγία

Η υπερτασική αιμορραγία είναι η συνηθέστερη αιτία της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH). Η υπερτασική αιμορραγία οδηγεί σε εκφυλιστική εγκεφαλική μικροαγγειοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την υαλίνωση (hyalinization) των τοιχωμάτων των μικρών αρτηριών και των αρτηριδίων και τελικά από την ινώδη νέκρωση. Λόγω της υπέρτασης, η ICH συνηθέστερα εμπλέκει τους αρτηριακούς κλάδους της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, οι οποίοι οδηγούν σε αιμορραγία των κελυφωτών ή των κερκοφόρων [Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 2015]. Μπορεί επίσης να προκύψει από τη ρήξη των μικρών διατρητικών διακλαδώσεων, οπότε οδηγεί σε αιμορραγίες της γέφυρας ή του θαλάμου. Τα μεγάλα αιματώματα συχνά διαρρηγνύουν τις κοιλίες, προκαλώντας επέκταση στην ενδοκοιλιακή περιοχή.

II. Αιμορραγικός μετασχηματισμός του εγκεφαλικού εμφράγματος

Ο προσβεβλημένος εγκεφαλικός ιστός έχει τάση να αιμορραγεί, ιδιαίτερα όταν επαναιματώνεται στην οξεία φάση. Η αιμορραγία που οφείλεται σε εγκεφαλικό έμφραγμα μπορεί να αναγνωριστεί λόγω του συνδυασμένου κυτταροτοξικού οιδήματος που δημιουργείται σε μια αρτηριακή περιοχή. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί όταν μια πρόωμη αυξημένου μεγέθους αιμορραγία επικαλύπτει το υποκείμενο έμφρακτο. Ο κίνδυνος φλεβικού εμφράγματος είναι υψηλότερος με αιμορραγία παρά στο έμφραγμα του αρτηριακού ιστού.

III. Ρήξη αγγειακού ανευρύσματος

Το αίμα από ένα σπασμένο δορυφορικό ανεύρυσμα εισέρχεται στο υποαραχνοειδές διάστημα. Αν είναι υπό μεγάλη πίεση, περιστασιακά μπορεί να κατακερματιστεί στο παρέγχυμα του εγκεφάλου. Οι περιοχές που συνηθέστερα εμπλέκονται είναι ο μέσος μετωπιαίος λοβός πλησίον της ρήξης της πρόσθιας αρτηρίας επικοινωνίας ή πρόσθιας αρτηρίας επικοινωνίας ή ανεύρυσμα της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και των κροταφικών λοβών δίπλα σε ρήξη ανευρύσματος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

IV. Αγγειακές δυσπλασίες

Οι αγγειακές δυσπλασίες, όπως οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες (arteriovenous malformations - AVMs), τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια σκληρής μήνιγγας και οι σπηλαιώδεις δυσπλασίες, μπορούν να εκδηλωθούν με εγκεφαλική αιμορραγία. Τόσο τα φλεβικά αγγεία όσο και οι τριχοειδείς τελαγγειεκτάσεις είναι γενικά καλοήθεις βλάβες και γενικά δεν σχετίζονται με αιμορραγία.

Η αγγειογραφία με χρήση καθετηριασμού είναι συχνά απαραίτητη για την περαιτέρω αξιολόγηση των AVM και του αρτηριοφλεβικού συρίγγιου μήνιγγας. Στην MRI, το AVM εμφανίζεται ως μια απόλυτα γεμάτη περιοχή που προκαλούνται από την απώλεια σήματος υψηλής ταχύτητας. Περιοχές αυξημένης έντασης σήματος μπορεί να οφείλονται σε αργή ή στροβιλώδη ροή ή θρόμβωση. Επίσης, αναδεικνύονται περιοχές αιμορραγίας σε διαφορετικά στάδια.

Τα σπαραγγώδη αιμαγγειώματα έχουν ένα τυπικό μοτίβο που μοιάζει με ποπ κορν, με καλά περιγεγραμμένο σύμπλεγμα και δικτυωμένο πυρήνα μικτής έντασης σήματος λόγω αιμορραγίας σε διαφορετικές φάσεις. Πολλαπλές βλάβες σε διαφορετικές θέσεις παρατηρούνται στο 50% των ασθενών με σπαραγγώδη αιμαγγειώματα. Οι αναπτυσσόμενες φλεβικές ανωμαλίες, γνωστές στο παρελθόν ως φλεβικά αγγεία, εμφανίζονται ως αστεροειδής συστροφές φλεβικών αγγείων που εκρέουν σε μια μεγάλη, έντονα οριοθετημένη φλέβα, η οποία συχνά παρουσιάζει απώλεια σήματος υψηλής ταχύτητας.

Συχνά μώλωπες εμφανίζονται στους βασικούς πρόσθιους μετωπικούς και κροταφικούς λοβούς όπου ο εγκέφαλος είναι δίπλα στην οστέινη επιφάνεια του πρόσθιου και μέσου Κρανιακού Βόθρου. Μπορούν να παρατηρηθούν στον φλοιό

σύστοιχα ή ετερόπλευρα προς την πλευρά του τραυματισμού. Οι μώλωπες μπορεί να είναι πολλαπλοί και μπορεί να σχετίζονται με άλλες ενδείξεις τραυματισμού, όπως κάταγμα κρανίου, υποδόριο αιμάτωμα (SDH), επισκληρίδιο αιμάτωμα (EDH) ή υποεπικράνιο αιμάτωμα.

V. Εγκεφαλικοί Όγκοι

Οι όγκοι του εγκεφάλου μπορεί να σχετιστούν με σημαντική ανάπτυξη αγγειογένεσης, διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών. Οι υψηλού βαθμού όγκοι όπως το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα και ορισμένες μεταστάσεις (π.χ. μελάνωμα, καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων, καρκίνωμα του θυρεοειδούς, χοριοκαρκίνωμα) είναι πιθανότερο να αιμορραγήσουν συγκρινόμενοι με άλλες μορφές. Μεταστάσεις από καρκίνο του πνεύμονα μπορούν επίσης να αιμορραγήσουν.

Οι απεικονίσεις της MRI είναι συχνά άτυπες και πολύπλοκες, επειδή μπορεί να συνυπάρχει ποσότητα αίματος διαφόρων «ηλικιών» και να αναμιγνύεται με ιδίμορφο νεοπλασματικό ιστό. **Η εξέλιξη των αλλαγών στην ένταση του σήματος της MRI συχνά καθυστερεί.** Το αγγειογενές οίδημα (Vasogenic edema) είναι μεγαλύτερο με όγκους του εγκεφάλου παρά με πρωτογενή ICH και παραμένει ακόμη και στη χρόνια φάση του αιματώματος. Η χορήγηση μέσου αντίθεσης με βάση το γαδολίνιο μπορεί να αναδείξει και να ενισχύσει τον όγκο.

VI. Εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια

Η εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια (Cerebral amyloid angiopathy-CAA) προκαλείται από την εναπόθεση βήτα-αμυλοειδούς στα αρτηριακά μέσα και / ή την προσβολή μικρών αρτηριών και αρτηριδίων στις μήνιγγες, τον φλοιό και την παρεγκεφαλίδα. Το CAA συχνά προκαλεί αιμορραγία στον φλοιό ή στην υποφλοιώδη λευκή ουσία του εγκεφάλου ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, στην παρεγκεφαλίδα. Η διάσπαση στον υποαραχνοειδή χώρο είναι συχνή ενώ δεν παρατηρούνται συχνά στην

παρεγκεφαλίδα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η λωβική ICH και οι πολλαπλές μικρο-αιμορραγίες υποδηλώνουν με αυξημένη πιθανότητα την CAA.

Άλλες αιτίες της ICH είναι η αγγειίτιδα, η νόσος του moya moyo (εικόνα πολλών μικρών αγγείων που αναπτύσσονται αντισταθμιστικά ως παράπλευρη κυκλοφορία στην απόφραξη μεγάλων αρτηριακών κλάδων), η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή και η παχυσαρκία.

Το **MRA** είναι ενδεχομένως χρήσιμο για τον εντοπισμό δευτερογενών αιτίων αιμορραγίας, όπως το αγγειακό ανεύρυσμα ή οι αγγειακές δυσμορφίες, οι οποίες μπορεί να απαιτούν επείγουσα παρέμβαση [Wu Q. *et al.* 2012]. Η ευαισθησία της MRA είναι καλή για τα μεσαίου μεγέθους αγγεία, αλλά όχι τόσο καλή για εκείνα που είναι απομακρυσμένα από τον κύκλο του Willis. Το **3T MRA** μπορεί να είναι πολύ χρήσιμο από την άποψη αυτή. Το CTA είναι επίσης πολύ χρήσιμο.

VII. Μαγνητική φλεβογραφία συντονισμού (MRV)

Τα άμεσα συμπτώματα της φλεβοκομβικής θρόμβωσης στη μαγνητική φλεβογραφία (MRV) περιλαμβάνουν την απουσία τυπικής έντασης σήματος υψηλής ροής από έναν κόλπο που δεν εμφανίζεται απλαστικός ή υποπλαστικός σε μεμονωμένα τμήματα από την MRA και η εξασθενημένη εμφάνιση του σήματος ροής από τον κόλπο μετά την απόφραξη. Τα έμμεσα σημάδια της φλεβοκομβικής θρόμβωσης περιλαμβάνουν ενδείξεις σχηματισμού παραπλεύρων, ασυνήθιστα ενισχυμένα σήματα ροής από τις εν τω βάθει μυελικές φλέβες, εγκεφαλική αιμορραγία, απεικόνιση συγκεκριμένων φλεβών και σημάδια αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης.

VIII. Περιπτώσεις Mimics

Στη MRI, η αιμορραγία συγχέεται περιστασιακά με άλλες παθολογίες ή καταστάσεις που προκαλούν υπερβολική ένταση στις T1-σταθμισμένες εικόνες. Παραδείγματα είναι βλάβες που περιέχουν λίπος, πρωτεΐνη, ασβεστοποίηση και μελανίνη.

Στις T1-σταθμισμένες εικόνες, οι μελανωτικές (melanotic) μεταστάσεις έχουν υπερτονικότητα παρόμοια με εκείνη της ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής μεθαιμοσφαιρίνης. Ωστόσο, οι μεταστάσεις από μελάνωμα εμφανίζουν λιγότερο συχνά επιδεκτικότητα σε εικόνες gradient recalled-echo και συνήθως εμφανίζουν κάποια βελτίωση της αντίθεσης.

Οι βλάβες που περιέχουν λίπος, όπως τα λιποσώματα ή τα δερματοειδή, είναι επίσης υπερτονισμένες σε T1-σταθμισμένες εικόνες. Το λίπος εμφανίζεται υποτονισμένο σε συμβατικές εικόνες με T2- σταθμισμένες εικόνες και υπερτονισμένο σε turbo fast spin-echo T2-σταθμισμένες εικόνες. Η χρήση τεχνικών καταστολής λίπους, όπως η απεικόνιση χημικής μετατόπισης (chemical shift imaging) ή αλληλουχίες ανάκαμψης αναστροφής (inversion recovery sequences -eg, short-tau inversion recovery [STIR]) μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση του λίπους από την αιμορραγία. Η παρουσία ενός ψευδοευρήματος χημικής μετατόπισης μπορεί επίσης να υποδεικνύει μια λιπώδη αλλοίωση (fatty lesion).

Οι αιμορραγικές μεταστάσεις συνήθως εμφανίζουν έντονη ενίσχυση της αντίθεσης η οποία δεν παρατηρείται στα ήπια αιματώματα.

Η ασβεστοποίηση μπορεί να μιμείται την αιμορραγία, καθώς και οι δύο οδηγούν σε βαθιά υποτονικότητα στις εικόνες gradient-echo. Ωστόσο, οι διαφορές στη μορφολογία και τη θέση της παθολογικής έντασης του σήματος και στην κλινική εκτίμηση αρκούν για να διακριθούν μεταξύ τους. Το CT μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διαφοροποίηση αυτών των οντοτήτων.

Τέλος, η παρουσία υπολειμματικού υλικού αντίθεσης με βάση το γαδολίνιο μπορεί να δώσει εικόνα παρόμοια με αυτή της αιμορραγίας.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι καθώς η αιμορραγία εξελίσσεται, εμφανίζεται με την χρήση του MR σύμφωνα με τα πέντε (5) καλά καθορισμένα και εύκολα αναγνωρίσιμα στάδια. Η γνώση αυτών των σταδίων μπορεί να είναι χρήσιμη για τη «χρονολόγηση» ενός μόνου αιμορραγικού συμβάντος ή για να εξακριβωθεί αν έχουν εμφανισθεί πολλαπλά αιμορραγικά επεισόδια σε διαφορετικούς χρόνους.

Αν και η αξονική τομογραφία CT μπορεί να είναι πιο χρήσιμη από τη MRI για την ανίχνευση υπεροξείας παρεγχυματικής αιμορραγίας ή πρώιμης υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (SAH) ή ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (IVH), η MRI είναι σίγουρα πιο ευαίσθητη μετά από 12-24 ώρες. Η MRI είναι επίσης πιο ειδική από την CT για τον προσδιορισμό της «ηλικίας» μιας αιμορραγίας. Και οι δύο T1 και T2 απεικονίσεις MRI θα πρέπει να ληφθούν για τον επαρκή χαρακτηρισμό και την σταδιοποίηση μιας αιμορραγίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΡΑΔΙΟΙΣΟΤΟΠΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ

6.0 ΣΚΟΠΟΣ - ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει σαν στόχο την περιγραφή μιας διαδικασίας και την πρόταση εφαρμογής μιας απεικονιστική μη επεμβατικής μεθοδολογίας διάκρισης μιας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ανάλογα με την τύπο δημιουργίας της ως νεοπλασματικής ή μη νεοπλασματικής αιτιολογίας. Το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας απεικόνισης SPECT σε διάφορες περιπτώσεις εκτός από την κλασική ένδειξή του για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Στην περιοχή του εγκεφάλου το ^{99m}Tc -TF έχει χρησιμοποιηθεί στον εντοπισμό διαφόρων παθογενειών όπως στην ανάδειξη γλοιωμάτων, αστροκυτωμάτων, γλοιοβλαστωμάτων, ενδοκρανιακών μηνιγγωμάτων και ποικίλων εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η συλλογή και η ανάλυση των δεδομένων βασίστηκε σε ασθενείς του κλινικού εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής και των συνεργαζόμενων κλινικών. Η συμβολή του στην αιτιολόγηση και τον χαρακτηρισμό της αιτίας των εγκεφαλικών αιμορραγιών μπορεί να αποτελέσει βασικό χαρακτηριστικό από την συνολική αξιολόγησή της.

6.1 Βασικά Στοιχεία Ραδιενέργειας και Ραδιοφαρμάκων (P/Φ)

I. Ραδιενέργεια

Η ραδιενέργεια ορίζεται ως το φαινόμενο εκείνο, κατά το οποίο οι πυρήνες ορισμένων ατόμων (πατρικοί πυρήνες) είναι ασταθείς, εκπέμπουν ακτινοβολία σωματιδιακή (α , β , ποζιτρόνια, νετρόνια) ή ηλεκτρομαγνητική (γ , χ) και μετατρέπονται σε άλλους πυρήνες (θυγατρικοί πυρήνες) οι οποίοι έχουν μικρότερη ενέργεια και οι οποίοι μπορεί να είναι είτε σταθεροί είτε ασταθείς (ραδιενεργοί), οπότε διασπώνται και πάλι. Η ραδιενέργεια μπορεί να παρατηρηθεί αυτόματα σε ορισμένους πυρήνες που υπάρχουν στην φύση (φυσική ραδιενέργεια) ή να παραχθεί τεχνητά (τεχνητή ραδιενέργεια) με ορισμένους μηχανισμούς.

II. Ραδιοϊσότοπα

Υπάρχουν τρεις τρόποι παρασκευής των τεχνητών ραδιοϊσοτόπων: ο πυρηνικός αντιδραστήρας, το κυκλοτρόνιο (παραγωγή λίαν βραχύβιων ραδιοϊσοτόπων που εκπέμπουν ποζιτρόνια και χρησιμοποιούνται στην PET) και οι γεννήτριες (πλέον γνωστή είναι η γεννήτρια με «μητρικό» ραδιοϊσότοπο το ^{99}Mo το οποίο διασπώμενο παράγει συνεχώς το «θυγατρικό» ραδιοϊσότοπο $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Καθοριστικοί παράγοντες καταλληλότητας ενός ραδιοϊσοτόπου για την εκλογή του σαν συστατικό διαγνωστικού ραδιοφαρμάκου είναι ο χρόνος υποδιπλασιασμού, η ένταση και το είδος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας. Το πλέον κατάλληλο ραδιοϊσότοπο είναι το τεχνητό $^{99\text{m}}\text{Tc}$, το οποίο είναι τεχνητό ραδιοϊσότοπο και θεωρείται σήμερα από τα σημαντικότερα ισότοπα στην Πυρηνική Ιατρική και Ραδιοφαρμακευτική. Έχει ευρύτατη εφαρμογή στη διάγνωση, λόγω των σχεδόν ιδανικών φυσικών του ιδιοτήτων. Έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 6 ώρες και εκπέμπει μονοενεργειακή γ - ακτινοβολία 140 KeV, χωρίς β - ακτινοβολία. Έχει μικρό κόστος παραγωγής και παράγεται από γεννήτρια (^{99}Mo) με τη μορφή του υπερτεχνητικού Νατρίου ($\text{Na } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4 \blacktriangleright \text{Na}^+ + ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Η σύνθεση οργανικών ραδιοφαρμάκων όμως απαιτεί την αναγωγή του υπερτεχνητικού ιόντος από σθένος +7 σε ένα κατώτερο σθένος (+5 ή +4 συνήθως). Με τη μορφή αυτή το τεχνητό δίνει χηλικές ενώσεις με οργανικά μόρια που φέρουν υδρόφιλες ομάδες (καρβοξύλια, υδροξύλια, αμινοάδες κ.α.). Οι ομάδες αυτές πρέπει επίσης να είναι σε κατάλληλη διάταξη στο μόριο ώστε να ευνοείται η σταθερότητα της επισημασμένης ένωσης. Τέλος, υπάρχει η δυνατότητα τυποποίησης της παρασκευής των διαφόρων σκευασμάτων του τεχνητίου με την μορφή KITS (είναι λυόφιλα παρασκευάσματα σε φιαλίδια τύπου πενικιλίνης υπό κενό ή ατμόσφαιρα αζώτου τα οποία αποτελούνται από την οργανική ένωση στην οποία θα προστεθεί το ραδιοϊσότοπο ώστε να λάβει χώρα η αντίδραση επισήμανσης).

III. Ραδιοφάρμακα

Ως ραδιοφάρμακα, ορίζονται οι επισημασμένες με ραδιοϊσότοπα ουσίες που

χορηγούνται σε ασθενείς για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς. Αν και καλούνται «φάρμακα» οι διαγνωστικές χρήσεις τους είναι πολύ πιο συνηθισμένες από τις θεραπευτικές. Οι φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητές τους τα καθιστούν ασφαλή και ταυτοχρόνως χρήσιμα για τον άνθρωπο. Η βασική υπόθεση επί της οποίας στηρίζεται η χρήση των ανωτέρω ραδιενεργών ουσιών είναι ότι η συμπεριφορά και η τύχη των επισημασμένων και των μη επισημασμένων ουσιών είναι η αυτή.

Τα ραδιοφάρμακα αποτελούνται από δύο συστατικά μέρη: από το ραδιοϊσότοπο και από τα βιολογικώς ενεργά μόρια (ή οργανικά μόρια). Τα οργανικά μόρια μπορεί να είναι μεγαλομόρια (ενώσεις μεγάλου μοριακού βάρους όπως ουσίες πρωτεϊνικής φύσεως) ή μικρομόρια (ενώσεις μικρού μοριακού βάρους όπως μονοσακχαρίτες, αναστολείς ενζύμων, φαρμακολογικώς ενεργά μόρια κ.α.). Η σύνδεση των ραδιοϊσοτόπων με τα ανωτέρω οργανικά μόρια προϋποθέτει την ύπαρξη ορισμένων χημικών ομάδων (συνήθως πρόκειται για μόρια με υδρόφιλες ομάδες), διαφορετικά ή δεν συνδέονται καθόλου ή δίνουν ασταθή σύμπλοκα, τα οποία διασπώνται εύκολα *in vivo*.

Τα ραδιοφάρμακα, όταν χορηγούνται *in vivo*, ανάλογα με τις ιδιότητές τους, παρουσιάζουν βιολογική εξειδίκευση ως προς ένα συγκεκριμένο όργανο ή ιστό του οργανισμού. Επειδή είναι ραδιενεργές ενώσεις, έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρουν μία θεραπευτική δόση ακτινοβολίας στο συγκεκριμένο όργανο ή να χρησιμοποιούνται σαν ιχνηθέτες, με σκοπό την παροχή πληροφοριών για την κατάσταση του οργάνου, στο οποίο βρίσκονται προσηλωμένες, για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα.

Γενικά η φαρμακολογική δράση των ραδιοφαρμάκων δεν πρέπει να συγχέεται με την δράση των συμβατικών φαρμάκων αλλά ούτε και να μεταφέρονται σε αυτά οι φαρμακολογικές αρχές που διέπουν τα φάρμακα π.χ. στα ραδιοφάρμακα δεν ισχύει η έννοια της ημερήσιας ή μεγίστης ημερήσιας δόσης. Η θεραπευτική δόση συνδέεται με την ένταση και το ποσοστό της χορηγούμενης ακτινοβολίας. Επίσης η τοξικότητα έχει διαφορετική σημασία σε σύγκριση με τα συμβατικά φάρμακα, δεδομένου ότι τα ραδιοφάρμακα χορηγούνται συνήθως εφ' άπαξ και σε πολύ μικρά ποσά.

Η εκλογή ενός ραδιοφαρμάκου είναι το αποτέλεσμα (περισσότερο ή λιγότερο

ικανοποιητικό) του συνδυασμού τριών παραγόντων.

α) Των φυσικών ιδιοτήτων του ραδιοϊσοτόπου, από τις οποίες εξαρτάται η ικανοποιητική ή μη ανίχνευσή του με κατάλληλες ανιχνευτικές διατάξεις.

β) Των βιοχημικών ή μεταβολικών ιδιοτήτων του ραδιοφαρμάκου.

γ) Του ραδιοβιολογικού αποτελέσματος δηλαδή της δόσης ακτινοβολίας που θα δεχθεί ο ανθρώπινος οργανισμός κατά την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Τούτο εξαρτάται από τον φυσικό και βιολογικό χρόνο υποδιπλασιασμού του ραδιοϊσοτόπου και την ύπαρξη κάποιου κρίσιμου οργάνου όπου συγκεντρώνεται το μεγαλύτερο ποσοστό του ραδιοφαρμάκου (ραδιοϊσότοπα με μεγάλο χρόνο υποδιπλασιασμού ή εκπεμπόμενη β - ακτινοβολία πρέπει να αποφεύγονται).

6.2. Μηχανισμοί Καθήλωσης Των Ραδιοφαρμάκων Στον Εγκεφαλικό Ιστό

Ένα μόριο προκειμένου να διασχίσει τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) πρέπει να χρησιμοποιήσει έναν ή συνδυασμό περισσότερων, από τους κάτωθι τρεις μηχανισμούς μεταφοράς:

- ενεργητική μεταφορά
- υποβοηθούμενη μεταφορά δια συνδέσεως με ένα μεταφορέα.
- παθητική διάχυση.

Οι δύο πρώτοι μηχανισμοί θεωρούνται πλέον ευαίσθητοι και σημαντικοί, μιας και συνεπάγονται την δέσμευση (binding) της ουσίας που μας ενδιαφέρει με μεταφορικά μόρια. ΔΓ αυτών των μηχανισμών διασχίζουν τον ΑΕΦ ουσίες οι οποίες έχουν επισημανθεί με βραχύβια νουκλίδια εκπέμποντας ποζιτρόνια (όπως ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F κ.α.) και τα οποία χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση με PET camera. Επειδή οι ανωτέρω μέθοδοι δεν είναι εύκολο να χρησιμοποιηθούν ευρέως, περιοριζόμαστε για μελέτες ρουτίνας (με SPECT γ - camera), σε επισημασμένες ουσίες οι οποίες μπορούν να διασχίζουν τον ΑΕΦ με τον μηχανισμό της παθητικής διαχύσεως (τρίτος μηχανισμός).

Ο ρυθμός της παθητικής διαχύσεως ενός ορίου (the rate of passive diffusion) δηλαδή της διαπερατότητας αυτού δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης εξαρτάται από το μέγεθος, το βάρος, την λιποφιλικότητα, και την πολικότητα του μορίου. Μόρια μεγάλα ή πολύ υψηλού μοριακού βάρους ή ιόντα (όπως H^+ ή Na^+) ή μη λιπόφιλα αποκλείονται.

Τα χαρακτηριστικά μεταφοράς ενός μορίου δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης με τον μηχανισμό της παθητικής διαχύσεως, αποτελούν μόνο το ένα κριτήριο για να καθορίσουμε εάν ένας παράγων είναι αποδεκτός για την εκτίμηση της περιοχικής αιματικής εγκεφαλικής ροής (TEP ή regional cerebral blood flow - rCBF). Υπάρχουν και άλλα κριτήρια. Για παράδειγμα, δεν μας ενδιαφέρει απλά και μόνο μία ουσία να περάσει τον ΑΕΦ, αλλά και να παραμείνει εκεί αρκετά, προκειμένου να μπορέσουμε να ολοκληρώσουμε τη μελέτη μας (το ^{133}Xe λόγω χάριν απομακρύνεται πολύ πιο γρήγορα από τον εγκέφαλο). Επιπλέον η τεχνική απεικόνισης που θα χρησιμοποιήσουμε (τομογραφία με περιστρεφόμενη γ - camera) καθώς και τα χαρακτηριστικά του ραδιοϊσοτόπου επισήμανσης πρέπει επίσης να αναλυθούν και να ληφθούν υπ' όψιν.

Με βάση όλα τα ανωτέρω, τα χαρακτηριστικά του ιδανικού παράγοντα (the ideal agent) για την πρακτική εκτίμηση του rCBF είναι τα εξής:

1. Το μόριο πρέπει να είναι ουδέτερο και λιπόφιλο για να είναι ικανό για παθητική διάχυση.
2. Η ικανότητα απόσπασης (extraction efficiency) του μορίου στον εγκεφαλικό ιστό πρέπει να είναι υψηλή.
3. Μετά την «παγίδευση» (trapping), η κατανομή του μορίου πρέπει να παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητη τουλάχιστον για όσο χρόνο διαρκεί η διαδικασία της απεικόνισης.
4. Η απομάκρυνση (clearance) από τον εγκεφαλικό ιστό πρέπει να είναι αργή.
5. Το ραδιοϊσότοπο που θα χρησιμοποιηθεί πρέπει να είναι ευκόλως και συνεχώς διαθέσιμο και να έχει φυσικά χαρακτηριστικά κατάλληλα για υψηλής ευκρίνειας (high resolution) απεικόνιση.
6. Το μόριο πρέπει να είναι εύκολο στη χρήση και ασφαλές για τον ασθενή.

6.3. Κατηγορίες Ραδιοφαρμάκων

Τα ραδιοφάρμακα για την απεικόνιση του εγκεφάλου χωρίζονται στις ακόλουθες κατηγορίες :

Διαχεόμενοι Ιχνηθέτες

Το ^{133}Xe (γ , 81 KeV) είναι ένα αέριο, πολύ λιποδιάλυτο που διαπερνά γρήγορα το ενδοθήλιο των εγκεφαλικών κυττάρων και χωρίς φραγμό. Η διαλυτότητά του στο αίμα είναι ασθενής και 95% του ραδιοφαρμάκου περνά στο εγκεφαλικό κύτταρο. Η απεικόνιση όμως παρουσίασε αρκετές δυσκολίες και η μέθοδος δεν εφαρμόζεται παρά σε πολύ λίγα κέντρα. Η απεικόνιση και τομογραφικές λήψεις-γρήγορης περιστροφής δηλαδή 6 κύκλοι ανά minute, απαιτούν γρήγορη εισπνοή 370 MBq (10mCi/l ^{133}Xe για ένα (1) λεπτό.

Υδατοδιαλυτοί Ιχνηθέτες

Όλοι οι υδατοδιαλυτοί ιχνηθέτες αποκλείστηκαν για την απεικόνιση του φυσιολογικού εγκεφάλου. Η πρόσληψή τους σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αποδίδεται σε λύση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (BBB) στην τριχοειδική δίοδο διαμέσου του ενδοθηλίου και στην περίσσεια του ενδιάμεσου υγρού στον τόπο της βλάβης.

Έχει αντενδειχθεί η υπεροχή της χρήσης των χημικών τύπου DTPA και του αναλόγου της γλυκόζης (Glucoheptonate) στην ανάδειξη όγκων (με ενεργό πρόσληψη). Τα πλεονεκτήματα του Tc-99m DTPA είναι ότι :

- α. Δεν περνά υπό φυσιολογικές συνθήκες τον Αιματοεγκεφαλικό Φραγμό.
- β. Καθαίρεται γρήγορα από τους νεφρούς
- γ. Δίδει καλύτερες εικόνες από το απλό $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και
- δ. Εμφανίζει μικρότερη πρόσληψη στους σιελογόνους αδένες, θυρεοειδή αδένα και στομάχι.

Η συνήθης -κλασσική- δόση I.V είναι 555-740 MBq (15-20mCi) για την εκτέλεση αγγειοσπινθηρογραφήματος (ή δυναμικής εγκεφάλου) με πρώιμες δυναμικές λήψεις

(0-1 min), πρόωμη στατική λήψη 2 min και όψιμες λήψεις 3-4 h.

Ιχνηθέτες Αιματικής Δεξαμενής Εγκεφάλου

Είναι συνήθως ενώσεις του ^{99m}Tc . Η απεικόνιση επιτελείται είτε με την σήμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων του ασθενή ($^{99m}\text{Tc RBC}$) είτε με ανθρώπειο λευκοματίνη ($^{99m}\text{Tc H.S.A}$). Συνήθης ένδειξη είναι η ανίχνευση αιμαγγειωμάτων και η πιθανή θρόμβωση μεγάλων φλεβωδών κόλπων.

Ιχνηθέτες Όγκων

Τα ερωτήματα που καλείται να απαντήσει η απεικόνιση με αυτούς τους ιχνηθέτες αφορούν περισσότερο την βιωσιμότητα των ιστών των όγκων έναντι των στοιχείων ίνωσης και νέκρωσης.

Οι κύριοι αντιπρόσωποι είναι το $^{201}\text{Tl-Chloride}$ σε λήψεις planar και SPECT. Η πρόσληψη του πιστεύεται ότι εξαρτάται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του και την δράση του μηχανισμού ΑΤΡάσης στην μεμβράνη του κυττάρου. Προσλαμβάνεται αποκλειστικά από κύτταρα όγκου και ελάχιστα ως καθόλου από φλεγμονώδεις ή νεκρωμένους ιστούς.

Ένας άλλος ιχνηθέτης όγκου είναι το $^{99m}\text{Tc Sestamibi}$ που η πρόσληψή του κύρια συνδέεται με την λιποφυλικότητά του, το μεταβολισμό των μιτοχονδρίων και τα δυναμικά της μεμβράνης του όγκου.

Τέλος το $^{111}\text{In DTPA Octreotide}$ σε λήψεις στατικές και τομογραφικές χρησιμοποιείται για ανίχνευση όγκων που διαθέτουν υποδοχείς (θετικούς) σωματοστατίνης (π.χ. σε όγκους υποφύσεως, μηνιγγιώματα κ.α) και έχουν υποστεί ρήξη του B.B.B.

Ιχνηθέτες Λιποδιαλυτοί

α. Προϊόντα επισημασμένα με ^{99m}Tc

Πολύ λίγα ligands ουδέτερα ή λιπόφιλα είναι ικανά να μεταφέρουν με παθητική διάχυση το ^{99m}Tc μέσα στο εγκεφαλικό φραγμό. Οι ιχνηθέτες πρέπει να υποστούν μία μετατροπή προς ένα παραγωγό πιο υδρόφιλο ώστε να μπορούν να παραμείνουν σταθεροί στον εγκεφαλικό ιστό και να επιτρέψουν την απεικόνιση. Οι παράγοντες όπως MB (<500), pH μικρότερο στους ιστούς από αυτό του αίματος μπορούν να μετατρέψουν την πολικότητα των μορίων.

Δύο κύριες ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν το οξίδιο προπυλεναμίνης (PnAO) και το διαμινεδιθιόλη (DADT) και παρήχθησαν οι αντίστοιχοι ιχνηθέτες για την απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου, το HMPAO και το ECD επισημασμένοι με ^{99m}Tc . Αυτοί οι ιχνηθέτες αιμάτωσης εμφανίστηκαν ως “χημικές μικρόσφαιρες” και προσελήφθησαν από τον εγκεφαλικό ιστό χωρίς τριχοειδικό εμβολισμό.

I. HMPAO: αποτελείται από 2 διαφορετικά σύμπλοκα που πριν τη Ε.Φ χορήγηση του ραδιοφαρμάκου παραμένουν ασταθή. Το σύμπλεγμα I είναι λιποδιαλυτό μετατρέπεται σε σύμπλεγμα II που είναι πιο υδροδιαλυτό και παραμένει στο εξωκυττάριο χώρο. Το ποσοστό πρόσληψης στον εγκέφαλο στο πρώτο πέρασμα είναι 62%. Στα 10 min η πρόσληψη στον εγκέφαλο παρουσιάζει ένα “plateau” και παρουσιάζει περίπου το 5% της χορηγηθείσης δόσης (10% βρίσκεται στο ήπαρ και 35% στα ούρα 24h). Η χορηγηθείσα δόση είναι 740 MBq (20mCi). Η κατανομή του ιχνηθέτη είναι παρόμοια με αυτή του ενζύμου GSH (glutathion) και προσλαμβάνεται από τους όγκους που διαθέτουν σε αυξημένα ποσοστά αυτό το ένζυμο (ανεξάρτητα του ιστολογικού τους τύπου).

II. ECD: αυτό το ligand, το 1,1 Ethyl Cysteinate Dimer είναι ένας εστέρας που προέρχεται από το DADT και σχηματίζει ένα σύμπλεγμα ουδέτερο-λιπόφυλο. Η πρόσληψή του στον εγκέφαλο (4.7%) οφείλεται στην γρήγορη απεστεροποίησή του με παραγωγή ενός μεταβολίτη και παραμένει επαναδιαχεόμενο στο αίμα. Ακολουθεί παρόμοια μεταβολική και απεκκριτική οδό με το HMPAO. Η χορηγούμενη δόση είναι 740MBq και η απεικόνιση αρχίζει 1h μετά Ε.Φ χορήγηση του pH. Η πρόσληψή του χαρακτηρίζεται ως “χημικός εμβολισμός” πρώτου περάσματος και εμφανίζει την ενζυματική κατανομή της εστεράσης στον εγκέφαλο.

β. Ιωδιούχοι ιχνηθέτες

III. HIPDM: Hydroxy-Iodobenzyl Propyl Diamine είναι μια διαμίνη που προσλαμβάνεται στους ιστούς χάρη στην λιποφιλικότητά της και το οξειδωμένο pH. Στα 10 min μετά χορήγηση του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται ένα plateau στον εγκέφαλο, που τελικά προσλαμβάνει 3.6% της χορηγηθείσης δόσης. Δόση είναι 222 MBq (6 mCi) και η τομογραφική λήψη ξεκινά 10 min μετά Ε.Φ. χορήγηση.

IV. IMP: N-isopropyl-p-Iodoamphetamine παρουσιάζει μία εξαιρετική χημική συγγένεια (affinity) με τον εγκέφαλο γιατί το Ιώδιο είναι σε para θέση.

Η πρόσληψη στους πνεύμονες είναι σημαντική (δηλ. 90% στο πρώτο πέρασμα που μειώνεται σταδιακά μέχρι την 1η ώρα). Η κατανομή στον εγκέφαλο αρχικά εξαρτάται από την αγγείωση και η λήψη των τομογραφικών εικόνων πρέπει να γίνει στην πρώτη ώρα. Το IMP προσλαμβάνεται σε περιοχές μη ειδικές, υψηλής ενεργότητας όμως (π.χ. όγκοι εγκεφάλου πλούσιας αγγείωσης δεν προσλαμβάνουν τον ιχνηθέτη). Το pH επηρεάζει την πρόσληψη, και η μεταβολική οξείδωση των ισχαιμικών περιοχών εμφανίζει χαμηλή πρόσληψη. Η μέση χορηγούμενη δόση είναι 222 MBq (6 mCi).

Η λευκή ουσία και οι πυρήνες εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη για να εξισωθεί με την πάροδο του χρόνου, με την πρόσληψη της φαιάς ουσίας. Αυτή η “επανακατανομή” μελετάται 3h μετά την Ε.Φ. χορήγηση του ιχνηθέτη και εμφανίζει ενδιαφέρον για την μελέτη ισχαιμίας εγκεφάλου.

Μεταβολικοί Ιχνηθέτες

Οι ιχνηθέτες αυτοί επιτρέπουν την μελέτη του ανθρώπινου εγκεφάλου - εν λειτουργία- και βοηθούν κυρίως την διερεύνηση τριών κύριων λειτουργικών - μεταβολικών δραστηριοτήτων: την χρησιμοποίηση της γλυκόζης, του οξυγόνου και των αμινοξέων.

Η Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) πραγματοποιεί εικόνες μεταβολισμού γλυκόζης. Ο ιχνηθέτης που χρησιμοποιείται είναι το ^{18}F -2deoxy- D-glucose που από το αίμα μεταφέρεται στον εγκεφαλικό ιστό. Εκεί φωσφορυλιώνεται με την βοήθεια

του ενζύμου hexokinase σε 2-deoxy- glucose-6 phosphate και αποθηκεύεται με αυτή τη μορφή. Σε περίπου 48 min η κατανομή τους είναι κυρίως στην φαιά ουσία.

Για να ληφθούν οι τιμές αποβολής και κατανάλωσης οξυγόνου ο ασθενής πρέπει να εισπνεύσει το οξυγόνο-15 (^{15}O), που αρχικά μεταφέρεται με την αιμοσφαιρίνη, εν συνεχεία εξέρχεται από τα εγκεφαλικά κύτταρα και μετατρέπεται σε $\text{H}_2\ ^{15}\text{O}$. Η ιστική περιεκτικότητα σε $\text{H}_2\ ^{15}\text{O}$ είναι αντίστοιχη με την τοπική πρόσληψη και τον παράγοντα αποβολής οξυγόνου.

Μελέτη της σύνθεσης πρωτεϊνών μπορεί να γίνει χορηγούνται ^{11}C methionine, ιχνηθέτης που διέρχεται γρήγορα την μεμβράνη και ενσωματώνεται με τις πρωτεΐνες σε 40 min. ^{18}F Fluorotyrosine και η ^{123}I -Iodomethyl tyrosine χρησιμοποιούνται για την ιστική βιωσιμότητα και τους όγκους.

Ιχνηθέτες Υποδοχέων Νευροδιαβιβαστών

Ο συνθετικός νευροδιαβιβαστής in situ επιτρέπει την συνοπτική εκπομπή μιας νευρικής διαβίβασης (ώσης). Απελευθερώνεται στο προ- συναπτικό σημείο (με απελευθέρωση ενέργειας) και δένεται με ειδικούς υποδοχείς (κυρίως πρωτεΐνες) - συνήθως αλλάζει την στεοχημική δομή- και απελευθερώνει μια πολικότητα στη μεμβράνη στο μετα-συναπτικό σημείο. Μερικοί εξωγενείς παράγοντες που ονομάζονται "αγωνιστές" επιτρέπουν την μετάδοση του σήματος, άλλοι οι λεγόμενοι "ανταγωνιστές" μπλοκάρουν την μετάδοση. Υποδοχείς προ-συναπτικοί (π.χ. μουσκαρινικοί) βοηθούν στη σύνθεση και απελευθέρωση της νευροδιαβίβασης. Μεταξύ των ιχνηθετών των πιο χρησιμοποιούμενων συγκροτούμε τους Dopamine-ανταγωνιστικούς που επιτρέπουν την απεικόνιση των φαιών πυρήνων (με πιο γνωστό του ^{123}I Iodo Benzazepine -IBZP-) που συγκεντρώνεται στους D_1 υποδοχείς ενώ οι ^{123}I Spiperone, ^{18}F Haloperidol και ^{123}I Iodomethoxy Benzamidine (IBZM) συγκεντρώνονται στους D_2 υποδοχείς.

6.4 Τεχνητίο (^{99m}Tc) και Τετροφωσμίνη (TF)

Η ποικιλία των ραδιοϊσοτόπων και των ραδιοφαρμάκων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη δίνουν την δυνατότητα στον Πυρηνικό Ιατρό να σχεδιάσει το πρωτόκολλο που θα εφαρμόσει στον ασθενή ώστε να αντλήσει την μέγιστη δυνατή πληροφορία στοχεύοντας στην τελική διάγνωση ή ακόμη και θεραπεία. Στην περίπτωση του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου παρουσιάστηκαν διάφορα ραδιοφάρμακα και οι σχετικές δυνατότητές τους. Συνοπτικά, η σπινθηρογραφική τομογραφία SPECT έχει εδραιωθεί για την μελέτη των χωροκατακτητικών εξεργασιών. Στην περίπτωση της ανίχνευσης των ογκολογικών παθολογιών, το ραδιοϊσότοπο θάλιο-201 (^{201}Tl) ήταν από τα πρωτοεμφανιζόμενα ισότοπα. Ωστόσο, το ^{201}Tl δεν έχει τα καλύτερα χαρακτηριστικά αφού εκπέμπει χαμηλής ενέργειας γ -ακτινοβολία, έχει φτωχή ροή φωτονίων και επομένως χαμηλότερη ποιότητα εικόνων, ενώ ο ασθενής δέχεται υψηλότερη δόση ακτινοβολίας σε σύγκριση με τα ραδιοφάρμακα που έχουν ως ιχνηθέτη το τεχνητίο-99m (^{99m}Tc) [Choi JY. *et al.* 2000]. Ιδιαίτερη αξία και χρησιμότητα στην καθημερινή πράξη έχει το ραδιοϊσότοπο μεθοξυ ισοβουτυλ ισονιτρίλιο –methoxy isobutal isonitrite (^{99m}Tc -sestamibi) όπου έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην απεικόνιση ενδοεγκεφαλικών εξεργασιών με θετικά αποτελέσματα [Le Jeune FP. *et al.* 2006, Beauchesne P. *et al.* 2004, Minutoli F. *et al.* 2003, Shinoura N. *et al.* 2006].

Το ^{99m}Tc -τετροφωσμίνη- tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) είναι ένα νέο ογκόφιλο ραδιοφάρμακο, που χρησιμοποιείται σαν υποκατάστατο του ^{201}Tl στην απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η τελευταία εφαρμογή είναι και η κύρια χρήση του στην σύγχρονη Πυρηνική Ιατρική προσφέροντας ιδιαίτερη βοήθεια τόσο στην διάγνωση των ισχαιμιών και παθολογικών αιματώσεων του Μυοκαρδίου όσο και στον περιορισμό της συνολικής δόσης στους εξεταζόμενους αφού έχει μειωθεί σημαντικά (λιγότερο από το 50%) η συνολική δόση από την πραγματοποίηση του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου. Επιπλέον, το *Myoview* (Τετροφωσμίνη) έχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι, άλλων ραδιοφαρμάκων και ραδιοϊσοτόπων γιατί παρουσιάζει:

- Μεγάλη διάρκεια ζωής (περισσότερες από 12 ώρες μετά την ανασύστασή του) επιτρέποντας στον γιατρό να πραγματοποιεί περισσότερες και χωρίς την πίεση του χρόνου εξετάσεις.

- Ευκολία στην παρασκευή του (ίδια διαδικασία παρασκευής με το σύνολο των επισημασμένων ραδιοφαρμάκων), δεν χρειάζεται βράσιμο — κρύωμα, διατήρηση σε ειδικές συνθήκες.
- Εύκολο στον προγραμματισμό του και την διάθεση (ψυχρό κίτ - όχι ραδιοϊσότοπο) δεν απαιτεί προβαθμολόγηση και, υπολογισμό για την ημέρα παραγωγής.
- Είναι εύκολα χρησιμοποιούμενο από το προσωπικό του εργαστηρίου.
- Εύκολος και γρήγορος τρόπος υπολογισμού των δόσεων.
- Επιτρέπει τη χρησιμοποίηση του standard collimator.

Επιπλέον, την τελευταία δεκαπενταετία, χρησιμοποιήθηκε σε διάφορες ογκολογικές μελέτες όπως η απεικόνιση του καρκίνου του θυρεοειδή αδένος, των παραθυρεοειδών σωματίων, του μαστού και του πνεύμονα [Spanu A. *et al.* 2005 & 2003].

Στον εγκέφαλο η πρόσληψη της ^{99m}Tc -TF φαίνεται να εξαρτάται από τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και από τη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων του όγκου. Συγκεκριμένα, η ^{99m}Tc -TF συγκεντρώνεται ενδοκυττάρια και ένα μέρος της παραμένει στα μιτοχόνδρια, σαν αποτέλεσμα ενεργητικής διάχυσης και αρνητικών διαμεμβρανικών δυναμικών [Fukumoto M. *et al.* 2004]. Είναι γνωστό ότι οι κακοήθεις όγκοι σχετίζονται με αυξημένη μιτοχονδριακή λειτουργία, επομένως αναμένεται αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ανάλογα με το αυξημένο δυναμικό των όγκων. Στο φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα η ^{99m}Tc -TF συγκεντρώνεται στο χοριοειδές πλέγμα, το κρανίο και την υπόφυση, χωρίς να μπορεί να διέλθει τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. 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 p-γλυκοπρωτεΐνης [Le Jeune N. *et al.* 2005]. Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται αυξημένη σε υπερέκφραση του γονιδίου MDR-1 (multidrug resistance gene-1) [Sharma V. *et al.* 2004]. Με το μηχανισμό αυτό το κύτταρο απομακρύνει τοξικές ουσίες καθώς και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Το ^{99m}Tc -sestamibi αποβάλλεται με τον ίδιο μηχανισμό σε μεγαλύτερο βαθμό από αυτόν της ^{99m}Tc -TF. Πρόσφατες μελέτες σε κυτταρικές σειρές γλοιομάτων αναδεικνύουν την ^{99m}Tc -TF ως δυναμικώς ανώτερη έναντι της ^{99m}Tc -sestamibi, στην απεικόνιση αυτών των όγκων [Le Jeune

N. 2004 & 2005].

Οδηγίες Παρασκευής Του Σκευάσματος της Τετροφωσμίνης

Για την παρασκευή του ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc -TF απαιτείται η ύπαρξη του ψυχρού κιτ της τετροφωσμίνης και το ραδιοϊσότοπο του Τεχνιτίου ^{99m}Tc που αποτελεί το βασικό στοιχείο στην λειτουργία ενός Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής και εκλύεται με την χρήση της γεννήτριας Mo-Tc όπως έχει προαναφερθεί.

Σε όλη τη διαδικασία, όπως συμβαίνει για όλα τα ραδιοφάρμακα, πρέπει να τηρηθεί αντισηπτικός τρόπος παρασκευής.

1. Τοποθετούμε το φιαλίδιο σε θωρακισμένη θήκη και απολυμαίνουμε το πλαστικό του πώμα με το απολυμαντικό χαρτί που διατίθεται μαζί με το κίτ.
2. Χρησιμοποιώντας σύριγγα 10 ml εισάγομαι 240 mCi υπερτεχνιτικού [^{99m}Tc] Νατρίου. Το όλο διάλυμα θα πρέπει να έχει όγκο μεταξύ 4 - 8 ml. Πριν τραβήξουμε την σύριγγα από το φιαλίδιο αφαιρούμε 2ml όγκο αέρα.
3. Τραβάμε τότε την βελόνα και ανακινούμε το φιαλίδιο για 10 δευτερόλεπτα.
4. Χρόνος επώασης 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
5. Τέλος μετράμε στον Dose Calibrator την συνολική ενεργότητα του φιαλιδίου, υπολογίζουμε τις χορηγούμενες δόσεις και συμπληρώνουμε τις πληροφορίες στην ετικέτα που περιέχεται στο κίτ.
6. Διατηρείται σε θερμοκρασία 2 -22 C και χρησιμοποιείται σε 12 (+) ώρες.

Περισσότερα στοιχεία καθώς και τα αναλυτικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος σύμφωνα με την κατασκευάστρια εταιρία παρουσιάζονται στο Παράρτημα I.

7.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

7.1. Χαρακτηριστικά & Μηχανισμός Κυτταρικής Πρόσληψης του $^{99m}\text{Tc-TF}$

Το $^{99m}\text{Tc-TF}$ είναι μια λιπόφιλη κατιονική διφωσφίνη που χρησιμοποιείται συνήθως για απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου και έχει επίσης δειχθεί ότι εμφανίζει σημαντικές ιδιότητες στην ανίχνευση όγκων. Αυτές οι ιδιότητες έχουν επαληθευθεί σε διάφορα νεοπλάσματα, περιλαμβανομένου του αδενώματος του παραθυρεοειδούς και διαφόρων καρκινωμάτων (π.χ. του μαστού, του θυρεοειδούς, του ρινοφάρυγγα και του πνεύμονα). Η πρόσληψη του από τους ενδοκρανιακούς όγκους βρίσκεται υπό σχολαστική έρευνα τα τελευταία χρόνια.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ο ιχνηθέτης φθάνει στον εγκέφαλο με τη ροή του αρτηριακού αίματος. Παρά το γεγονός ότι είναι ένα λιπόφιλο μόριο, το $^{99m}\text{Tc-TF}$ δεν μπορεί να διασχίσει τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB), πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα την αμελητέα πρόσληψη ιχνηθέτη στο υγιές εγκεφαλικό παρέγχυμα. Υπάρχει, εντούτοις, κάποια συσσώρευση ιχνηθέτη που εμφανίζεται συνήθως στα χοριοειδή πλέγματα και την υπόφυση, δομές του εγκεφάλου που δεν επηρεάζονται από BBB .

Προκειμένου το $^{99m}\text{Tc-TF}$ να απορροφηθεί από τα κύτταρα μιας εγκεφαλικής βλάβης, αυτή πρέπει να έχει διαταράξει το BBB . Ο μηχανισμός απορρόφησης εξαρτάται από τη ροή του αίματος στη βλάβη, καθώς και από την ακεραιότητα της μεμβράνης των κυττάρων της βλάβης, το οποίο αποτελεί και δείκτη της βιωσιμότητάς τους. Ο ιχνηλάτης εισέρχεται σε βιώσιμα κύτταρα κυρίως μέσω παθητικής μεταφοράς, οδηγείται από το αρνητικό ηλεκτρικό δυναμικό της ακέραιης κυτταρικής μεμβράνης και εντοπίζεται κυρίως εντός του κυτοσολίου (cytosol), με μόνο ένα κλάσμα να διέρχεται στα μιτοχόνδρια. Με αυτή την έννοια, η κυτταρική πρόσληψη $^{99m}\text{Tc-TF}$ αντανακλά κυρίως τη βιωσιμότητα των κυττάρων των αλλοιώσεων και την μεταβολική τους κατάσταση.

Όπως αναφέρθηκε στις επόμενες παραγράφους, οι αρχικές κλινικές ενδείξεις από in

νίνο μελέτες υποδηλώνουν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του ιχνηθέτη και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε ογκολογικές παθολογίες όπως τα γλοιώματα και στα μηνιγγιώματα (Alexiou G. *et al* 2008a & 2008b, Fotopoulos *et al.*, 2008). Η κυτταρική πολλαπλασιαστική δραστηριότητα μπορεί έτσι να θεωρηθεί ως κύρια κινητήρια δύναμη η οποία οδηγεί σε σημαντική συσσώρευση και συγκράτηση ενδοκυτταρικού ιχνηθέτη.

Άλλες μελέτες σε ανθρώπινες κυτταρικές μορφές γλοιώματος *in vitro* και *in vivo* αποκάλυψαν ότι το ^{99m}Tc -TF επηρεάζεται σε πολύ μικρό βαθμό από την έκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (Le Jeune *et al.*, 2005, Alexiou *et al.*, 2011). Το P-gp είναι πρωτεΐνη μεμβράνης που κωδικοποιείται από το γονίδιο αντοχής πολλαπλών φαρμάκων (multi-drug resistance - MDR) και δρα ως αντλία εκροής φαρμάκου εξαρτώμενο από την ATP, εκκρίνοντας αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα και παράγοντες του ραδιοφάρμακου απεικόνισης εκτός του κυττάρου του όγκου. Παρότι και τα δυο ραδιοφάρμακα, ^{99m}Tc -TF και ^{99m}Tc -MIBI έχουν βρεθεί σε *in vitro* μελέτες να δρουν ως υποστρώματα της P-gp, το γεγονός ότι η πρόσληψη ^{99m}Tc -TF στα κύτταρα συγκεκριμένων καρκινικών τύπων π.χ. του γλοιώματος, δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από την έκφραση του γονότυπου της πρωτεΐνης MDR αποδεικνύει μια πιθανή κλινική υπεροχή του ^{99m}Tc -TF σχετικά με το ^{99m}Tc -MIBI, η οποία είναι επιρρεπής σε εξωκυτταρική απέκκριση από την P-gp.

7.2. Πρωτόκολλο Απεικόνισης Εγκεφάλου

Το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται στο τμήμα πυρηνικής ιατρικής με τη χρήση ενός εμπορικός διαθέσιμου κιτ σκόνης (Myoview TM, General Electric Healthcare Ltd., Buckinghamshire, UK), το οποίο ανασυστάται με αποστειρωμένο διάλυμα ^{99m}Tc υπερτεχνητικού ($^{99m}\text{TcO}_4$). Η σύγκριση της πρόσληψης ^{99m}Tc -TF σε διάφορους τύπους αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της απεικόνισης που πραγματοποιήθηκε διαδοχικά στα 20, 40 και 120 λεπτά μετά την ένεση δεν αποκάλυψε σημαντικές διακυμάνσεις της σχετικής πρόσληψης του ιχνηθέτη με τον χρόνο. Ως εκ τούτου, η απόκτηση εικόνας σε 20-30 λεπτά μετά τη χορήγηση του ραδιοφάρμακου μπορεί να υιοθετηθεί με ασφάλεια ως ένας βολικός κανόνας. Το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν ενίεται ενδοφλεβίως, σε μία χορηγούμενη δραστηριότητα

περίπου 740 MBq (20 mCi).

Τα τομογραφικά συστήματα SPECT με τα οποία είναι εξοπλισμένο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του ΠΓΝΙ είναι: α. Μία διπλής κεφαλής τομογραφική κάμερα SPECT (Millennium TM VG3, General Electric Medical Systems - Europe, Buc Cedex, Γαλλία) και μια νεότερη β. διπλής κεφαλής τομογραφική κάμερα SPECT/CT με δυνατότητα πραγματοποίησης αξονικής τομογραφίας χαμηλής δόσης (OPTIMA 640, General Electric Medical Systems, – Functional Imaging - ISRAEL). Στην πλειοψηφία τους οι τομογραφικές μελέτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στην παρούσα εργασία έχουν απεικονιστεί στο πρώτο σύστημα. Ωστόσο, οι χαρακτηριστικές παράμετροι του πρωτοκόλλου απεικόνισης ήταν όμοια και στα δυο συστήματα. Έτσι, το ζεύγος κατευθυντήρων που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα ζεύγος κατευθυντήρων χαμηλής ενέργειας και υψηλής ανάλυσης. Η μήτρα έχει οριστεί στα 128 x 128 pixels. Η φωτοκορυφή είναι εστιασμένη και έχει κέντρο στο 140 keV, επιτρέποντας ένα συμμετρικό παράθυρο 10%. Οι παράμετροι τομογραφικής απεικόνισης συνίστανται από γωνία περιστροφής πλήρους κύκλου (360°), με βήμα περιστροφής 3° (step) και χρόνο συλλογής κρούσεων 30 sec ανά βήμα περιστροφής. Τα πρωτογενή δεδομένα απεικόνισης ανακατασκευάζονται χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο οπισθοπροβολής (back-projection) και χρήση φίλτρου Butterworth (κρίσιμη συχνότητα [order]: 0.25, ισχύς φίλτρου: 5.0), δημιουργώντας τομογραφικές τομές του εγκεφάλου στα τρία επίπεδα (εγκάρσια, στεφανιαία και τοξοειδή).

Στην περίπτωση του δεύτερου συστήματος, υβριδικής τεχνολογίας SPECT/CT, τα επιπλέον δεδομένα από την σάρωση CT χαμηλής δόσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση εξασθένησης της σπινθηρογραφικής εικόνας και την δυνατότητα ακριβούς επιπροβολής της λειτουργικής πυρηνικής απεικόνισης και της μορφολογικής απεικόνισης του CT. Στις μη υβριδικές μορφές - που σήμερα αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των συστημάτων - η διόρθωση της εξασθένησης μπορεί να εφαρμοστεί προσεγγιστικά κατά την ανακατασκευή της τομογραφικής εικόνας ακολουθώντας τη μέθοδο Chang (συντελεστής εξασθένησης: 0,11 / cm). Θυμίζουμε ότι η μεθοδολογία αυτή βασίζεται στην θεώρηση ότι το τμήμα του σώματος που απεικονίζουμε παρουσιάζει μια μέση τιμή απορρόφησης κατά την διέλευση της ακτινοβολίας μέσα από αυτό. Στην περίπτωση του εγκεφάλου η παραπάνω προσέγγιση είναι αρκετά αποτελεσματική αφού δεν υπάρχουν ιδιαίτερα

υψηλές μεταβολές στην απορρόφηση στο εσωτερικό του ενώ το κρανίο είναι σχετικά συμμετρικό οπότε έχει ομοιόμορφη επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα.

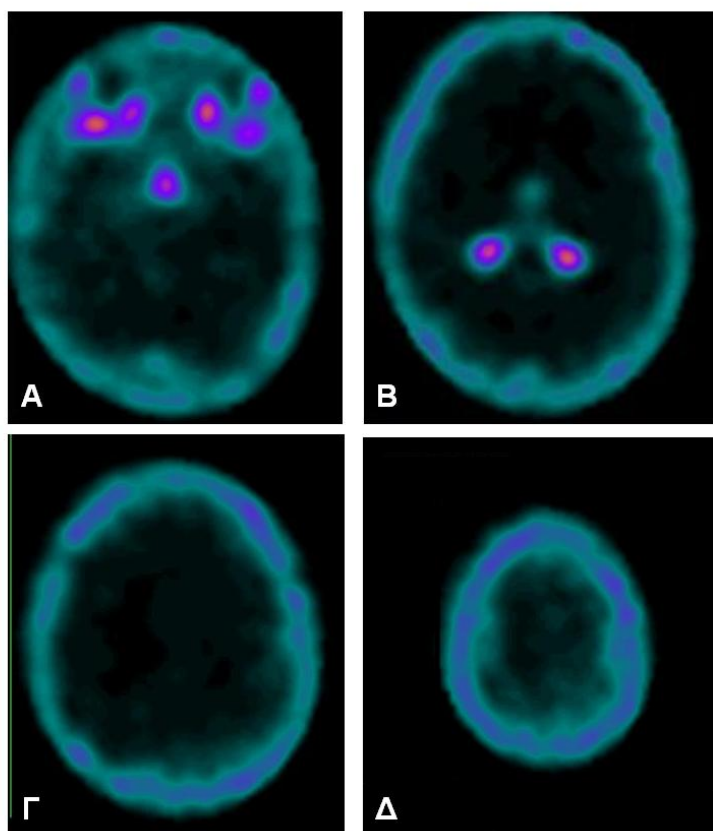
7.3. Ανάλυση Εικόνων και Ερμηνεία

Η πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στον εγκέφαλο αξιολογείται πρώτα οπτικά. Το ^{99m}Tc -TF δεν μπορεί να διεισδύσει στο άθικτο και δεν συσσωρεύεται στο φυσιολογικό παρέγχυμα του εγκεφάλου, οπότε οποιαδήποτε ανώμαλη πρόσληψη αναγνωρίζεται άμεσα έναντι του αμελητέου υποβάθρου του φυσιολογικού εγκεφάλου. Εξαιρέσεις από αυτό είναι τα χοριοειδή πλέγματα και η υπόφυση, δομές που δεν έχουν BBB, οπότε συσσωρεύουν κανονικά μια ποσότητα του ιχνηθέτη (Εικόνα 7.1). Οι βλάβες που προσλαμβάνουν στην περιοχή πλησίον αυτών των δομών υπόκεινται σε περιορισμούς σχετικά με την ακριβή περιγραφή των ορίων τους όπως αυτά θα εμφανίζονταν στην σπινθηρογραφική εικόνα εάν βρίσκονταν σε άλλη περιοχή.

Η ημιαυτόματη, ημιποσοτική ανάλυση εικόνας είναι ένα πολύτιμο συμπλήρωμα της αντικειμενικής οπτικής ανάγνωσης εικόνων και προσθέτει την υποκειμενικότητα στην ερμηνεία της μελέτης. Εφαρμόζεται στις ανακατασκευασμένες εικόνες SPECT με τον υπολογισμό της αναλογίας βλάβης προς φυσιολογικό της σχετικής πρόσληψης ραδιοφαρμάκου. Στο τμήμα μας η εγκάρσια τομή SPECT στην οποία η πρόσληψη του ιχνηθέτη της αλλοίωσης φαίνεται να εμφανίζει την μέγιστη τιμή φωτεινότητας επιλέγεται από τον χρήστη. Αυτό γίνεται σε άμεση συσχέτιση με τις αντίστοιχες εγκάρσιες τομές CT / MRI που χρησιμεύουν ως οδηγοί αναφοράς της θέσης και του μεγέθους της αλλοίωσης.

Μετά την επιλογή της τομής με την μέγιστη πρόσληψη της αλλοίωσης, η σχετική συγκέντρωση ιχνηθέτη υπολογίζεται με τη χρήση του λογισμικού ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>) δομημένο σε ανοικτό κώδικα και γλώσσα Java, που αναπτύχθηκε από το Αμερικάνικο Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας. Η ανάλυση της εκάστοτε εικόνας θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και με άλλα λογισμικά ανάλυσης εικόνας ωστόσο η επαναληψιμότητα και η ακρίβεια της μεθόδου θα πρέπει να είναι από τα βασικά χαρακτηριστικά της. Εναλλακτικά η εκτίμηση της σχετικής συγκέντρωσης της ενεργότητας του P/Φ θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με το λογισμικό της ανασύστασης των εικόνων που υπάρχει στο Εργαστήριο Πυρηνικής

Ιατρικής και την ποσοτικοποίηση των προσλαμβανόμενων κρούσεων σε κάθε περιοχή της επιλεγμένης τομής.



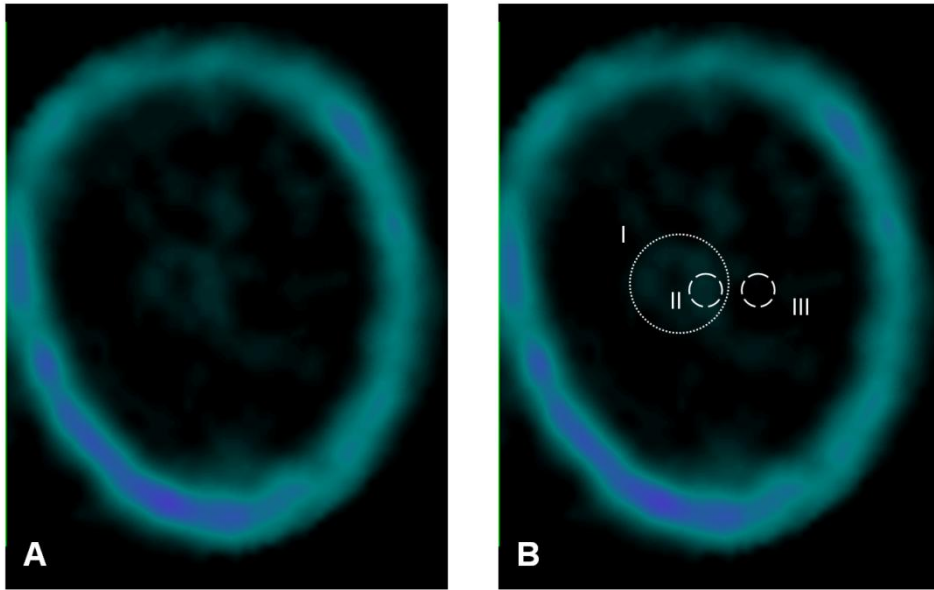
Εικόνα 7.1. Μία κανονική μελέτη SPECT εγκεφάλου ^{99m}Tc -τετροφωσμίνης (εγκάρσια απεικόνιση σε τέσσερα διαφορετικά επίπεδα) που εμφανίζει συσσώρευση φυσιολογικού ιχνηθέτη στην υπόφυση (Α), στα χοριοειδή πλέγματα (Β), και το οστό της κεφαλής (Γ,Δ).

Μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) που περιβάλλει τη βλάβη ορίζεται χειροκίνητα στην επιλεγμένη εγκάρσια τομή και μια δεύτερη πανομοιότυπη (συμμετρική ως προς τον κεντρικό άξονα) περιοχή διαμορφώνεται στην αντίθετη πλευρική φυσιολογική πλευρά του εγκεφάλου (Εικόνα 7.2). Σε κάθε μια από τις εντοπισμένες περιοχές υπολογίζεται η μέση τιμή της φωτεινότητας (ή των συλλεγόμενων κρούσεων). Ο προσδιορισμός του λόγου αποτελεί μια συνηθισμένη μέθοδος που έχει ακολουθηθεί στο παρελθόν από την ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής. Ωστόσο, σε αντίστοιχες περιπτώσεις εντοπισμού άλλων μορφών βλαβών, όπως π.χ. γλυώματα, λάμβανε την ονομασία $R=L/N$ (Lesion to Normal ratio, L/N). Η ονοματολογία αυτή κάνει χρήση της ορολογίας του όγκου, ωστόσο στην συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιείται καταχρηστικά για την αιμορραγούσα

περιοχή.

Το περίγραμμα των περιοχών που μολονότι θα μπορούσε να έχει οποιοδήποτε σχήμα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων επιλέγεται κυκλικό ή ελλειπτικό σχήμα. Η επιλογή του μεγέθους ή διαφορετικά της περιοχής που θα περιβάλλει η γραμμή περιγράμματος θα πρέπει να πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψη ότι θα πρέπει να βοηθά στην ανάδειξη των παθογενειών και όχι στην υποβάθμισή τους. Συγκεκριμένα, αφού σε κάθε περιοχή υπολογίζεται μια τιμή μέσης φωτεινότητας, η επιλογή μιας μεγάλης σε έκταση περιοχή που θα περιλαμβάνει και χαμηλότερης φωτεινότητας δομές θα υποβιβάζει εντέλει την δυναμικής της ως περιοχή υψηλής συγκέντρωσης ραδιοφαρμάκου. Αντίθετα, εάν η επιλεγμένη περιοχή περιορίζεται σε πολύ μικρές περιοχές μπορεί η αντίστοιχη φωτεινότητα να υπεραξιολογείται με αρνητικά αποτελέσματα. Έτσι, ο εντοπισμός της παθογένειας και το περίγραμμα της θα πρέπει να πραγματοποιείται λαμβάνοντας όλες τις παραμέτρους που μπορούν να επηρεάσουν το συνολικό αποτέλεσμα.

Ο λόγος R, της φωτεινότητας της περιοχής ROI παθολογίας – πιθανής αιμορραγίας (εικόνα 7.2, B, II) ως προς την φωτεινότητα της ROI συμμετρικού φυσιολογικού παρεγχύματος (εικόνα 7.2,B, III) υπολογίζεται με τη διαίρεση των μέσων αριθμών φωτεινότητων στο ROI της βλάβης από αυτούς που βρίσκονται στο αντίθετο πλευρικό ROI. Η θεώρηση του υποβάθρου ως ένα δεδομένο επίπεδο φωτεινότητας θα μας οδηγούσε στην αφαίρεσή του και από του δυο παράγοντες του κλάσματος. Ωστόσο αφενός επειδή η τιμή του υποβάθρου είναι ιδιαίτερα χαμηλή και εφ'εταίρου λόγο της διακύμανσης που παρουσιάζει κατά την επιλογή της (διαφορά στην τιμή σε γειτονικές περιοχές) δεν κρίθηκε απαραίτητη η συνεισφορά της τροποποίησης της μετρούμενης τιμής ως προς το υπόβαθρο. Τα ROI αξιολογούνται ανεξάρτητα ως προς την επιλεξιμότητα από δύο έμπειρους ιατρούς πυρηνικής ιατρικής ενώ στην περίπτωση πιθανών διαφωνιών συναποφασίζεται από κοινού.



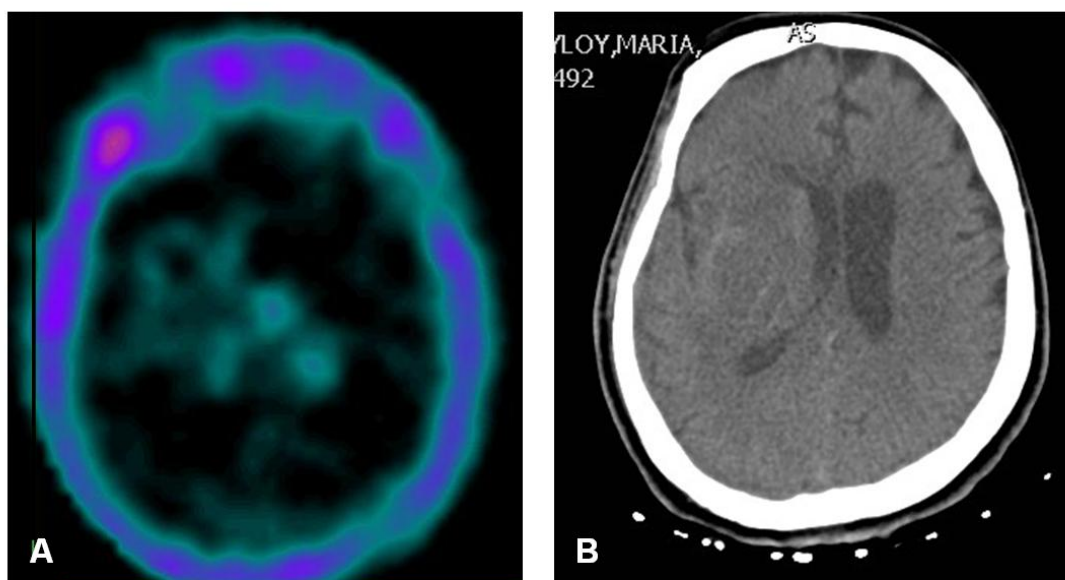
Εικόνα 7.2. Πραγματοποιείται επιλογή της τομής που περιλαμβάνει την παθολογία (Α). Ο ορισμός του ROI πάνω από τη βλάβη (μεγάλος διάστικτος κύκλος, I), του εστιασμένου ROI πάνω από την παθολογία (διαστικός κύκλος που περιλαμβάνει μόνο περιοχή συγκέντρωσης P/Φ, II) και τέλος το ROI που βρίσκεται επάνω από φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα σε συμμετρική περιοχή με αυτή της παθολογίας (III).

Η εφαρμογή της παραπάνω μεθοδολογίας για τον υπολογισμό του λόγου $R=L/N$ των φωτεινότητων στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι, στις περισσότερες περιπτώσεις, μια απλή διαδικασία που παρέχει επαναλήψιμα αποτελέσματα χωρίς σημαντικές αποκλίσεις. Παρ' όλα αυτά, η θέση της βλάβης μέσα στον εγκέφαλο και η μορφολογία της είναι κρίσιμοι παράγοντες για την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα της προτεινόμενης τεχνικής. Βασικό πρόβλημα αποτελεί η γειτνίαση της παθολογικής περιοχής με ανατομικές δομές που εμφανίζουν φυσιολογική πρόσληψη P/Φ όπως π.χ. το χοριοειδές πλέγμα, η υπόφυση, το κρανίο κ.α. Η συγκεκριμένη αξιολόγηση εμφανίζει ιδιαιτερότητες και δυσκολίες στον υπολογισμό του αντίστοιχου λόγου με σημαντικότερη αυτή της υπερεκτίμησής του. Σε αυτή την περίπτωση, ο αξιολογητής πρέπει να επιλέξει με τέτοιο τρόπο την τοποθέτηση του ROI της βλάβης ώστε να αποφύγει την δομής της φυσιολογικής πρόσληψη και να συμπεριλάβει μόνο παθολογικές περιοχές, ακόμη και αν αυτές δεν φαίνονται να εμφανίζουν τη μέγιστη ένταση σχετικής πρόσληψης P/Φ.

Ένα επιπλέον πρόβλημα, που εν μέρει περιγράφηκε, αποτελεί την περίπτωση παθολογίας με υψηλή ανομοιογένεια στην φωτεινότητά της, πράγμα που δυσκολεύει

την οριοθέτηση του ROI (εικόνα 7.3, B, I&II). Έχοντας σας οδηγό την μέθοδο που προτάθηκε παραπάνω, ακόμη και σε περιπτώσεις ιδιαίτερης ετερογένειας της κατανομής του P/Φ σε μια βλάβη η επιλογή κατάλληλης ROI θα αποτελέσει σωτήριο εργαλείο για την αντικειμενική εκτίμηση της βλάβης. Έτσι, ο περιορισμός της έκτασης της ROI της βλάβης σε περιοχές υψηλής φωτεινότητας παραλείποντας εκείνες που υπολείπονται σε φωτεινότητα, μπορεί να οδηγήσει σε αξιόπιστα αποτελέσματα.

Αντίστοιχο πρόβλημα παρουσιάζεται και όταν η επιλεγμένη ROI ή η συμμετρική της γειτνιάζουν με υψηλής φωτεινότητας φυσιολογικό ιστό οπότε επιλέγεται μια ίδια περιοχή μετατοπισμένη ελάχιστα ώστε να μην συμπεριλαμβάνει αυξημένες συγκεντρώσεις P/Φ που θα οδηγούσαν σε εσφαλμένα αποτελέσματα.



Εικόνα 7.3. Είναι εμφανής η δακτυλιοειδής εστία αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στην κεντρική μοίρα του ΔΕ εγκεφαλικού ημισφαιρίου, θέση εντόπισης ευμεγέθους απορροφηθείσας αιμορραγικής αλλοίωσης με δακτυλιοειδή εμπλουτισμό σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (CT). Η σπινθηρογραφική εικόνα παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα περιοχή δακτυλιοειδούς εμπλουτισμού. Δεν μπορεί, ωστόσο, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η δακτυλιοειδής συγκέντρωση ρ/φ να αντιπροσωπεύει πρόσληψη στα πλαίσια της διαδικασίας φαγοκυτταρικής απορρόφησης της αιμορραγίας, λόγω παρόδου χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 5-7 ημερών από την εγκατάσταση αυτής

7.3 Απεικονιστικές μέθοδοι για την ανατομική προσέγγιση της βλάβης

7.3.1. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Όλες οι εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας πραγματοποιήθηκαν σε Μαγνητικό Τομογράφο 1.5 Tesla (Gyrosan ACS NT, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) με την χρήση πηνίου εγκεφάλου, FOV: 23cm και μήτρα 256X256. Το πρωτόκολλο περιελάμβανε: turbo spin echo - T2 προσανατολισμού (T2W) ακολουθία σε εγκάρσιο επίπεδο (TR:3000msec, TE:90msec, πάχος τομής 6mm, απόσταση μεταξύ των τομών 0.6mm); FLAIR ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο (TR:6300msec, TE: 120msec, TI: 1900msec, πάχος τομής 6mm, απόσταση μεταξύ των τομών 0.6mm); spin echo - T1 προσανατολισμού (T1W) ακολουθία σε εγκάρσιο επίπεδο (TR:600msec, TE: 16msec, πάχος τομής 6mm, απόσταση μεταξύ των τομών 0.6mm) πριν και μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού 0.1 mmol kg⁻¹ gadopentetate dimeglumine Gd-DTPA (Magnevist Schering, Berlin, Germany); spin echo - T1 προσανατολισμού (T1W) ακολουθίες σε στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο (TR:600msec, TE: 16msec, πάχος τομής 6mm, απόσταση μεταξύ των τομών 0.6mm) με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού (FLAIR: fluid attenuation inversion recovery).

7.3.2. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου

Εναλλακτικά από την ανατομική απεικόνιση με την χρήση MRI χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τον υπολογιστικό τομογράφο τύπου Philips MX8000 IDT του Νοσοκομείου μας. Η κατασκευάστρια εταιρία είναι η PHILIPS MEDICAL SYSTEMS Cleveland Inc. 595 Miner Road, Highland Height, OH 44143, USA με έτος εγκατάστασης το 2003. Αποτελείται από διάταξη ανιχνευτών με 16 επιμέρους ανιχνευτικά στοιχεία, από τα οποία οκτώ εύρους 0.75 mm στο κέντρο της διάταξης και οκτώ εύρους 3 mm περιφερικά (4 δεξιά και 4 αριστερά κατά μήκος του άξονα z).

Σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων που δεν πραγματοποιήθηκε αξονική ή μαγνητική τομογραφία στο ΠΓΝ Ιωαννίνων, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από απεικονιστικά συστήματα που προέρχονται από διαφορετικά συστήματα που ανήκουν σε άλλα ακτινολογικά εργαστήρια. Και σε αυτή την περίπτωση, μολονότι η ταύτιση των απεικονίσεων δεν θα μπορούσε να είναι απόλυτη λόγω της έλλειψης κοινού οδηγού, η εγγραφή – co-registration- πραγματοποιήθηκε με την χρήση ανατομικών φυσιολογικών δομών.

7.4 Κλινικά Δεδομένα και Απεικονιστική Βάση Ασθενών

Για την αξιολόγηση της δυνατότητας του SPECT εγκεφάλου με $^{99m}\text{Tc-TF}$ για την διάκριση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, συμπεριελήφθησαν συνολικά 70 ασθενείς (41 άντρες, 29 γυναίκες, μ.η. 59.3 ± 15.1 έτη, εύρος 18-93, συντελεστής μεταβλητότητας (CV): 0.255). Από το σύνολο των εξεταζομένων προέκυψαν δυο υποομάδες ασθενών. Στην πρώτη εμπεριέχονται οι ασθενείς που διαγνώστηκαν να πάσχουν από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία χωρίς την ύπαρξη νεοπλασματικής νόσου και στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται οι ασθενείς που διεγνώσθησαν με νεοπλασματική νόσο και ειδικότερα με την μορφή γλοιώματος. Η τελευταία κατηγορία ασθενών επιλέχτηκε αφενός γιατί είναι ίσως η πολυπληθέστερη ανάμεσα στα ογκολογικά περιστατικά της νευροχειρουργικής κλινικής και αφετέρου η αμεσότητα και η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της είτε στο αρχικό πλαίσιο διάγνωσης είτε σε επίπεδο υποτροπής είναι καθοριστική για την μετέπειτα εξέλιξη και πορεία του ασθενούς.

Η ομάδα των πασχόντων από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, αποτελείται από 50 ασθενείς (31 άντρες, 19 γυναίκες, μ.η. 58.5 ± 16.5 έτη, εύρος 18-93, CV:0.282). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία η οποία διαγνώστηκε στην οξεία φάση από αξονική τομογραφία εγκεφάλου και σε δεύτερο χρόνο με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Τα συμπτώματα κυμάνθηκαν από ήπιας βαρύτητας μέχρι το κώμα. Οι ασθενείς ανάλογα την κλινική εικόνα, την ηλικία, την εντόπιση και το μέγεθος της βλάβης καθώς και τις συνυπάρχουσες παθήσεις, αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ή συντηρητικά. Σε όλους τους ασθενείς έγινε CT/MT και SPECT εγκεφάλου με $^{99m}\text{Tc-TF}$ εντός των πρώτων 6 ημερών από την διάγνωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Για την πραγματοποίηση της εξέτασης όλοι οι ασθενείς ή οι πρώτου βαθμού συγγενείς ενημερώθηκαν και έδωσαν την συγκατάθεση τους. Οι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά παρακολουθήθηκαν προοπτικά προκειμένου να διαπιστωθεί η αιτία της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Ένα ελάχιστο διάστημα 6 μηνών θεωρήθηκε επαρκές για τον προσδιορισμό μιας πιθανής νεοπλασματικής υποκείμενης αιτίας, βάση της διεθνούς βιβλιογραφίας και δεδομένου ότι οι νεοπλασματικής αιτιολογίας βλάβες και κυρίως, σε αντιδιαστολή, τα γλοιώματα,

έχουν συνήθως γρήγορη εξέλιξη μέσα στον περιορισμένο ενδοκράνιο χώρο.

Πίνακας 7.1 Στοιχεία ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

A/A	Φύλο	Ηλικία (y)	ICH	L/R
1	F	43	ICH	1,59
2	F	47	ICH	1,3
3	M	59	ICH	2,6
4	F	53	ICH	2,51
5	M	46	ICH	1,99
6	M	79	ICH	1,47
7	M	71	ICH	2,83
8	M	78	ICH	1,4
9	F	67	ICH	1,8
10	M	70	ICH	2,1
11	F	46	ICH	2,8
12	F	65	ICH	1,83
13	M	85	ICH	1,88
14	M	69	ICH	2,7
15	M	93	ICH	1,95
16	M	49	ICH	1,49
17	M	57	ICH	2,4
18	M	43	ICH	1,47
19	F	25	ICH	1,3
20	M	22	ICH	1,3
21	F	68	ICH	1,8
22	F	20	ICH	1,1
23	F	18	ICH	1,1
24	M	62	ICH	1,3
25	F	72	ICH	1,2
26	M	67	ICH	1,02
27	M	55	ICH	1,8
28	M	70	ICH	1,2
29	F	72	ICH	4,04
30	M	74	ICH	1
31	M	56	ICH	1,2
32	M	54	ICH	2
33	F	62	ICH	2
34	F	64	ICH	1,2
35	M	68	ICH	1,4
36	M	62	ICH	1,2
37	M	60	ICH	1,5
38	F	72	ICH	2
39	M	70	ICH	1,9
40	M	24	ICH	1,2
41	F	65	ICH	1
42	M	48	ICH	1,8
43	M	70	ICH	1
44	M	65	ICH	1,7
45	F	43	ICH	1,2
46	M	71	ICH	1,2
47	M	48	ICH	2,2
48	M	65	ICH	2,4
49	F	54	ICH	1,9
50	F	61	ICH	2,8

Η δεύτερη ομάδα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη είναι άτομα με νεοπλασματική νόσο και συγκεκριμένα με γλοιοβλάστωμα (Glioblastoma multiforme - GBM). Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκε στην μελέτη είναι 20 ασθενείς (10 άντρες, 10 γυναίκες, μ.η. 61.4 ± 9.9 έτη, εύρος 38-77, CV:0.162). Το γλοιοβλάστωμα είναι τύπος πρωτοπαθούς όγκου εγκεφάλου, που αποτελεί περίπου το % των όγκων. Τα γλοιώματα προέρχονται από τα κύτταρα της γλοίας του εγκεφάλου τα οποία σχηματίζουν τον ιστό, ο οποίος περιβάλλει και στηρίζει τα νευρικά κύτταρα στον εγκέφαλο. Τα γλοιώματα προέρχονται από τρεις διαφορετικούς τύπους κυττάρων και αποτελούν αντίστοιχα τα αστροκύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα κύτταρα του επενδύματος. Επιπλέον, όπως έχει αναφερθεί, υπάρχουν διαφορετικοί βαθμοί (grades) γλοιωμάτων [Louis DN et al, 2016]. Ωστόσο, συνήθως αναφέρονται ως χαμηλής κακοήθειας ή υψηλής κακοήθειας γλοιώματα. Ο όρος χαμηλής ή υψηλής κακοήθειας σχετίζεται με το δυναμικό αύξησης του μεγέθους και την επιθετικότητα του όγκου.

Πίνακας 7.2. Στοιχεία ασθενών με νεοπλασματική νόσο γλοιοβλαστωματων - GBM

A/A	Αρχικά ονόματος	Φύλο	Ηλικία (y)	GBM	L/N
1	Κ.Δ.	M	71	GBM	6
2	Ι.Α.	F	62	GBM	3,2
3	Δ.Ι.	M	59	GBM	2,8
4	Λ.Α.	F	57	OLIGO	4,1
5	Μ.Α.	F	67	META	4,9
6	Μ.Σ.	F	53	GBM	2,7
7	Χ.Σ.	M	45	GBM	9,6
8	Μ.Σ.	M	73	GBM	15,6
9	Π.Μ.	F	58	GBM	11
10	Κ.Α.	M	73	GBM	12
11	Μ.Κ.	M	77	GBM	14
12	Κ.Ι.	M	62	GBM	15,3
13	Σ.Χ.	M	63	GBM	6,7
14	Μ.Ν.	F	47	GBM	5,3
15	Τ.Λ.	F	64	GBM	4,8
16	Κ.Σ.	F	38	GBM	12
17	Δ.Π.	M	60	GBM	14
18	Η.Υ.	M	64	GBM	7,6
19	Σ.Ε.	F	70	GBM	7,3

20	Z.E.	F	65	GBM	10,5
----	------	---	----	-----	------

Στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν, η επέμβαση έγινε εντός μιας εβδομάδας μετά τον απεικονιστικό έλεγχο. Η ιστολογική ταξινόμηση σε περίπτωση όγκου έγινε βάσει αυτής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ, WHO). Με βάση την τελική διάγνωση έγινε συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τα ευρήματα του SPECT.

Ως πρώτο βήμα στη διαδικασία εντοπισμού και αξιολόγησης της παθογένειας πραγματοποιείται σύγκριση και ταύτιση των ευρημάτων της MRI ή CT με την απεικόνιση SPECT. Η αρχική χωροθέτηση και ο προσδιορισμός των ορίων της παθογένειας πραγματοποιείται αρχικά στην μορφολογική απεικόνιση και στην συνέχεια εντοπίζεται η πάσχουσα περιοχή στην Πυρηνική – λειτουργική απεικόνιση. Δυστυχώς, ήταν πολύ περιορισμένες οι περιπτώσεις κατά τις οποίες υπήρχε η δυνατότητα (data fusion) των απεικονιστικών δεδομένων ώστε να προβάλλεται ταυτόχρονα η μορφολογική και η λειτουργική πληροφορία. Ωστόσο σε σημαντικό αριθμό ασθενών επιχειρήθηκε η σύμπτυξη των δεδομένων με manual χειρισμούς (co registration-misalignments) στο λογισμικό του Εργαστηρίου χωρίς ωστόσο να εξασφαλίζεται ο ζητούμενος βαθμός ακρίβειας και αξιοπιστίας.

Κατά την διαδικασία εύρεσης των ορίων της παθογένειας στην τομογραφική απεικόνιση SPECT, χρησιμοποιούνται διάφορες δομές που εμφανίζουν φυσιολογική συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου όπως είναι το κρανίο, οι οφθαλμικοί κόγχοι, τα χοριοειδή πλέγματα κτλ. Η εγκάρσια τομή είναι αυτή που χρησιμοποιείται συνήθως για την αρχική εκτίμηση της παθολογικής συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου. Ωστόσο, οι υπόλοιπες τομές χρησιμοποιούνται στην συνέχεια, για την καλύτερη περιγραφή και τον προσδιορισμό της έκτασης του ευρήματος. Ο έλεγχος των εγκάρσιων τομών είναι απαραίτητος για τον προσδιορισμό της τομής που περιέχει την μεγαλύτερη σε μέγεθος και ένταση δομή. Η επιλογή του συγκεκριμένου επιπέδου θα αποτελέσει και την 2-D απεικόνιση πάνω στην οποία θα πραγματοποιηθεί η ανάλυση της εικόνας στην συνέχεια. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει απόλυτη αντιστοίχιση των διαφόρων τομών της SPECT απεικόνισης με αυτές της MRI λόγω διαφορετικής ανάλυσης των συστημάτων. Ωστόσο, το πρόβλημα αυτό παρακάμπτεται με την επιλογή της γεωμετρικά κοντινότερης τομής

στα δυο απεικονιστικά συστήματα.

Παρατηρώντας το ίδιο επίπεδο απεικόνισης στα δυο συστήματα, σχεδιάζεται μια περιοχή ενδιαφέροντος με τέτοιο τρόπο ώστε να εμπεριέχει όλη την έκταση της παθολογείας στην αντίστοιχη MRI απεικόνιση. Τα όρια της χωροθέτησης αυτής επαυξάνονται κατά έναν βαθμό στην προσπάθεια να συμπεριληφθεί οποιαδήποτε τυχόν επέκταση της βλάβης στην απεικόνιση SPECT η οποία θα μπορούσε να μην είναι αρχικά ορατή λόγω μη ικανής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου.

Ο καθορισμός των περιοχών που περικλείουν τη έγινε από δύο έμπειρους ιατρούς Πυρηνικής Ιατρικής ανεξάρτητα, ακολουθώντας την μεθοδολογία διάγνωσης και αποφασίστηκε η συνδρομή ενός τρίτου στις περιπτώσεις διαφωνίας. Ο τρόπος ορισμού της περιοχής ενδιαφέροντος, όπως έχει περιγραφεί, στοχεύει αρχικά στον υπολογισμό της μέσης φωτεινότητας της αντίστοιχης δομής που περιβάλλει και στην συνέχεια στον υπολογισμό του λόγου της μέσης φωτεινότητας της παθολογείας, προς τη μέση φωτεινότητα της αντίστοιχης περιοχής στο αντίθετο ημισφαίριο (Lesion to Normal ratio, L/N). Η ονομασία L/N κάνει χρήση της ορολογίας του όγκου, ωστόσο στην συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιείται καταχρηστικά για την αιμορραγούσα περιοχή.

7.5. Μεθοδολογία Επεξεργασίας και Ανάλυσης Δεδομένων

Οι τιμές των λόγων L/N μεταξύ των ομάδων, νεοπλασματικής και μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, στις περιπτώσεις της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας συγκρίθηκαν με στόχο τον έλεγχο της διαφορετικότητας των δύο ομάδων. Για τον έλεγχο της ύπαρξης κατωφλίου διαχωρισμού των διαφορετικών ομάδων καθώς και τον καθορισμό της αριθμητικής του προσέγγιση (τιμής) πραγματοποιήθηκαν διαφορετικές μεθοδολογίες βασισμένες σε αριθμητικό κατώφλι διαχωρισμού - γραμμικό διαχωρισμό και σε χρήση μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney U test. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία ROC για την συνολική εκτίμηση της ικανότητας χαρακτηρισμού των ασθενών.

7.5.1. Προσέγγιση Γραμμικού Μοντέλου Ταξινόμησης

Ο σχεδιασμός και η υλοποίηση ενός συστήματος ταξινόμησης βασίζεται στην δυνατότητα εύρεσης μιας συνάρτησης, απλής ή πολύπλοκης, που να έχει την δυνατότητα να κατατάσει το εκάστοτε δείγμα – την μέτρηση ή την αριθμητική τιμή που χαρακτηρίζει τον εξεταζόμενο στην ορθή ομάδα. Συγκεκριμένα στην περίπτωση της παρούσας μελέτης η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή ενδιαφέροντος ή αλλιώς, η καταμέτρηση των κρούσεων που δημιουργεί η προσπίπτουσα ακτινοβολία στην γ -κάμερα ή αλλιώς η μέτρηση της φωτεινότητας της περιοχής ενδιαφέροντος στην 2D ή 3D απεικόνιση αποτελεί (στόχος της ερευνάς) κύριο χαρακτηριστικό για την κατηγοριοποίηση του δείγματος. Στόχος της δημιουργίας αυτού του απλού ταξινομητή είναι ο εντοπισμός ενός αριθμητικού κατωφλίου –μιας αριθμητικής τιμής- η χρήση του οποίου θα είναι ο διαχωρισμός των εξεταζόμενων δειγμάτων και η ένταξη τους στην συγκεκριμένη ομάδα παθολογίας.

Οι μέθοδοι ταξινόμησης σχετίζονται με το θεώρημα του Bayes και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές όταν είναι γνωστές οι πυκνότητες πιθανότητας $p(x|\omega_i)$ όπου ω_i , $i=1,2,3,\dots, m$, οι κλάσεις του ταξινομητή και x το διάνυσμα των τιμών των ουσιωδών χαρακτηριστικών του δείγματος. Οι συναρτήσεις αυτές μπορούν να προσεγγιστούν όταν διατίθεται ένας ικανοποιητικός αριθμός από αναγνωρισμένα δείγματα, δηλαδή δείγματα για καθένα από τα οποία είναι γνωστή η κλάση στην οποία ανήκει.

Στην περίπτωσή μας τα βασικά στοιχεία για την δημιουργία του συστήματος διαχωρισμού έχουν αρκετά απλή μορφή. Συγκεκριμένα, η δημιουργία του ταξινομητή, η επιλογή των βασικών χαρακτηριστικών και ο τελικός σχεδιασμός του – στοιχεία απαραίτητα για την ορθή λειτουργία του- έχουν την απλούστερη μορφή γιατί η διάκριση των δειγμάτων βασίζεται σε ένα πραγματικό χαρακτηριστικό (τον λόγο L/R) και η διασπορά αυτού του χαρακτηριστικού είναι σε μεγάλο βαθμό χωρικά διαχωρισμένη ανάλογα με την παθογένεια του αντιστοίχου δείγματος. Το τελευταίο εκφράζεται στην κατάλληλη ορολογία ως την ικανότητα των τιμών του χαρακτηριστικού να έχουν μεγάλη δια-κλασική (between class) απόσταση και μικρή ενδο-κλασική (within class) απόσταση.

Στην Εικ. 7.4. δίνονται δυο απλοποιημένα παραδείγματα για δυο χαρακτηριστικά x_1 , x_2 . Με αστερίσκο συμβολίζονται οι τιμές που λαμβάνουν για τη μία κλάση, και με

τελεία για την δεύτερη κλάση. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το x_1 είναι ένα πλούσιο σε πληροφορία ταξινόμησης χαρακτηριστικό ενώ το x_2 είναι φτωχό, διότι οι τιμές που λαμβάνει για τις δυο κλάσεις επικαλύπτονται.



Εικόνα 7.4. Τιμές χαρακτηριστικών με (α) μεγάλη διακλασική και (β) μικρή διακλασική απόσταση.

7.5.2. Προσέγγιση με Χρήση Μεθόδου Mann-Whitney U

Ο U-έλεγχος των Mann και Whitney (μη παραμετρικός έλεγχος) ελέγχει αν δύο ανεξάρτητα δείγματα προέρχονται από πληθυσμούς που έχουν την ίδια διάμεσο. Είναι το αντίστοιχο του t- ελέγχου για τους μέσους δύο ανεξάρτητων πληθυσμών. Προϋποθέτει ότι οι πληθυσμοί έχουν την ίδια μορφή, αλλά είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός σε διαφορετική διασπορά. Η στατιστική έλεγχου βασίζεται στην βαθμολόγηση (ranking) των παρατηρήσεων των δύο δειγμάτων

Ο βασικός λόγος επιλογής του μη παραμετρικού Mann-Whitney U test ήταν ότι τα δείγματα δεν υποχρεούνται να ακολουθούν κανονική κατανομή – κάτι που λόγω περιορισμένου αριθμού περιστατικών, είναι προβληματική η επιβεβαίωσή του. Η δοκιμή Mann-Whitney U είναι η μη παραμετρική εναλλακτική δοκιμή για το ανεξάρτητο t-test του δείγματος. Πρόκειται για μια μη παραμετρική δοκιμή που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο δειγμάτων που προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό και χρησιμοποιούνται για να ελεγχθεί εάν δύο δείγματα είναι ίσα ή όχι. Δύο δείγματα δεδομένων είναι ανεξάρτητα αν προέρχονται από διακεκριμένους πληθυσμούς και τα δείγματα δεν επηρεάζουν το ένα το άλλο. Χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Mann-Whitney-Wilcoxon, μπορούμε να αποφασίσουμε εάν οι κατανομές του πληθυσμού είναι πανομοιότυπες χωρίς να υποθέσουμε ότι θα ακολουθήσουν την κανονική κατανομή.

Θεωρητική περιγραφή του Mann-Whitney:

Στόχος του ελέγχου αυτού που γίνεται σε δυο ανεξάρτητα δείγματα είναι ο υπολογισμός του στατιστικού U και ο έλεγχος (σε κάποιο βαθμό πιθανότητας α) αν τα δυο δείγματα διαφέρουν μεταξύ του ως προς τις βαθμικές σειρές. Η μηδενική υπόθεση συνίσταται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των βαθμικών σειρών των δυο δειγμάτων. Έτσι στον έλεγχο ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα:

- i. Οι αρχικές τιμές X των δυο ομάδων μπαίνουν σε κοινή σειρά μεγέθους.
- ii. Υπολογίζεται το άθροισμα των σειρών για κάθε ομάδα (ΣR_1 και ΣR_2),
- iii. Υπολογίζεται το στατιστικό U για κάθε ομάδα από του τύπους

$$U_1 = N_1 N_2 + [N_1(N_1+1)/2] - \Sigma R_1 \quad [7.1]$$

$$U_2 = N_1 N_2 + [N_2(N_2+1)/2] - \Sigma R_2 \quad [7.2]$$

όπου $N_1 N_2$ τα πλήθη των ανεξάρτητων δειγμάτων και τέλος

- iv. εξετάζεται η στατιστική σημαντικότητα του U .

Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχεται με:

A. Άμεσο έλεγχο (για $N \leq 20$) με σύγκριση με τις τιμές του πίνακα M όπου συγκρίνεται η μικρότερη από τις δυο τιμές U . Η σύγκριση λαμβάνει υπόψη το επίπεδο πιθανότητας α , τα πλήθη των δυο ομάδων N_1 και N_2 και την κρίσιμη τιμή U_c . Οπότε:

- i. αν $U \leq U_c$ τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση (υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά)
- ii. αν $U > U_c$ τότε δεχόμαστε την μηδενική υπόθεση (διαφορά στατιστικά μη σημαντική)

B. Έμμεσο έλεγχο (για $N > 20$) όπου ελέγχεται η σημαντικότητα οποιασδήποτε από τις δυο τιμές U έμμεσα με βάση το στατιστικό

$$Z = \frac{U - \frac{N_1 N_2}{2}}{\sqrt{\frac{N_1 N_2 (N_1 + N_2 + 1)}{12}}} \quad [7.3]$$

Οπότε συγκρίνεται η υπολογισθείσα τιμή Z με την κρίσιμη Z_c (αυτή που αντιστοιχεί στην πιθανότητα α). Από την σύγκριση εάν:

- i. $Z \geq Z_c$ τότε απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση (διαφορά στατιστικά σημαντική)
- ii. $Z < Z_c$ τότε δεχόμαστε την μηδενική υπόθεση (διαφορά στατιστικά μη σημαντική)

Εκφράζοντας τις σχέσεις με μαθηματικό τυπολόγιο, έστω U_X (U_Y ανάλογα) ο αριθμός των φορών που μία παρατήρηση x ακολουθεί μία παρατήρηση y (ο αριθμός των φορών που μία παρατήρηση y ακολουθεί μία παρατήρηση x , ανάλογα). Τότε προκύπτει ότι:

$$U_X = \sum_{i=1}^n R_i(X_i) - \frac{n(n+1)}{2}, \quad [7.4]$$

$$U_Y = \sum_{j=1}^m R_j(Y_j) - \frac{m(m+1)}{2}, \quad [7.5]$$

όπου $R_i(X_i)$, $R_j(Y_j)$ οι τάξεις των X_1, \dots, X_n και Y_1, \dots, Y_m .

Το Mann-Whitney U στατιστικό ορίζεται από τη σχέση:

$$U = \min(U_X, U_Y)$$

Αποδεικνύεται ότι για τιμές των n , m μεγαλύτερες ή ίσες του οκτώ το Mann-Whitney U στατιστικό ακολουθεί προσεγγιστικά μία κανονική κατανομή. Ειδικότερα, είναι γνωστό ότι προσεγγιστικά ισχύει ότι:

$$Z = \frac{U - \frac{nm}{2}}{\sqrt{\frac{nm(m+n+1)}{2}}} \stackrel{H_0}{\sim} N(0,1), \quad [7.6]$$

και οι κρίσιμες περιοχές για τους ελέγχους είναι:

$$Z \geq z_a, Z \leq -z_a \text{ και } |Z| \geq z_{a/2}, \text{ αντίστοιχα.}$$

Στην μαθηματική περιγραφή περιγράφονται και οι υποθέσεις που πρόκειται να δοκιμαστούν και είναι:

H_0 : δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ του X και του Y

H_1 : υπάρχει μια διαφορά μεταξύ του X και του Y

Εάν θέλουμε να εκφράσουμε μαθηματικά τους συσχετισμούς, θα διατυπώναμε

$$H_0: \text{median1} = \text{median2};$$

$$H_1: \text{median1} \neq \text{median2}$$

Εμείς θα απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση εάν η τιμή που υπολογίζουμε (στατιστική δοκιμής) είναι κάτω από την κρίσιμη τιμή - τιμή από τον πίνακα.

Συγκρίνουμε την υπολογισμένη τιμή U με την κρίσιμη τιμή από τον πίνακα στο κατάλληλο επίπεδο σημασίας. Εάν η τιμή αυτή είναι χαμηλότερη, απορρίπτουμε την H_0 - αλλιώς δεχόμαστε την H_0 .

Πίνακας 7.3. Πίνακας κρίσιμων τιμών για το U-test

sample 1	α	sample 2	5	6	7	8
5	10%		4	5	6	8
	5%		2	3	5	6
6	10%		-	7	8	10
	5%		-	5	6	8
7	10%		-	-	11	13
	5%		-	-	8	10
8	10%		-	-	-	15
	5%		-	-	-	13

Η κρίσιμη τιμή για δύο δείγματα του 8 είναι 13 στο επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Εάν για παράδειγμα η υπολογισμένη τιμή U είναι 17, δεχόμαστε H_0 και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της ποικιλομορφίας των ειδών στις και από την πορεία.

Δεύτερο παράδειγμα αποτελεσμάτων ελέγχου Mann-Whitney

Test Statistics ^b	
	Rating of the importance of body as characteristic in a partner
Mann-Whitney U	147,500
Wilcoxon W	357,500
Z	-1,441
Asymp. Sig. (2-tailed)	,150
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,157 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Sex of subject

Η υπολογισμένη τιμή U για το Mann-Whitney U Test είναι 147.500 ενώ η τιμή του επιπέδου σημαντικότητας (δίπλευρος έλεγχος) είναι 0.157. Επειδή αυτό το επίπεδο σημαντικότητας δεν είναι μικρότερο από το 0.05, δεν απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση, και άρα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών στη σπουδαιότητα που αποδίδουν στην εξωτερική εμφάνιση του συντρόφου (U = 147.500, N1 = 20, N2 = 20, p = 0.157, two-tailed).

Σχήμα. 7.5. Παράδειγμα αποτελέσματος Mann-Whitney U

Το αποτέλεσμα του ελέγχου εκτελώντας τον με την βοήθεια κάποιου στατιστικού / λογισμικού προγράμματος σου επιτρέπει να προσεγγίσεις την λύση του προβλήματος θεωρώντας ότι είναι ίσες οι διακυμάνσεις των δυο σειρών δειγμάτων. Έτσι με δεδομένη την ισότητα αυτή εφαρμόζεται ο έλεγχος του Levene ενώ δεν εφαρμόζεται στην αντίθετη περίπτωση.

Έτσι ο έλεγχος του Levene ελέγχει την υπόθεση της ισότητας των δυο διακυμάνσεων και υπολογίζει μια τιμή p-value. Αν η p-value είναι μικρότερη του 0.05, απορρίπτεται η υπόθεση της ισότητας των διακυμάνσεων. Σε αντίθετη περίπτωση δεν απορρίπτεται. Επομένως, ανάλογα με το p-value (Sig.) του ελέγχου του Levene,

επιλέγουμε την σειρά των αποτελεσμάτων. Εάν το p-value <0.05 δεν μπορούμε να υποθέσουμε ισότητα των δυο διακυμάνσεων οπότε θα επιλέξω την (Sig.(2-tailed)) ομάδα αποτελεσμάτων. Η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται δηλαδή οι μέσοι των δυο πληθυσμών από τα οποία προήλθαν τα δείγματα διαφέρουν στατιστικά σημαντικά με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.5\%$ πάντα. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την διαφορά των πραγματικών μέσων είναι διαφορετικό για την περίπτωση που δεν μπορούμε να υποθέσουμε ισότητα των διακυμάνσεων.

7.5.3. Καμπύλη Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δέκτη (ROC)

Ένα βασικό στατιστικό εργαλείο για την περιγραφή της διαγνωστικής ακρίβειας διαφόρων δοκιμασιών αποτελούν οι καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη, ή αλλιώς, ROC (Receiver Operating Characteristic curves) [Fawcett, T. et al 2006]. Ωστόσο για την περιγραφή της θεωρίας αλλά και της εφαρμογής τους στην περίπτωση της διαφοροποίησης των αιμορραγιών ως νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, είναι απαραίτητη η περιγραφή των βασικών εννοιών από την ROC ανάλυση όπως ειδικότητα και ευαισθησία, λόγοι πιθανοφάνειας και εμβαδόν κάτω από την καμπύλη χαρακτηριστικού δέκτη καθώς επίσης και οι λόγοι χρήσης μιας ROC καμπύλης και η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας δοκιμασίας.

Λειτουργικά Χαρακτηριστικά (Operating Characteristics)

Λειτουργικά χαρακτηριστικά ενός διαγνωστικού ελέγχου ή ποσοστά πιθανοφάνειες ονομάζονται η ευαισθησία και η ειδικότητα ενός ελέγχου. Η ευαισθησία (sensitivity) ενός διαγνωστικού ελέγχου (ή συμπτώματος) είναι το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή το ποσοστό των θετικών ενδείξεων στον πληθυσμό των ασθενών (true positive rate , TPR) και εκφράζει την πιθανότητα του ελέγχου να είναι θετικός δεδομένου ότι κάποιος έχει τη νόσο που εξετάζουμε, δηλαδή

$$sensitivity = \frac{\# \text{ ατόμων με θετικό έλεγχο \& νόσο}}{\# \text{ ατόμων με νόσο}}$$

$$SE = TPR = \frac{TP}{P} = \frac{TP}{TP + FN}$$

Η ειδικότητα (specificity) ενός διαγνωστικού ελέγχου (ή συμπτώματος) είναι το ποσοστό των αρνητικών ενδείξεων στον υγιή πληθυσμό (true negative rate, TNR) και εκφράζει την πιθανότητα ο έλεγχος να είναι δεδομένου ότι κάποιος δεν έχει τη νόσο που εξετάζουμε, δηλαδή

$$specificity = \frac{\# \text{ ατόμων με αρνητικό έλεγχο \& χωρίς νόσο}}{\# \text{ ατόμων χωρίς νόσο}}$$

$$SPC = \frac{TN}{N} = \frac{TN}{FP + TN} = 1 - FPR$$

όπου:

$$FPR = \frac{FP}{N} = \frac{FP}{FP + N}$$

Ένας τέλειος προγνωστικός έλεγχος θα είχε ευαισθησία 100%, δηλαδή όλοι όσοι έχουν την νόσο να διαγιγνώσκονται ως άτομα που πράγματι έχουν την νόσο, και ταυτόχρονα θα είχε ειδικότητα 100%, δηλαδή να μην διαγιγνώσκεται κανείς από τους υγιείς ως φέροντες τη νόσο. Όμως αυτό είναι αδύνατον καθώς κάθε έλεγχος εμπεριέχει ένα ελάχιστο λάθος γνωστό ως το ποσοστό σφάλματος του Bayes. Αναδεικνύεται λοιπόν μια σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας αντιστρόφως ανάλογη.

Η ROC καμπύλη είναι η γραφική παράσταση αυτής ακριβώς της σχέσης που υπάρχει μεταξύ ευαισθησίας και 1-ειδικότητας όπου η τελευταία εκφράζει το ποσοστό των αληθώς θετικών διά του ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Είναι επίσης γνωστή ως καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού καθώς αποτελεί τη σύγκριση δύο λειτουργικών χαρακτηριστικών TPR και FPR, όπως αυτά ορίστηκαν παραπάνω, καθώς το κριτήριο αλλάζει.

Είναι σημαντικό να ορίσουμε και κάποιες επιπλέον έννοιες. Η θετική προβλεπόμενη τιμή συμβολίζεται ως PPV (Positive Predicted Value) όπου εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης θετικού αποτελέσματος στο σύνολο όλων των θετικών προβλέψεων.

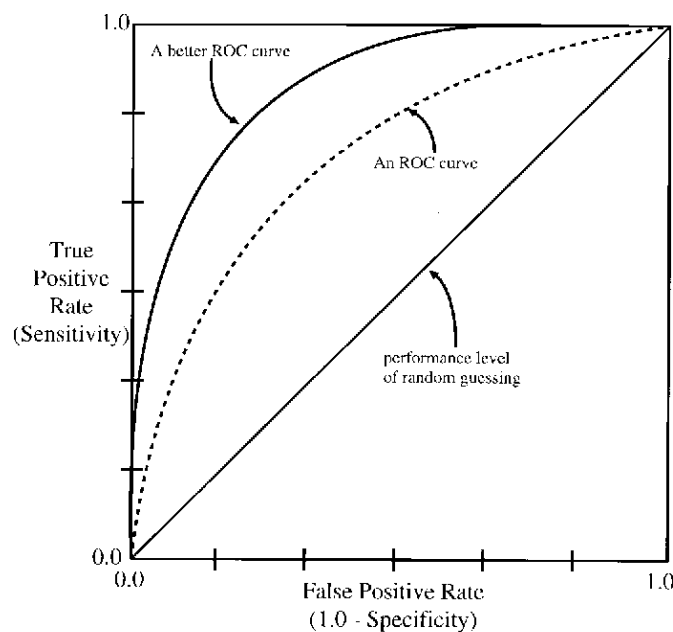
$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

Αντίστοιχα η αρνητική προβλεπόμενη τιμή NPV (Negative Predicted Value) ορίζεται η πιθανότητα εμφάνισης αρνητικού αποτελέσματος στο σύνολο των αρνητικών προβλέψεων.

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

Για την καλύτερη εμπέδωση των παραπάνω εννοιών μπορούμε να αναφερθούμε στο εξής παράδειγμα: αν η πιθανότητα εμφάνισης μιας νόσου είναι ίση με ένα άτομο στα 10.000 όταν ένας έλεγχος βρεθεί αρνητικός και ένα άτομο στα 100 όταν βρεθεί ο ίδιος έλεγχος θετικός τότε θα προκύψουν $PPV = 1/100 = 0.01$ και $NPV = 1 - 1/10.000 = 0.9999$ αντίστοιχα.

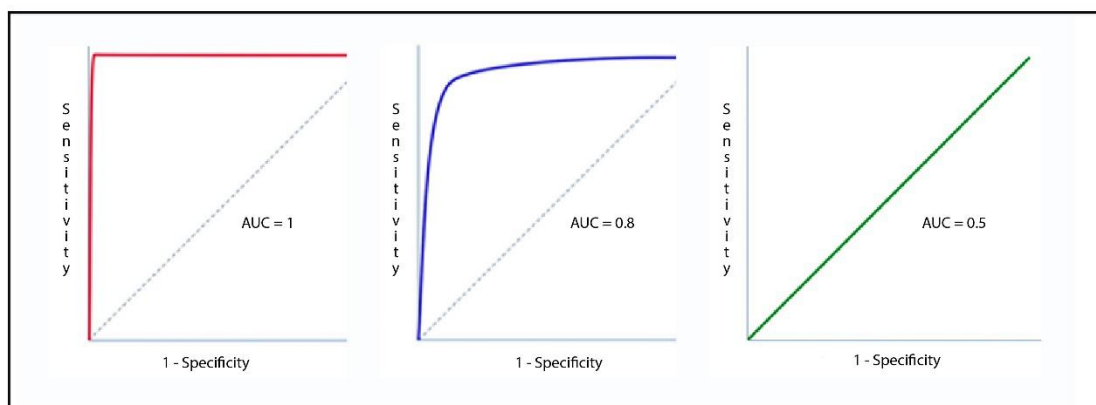
Γραφική παράσταση ROC καμπύλης



Σχήμα 7.6. Η καμπύλη ROC.

Η σχέση των αληθώς θετικών ποσοστών (TPR) και ψευδώς θετικών ποσοστών (FPR) ενός διαγνωστικού ελέγχου μπορεί να παρασταθεί γραφικά με μια καμπύλη ROC καθώς το διαχωριστικό όριο μεταβάλλεται (Εικ. 7.7). Η καμπύλη ROC ορίζεται στο μοναδιαίο τετράγωνο $[0,1] \times [0,1]$ ξεκινώντας από το σημείο (0,0) και καταλήγοντας

στο (1,1). Για να αποφανθούμε αν η διαγνωστική μέθοδος που χρησιμοποιούμε είναι η πιο αξιόπιστη αναζητάμε την ύπαρξη του σημείου (0,1) το οποίο αντιστοιχεί σε 100% ευαισθησία (δεν υπάρχουν ψευδώς αρνητικά) και 100% ειδικότητα (δεν υπάρχουν ψευδώς θετικά).



Εικόνα 7.7. Διάφορες εκδοχές από καμπύλες ROC. Στην πρώτη παρουσιάζεται ο ιδανικός ταξινομητής, στο μέσον ένας σχετικά ικανοποιητικός ταξινομητής και δεξιά ο «τυχαίος» ταξινομητής.

Η διαγώνιος $y=x$ αναπαριστά τη διαδικασία τυχαίας πρόβλεψης σε έναν έλεγχο. Για παράδειγμα αν ένας ταξινομητής προβλέπει τυχαία τα θετικά αποτελέσματα στον μισό χρόνο, είναι αναμενόμενο να έχει τα μισά αρνητικά αποτελέσματα σωστά. Αυτή η σχέση αναπαρίσταται γραφικά με το σημείο (0.5,0.5) στον χώρο ROC. Αν επιπλέον γίνονται υποθέσεις για τα θετικά αποτελέσματα στο 90% του χρόνου είναι επίσης αναμενόμενο να προκύπτουν 90% θετικά αλλά και 90% ψευδώς θετικά άρα προκύπτει το σημείο (0.9,0.9). Τα σημεία πάνω από την διαγώνιο αντιπροσωπεύουν τα αποτελέσματα της καλής ταξινόμησης ενώ το αντίθετο ισχύει για εκείνα τα σημεία που βρίσκονται κάτω από αυτήν. Η περιοχή μεταξύ της καμπύλης ROC και της διαγώνιου, το σημείο τομής της καμπύλης με την κάθετη στην διαγώνιο καθώς και η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC αποτελούν σημαντικά κριτήρια για την αξιοπιστία μιας πρόβλεψης σε έναν έλεγχο.

Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη AUC

Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC -Area Under the Curve) αποτελεί

έναν δείκτη διαχωρισμού ασθενών και υγείων ατόμων [Zweig MH. et al., 1993, Flach P. et al., 2011]. Όταν οι δύο αυτές κατανομές (πάσχοντων ή μη) συμπίπτουν απόλυτα η τιμή του AUC είναι 0.5 και είναι η ελάχιστη που θα μπορούσε να πάρει. Στην αντίθετη περίπτωση όπου οι δύο κατανομές είναι εντελώς διαφορετικές η τιμή του εμβαδού ανέρχεται στο 1 και είναι η μέγιστη δυνατή. Υπάρχουν πολλές ερμηνείες του εμβαδού αυτού αλλά μπορούμε να πούμε ότι μια καμπύλη με εμβαδόν κάτω από αυτήν 0.75 δεν είναι κλινικά χρήσιμη ενώ ένα εμβαδόν με τιμή 0.97 έχει αρκετά μεγάλη κλινική αξία, συσχετίζοντας τους λόγους των πιθανοφαιγιών. Αξίζει να σημειωθεί ότι το AUC είναι ισοδύναμο με το Wilcoxon test και συνδέεται επιπλέον και με το στατιστικό U του Mann-Whitney [Mason J., 2002]. Το εμβαδόν αυτό μπορεί να ερμηνευθεί και ως η πιθανότητα η τιμή του ελέγχου για έναν ασθενή (A T) να είναι μεγαλύτερη από την τιμή του ελέγχου για ένα άτομο που δεν έχει την ασθένεια(A T) και υπολογίζεται με τη βοήθεια του παρακάτω τύπου:

$$w = \frac{1}{n_A n_{\bar{A}}} \sum_{i=1}^{n_A} \sum_{j=1}^{n_{\bar{A}}} S(T_i^A, T_j^{\bar{A}}) \quad [7.7]$$

όπου

n_A και $n_{\bar{A}}$: ο αριθμός των ατόμων με ή χωρίς τη νόσο αντίστοιχα

T_i^A : η τιμή του διαγνωστικού ελέγχου για το i -άτομο της ομάδας των ασθενών

$T_j^{\bar{A}}$: η τιμή του διαγνωστικού ελέγχου για το j -άτομο της ομάδας των μη ασθενών

$$S(T_i^A, T_j^{\bar{A}}) = \begin{cases} 1, \alpha \nu T_i^A > T_j^{\bar{A}} \\ 1/2, \alpha \nu T_i^A = T_j^{\bar{A}} \\ 0, \alpha \nu T_i^A < T_j^{\bar{A}} \end{cases} \quad [7.8]$$

και

Συμπερασματικά το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC εκφράζει την πιθανότητα που υφίσταται να ταξινομήσει η δοκιμασία ορθά ένα τυχαίο ζεύγος ενός πάσχοντος και ενός μη πάσχοντος από το υπό εξέταση νόσημα και λαμβάνει τιμές από 0 έως 1. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του εμβαδού κάτω από την καμπύλη, τόσο μεγαλύτερη είναι η ακρίβεια του διαγνωστικού ελέγχου προς ανίχνευση ασθενών, ή μη, ατόμων.

Διαχωριστικό όριο (cut-off point)

Σε κάθε διαγνωστική δοκιμασία συναντάμε δύο χαρακτηριστικά :

- i) Τη διαχωρίζουσα μεταβλητή (separator variable), δηλαδή μία μετρήσιμη ιδιότητα σε μια ποιοτική, διατάξιμη (συνεχή ή διακριτή) κλίμακα που σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο νόσημα.
- ii) Το διαχωριστικό όριο ή σημείο διαμερισμού ή γραμμή διαμερισμού ή κριτήριο θετικότητας (cut-off point ή dividing line ή positivity criterion).

Το διαχωριστικό όριο είναι μια συγκεκριμένη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής, που επιλέγεται στην κλίμακα μέτρησης της, πέραν της οποίας οι τιμές της μεταβλητής (ή καλύτερα τα αποτελέσματα της δοκιμασίας) θεωρούνται θετικές ή παθολογικές και κάτω της οποίας αρνητικές ή φυσιολογικές. Πρόκειται ουσιαστικά για τη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής που διακρίνει τις δυο ομάδες εξεταζόμενων, από το υπό διερεύνηση νόσημα. Αναπαρίσταται γρικά από το σημείο της ROC καμπύλης που βρίσκεται πλησιέστερα στην άνω αριστερή γωνία του τετραγώνου. Το σημείο αυτό δίνει την μέγιστη πληροφορία καθώς εκεί προκύπτει το μέγιστο άθροισμα των TP (αληθώς θετικών) τιμών και των TN (αληθώς αρνητικών) τιμών. Επιπλέον καθορίζει τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας, την ικανότητα δηλαδή να διακρίνει εξεταζόμενες ομάδες.

8.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Είκοσι (20) ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και πενήντα (50) αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Με βάση τα αποτελέσματα της χειρουργικής εξαίρεσης και της παρακολούθησης των ασθενών που δεν χειρουργήθηκαν, 20 ασθενείς έπασχαν από νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 50 από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας αιμορραγία. Τα νεοπλάσματα που διαγνώστηκαν ήταν 18 περιπτώσεις γλοιοβλαστώματος, μία περίπτωση ολιγοδενδρογλιώματος και μια περίπτωση μετάστασης. Οι παραπάνω περιπτώσεις αφορούσαν αιμορραγίες υπερτασικής πιθανόν αιτιολογίας ή αμυλοειδοπάθειας. Η διάγνωση στηρίχθηκε σε κλινική και απεικονιστική παρακολούθηση για μέσο διάστημα 2 ετών. Έτσι οι ασθενείς αυτοί συμπεριελήφθησαν στην ομάδα των ασθενών με μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Τα στοιχεία των ασθενών είναι συγκεντρωμένα στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1. Τα στοιχεία των ασθενών- ύποπτων για νεοπλασματικής ή μη, αιτιολογίας ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, καθώς και των μετρούμενων λόγων της φωτεινότητας των εντοπισμένων παθογενειών ως προς την φυσιολογική πρόσληψη του υποβάθρου.

	Μη νεοπλασματικής Αιτιολογίας - ICH		Νεοπλασματικής Αιτιολογίας - GBM	
	#/Ηλικία (γ)	Λόγος (L/N)	#/Ηλικία (γ)	Λόγος (L/N)
Άνδρες (#)	31		10	
Γυναίκες (#)	19		10	
Μέσος όρος (γ)	58.5	1.74	61.4	8.47
Ελάχιστη (γ)	18	1.0	38	2.7
Μέγιστη (γ)	93	4.04	77	15.6
Τυπική απόκλιση (SD)	16.50	0.626	9.928	4.324
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV)	0.282	0.359	0.162	0.511

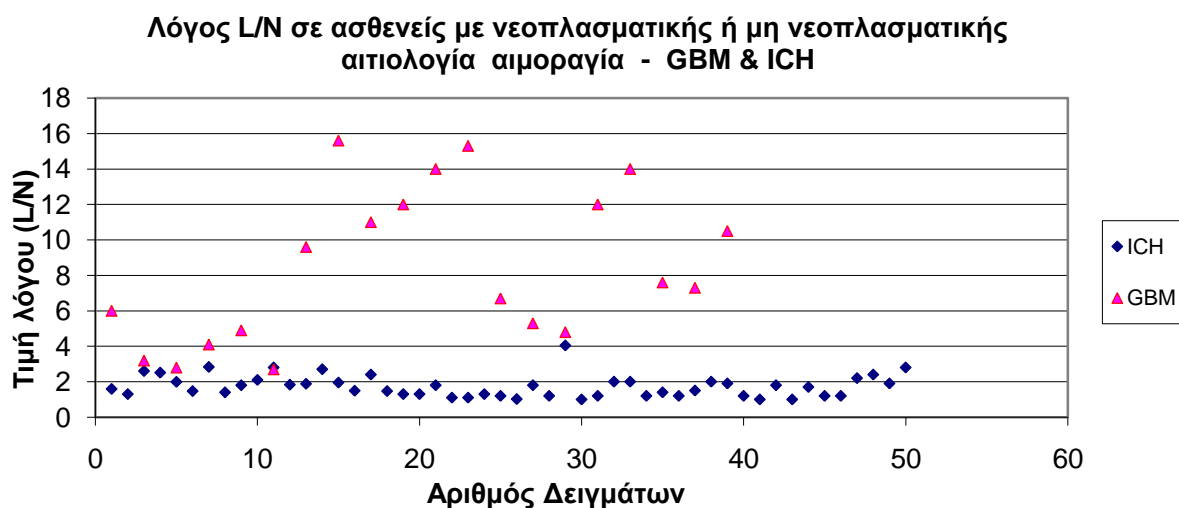
8.1. Διαδικασία Εντοπισμού Κατωφλίου Διαχωρισμού των Αιμορραγιών Νεοπλασματικής και Μη Νεοπλασματικής Αιτιολογίας

A. Προσέγγιση γραμμικού διαχωρίσιμου

Όπως παρουσιάστηκε και στην θεωρητική περιγραφή, η εύρεση μιας αριθμητικής τιμής εντός του εύρους τιμών του λόγου L/N θα μας έδινε την δυνατότητα να εφαρμόσουμε ένα σύστημα διαχωρισμού για την κατηγοριοποίηση των εξεταζόμενων ασθενών στην χαρακτηριστική τους ομάδα απλά και μόνον συγκρίνοντας την τιμή του λόγου L/N όπως αυτός υπολογίστηκε στο SPECT $^{99m}\text{Tc-TF}$ εγκεφάλου του.

Ωστόσο, δεν είναι εύκολο να βρεθεί πάντα κάποια τέτοια τιμή που να εφαρμόζεται με απόλυτη αποτελεσματικότητα στον διαχωρισμό. Πολλές φορές μάλιστα η χρησιμοποίηση ενός χαρακτηριστικού δεν είναι αρκετή για την διαφοροποίηση οπότε αναγκαζόμαστε να χρησιμοποιήσουμε περισσότερα χαρακτηριστικά από το κάθε δείγμα. Αυτό βεβαία αυξάνει την πολυπλοκότητα του συστήματος ταξινόμησης που χρησιμοποιούμε αυξάνοντας την διάσταση του προβλήματος και τις απαιτήσεις για χρήση μεγαλύτερου αριθμού δειγμάτων - δεδομένων.

Συμφωνά με τα παραπάνω αντιλαμβανόμαστε ότι η εκτίμηση της ομαδοποίησης των συλλεγμένων δεδομένων με βάση την προβολή συγκεκριμένων χαρακτηριστικών τους θα μπορούσε να μας οδηγήσει στον υπολογισμό ενός κατωφλίου διαχωρισμού των υποψήφιων ομάδων. Επιπλέον, η ύπαρξη ενός αξιόλογου χαρακτηριστικού μας προτρέπει στον έλεγχο για την εύρεση του κατωφλίου μέσα από την εφαρμογή ενός γραμμικού μοντέλου αφού το πρόβλημά είναι μονοδιάστατο. Φυσικά γνωρίζουμε ότι για να βρεθεί μια αποτελεσματική λύση του προβλήματος πρέπει, όπως συμβαίνει και με τον σχεδιασμό όλων των συστημάτων ταξινόμησης, η ικανότητα των τιμών του εξεταζόμενου χαρακτηριστικού να είναι τέτοια που να διασφαλίζει μεγάλη διακλασική (between class) απόσταση και μικρή (within class) ενδο-κλασική απόσταση για την τιμή του κάθε δείγματος- ασθενή.



για της νεοπλασματικής και μη νεοπλασματικής αιτιολογίας αιμορραγίες.

Ιδιαίτερα βοηθητική εμφανίζεται η παράσταση των διαφόρων τιμών των λόγων L/N (Γράφ. 8.1.) τόσο στους ασθενείς με νεοπλασματική νόσο όσο και στους μη νεοπλασματικής αιτιολογίας αιμορραγίες. Όπως μπορεί να συμπεράνει κανείς το σύνολο των δειγμάτων που ανήκουν στην ομάδα των μη νεοπλασματικών ασθενών εμφανίζουν χαμηλές τιμές λόγου L/N και βρίσκονται συγκεντρωμένα στην βάση του διαγράμματος. Αντίθετα η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασματικών παθολογιών λαμβάνουν υψηλότερες τιμές με σημαντικά υψηλότερη διακύμανση. Αυτό μπορεί εύκολα να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι πιθανόν να υπάρχει κάποιο κατώφλι διαχωρισμού των κλάσεων των ασθενών. Η τιμή του κατωφλίου αυτού θα βρίσκεται στην περιοχή 2.6 με 3.3 αφού εάν τεθεί ένα γραμμικό όριο σε αυτή την περιοχή τότε επιτυγχάνεται ο προσδοκούμενος διαχωρισμός με αρκετά υψηλά αποτελέσματα ταξινόμησης.

Ωστόσο, όπως είναι φυσικό, παρόλη την αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου κατωφλίου υπάρχουν τιμές (ασθενείς) που χαρακτηρίζονται από εσφαλμένη εκτίμηση. Αυτό είναι λογικό εάν το σύνολο των λανθασμένων χαρακτηρισμών είναι σημαντικά χαμηλότερο από τις ορθές αξιολογήσεις. Στην περίπτωση μας εάν θέσουμε ως κατώφλι την τιμή 2.9 (μέση τιμή του πιθανού εύρους τιμών) τότε προκύπτουν τρεις περιπτώσεις (3/70, 4.3%) με λανθασμένο χαρακτηρισμό. Δηλαδή ένας ασθενής με μη νεοπλασματικό εύρημα (1/50, 2.0%) χαρακτηρίζεται ως νεοπλασματική αιμορραγία (false positive) ενώ δυο ασθενείς με νεοπλασματική νόσο (2/20, 10.0%) κατηγοριοποιούνται στην ομάδα των μη νεοπλασματικών αιμορραγιών (false

negative).

Η ύπαρξη των παραπάνω λανθασμένων (false) χαρακτηρισμών, και ειδικά η περίπτωση των false negative περιστατικών λόγω της διαφοροποίησης της περαιτέρω διαχείρισης των περιστατικών, θα πρέπει να μας οδηγήσει στην τροποποίηση του προτεινόμενου αρχικά κατωφλίου και την εύρεση ενός πιο αποτελεσματικού, πλην όμως κοντινού, κατωφλίου. Η συγκεκριμένη διαδικασία πραγματοποιείται με την χρήση στατιστικών μεθοδολογιών που θα παρουσιαστούν στην συνέχεια.

Σχολιασμός αποτελεσμάτων χρήσης κατωφλίου

Η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασματικών δειγμάτων λαμβάνουν υψηλές τιμές λόγου L/N με σημαντικά υψηλότερη διακύμανση σε σχέση με τις τιμές λόγων των μη νεοπλασματικών αιμορραγιών. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική η χρήση του αριθμητικού κατωφλίου διαχωρισμού των κλάσεων των ασθενών. Η τιμή του κατωφλίου αυτού θα μπορούσε να είναι στην περιοχή 2.6 με 3.3 αφού εάν τεθεί ένα γραμμικό όριο σε αυτή την περιοχή τότε επιτυγχάνεται ο προσδοκώμενος διαχωρισμός με αρκετά υψηλά αποτελέσματα.

Είναι κατανοητό ότι η απαίτηση για απόλυτο κατώφλι είναι πρακτικά πολύ δύσκολη έως αδύνατη. Αυτό συμβαίνει λόγω των ιδιοτήτων των ασθενών, της εξέτασης ή κάποιων τεχνικών δυσκολιών που μπορεί να υπεισέρχονται στην συνολική διαδικασία εξέτασης. Εάν ωστόσο θεωρήσουμε ότι υπάρχει, έστω και σχετικά πεπλατυσμένη, μια ζώνη αβεβαιότητας στους χαρακτηρισμούς των υπολειπόμενων δειγμάτων, βασιζόμενοι στην αρχική αναζήτηση των χαρακτηριστικών των δειγμάτων προς ομαδοποίηση, δηλαδή μεγάλη δια-κλασική (between class) απόσταση και μικρή ενδο-κλασική (within class) απόσταση μέσα στην ομάδα, θα μπορούσε ως εφαρμογή να προταθεί η ύπαρξη μιας «γκρίζας περιοχής» εκατέρωθεν της τιμής του κατωφλίου μέσα στην οποία η βεβαιότητα του αποτελέσματος να είναι περιορισμένη.

Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση, της αποδοχής της γκρίζας ζώνης, η δυναμική της μεθοδολογίας δεν μειώνεται και αυτό γιατί οι εντοπισμένες περιπτώσεις των λανθασμένων χαρακτηρισμών βρίσκονται πολύ κοντά στο οριοθετικό κατώφλι χαρακτηρισμού (ICH:4.0, GBM:2.7, 2.8). Το τελευταίο έχει ως συνέπεια τον

περιορισμό του εύρους της προτεινόμενης «ζώνης αβεβαιότητας» σε μια μικρή περιοχή γύρω από το κατώφλι. Το εύρος της ζώνης θα μπορούσε να προταθεί ως η διπλάσια τιμή της μέγιστης απόστασης (αριθμητική) του κατωφλίου από την λανθασμένη περίπτωση χαρακτηρισμού. Συγκεκριμένα, ένα θεωρήσουμε το κατώφλι ίσο με 2.9, η απόσταση αυτή είναι στην περίπτωση των ICH: $4.0-2.9=1.1$ ενώ στην περίπτωση των GBM: $2.9-2.7=0.2$. Στις τελευταίες περιπτώσεις, το εύρος δεν είναι μεγάλο οπότε θα μπορούσε να ήταν $0.2 \times 2 = 0.4$, συμμετρικά εκτεινόμενο εκατέρωθεν του κατωφλίου. Σε αυτή την περίπτωση μέσα στην γκριζα ζώνη εύρους (2.7-3.1) βρίσκονται 4 δείγματα ICH (2.83, 2.8, 2.8, 2.7) και 2 GBM (2.7, 2.8) δηλαδή συνολικά 6 δείγματα εκ των οποίων τα δυο θα ήταν λανθασμένοι χαρακτηρισμοί εάν χρησιμοποιούσαμε την απόλυτη τιμή του κατωφλίου, 2.9.

Αντίστοιχα, εάν χρησιμοποιήσουμε την μέγιστη απόσταση του κατωφλίου με την τιμή της λανθασμένης εκτίμησης του ICH: 4.0 δηλαδή $4.0-2.9=1.1 \times 2=2.2$ οπότε η ζώνη αβεβαιότητας έχει εύρος 2.2 με τιμές από (1.8-4.0). Στο συγκεκριμένο εύρος περιλαμβάνονται, και κατά συνέπεια εισέρχεται αβεβαιότητα σε 27/70 δείγματα δηλαδή στο 38.6% των δειγμάτων. Τα δείγματα έχουν τιμές στις περιπτώσεις GBM: (2.7, 2.8, 3.1) και στις ICH (2.6, 2.5, 1.99, 2.83, 1.8, 2.1, 2.8, 1.83, 1.88, 2.7, 1.95, 2.4, 1.8, 1.8, 4.0, 2.0, 2.0, 2.0, 1.9, 1.8, 2.2, 2.4, 1.9, 2.8). Όπως γίνεται αντιληπτό η εφαρμογή της ευρείας γκριζας ζώνης μας οδηγεί σε σημαντική αβεβαιότητα της τάξης του ~40%. Οπότε δεν τίθεται το ζήτημα της εφαρμογής της.

Συμπερασματικά, εάν θέλουμε να εφαρμόσουμε μια αξιόπιστη και αντικειμενική μεθοδολογία κατωφλίου θα προτείνουμε την χρήση της τιμής $V=2.9$ με ένα εύρος 0.4 δηλαδή [2.7-3.1] το οποίο και εκτείνεται συμμετρικά γύρω από την κεντρική τιμή του. Στην ζώνη αυτή τα εντοπισμένα αποτελέσματα θα αξιολογούνται με μεγαλύτερη αμφιβολία και σκεπτικισμό.

Η παραπάνω συμπεριφορά μας οδήγησε στην αναζήτηση και άλλων μεθοδολογιών για την εύρεση αποτελεσματικότερου και, αν είναι δυνατόν, σαφέστερου κατωφλίου για την ορθότερη ομαδοποίηση των εξεταζόμενων ασθενών. Έτσι, δοκιμάστηκε η χρήση στατιστικών μη παραγοντικών μεθοδολογιών όπως αυτή των Mann-Whitney.

B. Προσέγγιση με χρήση μεθόδου Mann-Whitney

Για την αποδοχή μιας τιμής ως κατώφλι διαχωρισμού δυο ομάδων δειγμάτων, θα

πρέπει να γίνουν έλεγχοι ισότητας μεταξύ των δυο ομάδων δειγμάτων το οποία είναι ανεξάρτητα. Τα μεγέθη των δυο ομάδων δειγμάτων (ICH & GBM) δεν χρειάζεται φυσικά είναι ίσα, ωστόσο δεν ξεχνάμε ότι θα πρέπει να ικανοποιείται (για τον έλεγχο t) η συνθήκη της κανονικότητας εκτός και αν θεωρήσουμε ότι έχουμε μεγάλο μέγεθος δείγματος- κάτι το οποίο δεν ισχύει. Άρα για την εφαρμογή του ελέγχου t έχουμε μια ασυμβατότητα. Συνεχίζοντας, αυτό που θέλουμε να ελέγξουμε είναι αν οι αριθμητικοί μέσοι των πληθυσμών από τους οποίους προέρχονται τα δείγματα διαφέρουν. Οι υποθέσεις διαμορφώνονται ως εξής:

H₀: $\mu_1 = \mu_2$

H₁: $\mu_1 \neq \mu_2$

όπου μ_1 ο μέσος του πληθυσμού του ICH δείγματος και μ_2 ο μέσος του πληθυσμού του GBM δείγματος.

Πίνακας 8.5. Αποτελέσματα εφαρμογής ελέγχου t.

Group Statistics					
	ICH0GBM1	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RatioRL	0	50	1,7414	,62602	,08853
	1	20	8,4700	4,32436	,96696

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RatioRL	Equal variances assumed	135,978	,000	-10,837	68	,000	-6,72860	,62090	-7,96759	-5,48961
	Equal variances not assumed			-6,930	19,319	,000	-6,72860	,97100	-8,75866	-4,69854

Ο πρώτος πίνακας περιέχει κάποια περιγραφικά μέτρα για τα δύο δείγματα όπως τον αριθμό των δειγμάτων, τις μέσες τιμές (mean), τις τυπικές αποκλίσεις (std. Deviation) και τα σφάλματα (Std Error Mean) στις τιμές τους.

Στον δεύτερο πίνακα εμφανίζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου t. Ο έλεγχος t έχει δύο “κατευθύνσεις”. Η μία κατεύθυνση είναι αυτή που δεν μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι διακυμάνσεις των δύο δειγμάτων είναι περίπου ίσες και αυτή που μπορούμε να υποθέσουμε ότι είναι ίσες. Ο παραπάνω πίνακας έχει δύο γραμμές αποτελεσμάτων, η πρώτη αναφέρεται στην περίπτωση που μπορούμε να υποθέσουμε ισότητα των δύο διακυμάνσεων και η δεύτερη στην περίπτωση που δεν μπορούμε να υποθέσουμε ισότητα των δύο διακυμάνσεων. Ο πίνακας είναι χωρισμένος σε δύο κατηγορίες αποτελεσμάτων, η μία αφορά τον έλεγχο Levene για την ισότητα των διακυμάνσεων

και η άλλη περιέχει τα αποτελέσματα του ελέγχου t που επιλέξαμε να κάνουμε. Έτσι, εκτιμώντας τα αποτελέσματα του ελέγχου Levene καθοδηγούμαστε στην πρώτη ή δεύτερη γραμμή αποτελεσμάτων του ελέγχου t.

Ο έλεγχος του Levene ελέγχει την υπόθεση της ισότητας των δύο διακυμάνσεων και υπολογίζει μία τιμή p-value. Αν η p-value είναι μικρότερη του 0.05, απορρίπτεται η υπόθεση της ισότητας των διακυμάνσεων. Στην προκειμένη περίπτωση η p-value είναι μικρότερη του 0.05, άρα δεν μπορούμε να υποθέσουμε ισότητα των δύο διακυμάνσεων. Επομένως βλέποντας την δεύτερη γραμμή αποτελεσμάτων του πίνακα, η p-value για τον έλεγχο της ισότητας των δύο μέσων είναι ίση με μηδέν (Sig. (2-tailed)). Άρα η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται, δηλαδή οι μέσοι των δύο πληθυσμών από τα οποία προήλθαν τα δύο δείγματα διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=5\%$ πάντα. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά των πραγματικών μέσων είναι διαφορετικό για την περίπτωση που δεν μπορούμε να υποθέσουμε ισότητα των διακυμάνσεων.

Επειδή η συνθήκη κανονικότητας δεν ικανοποιείται πλήρως για τον έλεγχο t, θα πρέπει να εφαρμοστεί μια μεθοδολογία ανεξάρτητη από την απαίτηση αυτή. Ο έλεγχος Mann-Whitney είναι το αντίστοιχο μη παραμετρικό ανάλογο του ελέγχου t. Οι υποθέσεις σε αυτήν την περίπτωση ορίζονται ως εξής:

H₀: Τα δείγματα των δύο κατηγοριών δε διαφέρουν ως προς την τιμή του λόγου L/N

H₁: Τα δείγματα των δύο κατηγοριών διαφέρουν ως προς την τιμή του λόγου L/N

Πίνακας 8.6. Αποτελέσματα εφαρμογής ελέγχου Mann-Whitney.

Ranks			
	ICH0GBM1	N	Sum of Ranks
RatioRL	0	50	1283,50
	1	20	1201,50
	Total	70	

Test Statistics ^a				RatioRL
Mann-Whitney U				8,500
Wilcoxon W				1283,500
Z				-6,397
Asymp. Sig. (2-tailed)				,000
→ Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.			,000 ^b
	99% Confidence Interval	Lower Bound		,000
		Upper Bound		,000
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.			,000 ^b
	99% Confidence Interval	Lower Bound		,000
		Upper Bound		,000

a. Grouping Variable: ICH0GBM1
 b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

Ο πίνακας παρουσιάζει τα εξαγόμενα στοιχεία από την εφαρμογή του απλού ελέγχου και της ανάλυσης με μεθοδολογία Monte Carlo. Η τελευταία στήλη περιέχει p-value που αφορούν στην ασυμπτωτική σημαντικότητα και στη σημαντικότητα που υπολογίζεται μέσω του Monte Carlo. Με την επιλογή Monte Carlo χρησιμοποιώντας την τεχνική της προσομοίωσης πραγματοποιείται ο έλεγχος της κανονικότητας. Δε θα επεκταθούμε περισσότερο στην τεχνική της προσομοίωσης, παρά μόνο θα πούμε ότι διεξάγει 10000 (προεπιλογή) ελέγχους (tests) κανονικότητας και για κάθε ένα υπολογίζει την p-value. Στο τέλος εμφανίζει το μέσο όρο αυτών των 10000 p-value.

Και στις δύο περιπτώσεις βλέπουμε ότι η p-value είναι παρα πολύ μικρή, $1.59e^{-10}$ – η οποία πρακτικά τείνει με μηδέν. Επομένως απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση, άρα ο λόγος L/N των μετρήσεων των SPECT διαφέρει στατιστικά σημαντικά για τις εγκεφαλικές αιμορραγίες μη νεοπλασματικής και νεοπλασματικής αιτιολογίας.

Γ. Εύρεση και υπολογισμός κατωφλίου διαχωρισμού κλάσεων με χρήση καμπύλης ROC

Ανάλυση δεδομένων με καμπύλη χαρακτηριστικού λειτουργικού δέκτη (ROC curve)

Κατά την διάρκεια της ανάλυσης των δεδομένων που έχουν συλλεχθεί έγινε προσπάθεια διαχωρισμού των δειγμάτων που αναφέρονται σε πιθανή αιμορραγία

νεοπλασματικής ή μη αιτιολογίας. Η χρησιμοποίηση της ανάλυσης ROC εκτός από την εποπτική αίσθηση της δυνατότητας διάκρισης των διαφορετικών ομάδων μας δίνει και την δυνατότητα εύρεσης του βέλτιστου κατωφλίου εκατέρωθεν του οποίου θα βρίσκονται, στην σημαντική πλειοψηφία τους, τα χαρακτηρισμένα δείγματα. Η χωροθέτηση αυτή θα μας δώσει την δυνατότητα ανάδειξης του κατωφλίου διαχωρισμού οπότε γνωρίζοντας απλά και μόνον την θέση του κάθε δείγματος μελλοντικά στον χώρο του χαρακτηριστικού, θα μπορούμε να το χαρακτηρίσουμε ανάλογα. Για την στατιστική ανάλυση αυτή χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS Statistics V22.0 [IBM SPSS]. Έτσι, τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

Πίνακας 8.7. Συνολική Αναφορά Χαρακτηρισμών Περιπτώσεων

Case Processing Summary	
ICH0GBM1	Valid N (listwise)
Positive ^a	20
Negative	50

όπου ως positive χαρακτηρίζονται τα δείγματα που εμφανίζουν νεοπλασματική νόσο, στην πλειοψηφία τους, ως επανεμφάνιση μετά από χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Ως νεοπλασία έχει επιλεγεί το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα λόγω της συχνότητας εμφάνισής του και της χαμηλής πρόγνωση που παρουσιάζει. Τα negative δείγματα συμπεριλαμβάνεται το βασικό πλήθος των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγικά επεισόδια χωρίς όμως την παρουσία νεοπλασματικής νόσου. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.8. Εκτός από τα αρχικά γράμματα του ονόματος, το φύλο και την ηλικία, στον πίνακα παρουσιάζονται η επιβεβαιωμένη αιτία αιμορραγίας ICH ή GBM όπου περιγράφεται στην τελευταία στήλη με τα ψηφία 0 και 1 αντίστοιχα. Το 0 εκφράζει απουσία νεοπλάσματος ενώ το 1 την ύπαρξη του. Τέλος στην 6 στήλη παρουσιάζεται η τιμή του λόγου φωτεινότητας της περιοχής ενδιαφέροντος (παθολογική περιοχή) και της αντίστοιχης συμμετρικής της περιοχής που εκφράζει την φωτεινότητα του υποβάθρου της.

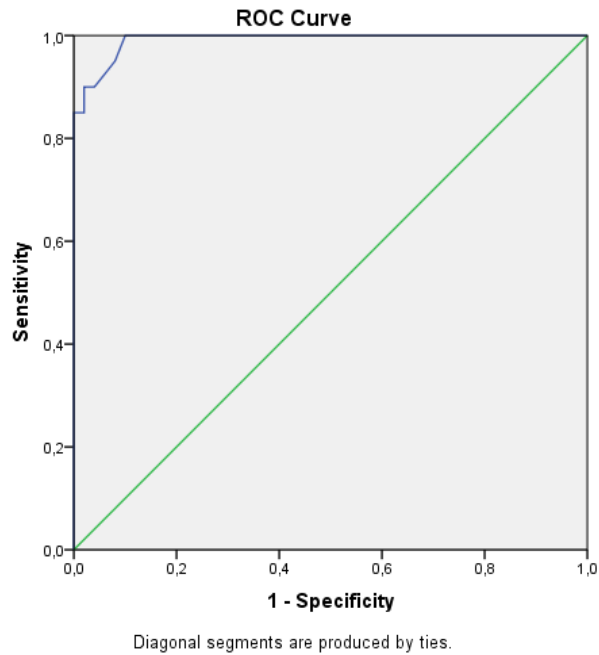
*ΠΙΝΑΚΑΣ .8.8 Τα βασικά στοιχεία του δείγματος των αιμορραγικών εξεταζόμενων
(νεοπλασματικής ή μη αιτιολογίας) και του υπολογισμένου λόγου της L/R.*

A/A	Φύλο	Ηλικία (y)	ICH/GBM	L/R	Type _+
1	F	43	ICH	1,59	0
2	F	47	ICH	1,3	0
3	M	59	ICH	2,6	0
4	F	53	ICH	2,51	0
5	M	46	ICH	1,99	0
6	M	79	ICH	1,47	0
7	M	71	ICH	2,83	0
8	M	78	ICH	1,4	0
9	F	67	ICH	1,8	0
10	M	70	ICH	2,1	0
11	F	46	ICH	2,8	0
12	F	65	ICH	1,83	0
13	M	85	ICH	1,88	0
14	M	69	ICH	2,7	0
15	M	93	ICH	1,95	0
16	M	49	ICH	1,49	0
17	M	57	ICH	2,4	0
18	M	43	ICH	1,47	0
19	F	25	ICH	1,3	0
20	M	22	ICH	1,3	0
21	F	68	ICH	1,8	0
22	F	20	ICH	1,1	0
23	F	18	ICH	1,1	0
24	M	62	ICH	1,3	0
25	F	72	ICH	1,2	0
26	M	67	ICH	1,02	0
27	M	55	ICH	1,8	0
28	M	70	ICH	1,2	0
29	F	72	ICH	4,04	0
30	M	74	ICH	1	0
31	M	56	ICH	1,2	0
32	M	54	ICH	2	0
33	F	62	ICH	2	0
34	F	64	ICH	1,2	0
35	M	68	ICH	1,4	0

36	M	62	ICH	1,2	0
37	M	60	ICH	1,5	0
38	F	72	ICH	2	0
39	M	70	ICH	1,9	0
40	M	24	ICH	1,2	0
41	F	65	ICH	1	0
42	M	48	ICH	1,8	0
43	M	70	ICH	1	0
44	M	65	ICH	1,7	0
45	F	43	ICH	1,2	0
46	M	71	ICH	1,2	0
47	M	48	ICH	2,2	0
48	M	65	ICH	2,4	0
49	F	54	ICH	1,9	0
50	F	61	ICH	2,8	0
51	M	71	GBM	6	1
52	F	62	GBM	3,2	1
53	M	59	GBM	2,8	1
54	F	57		4,1	1
55	F	67		4,9	1
56	F	53	GBM	2,7	1
57	M	45	GBM	9,6	1
58	M	73	GBM	15,6	1
59	F	58	GBM	11	1
60	M	73	GBM	12	1
61	M	77	GBM	14	1
62	M	62	GBM	15,3	1
63	M	63	GBM	6,7	1
64	F	47	GBM	5,3	1
65	F	64	GBM	4,8	1
66	F	38	GBM	12	1
67	M	60	GBM	14	1
68	M	64	GBM	7,6	1
69	F	70	GBM	7,3	1
70	F	65	GBM	10,5	1

Για κάθε εξεταζόμενο υπολογίζονται οι αντίστοιχοι λειτουργικοί δείκτες όπως προαναφέρθηκαν, η ευαισθησία, η εξειδίκευση και οι αντίστοιχοι λόγοι. Έτσι χαράσσεται η χαρακτηριστική καμπύλη ROC όπως απεικονίζεται και στο παρακάτω

σχήμα.



Γράφημα 8.2. Καμπύλη χαρακτηριστικού λειτουργικού δέκτη (ROC).

Στο Γράφημα 8.2 παρουσιάζονται δυο καμπύλες. Η διαγώνιος γραμμή (Reference line) είναι η γραμμή για την οποία ισχύει ότι τα αποτελέσματα (οι προβλέψεις) βασίζονται σε τυχαίο γεγονός. Όταν η καμπύλη ελέγχου βρίσκεται πάνω από τη διαγώνιο σημαίνει ότι η πρόβλεψη (ή η ταξινόμηση σε ομάδες ασθενών και μη), εμφανίζει θετική επίδοση και ορθό σχετικά χαρακτηρισμό δειγμάτων. Όσο η γραμμή της επίδοσης πλησιάζει στην άνω αριστερή γωνία του πλαισίου τόσο πιο καλός ταξινομητής είναι το σύστημα μας. Έτσι, η μπλε γραμμή που τείνει να καλύψει ολόκληρο το εμβαδόν της περιοχή πάνω από την διαγώνιο αντιστοιχεί σε ταξινόμηση με μεγάλη ακρίβεια. Όπως επεξηγήθηκε και στο θεωρητικό πεδίο, η ικανότητα αυτή του ταξινομητή να καταλαμβάνει μεγαλύτερο εμβαδόν στο γράφημα ROC αντικατοπτρίζει την ικανότητά του να διαχωρίζει ορθά τις προς διαχωρισμό κατηγορίες δειγμάτων.

Στον Πίνακα 8.9. Παρουσιάζονται οι πληροφορίες για την καμπύλη ROC.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.9. Τα βασικά στοιχεία της καμπύλης ROC

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): RatioRL

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,992	,007	,000	,978	1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Το εμβαδόν της καμπύλης (Area Under Curve, AUC) είναι το σημαντικότερο ίσως χαρακτηριστικό της καμπύλης. Συγκεκριμένα, το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC εκφράζει την πιθανότητα του ελέγχου να ταξινομήσει η δοκιμασία ορθά ένα τυχαίο ζεύγος ενός πάσχοντος και ενός μη πάσχοντος από το υπό εξέταση νόσημα και λαμβάνει τιμές από 0 έως 1. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του εμβαδού κάτω από την καμπύλη, τόσο μεγαλύτερη είναι η ακρίβεια του διαγνωστικού ελέγχου προς ανίχνευση νοσούντων από νεοπλασία, ή μη, ατόμων. Η 3^η στήλη του Πίνακα 8.9 περιέχει τις τιμές p-value για το έλεγχο της μη ορθής ταξινόμησης του διαγνωστικού ελέγχου. Αν το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη είναι 0.5 τότε ο διαγνωστικός έλεγχος δεν είναι καλός στο να ανιχνεύει την ασθένεια. Η p-value είναι κατα πολύ μικρότερη του 0.05. Άρα μπορούμε να ισχυριστούμε σε επίπεδο 5% ότι ο διαγνωστικός έλεγχος δίνει πολύ καλά αποτελέσματα. Η 4^η και η 5^η στήλη περιέχουν τα άνω και κάτω άκρα του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για την πραγματική τιμή του εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Όπως μπορούμε να δούμε, κανένα από τα δύο διαστήματα εμπιστοσύνης δεν περιέχει την τιμή 0.5.

Στην συνέχεια δίνεται ο Πίνακας 8.10. με τις τιμές της παράστασης ROC για τα εκάστοτε διαστήματα. Τόσο από αυτόν τον πίνακα όσο και από το γράφημα της καμπύλης, θα εξαχθεί το επόμενο κρίσιμο χαρακτηριστικό που θα είναι το κατώφλι διαφοροποίησης των ομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.10. Στοιχεία δημιουργίας της καμπύλης ROC

Συντεταγμένες σημείων της καμπύλης (Coordinates of the Curve)

Test Result Variable(s): RatioRL

Positive if Greater Than or Equal To a	Sensitivity	1 - Specificity
,0000	1,000	1,000
1,0100	1,000	,940
1,0600	1,000	,920
1,1500	1,000	,880
1,2500	1,000	,720
1,3500	1,000	,640
1,4350	1,000	,600
1,4800	1,000	,560
1,4950	1,000	,540
1,5450	1,000	,520
1,6450	1,000	,500
1,7500	1,000	,480
1,8150	1,000	,400
1,8550	1,000	,380
1,8900	1,000	,360
1,9250	1,000	,320
1,9700	1,000	,300
1,9950	1,000	,280
2,0500	1,000	,220
2,1500	1,000	,200
2,3000	1,000	,180
2,4550	1,000	,140
2,5550	1,000	,120
2,6500	1,000	,100
2,7500	,950	,080
2,8150	,900	,040
3,0150	,900	,020
3,6200	,850	,020
4,0700	,850	,000
4,4500	,800	,000
4,8500	,750	,000
5,1000	,700	,000

5,6500	,650	,000
6,3500	,600	,000
7,0000	,550	,000
7,4500	,500	,000
8,6000	,450	,000
10,0500	,400	,000
10,7500	,350	,000
11,5000	,300	,000
13,0000	,200	,000
14,6500	,100	,000
15,4500	,050	,000
16,6000	,000	,000

The test result variable(s): RatioRL has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

- a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Στο κατώφλι που θα εντοπισθεί θα πρέπει να παρουσιάζεται η μέγιστη δυνατή ευαισθησία του συστήματος με την ελάχιστη τιμή (1-εξειδίκευση) που μπορεί να δώσει ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Έτσι, η τιμή κατωφλίου θα πρέπει να είναι κοντά στις τιμές 2.75 – 3.02 στο εύρος των οποίων οι τιμές ευαισθησία είναι [0.950-0.900] και 1-εξειδίκευσης [0.080-0.020]. Η μέση τιμή αυτών των τριών επιπέδων οπότε ουσιαστικά είναι και η προτεινόμενη τιμή κατωφλίου διαχωρισμού είναι η τιμή 2.88.

9.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι σαφές ότι ένα ακτινολογικό εύρημα με μορφή εγκεφαλικού αιματώματος δεν αποτελεί μια ολοκληρωμένη διάγνωση. Αντίθετα, η αιμορραγία θα πρέπει πάντοτε να θεωρείται ως αποτέλεσμα πρωτογενούς νόσου ή εκφυλιστικής πάθησης, της οποίας η σωστή ταυτοποίηση έχει συνήθως σημαντικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη ενός θεραπευτικού σχεδίου [Batjer HH, et al, 1996].

Κατά τη διάρκεια της καθημερινής κλινικής πρακτικής, είναι σημαντικό να υποψιαζόμαστε ότι είναι πιθανό πίσω από μια αιμορραγία να υπάρχει ένα νεόπλασμα. Μερικά από τα στατιστικά στοιχεία της βιβλιογραφίας μας το επιβεβαιώνουν. Πράγματι, περίπου 7% των ICHs οφείλονται σε υποκείμενο νεόπλασμα [Kondziolka D., et.al., 1987, Iwama T. et al., 1992]. Από την άλλη πλευρά, μερικές αιμορραγικές μη νεοπλασματικές βλάβες μπορεί να μιμούνται νεοπλασματικές αλλοιώσεις [Schwartz A. et al, 1999, Preul MC et al,1992]. Το 5 έως 10% όλων των όγκων του εγκεφάλου αναπτύσσουν αιμορραγία κάποιου τύπου εξαιτίας της ταχέως αναπτυσσόμενης και υψηλής αγγείο με ακανόνιστη και εύθραυστη αγγειακή αρχιτεκτονική [Nutt SH, et al, 1992].

Η αιμορραγία είναι το πρώτο κλινικό νεοπλασματικής νόσου στο 9% -58% των ασθενών που εμφανίζουν αιμορραγικά νεοπλάσματα [Batjer HH, et al, 1996]. Η αιμορραγία είναι πιο συχνή σε μεταστατικούς όγκους ενώ ακολουθούν σε συχνότητα οι πρωτοπαθείς όγκοι εγκεφάλου. Οι μεταστατικές βλάβες - συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, του καρκίνου, του χοριοκαρκινώματος και - είναι γνωστό ότι φέρουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Από τους πρωτοπαθείς όγκους εγκεφάλου, το γλοιοβλάστωμα φαίνεται να είναι η συνηθέστερη πηγή ICH. Τα ολιγοδενδρογλοιώματα έχουν επίσης μια τάση ανάπτυξης αιμορραγίας και το εμφανίζουν πιο συχνά από τα αστροκτ. Τα επενδυμάτα και τα μυελοβλαστώματα έχουν επίσης συσχετιστεί με ICH. Οι καλοήθεις όγκοι σπάνια αιμορραγούν. Στην ομάδα αυτή, τα αδενώματα της υπόφυσης και τα μηνιγγιώματα είναι οι βλάβες που είναι πιθανότερο να αναπτύξουν αυτή την επιπλοκή Batjer HH, 1996.

Η τυπική μεθοδολογία αξιολόγησης μιας πιθανής ενδοκρανιακής αιμορραγίας περιλαμβάνει τις απεικονιστικές δομές της MRI και CT. Η εμφάνιση και η αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας στην MRI εξαρτάται κυρίως από την

χρονολογική εμφάνιση (ηλικία) του αιματώματος και από την ακολουθία ή τις παραμέτρους απεικόνισης (π.χ. T1 και T2) [Atlas SW et al, 2002]. Ωστόσο υπάρχουν πολλές διαφορετικές παράμετροι που μπορεί να επηρεάζουν την ουσιαστική συμβολή της τελικής διάγνωση όπως η θέση της αιμορραγίας, η τοπική μερική πίεση οξυγόνου στους ιστούς, το τοπικό pH, ο αιματοκρίτης του ασθενούς, η τοπική συγκέντρωση γλυκόζης, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η θερμοκρασία του ασθενούς [Wintermark M. 2002, Korbakis G. 2016, Lanzman B. 2017].

Ωστόσο, οι βασικοί στόχοι της MRI στην αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας παραμένουν να είναι καθοριστικοί στην συνολική περιγραφή της βλάβης και αναγνώριση της παρουσία αίματος, στον εντοπισμό και την διαφοροποίηση των αιμορραγιών σε εξωαξονικές έναντι ενδοαξονικών και την περιγραφή της νευροανατομική θέση, στον καθορισμό του χρονικού διαστήματος έναρξης της αιμορραγίας, τον προσδιορισμό της αιτιολογίας της [Mandell DM. et al, 2016] και στην διαχείριση της αιμορραγίας και στην περεταίρω εξακρίβωση της πρόγνωσης του ασθενούς.

Παρόλο που η CT και η MRI προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες, η διάκριση με ασφάλεια των αιμορραγικών ενδοκρανιακών νεοπλασμάτων από μη νεοπλασματικά αιμάτωμα είναι συχνά δύσκολη λόγω της σημαντικής επικάλυψης μεταξύ των ευρημάτων απεικόνισης αυτών των δύο τύπων αλλοιώσεων [Atlas S. et al, 1987, Destian S. et al, 1989]. Η υψηλή πυκνότητα του αίματος στο CT και η ποικίλη εμφάνιση προϊόντων αιμοσφαιρίνης στη MRI μπορεί να αποκρύψουν την παρουσία ενός υποκείμενου νεοπλάσματος [Chan JH. et al, 1999]. Επιπλέον, η ενίσχυση του σήματος της παθολογίας μπορεί να μην την καταστά διακριτή από τις συναφείς αιμορραγικές περιοχές με εγγενώς υψηλή πυκνότητα ή αυξημένη ένταση σήματος. Η CT οπου παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί στην ακτινολογική διαχείριση του ICH φαίνεται να υπολείπεται της MRI για τους περισσότερους από τους λόγους που προαναφέρθηκαν και αποτελούν πλεονεκτήματα της MRI απεικόνισης.

Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε εκτενώς, στη νευροακτινολογική απεικόνιση, η διάγνωση της αιμορραγίας που σχετίζεται με το νεόπλασμα συχνά βασίζεται σε πρότυπα εξέλιξης, καθυστερημένη εξέλιξη αιματώματος, επίμονο οίδημα και μειωμένα, ακανόνιστα ή απουσία σήματος εναπόθεσης της αιμοσιδηρίνης της

νεοπλαστικής ICH. Άρα, βασιζόμενοι στα παραπάνω, η διάκριση της αιτίας των ενδοκρανιακών αιμορραγικών περιστατικών απαιτεί συχνά ένα πολύπλοκο διαγνωστικό πρωτόκολλο και μπορεί να εμφανιστεί μια σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση.

Η χρήση του PET έχει δοκιμαστεί στην απεικόνιση και την διαφορική διάγνωση του ICH με την χρήση του ^{18}F -FDG και της ^{11}C -μεθειονίνη. Επειδή έχουν παρουσιαστεί τυχαία σημεία αυξημένης πρόσληψης ^{18}F -FDG γύρω από μερικά αιματώματα όπως και μπορεί να εμφανιστεί υψηλή πρόσληψη ^{11}C -μεθειονίνης στην περιφέρεια τόσο των νεοπλασματικών όσο και των μη-νεοπλασματικών αιματωμάτων, υπήρξαν μελέτες [Dethy S. et al, 1994] όπου κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι απεικονίσεις PET με αυτούς τους ιχνηθέτες δεν ήταν χρήσιμες για τη διάκριση της νεοπλασματικής και μη νεοπλασματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Πιο πρόσφατα, υπήρξαν μελέτες [Ogawa H. et al, 1995] με ασθενείς με νεοπλασματικά και μη νεοπλασματικά ενδοεγκεφαλικά αιματώματα όπου παρατηρήθηκε ότι τα υποξεία μη νεοπλασματικά αιματώματα έδειξαν συσσώρευση ^{11}C -μεθειονίνης σε μεγάλο βαθμό σύμφωνα με περιοχές με ενισχυμένη αντίθεση σε εικόνες CT ή MR, ενώ τα νεοπλασματικά αιματώματα έδειξαν αυξημένη συσσώρευση ^{11}C -μεθειονίνης που επεκτάθηκε πέρα από την ενισχυμένη με αντίθεση περιοχή σε εικόνες CT ή MR. Υποστήριξαν ότι το PET ^{11}C -μεθειονίνης μπορεί να διακρίνει νεοπλασματικά από μη νεοπλασματικά αιματώματα με βάση τις διαφορές στην έκταση της βλάβης σε σύγκριση με τα ευρήματα CT ή MRI. Τα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου θα μπορούσαν να είναι το υψηλό κόστος των εξετάσεων και η περιορισμένη διαθεσιμότητα σαρωτών και ραδιοφαρμάκων PET.

Ωστόσο, η αξία του συστήματος PET δεν είναι αμελητέα στον εντοπισμό όγκων εγκεφάλου και κατ'επέκταση και στην διαφοροποίηση τους από μη νεοπλασματικές αιμορραγίες. Το FDG-PET έχει αξιολογηθεί για τη διαγνωστική ακρίβειά του στη διάκριση της καθυστερημένης νέκρωσης της ακτινοβολίας από τον υποτροπιάζοντα όγκο [Kim YH. et al, 2010, Gómez-Río M. et al, 2008, Ricci PE. et al, 1998], αν και δεν είναι σαφές εάν αυτά τα αποτελέσματα είναι εφαρμόσιμα για τις περιπτώσεις ψευδοεξέλιξης που συμβαίνουν τυπικά σε παλαιότερες χρονικές στιγμές μετά από χημειοδιανέφωση. Λόγω της υψηλής πρόσληψης υποβάθρου από τον φυσιολογικό εγκέφαλο, ο ραδιενεργός μηχανισμός FDG μπορεί επίσης να μην ανιχνεύει μικρές

υποτροπιάζουσες αλλοιώσεις. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει τη χρησιμότητα των αμινοξέων PET, συμπεριλαμβανομένης της c-μεθειονίνης, της F-DOPA, της FET και της FLT για τη διάγνωση της εξέλιξης του όγκου. Υπάρχουν στοιχεία για βελτιωμένη διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με το FDG-PET (Chung JK. et al, 2002, Li Z. et al, 2015). Για ασθενείς με γλοιοβλάστωμα η FET-PET μπορεί να διαγνώσει την ψευδοεξέλιξη (pseudoprogression) με ευαισθησία 84%, ειδικότητα 86% και ακρίβεια 85% [Kebir S. et al, 2016]. Πιο πρόσφατα, η ανάλυση υφής έχει εφαρμοστεί σε δεδομένα απεικόνισης PET αμινοξέων με κάποια επιτυχία στον ορισμό της ψευδοπροστασίας [Kebir S. et al, 2017].

Συμβολή απεικόνισης SPECT με $^{99m}\text{Tc-TF}$ στη διαφοροποίηση εγκεφαλικών αιμορραγιών

Το $^{99m}\text{Tc-TF}$ SPECT μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των νεοπλασματικών από τις μη νεοπλασματικές αιμορραγίες, καθώς μόνο οι τελευταίες εμφανίζουν αμελητέα (έως μηδενική) πρόσληψη ραδιοϊσοτόπου [Alexiou et al., 2006]. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί στο εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων βασίζεται σε μια αυξανόμενη σειρά ασθενών με αυθόρμητη ICH που απεικονίζονται μέσω μεθοδολογίας SPECT, οι περισσότεροι από τους οποίους φέρουν κάποιο είδος κακοήθειας.

Το έναυσμα για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης έρευνας δόθηκε μέσα από την καθημερινή πράξη του εργαστηρίου κατά την οποία παρατηρήθηκε η διαφοροποίηση της πρόσληψης $^{99m}\text{Tc-TF}$ ανάλογα με την φύση της παθογένειας. Σίγουρα η ύπαρξη νεοπλασιών και ιδίως γλοιομάτων σε μεγάλο αριθμό αλλά και λόγω της ιδιαιτερότητας και της κρισιμότητας εντοπισμού τους, μετέτρεψε την τεχνική σε ένα χρήσιμο εργαλείο χαρακτηρισμού της βλάβης. Οι απαιτήσεις για τον έλεγχο ύπαρξης αλλά και για την αξιολόγηση του βαθμού επιθετικότητας (grade) των νεοπλασμάτων οδήγησε την ομάδα του εργαστηρίου στην συστηματική ανάπτυξη και βελτίωσή της ως διαγνωστικό πρωτόκολλο. Αποτέλεσμα αυτής της πολυετούς εργασίας ήταν η συγγραφή δεκάδων ερευνητικών εργασιών με αντίστοιχη αποδοχή τους από το σύνολο των ερευνητών του χώρου [Alexiou G. et al, 2008].

Ωστόσο, μέσα από την ενασχόληση και την συνεχιζόμενη παρατήρηση καθώς επίσης και μέσα από την συστηματική προσπάθεια να αυξήσουμε την διαγνωστική ακρίβεια και το εύρος του χαρακτηρισμού των εντοπιζόμενων παθολογικών δομών, βρεθήκαμε απέναντι στο πολύ συχνά διατυπωμένο κλινικό ερώτημα για την ύπαρξη νεοπλασιών στο εσωτερικό κάποιων διαφαινόμενων εγκεφαλικών αιμορραγιών. Η αμφιβολία και τα ερωτηματικά ήταν συχνότατα από τους παραπέμποντες ιατρούς, κυρίως νευροχειρουργούς και νευρολόγους, καθώς μια έστω και μη σαφώς τεκμηριωμένη αρχικά πληροφορία, θα μπορούσε να αλλάξει άρδην το πλάνο θεραπείας του ασθενούς. Φυσικά η συμβολή της MRI εγκεφάλου στην διαφοροδιάγνωση της νόσου ήταν και παραμένει η βασική απεικονιστική τεχνική με πλειάδα χαρακτηριστικών και μεθόδων να συνδράμουν στην προσπάθεια αξιολόγησης της παθογένειας. Ωστόσο, η αιμορραγία εμφανίζεται με πλήθος εικόνων και εκφάνσεων, όπως έχει αναλυθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, και αρκετές φορές καλύπτει δομές που μπορεί να αποτελούν το προοίμιο νεοπλαστικών ευρημάτων ή ακόμη και τις ίδιες τις νεοπλασίες οι οποίες εν τέλει τις επιβεβαιώνουμε σε ατώτερο χρόνο. Εδώ έρχεται λοιπόν το πρωτόκολλο της πυρηνικής SPECT ^{99m}Tc -TF και προσθέτει την επιπλέον πληροφορία για το καταπόσον η εξεταζόμενη αιμορραγία προσλαμβάνει ή όχι το χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο. Η εκάστοτε συμπεριφορά είναι καθοριστική για τον χαρακτηρισμό της εντοπισμένης αιμορραγίας και η επιτυχία της ανάλυσης της παρούσας μελέτης το θέτει ως βασικό εργαλείο για την ολοκληρωμένη διάγνωση της επικείμενης παθογένειας.

Όπως παρουσιάστηκε και αναλύθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας SPECT εγκεφάλου με ^{99m}Tc -TF για την διάκριση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, συμπεριελήφθησαν συνολικά 70 ασθενείς (41 άντρες, 29 γυναίκες, μ.η. 59.3 ± 15.1 έτη, εύρος 18-93). Στο σύνολο των ασθενών συμπεριελήφθησαν εξεταζόμενοι που εμφάνιζαν δυο ομάδες παθογενειών, αμιγείς εγκεφαλικές αιμορραγίες και νεοπλασματική νόσο και ειδικότερα γλοιώματα. Η επιλογή έγινε με αυτόν τον τρόπο αφενός γιατί πολύ συχνά μια αιμορραγία συνοδεύει, σε μεγαλύτερο η μικρότερο βαθμό, έναν πυρήνα γλοιώματος, είναι ίσως από τα συνηθέστερα περιστατικά και αφετέρου η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της είτε στο αρχικό πλαίσιο διάγνωσης είτε σε επίπεδο υποτροπής είναι καθοριστική για την μετέπειτα εξέλιξη και πορεία του ασθενούς.

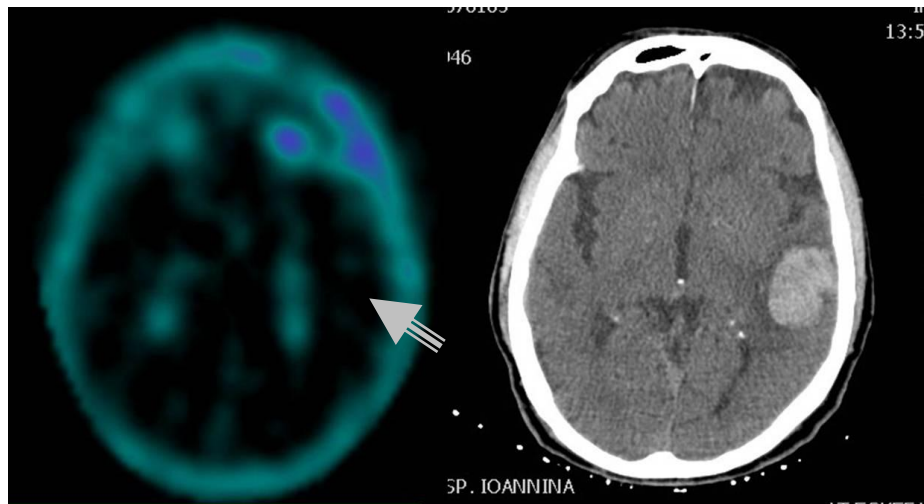
Την ομάδα των πασχόντων από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, αποτέλεσαν 50 ασθενείς (31 άντρες, 19 γυναίκες, μ.η. 58.5 ± 16.5 έτη, εύρος 18-93) δεύτερη ομάδα ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη των άτομα με γλοιοβλάστωμα (Glioblastoma multiforme - GBM). Ο αριθμός των συγκεκριμένων ασθενών που συμπεριλήφθηκε στην μελέτη ήταν 20 ασθενείς (10 άντρες, 10 γυναίκες, μ.η. 61.4 ± 9.9 έτη, εύρος 38-77). Το βασικό χαρακτηριστικό των απεικονιζόμενων δομών μετά από την συγκεκριμένη ανασύσταση των τομογραφικών εικόνων ήταν ο εξαγόμενος λόγος L/N, όγκου προς υπόβαθρο (lesion to background), ο οποίος και εμφάνιζε από τα πρώτα βήματα ανάπτυξης της μεθόδου μεγάλη διαφοροποίηση ανάλογα με την παθολογία. Η ανάλυση που επιχειρήθηκε με την χρήση γραμμικών μοντέλων δεν αποτέλεσε την ασφαλέστερη μεθοδολογία αφού ενώ ήταν ξεκάθαρη η διαφορετική χωρική κατανομή των διαφορετικών υποομάδων – δειγμάτων δεν ήταν διαχωρίσιμες με την προσθήκη ενός αριθμητικού παράγοντα. Η αλληλοεπικάλυψη των χωρικών ορίων των ομάδων στον χώρο των χαρακτηριστικών ήταν σαφής οπότε δεν ήταν εύκολη η εξαγωγή του καταωφλίου διαχωρισμού των κλάσεων. Για τον λόγο αυτό επιχειρήθηκε η χρήση στατιστικής μη παραγοντικής μεθοδολογίας Mann-Whitney. Το βασικό προτέρημα είναι η μη ύπαρξη αναγκαιότητας κανονικοποίησης των δειγμάτων που ούτως ή άλλως δεν είναι σημαντικά σε αριθμό λόγω προφανών λόγων. Αποτέλεσμα του ελέγχου είναι η διαπίστωση ότι οι μέσοι των δύο πληθυσμών από τα οποία προήλθαν τα δύο δείγματα διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, η p-value είναι παρά πολύ μικρή, $1.59e^{-10}$ – η οποία πρακτικά τείνει μηδέν. Επομένως ο λόγος L/N των μετρήσεων των SPECT για τις δυο ομάδες ασθενών διαφέρει στατιστικά σημαντικά για τις εγκεφαλικές αιμορραγίες μη νεοπλασματικής και νεοπλασματικής αιτιολογίας.

Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση ROC όπου εκτός από την εποπτική αίσθηση της δυνατότητας διάκρισης των διαφορετικών ομάδων μας δίνει και την δυνατότητα εύρεσης του βέλτιστου καταωφλίου εκατέρωθεν του οποίου θα βρίσκονται, στην σημαντική πλειοψηφία τους, τα χαρακτηρισμένα δείγματα. Η χωροθέτηση αυτή μπορεί να μας δώσει την δυνατότητα ανάδειξης του καταωφλίου διαχωρισμού οπότε γνωρίζοντας απλά και μόνον την θέση ενός υποψηφίου προς διερεύνηση δείγματος στον χώρο του χαρακτηριστικού, μπορεί να υπάρξει η κατηγοριοποίηση του ανάλογα. Συμπερασματικά, η μέση τιμή των γειτονικών

επιπέδων χαρακτηρισμού όπου ουσιαστικά είναι και η προτεινόμενη τιμή κατώφλιου διαχωρισμού στους λόγους L/N βρέθηκε να είναι η τιμή 2.88.

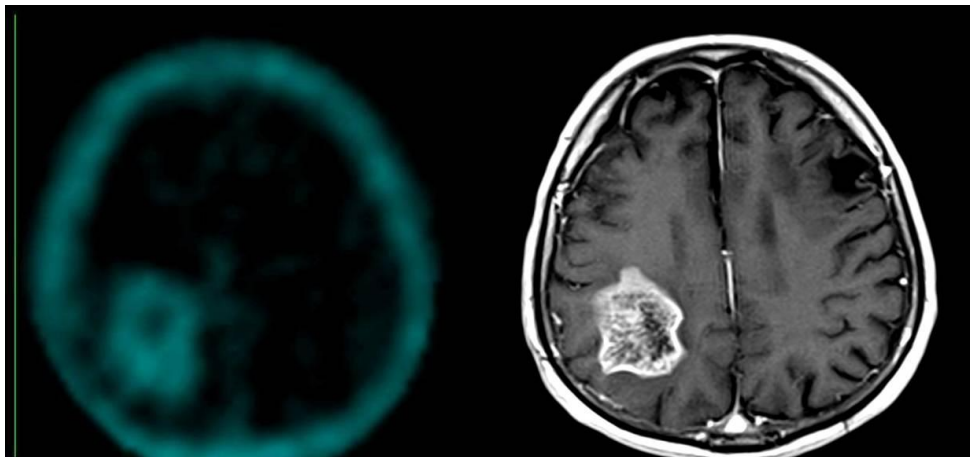
Η τιμή αυτή αποτελεί ένα αξιολογικό κατώφλι διαφοροποίησης των κλάσεων της μελέτης. Δεν θα πρέπει βεβαία να χρησιμοποιείται τυφλά χωρίς την συνεκτίμηση των περιορισμών της μεθόδου όπου αναφέρονται λεπτομερώς σε άλλο κεφάλαιο της συγκεκριμένης εργασίας. Ενδεικτικά μπορούμε να περιγράψουμε την περίπτωση στην οποία οι απεικονίσεις SPECT πραγματοποιήθηκαν με ένα απεικονιστικό σύστημα διαφορετικών χαρακτηριστικών (π.χ. χωρική/ενεργειακή διακριτική ικανότητα, διαφορετική αντίθεση συστήματος, αλγόριθμο ανακατασκευής κ.τ.λ.). Η ποιότητα και τα χαρακτηριστικά των απεικονίσεων σε μια τέτοια περίπτωση, θα διαφέρουν σημαντικά, γεγονός που επηρεάζει άμεσα και τον υπολογισμό των λόγων και των υπόλοιπων χαρακτηριστικών των εικονιζόμενων δομών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η παράσταση των αντιστοίχων περιστατικών και η παράθεση των απεικονιστικών δεδομένων των νεοπλασματικών δομών αλλά και των μη νεοπλασματικών αιμορραγιών. Έτσι, στο παράρτημα της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής κρίθηκε σκόπιμο να παρουσιαστεί σειρά τέτοιων περιστατικών όπου για κάθε ασθενή προβάλλεται η κεντρική τομή της παθογένειας στην MRI και στην SPECT απεικόνιση. Παράλληλα δίδεται η γνωμάτευση της πυρηνικής εξέτασης του εκάστοτε περιστατικού. Μέσα από αυτή την παρουσίαση αναδεικνύεται η αξία της συγκεκριμένης πυρηνικής εξέτασης. Η κλινική σημασία του παρατήματος αυτού είναι σημαντική αφού θα μπορούσε να αποτελέσει εκπαιδευτικό εργαλείο στους ειδικευόμενους Πυρηνικούς ιατρούς αλλά και σε όλους τους εμπλεκόμενους ιατρούς ώστε να χρησιμοποιηθεί ως βοήθημα στην διαδικασία αξιολόγησης και διαφοροδιάγνωσης των εμφανιζόμενων αιμορραγιών στην προσπάθεια χαρακτηρισμού τους ως προς τα αίτια δημιουργίας τους. Ένα παράδειγμα είναι το προβαλλόμενο περιστατικό της εικ. 8.1 όπου παρουσιάζει τις κεντρικές τομές των SPECT και MRI απεικονίσεων αιμορραγικής περιοχής.



Εικόνα 8.1. (Ασθενής#13., Σ.Α., Άρρεν, 68y). Παρουσιάζεται η κεντρική τομή της περιοχής της παθολογείας σε απεικονιστικά συστήματα SPECT και. Κατά την εκτίμηση της μελέτης SPECT δεν παρατηρείται πρόσληψη ρ/φ στην AP βρεγματική χώρα ως θέση εντόπισης αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο. Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα πρόσφατη αιμορραγική αλλοίωση κατά το AP εγκεφαλικό ημισφαίριο. Κατά συνέπεια, εκτιμάται ως πλέον πιθανό το ενδεχόμενο να πρόκειται για αλλοίωση αμιγώς αγγειακής αιτιολογίας.

Κατ'αντιστοιχία μπορεί να παρουσιαστεί μια μελέτη που αναδεικνύει παθολογική δομή, υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας στη ΔΕ βρεγματο-νιακή χώρα. Η δοθείσα σπινθηρογραφική μελέτη περιγράφει απεικόνιση συμβατή με παρουσία ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα θέση, περίξ κεντρικής νεκρωτικής περιοχής, εικόνα ενδεικτική νεοεξεργασίας υψηλού grade.



Εικόνα 8.2. (Ασθενής #2_GBM, (Μ.Κ., Άρρεν, 77y, L/B>10). Κατά τη μελέτη ανεδείχθη ευμεγέθης εστία ανομοιογενώς αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στη ΔΕ βρεγματο-ινιακή χώρα (δείκτες), με κεντρική φωτοπενική περιοχή, στοιχείο ενδεικτικό νεκρώσεως. Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με αναδειχθείσα χωροκατακτητική αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) >10. Συμπερασματικά, σπινθηρογραφική μελέτη συμβατή με παρουσία ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα θέση, περίξ κεντρικής νεκρωτικής περιοχής, εικόνα ενδεικτική νεοεξεργασίας υψηλού grade.

Πλεονεκτήματα της χρήσης ^{99m}Tc -TF για απεικόνιση SPECT εγκεφάλου

Οι επισημασμένες με ^{99m}Tc ενώσεις, ^{99m}Tc -TF και ^{99m}Tc -MIBI, φέρουν ορισμένα χαρακτηριστικά απεικόνισης που αποδεικνύεται ότι αποτελούν πλεονεκτήματα έναντι της χρήσης του ^{201}Tl . Η φωτονιακή ακτινοβολία (ακτίνων γ) που εκπέμπεται από το ^{99m}Tc έχει ενεργεια 140 keV με υψηλότερη ροή φωτονίων, η οποία είναι ιδανική για απεικόνιση στην SPECT κάμερα, ενώ έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένο χωρικό διαχωρισμό και μικρότερη δόση ακτινοβολίας στον ασθενή. Σημαντικό επίσης είναι η εξαιρετική διαθεσιμότητα του ^{99m}Tc που υπάρχει σε κάθε τμήμα πυρηνικής ιατρικής σε αντιδιαστολή με την ονομαστική παραγγελία χορηγούμενης δόσης του ισοτόπου ^{201}Tl για την πραγματοποίηση της εκάστοτε απεικόνισης. Το ^{99m}Tc -TF μοιράζεται έναν παρόμοιο μηχανισμό κυτταρικής πρόσληψης με ^{99m}Tc -MIBI, αλλά εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα, ενώ το τελευταίο συσσωρεύεται κυρίως στα μιτοχόνδρια. Οι *in vitro* μελέτες σε κυτταρικές σειρές διαφόρων κακοηθειών π.χ. γλοιώματος, τεκμηρίωσαν μια πιθανή κλινική ανωτερότητα του ^{99m}Tc -TF συγκριτικά με το ^{99m}Tc -MIBI σε απεικονιστικά γλοιώματα και μηνιγγιώματα, εξαιτίας κυρίως

της πολύ μικρότερης εξάρτησης της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης από την κυτταρική MDR έκφραση (P-gr) [Le Jeune et al., 2005]. Σε μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώθηκε in vivo αυτή η μη εξάρτηση της πρόσληψης ^{99m}Tc -TF στον φαινότυπο MDR του γλοιώματος, υποδηλώνοντας ότι αποτελεί έναν κατάλληλο ραδιενεργό παράγοντα για την απεικόνιση του γλοιώματος, αν και λιγότερο ιδανικός για τον εντοπισμό βλαβών της P-gr-avid που είναι πιθανό να ανταποκριθούν κακή χημειοθεραπεία [Alexiou G. et al., 2011].

Περιορισμοί της μεθόδου ^{99m}Tc -TF στην απεικόνιση SPECT εγκεφάλου

Οι περιορισμοί της μεθόδου προέρχονται κυρίως από τη φύση της κινητικής του ^{99m}Tc -TF στον εγκέφαλο. Αν και δεν διασχίζει το άθικτο BBB, το οποίο οδηγεί δραστικά στην αμελητέα συγκέντρωσή του στο κανονικό παρέγχυμα του εγκεφάλου, συσσωρεύεται φυσιολογικά στα χοριοειδή πλέγματα και την υπόφυση, τα οποία είναι δομές που κανονικά στερούνται BBB. Επίσης, παρουσιάζεται φυσιολογική συγκέντρωση στην περιοχή του κρανίου. Συνολικά η φυσιολογική αυτή πρόσληψη μπορεί να εμποδίσει την επεξεργασία της εικόνας παρεμποδίζοντας τον ακριβή ορισμό της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) για βλάβες που βρίσκονται παραπλεύρως αυτών των ανατομικών δομών και αυτό μπορεί να αποδειχθεί περίπλοκο ακόμα και υπό την καθοδήγηση μορφολογικών απεικονιστικών δομών όπως το CT και το MRI. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα υβριδικά συστήματα SPECT / CT θα μπορούσαν να ξεπεράσουν εν μέρει αυτόν τον περιορισμό παρέχοντας καλύτερο εντοπισμό της αιμορραγικής περιοχής με την επιπροβολή των διαφορετικών απεικονιστικών δεδομένων SPECT / CT καθώς επίσης και με την εφαρμογή διόρθωσης εξασθένησης στην επεξεργασία εικόνας SPECT και τον υπολογισμό του λόγου L / N.

Εκτός από τη γεινίαση με περιοχές κανονικής πρόσληψης ιχνηθέτη, η θέση που προσδιορίζεται η εκάστοτε παθολογία έχει επίσης σημασία όταν πρόκειται για βλάβες τοποθετημένες υποθετικά. Υπάρχουν αναφορές που υποδηλώνουν ότι οι όγκοι και κατά συνέπεια και οι αιμορραγίες του οπίσθιου βοθρίου τείνουν να παρουσιάζουν χαμηλότερη από την αναμενόμενη πρόσληψη ιχνηθέτη μειώνοντας έτσι τη διαγνωστική ακρίβεια [Barai et al., 2003]. Εξαρτώμενη από την ακεραιότητα του BBB είναι επίσης το γεγονός ότι το ^{99m}Tc -TF έχει περιορισμένη ικανότητα να

διδεισδύσει και να χαρακτηρίσει μεταβολικά εκείνες τις αλλοιώσεις του εγκεφάλου που δεν προσλαμβάνουν σκιαγραφικό υλικό στην ακτινολογική απεικόνιση. Η μη δυνατότητα χρήσης σκιαγραφικού μέσου στις κλασικές απεικονίσεις είναι ένας δείκτης μη ρήξης BBB και παρατηρείται συνήθως σε χαμηλού βαθμού κακοήθειες.

Οι περιορισμοί που οφείλονται στην τεχνολογία του συστήματος SPECT θα πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη. Η χωρική ανάλυση που μπορεί να παρέχει το σύστημα SPECT περιορίζεται σε 7,0 mm σε ιδανικές καταστάσεις. Στην πράξη αυτό το όριο συνήθως φτάνει σε μεγαλύτερες τιμές (8.0-1.0 cm) λόγω διαφόρων λόγων, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ικανότητα να απεικονίζει μικρές αλλοιώσεις συγκρινόμενες σε μέγεθος με το όριο αυτό. Επίσης, δεν πρέπει να παραβλέπουμε ορισμένους περιορισμούς που απορρέουν από το σχεδιασμό και την εφαρμογή της μελέτης. Η μέχρι τώρα εμπειρία μας απορρέει από μελέτες μικρής κλίμακας που υλοποιήθηκαν σε ένα ίδρυμα και με σχετικά μικρό αριθμό περιστατικών. Πιθανοί περιορισμοί μπορεί επίσης να προκύψουν από την έλλειψη ιστολογικής επαλήθευσης σε υποομάδες των εγγεγραμμένων ασθενών, όπως σε εκείνες τις μελέτες που αποσκοπούν στη διάκριση της υποτροπής του όγκου από την ακτινονέκρωση. Παρόλο που η ιστολογία παρέχει την οριστική διάγνωση, αυτό δεν μπορεί πάντοτε να επιτευχθεί, όπως στις περιπτώσεις που ο ασθενής αρνείται τη χειρουργική επέμβαση ή όταν δεν είναι εφικτή η χειρουργική πρόσβαση στη βλάβη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η κλινική παρακολούθηση 6 μηνών μέσα από την κλινική και μορφολογική μελέτη των απεικονιστικών δεδομένων θα μπορούσε να αποτελέσει αποδεκτή διαγνωστική εναλλακτική λύση, όπως εξηγήθηκε προηγουμένως.

10.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μεταβολική απεικόνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας νεοπλαστικής και μη νεοπλασματικής αιτιολογίας με χρήση ^{99m}Tc-Tetrofosmin

Η αιμορραγία που προέρχεται από κακοήθη εγκεφαλική βλάβη αντιπροσωπεύει περίπου το 10% όλων των ICHs, με τις μεταστάσεις να παρουσιάζουν την υψηλότερη ευαισθησία. Η προεγχειρητική διάγνωση ενός όγκου ως η υποκείμενη αιτία μιας ICH είναι συνήθως πολύ δύσκολη διαδικασία με την χρήση των απεικονιστικών τεχνικών των CT και MRI, ακόμη και για τις σύγχρονες λειτουργικές MRI τεχνικές. Συγκεκριμένα, η διάγνωση βασίζεται στα πρότυπα εξέλιξης του αιματώματος κατά την σειρά διαδοχικών ακτινολογικών μελετών σε διάστημα αρκετών εβδομάδων, έως ότου απορροφηθεί το εξαγγειωμένο αίμα, έτσι ώστε να αποκαλυφθεί ο όγκος.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει σαν στόχο την περιγραφή μιας διαδικασίας και την πρόταση εφαρμογής μιας απεικονιστική μη επεμβατική μεθοδολογία διάκρισης μιας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ανάλογα με την τύπο δημιουργίας της ως νεοπλασματική ή μη νεοπλασματικής αιτιολογίας. Είναι σαφές ότι στο κείμενο διακρίνεται η αγωνία να δοθεί κάποια σημαντική πληροφορία που θα συμβάλει στην απάντηση του ερωτήματος εάν κάποια ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υποκρύπτει, ή όχι, ένα υποκείμενο νεοπλάσμα.

Αναφορικά με τη μη τραυματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH), η διάκριση μιας νεοπλαστικής από μία μη νεοπλασματικής μορφής αποτελεί μια δύσκολη εργασία, καθώς τα νεοπλάσματα μπορούν να κρύβονται πίσω από ένα ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, ενώ ορισμένες μη νεοπλασματικές αιμορραγίες μπορεί να μιμούνται νεοπλάσματα με παρόμοια ραδιοισοτοπική έκφραση - απεικόνιση.

Στο παρελθόν έχουν παρουσιαστεί κάποιες μελέτες για την ανάπτυξη μεθοδολογίας, που βασιζόμενες σε χαρακτηριστικά νευροακτινολογικής και πυρηνικής απεικόνισης, να στοχεύουν στην διαφοροδιάγνωση της ICH που σχετίζεται με νεοπλάσματα. Ωστόσο η βεβαιότητα πίσω από τις συγκεκριμένες απεικονιστικές μεθοδολογίες είναι αμφιλεγόμενη στις περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον, η διαφορική διάγνωση μεταξύ νεοπλασματικής και μη-νεοπλασματικής ICH βασίζεται συχνά σε συνεχιζόμενη παρακολούθηση της εξελικτικής πορείας της παθογένειας

καθυστερώντας έτσι την παροχή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για την αποτελεσματικής αντιμετώπιση των ασθενών.

Το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας απεικόνισης SPECT σε διάφορες περιπτώσεις εκτός από την κλασική ένδειξή του για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Το ^{99m}Tc -TF έχει χρησιμοποιηθεί στον εντοπισμό διαφόρων νεοπλασιών κυρίως στην περιοχή του εγκεφάλου. Υπάρχει μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων τόσο στην βιβλιογραφία όσο και από την κλινική εμπειρία του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την χρήση του στην ανάδειξη γλοιωμάτων, αστροκυτωμάτων, γλοιοβλαστωμάτων, ενδοκρανιακών μηνιγγωμάτων και ποικίλων εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκαν τόσο γραμμικά όσο και μη παραγοντικά μοντέλα για την ανάδειξη της διαφορετικότητας των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών ανάλογα με την τύπο δημιουργίας τους ως νεοπλασματικής ή μη νεοπλασματικής αιτιολογίας. Η χρήση της ανάλυσης καμπύλης λειτουργικού δέκτη (ROC) είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη επιπέδου διαχωρισμού των παραπάνω ομάδων ασθενών και την ανάδειξη - πρόταση χρήσης βέλτιστου κατωφλίου εκατέρωθεν του οποίου θα βρίσκονται, οι δημιουργούμενοι χώροι χαρακτηριστικών οι οποίοι θα εκφράζουν τις διαφορετικές παθολογίες. Βασιζόμενοι στην ανάλυση των χρησιμοποιούμενων περιστατικών, ο αριθμός των οποίων μας διασφαλίζει την αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων, τηρουμένων αναμφίβολα των τεχνικών περιορισμών της μεθόδου, θα μπορούσε να προταθεί η αριθμητική τιμή του κατωφλίου διαχωρισμού. Η συγκεκριμένη - προτεινόμενη τιμή κατωφλίου διαχωρισμού των λόγων, όγκου προς υπόβαθρο - L/N, βρέθηκε για την χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία και οργανολογία στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων να είναι η τιμή 2.88.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να αναφερθεί ότι το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας απεικόνισης SPECT σε διάφορες περιπτώσεις εκτός από την κλασική ένδειξή του για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Η συμβολή του στην αιτιολόγηση και του χαρακτηρισμού της αιτίας των εγκεφαλικών αιμορραγιών αποτελεί μικρό αλλά βασικό συστηματικό

από την συνολική δυναμικής της. Σίγουρα, η ανάδειξη και η προσπάθεια επίλυσης αντίστοιχων προβλημάτων με το συγκεκριμένο ή άλλο παράγοντα αποτελεί πρόκληση για τους ερευνητές της συγκεκριμένης περιοχής. Η εξέλιξη των συγκεντρώσεων στον χρόνο, η μεταβολή των απεικονίσεων ανάλογα με περιφερειακούς παράγοντες που εν δυνάμει επηρεάζουν τον ασθενή, η ποσοτικοποίηση μετρούμενων μεγεθών με την βοήθεια φαρμακοκινητικών μοντέλων καθώς και ο συσχετισμός τους και με άλλες απεικονιστικές ή μη δομές, θα μπορούσαν να αποτελέσουν σκέψεις προς πειραματισμό και προσδοκίες για την ανάδειξη νέων εκφάνσεων αλλά και αντιστοιχιών με υπαρκτά κλινικά προβλήματα που αναζητούν μερική συμβολή ή περεταίρω συμμετοχή στην διαδικασία διευθέτησής και επίλυσής τους.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή μπορεί να αποτελέσει ουσιαστική κατευθυντήρια γραμμή ή πρότυπο για την περεταίρω ανάπτυξη και χρήση και άλλων παραπλήσιων μεθοδολογιών με στόχο την παροχή συμπληρωματικών πληροφοριών στην αλυσίδα της διαφοροδιαγνωστικής πορείας διαφόρων παθογενειών. Στην σύγχρονη αντιμετώπιση των ιατρικών προβλημάτων, η έννοια της ποικιλομορφίας της πληροφορίας αλλά και η πολυδιαστασιμότητα των προσεγγίσεων μπορούν να αποτελέσουν τα εχέγγυα για την αποτελεσματικότερη διάγνωση και θεραπεία καθώς και την ποιοτικότερη παροχή υπηρεσιών υγείας προς τον ασθενή.

11.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμβολή της Αξονικής Τομογραφία Εκπομπής Μονήρους Φωτονίου (SPECT) στη Διάκριση Νεοπλασματικής από μη Νεοπλασματικής Αιτιολογίας Ενδοεγκεφαλικής Αιμορραγίας.

Η διάκριση του νεοπλασματικού από το μη νεοπλασματικό ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους κλινικούς και ερευνητές, καθώς διάφοροι τύποι νεοπλασμάτων μπορούν να καλύπτονται πίσω από μια ενδοπαρεγχυματική εγκεφαλική αιμορραγία (intraparenchymal cerebral hemorrhage - ICH) και μερικές αιμορραγικές μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις μπορεί να μιμούνται νεοπλάσματα σε τυπικές νευρολογικές / ακτινολογικές απεικονίσεις. Αυτή η διαφορική διάγνωση, ιδιαίτερα στην οξεία φάση, έχει σημαντική κλινική σημασία για την κατάλληλη διαχείριση και κατεπέκταση αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών.

Στο παρελθόν έχουν παρουσιαστεί κάποιες μελέτες με προτεινόμενες μεθοδολογίες ανάλυσης, που βασιζόμενες σε χαρακτηριστικά νευροακτινολογικής και πυρηνικής απεικόνισης, στοχεύουν στην διαφοροδιάγνωση της ICH που σχετίζεται με νεοπλάσματα. Ωστόσο η βεβαιότητα πίσω από τις συγκεκριμένες απεικονιστικές μεθοδολογίες είναι αμφιλεγόμενη στις περισσότερες περιπτώσεις. Στην κλινική πράξη, η διαφορική διάγνωση μεταξύ νεοπλασματικής και μη-νεοπλασματικής ICH βασίζεται συχνά σε συνεχιζόμενη παρακολούθηση της εξελικτικής πορείας της παθογένειας στον χρόνο, καθυστερώντας έτσι την παροχή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών.

Το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας απεικόνισης SPECT σε διάφορες περιπτώσεις εκτός από την κλασική ένδειξή του για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα, το ^{99m}Tc -TF έχει χρησιμοποιηθεί στον εντοπισμό διαφόρων νεοπλασιών κυρίως στην περιοχή του μαστού και του εγκεφάλου. Στην τελευταία περίπτωση, υπάρχει μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων τόσο στην βιβλιογραφία όσο και από την κλινική εμπειρία του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου

Ιωαννίνων για την χρήση του στην ανάδειξη γλοιωμάτων, αστροκυτωμάτων, γλοιοβλαστωμάτων, ενδοκρανιακών μηνιγγωμάτων και ποικίλων εγκεφαλικών μεταστάσεων. Προσπάθειες για την απεικόνιση παρόμοιων νεοπλασιών έχει γίνει και με την χρήση άλλων ραδιοφαρμάκων όπως το ^{99m}Tc -Μεθοξυϊσοβουτυλοσιονιτρίλιο (^{99m}Tc -MIBI) και σχετικά παλιότερα το ραδιενεργό ^{201}Tl με μειωμένες επιδώσεις.

Για την αξιολόγηση της δυνατότητας του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου SPECT με ^{99m}Tc -TF για την διάκριση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, συμπεριελήφθησαν συνολικά 70 ασθενείς (41 άντρες, 29 γυναίκες, μ.ο. 59.3 ± 15.1 έτη). Το σύνολο των εξεταζόμενων αποτελείται από δυο υποομάδες. Η πρώτη ομάδα, απαρτίζεται από 50 ασθενείς (31 άντρες, 19 γυναίκες, μ.ο.η. 58.5 ± 16.5 έτη), όπου που διαγνώστηκαν να παρουσιάζουν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία χωρίς την ύπαρξη νεοπλασματικής νόσου και η δεύτερη στην οποία περιλαμβάνονται 20 ασθενείς (10 άντρες, 10 γυναίκες, μ.ο.η. 61.4 ± 9.9 έτη) που διεγνώσθησαν με νεοπλασματική νόσο και ειδικότερα με την μορφή γλοιώματος

Οι ασθενείς ανάλογα την κλινική εικόνα, την ηλικία, την εντόπιση και το μέγεθος της βλάβης και τις συνυπάρχουσες παθήσεις αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ή χειρουργικά. Σε όλους τους ασθενείς έγινε MRI και SPECT εγκεφάλου με ^{99m}Tc -TF εντός των πρώτων 6 ημερών από την διάγνωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Οι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά παρακολούθηθηκαν προοπτικά προκειμένου να διαπιστωθεί η αιτία της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Η διάγνωση στηρίχθηκε σε κλινική και απεικονιστική παρακολούθηση για μέσο διάστημα 2 ετών το οποίο και θεωρήθηκε επαρκές για τον προσδιορισμό μιας πιθανής νεοπλασματικής υποκείμενης αιτίας, βάση της διεθνούς βιβλιογραφίας και δεδομένου ότι τα περισσότερα νεοπλάσματα έχουν συνήθως γρήγορη εξέλιξη μέσα στον περιορισμένο ενδοκράνιο χώρο.

Αρχικά κατά την διαδικασία εντοπισμού και αξιολόγησης της παθογένειας πραγματοποιείται σύγκριση και ταύτιση των ευρημάτων της MRI ή CT με την απεικόνιση SPECT. Στην συνέχεια αφού σχεδιαστεί το περίγραμμά της, υπολογίζεται ο λόγος φωτεινότητας της παθογενούς περιοχής (αιμορραγία ή/και νεόπλασμα) προς το υπόβαθρο της (Lesion to Normal, L/N). Στην περίπτωση της ICH η μέση τιμή φωτεινότητας βρέθηκε ίση με 1.74 με εύρος τιμών από 1.0 - 4.04 (CV:0.359). Στην

περίπτωση των γλοιωμάτων, η μέση τιμή φωτεινότητας βρέθηκε ίση με 8.47 με εύρος τιμών από 2.7 – 15.6 (CV:0.511). Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μοντέλα για την εύρεση του βέλτιστου κατωφλίου διαχωρισμού των δυο ομάδων αιμορραγιών διαφορετικής αιτιολογίας. Έτσι, δοκιμάστηκε η προσέγγιση γραμμικού διαχωρίσιμου καθώς και η χρήση της μη παραμετρικής μεθόδου Mann-Whitney για να υπερκεραστεί η κανονικότητα των μετρήσεων των ασθενών. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση χαρακτηριστικής καμπύλης (receiver operating characteristic - ROC) ώστε να υπολογισθεί η βέλτιστη τιμή κατωφλίου στην συνολική απόδοση του συστήματος χαρακτηρισμού συγκλίνοντας στον υπολογισμό της τιμής λόγου $L/N = 2.88$ ως το πλέον αξιόπιστο κατώφλι διαχωρισμού νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η στατιστική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η νεοπλασματικής αιτιολογίας νεοπλασματική αιμορραγία είχε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από τη μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Συμπερασματικά, το SPECT με $^{99m}\text{Tc-TF}$ μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στον κλινικό ιατρό και στην διαφορική διάγνωση νεοπλασματικής από μη νεοπλασματικής αιτιολογίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Ωστόσο, σημαντική έρευνα θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί, ως συνέχιση της συγκεκριμένης μελέτης, σχετικά με τον απεικόνιση της εξέλιξης της μετρούμενης φωτεινότητας της παθογένειας στο χρόνο, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, καθώς και με τον ακριβή και έγκαιρο διαχωρισμό του τύπου και της προέλευσης της εκάστοτε νεοπλασίας.

11.2 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

(ABSTRACT)

The Contribution of Single Photon Emission Tomography (SPECT) in discrimination of Neoplastic from Non-Neoplastic Cause of Intra-cerebral haemorrhage.

The discrimination of neoplastic from non-neoplastic intra-cerebral hematoma is a major challenge for clinicians and investigators, as various types of neoplasms can be covered behind an intraparenchymal cerebral hemorrhage (ICH) and some non-neoplastic hemorrhage lesions can mimic neoplasms in typical neurological / radiographic imaging. This differential diagnosis, particularly in the acute phase, has significant clinical significance for proper management and effective treatment of patients.

In the past, some studies have been proposed aimed at differentiating ICH associated with neoplasms based on neuro-radiological and nuclear imaging characteristics. However, the effectiveness of these imaging methodologies was, in most cases, under discussion. In clinical practice, the differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic ICH is often based on ongoing monitoring of the evolutionary pathway of pathogenesis over time, delaying the provision of the appropriate treatment planning for effective treatment of patients.

The ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) radiopharmaceutical has been used as a SPECT imaging agent in various cases, except for its common indication that is the myocardial perfusion scintigraphy. In particular, ^{99m}Tc -TF has been used in the detection of various neoplasms mainly in the breast and brain regions. In the latter case, the Nuclear Medicine Laboratory of the University Hospital of Ioannina appears a great clinical experience with a large number of publications for ^{99m}Tc -TF use in the development of gliomas, astrocytomas, glioblastomas, intracranial meningiomas and various brain metastases. Attempts to visualize such tumors have also been made with the use of other radiopharmaceuticals such as ^{99m}Tc -Methoxyisobutyltinnitride (^{99m}Tc -MIBI) and relatively earlier radioactive ^{201}Tl with

reduced performance.

A total of 70 patients (41 men, 29 women, median 59.3 ± 15.1 years) were enrolled to evaluate the ability of ^{99m}Tc -TF brain SPECT to distinguish intracerebral hemorrhage, neoplastic from non-neoplastic etiology. The set of subjects consists of two subgroups. The first group, consisting of 50 patients (31 men, 19 women, median 58.5 ± 16.5 years), diagnosed with intracerebral hemorrhage without tumor disease and the second group of 20 patients (10 males, 10 women, median 61.4 ± 9.9 years) diagnosed with neoplastic disease in the form of glioma.

Patients depending on the clinical condition, age, location and magnitude of the damage and coexisting conditions were treated conservatively or surgically. All patients underwent MRI and SPECT with ^{99m}Tc -TF brain scans within the first 6 days of diagnosis of ICH. Patients who were conservatively treated were prospectively monitored to determine the cause of ICH. The diagnosis was based on clinical and imaging monitoring over a 2-year mean interval which was considered sufficient to identify a possible neoplastic underlying cause based on international literature and since most neoplasms usually have rapid progression within the restricted intracranial space.

Initially, during the process of identifying and evaluating the pathogenesis, the MRI or CT findings are compared and identified with SPECT imaging. Then, after the outline is drawn, the brightness ratio of the pathogenic area (hemorrhage and / or neoplasm) to its background (Lesion to Normal, L / N) was calculated. In the case of ICH, the average luminance value was found to be 1.74 with a range from 1.0-4.04 (CV: 0.359). In the case of gliomas, the average luminance value was found to be 8.47 with a range of 2.7 - 15.6 (CV: 0.511). Different models were then used to find the optimal separation threshold for the two different haemorrhage groups. Thus, the Linear Separation Approach as well as the use of the non-parametric Mann-Whitney method were tested to overcome the regularity of patient data. In addition, a receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to calculate the optimal threshold value in the overall performance of the characterization system converging to the L / N ratio = 2.88 as the most reliable threshold for discrimination of neoplastic from non-neoplastic ICH episodes. Statistical analysis confirmed that tumor neoplastic haemorrhage had a statistically significantly higher uptake of

radiopharmaceutical than non-neoplastic etiology ICH.

In conclusion, SPECT with ^{99m}Tc -TF radiopharmaceutical, could provide a significant contribution to the clinician in differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic haemorrhage. However, significant research could be carried out, as a continuation of this study, on the depiction of the evolution of the computed luminosity ratio of the pathogenesis over time, both in the short and the long term, as well as the accurate and timely separation of the specific type and the origin of each neoplasia.

12.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abid KA, Sobowale OA, Parkes LM, Naish J, Parker GJM, du Plessis D, et al. Assessing Inflammation in Acute Intracerebral Hemorrhage with PK11195 PET and Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *J Neuroimaging*. 2017 Oct 24.
2. Alexiou G.A., Bokharhii J.A., Kyritsis A.P, Polyzoidis K.S., Fotopoulos A.D., Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma, *Journal of Neuro-Oncology* (2006) 78: 207–208
3. Alexiou GA, Fotopoulos AD, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Tsiouris S. Evaluation of brain tumor recurrence by (99m)Tc-tetrofosmin SPECT: a prospective pilot study. *Ann Nucl Med*. 2007 Jul;21(5):293-8. Epub 2007 Jul 25.
4. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Fotakopoulos G, Goussia A, Voulgaris S, Fotopoulos AD. The value of 99mTc-tetrofosmin brain SPECT in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Nucl Med*. 2010 Dec;51(12):1923-6.
5. Alexiou GA, Tsiouris S, Vartholomatos G, Fotakopoulos G, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Voulgaris S, Fotopoulos AD. Correlation of glioma proliferation assessed by flow cytometry with (99m)Tc-Tetrofosmin SPECT uptake. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Dec;111(10):808-11.
6. Alexiou GA, Vartholomatos G, Tsiouris S, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Voulgaris S, Fotopoulos AD. Evaluation of meningioma aggressiveness by (99m)Tc-Tetrofosmin SPECT. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Jul;110(7):645-8.
7. Alexiou GA, Zikou A, Tsiouris S, Goussia A, Kosta P, Papadopoulos A, Voulgaris S, Tsekeris P, Kyritsis AP, Fotopoulos AD, Argyropoulou MI. Comparison of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and (99m)Tc-Tetrofosmin brain SPECT for the detection of recurrent high-grade glioma. *Magn Reson Imaging*. 2014 Sep;32(7):854-9.
8. Alexiou GA, Zikou A, Tsiouris S, Goussia A, Kosta P, Papadopoulos A, Voulgaris S, Kyritsis AP, Fotopoulos AD, Argyropoulou MI. Correlation of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and (99m)Tc-Tetrofosmin brain SPECT with tumour grade and Ki-67 immunohistochemistry in glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Jan;116:41-5.
9. Alexiou GA, Fotopoulos AD, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Tsiouris S. Evaluation of brain tumor recurrence by (99m)Tc-tetrofosmin SPECT: a prospective pilot study. *Ann Nucl Med*. 2007 Jul;21(5):293-8. Epub 2007 Jul 25.
10. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous

- Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul. 46 (7):2032-60
11. Ashtekar L, Jitendra, Intracranial Hemorrhage Evaluation with MRI, Editor Naul L Gill, 12/2017, <https://emedicine.medscape.com/article/344973-overview#a1> [10/2019].
 12. Atlas S, Grossman R, Gomori JM, et al. Hemorrhagic intracranial malignant neoplasm: spin-echo MR imaging. *Radiology*. 1987;164:71–77.
 13. Atlas SW, Thulborn KR. Intracranial hemorrhage. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 773-832.
 14. Azuma M, Hirai T, Shigematsu Y, Kitajima M, Kai Y, Yano S, Nakamura H, Makino K, Iryo Y, Yamashita Y. Evaluation of Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: Comparison of Unenhanced 3T 3D Time-of-flight MR Angiography with Digital Subtraction Angiography. *Magn Reson Med Sci*. 2015;14(4):285-93.
 15. Batjer HH, Kopitnik TA Jr, Friberg L. Spontaneous intracerebral and intracerebellar hemorrhage. In: Youmans J, ed. *Neurological Surgery*. IV ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1996:1449–1469.
 16. Beauchesne P, Pedoux R, Boniol M, Soler C. ^{99m}Tc-sestamibi brain SPECT after chemoradiotherapy is prognostic of survival in patients with high-grade glioma. *J Nucl Med* 2004; 45: 409-413.
 17. Becquerel 1 Henri (1896). "Sur les radiations émises par phosphorescence". *Comptes Rendus*. 122: 420–421.
 18. Bradley WG Jr. MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology*. 1993 Oct. 189(1):15-26.
 19. Bradley WG. Hemorrhage and brain iron. *Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby; 1992
 20. Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, Lopez J, Valenzuela M, Rivas R., Accuracy of transcranial Doppler compared with CT angiography in diagnosing arterial obstructions in acute ischemic strokes. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2037-41..
 21. Chakeres DW, Bryan RN. Acute subarachnoid hemorrhage: in vitro comparison of magnetic resonance and computed tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986 Mar-Apr. 7(2):223-8
 22. Chan JH, Peh WC. Methemoglobin suppression in T2-weighted pulse sequences:an adjunctive technique in MR imaging of hemorrhagic tumors. *AJR*. 1999;173:13–14.
 23. Cherry Simon R., Sorenson James A. and Phelps Michael E., *Physics in Nuclear Medicine*, 4th Edition • 2012, Copyright © 2012 Elsevier Inc.

24. Choi JY, Kim SE, Shin HJ et al. Brain tumor imaging with ^{99m}Tc -tetrofosmin: comparison with ^{201}Tl ^{99m}Tc -MIBI, and ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 2000; 46: 63-70
25. Chung JK, Kim YK, Kim S, et al. Usefulness of ^{11}C -methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol imaging* 2002; 29: 176–182.
26. De Lima Joao Jose, *Nuclear Medicine Physics, Series in Medical Physics and Biomedical Engineering*, CRC Press Published November 29, 2010
27. Destian S, Sze G, Krol G, Zimmerman RD, Deck MD. MR imaging of hemorrhagic intracranial neoplasm. *AJR*. 1989;152:137–144.
28. Dethy S, Goldman S, Blecic S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J. Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med*.1994;35:1162–1166.
29. Dethy S, Goldman S, Blecic S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J. Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med*.1994;35:1162–1166
30. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, Higuchi T. Nonacute subdural hematoma: fundamental interpretation of MR images based on biochemical and in vitro MR analysis. *Radiology*. 1989 May. 171(2):449-53.
31. Ell Peter J., Gambhir Sam, *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment: 2-Volume Set*, Churchill Livingstone; 3 edition (August 9, 2004)
32. Enterline DS, Kapoor G. A practical approach to CT angiography of the neck and brain. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2006 Dec;9(4):192-204. Review.
33. Fawcett, Tom (2006). "An Introduction to ROC Analysis"(PDF). *Pattern Recognition Letters*. 27 (8): 861–874.
34. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013. 4:S209-19
35. Flach, P.A.; Hernandez-Orallo, J.; Ferri, C. (2011). "A coherent interpretation of AUC as a measure of aggregated classification performance." (PDF). *Proceedings of the 28th International Conference on Machine Learning (ICML-11)*. pp. 657–664.
36. Fobben ES, Grossman RI, Atlas SW, et al. MR characteristics of subdural hematomas and hygromas at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Sep. 153(3):589-95.
37. Fotopoulos AD, Kyritsis AP, Tsiouris S, Al-Boucharali J, Papadopoulos A, Voulgaris S, Alexiou GA. Characterization of intracranial space-occupying lesions by ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT. *J Neurooncol*. 2011 Jan;101(1):83-9.
38. Fotopoulos AD, Alexiou GA, Goussia A, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Voulgaris S, Tsiouris S. (^{99m}Tc -Tetrofosmin brain SPECT in the assessment of

- meningiomas-correlation with histological grade and proliferation index. *J Neurooncol.* 2008 Sep;89(2):225-30.
39. Fukumoto M. Single-photon agents for tumor imaging: 201Tl, 99mTc- MIBI, and 99mTc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 79-95
 40. Gómez-Río M, Rodríguez-Fernández A, Ramos-Font C, et al. Diagnostic accuracy of 201Thallium-SPECT and 18F-FDG-PET in the clinical assessment of glioma recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 966–975.
 41. Guan J, Zhang S, Zhou Q, Li C, Lu Z., Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. *Interv Neurol.* 2013 Oct;2(1):8-18.
 42. Hawthorne C., Piper I., "Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury," *Front Neurol*, vol. 5, p. 121, 2014.
 43. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: A Report from the American Heart Association. *AHA Statistical Update. Circulation.* 2015; 131:29-322.
 44. Heinz ER, Pizer SM, Fuchs H, Fram EK, Burger P, Drayer BP, Osborne DR. Examination of the extracranial carotid bifurcation by thin-section dynamic CT: direct visualization of intimal atheroma in man (Part 1). *AJNR Am J Neuroradiol.* 1984 Jul-Aug;5(4):355-9.
 45. Hodel J, Aboukais R, Dutouquet B, Kalsoum E, Benadjaoud MA, Chechin D, et al. Double Inversion Recovery MR Sequence for the Detection of Subacute Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Sep 11
 46. Hodel J, Aboukais R, Dutouquet B, Kalsoum E, Benadjaoud MA, Chechin D, et al. Double inversion recovery MR sequence for the detection of subacute subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Feb. 36 (2):251-8.
 47. IBM Corp. Released 2013. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0.* Armonk, NY: IBM Corp.
 48. ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>)
 49. Iwama T, Ohkuma A, Miwa Y, et al. Brain tumours manifesting as intracranial haemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992;32:130–135.
 50. Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, et al. Late pseudoprogession in glioblastoma: diagnostic value of dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2190–2196.
 51. Kebir S, Khurshid Z, Gaertner FC, et al. Unsupervised consensus cluster analysis of [18F]-fluoroethyl-L-tyrosine positron emission tomography identified textural features for the diagnosis of pseudoprogession in high-grade glioma. *Oncotarget* 2017; 8: 8294–8304

52. Kim YH, Oh SW, Lim YJ, et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 758–765.
53. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, et al. Significance of haemorrhage into brain tumours: clinico-pathological study. *J Neurosurg.* 1987;67:852–857
54. Korbakis G, Prabhakaran S, John S, Garg R, Connors JJ, Bleck TP, et al. MRI Detection of Cerebral Infarction in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016 Jun. 24 (3):428-35.
55. Lanzman B, Heit JJ. Advanced MRI Measures of Cerebral Perfusion and Their Clinical Applications. *Top Magn Reson Imaging.* 2017 Apr. 26 (2):83-90.
56. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol* 2006; 77: 177-183.
57. Le Jeune N, Perek N, Denoyer D. Influence of glutathione depletion on plasma membrane cholesterol esterification and on 99mTc-sestamibi and 99mTc-tetrofosmin uptakes: a comparative study in sensitive U-87-MG and multidrug-resistant MRP1 human glioma cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 411-421
58. Le Jeune N, Perek N, Denoyer D. Study of monogluthionyl conjugates 99mTc-sestamibi and 99mTc-tetrofosmin transport mediated by the multidrug resistance-associated protein isoform 1 in glioma cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 249-259
59. Lehman VT, Brinjikji W, Mossa-Basha M, Lanzino G, Rabinstein AA, Kallmes DF, et al. Conventional and high-resolution vessel wall MRI of intracranial aneurysms: current concepts and new horizons. *J Neurosurg.* 2017 Jun 9. 1-13.
60. Li Z, Yu Y, Zhang H, et al. A meta-analysis comparing 18F-FLT PET with 18F-FDG PET for assessment of brain tumor recurrence. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 695–701
61. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke.* 1999 Nov. 30(11):2263-7.
62. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathol*, 2016 Jun;131(6):803-20.
63. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Jul 28.

64. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Feb. 38 (2):218-229.
65. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, Hess CP, Hui F, Matouk C, Johnson MH, Daemen MJ, Vossough A, Edjlali M, Saloner D, Ansari SA, Wasserman BA, Mikulis DJ; Vessel Wall Imaging Study Group of the American Society of Neuroradiology. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Feb;38(2):218-229. Review
66. Mason, S. J., Graham, N. E. (2002). Areas beneath the relative operating characteristics (ROC) and relative operating levels (ROL) curves: Statistical significance and interpretation. *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society* (128): 2145–2166.
67. Miloš Joko, Vojislav Bogo savlje, Igor Nikol, Nemanja Jovano, Spontaneous Intracerebral Hematoma in Low-Grade Glioma After 14 Years of Follow-Up *Turk Neurosurg* 26(3):452-455, 2016
68. Minutoli F, Angileri FF, Cosentino S et al. 99mTc-MIBI SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic intracerebral hematoma. *J Nucl Med* 2003 ; 44: 1566-1573.
69. Minutoli Fabio, Angileri Filippo F., Conti Alfredo, Herberg Astrid, Arico Demetrio, Baldari Sara, Cardali Salvatore, de Divitiis Oreste, Germano Antonino, Baldari Sergio, Timing of Examination Affects Reliability of 99mTc-ethoxyisobutylisonitrile SPECT in Distinguishing Neoplastic from Nonneoplastic Brain Hematomas, *The Journal Of Nuclear Medicine*, Vol. 46, No. 4, April 2005
70. Minutoli Fabio, Angileri Filippo F., Cosentino Sebastiano, Restifo Pecorella Giorgio, Cardali Salvatore, De Divitiis Oreste, Germano Antonino, Baldari Sergio. 99mTc-MIBI SPECT in Distinguishing Neoplastic from Nonneoplastic Intracerebral Hematoma, *The Journal Of Nuclear Medicine*, Vol. 44, No. 10, October 2003
71. Moniz E. L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. *Rev. Neurol. (Paris)*, (1927). 2, 72–90.
72. Nobelprize, "The Nobel Prize in Physics 1903". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 12 Sep 2017. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1903/
73. Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. *Neurosurg Clin North Am.* 1992;3:591–599.
74. Obrist W. D., Langfitt T. W., Jaggi J. L., Cruz J., Gennarelli T. A., "Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension," *J Neurosurg*, vol. 61, pp. 241-53, Aug 1984.
75. Oda S, Shimoda M, Hirayama A, Imai M, Komatsu F, Shigematsu H, et al. Retrospective review of previous minor leak before major subarachnoid hemorrhage diagnosed by MRI

- as a predictor of occurrence of symptomatic delayed cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 2017 Feb 10. 1-7.
76. Ogawa T, Hatazawa J, Inugami A, et al. Carbon-11-methionine PET evaluation of intracerebral hematoma: distinguishing neoplastic from non-neoplastic hematoma. *J Nucl Med.* 1995;36:2175–2179.
 77. Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke.* 1996 Dec. 27(12):2321-4.
 78. Preul MC, Villemure JG, Leblanc R, del Carpio-O'Donovan R. MRI diagnosis of brainstem cavernous angiomas presenting as tumours. *Can J Neurol Sci.* 1992; 19:376–382.
 79. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 407–413.
 80. Romanova AL, Nemeth AJ, Berman MD, Guth JC, Liotta EM, Naidech AM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for identification and quantification of intraventricular hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Sep. 23(8):2036-40.
 81. Röntgen Wilhelm, "Ueber eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung", in: Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft Würzburg, pp. 137–147, 1895;
 82. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet.* 2004 Jun 12; 363(9425):1925-1933.
 83. Rubin GD, Leipsic J, Joseph Schoepf U, Fleischmann D, Napel S. CT angiography after 20 years: a transformation in cardiovascular disease characterization continues to advance. *Radiology.* 2014 Jun;271(3):633-52. Review.
 84. Ryan ME, Jaju A, Ciolino JD, Alden T. Rapid MRI evaluation of acute intracranial hemorrhage in pediatric head trauma. *Neuroradiology.* 2016 Aug. 58 (8):793-9.
 85. Satoh S, Kadoya S. Magnetic resonance imaging of subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 1988. 30(5):361-6.
 86. Schaafsma JD, Mikulis DJ, Mandell DM. Intracranial Vessel Wall MRI: An Emerging Technique With a Multitude of Uses. *Top Magn Reson Imaging.* 2016 Apr. 25 (2):41-7.
 87. Schwartz A, Gass A, Hennerici M. Stroke vignette: epidural hematoma and hemorrhagic infarction mimicking a left temporal meningioma. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9:251–252.
 88. Sharma V. Radiopharmaceuticals for assessment of multidrug resistance P-glycoprotein-mediated drug transport activity. *Bioconj Chem* 2004; 15: 1464-1474

89. Shinoura N, Yamada R, Takahashi M, Nakamura O. Use of ^{99m}Tc- MIBI SPECT for characterization of metastatic brain tumors: implications for surgery. *Clin Nucl Med* 2006 ;31: 538-540.
90. Siesjo B. K., "Cerebral circulation and metabolism," *J Neurosurg*, vol. 60, pp. 883-908, May 1984.
91. Smith EE, Rosand J, Greenberg SM. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005 May. 15(2):259-72, ix
92. Spanu A, Ginesu F, Pirina P et al. The usefulness of ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT in the detection of intrathoracic malignant lesions. *Int J Oncol* 2003; 22: 639-649
93. Spanu A, Schillaci O, Madeddu G. ^{99m}Tc labelled cationic lipophilic complexes in malignant and benign tumors: the role of SPET and pinhole-SPET in breast cancer, differentiated thyroid carcinoma and hyperparathyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 145-169.
94. Uetani H., Akter M., Hirai T., Shigematsu Y., Kitajima M., Kai Y., Yano S., Nakamura H., Makino K., Azuma M., Murakami R. Yamashita Y., Can 3T MR Angiography Replace DSA for the Identification of Arteries Feeding Intracranial Meningiomas? *American Journal of Neuroradiology* April 2013, 34 (4) 765-772.
95. van Wezel-Meijler , Steggerda SJ, Leijser LM., Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol*. 2010 Feb;34(1):28-38.
96. Weimer JM, Jones SE, Frontera JA. Acute Cytotoxic and Vasogenic Edema after Subarachnoid Hemorrhage: A Quantitative MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 May. 38 (5):928-934
97. Whang JS, Kolber M, Powell DK, Libfeld E. Diffusion-weighted signal patterns of intracranial haemorrhage. *Clin Radiol*. 2015 Aug. 70 (8):909-16.
98. Wintermark M, Maeder P, Reichhart M, et al. MR pattern of hyperacute cerebral hemorrhage. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Jun. 15(6):705-9.
99. Wu Q, Li MH. A comparison of 4D time-resolved MRA with keyhole and 3D time-of-flight MRA at 3.0 T for the evaluation of cerebral aneurysms. *BMC Neurol*. 2012 Jul 6. 12:50
100. Ziessman Harvey A., O'Malley Janis P., Thrall James H., *Nuclear Medicine : The Requisites*, 4th ed., 2014, Elsevier - Health Sciences Division
101. Zweig, Mark H.; Campbell, Gregory (1993). "Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine" (PDF). *Clinical Chemistry*. 39 (8): 561–577.
102. ANNINOΣ Φ. Α., *Ιατρική Φυσική και Ακτινοφυσική*, σ. 290, 2010, ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

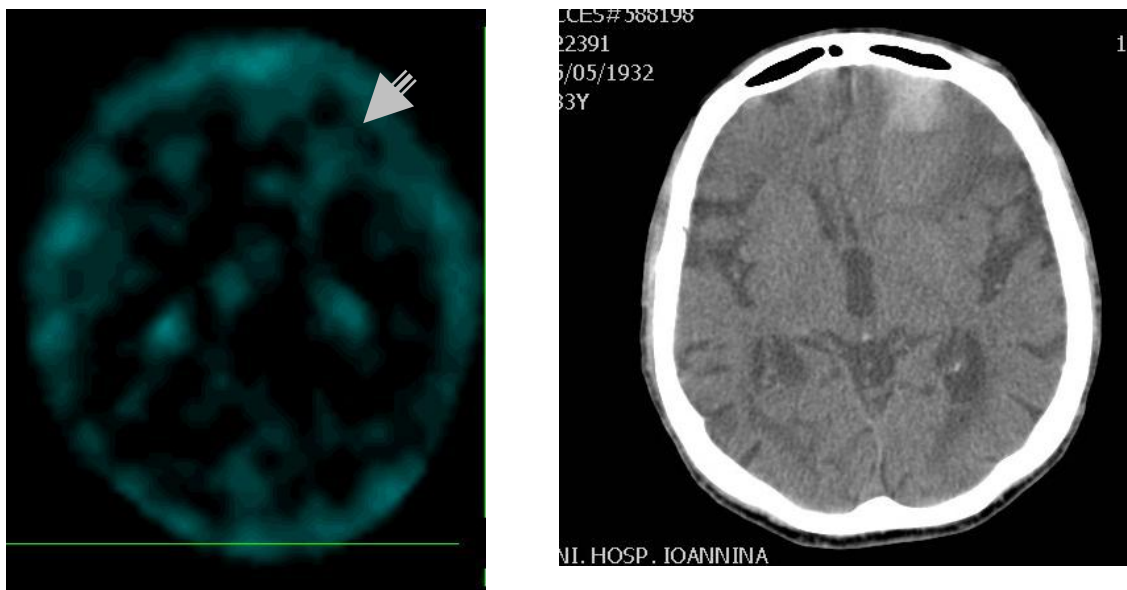
103. Κανδαράκης Ι. Ιατρική Φυσική-Βιοϊατρική Τεχνολογία: Πυρηνική Ιατρική. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις “Αράκυνθος”, έκδοση 2008, σελίδες 437, ISBN: 978-960-91034-8-0.
104. Κορδιόλης Ν. Παθήσεις του Νευρικού Συστήματος. Εκδ. Ζήτα. Αθήνα, 1999.
105. Μυλωνάς Ι., Λογοθέτης Ι. Νευρολογία. Εκδ. Universal ess. Αθήνα, 1996.
106. Παπαγεωργίου Κ. Νευρολογία. Αθήνα: Εκδ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1993.
107. Προυκάκης, Χ. Χ. , Ιατρική φυσική, Ακτινοφυσική, 2004, Παρισιάνου Α.Ε.
108. Ψαρράκος Κυρ., Μολυβδά-Αθανασοπούλου Ε., Σιούντας Αναστ., ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ, Τόμος Α΄. Στοιχεία Ακτινοφυσικής και Εφαρμογές στην Ιατρική. Ραδιοβιολογία, Ακτινοπροστασία. UNIVERSITY STUDIO PRESS.

13.0 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι:

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

ΑΣΘΕΝΗΣ #1.

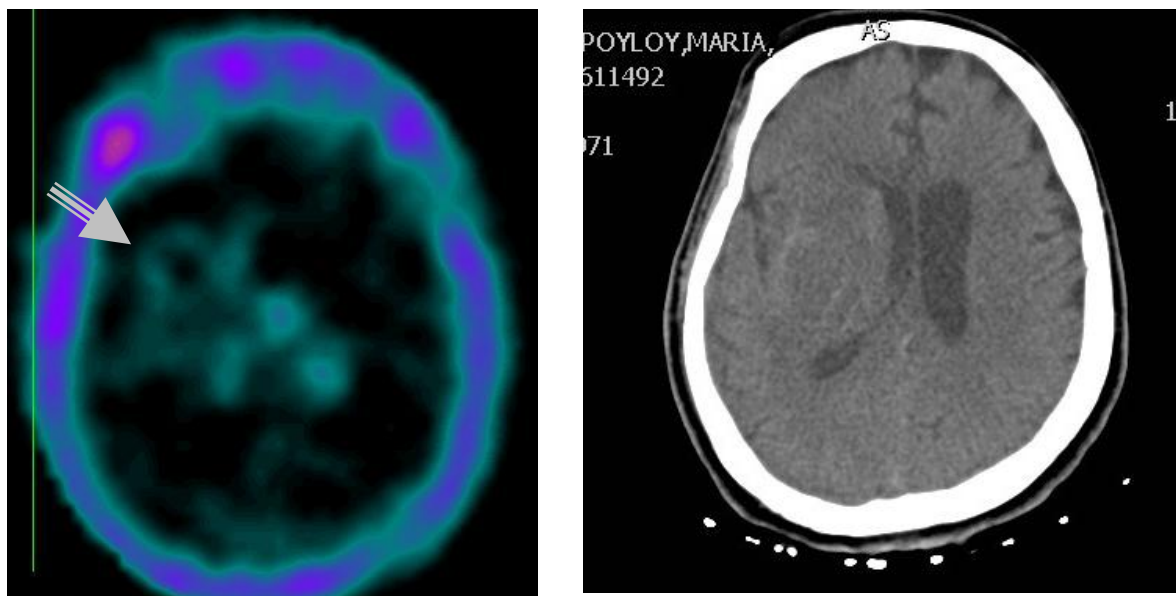


Ασθενής 1. (Δ.Σ., Άρρεν, 85y).

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη κατά τόπους αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στο AP εγκεφαλικό ημισφαίριο και συγκεκριμένα στον μετωπιαίο λοβό, σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιοχή εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο. Σε τομή κατά την ανώτερη μοίρα της αλλοίωσης δίδεται η εντύπωση ότι η συγκέντρωση του ρ/φ επεκτείνεται και στον ΔΕ μετωπιαίο λοβό.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική μελέτη εμφανίζει στοιχεία συμβατά με παρουσία ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην περιοχή της αιμορραγικής αλλοίωσης κατά το AP εγκεφαλικό ημισφαίριο.

ΑΣΘΕΝΗΣ #2

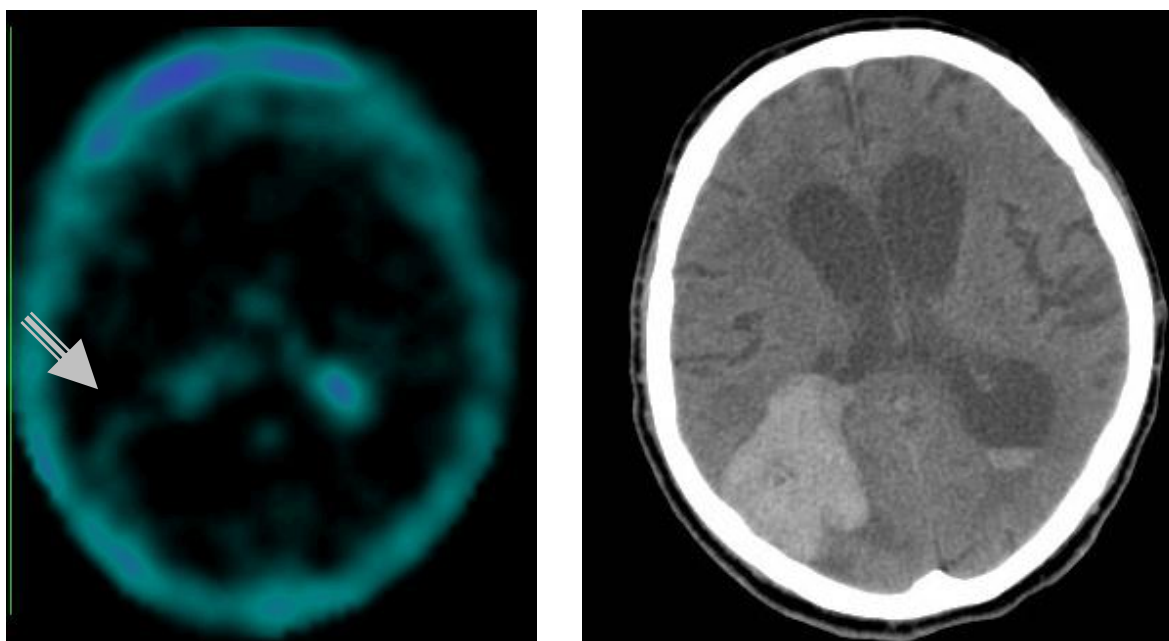


Ασθενής 2. (Γ.Μ., Θήλυ, 46y).

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία δακτυλιοειδώς αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στην κεντρική μοίρα του ΔΕ εγκεφαλικού ημισφαιρίου, θέση εντόπισης ευμεγέθους απορροφηθείσας αιμορραγικής αλλοίωσης με δακτυλιοειδή εμπλουτισμό σε πρόσφατους ακτινολογικούς ελέγχους (CT). Εκ του λοιπού εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν ανεδείχθησαν εστίες παθολογικής συγκέντρωσης του ρ/φ.

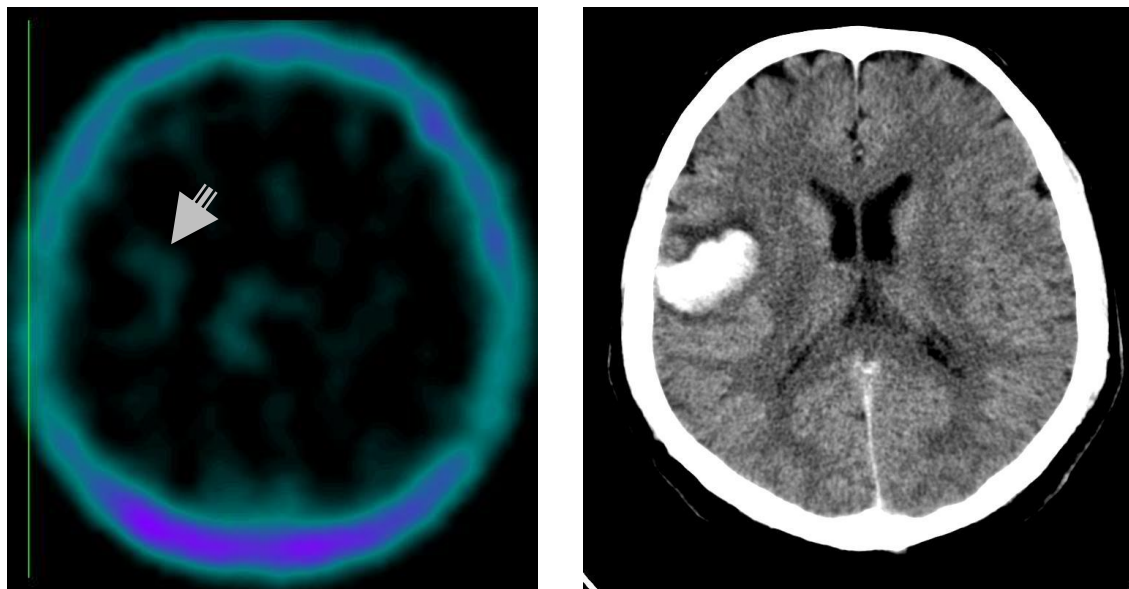
Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα περιοχή δακτυλιοειδούς εμπλουτισμού. Δεν μπορεί, ωστόσο, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η δακτυλιοειδής συγκέντρωση ρ/φ να αντιπροσωπεύει πρόσληψη στα πλαίσια της διαδικασίας φαγοκυτταρικής απορρόφησης της αιμορραγίας, λόγω παρόδου χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 5-7 ημερών από την εγκατάσταση αυτής. Αυτός είναι ο βασικός λόγος που η σπινθηρογραφική μελέτη εκτιμάται ως περιορισμένης διαγνωστικής αξίας.

ΑΣΘΕΝΗΣ #3



Ασθενής 3 (Γ.Θ, Άρρεν, 79y). Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία ημιδακτυλιοειδούς αυξημένης πρόσληψης ρ/φ στη ΔΕ βρεγματική χώρα, σε τοπογραφική αντιστοιχία με τη θέση εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης διαγνωσθείσης ακτινολογικώς προ μηνός (CT). Εκ του λοιπού εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν ανεδείχθησαν εστίες παθολογικής συγκέντρωσης του ρ/φ, ομοίως ούτε στο ΔΕ παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, θέση εντόπισης έτερης αιμορραγικής αλλοίωσης σύγχρονης με την περιγραφείσα στον ΔΕ βρεγματικό λοβό.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην από μηνός διαγνωσθείσα αιμορραγική αλλοίωση του ΔΕ βρεγματικού λοβού. Δεν μπορεί, ωστόσο, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η συγκέντρωση του ρ/φ να αντιπροσωπεύει πρόσληψη στα πλαίσια της διαδικασίας φαγοκυτταρικής απορρόφησης της αιμορραγίας, λόγω παρόδου χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 5-7 ημερών από τον χρόνο εγκατάστασης αυτής. Αυτός είναι ο βασικός λόγος για τον οποίο η σπινθηρογραφική μελέτη εκτιμάται ως περιορισμένης διαγνωστικής αξίας όσον αφορά στην εν λόγω αλλοίωση. Αναφορικά με την έτερη αιμορραγική αλλοίωση κατά το ΔΕ παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, η μη-πρόσληψη ρ/φ θα μπορούσε κατ' αρχάς να ερμηνευθεί ως δηλωτική απουσίας υποκείμενου ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας· ωστόσο, θα πρέπει και αυτή να αξιολογηθεί με επιφύλαξη, λόγω των γνωστών περιορισμών της ευαισθησίας της μεθόδου για υποσκηνιδιακές βλάβες.

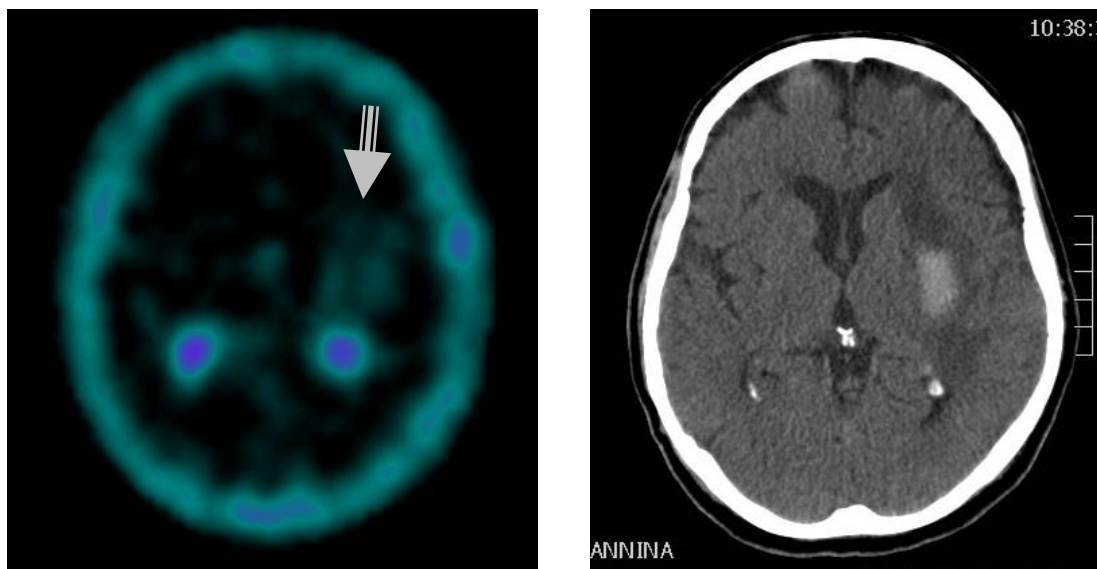


Ασθενής 4 (J.J., Άρρεν, 46y).

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία οριακά αυξημένης πρόσληψης ρ/φ στη ΔΕ μετωπο-βρεγματική χώρα (δείκτες), σε τοπογραφική αντιστοιχία με τη θέση εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης διαγνωσθείσης ακτινολογικώς προ ημερών (CT). Εκ του λοιπού εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν ανεδείχθησαν εστίες παθολογικής συγκέντρωσης του ρ/φ, ομοίως ούτε στα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού με ήπια μεταβολική δραστηριότητα στην από ημερών διαγνωσθείσα αιμορραγική αλλοίωση της ΔΕ μετωπο-βρεγματικής χώρας. Δεν μπορεί, παρόλα αυτά, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η συγκέντρωση του ρ/φ να αντιπροσωπεύει πρόσληψη στα πλαίσια αρχόμενης διαδικασίας φαγοκυτταρικής απορρόφησης της αιμορραγίας, λόγω παρόδου χρονικού διαστήματος 4 ημερών από το χρόνο εγκατάστασης αυτής. (Ο χρόνος των πρώτων 4-5 ημερών θεωρείται το κρίσιμο όριο, πέραν του οποίου μία θετική σπινθηρογραφική εικόνα εκτιμάται ως περιορισμένης διαγνωστικής αξίας, για τους λόγους που αναφέρθηκαν.)

ΑΣΘΕΝΗΣ #5

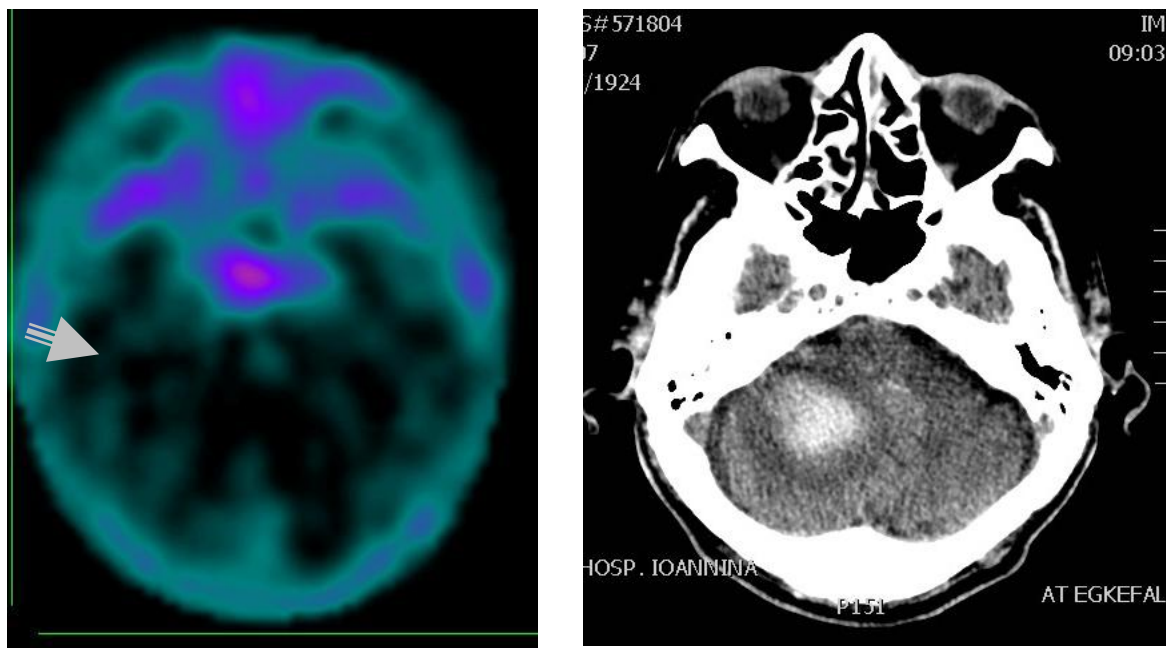


Ασθενής 5 (M.Z., Άρρεν, 69y).

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη κατά τόπους αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στο AP εγκεφαλικό ημισφαίριο και συγκεκριμένα έμπροσθεν του χοριοειδούς πλέγματος της σύστοιχης πλάγιας κοιλίας, σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιοχή εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (CT).

Συμπεράσματα: Η σπινθηρογραφική μελέτη εμφανίζει στοιχεία συμβατά με παρουσία ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην περιοχή της αιμορραγικής αλλοίωσης κατά το AP εγκεφαλικό ημισφαίριο.

ΑΣΘΕΝΗΣ #6

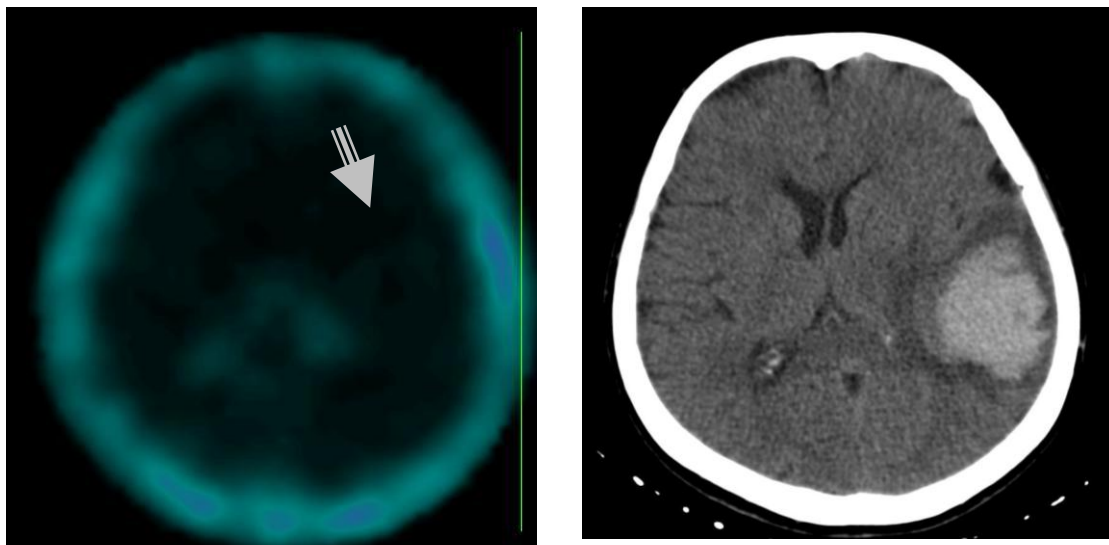


Ασθενής 6 (M.N., Άρρεν, 93 y).

Κατά τη μελέτη δεν ανεδείχθη αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στο ΔΕ παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, περιοχή εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο.

Συμπεράσματα: Η σπινθηρογραφική μελέτη είναι συμβατή με παρουσία ιστού χαμηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην περιοχή της αιμορραγικής αλλοίωσης κατά το ΔΕ παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο.

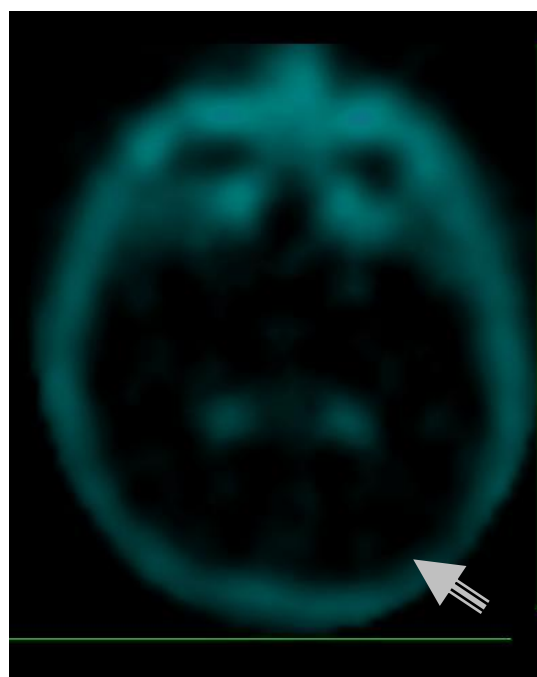
ΑΣΘΕΝΗΣ #7



Ασθενής 7 (N.E., Θήλυ, 67y).

Κατά τη μελέτη δεν ανεδείχθη αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στη βρεγματική χώρα του AP εγκεφαλικού ημισφαιρίου, θέση εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατους ακτινολογικούς ελέγχους.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν εμφανίζει ενδείξεις ύπαρξης υποκείμενου ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα πρόσφατη αιμορραγική αλλοίωση του AP εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Ως εκ τούτου, εκτιμάται ως πλέον πιθανό το ενδεχόμενο να πρόκειται για αλλοίωση αγγειακής αιτιολογίας.

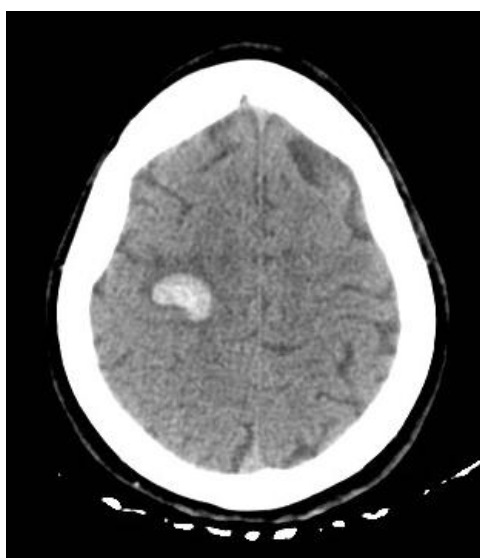
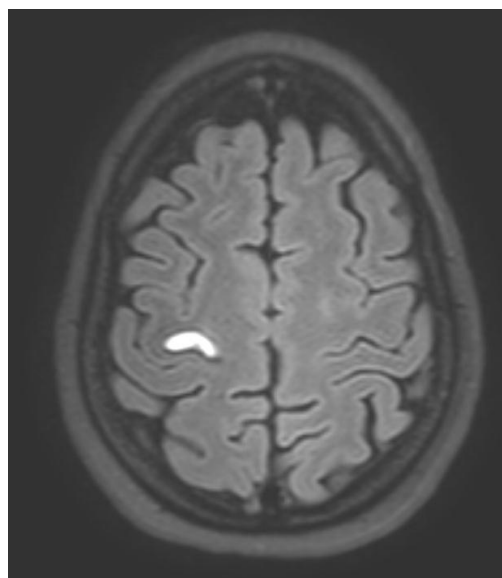
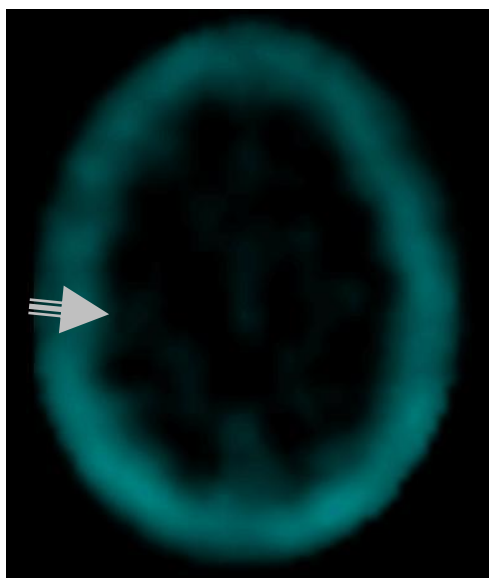


Ασθενής 8 (Τ.Λ., Άρρεν, 78y).

Κατά τη μελέτη δεν ανεδείχθη αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στη ινιακή χώρα του ΑΡ εγκεφαλικού ημισφαιρίου, θέση εντόπισης της αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (CT).

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν εμφανίζει ενδείξεις ύπαρξης υποκείμενου ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα πρόσφατη αιμορραγική αλλοίωση του ΑΡ εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Ως εκ τούτου, εκτιμάται ως πλέον πιθανό το ενδεχόμενο να πρόκειται για αλλοίωση αγγειακής αιτιολογίας.

ΑΣΘΕΝΗΣ #9

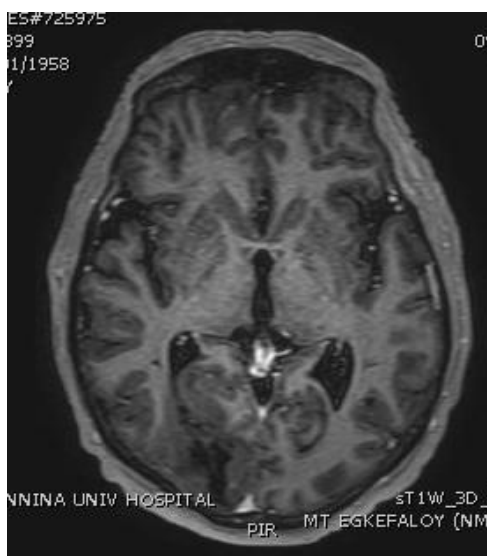
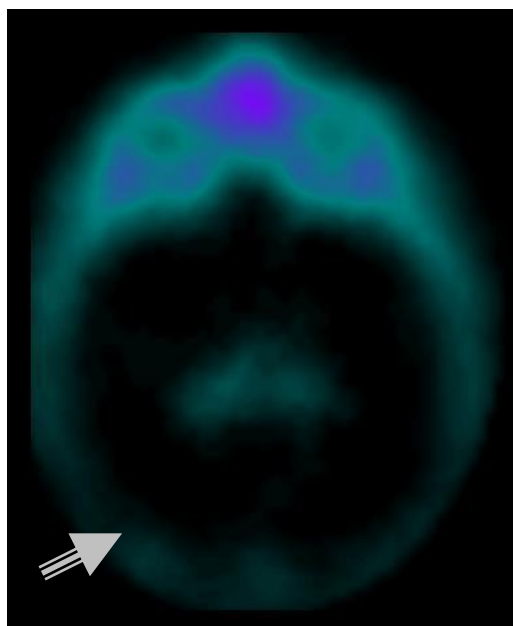


Ασθενής 9 (Π.Ο., Θήλυ, 47y).

Κατά τη μελέτη δεν ανεδείχθη σαφής εστιακή πρόσληψη ρ/φ στη ανώτερη ΔΕ βρεγματική χώρα, θέση εντόπισης αιμορραγικής αλλοίωσης διαγνωσθείσης ακτινολογικώς προ ημερών (CT).

Συμπεράσματα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν παρουσιάζει ενδείξεις υποκείμενου ιστού έντονης μεταβολικής δραστηριότητας στη θέση της από ημερών διαγνωσθείσης αιμορραγικής αλλοίωσης κατά την ανώτερη ΔΕ βρεγματική χώρα.

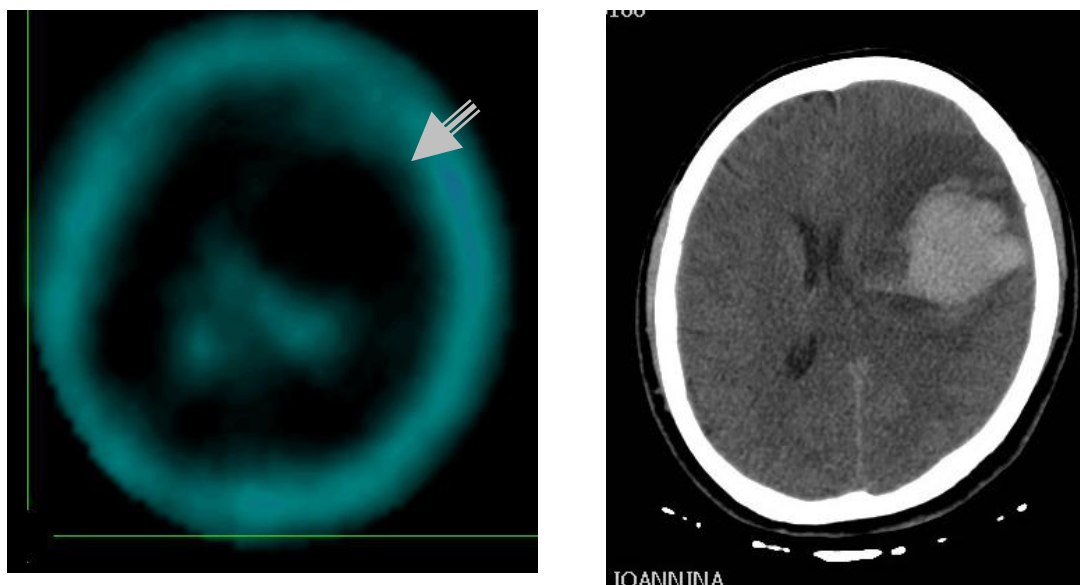
ΑΣΘΕΝΗΣ #10



Ασθενής 10 (Π.Γ., Άρρεν, 59y).

Κατά τη μελέτη δεν ανεδείχθησαν σαφείς εστίες αυξημένης πρόσληψης ρ/φ στη ΔΕ οπίσθια κροταφική & ινιακή χώρα, θέση εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης διαγνωσθείσης ακτινολογικώς (MRI). Εκ του λοιπού εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν ανεδείχθησαν εστίες παθολογικής συγκέντρωσης του ρ/φ.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης υποκείμενου ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας κατά τη ΔΕ οπίσθια κροταφο-ινιακή χώρα, θέση προσφάτως διαγνωσθείσης αιμορραγικής αλλοίωσης.

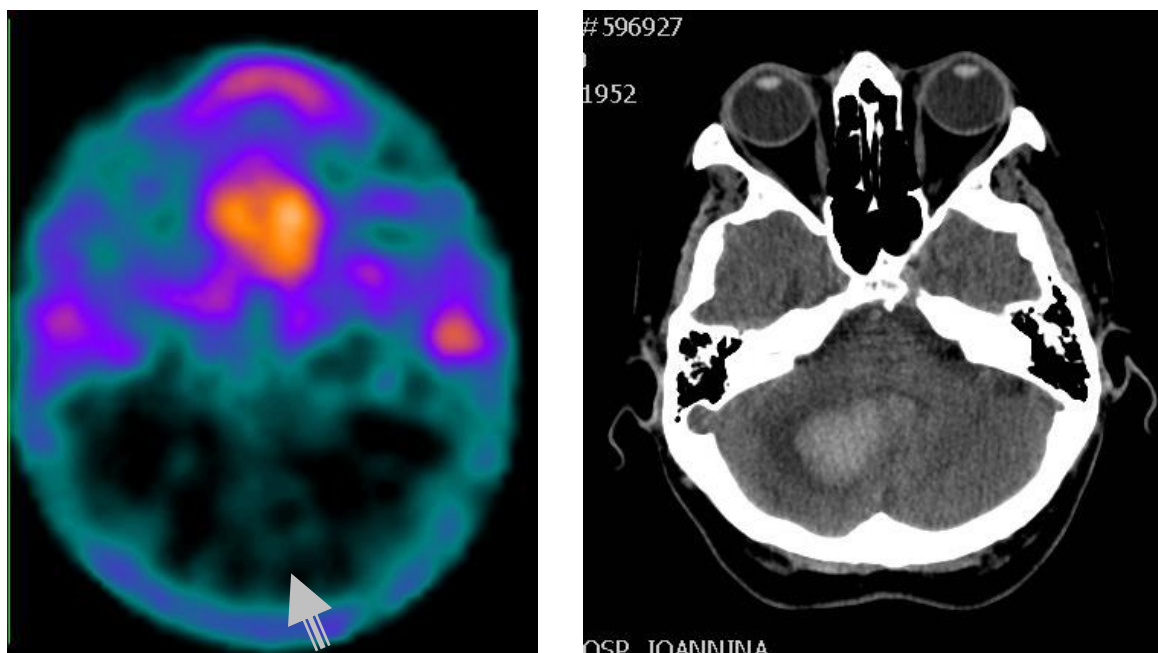


Ασθενής 11 (Π.Α., Θήλυ, 53y).

Κατά τη μελέτη δεν ανεδείχθησαν σαφείς εστίες αυξημένης πρόσληψης ρ/φ στην AP μετωπο-βρεγματική χώρα, θέση εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης διαγνωσθείσης ακτινολογικώς προ ημερών (CT).

Εκ του λοιπού εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν ανεδείχθησαν εστίες παθολογικής συγκέντρωσης του ρ/φ. Σημειώνεται ελαφρά παρεκτόπιση προς τη μέση γραμμή της φυσιολογικής πρόσληψης ρ/φ του χοριοειδούς πλέγματος της AP πλάγιας κοιλίας, προφανώς στα πλαίσια πιεστικού φαινομένου εκ του αιματώματος.

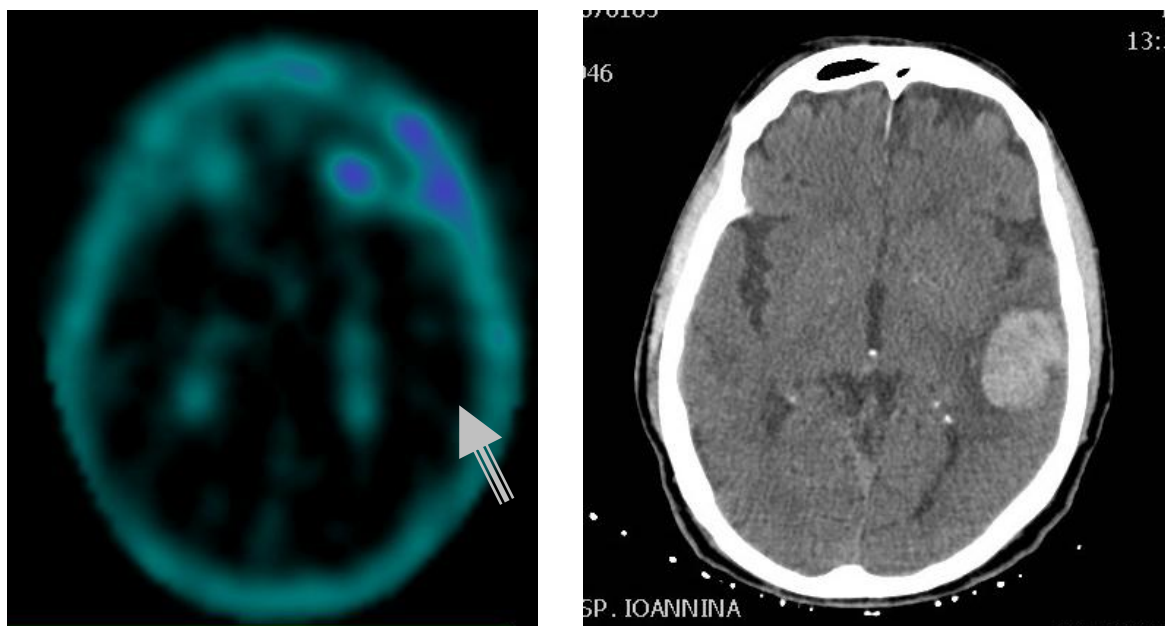
Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού έντονης μεταβολικής δραστηριότητας στη θέση της από ημερών διαγνωσθείσης αιμορραγικής αλλοίωσης κατά την AP μετωπο-βρεγματική χώρα.



Ασθενής 12 (Π.Α., Θήλυ, 65y).

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη ήπια αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ εστιακά κατά την κεντρική μοίρα και το ΔΕ ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδας (δείκτες), θέση εντόπισης ευμεγέθους αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατους ακτινολογικούς ελέγχους (CT). Εκ του λοιπού εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν ανεδείχθησαν εστίες παθολογικής συγκέντρωσης του ρ/φ.

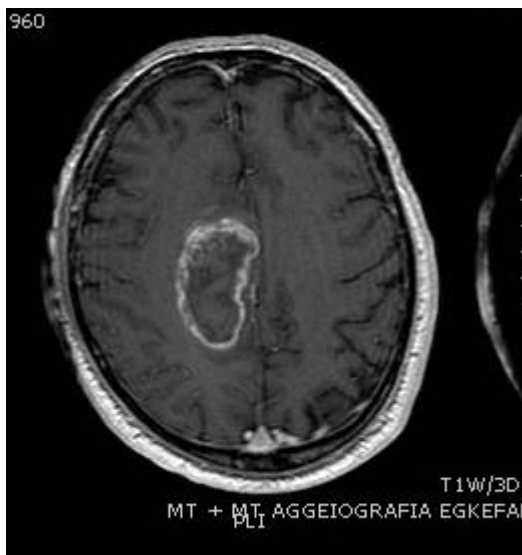
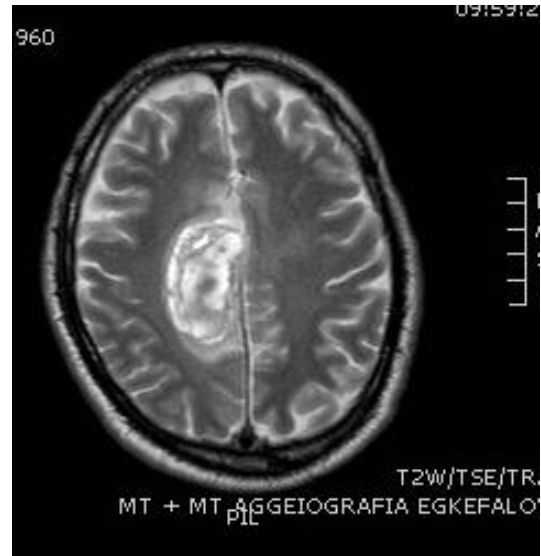
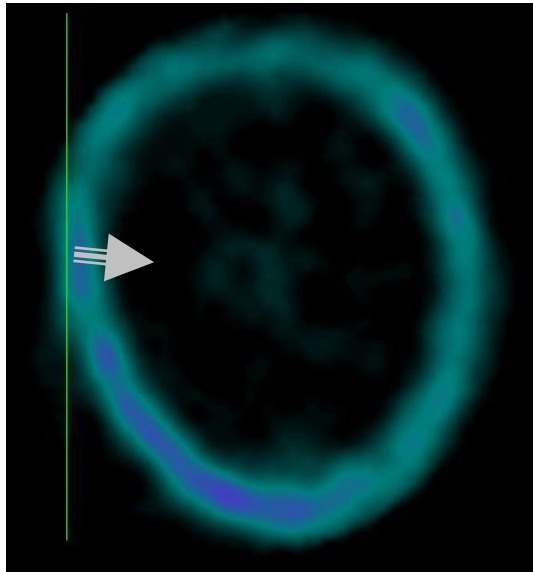
Συμπεράσματα: Η σπινθηρογραφική εικόνα θεωρείται ως περιορισμένης διαγνωστικής αξίας, εξαιτίας της παρόδου χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου των 5 ημερών από την εγκατάσταση της αιμορραγίας. Λόγω της ηπίας του εντάσεως, το περιγραφέν εύρημα εκτιμάται πιθανότερο ότι αφορά σε πρόσληψη ρ/φ στα πλαίσια της διαδικασίας φαγοκυτταρικής απορρόφησης της αιμορραγίας.



Ασθενής 13 (Σ.Α., Άρρεν, 68y).

Κατά τη μελέτη δεν παρατηρείται πρόσληψη ρ/φ στην AP βρεγματική χώρα, θέση εντόπισης αιμορραγικής αλλοίωσης σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική εικόνα δεν παρουσιάζει ενδείξεις ύπαρξης ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα πρόσφατη αιμορραγική αλλοίωση κατά το AP εγκεφαλικό ημισφαίριο. Κατά συνέπεια, εκτιμάται ως πλέον πιθανό το ενδεχόμενο να πρόκειται για αλλοίωση αμιγώς αγγειακής αιτιολογίας.



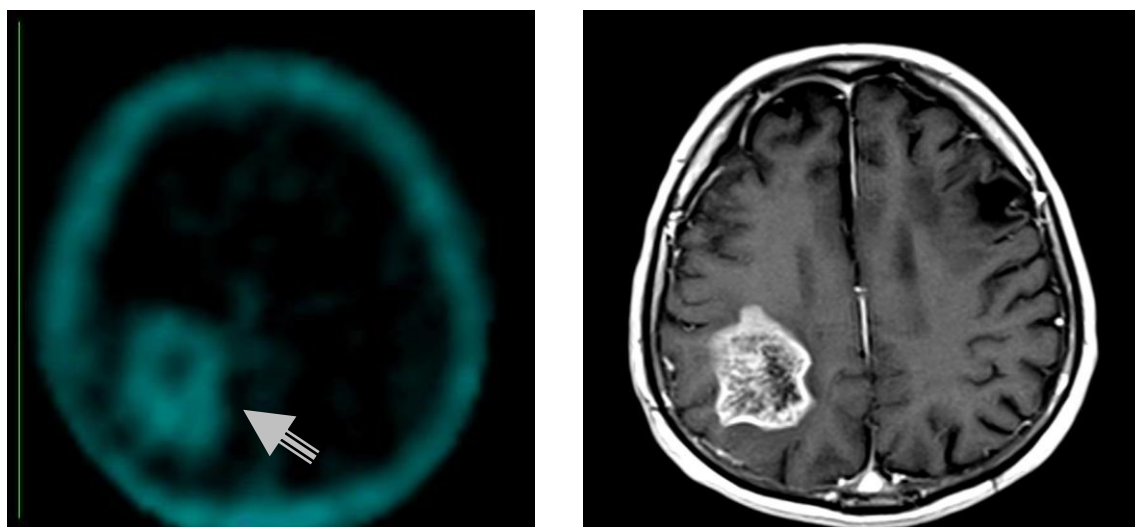
Ασθενής 14 (Τ.Φ., Άρρεν, 57y).

Παρατηρείται ήπια αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ κατά την κροταφο-βρεγματική χώρα δεξιά, σε τοπογραφική αντιστοιχία με το ακτινολογικό εύρημα στην περιοχή (MRI).

Συμπέρασμα: Τα σπινθηρογραφικά ευρήματα αναδεικνύουν την ύπαρξη ιστού με ήπια αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και πυκνότητα μιτοχόνδριων κατά την ΔΕ κροταφοβρεγματική χώρα.

**Επιλεγμένοι Ασθενείς από την Βάση με Πολύμορφο Γλιοβλάστωμα
(Glioblastoma multiforme - GBM)**

ΑΣΘΕΝΗΣ #2_GBM



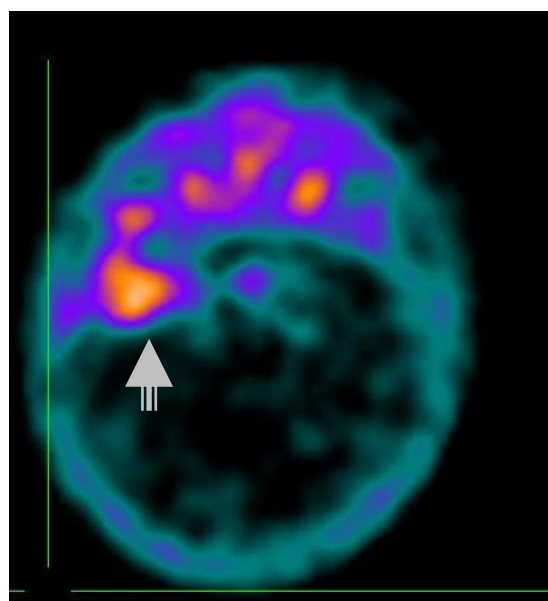
ΑΣΘΕΝΗΣ #2_GBM (M.K., Άρρεν, 77y). (L/B>10)

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη ευμεγέθης εστία ανομοιογενώς αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στη ΔΕ βρεγματο-ινιακή χώρα (δείκτες), με κεντρική φωτοπενική περιοχή, στοιχείο ενδεικτικό νεκρώσεως.

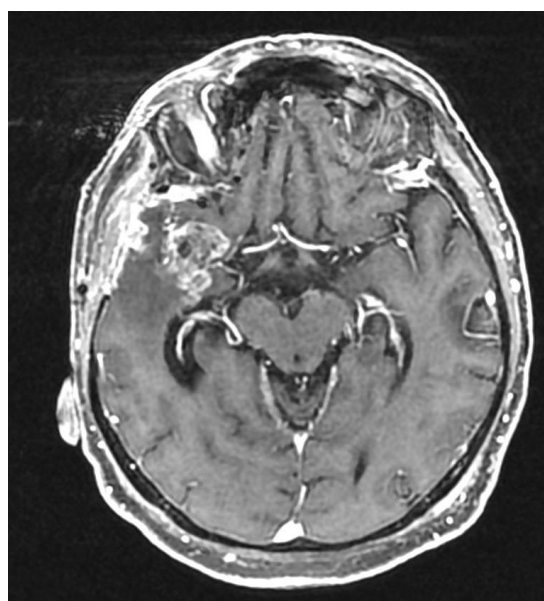
Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με αναδειχθείσα χωροκατακτητική αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) >10.

Συμπεράσματα:

Σπινθηρογραφική μελέτη συμβατή με παρουσία ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα θέση, περίξ κεντρικής νεκρωτικής περιοχής, εικόνα ενδεικτική νεοεξεργασίας υψηλού grade. Συνιστάται συναξιολόγηση με λειτουργικές τεχνικές MRI (διήθηση, διάχυση, φασματοσκοπία), προς επιβεβαίωση.



SPECT



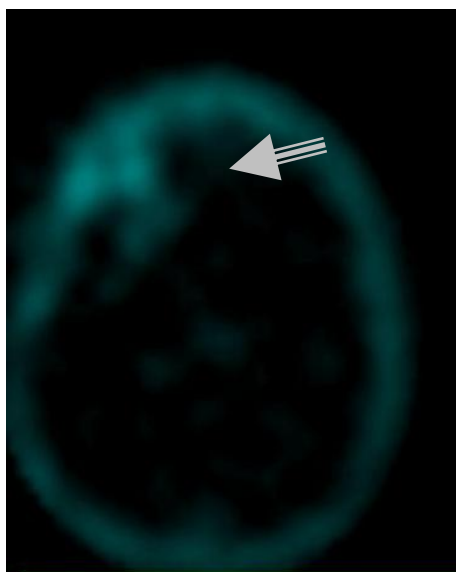
MRI

ΑΣΘΕΝΗΣ #3_GBM (Κ.Ι., Άρρεν, 62y). (L/B=15.3)

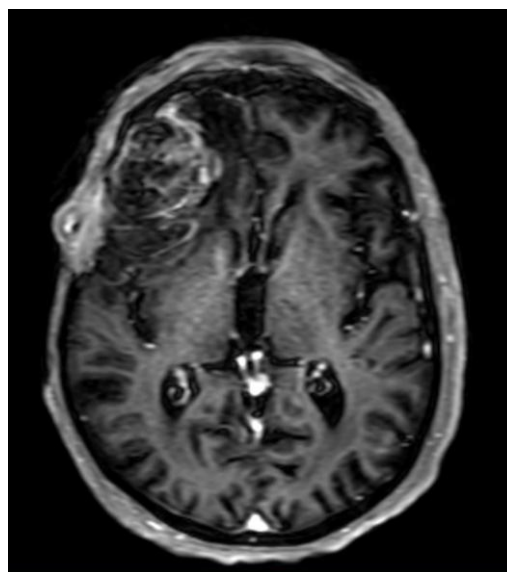
Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία έντονης πρόσληψης του ρ/φ στον ΔΕ κροταφικό λοβό (δείκτες). Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την απεικονιζόμενη αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI, 4-8-2017). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) ~15,3.

Συμπεράσματα:

Η σπινθηρογραφική μελέτη εμφανίζει στοιχεία ύπαρξης ιστού έντονης μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων αντίστοιχα προς την περιγραφείσα χωροκατακτητική αλλοίωση στον ΔΕ κροταφικό λοβό, θεωρείται δε ενδεικτική high-grade νεοεξεργασίας στα πλαίσια υποτροπής της νόσου.



SPECT 11/8/17



MRI 10/8/17

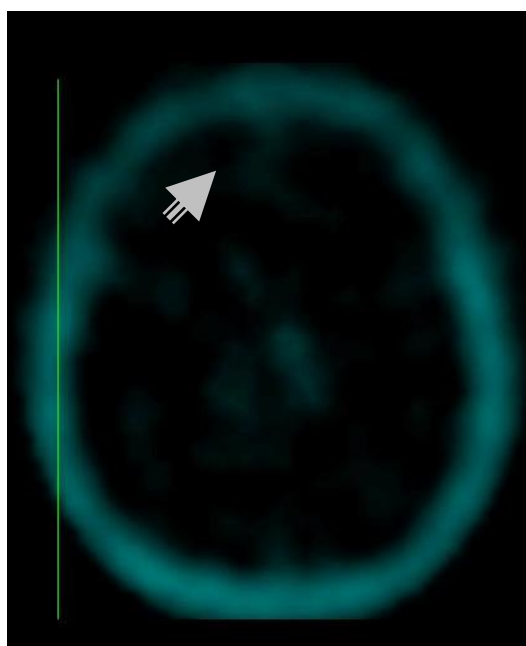
ΑΣΘΕΝΗΣ #4_GBM (Σ.Χ., Άρρεν, 63y). (L/B=6,7)

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη ευμεγέθης περιοχή αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στη ΔΕ μετωπο-κροταφική χώρα (δείκτες), ενώ κατά τόπους στην έκτασή της αλλοίωσης σχηματίζονται κεντρικές φωτοπενικές (νεκρωτικές) εστίες.

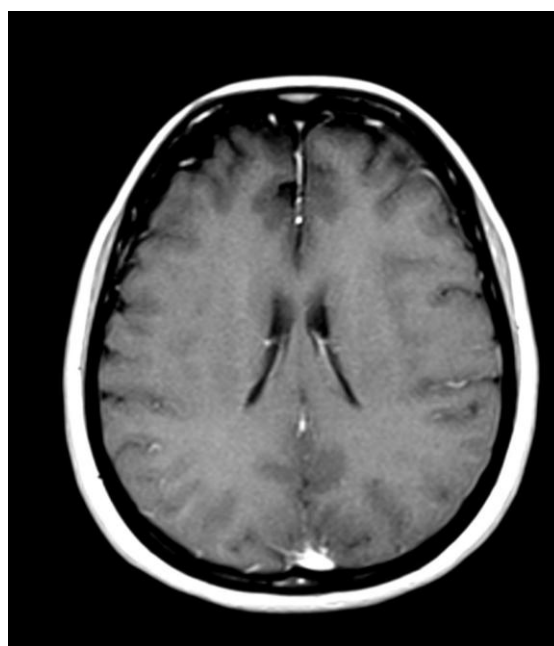
Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιγραφόμενη αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) ~6,7.

Συμπεράσματα:

Η σπινθηρογραφική μελέτη εμφανίζει στοιχεία ύπαρξης ιστού έντονης μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων αντίστοιχα προς την περιγραφείσα χωροκατακτητική αλλοίωση στη ΔΕ μετωπο-κροταφική χώρα, θεωρείται δε ενδεικτική νεοεξεργασίας στα πλαίσια υποτροπής της χειρουργηθείσας νόσου.



SPECT



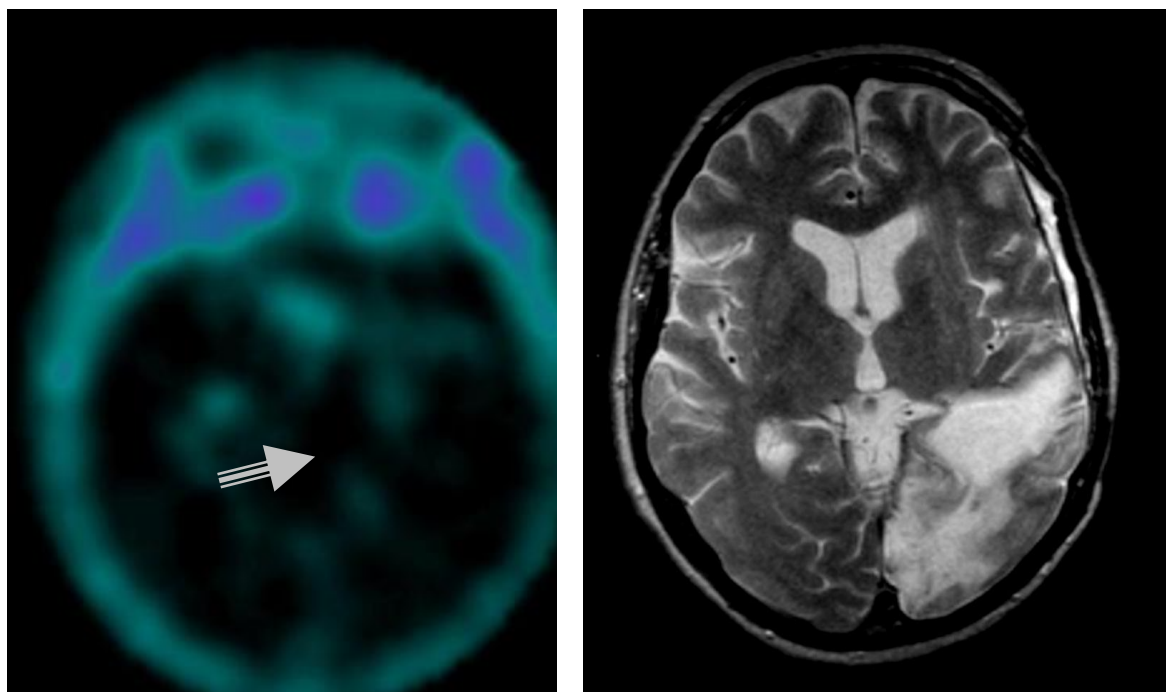
MRI

ΑΣΘΕΝΗΣ #5_GBM (M.N., Θήλυ, 47y). (L/B=5,3)

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στην κεντρική μοίρα του εγκεφάλου, περίπου στο ύψος της υπόφυσης, επί της μέσης γραμμής και οριακά ΔΕ αυτής (δείκτες). Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιγραφόμενη γεφυρική αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) ~5,3.

Συμπεράσματα:

Η σπινθηρογραφική μελέτη θεωρείται ενδεικτική παρουσίας ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα περιοχή και θεωρείται ενδεικτική ύπαρξης νεοεξεργασίας high-grade. Για το λόγο αυτό συνιστάται συναξιολόγηση με τεχνικές λειτουργικής MRI (διήθηση, διάχυση, φασματοσκοπία).



SPECT

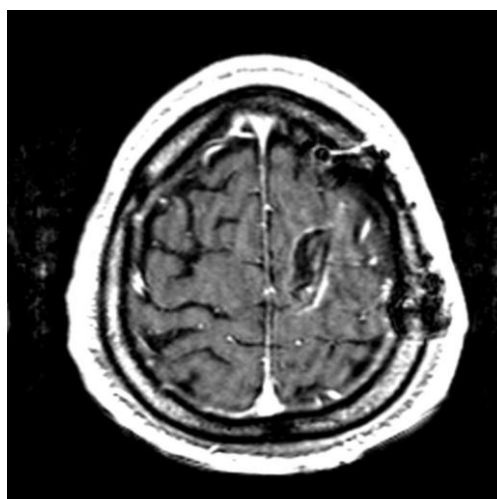
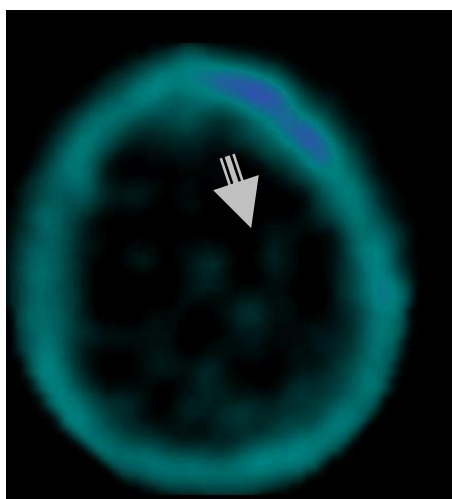
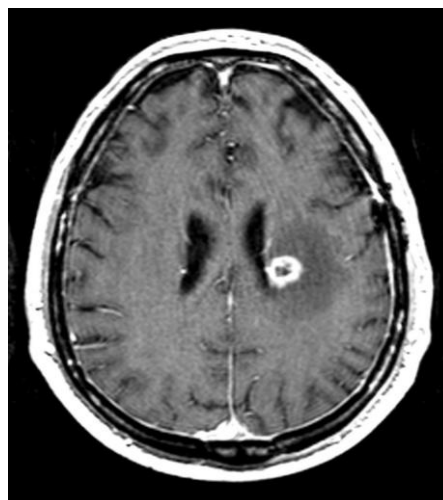
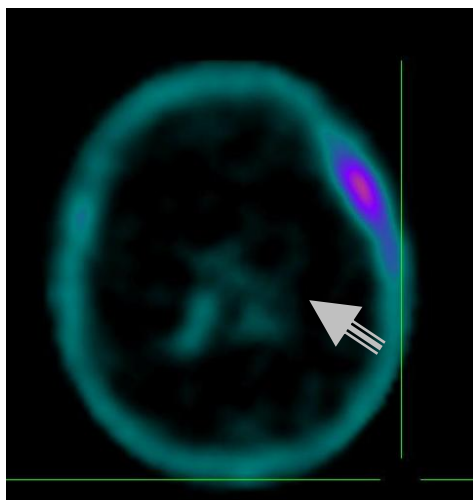
MRI

ΑΣΘΕΝΗΣ #6_GBM (Τ.Λ., Θήλυ, 64y). (L/B=4,8)

Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία ήπιας πρόσληψης του ρ/φ επί τα εντός του AP κροταφικού λοβού (δείκτες). Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με περιγραφόμενη εστία παθολογικού εμπλουτισμού σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI), επί εδάφους μετεγχειρητικών αλλοιώσεων κατά την AP κροταφοϊνιακή χώρα, στα πλαίσια της γνωστής χειρουργηθείσης και ακτινοβοληθείσης αλλοίωσης. Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της εστίας ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) ~4,8.

Συμπεράσματα: Τα σπινθηρογραφικά ευρήματα θεωρούνται ενδεικτικά παρουσίας ιστού ήπιας προς μέτριας μεταβολικής δραστηριότητας στην ανωτέρω περιγραφείσα εστία. Η τιμή πρόσληψης του ρ/φ κατά την ημιποσοτική ανάλυση βρέθηκε σχεδόν ίση με την τιμή κατωφλίου διάκρισης (cut-off value = 4,7) μεταξύ ακτινονέκρωσης και υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου. Ως εκ τούτου, κανένα από τα δύο ενδεχόμενα δεν δύναται να αποκλειστεί.

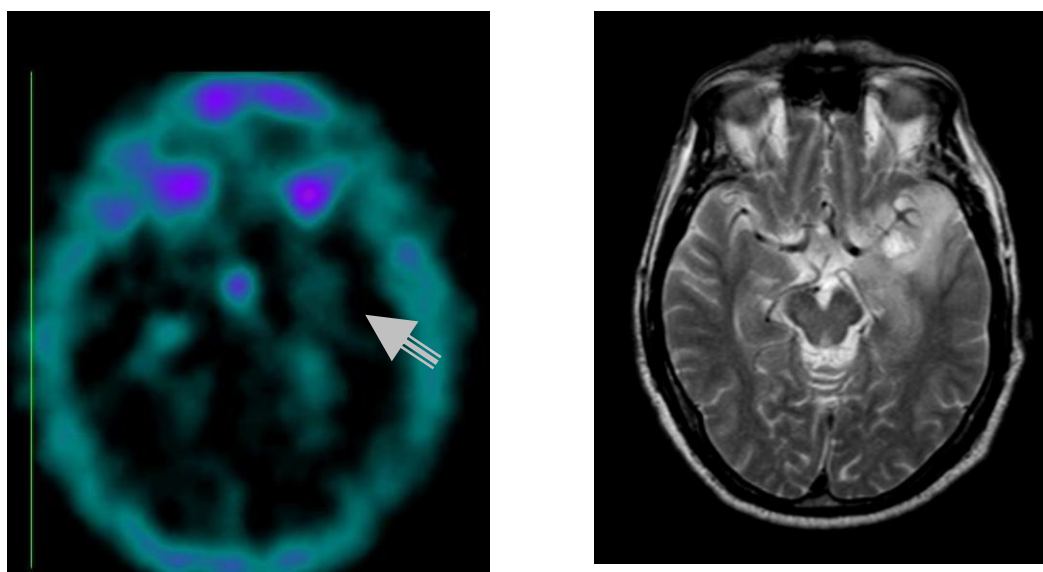
ΑΣΘΕΝΗΣ #7_GBM



ΑΣΘΕΝΗΣ #7_GBM (Δ.Π., Άρρεν, 60y). (L/B>10)

Κατά τη μελέτη ανεδείχθησαν εστίες αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ κατά μήκος της λευκής ουσίας του AP βρεγματικού λοβού (δείκτης), μέχρι το βρέγμα. Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την εντόπιση χωροκατακτητικής αλλοίωσης σε προ μηνός ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) >10.

Συμπεράσματα: Η σπινθηρογραφική μελέτη εμφανίζει στοιχεία ύπαρξης ιστού αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων αντίστοιχα προς την περιγραφείσα χωροκατακτητική αλλοίωση κατά τον AP βρεγματικό λοβό, θεωρείται δε ενδεικτική high-grade νεοεξεργασίας στα πλαίσια υποτροπής της νόσου.

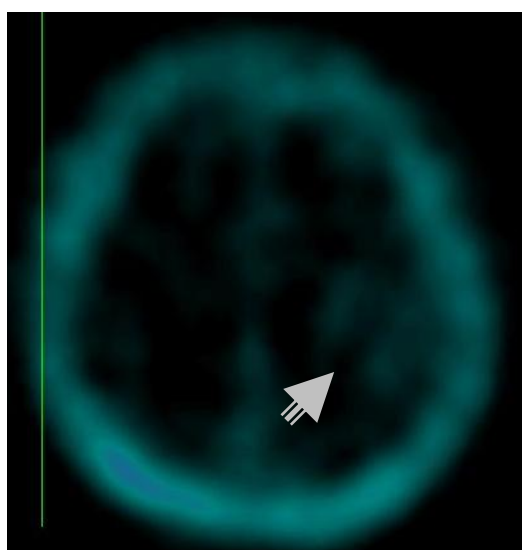


ΑΣΘΕΝΗΣ #8_GBM (H.W., Άρρεν, 64y). (L/B>7,6)

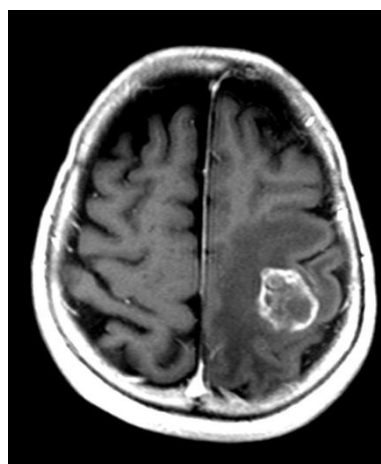
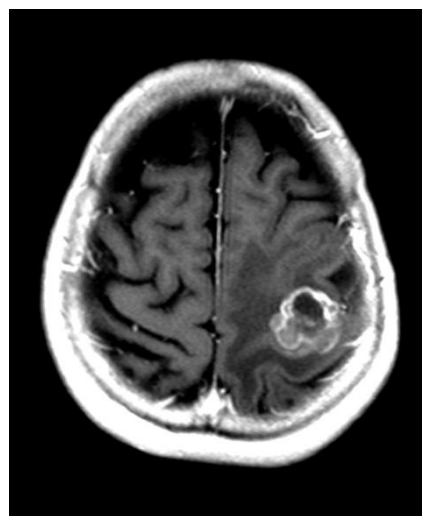
Κατά τη μελέτη ανεδείχθη εστία αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στην κεντρική μοίρα του AP κροταφικού λοβού (δείκτες). Το εύρημα βρίσκεται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιγραφόμενη αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) ~7,6.

Συμπεράσματα

Η σπινθηρογραφική μελέτη θεωρείται ενδεικτική παρουσίας ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα περιοχή και θεωρείται ενδεικτική ύπαρξης high-grade νεοεξεργασίας.



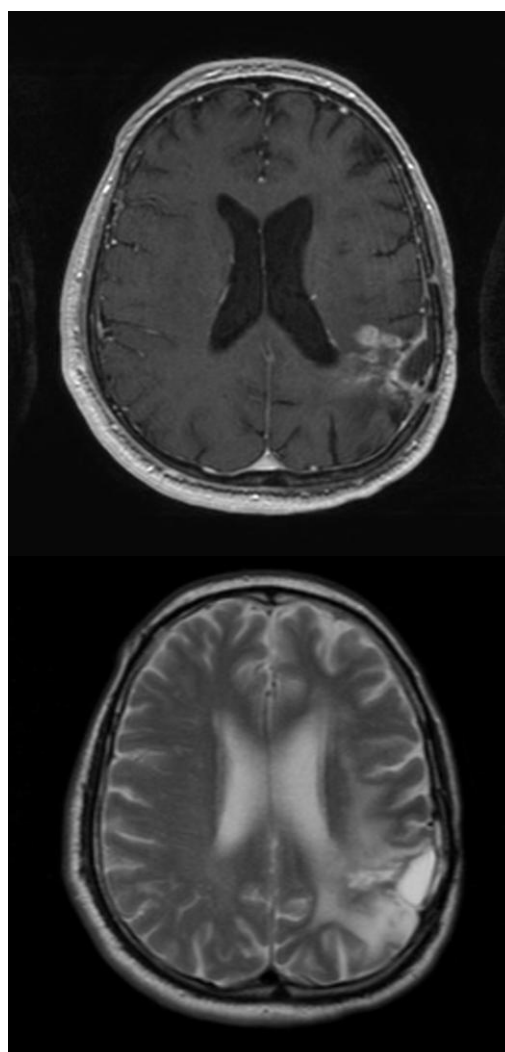
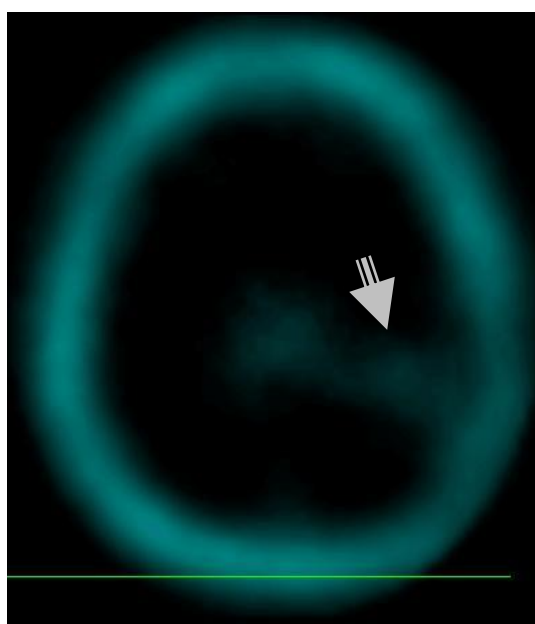
SPECT



MRI 20-8-16

ΑΣΘΕΝΗΣ #9_GBM (Σ.Ε., Θήλυ, 70y). (L/B>7,3)

Κατά τη μελέτη ανεδείχθησαν δύο κοντινές εστίες αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στην ανώτερη μοίρα του AP μετωπο-βρεγματικού ορίου (δείκτες). Τα ευρήματα βρίσκονται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιγραφόμενη αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) ~7,3. Συμπεράσματα: Η σπινθηρογραφική μελέτη θεωρείται ενδεικτική παρουσίας ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα περιοχή και θεωρείται ενδεικτική ύπαρξης νεοεξεργασίας, πιθανότατα στα πλαίσια υποτροπής της αρχικώς διαγνωσθείσης και ακτινοβοληθείσης αλλοίωσης.



Ασθενής #10 (Π.Κ., Άρρεν, 65y).

Κατά τη μελέτη ανεδείχθησαν δύο κοντινές εστίες αυξημένης πρόσληψης του ρ/φ στην οπίσθια φλοιϊκή μοίρα του AP κροταφο-βρεγματικού ορίου. Τα ευρήματα βρίσκονται σε τοπογραφική αντιστοιχία με την περιγραφόμενη αλλοίωση σε πρόσφατο ακτινολογικό έλεγχο (MRI). Η ημιποσοτική ανάλυση πρόσληψης του ρ/φ σε εγκάρσια τομή κατά μήκος της αλλοίωσης ανέδειξε λόγο πρόσληψης βλάβης-προς-υπόστρωμα (B/Y) >10.

Συμπέρασμα: Η σπινθηρογραφική μελέτη θεωρείται ενδεικτική παρουσίας ιστού υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας και πυκνότητας μιτοχονδρίων στην ανωτέρω περιγραφείσα περιοχή και θεωρείται ενδεικτική ύπαρξης high-grade νεοεξεργασίας, πιθανότατα στα πλαίσια υποτροπής.

12.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΜΥΟVIEW™

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ΜΥΟVIEW™

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φιαλίδιο περιέχει: Tetrofosmin 0,23 mg.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Λυόφιλο ενέσιμο προϊόν -Τυποποιημένη συσκευασία (Kit) ραδιοφαρμάκου.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Ενδείξεις

Το Myoview είναι ένας παράγων μελέτης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, που ενδείκνυται ως βοηθητικό μέσο στην διάγνωση και εντόπιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και / ή του εμφράγματος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Λυόφιλο ενέσιμο, που προορίζεται για ανασύσταση με 4-8 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος Υπερτεχνητικού [^{99m}Tc] Νατρίου Ph. Eur., ραδιενεργού συγκέντρωσης όχι περισσότερο από 1,1 GBq/ml.

Για την διάγνωση και εντόπιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, η συνιστώμενη διαδικασία περιλαμβάνει δύο ενδοφλέβιες χορηγήσεις ^{99m}Tc - tetrofosmin. Για ενήλικες και ηλικιωμένους, χορηγούνται, σε μέγιστη κόπωση, 185 - 250 MBq και περίπου 4 ώρες αργότερα χορηγούνται, σε ηρεμία, 500-750 MBq.

Η χορηγούμενη ραδιενέργεια πρέπει να περιορίζεται σε 1000 MBq για κάθε μία ημέρα.

Ως βοηθητικό μέσο στην διάγνωση και εντόπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, μία χορήγηση ^{99m}Tc - tetrofosmin (185-250 MBq), σε ηρεμία, είναι επαρκής.

Δεν συνιστάται η χρήση του Myoview σε παιδιά ή εφήβους, επειδή δεν υπάρχουν στοιχεία για αυτές τις ομάδες ηλικιών.

Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να παραμένουν νηστικοί από το προηγούμενο βράδυ ή να λαμβάνουν μόνο ένα ελαφρύ γεύμα το πρωί της εξέτασης.

Η επίπεδη (PLANAR), ή κατά προτίμηση SPECT απεικόνιση δεν πρέπει να αρχίζει νωρίτερα από 15 λεπτά μετά την χορήγηση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για σημαντικές αλλαγές στην συγκέντρωση στο μυοκάρδιο ή στην επανακατανομή του ^{99m}Tc - tetrofosmin. συνεπώς εικόνες μπορούν να ληφθούν έως τουλάχιστον 4 ώρες μετά την χορήγηση. Για επίπεδη (PLANAR) απεικόνιση πρέπει να ληφθούν οι συνήθεις όψεις (πρόσθια, σε αριστερή κλίση 40° - 45°, σε αριστερή κλίση 65° - 70°, και / ή πλάγια αριστερή).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διαγνωστικό ραδιοφαρμακευτικό προϊόν για απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος,

Κωδικός ATC: V09G A 02

Φαρμακολογικά αποτελέσματα δεν αναμένονται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του ανασυσταθέντος Myoview στην συνιστώμενη δοσολογία.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η πρόσληψη από το μυοκάρδιο του ^{99m}Tc - tetrofosmin παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με την ροή αίματος στην στεφανιαία αρτηρία, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα του συμπλόκου ως παράγοντα απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ^{99m}Tc - tetrofosmin καθαίρεται ταχέως από το αίμα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Λιγότερο από το 5% της χορηγούμενης ραδιενέργειας παραμένει στο αίμα για 10 λεπτά μετά την χορήγηση. Η πρόσληψη από το μυοκάρδιο είναι ταχεία, και επιτυγχάνει ένα μέγιστο που είναι περίπου το 1,2 % της χορηγούμενης δόσης με επαρκή παραμονή ώστε να επιτρέπει απεικόνιση του μυοκαρδίου με επίπεδες (PLANAR) ή SPECT τεχνικές από 5 λεπτά έως 4 ώρες μετά την χορήγηση. Η βασική κάθαρση των ιστών είναι ταχεία από τους πνεύμονες και το ήπαρ, και η ραδιενέργεια ελαττώνεται σε αυτά τα όργανα μετά από κόπωση, με αυξημένη δέσμευση στους σκελετικούς μύες. Περίπου το 66% της χορηγούμενης ραδιενέργειας απεκκρίνεται μέσα σε 48 ώρες μετά τη χορήγηση, με περίπου το 40% να απεκκρίνεται στα ούρα και το 26% στα κόπρανα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδοχών

Stannous chloride dihydrate, disodium suiphosalicylate, sodium D - gluconate, sodium hydrogen carbonate, nitrogen gas.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή. Ωστόσο το ^{99m}Tc - tetrofosmin δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να αραιώνεται με οποιαδήποτε άλλη ουσία, εκτός από εκείνες που συνιστώνται για την ανασύσταση.

6.3 Χρόνος φύλαξης

Η διάρκεια ζωής του συσκευασμένου προϊόντος είναι 26 εβδομάδες. Η χημική και η φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος ενέσιμου διαλύματος έχει αποδειχθεί για 12 ώρες σε 2-8° C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2- 8° C πριν και μετά την ανασύσταση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν διατίθεται σε φιαλίδιο από διαυγή ύαλο, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και μεταλλικό επισφράγισμα σε μεγέθη συσκευασίας των 2 ή 5 φιαλιδίων.

Letter to the Editor

Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinomaG.A. Alexiou¹, J.A. Bokharhi², A.P. Kyritsis³, K.S. Polyzoidis¹ and A.D. Fotopoulos²¹Department of Neurosurgery University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece; ²Department of Nuclear Medicine University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece; ³Department of Neurology University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece**Key words:** renal cell carcinoma, SPECT, Tc-99m Tetrofosmin

Dear Editor,

Distinguishing neoplastic from non-neoplastic intracerebral hemorrhage is a difficult task. We evaluated the usefulness of Tc-99m Tetrofosmin brain SPECT in a patient suspected of having a neoplastic intracerebral hematoma.

A 55-year old man was admitted to the hospital for a severe frontal headache of sudden onset. An emergency CT scan was performed and a hemorrhagic lesion was revealed in the left cerebellar hemisphere. The patient was hospitalized for further evaluation and treatment. Two years earlier he had undergone nephrectomy. The histological diagnosis was clear cell carcinoma. MRI brain scan was performed and showed that the lesion was hyperintense on T1 (Figure 1) and T2 weighted images, compressing the fourth ventricle and pons, and surrounded by edema. A ring enhancement was also noted after contrast administration (Figure 2). A metastatic lesion was suspected. For further investigation a brain SPECT was performed using Tc-99m Tetrofos-

min. The uptake of Tc-99m Tetrofosmin was assessed visually but no area of abnormal uptake appeared in the region of interest (Figure 3). Due to the patient's previous renal cell carcinoma the lesion was resected. Histopathologically it was proven to be hemorrhage.

In average 1–3 years after nephrectomy, 3, 9–24% of patients with renal cell carcinoma experience brain metastasis [1]. Especially clear cell renal cell carcinoma has the propensity for distant metastasis from the early stage of the disease to several years [2,3]. Furthermore, metastatic brain tumors have the highest incidence of tumoral bleeding [4]. MRI cannot always distinguish between neoplastic and non-neoplastic hemorrhage due to considerable overlap between their imaging findings [5]. Tc-99m Tetrofosmin is a lipophilic diphosphine routinely used for myocardial perfusion imaging. Its whole uptake mechanism is not understood although bearing similarities to Tc-99m MIBI and depending

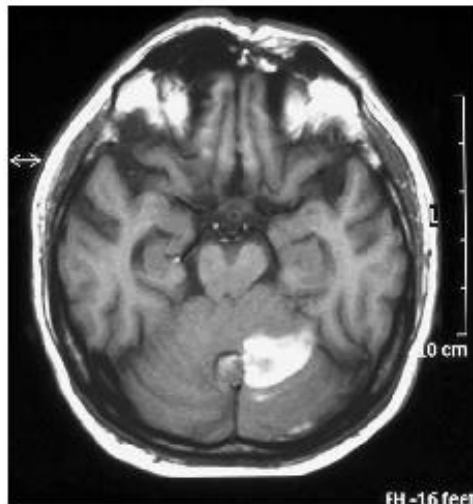


Figure 1. MRI (T1 weighted image).

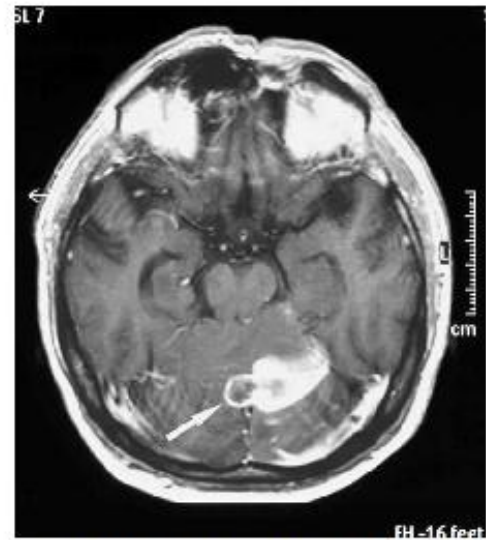


Figure 2. MRI (gadolinium-enhanced T1 weighted image). A ring enhancement is noted (arrow).

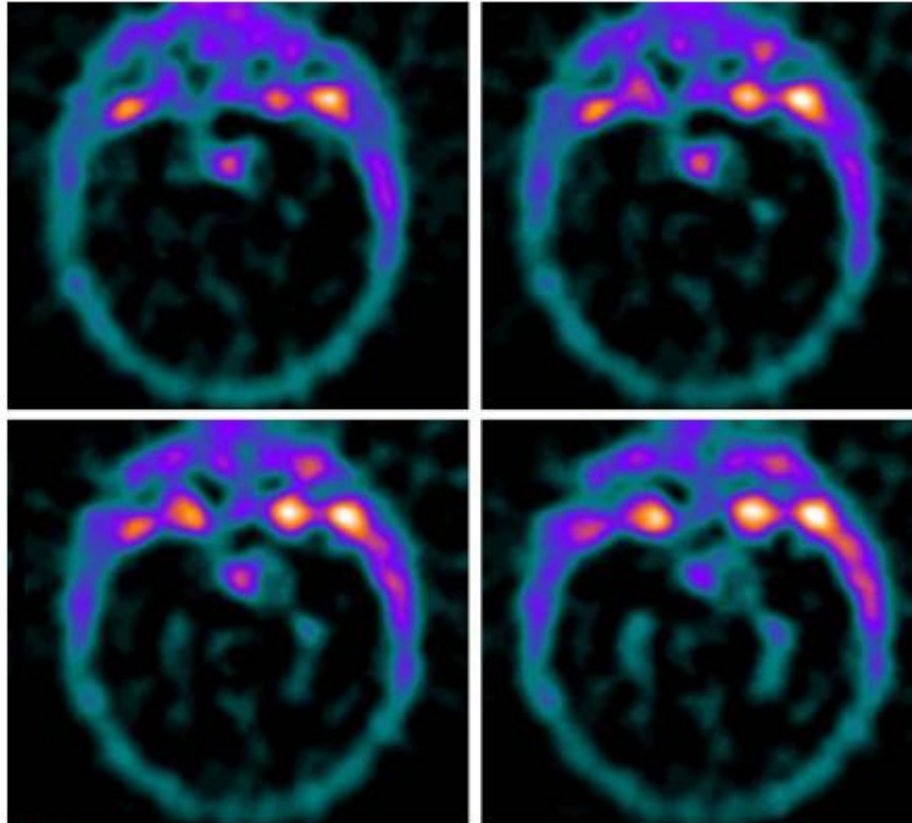


Figure 3. Tc-99m Tetrofosmin brain SPECT showing no abnormal uptake.

mainly on blood flow and on the metabolic status of the cells [6]. Tc-99m MIBI has been reported to be 100% sensitive and specific in the early differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic intraparenchymal cerebral hemorrhage [7]. So far there are no reports for such differential diagnosis with the use of Tc-99m Tetrofosmin SPECT. Furthermore, little are known of Tc-99m Tetrofosmin potential for intracranial lesion imaging but it has successfully visualized brain metastatic lesions [8]. We conclude that Tc-99m Tetrofosmin brain SPECT adds valuable information for the differentiation of intracranial lesions of this nature and may even prevent an unnecessary operation.

References

1. Gay PC, Litchy WJ, Cascino TL: Brain metastasis in hypernephroma. *J Neurooncol* 5(1): 51-56, 1987
2. Sadamoto T, Yuki K, Migita K, Taniguchi E, Kodama Y, Kurisu K: Solitary brain metastasis from renal cell carcinoma 15 years after nephrectomy: case report. *Neurol Med Chir* 45(8): 423-427, 2005
3. Mai KT, Landry CD, Robertson SJ: A comparative study of metastatic renal cell carcinoma with correlation to subtype and primary tumor. *Pathol Res Pract* 197: 671-675, 2001
4. Nizuma H, Nakasato N, Yonemitsu T, Ito S, Suzuki J: Intracerebral hemorrhage from a metastatic brain tumor. Importance of differential diagnosis preceding stereotaxic hematoma aspiration. *Surg Neurol* 29(3): 232-236, 1988
5. Destian S, Sze G, Krol G, Zimmerman RD, Deck MD: MR imaging of hemorrhagic intracranial neoplasm. *AJR* 152: 137-144, 1989
6. Fukumoto M: Single-photon agents for tumor imaging: 201Tl, 99mTc-MIBI, and 99mTc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 18(2): 79-95, 2004
7. Minnoli F, Angileri FF, Cosentino S, Peorella GR, Cardali S, De Divitiis O, Germano A, Baldari S: 99m Tc-MIBI SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic intracerebral hematoma. *J Nucl Med* 44: 1566-1573, 2003
8. Schillaci O, Danieli R, Tavolaro R, Scopinaro F: Tc-99m tetrofosmin accumulation in lung cancer and its metastases. *Clin Nucl Med* 22(1): 46-47, 1997

Address for offprints: G.A. Alexiou, Department of Neurosurgery, University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece; Tel.: +30-26-5104-8795; Fax: +30-26-5109-9379; E-mail: Alexiougr@yahoo.gr, mo1929@cc.uoi.gr

Characterization of intracranial space-occupying lesions by ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT

Andreas D. Fotopoulos · Athanasios P. Kyritsis ·
Spyridon Tsiouris · Jihad Al-Boucharali ·
Athanasios Papadopoulos · Spyridon Voulgaris ·
George A. Alexiou

Received: 18 November 2009 / Accepted: 11 May 2010 / Published online: 23 May 2010
© Springer Science+Business Media, LLC. 2010

Abstract Differentiating neoplastic from non-neoplastic intracranial lesions is of paramount importance for patient management. Benign lesions can have many of the features of malignant brain tumors on both computed tomography (CT) and conventional magnetic resonance imaging (MRI). Herewith, we set out to investigate the role of ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tc -TF) brain SPECT in the differentiation of neoplastic from non-neoplastic intracranial lesions. We prospectively studied, between September 2004 and September 2009, patients with intracranial lesions suspected of being tumors on CT/MRI that were operated on. All patients with suspected tumor on CT/MRI underwent ^{99m}Tc -TF brain SPECT within a week before surgery and CT/MRI studies. Radiotracer accumulation in intracranial lesions was assessed visually and then a semiquantitative method of image analysis was applied, by calculating the lesion-to-normal (L/N) uptake ratio. We compared the L/N ratios between low-grade gliomas and high-grade gliomas, low and high-grade gliomas and intra-axial non-neoplastic lesions, low and high-grade gliomas and metastases, and

typical versus anaplastic meningiomas. Ninety patients suffered from neoplastic lesions and 16 harboured non-neoplastic pathologies. There was a significant difference between low-grade gliomas and high-grade gliomas ($P = 0.0019$). ROC analysis provided 2.8 as the optimum cutoff value thresholding discrimination between these two groups, with 91.3% sensitivity and 83.3% specificity. When comparing gliomas (low and high-grade) with intra-axial non-neoplastic lesions the difference was statistically significant ($P < 0.0001$). There was no statistically significant difference between gliomas (low and high-grade) and metastases. Regarding meningiomas, there was a statistically significant difference between typical and anaplastic meningiomas ($P = 0.0002$). ROC analysis provided 9.6 as the optimum cutoff value thresholding discrimination between these two groups, with 96% sensitivity and 100% specificity. ^{99m}Tc -TF brain SPECT may differentiate neoplastic from non-neoplastic intracranial pathologies and could prove useful for pre-surgical evaluation of intracranial lesions.

Keywords SPECT · ^{99m}Tc -Tetrofosmin · Intracranial · Lesion

A. D. Fotopoulos · S. Tsiouris · J. Al-Boucharali ·
A. Papadopoulos
Department of Nuclear Medicine, University Hospital
of Ioannina, Ioannina, Greece

A. P. Kyritsis
Department of Neurology, University Hospital of Ioannina,
Ioannina, Greece

S. Voulgaris · G. A. Alexiou
Department of Neurosurgery, University Hospital of Ioannina,
Ioannina, Greece

G. A. Alexiou (✉)
Aetideon 52, 11561 Hologos, Attika, Greece
e-mail: alexiougr@yahoo.gr; alexiougr@gmail.com

Introduction

Differentiating neoplastic from non-neoplastic intra-axial lesions is of paramount importance for patient management. Neoplastic and non-neoplastic pathologies may equally produce abnormal contrast enhancement, mass effect, and perilesional edema on both computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) [1]. Consequently, such situations constitute a diagnostic dilemma and often the final diagnosis requires histological