



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ
ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (fMRI) ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ**

**ΠΕΡΣΕΦΟΝΗ ΜΑΡΓΑΡΙΤΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ
ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (fMRI) ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ**

**ΠΕΡΣΕΦΟΝΗ ΜΑΡΓΑΡΙΤΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μαργαρίτη Περσεφόνης: 9-11-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 551^α/29-3-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Αργυροπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Κονιτσιώτης Σπυρίδων Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Γαλατσάνος Νικόλαος Καθηγητής Πληροφορικής του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 7-6-2005

«Μελέτη με λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (f-MRI) του εγκεφάλου ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών»

Ανασυγκρότηση της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 695^α/2-11-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Αργυροπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Κονιτσιώτης Σπυρίδων Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Λουκάς Ασπρακάς Λέκτορας Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 781^α/29-9-2015

| | |
|-------------------------------|---|
| Αργυροπούλου Μαρία | Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Κιόρτσης Δημήτριος –Νικηφόρος | Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Τζαφλίδου Μαργαρίτα | Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Κονιτσιώτης Σπυρίδων | Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Ασπρακάς Λουκάς | Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Ζήκου Αναστασία | Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |

Εύδης Βασίλειος

Λέκτορας Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-10-2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος



Μαρίνα Καπιτοπούλου
ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου

Στο Γιάννη και στα παιδιά μας, Γιώργο και Ναπολέον

Πρόλογος

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ακατανίκητη ανάγκη κίνησης των κάτω άκρων και μπορεί να συνοδεύεται από δυσαισθησίες ή παραισθησίες. Εκδηλώνεται τις νυχτερινές ώρες στη μεταβατική φάση από την εγρήγορση στον ύπνο και στη διάρκεια του ύπνου ενώ οι δυσάρεστες αισθήσεις των κάτω άκρων υφίστανται μερικώς ή πλήρως όταν το άτομο κινεί τα πόδια του. Οι περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων είναι στερεότυπες και συμβαίνουν κατά ριπές. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έχει υψηλή επίπτωση και αναγνωρίζεται κυρίως με βάση κλινικά κριτήρια τα οποία καθορίστηκαν από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του συνδρόμου και αναθεωρήθηκαν πρόσφατα. Διακρίνεται σε δύο μορφές: την πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή μορφή αγνώστου αιτιολογίας, που είναι η συχνότερη, και τη δευτεροπαθή η οποία εμφανίζεται σε έδαφος σιδηροπενικής αναιμίας, κύησης, ουραιμίας, σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου ή συσχετίζεται με τη λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Επίσης, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών με βάση την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων διακρίνεται σε πρώιμης έναρξης και σε όψιμης έναρξης. Αν και η παθοφυσιολογία του συνδρόμου παραμένει άγνωστη, πολλές μελέτες απεικονιστικές και ιστοπαθολογικές αλλά και η ανταπόκριση του συνδρόμου στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και στο σίδηρο οδηγούν σε αιτιοπαθογενετικές υποθέσεις δυσλειτουργίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος επισημαίνοντας το ρόλο της ντοπαμίνης και του σιδήρου.

Η απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία και ειδικότερα με λειτουργική μαγνητική τομογραφία γίνεται για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Έως σήμερα λίγες μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας έχουν διενεργηθεί στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Οι περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται στη διάρκεια των περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων τις νυχτερινές ώρες παραμένουν άγνωστες. Η λειτουργική δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της προσυμπτωματικής περιόδου δεν έχει ακόμη διερευνηθεί.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη του εγκεφάλου ασθενών με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών με τη μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, τη μέθοδο εκτίμησης του όγκου των δομών του εγκεφάλου (φαιάς, λευκής ουσίας) καθώς και η εκτίμηση του σιδήρου σε περιοχές του εγκεφάλου με μετρήσεις του χρόνου χαλάρωσης T2. Η αναγνώριση και κλινική αξιολόγηση της διαταραχής έγινε από τη Νευρολογική Κλινική, ενώ η μαγνητική τομογραφία των ασθενών πραγματοποιήθηκε στον Μαγνητικό Τομογράφο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά τις

νυχτερινές ώρες. Η λήψη των λειτουργικών εικόνων έγινε με τη χρήση σειριακού και στιγμιαίου παραδείγματος. Επιπλέον, μελετήθηκε η λειτουργία του εγκεφάλου σε περιόδους ηρεμίας. Οι ομάδες των ασθενών διακρίθηκαν ανάλογα με την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων του συνδρόμου σε πρώιμης και όψιμης έναρξης υποομάδες.

Οι εικόνες της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας και η ανάλυσή τους μπορεί να αποτελέσει ένα εργαλείο έρευνας για την εκτίμηση των περιοχών του εγκεφάλου που ελέγχονται μεταβολικά ενεργείς κατά την εκτέλεση των περιοδικών κινήσεων των άκρων των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και τη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που πιθανά εμπλέκονται. Επιπλέον, δεδομένα μεταβολών της λειτουργίας του εγκεφάλου σε σχέση με υγιείς μάρτυρες πιθανά θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε θεραπευτικές λύσεις που αλλάζουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου με τεχνικές όπως της διαμαγνητικής διέγερσης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος

Περιεχόμενα

Συντμήσεις-Αρκτικόλεξα

I. Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1^ο

Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

1.1 Εισαγωγή - Αρχιτεκτονική του ύπνου και ανώμαλα κινητικά πρότυπα κατά τη διάρκειά του

1.2. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

1.2.1. Ιστορική αναδρομή

1.2.2. Περιγραφή, μορφές, κριτήρια διάγνωσης

1.2.3. Διαγνωστικές εξετάσεις

1.2.4. Διαφορική διάγνωση

1.2.5. Επιδημιολογικά στοιχεία

1.2.6. Διεθνής Κλίμακα Ανήσυχων Ποδιών - International Restless legs Severity Scale (IRLS)

1.3. Παθογενετικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

1.3.1 *Η υπόθεση της υπολειτουργίας του ντοπαμινεργικού συστήματος*

1.3.2 *Η υπόθεση της έλλειψης σιδήρου*

Σίδηρος

Σίδηρος στον εγκέφαλο

Έλλειψη σιδήρου στον εγκέφαλο

Περίσσεια σιδήρου στον εγκέφαλο

Η υπόθεση της έλλειψης σιδήρου στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

1.3.3 *Η υπόθεση της δυσλειτουργίας ή ατροφίας των AII νευρώνων*

1.3.4 *Η υπόθεση της γενετικής ανωμαλίας*

1.3.5 *Η υπόθεση της δυσλειτουργίας του περιφερικού νευρικού συστήματος*

1.3.6 *Η υπόθεση της φλεγμονής – αυτοάνοσης αρχής διαταραχής*

1.3.7 *Η υπόθεση της λειτουργικής διαταραχής – Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας*

- 1.4. Θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών 1.4.1 Μη φαρμακευτική 1.4.2
Φαρμακευτική

Κεφάλαιο 2^ο

Μαγνητική τομογραφία

2.1 Μαγνητική τομογραφία

2.1.1 Πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός

2.1.2 Κωδικοποίηση εικόνας

2.1.3 Ακολουθίες παλμών

Spin echo (ακολουθία μονοβαθμιδωτής αντήχησης)

Gradient echo (ακολουθία βαθμιδωτής αντήχησης)

Echo Planar Imaging (EPI) (απεικόνιση ηχούς επιπέδου)

2.2 Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)

2.2.1 Εισαγωγή

2.2.2 Νευροφυσιολογικές παράμετροι που επιδρούν στο σήμα BOLD

2.2.3 Νευροαγγειακή σύζευξη

2.2.4 Συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (Hemodynamic Response Function, HRF)

2.2.5 Ακολουθίες παλμών στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία και παράμετροι που καθορίζουν την ποιότητα του σήματος

2.2.6 Σχεδιασμός του παραδείγματος

Σχεδιασμός παραδείγματος τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων

Σχεδιασμός παραδείγματος σχετιζόμενου με στιγμιαίο γεγονός (event-related)

2.2.7 Εφαρμογές της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

2.3 Λειτουργική συνδεσιμότητα (Functional connectivity)

2.4 Μεθοδολογία επεξεργασίας και στατιστική ανάλυση των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

2.4.1 Προεπεξεργασία των fMRI δεδομένων πριν από τη στατιστική ανάλυση

2.4.2 Στατιστική ανάλυση των ενεργοποιημένων εικόνων

i. Εξίσωση γενικού γραμμικού μοντέλου (General Linear Model, GLM)

ii. Φίλτρα εξομάλυνσης

iii. Χαρτογράφηση στατιστικών παραμέτρων (Statistical Parametric Mapping, SPM)

2.4.3 t-test και F-test

2.4.4 Ανάλυση σταθερών και τυχαίων επιδράσεων στη λειτουργική μαγνητική απεικόνιση

II. Ειδικό μέρος

Μελέτες: I,II,III

Σκοπός της μελέτης

Υλικό-Ασθενείς

Πρωτόκολλο απεικόνισης

i. Ακολουθίες

ii. Ανάλυση των εικόνων – επεξεργασία με το στατιστικό παραμετρικό χάρτη

α) Προ-επεξεργασία των εικόνων

β) Στατιστική ανάλυση πρώτου επιπέδου

γ) Στατιστική ανάλυση δευτέρου επιπέδου ή τυχαία ανάλυση

Μελέτη I

Μελέτη ποσοτικοποίησης του χρόνου T2 και απεικόνιση με λειτουργική μαγνητική τομογραφία των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όψιμης έναρξης

Μέθοδος

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Ανάλυση εικόνων

Στατιστική ανάλυση

Αποτελέσματα

Συζήτηση

Μελέτη II

Μελέτη ασθενών με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών που δε λαμβάνουν θεραπεία με ανάλυση όγκου, ποσοτικοποίηση T2 και λειτουργική μαγνητική τομογραφία κατά τις νυχτερινές ώρες

Μέθοδος

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Ανάλυση εικόνων

Στατιστική ανάλυση

Αποτελέσματα

Συζήτηση

Μελέτη III

Μελέτη των ενεργών νευρωνικών δικτύων των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και της λειτουργικής συνδεσιμότητάς τους στη φάση ηρεμίας με τη μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Ανάλυση εικόνων και Στατιστική ανάλυση

Αποτελέσματα

Συζήτηση

III.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

IV. Περίληψη

V. Résumé

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ

| | |
|---------------|---|
| BA | Brodmann area, περιοχή κατά Brodmann |
| BOLD | Blood-oxygen-level-dependent, εξάρτηση του επιπέδου οξυγόνου του αίματος |
| EPI | Echo-Planar Imaging, απεικόνιση ηχούς επιπέδου |
| eRLS | Early onset restless legs syndrome, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών πρώιμης έναρξης |
| fMRI | Functional MRI, λειτουργική μαγνητική τομογραφία |
| FDR | False discovery rate, ρυθμός ψευδούς ανακάλυψης |
| IRLSSG | International Restless Legs Syndrome Study Group, Ομάδα μελέτης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών |
| IRLS | International Restless Legs Severity Scale, Κλίμακα βαρύτητας του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών |
| /RLS | Late onset restless legs syndrome, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όψιμης έναρξης |
| MNI | Montreal Neurological Institute, Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging, Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού |
| Pixel | Εικονοστοιχείο |
| PLMs | Periodic limb movements, Περιοδικές κινήσεις των άκρων |
| RLS | Restless legs syndrome, Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών |
| ROI | Region of Interest, Περιοχή ενδιαφέροντος |
| SNc | Substantia nigra pars compacta, συμπαγές τμήμα μέλαινας ουσίας |
| SNr | Substantia nigra pars reticulate, δικτυωτό τμήμα μέλαινας ουσίας |
| SPECT | Single photon emission computed tomography, τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου |
| SPM | Statistical Parametric Mapping, Χαρτογράφηση Στατιστικών Παραμέτρων |
| TE | Time of Echo, χρόνος αντήχησης |
| TR | Time of Repetition, χρόνος επανάληψης |
| VBM | Voxel-based Morphometry, μέθοδος ανάλυσης όγκου των δομών του εγκεφάλου βασισόμενη στο ογκοστοιχείο |
| Voxel | Ογκοστοιχείο |
| WFU | Wake Forest University, Πανεπιστήμιο του Wake Forest |

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο

Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

1.1 Εισαγωγή-Αρχιτεκτονική του ύπνου και ανώμαλα κινητικά πρότυπα κατά τη διάρκεια του ύπνου

Οι *Nathaniel Kleitman* και *Eugene Aserinsky* το 1953 σε πειραματική μελέτη των κινήσεων των βλεφάρων κατά τη διάρκεια του ύπνου οδηγήθηκαν στην ανακάλυψη της φάσης REM (rapid eye movement) του ύπνου. Η ανακάλυψη της φάσης REM οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο ύπνος δεν είναι μόνο η παθητική απώλεια της κατάστασης εγρήγορσης. Η φάση REM χαρακτηρίζεται από ταχείες κινήσεις των οφθαλμών στο ηλεκτροοφθαλμογράφημα με σύγχρονη έντονη δραστηριότητα του εγκεφάλου με κύματα χαμηλού εύρους και υψηλής συχνότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η φάση REM συνολικής διάρκειας 90–110 λεπτά εναλλάσσεται με μια φάση Non-REM. Ο κύκλος αυτός επαναλαμβάνεται περίπου 3 έως 6 φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η διάρκεια της φάσης REM του ύπνου αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας ενώ υπάρχουν νευρώνες της γεφυρικής καλύπτρας που είναι ιδιαίτερα ενεργείς στη φάση αυτή.

Τα περισσότερα μέρη του εγκεφάλου είναι ενεργά και κατά τις τρεις νευροσυμπεριφορικές φάσεις: την κατάσταση αγρυπνίας, τη φάση REM του ύπνου και τη φάση non-REM του ύπνου. Βέβαια, η λειτουργία του εγκεφάλου αναδιοργανώνεται κατά τις διαφορετικές φάσεις. Η γνώση που αποκτήθηκε από τη βασική έρευνα του ύπνου σε ζώα έχει οδηγήσει σε σπουδαία πρόοδο όσον αφορά την κατανόηση του ανθρώπινου ύπνου, διαμορφώνοντας μεγάλες διαγνωστικές και θεραπευτικές προοπτικές. Επιπρόσθετα, η γνώση που αποκτήθηκε από τις διαταραχές ύπνου στους ανθρώπους έχει οδηγήσει σε σημαντικά συμπεράσματα τα οποία αφορούν τον ύπνο και τις διαταραχές του.

Υπάρχουν περίπου 100 αναγνωρισμένες διαταραχές ύπνου. Ωστόσο, οι περισσότερες αιτιάσεις που αφορούν τον ύπνο κατατάσσονται στις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες:

A. Υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας χωρίς εμφανή εξήγηση

Β. Πρωτοπαθής αϋπνία: πρόβλημα εισαγωγής στον ύπνο ή πρόβλημα διατήρησης του ύπνου λόγω διακοπής του από στερεότυπες επαναλαμβανόμενες κινήσεις των ποδιών ή διατάσεις των ποδιών γνωστές ως περιοδικές κινήσεις των ποδιών (Periodic limb movement disorder, PLMD). Οι κινήσεις αυτές είναι μη εθελούσιες και λαμβάνουν χώρα κυρίως στη φάση non-REM του ύπνου. Ωστόσο περιοδικές κινήσεις των άκρων έχουν καταγραφεί και κατά τη φάση REM παρότι η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από χαμηλό μυϊκό τόνο. Πρόκειται συνήθως για τη ναρκοληψία και τη REM συμπεριφορική διαταραχή όπου έχει αναφερθεί η παρουσία περιοδικών κινήσεων των άκρων

Γ. Διαταραχές κερκάδιου ρυθμού όπως το σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου και το ανώμαλο πρότυπο ύπνου

Δ. Σύνθετες συμπεριφορικές διαταραχές ύπνου (παρααϋπνία) όπως υπονοβασία, βρουξισμός, REM συμπεριφορική διαταραχή κ.α.

Τα συστήματα που χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση των διαταραχών ύπνου είναι το DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), η Διεθνής Ταξινόμηση των διαταραχών ύπνου (International Classification of Sleep Disorders, ICSD), και το ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Μέθοδοι για να ταυτοποιήσουμε τις διαταραχές ύπνου είναι η λήψη ιστορικού από τον αιτιώμενο τη διαταραχή και τον/τη σύντροφό του, η πολυνυσταγμογραφία (PSG) και η ακτιγραφία. Σημειώνεται ότι η μέθοδος της ακτιγραφίας χρησιμοποιεί ταχύμετρα σε σμίκρυνση τα οποία τοποθετούνται στην ποδοκνημική άρθρωση ή στο άκρο πόδι και καταγράφουν τις περιοδικές κινήσεις των ποδιών [1].

Περίπου 40% των ατόμων σε όλο τον κόσμο εμφανίζουν ανώμαλη κινητική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα να μειώνεται η συνολική διάρκεια του ύπνου και να αυξάνεται η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το αποτέλεσμα είναι αρνητικό για τη σωματική και πνευματική υγεία και συνιστά ένα σημαντικό πρόβλημα με κοινωνικοοικονομικές συνέπειες και επιπτώσεις σε προσωπικό επίπεδο και στην ποιότητα ζωής.

Οι διαταραχές ύπνου κυμαίνονται από μέτριες μέχρι σοβαρές.

Διακρίνουμε τέσσερις κατηγορίες ανώμαλης κινητικής συμπεριφοράς:

1. μη περιοδικές μυοκλονικές συσπάσεις
2. περιοδικές και στερεότυπες κινήσεις
3. σύνθετες και αποδιοργανωμένες συμπεριφορές

4. σύνθετες και οργανωμένες συμπεριφορές (π.χ. rapid-eye-movement sleep behaviour disorder)

Στις περιοδικές και στερεότυπες κινήσεις κατατάσσεται και η διαταραχή των περιοδικών κινήσεων των άκρων. Η διαταραχή συνήθως αφορά την τυπική κίνηση της ραχιαίας έκτασης του μεγάλου δακτύλου του ποδός με σύγχρονη ραχιαία κάμψη της ποδοκνημικής διάρθρωσης και απαντάται:

- a. στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
- b. στη συμπεριφορική διαταραχή της φάσης REM
- c. στη ναρκοληψία [2]

Η αναγνώριση της διαταραχής αυτής καθώς και η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της θα μπορούσε να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την αντιμετώπιση της αϋπνίας. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή επιλέξαμε να ασχοληθούμε με τη μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου κατά την εκτέλεση των περιοδικών κινήσεων των άκρων αλλά και κατά την φάση ηρεμίας στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε πληθυσμούς πρώιμης και όψιμης έναρξης νόσου. Η διαταραχή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι μια φτωχά αναγνωρισμένη διαταραχή παιδιών, εφήβων και ενηλίκων, αγνώστου αιτίας με σημαντική επίδραση στην ποιότητα και ποσότητα του ύπνου. Η μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών επιλέχτηκε να γίνει με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία. Η απεικόνιση του ασθενούς σε ηρεμία και κατά την εκτέλεση των περιοδικών κινήσεων με τη μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας καθιστά πιθανά δυνατή την απεικόνιση των εγκεφαλικών περιοχών και κυκλωμάτων που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια των περιοδικών κινήσεων των άκρων.

1.2. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

1.2.1 Ιστορική αναδρομή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών

«Πριν από λίγο καιρό ζήτησε τη συμβουλή μου κάποια κυρία περιωπής, η οποία αδυνατούσε να κοιμηθεί τη νύχτα εξαιτίας των σπασμωδικών αυτών συμπτωμάτων που αντιμετώπιζε δύο μόλις φορές την εβδομάδα. Στη συνέχεια λάμβανε αγωγή καθημερινά για τρεις μήνες περίπου, χωρίς να προκαλείται από αυτή κάποια βλάβη είτε στον

εγκέφαλο είτε σε κάποια άλλη της λειτουργία, και μάλιστα όταν λάμβανε άλλες θεραπείες. Με τη ρύθμιση της δυσκρασίας του αίματος και του νευρικού χυμού, τα ψυχικά πνεύματα¹ γινόταν πιο καλοήθη και ήπια. Στη συνέχεια, όταν σταμάτησε πλήρως το όπιο, ήταν σε θέση να κοιμάται σε κάθε περίπτωση καλά!»²

Απόσπασμα από το κεφάλαιο “Instructions for curing the Watching evil”, στο βιβλίο “London Practice of Physick”(1685)

Έτσι περιγράφηκε από τον Άγγλο ιατρό Willis το 1672, η περίπτωση ενός ασθενούς που θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως σύνδρομο ανήσυχων ποδιών με τη χρήση των σύγχρονων διαγνωστικών κριτηρίων.



Εικόνα 1.

Thomas Willis (1622-1675)

Ο Dr. Willis θεώρησε ότι η θεραπεία για τη διαταραχή αυτή ήταν η μετάγγιση αίματος, θεραπευτική προσέγγιση που συγκλίνει με τη σύγχρονη αιτιοπαθογενετική θεώρηση του συνδρόμου. Στη συνέχεια, ο Dr. Willis υπέθεσε ότι η διαταραχή προερχόταν από τη νωτιαία χορδή, ήταν προϊόν νωτιαίου ερεθισμού και χρησιμοποίησε οπιοειδή ως θεραπεία εκλογής.

¹ Ως ψυχικό πνεύμα [spiritus animalis] οριζόταν στην αρχαία και μεσαιωνική ιατρική ένα από τα τρία πνεύματα των ζωντανών οργανισμών που θεωρούνταν υπεύθυνο για την κίνηση. Ο Ερεσίστρατος (3^{ος} π.Χ. αι.) διετύπωσε την άποψη πως το ψυχικό πνεύμα, κινούμενο κατά μήκος των νεύρων, προξενούσε τη συστολή και διαστολή των μυών. Τη θεωρία αυτή επέκτεινε στη συνέχεια ο Γαληνός, που εντόπιζε την έδρα του ψυχικού πνεύματος στον εγκέφαλο.

² *‘Sometimes since I was advised with for a lady of quality, who in the night was hindered from sleep by reason of these spasmodic effects which came upon her only twice a week; she took afterward daily for almost three months, receiving no injury thereby, either on the brain or about any other function, and when while by the ²use of other remedies; the dyscrasia of the blood and nervous juice being corrected, the animal spirits became more benign and mild. She afterward leaving wholly the opium was able to sleep indifferently well!!’*

Το 19^ο αιώνα ο όρος “Anxietas Tiabarum” (ανησυχία της κνήμης) δόθηκε στη Γερμανία για την περιγραφή της διαταραχής ενώ πίστευαν ότι πρόκειται για μια μορφή υστερίας. Στη Γαλλία, υιοθετήθηκε ο όρος “Impatience musculaire” (μυϊκή αδημονία) για την περιγραφή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Περιγραφές του συνδρόμου επίσης έγιναν και από το Wittmaak το 1861 και συγκεκριμένα παραθέτουμε το παρακάτω απόσπασμα: “ Ένα χαρακτηριστικό αίσθημα είναι εκείνο της παλαιότερα περιγραφείσας ως ανησυχίας της κνήμης όπου μια περίεργη ώθηση για κίνηση έχει καταλάβει τα πόδια του προσβεβλημένου ατόμου. Κάθε λεπτό βλέπει τα πόδια του σε νέα θέση, τα σηκώνει επάνω, τα τεντώνει, τα κάμπτει, τα εκτείνει, τα τοποθετεί σταυρωτά το ένα πάνω στο άλλο. Ωστόσο αυτές οι κινήσεις δεν είναι απότομες ούτε βίαιες αλλά είναι αργές, προσεκτικές σα να θέλουν να βρουν τη θέση όπου θα ανακουφιστούν το μέγιστο δυνατό. Σε κάθε περιγραφή της νευρώδους υστερίας βρίσκουμε την ίδια ακούσια ανακίνηση που αφορά τα χέρια και τα πόδια. Το ίδιο αφορά ωστόσο και άλλη κατηγορία πληθυσμού χωρίς να είμαστε σε θέση να βρούμε την οριστική αιτία...η κατάσταση διαρκεί περίπου ένα τέταρτο της ώρας.”

Το 1923, ο Oppenheim ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ως νευρολογική διαταραχή στο ‘Lehrbuch der Nervenkrankheiten’. Η περιγραφή του ήταν σημαντική καθώς αναγνωρίστηκε η οικογενής προέλευση της νόσου.

Η πρώτη μοντέρνα περιγραφή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών αποδίδεται στο Σουηδό νευρολόγο και νευροχειρουργό Karl-Axel Ekbohm, το 1944, γι’ αυτό και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι επίσης γνωστό και ως “νόσος των Willis-Ekbohm”. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία και στα συνέδρια της Διεθνούς Εταιρείας που ασχολείται με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών για το εάν θα πρέπει να παγιωθεί η χρήση του όρου “σύνδρομο ανήσυχων ποδιών” ή θα πρέπει να αντικατασταθεί από τον όρο “νόσος των Willis-Ekbohm” [3].



Εικόνα 2. Karl Ekbohm

Ο Dr.Ekblom περιέγραψε το σύνδρομο ως “*Asthenia crurum paraesthetica*” και είναι ο πρώτος ο οποίος όρισε και τα διαγνωστικά του κριτήρια το 1960. Το περιγραφόμενο σύνδρομο χαρακτηριζόταν από αδυναμία, αίσθημα ψυχρού και νυχτερινές παραισθησίες στα πόδια, που ανταποκρινόταν σε κάποιο βαθμό σε φαρμακευτική αγωγή όπως το prisco (βενζυλ-ιμιδαζόλη) και το doryl (καρμπαχόλη). Ως καθηγητής και διευθυντής του τμήματος της Νευρολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Uppsala, ο Dr.Ekblom το 1945 εξέδωσε ένα άρθρο με τίτλο “Restless Legs Syndrome” (“Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών”) στο οποίο περιέγραφε το σύνδρομο και παρουσίαζε οκτώ περιπτώσεις ασθενών. Στο άρθρο του έγραφε: “ Πρόκειται για την κλινική μελέτη μιας “ασθένειας των ποδιών” που υποδιαγιγνώσκεται και χαρακτηρίζεται από περίεργη παραισθησία, πόνο και αδυναμία και εμφανίζεται με δύο μορφές: ‘asthenia crurum paraesthetica and asthenia dolorosa’ (τη μορφή παραισθησιών και την επώδυνη μορφή) ”. Ο Dr.Ekblom έδωσε στη διαταραχή ένα άλλο ποιοτικό χαρακτήρα, καθώς έδωσε έμφαση όχι μόνο στις κινητικές διαταραχές της νόσου, αλλά, και στα αισθητηριακά συμπτώματα. Βέβαια, σήμερα γνωρίζουμε ότι η νόσος δε διαχωρίζεται αμιγώς σε δύο υπότυπους αλλά μπορεί να δώσει μια ποικιλία συμπτωμάτων. Ο ερευνητής απέδωσε το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε δευτερογενή αίτια όπως σε αγγειακά αίτια ή σε ανεπάρκεια σιδήρου.

Το 1953 ο Dr. Nils Brage Nordlander συσχέτισε τη διαταραχή περισσότερο με τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου σε άτομα με πεπτικό έλκος, χρόνια νεφρίτιδα και λευχαιμία. Ο ερευνητής χρησιμοποίησε ενδοφλέβια μεγάλες ποσότητες σιδήρου για τη θεραπεία της διαταραχής σε 22 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και σημείωσε την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων σε 21 από αυτούς σε επανέλεγχο που έγινε αρκετούς μήνες αργότερα.

1.2.2 Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών: περιγραφή, μορφές, κριτήρια διάγνωσης

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια ετερογενής αισθητικο-κινητική νευρολογική διαταραχή η οποία διακρίνεται σε δύο μορφές: την **πρωτοπαθή** ή ιδιοπαθή μορφή αγνώστου αιτιολογίας που είναι η συχνότερη και τη **δευτεροπαθή μορφή** η οποία απαντάται συχνότερα σε έδαφος ουραιμίας, σιδηροπενικής αναιμίας, κύησης (15% των γυναικών), τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, νευροπάθειας, αξονοπάθειας,

μυελοπάθειας, αμυλοείδωσης, νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως η νόσος του Parkinson και λήψης φαρμάκων (αντιισταμινικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, υπερπαραθυρεοειδισμό, οικογενή αμυλοείδωση, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, πορφυρία ή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πρόσφατη δημοσίευση αναφέρει ότι στη πολλαπλή σκλήρυνση το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών απαντάται 2.55 φορές πιο συχνά σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και αυτό αποδόθηκε σε συνδυασμό παραγόντων συμπεριλαμβανομένου της κατάθλιψης και της κούρασης [4].

Η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, ανεξάρτητα αιτιολογίας, στηρίζεται στην κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενούς. Αν τα τυπικά συμπτώματα είναι παρόντα, η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι εύκολη. Ωστόσο, η διάγνωση είναι δυσχερής επί άτυπης συμπτωματολογίας ή επί εδάφους διαταραχών του ύπνου ή άλλων κινητικών διαταραχών.

Η διάγνωση στηρίζεται σε κριτήρια που προτάθηκαν αρχικά από την Αμερικάνικη Εταιρεία Διαταραχών Ύπνου το 1979 και ενισχύθηκαν και οριστικοποιήθηκαν από τη Διεθνή ομάδα εργασίας για το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (International Restless Legs Study Group, 1995). Τα διαγνωστικά κριτήρια αναθεωρήθηκαν σχετικά πρόσφατα κατά τη διάρκεια συνεδρίων που πραγματοποιήθηκαν το 2002 και το 2012.

Τα διαγνωστικά κριτήρια διακρίνονται σε πέντε υποχρεωτικά (σύμφωνα με την αναθεώρηση των κριτηρίων το 2102) και τρία επικουρικά-προαιρετικά. Τα τελευταία περιγράφουν φαινόμενα που συμβαίνουν συχνά αλλά δε συμπεριλαμβάνονται απαραίτητα στη διάγνωση.

Τα **υποχρεωτικά κριτήρια** περιλαμβάνουν:

1) ανάγκη για κίνηση των άκρων. Αυτή σχετίζεται συνήθως, αλλά όχι πάντα, με δυσαισθησίες και παραισθησίες.

Η δυσάρεστη συμπτωματολογία περιγράφεται με τους όρους: νυγμάδες άλγος, καύσος, πόνος, αίσθημα ζεστού/κρύου, αίσθημα τάσης, αιμωδία, ανατριχίλα, τράβηγμα, “αίσθημα ροής ηλεκτρικού ρεύματος”, ακαθισία. Τα συμπτώματα εντοπίζονται στους εν τω βάθει μύες ή στα οστά και πιο σπάνια στις αρθρώσεις.

Τα συμπτώματα αφορούν στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, τα πόδια, από το επίπεδο του μηρού έως και το άκρο πόδι αλλά, μπορεί να προσβάλλονται και τα χέρια ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα. Επίσης έχει σημειωθεί η παρουσία συμπτωμάτων που αποδόθηκαν στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε “μέλος φάντασμα” μετά από ακρωτηριασμό που προηγήθηκε 22 χρόνια [5].

2) η ανάγκη κίνησης και οι δυσαισθησίες εμφανίζονται ή επιδεινώνονται στην περίοδο αδράνειας ή ηρεμίας του ασθενούς.

Από τη στιγμή της ηρεμίας ως την έκλυση των συμπτωμάτων περνάνε λίγα λεπτά ως μία ώρα. Εκτός από την ύπτια θέση του ύπνου ή το κάθισμα, άλλες τυπικές καταστάσεις όπου παρουσιάζονται τα συμπτώματα είναι η παθητική ανάπαυση σε μακρινά ταξίδια με αυτοκίνητο ή αεροπλάνο, η παρακολούθηση θεάτρου ή κινηματογράφου. Σε προχωρημένη διαταραχή είναι πραγματικά αδύνατη η πραγματοποίηση των ανωτέρω δραστηριοτήτων. Τα συμπτώματα οξύνονται όσο αυξάνεται η περίοδος ανάπαυσης.

3) Η ανάγκη κίνησης και οι δυσαισθησίες ανακουφίζονται μερικώς ή πλήρως με τη κίνηση, τουλάχιστον για όσο διάστημα διαρκεί αυτή. Τυπικά ο ασθενής περπατά στο δάπεδο, τρίβει τα πόδια του, τεντώνει και κάμπει τα άκρα. Σε ελαφρές περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να μη χρειαστεί να σηκωθεί από το κρεβάτι του ή την καρέκλα του για να περπατήσει γιατί ίσως του αρκεί το να στριφογυρίσει στο κρεβάτι ή να αλλάξει θέση στην καρέκλα.

4) Συχνά εγκαθίσταται ένας κirkάδιος ρυθμός με όξυνση των συμπτωμάτων τις απογευματινές ώρες ή τη νύχτα.

Στις τυπικές περιπτώσεις, ο ασθενής που δε λαμβάνει θεραπευτική αγωγή, φτάνει στη μεγαλύτερη ένταση των συμπτωμάτων του μεταξύ 11 μμ και 4 πμ και στο διάστημα μεταξύ 6 πμ και 12 πμ παρουσιάζει ύφεση της συμπτωματολογίας.

Η επιδείνωση κατά τη διάρκεια της νύχτας συμβαίνει ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής κοιμάται ή όχι. Ο κirkάδιος ρυθμός μπορεί να επηρεαστεί από τη φαρμακευτική αγωγή καθώς επίσης και από τις διαταραχές ύπνου, από τα ανώμαλα ωράρια ύπνου και από τις νυχτερινές βάρδιες δουλειάς.

5) Η επίπτωση των παραπάνω συμπτωμάτων δεν αποτελεί συμπτωματολογία άλλης ιατρικής ή συμπεριφορικής διαταραχής (π.χ. μυαλγίας, φλεβικής στάσης, οιδήματος των κάτω άκρων, αρθρίτιδας, μυϊκών κραμπών, δυσφορίας σχετιζόμενης με τη θέση του σώματος) [6].

Τα κλινικά κριτήρια δεν έχουν εφαρμογή στον παιδιατρικό πληθυσμό ή σε κάποιες ειδικές περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα του συνδρόμου προκαλούνται από αίτια όπως

εγκυμοσύνη ή επάγονται από φαρμακευτική αγωγή όπου η συχνότητα μπορεί να είναι μεγάλη αλλά η διάρκεια των συμπτωμάτων σχετίζεται απόλυτα με τον εκλυτικό παράγοντα.

Εκτός από τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια υπάρχουν και επικουρικά-προαιρετικά κλινικά κριτήρια τα οποία παρατίθενται παρακάτω:

- 1) ύφεση της συμπτωματολογίας με αγωνιστές ντοπαμίνης.
- 2) παρουσία περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων (Periodic Limb Movement, PLM) οι οποίες παρατηρούνται στο 80-89% των ασθενών.
- 3) θετικό οικογενειακό ιστορικό σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 40-90% των ασθενών.

Άλλα κοινά χαρακτηριστικά στοιχεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι:

- 1) διακοπή του ύπνου με επακόλουθο ημερήσια κούραση. Περισσότερο από το 90% των ασθενών αναφέρουν δυσκολία έναρξης καθώς και διατήρησης του ύπνου. Σε εργαστηριακές μελέτες είναι δυνατό να παρατηρηθεί αυξημένος χρόνος εισαγωγής στον ύπνο και περιοδικές κινήσεις των άκρων στην αγρυπνία, καθώς και μείωση του συνολικού χρόνου ύπνου, της ικανότητας για να αποκοιμηθεί καθώς και του βαθύ ύπνου.
- 2) φυσιολογική νευρολογική εξέταση στην ιδιοπαθή/οικογενειακή μορφή
- 3) αρχικά τα συμπτώματα εμφανίζονται περιοδικά αλλά αργότερα με προοδευτική πορεία καταλήγουν να έχουν συνεχή, μη διαλείπον χαρακτήρα. Μπορούν να συμβούν υφέσεις αλλά είναι ασυνήθες να εξαφανιστεί η συμπτωματολογία
- 4) το 90% των ασθενών σύμφωνα με τους Iannaccone και συνεργάτες έχουν μειωμένη αντίληψη του αισθήματος της θερμοκρασίας [7], [8].

Στην αναθεωρημένη ανάρτηση των κριτηρίων του 2012 δίδονται ορισμένες διευκρινήσεις όσον αφορά την κλινική εικόνα. Συγκεκριμένα διακρίνονται δύο κλινικές μορφές:

- α) χρόνια-επίμονη μορφή: όταν τα συμπτώματα δε θεραπεύονται και έχουν επίπτωση τουλάχιστον 2 φορές/εβδομάδα στη διάρκεια του τελευταίου χρόνου
- β) διαλείπουσα μορφή: όταν τα συμπτώματα δε θεραπεύονται και παρουσιάζουν επίπτωση < 2 φορές/εβδομάδα για τον τελευταίο χρόνο και έχουν αναφερθεί τουλάχιστον πέντε φορές στη διάρκεια της ζωής.

Δείκτης κλινικής σημασίας είναι το κατά πόσο τα συμπτώματα προκαλούν άγχος ή διαταραχή της κοινωνικής, εργασιακής, εκπαιδευτικής ή άλλων σημαντικών τομέων λειτουργίας επηρεάζοντας την ποιότητα του ύπνου, την ενέργεια του ατόμου, τις ημερήσιες δραστηριότητές του, τη συμπεριφορά, τη συνείδηση και τη διάθεση [6].

1.2.3 Διαγνωστικές εξετάσεις

Προκειμένου να αποκλειστούν οι δευτερογενείς αιτίες του συνδρόμου απαιτείται μια ενδεδειγμένη φυσική εξέταση η οποία να συμπληρώνεται από πλήρη εργαστηριακό έλεγχο. Στις περισσότερες περιπτώσεις του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, η φυσική εξέταση καθώς και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι φυσιολογικά. Οι εξετάσεις που απαιτούνται συνοψίζονται παρακάτω:

- **Νευρολογική εξέταση** με έμφαση στο νωτιαίο μυελό και τη λειτουργία των περιφερικών νεύρων.
- **Αγγειακός έλεγχος** καθώς η παρουσία αγγειακής διαταραχής μπορεί να προκαλέσει παρόμοια συμπτωματολογία.
- **Ηλεκτρομυογράφημα (HMG)** και **ηλεκτρονευρογράφημα (HNG)** για να αποκλειστεί η περιφερική νευροπάθεια.
- Πλήρης **αιματολογικός έλεγχος** (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, έμμορφα κυτταρικά στοιχεία) και **βιοχημικός έλεγχος** για να αποκλειστεί η ουραιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών και η σιδηροπενία.
- Η **πολυνυσταγμογραφία** δεν είναι εξέταση ρουτίνας για το διαγνωστικό έλεγχο του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών αλλά βοηθά στην επιβεβαίωσή του σε αμφίβολες περιπτώσεις, κυρίως στα παιδιά. Μια εργαστηριακή εξέταση του ύπνου χρειάζεται όταν:
 - 1) το ιστορικό του ασθενούς είναι ενδεικτικό του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών αλλά η διάγνωση είναι αβέβαιη
 - 2) υπάρχει ένδειξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε παιδιά και εφήβους
 - 3) όταν η ντοπαμινεργική θεραπεία δεν έχει ικανοποιητικό αποτέλεσμα
 - 4) υποψιαζόμαστε την ύπαρξη σύγχρονων διαταραχών ύπνου

Το πιο τυπικό εύρημα στη πολυνυσταγμογραφία είναι η παρουσία περιοδικών κινήσεων των άκρων (PLM, periodic limb movement) οι οποίες μπορεί να διακριθούν αδρά σε περιοδικές κινήσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου (PLMS, periodic limb movement during sleep) και σε περιοδικές κινήσεις κατά την αγρυπνία (PLMW, periodic limb movement during wakefulness). Οι περιοδικές κινήσεις τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο και κατά την αγρυπνία είναι στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις ραχιαίας κάμψης της ποδοκνημικής άρθρωσης και του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός (“babinski-like”) που ορισμένες φορές συνδυάζονται με κάμψη των γονάτων και των ισχίων. Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων μπορεί να είναι ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες,

συμμετρικές ή ασύμμετρες και απαντώνται στους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε ποσοστό 80-89%. Επίσης είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι περιοδικές κινήσεις των άκρων που πραγματοποιούνται στη διάρκεια του ύπνου σχετίζονται με τη βαρύτητα του συνδρόμου. Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων σε άτομα με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών συμβαίνουν στη χρονική περίοδο μεταξύ 23:00 και 3:00 και λιγότερο συχνά μεταξύ 9:00 και 14:00. Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων μετρώνται με τη δοκιμή SIT (Suggested Immobilization Test, Προτεινόμενο test ακινητοποίησης) που είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρα για τη διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών [9]. Η δοκιμή SIT εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1998 από την ομάδα του Montplaisir [10] και έκτοτε χρησιμοποιείται σε εργαστήρια ύπνου για την κλινική και εργαστηριακή διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Η μέθοδος ποσοτικοποιεί τις κινήσεις των άκρων και τις δυσαισθησίες κατά τη διάρκεια ωριαίας ακινησίας πριν τον ύπνο τοποθετώντας τον ασθενή σε θέση ανάκλισης 45° και καταγράφοντας το ηλεκτρομυογράφημα του πρόσθιου κνημιαίου μυός. Τα κριτήρια των περιοδικών κινήσεων των άκρων τόσο στη διάρκεια του ύπνου όσο και στην αφύπνιση είναι ίδια όσον αφορά τη συχνότητα και την περιοδικότητά τους, όμως δεν ισχύει το ίδιο για τη διάρκειά τους. Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων εκτιμώνται σύμφωνα με τα κριτήρια του Coleman για τις PLMS: διάρκεια 0.5-5 sec διακοπτόμενα από ελεύθερα διαστήματα 4-90 sec και σε ακολουθία των τεσσάρων τουλάχιστον και έως 10 sec για τις PLMW. Μελέτη έδειξε ότι οι περιοδικές κινήσεις των άκρων στην αγρυπνία όπως αυτές καταγράφονται κατά τη διάρκεια της δοκιμής SIT συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της διαταραχής [11]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι περιοδικές κινήσεις των άκρων παρατηρούνται και σε πληθυσμό υγιών-μαρτύρων. Κατά συνέπεια, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων είναι μη ειδικό «φαινόμενο» του ύπνου που κατά κανόνα παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Η επίδραση των περιοδικών κινήσεων των άκρων στον ύπνο φαίνεται από το δείκτη αφύπνισης ο οποίος ορίζεται ως απότομη αλλαγή στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και η σημασία του δείκτη αυτού έγκειται στο ότι δείχνει σε πιο βαθμό οι περιοδικές κινήσεις των άκρων συμβάλλουν στην αφύπνιση. Επίσης στη διάρκεια των περιοδικών κινήσεων συμβαίνουν αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και στην αρτηριακή πίεση, που μπορεί να σχετίζονται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται στους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Οι έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς με τη διαταραχή των περιοδικών κινήσεων των άκρων (PLMD, Periodic Limb Movement Disorder) δεν παρουσιάζουν

κακή ποιότητα ύπνου ενώ οι ασθενείς με περιοδικές κινήσεις των άκρων στα πλαίσια του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών παρουσιάζουν αϋπνία [8].

Αυξημένη επίπτωση περιοδικών κινήσεων των άκρων παρατηρούμε και σε ένα άλλο αριθμό διαταραχών ύπνου και κινητικών διαταραχών όπως η χρόνια αϋπνία, το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας, η ναρκοληψία, η νόσος του Parkinson, η ατροφία πολλαπλών συστημάτων και η σκλήρυνση κατά πλάκας [12].

Η μέθοδος που θεωρείται ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι η προσωπική συνέντευξη του ατόμου που έχει τα συμπτώματα.

1.2.4 Διαφορική διάγνωση

Το φάσμα της διαφορικής διάγνωσης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι ευρύ και περιλαμβάνει διαταραχές ύπνου καθώς και κινητικές διαταραχές.

Στη διαφορική διάγνωση τίθεται αρχικά η **περιφερική νευροπάθεια**. Η περιφερική νευροπάθεια συχνά προκαλεί παραισθησίες και πόνο στα άκρα. Εντούτοις, η περιφερική νευροπάθεια δε χαρακτηρίζεται από ακαθισία, δεν υφίσταται με την κίνηση, δεν έχει κικκάδιο ρυθμό και δε σχετίζεται με περιοδικές κινήσεις των άκρων σε αγρυπνία. Επιπλέον τα προβλήματα ύπνου είναι λιγότερο συχνά στη περιφερική νευροπάθεια σε σχέση με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Αντίθετα, στη περιφερική νευροπάθεια ο νευροπαθητικός πόνος είναι αμβλύτερος τη νύχτα. Πρέπει να τονίσουμε ότι η περιφερική νευροπάθεια και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μπορεί να συνυπάρχουν στους ίδιους ασθενείς. Οι ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια αιτιώνται συνεχούς συμπτωματολογίας η οποία επιδεινώνεται στην ηρεμία. Ο πιο ασφαλής τρόπος για να γίνει διαφορική διάγνωση είναι με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ή ακόμα με βιοψία νεύρου.

Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει και από **ακαθισία** η οποία έχει πολλά κοινά συμπτώματα με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όπως επιθυμία κίνησης των άκρων, συνεχή κινητικότητα, αδυναμία παραμονής σε ακίνητη θέση, καθώς και διαταραχές ύπνου. Σπανιότερα παρατηρούνται περιοδικές κινήσεις άκρων και σε ακαθισία. Η διαφορική διάγνωση στηρίζεται στο ότι:

1. οι ασθενείς με ακαθισία δεν αισθάνονται συνήθως τις παραισθησίες ή τις δυσαισθησίες και η αυξημένη κινητικότητά τους δεν προκαλείται αποκλειστικά σε συνθήκες ηρεμίας ή ύπνου

2. οι ασθενείς με ακαθισία δε βελτιώνονται με τη χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης αλλά με αντιχολινεργικούς παράγοντες, προπρανολόλη και οπιοειδή
3. τα συμπτώματα της ακαθισίας ακολουθούν σε μικρότερο βαθμό κιρκάδιο πρότυπο και οι παράμετροι του ύπνου επηρεάζονται λιγότερο
4. στην ακαθισία δεν υπάρχει συνήθως θετικό οικογενειακό ιστορικό
5. η ακαθισία είναι συνήθως παρενέργεια των ντοπαμινεργικών ανταγωνιστών (αντιψυχωσικά φάρμακα)

Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει και από **αρτηριακή ανεπάρκεια** η οποία έχει παρόμοια συμπτωματολογία. Ωστόσο, σε αντίθεση με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών υπάρχει όξυνση των συμπτωμάτων με την κίνηση και βελτίωση σε ηρεμία. Επίσης, η **φλεβική ανεπάρκεια**, μπορεί να έχει παρόμοια συμπτωματολογία αλλά τα οίδηματώδη πόδια, η αλλαγή του χρώματος του δέρματος και ο τύπος του πόνου είναι τα σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά σημεία. Ορισμένες φορές χρειάζεται υπερηχογραφικός και αγγειογραφικός έλεγχος για την επιβεβαίωση.

Οι **νυκτερινές μυϊκές κράμπες**, όπως και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών συνήθως ξεκινούν σε ηρεμία και λύνονται με τη μυϊκή διάταση των ποδιών, με την έναρξη μυϊκής άσκησης. Επίσης δείχνουν κιρκάδιο πρότυπο και διακόπτουν τον ύπνο. Ωστόσο, οι μυϊκές κράμπες, ξεκινάνε απότομα, είναι ετερόπλευρες και έχουν εστιακό χαρακτήρα. Κλινικά, είναι σύνηθες το να ψηλαφάται η μυϊκή σύσπαση.

Επώδυνα πόδια και κινούμενα δάκτυλα είναι ένα ασύνηθες σύνδρομο που μπορεί να συμβεί δευτερογενώς μετά από τραύμα του Νωτιαίου Μυελού, της ιππουρίδας, ή των οσφυϊκών ριζών καθώς και μετά από τραυματισμό των ποδιών καθώς και σε περιφερική νευροπάθεια. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από ακούσιες ανώμαλες κινήσεις των δακτύλων των ποδιών και του άκρου ποδιού ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα συγχρόνως με καυσαλγία στο άκρο πόδι ή σε ολόκληρο το κάτω άκρο ο οποίος είναι εν τω βάθει, διάχυτος και ανυπόφορος. Σε αντίθεση με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών αυτοί οι ασθενείς δεν αισθάνονται την ανάγκη να κινήσουν τα πόδια τους, δεν επιδεινώνονται σε κατάσταση ηρεμίας, δε βελτιώνονται με τη δραστηριότητα και δεν ακολουθούν κιρκάδιο πρότυπο. Οι εξετάσεις αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας καθώς και το ηλεκτρομυογράφημα είναι χρήσιμα διαγνωστικά μέσα για να γίνει η διαφορική διάκριση των συνδρόμων.

Μια επιπλέον διαταραχή στο φάσμα της διαφορικής διάγνωσης είναι η **“Verspers curse”** η οποία συνήθως εκδηλώνεται στα πλαίσια συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με στένωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

Κατά τη διαταραχή αυτή διευρύνονται οι οσφυϊκές φλέβες τη νύχτα λόγω διάτασης των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων προκαλώντας νυκτερινό άλγος στα κάτω άκρα που επεκτείνεται στην οσφυϊκή και ιερή μοίρα, ακαθισία και αφύπνιση στη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου [13].

Επίσης είναι γνωστό ότι πολλοί ασθενείς με **σύνδρομο ύπνου-άπνοιας** έχουν συμπτωματολογία παρόμοια με του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Όταν η ημερήσια κούραση επιμένει παρά τη συνεχή θετική πίεση του αεραγωγού για τη θεραπεία του συνδρόμου ύπνου-άπνοιας θα πρέπει να σκεφτόμαστε το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ως πιθανή διάγνωση και να προσεγγίζουμε θεραπευτικά ανάλογα τον ασθενή.

Διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα τίθενται συχνά με τις **δυστονίες** χεριών και ποδιών, με το **σύνδρομο φλεγόμενων ποδιών**, με τις **επιληπτικές κρίσεις**, με το **μυόκλωνο** στη φάση έναρξης του ύπνου, με το **νυκτερινό μυόκλωνο** και την **χρόνια αϋπνία**.

Σε παιδιά, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών προκαλεί προβλήματα ύπνου, κινητική ακαθισία, και πόνο στα κάτω άκρα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επίσης πολλά παιδιά υποφέρουν από ημερήσια κούραση και δυσκολία συγκέντρωσης. Πολλά από αυτά τα συμπτώματα μοιάζουν με εκείνα των παιδιών που πάσχουν από τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, **ADHD**). Όταν υποψιαζόμαστε το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών η διάγνωση επιβεβαιώνεται με λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς και σε αμφίβολες περιπτώσεις με πολυνυσταγμογραφία. Τόσο το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όσο και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής φαίνεται να ανταποκρίνονται σε ντοπαμινεργική θεραπεία. Η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ένα παιδί που διαγιγνώσκεται με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής θα πρέπει να μας κατευθύνει προς την πιθανή τροποποίηση της διάγνωσης [8].

1.2.5 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο Ekblom στις αρχικές του μελέτες πρότεινε μια επίπτωση του συνδρόμου σε ποσοστό 5%. Αν και οι αρχικές μελέτες που έγιναν στην Αμερική αναφερόταν σε ποσοστό 2.5%, μετέπειτα μελέτες έδειξαν υψηλότερα ποσοστά στις Δυτικές Πολιτείες, της τάξης του 4-15%, επιβεβαιώνοντας τις αρχικές εκτιμήσεις του Ekblom. Το 2000 η επίπτωση στην

Αμερική εκτιμήθηκε στο 9.4%, ενώ το 2004 στο 10.6% στη Γερμανία [8]. Διατμηματικές μελέτες [14] έδειξαν επίπτωση 3.9% για τη διαταραχή των περιοδικών κινήσεων των άκρων και 5.5% για τη διαταραχή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης σε Ασιατικούς πληθυσμούς, της τάξης του 1%, ενισχύοντας τις φυλετικές διαφορές που μπορούν πιθανώς να αποδοθούν σε γενετικούς παράγοντες [8].

Τουλάχιστον δύο μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα, με επικράτηση του θήλεος. Συγκεκριμένα μια Καναδική μελέτη το 1994 έδειξε επίπτωση 12% στις γυναίκες και 9% στους άντρες. Η διαφορά ανάμεσα στα φύλα αποδίδεται εν μέρει στο ότι οι γυναίκες αναζητούν συχνότερα θεραπεία στις διαταραχές ύπνου.

Έχει βρεθεί επίσης ότι τόσο η επίπτωση του συνδρόμου όσο και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αυξάνεται με την ηλικία. Συγκεκριμένα, η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων εκτιμήθηκε στα 27 χρόνια και η επίπτωση προσβολής ατόμων άνω των 80 ετών εκτιμήθηκε στο 19% [8].

Οι τελευταίες επιδημιολογικές μελέτες εκτιμούν επίπτωση της τάξης του 11% για τον ενήλικο πληθυσμό και του 6% για τα παιδιά [15].

Η πρώτη μελέτη ηλικιακής κατανομής του συνδρόμου διέκρινε ηλικιακές υποομάδες με ηλικία για τον ορισμό τα 45 έτη. Συνεπώς ορίζεται η υποομάδα **πρώιμης έναρξης** (<45 έτη) και η υποομάδα **όψιμης έναρξης** (>45 έτη). Η υποομάδα πρώιμης έναρξης έχει μεγαλύτερη πιθανότητα οικογενούς επίπτωσης και επιπλέον χαρακτηρίζεται από πιο αργή πορεία των συμπτωμάτων της νόσου διάρκειας περίπου 10-20 έτη [16]. Το ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έχει την τάση να εμφανίζεται σε νεότερες ηλικίες (<30 ετών) [17].

Μια σημαντική παρατήρηση που έγινε κατά το σχεδιασμό της παρούσης διδακτορικής διατριβής ήταν ότι δεν είχε ποτέ αναφερθεί στη βιβλιογραφία μελέτη των ηλικιακών υποομάδων του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών με τη μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας.

1.2.6 Διεθνής Κλίμακα Ανήσυχων Ποδιών - International Restless legs Severity Scale (IRLS)

Για τη βαθμολόγηση της έντασης των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών χρησιμοποιείται η Διεθνής κλίμακα ανήσυχων ποδιών (IRLS, International Restless legs Severity Scale) (χρησιμοποιείται από το ινστιτούτο MAPI στη Λυόν, Γαλλία). Με την κλίμακα εξετάζεται η ένταση (5 ερωτήσεις), η συχνότητα (1 ερώτηση) καθώς και οι συνέπειες (4 ερωτήσεις) των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και αναλυτικά οι ερωτήσεις και η βαθμολόγησή τους περιγράφονται στο ειδικό μέρος της διδακτορικής διατριβής. Η κλίμακα έχει άριστες ψυχομετρικές ιδιότητες (υψηλό βαθμό αξιοπιστίας ανάμεσα στους μελετητές, μεγάλο βαθμό αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων, εσωτερικής συνέπειας, συγκλίνουσας και διαχωριστικής εγκυρότητας).

Άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των συμπτωμάτων του συνδρόμου είναι οι κλίμακες: John Hopkins Restless Legs syndrome Severity Scale, RLS 6 scales και η Investigator-based Clinician Global Impression.

Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της επίδρασης του συνδρόμου στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι το RLS Quality of Life Instrument (RLS-QLI), το ερωτηματολόγιο Hopkins RLS Quality of Life Questionnaire (RLSQoL), καθώς και το RLS Quality of Life Questionnaire (QoL-RLS)] [18].

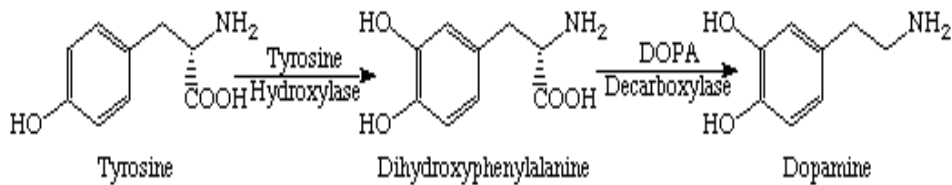
1.3 Παθογενετικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, νευροφυσιολογικές μελέτες, μελέτες νεκροτομικών δειγμάτων εγκεφάλου καθώς και η θεραπευτική ανταπόκριση του ασθενούς σε ντοπαμινεργικούς παράγοντες και στο σίδηρο είναι οι κύριοι παράγοντες οι οποίοι έχουν διαμορφώσει τις υποθέσεις της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών:

1.3.1 Η υπόθεση της υπολειτουργίας του ντοπαμινεργικού συστήματος:

Η άριστη θεραπευτική ανταπόκριση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στη λεβοντόπα (L-Dopa, πρόδρομο μόριο της ντοπαμίνης) και τους αγωνιστές ντοπαμίνης ακόμη και με μικρές δόσεις και η επιδείνωση των συμπτωμάτων με τους ανταγωνιστές ντοπαμίνης οδήγησε στην προσπάθεια μελέτης του ντοπαμινεργικού συστήματος με λειτουργικές νευροαπεικονιστικές, φαρμακολογικές και ενδοκρινολογικές μελέτες.

Η ντοπαμίνη ($C_6H_3(OH)_2-CH_2-CH_2-NH_2$) ανήκει στις κατεχολαμίνες. Είναι ορμόνη και νευρομεταβιβαστής που χρησιμεύει ως πρόδρομος ουσία για τη βιοσύνθεση της νοραδρεναλίνης και της αδρεναλίνης. Βιοσυντίθεται στο νευρικό σύστημα και στο μυελό των επινεφριδίων.



Εικόνα 3. Σύνθεση ντοπαμίνης

Στον εγκέφαλο παίζει το ρόλο νευρομεταβιβαστή που παράγεται σε διάφορα μέρη του: από νευρώνες στην κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας που προβάλλουν στο προμετωπιαίο φλοιό και στον πρόσθιο εγκέφαλο συμπεριλαμβανομένου του επικλινή πυρήνα³ καθώς και από νευρώνες στο συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας που προβάλλουν στο νεοραβδωτό σώμα. Επίσης η ντοπαμίνη είναι και νευροορμόνη που απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο.

Η ντοπαμίνη δρα αφού συνδεθεί με τους μεμβρανικούς υποδοχείς της. Έχουν οριστεί τέσσερις κύριες ντοπαμινεργικές οδοί :

1. Η μελαινοραβδωτή οδός η οποία ξεκινά από τα A9 κύτταρα του συμπαγούς τμήματος της μέλαινας ουσίας. Το δεμάτιο αυτό περνάει από το H2 πεδίο του Forel και νευρώνει το ραβδωτό σώμα. Η οδός αυτή θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τα $\frac{3}{4}$ των ντοπαμινεργικών ιών. Το σύστημα αυτό συσχετίστηκε αρχικά με την κίνηση εντούτοις σε πιο πρόσφατες μελέτες συσχετίστηκε με διάφορες πλευρές της συμπεριφοράς συμπεριλαμβανομένου της νόησης [19].

³ nucleus accumbens

2. Η *μεταιχμιακή οδός* η οποία ξεκινά από κύτταρα των A10 νευρώνων στην κοιλιακή επιφάνεια της καλύπτρας και νευρώνει το κοιλιακό μέρος του ραβδωτού σώματος καθώς και φλοιϊκές περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος όπως την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Η μεταιχμιακή οδός παίζει ρόλο σε συναισθηματικές διαδικασίες [20].

3. Επίσης από τα κύτταρα A10 νευρώνων που εντοπίζονται στο κοιλιακό μέρος της καλύπτρας νευρώνονται *φλοιϊκές περιοχές στο μετωπιαίο και κροταφικό λοβό*. Το σύστημα ονομάζεται μεσοφλοιϊκό και σχετίζεται με γνωστικές διαδικασίες.

4. Η *φυματοχορανική οδός (οδός φαιού φύματος – μίσχου υπόφυσης)* ξεκινά από τα τοιχώματα της τρίτης κοιλίας και νευρώνει τον υποθάλαμο. Η ντοπαμίνη απελευθερώνεται στο πυλαίο σύστημα του υποθαλάμου-υπόφυσης αναστέλλοντας την έκκριση προλακτίνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης [21].

Μελέτες σε πιθήκους Macaque και ανθρώπινα νεκροτομικά δείγματα έδωσαν νέα πληροφορία για τη ντοπαμινεργική νεύρωση του θαλάμου προτείνοντας την ύπαρξη ξεχωριστής ντοπαμινεργικής νεύρωσης του θαλάμου [22].

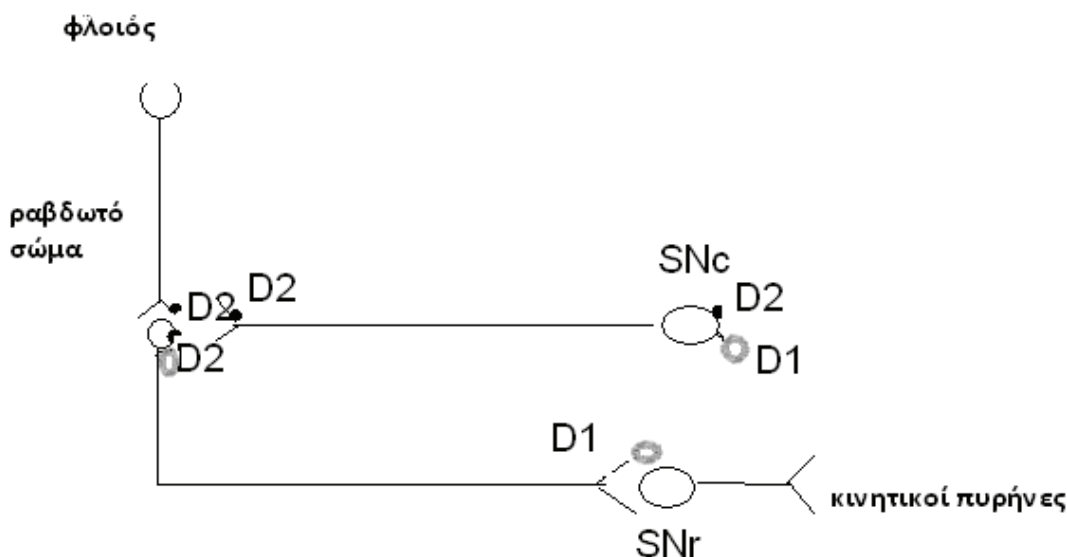
Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η ντοπαμινεργική μεταβίβαση ακολουθεί κερκάρδιο πρότυπο υποδεικνύοντας ότι πιθανά η ντοπαμίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της συμπεριφοράς στον κύκλο ημέρας-νύχτας. Οι Khaldy και συνεργάτες έδειξαν τη μείωση της έκκρισης της ντοπαμίνης στο σκοτάδι. Το πρότυπο αυτό φαίνεται να εξαρτάται από την έκκριση μελατονίνης καθώς ο κερκάρδιος ρυθμός καταργούνταν μετά από αφαίρεση της επίφυσης [23]. Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η ντοπαμινεργική λειτουργία ακολουθεί κερκάρδιο πρότυπο με αύξηση τις πρωινές ώρες και μείωση τις απογευματινές/βραδινές ώρες. Έχει προταθεί ότι ο κερκάρδιος ρυθμός μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες που έμμεσα επηρεάζουν το ντοπαμινεργικό σύστημα όπως τη τετραυδροβιοπτερίνη, ενός συμπαράγοντα της τρυπτοφάνης και της υδροξυλάσης της τυροσίνης η οποία δείχνει διακυμάνσεις αντίστοιχες με τις διακυμάνσεις της ντοπαμίνης. Εναλλακτικά, ο κερκάρδιος ρυθμός μπορεί να επηρεάζεται από τα επίπεδα σιδήρου του ορού τα οποία ελέγχονται χαμηλά τις απογευματινές ώρες και τις πρώτες νυχτερινές ώρες [24].

Νεκροτομικά δείγματα της μέλαινας ουσίας ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών δεν έδειξαν πρωτοπαθή εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων όπως για παράδειγμα παρατηρείται στη νόσο του Parkinson [25, 26]. Πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει τον πιθανό ρόλο του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος ή την εξωγενή χορήγηση οπιοειδών ως προφυλακτικού μηχανισμού για την ακεραιότητα των κυττάρων της μέλαινας ουσίας [27].

Μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίου (PET, Positron Emission Tomography) και τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT, Single photon Emission Computed Tomography) έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της λειτουργίας προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων της ντοπαμίνης σε άτομα με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Μελέτες SPECT με τη χρήση αναλόγων κοκαΐνης { ^{123}I β-καρβομεθοξυ-3-β-(4-ιωδοφαινυλ)-τροπάνη} ^{123}I -βCIT πριν και μετά τη χορήγηση λεβοντόπα έδειξαν φυσιολογική και συμμετρική πρόσδεση με τον προσυναπτικό μεταφορέα της ντοπαμίνης στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος [28]. Επιπλέον, μελέτες με PET δεν έδειξαν συσχέτιση της προσυναπτικής πρόσδεσης στο ραβδωτό σώμα με κλινικές παραμέτρους του συνδρόμου. Αν και όλες οι πραγματοποιηθείσες μελέτες SPECT με τη χρήση του προσδέτη ^{123}I -βCIT έδειξαν φυσιολογική μεταφορά ντοπαμίνης εντούτοις πρόσφατη μελέτη PET με τη χρήση της ^{11}C -μεθυλφαινυδάτης έδειξε μειωμένη μεταφορά ντοπαμίνης στο επίπεδο του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους [29].

Προκειμένου να βρεθεί εάν υπάρχει κirkάδια λειτουργική αλλαγή στη ρύθμιση των υποδοχέων της ντοπαμίνης έγινε μελέτη PET με τη χρήση ^{11}C -ρακλοπρίδης (προσδέτη με υψηλή συγγένεια με D2 υποδοχείς) και ^{11}C -FLB 457 (προσδέτη με πολύ υψηλή συγγένεια με τους D2 και D3 υποδοχείς) τόσο τις πρωινές ώρες όσο και τις νυχτερινές ώρες όπου σημειώνεται η όξυνση των συμπτωμάτων. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στη διαθεσιμότητα του μετασυναπτικού D2 υποδοχέα σε περιοχές του ραβδωτού και εξωραβδωτού σώματος τις νυχτερινές ώρες αλλά σημείωσε την αυξημένη πρόσδεση σε περιοχές του θαλάμου και της έλικας του προσαγωγίου [30]. Οι Tribl και συνεργάτες μελέτησαν 14 ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και βρήκαν φυσιολογική μετασυναπτική πρόσδεση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα [31].

Αντίθετα, μελέτες SPECT έδειξαν φυσιολογική σύνδεση του ^{123}I -βCIT σε προσυναπτικούς υποδοχείς και μειωμένη πρόσδεση του ^{123}I -IBZM στους D2 μετασυναπτικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε σύγκριση με υγιείς-μάρτυρες. Η μείωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας που βρέθηκε στο ραβδωτό σώμα αποδόθηκε είτε σε αύξηση της συγκέντρωσης της ντοπαμίνης στο συναπτικό χώρο με αποτέλεσμα να εκτοπίζεται το ^{123}I -IBZM από τους υποδοχείς είτε σε απόλυτη μείωση του αριθμού των D2 υποδοχέων ή της συγγένειας προς το ^{123}I -IBZM [32].



Εικόνα 4. Κατανομή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη μελαινοραβδωτή οδό

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν πέντε υπότυποι ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα: οι D1, D2, D3, D4 και D5 οι οποίοι ανάλογα με το φαρμακολογικό τους προφίλ κατατάσσονται σε δύο οικογένειες: τη D1 οικογένεια (όπου εντάσσονται οι D1 και D5 υπότυποι) και τη D2 οικογένεια (όπου εντάσσονται οι D2, D3 και D4 υπότυποι). Οι υποδοχείς των D1 και D2 υπάρχουν σε μεγαλύτερη αφθονία στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η πιο ευρεία κατανομή των κυττάρων που εκφράζουν D1 και D2 υποδοχείς αντικατοπτρίζει και το μεγαλύτερο αριθμό λειτουργιών στον οποίο οι υπότυποι αυτοί μεσολαβούν συμπεριλαμβανομένου γνωσιακών, αισθητικοκινητικών και νευροενδοκρινικών λειτουργιών [33]. Στην παραπάνω εικόνα (σηματική εικόνα 4) απεικονίζεται η κατανομή των D1 και D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη μελαινοραβδωτή οδό.

Η διέγερση των D2 υποδοχέων που επάγεται με τη ντοπαμινεργική θεραπεία ευθύνεται για την ανακούφιση από τα αισθητικά συμπτώματα, τις παραισθησίες και τον πόνο στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Αντίθετα, η διέγερση των D1 υποδοχέων αναφέρεται ότι προκαλεί πόνο. Στο νωτιαίο μυελό οι D1 υποδοχείς είναι 60 φορές περισσότεροι σε σχέση με τους D3 υποδοχείς και 10 φορές περισσότεροι σε σχέση με τους D2. Αυτές οι αναλογίες αντισταθμίζονται από τη διαφορετική συγγένεια των υποδοχέων. Ο ρόλος της εκλεκτικής πρόσδεσης και συγκέντρωσης της ντοπαμίνης σε διαφορετικούς υπότυπους των ντοπαμινεργικών υποδοχέων δεν είναι καλά κατανοητός. Αντίθετες ενέργειες μπορεί να λάβουν χώρα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στους υποδοχείς.

Συγκεκριμένα, σε χαμηλές δόσεις η ενεργοποίηση των D2 υποδοχέων οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ντοπαμίνης η οποία φαίνεται να μειώνει την κινητική δραστηριότητα. Για την ενίσχυση της φυσιολογικής κινητικότητας σημειώνεται η συνεργιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα στους D1 και D2 υποδοχείς ή και ανάμεσα σε D1 και D3 υποδοχείς.

Τα αποτελέσματα της χορήγησης ντοπαμινεργικών παραγόντων στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών υποδεικνύουν ανώμαλη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Συγκεκριμένα τα συμπτώματα επιδεινώνονται μετά από τη χορήγηση ντοπαμινεργικών ανταγωνιστών, όπως η μετοκλοπραμίδη που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ενδοφλέβια χορήγηση μετοκλοπραμίδης φαίνεται να επιδεινώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και να προκαλεί τριπλάσια αύξηση της προλακτίνης σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε σχέση με υγιείς-μάρτυρες. Οι ντοπαμινεργικές διαταραχές στο σύστημα φαιού φύματος-μίσχου υπόφυσης ενισχύονται και από την υπερβολική απόκριση της προλακτίνης στη λεβοντόπα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι ντοπαμινεργικοί ανταγωνιστές που δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (όπως η δομπεριδόνη) δεν επηρεάζουν την κλινική εικόνα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Επομένως, η επιμονή των συμπτωμάτων παρά τη χορήγηση ενός περιφερικού δρώντος ντοπαμινεργικού ανταγωνιστή, δείχνει ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα έχουν στόχο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και όχι το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα [31].

1.3.2 Η υπόθεση της έλλειψης σιδήρου

Σίδηρος

Στα διαλύματα ο σίδηρος υπάρχει σε δύο οξειδωτικές μορφές: το δισθενή σίδηρο (Fe^{++}) και το τρισθενή σίδηρο (Fe^{+++}) οι οποίες δέχονται ή δίνουν ένα ηλεκτρόνιο αντίστοιχα. Λόγω αυτής της ικανότητάς του, ο σίδηρος κατέχει ένα πολύ σημαντικό ρόλο σε μια ποικιλία μεταβολικών διαδικασιών (DNA, RNA, πρωτεϊνική σύνθεση, μεταφορά ηλεκτρονίων και οξυγόνου) ενώ επίσης είναι συνένζυμο σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις. Ωστόσο οι ίδιες ικανότητες του σιδήρου που το καθιστούν απαραίτητο για τη ζωή μπορεί να αποτελέσουν υπό ορισμένες συνθήκες μειονέκτημα όταν δηλαδή υποβοηθούν στη γέννηση οξειδωτικών ριζών. Το οξειδωτικό στρες προκύπτει από μια

ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορίων οξυγόνου (οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικές οξυγονούχες ενώσεις) και αντιοξειδωτικών προστατευτικών μηχανισμών. Η υπερπαραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και ελεύθερων οξειδίων προερχόμενων από το οξυγόνο μπορεί να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη μέσω μιας αλυσίδας αντιδράσεων. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου δεν είναι από μόνο του κυτταροτοξικό. Μόνο εφόσον παράγονται αντιδραστικά υδροξύλια (OH^{\cdot}) μέσω της αντίδρασης Fenton μπορεί να ξεκινήσει μια αλυσίδα γεγονότων με αποτέλεσμα την υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης ή την αλλαγή της ρευστότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Η αντίδραση Fenton απαιτεί μια ελάχιστη ποσότητα μετάλλου μετάπτωσης το οποίο μπορεί να είναι ο δισθενής σίδηρος:



Οι ρίζες υδροξυλίου είναι ικανές να αποσπάσουν ένα άτομο υδρογόνου από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οδηγώντας σε υπεροξειδωση των λιπών. Όταν συσσωρευτούν λιπιδικά υπεροξειδία ο “ελεύθερος” σίδηρος μπορεί να προκαλέσει νέα λιπιδική υπεροξειδωση με μηχανισμό που παραμένει άγνωστος. Αποτέλεσμα της συσσώρευσης λιπιδικών υπεροξειδίων είναι η λειτουργική και δομική καταστροφή των μεμβρανών. Η αντίδραση των ριζών υδροξυλίου με τα δομικά μόρια είναι τόσο ταχεία ώστε δεν υπάρχει τρόπος να εξουδετερωθούν από ειδικό αδρανοποιητή.

Για το λόγο αυτό υπάρχουν πρωτεΐνες που δεσμεύουν το σίδηρο προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο αυτό. Έτσι τα ιόντα σιδήρου κυκλοφορούν στο πλάσμα συνδεδεμένα με μια γλυκοπρωτεΐνη, την τρανσφερίνη ενώ στα κύτταρα αποθηκεύονται με τη μορφή της φερριτίνης ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες ίχνη μόνο ελεύθερου σιδήρου να απαντώνται έξω από αυτή τη δεξαμενή [34].

Η ποσότητα σιδήρου που υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ίση με 4-5 gr. Το 75% της ποσότητας αυτής είναι συνδεδεμένο οργανικά με την αιμοσφαιρίνη και κυκλοφορεί ελεύθερα στο αίμα (1 gr αιμοσφαιρίνης περιέχει 3.39 mg σιδήρου). Το μεγαλύτερο μέρος του υπόλοιπου σιδήρου βρίσκεται με τη μορφή φερριτίνης ή αίμης (1-1.5 gr σιδήρου). Ο σίδηρος που προέρχεται από το πλάσμα εναποθηκεύεται στα παρεγχυματικά κύτταρα ενώ ο σίδηρος που προέρχεται από τα καταστρεφόμενα ερυθρά αιμοσφαίρια αποθηκεύεται στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα. Μικρή ποσότητα αυτού βρίσκεται στη μυοσφαιρίνη των μυών και στα αναπνευστικά ένζυμα (κυτοχρώματα, καταλάσες, υπεροξειδάση, τρυπτοφάνη-πυρολάση καθώς και άλλα ένζυμα) ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό (4 mgr περίπου) βρίσκεται συνδεδεμένο με την τρανφερίνη (σιδηροφιλίνη). Παρά τη μικρή του ποσότητα ο σίδηρος της τρανφερίνης

αντιπροσωπεύει ζωτικής σημασίας συνδετικό κρίκο μέσα στην αλυσίδα μεταβολισμού του σιδήρου. Ημερήσιες απαιτήσεις του οργανισμού σε σίδηρο είναι περίπου 20 mg. Ποσοστό 90% αυτού του σιδήρου προέρχεται από την επανακύκλωση του σιδήρου της αιμοσφαιρίνης κατά την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Το υπόλοιπο 10% προέρχεται από το σίδηρο των τροφών. Μια κανονική διαίτα προσφέρει καθημερινά 15-20 mg σιδήρου. Σε φυσιολογική κατάσταση απορροφάται περίπου 10% του σιδήρου αυτού. Επί σιδηροπενικής αναιμίας η ημερήσια απορρόφηση του σιδήρου δύναται να φτάσει τα 20 mg. Ο σίδηρος βρίσκεται στις ζωικές μορφές υπό μορφή οργανική ενώ στις φυτικές περιέχεται σε διάφορα ένζυμα όπως τις υπεροξειδάσες. Προτού αρχίσει η απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο προηγείται η αποδέσμευσή του από τις οργανικές ουσίες. Αυτό επιτυγχάνεται με την πέψη των τροφών στο στομάχι. Ο σίδηρος μετατρέπεται σε τρισθενή μορφή προτού απορροφηθεί από το δωδεκαδάκτυλο και το ανώτερο τμήμα του εντέρου. Ορισμένες τροφές περιέχουν σε αφθονία φυτικά και φωσφορικά οξέα τα οποία παρεμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου. Κατά την απορρόφηση του ο σίδηρος μετατρέπεται μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου σε δισθενή μορφή για να συνδεθεί με την ενδοκυττάρια πρωτεΐνη αποφερριτίνη για να σχηματίσει φερριτίνη. Η φερριτίνη είναι σύμπλεγμα πρωτεΐνης-σιδήρου που περιέχει ποσοστό σιδήρου 20%. Ακολουθεί διέλευση του σιδήρου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης προς την κυκλοφορία του αίματος όπου συνδέεται με την πλασματική πρωτεΐνη τρανσφερίνη η οποία θα τον μεταφέρει στις μυελικές ερυθροβλάστες καθώς και σε διάφορα όργανα και ιστούς. Κατά την μετακίνηση του από το εσωτερικό των επιθηλιακών κυττάρων προς την κυκλοφορία του αίματος ο σίδηρος υφίσταται δύο μεταβολές του σθένους του: αρχικά μετατρέπεται από τη δισθενή στην τρισθενή μορφή και πάλι στη δισθενή.

Ο σίδηρος στις τροφές βρίσκεται με τη μορφή δισθενών υδροξειδίων, συμπλεγμάτων πρωτεΐνης-δισθενούς σιδήρου και συμπλεγμάτων αίμης-πρωτεΐνης.

Η απορρόφηση του σιδήρου είναι μέγιστη στο δωδεκαδάκτυλο, μικρότερη στη νήστιδα και ασήμαντη στο στομάχι και τον ειλέο. Παράγοντες που ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου είναι :

1. Η τρισθενής και λιγότερο η δισθενής μορφή
2. Η ανόργανη παρά η οργανική μορφή
3. Το υδροχλωρικό οξύ

4. Το ασκορβικό οξύ
5. Η ένδεια σιδήρου
6. Η εγκυμοσύνη
7. Η ανοξία
8. Η αυξημένη ερυθροποίηση
9. Η ένδεια πυριδοξίνης.

Η απορρόφηση σιδήρου αυξάνεται επίσης στις διάφορες νόσους, την πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση κ.α

Παράγοντες που ελαττώνουν την απορρόφηση του σιδήρου είναι: η υπερφόρτωση με σίδηρο, τα φυτικά και φωσφορικά οξέα, η παγκρεατική έκκριση, η λοίμωξη, η ελαττωμένη ερυθροποίηση, και τα αντιόξινα [35].

Η απορρόφηση από τα εντερικά κύτταρα ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση του σιδήρου στα κύτταρα που θα επιτελέσουν την απορρόφηση, τα οποία ενημερώνονται για την κατάσταση του οργανισμού σε σίδηρο. Η πληροφόρηση αυτή γίνεται διαμέσου του υποδοχέα της τρανσφερίνης στη βασική-πλάγια επιφάνεια του κυττάρου. Όταν οι αποθήκες σιδήρου στο σώμα είναι πλήρεις, τότε η μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου αποθηκεύεται στο εντεροκύτταρο, προσδεδεμένη με φερριτίνη. Ο σίδηρος στη συνέχεια δεσμεύεται και μεταφέρεται συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη. Η τρανσφερίνη συντίθεται και εκκρίνεται από το ήπαρ (καθώς επίσης και από το νεφρό, τους όρχεις, και τον εγκέφαλο) και είναι η δεύτερη σε ποσότητα πρωτεΐνη στο πλάσμα. Στενά σχετιζόμενες πρωτεΐνες είναι η λακτοφερίνη, η οβοτρανσφερίνη, η μελανοτρανσφερίνη οι οποίες παίζουν ρόλο στη μεταφορά σιδήρου σε συγκεκριμένα σημεία. Ο σίδηρος που προσδένεται στην τρανσφερίνη παριστά μόλις το 0.1% του συνολικού σιδήρου του οργανισμού αλλά είναι η πιο σημαντική πηγή με το σημαντικότερο ρυθμό ανταλλαγής. Περίπου το 80% του σιδήρου μεταφέρεται στο μυελό των οστών για να γίνει σύνθεση αιμοσφαιρίνης. Η τρανσφερίνη μπορεί να μεταφέρει δύο άτομα δισθενούς σιδήρου με υψηλή συγγένεια ανάλογα με το pH. Μεγαλύτερη έκφραση τρανσφερίνης παρατηρείται στα ερυθροκύτταρα, στον πλακούντα, στα νεοπλασματικά κύτταρα και γενικά στους ταχέως διαιρούμενους ιστούς, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Η τρανσφερίνη προσδένεται σε ένα συγκεκριμένο υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης. Το σύμπλεγμα τρανσφερίνης-υποδοχέα τρανσφερίνης εισέρχεται στο κύτταρο με

ενδοκύττωση. Ο σίδηρος απελευθερώνεται από τα ενδοκυττάρια ενδοσωμάτια με μια ενεργή διαδικασία η οποία απαιτεί πτώση του pH και μια ATPάση. Η τρανσφερίνη που έχει δώσει το σίδηρο, η αποτρανσφερίνη, εξέρχεται από το κύτταρο με εξωκύττωση ενώ τα τέσσερα άτομα του σιδήρου μένουν στην ενδοκυττάρια αποθήκη σιδήρου, πιθανώς προσδεδεμένα με συμπλέγματα χαμηλού μοριακού βάρους.

Η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη η οποία μπορεί να προσλάβει έως 4500 άτομα σιδήρου. Σχηματίζεται από 24 συμμετρικές υπομονάδες δύο τύπων: μια ελαφρά υπομονάδα (L, 19kDa) και μια βαριά υπομονάδα (H, 21kDa). Τα γονίδια της ανθρώπινης ηπατικής φερριτίνης έχουν αναλυθεί και κλωνοποιηθεί, οι ακολουθίες αμινοξέων των δύο διαφορετικών υπομονάδων διαφέρουν κατά 50%. Δε γνωρίζουμε πώς ο σίδηρος απελευθερώνεται από τη φερριτίνη. Έχει προταθεί ότι το κιτρικό οξύ, ή και άλλοι χηλικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο.

Η σύνθεση της φερριτίνης ρυθμίζεται στενά σε ένα μεταγραφικό επίπεδο από μηχανισμούς που δε φαίνεται να έχουν σχέση με το ποσό του διατιθέμενου σιδήρου. Παράγοντες που μπορεί να συμμετέχουν είναι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-1 και ο TNF- α (tumor necrosis factor α). Ο διαθέσιμος σίδηρος ρυθμίζει τη σύνθεση της φερριτίνης σε ένα μεταγραφικό επίπεδο με ένα μηχανισμό ο οποίος επίσης ρυθμίζει τη σύνθεση του υποδοχέα της τρανσφερίνης (RTf). Το αγγελιοφόρο RNA (mRNA) για τη φερριτίνη (και για τον RTf) περιέχει μία ή περισσότερες δομές οι οποίες καλούνται IREs (Iron Responsive Elements, στοιχεία ανταποκρινόμενα στο σίδηρο). Τα IRPs (Iron Responsive Proteins, πρωτεΐνες ρύθμισης του σιδήρου) προσδέονται στα IREs και ρυθμίζουν τη σύνθεση της φερριτίνης (και του RTf). Το IRP-I εξαρτώμενο από την παρουσία ενός συμπλέγματος σιδήρου-θείου αλλάζει τις ιδιότητές του. Επί παρουσίας σιδήρου ή επί αφθονίας σιδήρου, το IRP-I κρατά το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου, έχει μια δραστηριότητα ακονιτάσης και δεν μπορεί να συνδεθεί με IREs, και γι' αυτό συντίθενται μόρια φερριτίνης και τα mRNA για τα RTf γρήγορα αποδομούνται από μια ριβονουκλεάση. Έτσι το κύτταρο μειώνει την πρόσληψη του σιδήρου και ευνοεί την αποθήκευση του σιδήρου. Επί έλλειψης σιδήρου, τα IRP-I χάνουν το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου και τη δραστηριότητα ακονιτάσης και καθίστανται ικανά να προσδεθούν με τα IREs. Δε συντίθεται φερριτίνη αλλά η πρόσδεση των IRPs προστατεύει από την αποδόμηση της ριβονουκλεάσης. Έτσι συντίθεται RTf. Συνεπώς σε μια κατάσταση έλλειψης σιδήρου, το κύτταρο ευνοεί [36] την πρόσληψη σιδήρου και μειώνει την αποθήκευση σιδήρου. Τα IRPs είναι κάτω από τον έλεγχο και άλλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου κυτοκινών, επιτελώντας τη λειτουργία της εκκαθάρισης του

σιδήρου σε περίπτωση λοίμωξης μέσω αυξημένης σύνθεσης φερριτίνης (και λακτοφερίνης, ένα ανάλογο τρανσφερίνης το οποίο συνδέεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς της μεμβράνης των μακροφάγων) με αποτέλεσμα να μειώνονται οι πιθανότητες ανάπτυξης λοιμογόνων παραγόντων οι οποίοι χρειάζονται το σίδηρο. Έτσι εξηγείται γιατί η ποσότητα φερριτίνης αντικατοπτρίζει τις συνολικές αποθήκες σιδήρου αλλά αλλάζει σε πολλές καταστάσεις όπως η φλεγμονή και οι ηπατικές νόσοι [37].

Η ανακάλυψη του πεπτιδίου της *εψιδίνης* και ο χαρακτηρισμός του γονιδίου HAMP (hepcidin antimicrobial peptide), οδήγησε στην αναθεώρηση των προηγούμενων μοντέλων της ομοιόστασης του σιδήρου [38]. Για να κατανοήσουμε το ρόλο της εψιδίνης θα πρέπει αρχικά να κατανοήσουμε το ρόλο της φερροπορτίνης, η οποία είναι η κύρια πρωτεΐνη που βοηθά το σίδηρο να φύγει από τα κύτταρα και να περάσει στο πλάσμα. Η φερροπορτίνη εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια των εντεροκυττάρων, των μακροφάγων και των ηπατοκυττάρων που είναι και οι κύριες κατηγορίες κυττάρων που είναι ικανά να απελευθερώνουν σίδηρο στο πλάσμα για να μεταφερθεί με την τρανσφερίνη. Η εψιδίνη προσδένεται στη φερροπορτίνη και μειώνει τη λειτουργική δραστηριότητά της. Στη σύνθεση και απελευθέρωση της εψιδίνης μεσολαβεί βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης, και η απελευθέρωση κυτταροκινών, ειδικά της ιντερλευκίνης 6. Το γονίδιο της εψιδίνης είναι ένα γονίδιο οξείας φάσης το οποίο υπερεκφράζεται ως απάντηση στη φλεγμονή. Η έκκριση της εψιδίνης επάγεται από κυτταροκίνες ως απάντηση στη φλεγμονή [38]. Η έκκριση της εψιδίνης πραγματοποιείται από το ήπαρ στον άνθρωπο οργανισμό [39].

Σίδηρος στον εγκέφαλο

Ο εγκέφαλος μπορεί να αποθηκεύει μια ικανή βιοδιαθέσιμη ποσότητα σιδήρου ώστε να λειτουργεί φυσιολογικά. Τόσο η ανεπάρκεια σιδήρου όσο και η περίσσεια σιδήρου προκαλούν νευρολογικές συνέπειες καθώς ο σίδηρος είναι απαραίτητος για νευρομεταβίβαση, μυελίνωση και κυτταρική διαίρεση. Η σωστή ισορροπία ρυθμίζεται από γεγονότα που εξαρτώνται από την ηλικία ή την περιοχική εναπόθεση. Επιπλέον παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσκτηση του σιδήρου από τον εγκέφαλο είναι διαιτητικοί παράγοντες καθώς και ασθένειες.

Ο σίδηρος στον εγκέφαλο είναι :

A) σημαντικό συστατικό στοιχείο των κυτοχρωμάτων A, B και C , της οξειδάσης του κυτοχρώματος καθώς και του συμπλέγματος σιδήρου της οξειδωτικής αλυσίδας. Έτσι

εξηγείται ο ρόλος του σιδήρου στην *παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP)*. Η ATP στον εγκέφαλο απαιτείται ώστε να διατηρηθεί το βαθμιδωτό δυναμικό της μεμβράνης, η συναπτική νευρομεταβίβαση και η αξονική μεταφορά

Β) ο σίδηρος είναι *συνένζυμο* για το ένζυμο υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση της τρυπτοφάνης τα οποία συμμετέχουν στη σύνθεση των νευρομεταβιαστών ντοπαμίνης και σεροτονίνης αντίστοιχα, για τη ρεδοκτάση της ριβονουκλεΐνης η οποία συμμετέχει στη σύνθεση του DNA και για τη κιτρική δεϋδρογενάση και την ακονιτάση του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος

Γ) ο σίδηρος είναι *απαραίτητος* για τη *βιοσύνθεση των λιπιδίων και της χοληστερόλης* τα οποία είναι με τη σειρά τους απαραίτητα για τη σύνθεση της μυελίνης καθώς και για μεταβολικά ένζυμα των οποίων η συγκέντρωση είναι μεγάλη στα ολιγοδενδροκύτταρα

Δ) ο σίδηρος συμμετέχει στη *δραστηριότητα του GABAεργικού συστήματος* [40].

Ο σίδηρος δεν κατανέμεται ομότιμα στον εγκέφαλο. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις σιδήρου σε φθίνουσα σειρά βρίσκονται: στην ωχρά σφαίρα, στον ερυθρό πυρήνα, στη μέλαινα ουσία (δικτυωτό τμήμα), στον υποθαλάμιο πυρήνα του Luys, στο κέλυφος (όπου αυξάνεται με την ηλικία), στον οδοντωτό πυρήνα καθώς και στον κινητικό φλοιό. Ο κερκοφόρος πυρήνας και ο θάλαμος περιέχουν μικρότερες συγκεντρώσεις σιδήρου. Ανευρίσκεται σε νευρώνες, καθώς και σε κύτταρα μικρογλοίας, ολιγοδενδροκύτταρα και αστροκύτταρα. Η υψηλή ειδικότητα στη συγκέντρωση του σιδήρου βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο συγκεκριμένων κυτταρικών και ενδοκυτταρικών σημάτων.

Στον ανθρώπινο εγκέφαλο δεν υπάρχει σίδηρος στη γέννηση και οι χρώσεις σιδήρου γίνονται για πρώτη φορά θετικές σε ηλικία 6 μηνών. Η συγκέντρωση σιδήρου αυξάνεται σταθερά μέχρι την ηλικία των 40 ετών και υπό φυσιολογικές συνθήκες παραμένει σταθερή. Η συγκέντρωση του σιδήρου ξεκινά αμέσως μετά τη γέννηση αλλά η εκλεκτική εναπόθεση είναι εμφανής μόνο στις οδούς οι οποίες υπόκεινται μυελίνωση. Για παράδειγμα η μέλαινα ουσία δεν είναι πλούσια σε σίδηρο παρά μόνο μετά την ενηλικίωση του ατόμου. Στην ίδια ηλικία εμφανίζεται η μακροσκοπικά αναγνωρίσιμη μελανίνη.

Πιστεύεται ότι υπάρχει μια κριτική περίοδος κατά την ανάπτυξη κατά την οποία η διαιτητική έλλειψη σιδήρου οδηγεί σε μη αντιστρεπτές νευρολογικές ανωμαλίες. Εντούτοις πιο πρόσφατες μελέτες έχουν θέσει υπό αμφισβήτηση την προαναφερθείσα άποψη. Οι τελευταίες μελέτες υποστηρίζουν ότι κατά την διαιτητική έλλειψη σιδήρου ο εγκέφαλος χάνει σίδηρο με εκλεκτικό τρόπο όσον αφορά την εντόπιση και ανάλογα με το στάδιο ωρίμανσης του εγκεφάλου.

Η ανίχνευση σιδήρου στον εγκέφαλο γίνεται με την αντίδραση Perl. Τα ολιγοδενδροκύτταρα χρωματίζονται για σίδηρο περισσότερο από τα υπόλοιπα κύτταρα του εγκεφάλου. Όλες οι οδοί λευκής ουσίας περιέχουν ολιγοδενδροκύτταρα θετικά στον σίδηρο και γι' αυτό η λευκή ουσία έχει ποσοτικά περισσότερο σίδηρο από τη φαιά ουσία. Θετικά ολιγοδενδροκύτταρα βρίσκονται και στους πυρήνες που είναι πλούσιοι σε σίδηρο όπως στη μέλαινα ουσία και στο ραβδωτό σώμα. Είναι ενδιαφέρον το πρότυπο εμφάνισης της λευκής ουσίας κατά τη χρώση το οποίο παρουσιάζει εμβολωματική εικόνα καθώς περιοχές που χρωματίζονται έντονα εναλλάσσονται με περιοχές που δεν έχουν χρώση παρά την παρουσία κυττάρων. Ο αρουραίος Belgrade (ένα μοντέλο αρουραίου που χαρακτηρίζεται από χαμηλή μεταφορά σιδήρου) μελετήθηκε για τη θετική χρώση σιδήρου των ανωτέρω περιοχών και βρέθηκε ότι κατά την ανάπτυξη ο σίδηρος πρωτοεμφανίζεται στα κύτταρα μικρογλοίας, σε εστίες μυελίνωσης και στη λευκή ουσία. Στη συνέχεια, ο σίδηρος εμφανίζεται στα ολιγοδενδροκύτταρα ενώ παύει να είναι ανιχνεύσιμος στα κύτταρα μικρογλοίας. Η παρουσία σιδήρου και φερριτίνης στα ολιγοδενδροκύτταρα συμπίπτει με την εμφάνιση μυελίνης χρονικά και χωρικά [37]. Στον ενήλικα αρουραίο υπάρχει ελάχιστη χρώση σιδήρου στον εγκέφαλο και η μόνη περιοχή στη λευκή ουσία η οποία εμφανίζει θετική χρώση Perl είναι η περιοχή εγγύς των αγγείων [41].

Οι πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ομοιόστασης του σιδήρου στον εγκέφαλο είναι :

- η *τρανσφερίνη* της οποίας το mRNA βρέθηκε κυρίως στα ολιγοδενδροκύτταρα καθώς και στα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος (η συμβολή στο επίπεδο του χοριοειδούς πλέγματος είναι <5%).
- η *φερριτίνη*, η αποθηκευτική πρωτεΐνη του σιδήρου η οποία παράγεται και στον εγκέφαλο και αποτελείται από δύο υπομονάδες: την H (Heavy) υπομονάδα και την L (Light) υπομονάδα οι οποίες αθροίζονται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Η υπομονάδα H- της φερριτίνης συμμετέχει στην ταχεία πρόσληψη και επαναχρησιμοποίηση του σιδήρου ενώ η L-υπομονάδα σχετίζεται με την μακροχρόνια αποθήκευση σιδήρου. Στον εγκέφαλο η κυρίαρχη υπομονάδα είναι η H-. Ανοσοϊστοχημικά οι νευρώνες περιέχουν περισσότερη H-φερριτίνη ενώ τα κύτταρα μικρογλοίας περισσότερο L-φερριτίνη. Τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν εξίσου H- και L-φερριτίνη [42]. Η H-φερριτίνη στις τεχνικές χρώσεις εμφανίζεται σε εμβολώματα όπως και ο σίδηρος. Σε κυτταρικό επίπεδο η φερριτίνη αρχικά εμφανίζεται στα κύτταρα μικρογλοίας και ακολούθως σε ολιγοδενδροκύτταρα. Η εμφάνισή της στα τελευταία

συμπίπτει με την έναρξη της μυελίνωσης. Ένα υποξαιμικό/ισχαιμικό έμφρακτο πριν την έναρξη της μυελίνωσης έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της άθροισης του σιδήρου και της έκφρασης της φερριτίνης στα ολιγοδενδροκύτταρα ενώ η παράταση της παρουσίας της στα κύτταρα μικρογλοίας οδηγεί σε καθυστέρηση στην παραγωγή μυελίνης. Η φερριτίνη του εγκεφάλου αυξάνεται με την ηλικία σε φυσιολογικά άτομα ενώ δεν παρατηρείται το ίδιο φαινόμενο σε ηλικιωμένα άτομα με νόσο Parkinson και νόσο Alzheimer.

Η αποδεκτή οδός εισόδου του σιδήρου στον εγκέφαλο και στους νευρώνες είναι η μεταφορά του κατά μήκος των ενδοθηλιακών κυττάρων που επαλείφουν το τριχοειδικό αγγειακό δίκτυο και σχηματίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο μηχανισμός αυτός αφορά την πρόσληψη του σιδήρου μέσω αλληλεπίδρασης της τρανσφερίνης με τον υποδοχέα της. Οι υποδοχείς τρανσφερίνης ανευρίσκονται στην εσωτερική πλευρά των τριχοειδών αγγείων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Δεν είναι σαφές αν ο σίδηρος μεταφέρεται με διακυτταρικό τρόπο εξαρτώμενο από τον υποδοχέα της τρανσφερίνης από το τοίχωμα προς την εσωτερική πλευρά ή εάν περνά με ενδοκύττωση για την οποία μεσολαβεί ο υποδοχέας της τρανσφερίνης και στην συνέχεια απελευθερώνεται από την τρανσφερίνη στα ενδοσωμάτια και η αποτρανσφερίνη επιστρέφει στο τοίχωμα και ελευθερώνεται στο πλάσμα. Πρόσφατες μελέτες εντούτοις δείχνουν ότι η μεταφορά του σιδήρου είναι πολύπλοκη. Η διακυτταρική οδός είναι λιγότερο πιθανή καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία υπερ της μεταφοράς της τρανσφερίνης μέσω των τριχοειδών αγγείων. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η πρωτεΐνη DMT1 (divalent metal transport 1) είναι παρούσα στα αγγεία του εγκεφάλου. Η DMT1 είναι μια αντλία μεταφοράς σιδήρου η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη για την πρόσληψη του σιδήρου από το έντερο στα εντεροκύτταρα και την απομάκρυνση του σιδήρου από τα ενδοσωμάτια που βρίσκονται στα κύτταρα. Επίσης η DMT1 είναι παρούσα στο χοριοειδές πλέγμα και στα επενδυματικά κύτταρα τα οποία υπαλείφουν την επιφάνεια επαφής εγκεφάλου-συστήματος κοιλιών [40].

Καθώς δεν έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία της πρωτεΐνης DMT1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα ο σίδηρος μεταφέρεται σε αυτά από την εξωτερική πλευρά των κυττάρων αυτών μέσα σε κυστίδια χωρίς ενδιάμεσο στάδιο στο οποίο να περνά από το ενδόσωμα στο κυτταρόπλασμα και μετά στο διάμεσο ιστό του εγκεφάλου. Ένας υποθετικός μηχανισμός είναι εκείνος της μεταφοράς σιδήρου-τρανσφερίνης στην εξωτερική επιφάνεια των τριχοειδών αγγείων όπου εκεί εκτίθενται σε ένα μικροπεριβάλλον που περιλαμβάνει ιόντα υδρογόνου, ATP, άλλα νουκλεοτίδια και κιτρικό οξύ που εκκρίνεται από αστροκύτταρα.

Το pH σε τέτοιο σημείο είναι ιδιαίτερα χαμηλό με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του σιδήρου [43].

Έλλειψη σιδήρου στον εγκέφαλο

Η εκσεσημασμένη έλλειψη σιδήρου του ορού ορίζεται ως αναιμία. Λόγω της ποικιλίας του σιδήρου του ορού, η αναιμία ορίζεται χρησιμοποιώντας την τρανσφερίνη: η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου προάγει την αυξημένη σύνθεση τρανσφερίνης (σε μεταγραφικό επίπεδο) στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, η αυξημένη τρανσφερίνη είναι ενδεικτική της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας σιδήρου ορού. Η φυσιολογική συγκέντρωση σιδήρου στο πλάσμα είναι 18μmol/l ενώ η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα του σιδήρου (TIBC, total iron binding capacity) είναι περίπου 56μmol/l δηλαδή η τρανσφερίνη είναι κατά το 1/3 κορεσμένη με σίδηρο. Σε περιπτώσεις έλλειψης σιδήρου, η αυξημένη σύνθεση τρανσφερίνης μειώνει περαιτέρω τον κορεσμό της τρανσφερίνης. Ωστόσο, η σύνθεση τρανσφερίνης δεν είναι ειδική της βιοδιαθεσιμότητας σε σίδηρο καθώς μειώνεται κατά τη διάρκεια φλεγμονής και αυξάνεται σε περίπτωση κύησης.

Η φερριτίνη του πλάσματος αντικατοπτρίζει την αποθήκευση σιδήρου: επίπεδα 1μgr/l φερριτίνης στο πλάσμα παριστά περίπου 8mg αποθηκευμένου σιδήρου. Ωστόσο, αυξημένη φερριτίνη βρίσκουμε επίσης σε φλεγμονή, οξεία και χρόνια ηπατική νόσο και σε όγκους (λευχαιμία, ηπάτωμα, καρκίνος μαστού κτλ). Ένα επίπεδο φερριτίνης 12μgr θεωρείται οριακό επίπεδο έλλειψης σιδήρου, ωστόσο ένα επίπεδο 50μg/l στους άντρες είναι ενδεικτικό έλλειψης σιδήρου τονίζοντας τη διαφορά στις αποθήκες σιδήρου μεταξύ αντρών και εμμηνορυσιακών γυναικών.

Έχουν αναπτυχθεί καινούριοι δείκτες μέτρησης του σιδήρου. Μεταξύ αυτών, ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης, μια μορφή του μεμβρανικού υποδοχέα της τρανσφερίνης ο οποίος παράγεται από "ενζυματικό τεμαχισμό" δείχνει την έκφραση των κυτταρικών υποδοχέων της τρανσφερίνης. Δεν εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, και την ορμονική κατάσταση και η ποικιλία του είναι μεγάλη. Δεν επηρεάζεται από χρόνιες νόσους όπως λοίμωξη, φλεγμονή, καρκίνο ή ηπατικές νόσους και δεν αυξάνεται έως να εξαντληθούν τελείως οι αποθήκες σιδήρου. Έτσι γίνεται ικανό διαγνωστικό test για την ανίχνευση καταστάσεων με ελλειμματικό σίδηρο όταν είναι δύσκολο να το επιτύχουμε με τις κλασικές μεθόδους π.χ. όταν η φλεγμονή ή η χρόνια ηπατική νόσος μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων φερριτίνης του ορού. Επίσης θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι οι περιφερικές αποθήκες σε σίδηρο είναι μια μόνο πτυχή του ζητήματος.

Με απλές τεχνικές μπορούμε να μετρήσουμε τη συγκέντρωση του σιδήρου και τη διαθεσιμότητά του στον εγκέφαλο ώστε να καταλάβουμε το ρόλο της έλλειψης σιδήρου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Με τη μέθοδο της Μαγνητικής Τομογραφίας μπορούμε να μελετήσουμε ημιποσοτικά το σίδηρο στον εγκέφαλο [37].

Περίσσεια σιδήρου στον εγκέφαλο

Ο εγκέφαλος του ενήλικου φαίνεται να είναι καλά προστατευμένος μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από την αυξημένη πρόσληψη σιδήρου, πιθανώς γιατί το χοριοειδές πλέγμα ρυθμίζει τις υπερβολικές αλλαγές στη συγκέντρωση σιδήρου στο πλάσμα. Έτσι, για παράδειγμα, σε περίπτωση αιμοχρωμάτωσης, ο εγκέφαλος τόσο των ποντικών όσο και του ανθρώπου δε δείχνει υπερφόρτωση με σίδηρο γιατί η περίσσεια σιδήρου κυκλοφορεί στο πλάσμα ελεύθερη, χωρίς να είναι προσδεδεμένη με τρανσφερίνη αφού η τρανσφερίνη είναι πλήρως κορεσμένη.

Ωστόσο, αυξημένη ποσότητα σιδήρου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson ήδη από το 1968 μετά από ιστολογικές μελέτες του εγκεφάλου. Μελέτες μαγνητικής τομογραφίας στη συνέχεια επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα και έδειξαν αυξημένο σίδηρο ο οποίος αφορούσε εκλεκτικά τη νευρομελανίνη στη συμπαγή ουσία της μέλαινας ουσίας χωρίς σύγχρονη αύξηση ή ίσως με μείωσή της. Αυτό σημαίνει ότι η διέγερση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, η οποία σχετίζεται με την παρουσία του ελεύθερου σιδήρου προκαλώντας σύνθεση ελεύθερων οξειδίων και προκαλώντας το νευρωνικό θάνατο, θα μπορούσε να αιτιολογεί το μηχανισμό εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων σε αυτές τις δομές. Έχει επίσης προταθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου θα μπορούσαν να είναι επιβλαβή μόνο για ορισμένους προσβεβλημένους πληθυσμούς των ντοπαμινεργικών νευρώνων, ευαίσθητους σε αυξημένες συγκεντρώσεις σιδήρου λόγω υψηλής παραγωγής ελεύθερων ριζών [37].

Υπάρχουν ισχυρές νευροπαθολογικές αποδείξεις ότι και πολλές άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές που αφορούν τον εγκέφαλο συσχετίζονται με αυξημένη εναπόθεση σιδήρου. Στη νευροαξονική δυστροφία (νόσος του Hallervorden-Spatz) παρατηρείται εκτεταμένη εναπόθεση σιδήρου στην ωχρά σφαίρα και στη δικτυωτή ζώνη της μέλαινας ουσίας. Σε πολλές άλλες διαταραχές υπάρχει σημαντικότερη εναπόθεση σιδήρου όπως στη νόσο του Huntington (κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος), στην ατροφία πολλαπλών συστημάτων (κέλυφος, ωχρά σφαίρα), στη νόσο του Alzheimer (εγκεφαλικός φλοιός), στην πολλαπλή σκλήρυνση (κοντά στις πλάκες), μετακτινικά (αγγειακό

ενδοθήλιο), σε χρόνιο αιμορραγικό εγκεφαλικό έμφρακτο (σιδήρωση) και στην περιφέρεια ενδοεγκεφαλικού αιματώματος (συγκέντρωση μακροφάγων που φέρουν φερριτίνη και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης συμβαίνει μέσα σε 24 ώρες) [44].

Η υπόθεση της έλλειψης σιδήρου στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Οι ακόλουθες παρατηρήσεις οδήγησαν στην ισχυρή συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων σιδήρου με την εκδήλωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών:

α) ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών κυρίως με όψιμη έναρξη της νόσου και θετικό οικογενειακό ιστορικό παρουσιάζουν συχνά χαμηλά επίπεδα σιδήρου ορού

β) η σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου σχετίζεται με τα επίπεδα φερριτίνης,⁴ δείκτη αποθεμάτων του σιδήρου ακόμη και όταν αυτά βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων

γ) in vivo και in vitro ένδεια σιδήρου σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν φυσιολογικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες [26, 45]

και δ) η από του στόματος χορήγηση και η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου φαίνεται ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου, κυρίως όταν τα επίπεδα φερριτίνης πριν την έναρξη της αγωγής είναι <45 ng/ml [37].

Μελέτη του βιοχημικού προφίλ ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έδειξε ότι έχουν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης και υψηλά επίπεδα τρανσφερίνης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Το πρότυπο αυτό ήταν το ίδιο με εκείνο που βρέθηκε σε πειραματικά μοντέλα που στερούνταν σιδήρου με αποτέλεσμα οι ερευνητές να καταλήξουν στην υπόθεση ότι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μπορεί να προέρχεται από ανεπάρκεια σιδήρου πιθανά εντοπιζόμενη στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η υπόθεση ενισχύθηκε από μια απεικονιστική μελέτη Μαγνητικής Τομογραφίας στην οποία βρέθηκε μειωμένη περιεκτικότητα σιδήρου στη μέλαινα ουσία, στο κέλυφος και στον ερυθρό πυρήνα των ασθενών με αιμοχρωμάτωση και σοβαρή μορφή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών [46]. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ένα έλλειμμα στη ρύθμιση των υποδοχέων τρανσφερίνης με αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη σιδήρου από τα κύτταρα νευρομελανίνης σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [47]. Η υπόθεση του προβληματικού

⁴ Φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης: Άντρες : 21-453 ng/ml, Γυναίκες: 6-142 ng/ml, Γυναίκες >50 ετών 16-412 ng/ml

μεταβολισμού του σιδήρου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών υποστηρίζεται και από νεκροτομικές μελέτες περιορισμένου αριθμού ασθενών όπου εξετάστηκε ο σίδηρος του εγκεφάλου. Χαμηλός σίδηρος στην περιφέρεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και η συσχέτιση μεταξύ “περιφερικού” και “κεντρικού” σιδήρου φαίνεται να παίζει ρόλο. Οι συμπεριφορικές αλλαγές των τροφτικών σε αλλαγές των επιπέδων του σιδήρου δεν φαίνεται να οδηγούν σε ασφαλές συμπέρασμα. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η σοβαρή έλλειψη σιδήρου οδηγεί σε μειωμένη κινητική δραστηριότητα στα τροφτικά μια συμπεριφορά που θα αντέκρουε το φαινότυπο του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Δεν μπόρεσε να επιβεβαιωθεί το ότι η έλλειψη σιδήρου ανατρέπει το ημερήσιο πρότυπο θερμορύθμισης και κινητικής δραστηριότητας στους αρουραίους. Εντούτοις στην τελευταία μελέτη μελετήθηκαν διάφοροι βαθμοί έλλειψης σιδήρου. Βρέθηκε ότι οι αρουραίοι με οριακή πρόσληψη σιδήρου ήταν περισσότερο δραστήριοι στο φως (η χρονική περίοδος του φωτός είναι η περίοδος ανάπαυσης για τους αρουραίους) σε σχέση με όσους είχαν επάρκεια σιδήρου καθώς και με όσους είχαν σημαντική έλλειψη σιδήρου. Σε συμφωνία με την ανωτέρω μελέτη έρχεται η μελέτη των Dean et al όπου αναφέρθηκε αυξημένη κατάσταση εγρήγορσης 4 ώρες πριν την περίοδο ανάπαυσης στον αρουραίο με έλλειψη σιδήρου. Η συνολική κατάσταση εγρήγορσης σε ένα 24ωρο παρέμεινε ίδια. Και οι δύο μελέτες συμφωνούσαν με τον κινητικό ρυθμό των συμπτωμάτων όπως αυτός έχει διαπιστωθεί στους ανθρώπους με όξυνση των συμπτωμάτων το απόγευμα και τη νύχτα [48].

Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που εστιάζουν το ενδιαφέρον τους σε πιθανούς βιολογικούς δείκτες του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ζώα με έλλειψη σιδήρου. Το Thy-1 (thymocyte antigen, πρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας) είναι ένα κυτταρικό μόριο το οποίο παίζει ένα ρυθμιστικό ρόλο στην απελευθέρωση των νευρομεταβιβαστών. Παροδική στέρηση σιδήρου από την 5^η μέρα προ της γεννήσεώς τους μέχρι την 21^η μέρα μετά τη γέννηση οδήγησε σε μείωση του Thy-1 στον εγκέφαλο ομογενοποιημένου ιστού των αρουραίων. Παράλληλα ανευρέθηκε ότι το Thy-1 ήταν μειωμένο στη μέλαινα ουσία σε νεκροτομικά δείγματα εγκεφάλων σε τέσσερις ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Στη μελέτη των Erikson KM και συνεργατών οι αρουραίοι με αναιμία και έλλειψη σιδήρου παρουσίασαν μειωμένες πυκνότητες D1 και D2 υποδοχέων στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος και μειωμένη πυκνότητα D2 υποδοχέα στον επικλινή πυρήνα [49]. Ωστόσο όπως έχει προαναφερθεί οι απεικονιστικές μελέτες για την πρόσδεση στον υποδοχέα της ντοπαμίνης στους ανθρώπους με σύνδρομο ανήσυχων

ποδιών δεν έχουν οδηγήσει σε ασφαλές συμπέρασμα καθώς κάποιες έχουν δείξει μειωμένη ενώ άλλες φυσιολογική και άλλες αυξημένη πρόσδεση στους D2 υποδοχείς του ραβδωτού σώματος.

Η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να προκαλεί ντοπαμινεργική δυσλειτουργία καθώς πολλά στάδια στη σύνθεση της ντοπαμίνης απαιτούν την παρουσία σιδήρου. Για παράδειγμα η υδροξυλάση της τυροσίνης, ένα ένζυμο που επηρεάζει το ρυθμό σύνθεσης ντοπαμίνης μειώνει τη δραστηριότητά της επί απουσίας σιδήρου. Επιπλέον, πειραματικά μοντέλα ανεπάρκειας σιδήρου καταλήγουν σε ντοπαμινεργική δυσλειτουργία. Η μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα θα μπορούσε να προκαλέσει μειωμένη συγκέντρωση σιδήρου. Μια τρίτη πιθανότητα θα μπορούσε να αφορά ένα τρίτο παράγοντα που προκαλεί δυσλειτουργία τόσο του σιδήρου όσο και της ντοπαμίνης. Αρκετό ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη όπου η μακροχρόνια θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είχε ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων [31].

Πρόσφατες μελέτες νεκροτομικού υλικού από το μετωπιαίο και κροταφικό λοβό του εγκεφάλου ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών χρησιμοποίησαν την ανάλυση Western blot για να διαπιστώσουν την έκφραση πρωτεϊνών μυελίνης (βασική πρωτεΐνη μυελίνης, της πρωτεολιπιδικής πρωτεΐνης και του ενζύμου των ολιγοδενδροκυττάρων 3'5'κυκλικής φωσφοϋδρολάσης) και βρήκαν την έκφρασή τους να υπολείπεται κατά 25% σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Η μείωση της μυελίνης σε συνδυασμό με μειωμένα κλάσματα φερριτίνης και τρανσφερίνης πιθανολογείται ότι εμμέσως ενοχοποιούν τον μειωμένο σίδηρο στον εγκέφαλο που προκαλεί την εκδήλωση του συνδρόμου [50].

1.3.3 Η υπόθεση της δυσλειτουργίας ή ατροφίας των A11 νευρώνων

Οι ακόλουθες επιστημονικές διαπιστώσεις οδήγησαν στην υπόθεση ότι η διεγκεφαλικά νωτιαία οδός (σύμπλεγμα A11 ντοπαμινεργικών κυττάρων) μπορεί να συμμετέχει στη παθογένεση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών:

- ο Νωτιαίος Μυελός μπορεί να συμμετέχει στην παραγωγή περιοδικών κινήσεων των άκρων καθώς περιοδικές κινήσεις των άκρων παρατηρούνται σε υψηλή διατομή του Νωτιαίου Μυελού
- τα συμπτώματα δυσαισθησίας υποδεικνύουν ένα είδος φυγόκεντρου έναρξης των κινήσεων

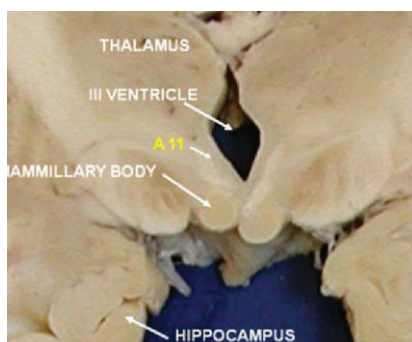
- οι περιοδικές κινήσεις των άκρων επηρεάζονται συχνά από το αυτόνομο νευρικό σύστημα
- ο κερκάρδιος ρυθμός εμφάνισης των συμπτωμάτων υποδεικνύει κάποια σύνδεση με τα κέντρα που ελέγχουν τον κερκάρδιο ρυθμό (επισημαίνεται ο ρόλος του υπερχιασματικού πυρήνα στη ρύθμιση του κερκάρδιου ρυθμού)

Οι A11 νευρώνες εντοπίζονται στο οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου, πίσω από τα μαστία και προβάλλουν με μακρούς νευρώνες στο νωτιαίο μυελό. Οι A11 νευρώνες είναι η κύρια πηγή ντοπαμινεργικής νευρώσεως του νωτιαίου μυελού. Αποτελούν ένα μικρό πληθυσμό κυττάρων και είναι αδύνατο να εντοπιστούν με νευροαπεικονιστικές μελέτες [51]. Η εκλεκτική πρόκληση βλάβης στην περιοχή τους με στερεοτακτική έγχυση 6-OH-ντοπαμίνης ήταν η μέθοδος προσέγγισής τους στους αρουραίους. Αρκετά ενδιαφέρουσα υπήρξε η παρατήρηση ότι οι A11 νευρώνες ήταν πιο ανθεκτικοί στην πρόκληση βλάβης σε σχέση με τα ντοπαμινεργικά κύτταρα της μέλαινας ουσίας και της κοιλιακής περιοχής της καλύπτρας. Η συμπεριφορά των αρουραίων καταγράφηκε για αρκετούς μήνες. Συγκριτικά με τους μάρτυρες, οι αρουραίοι που είχαν υποστεί τη βλάβη των A11 νευρώνων έδειξαν μεγαλύτερο χρόνο εισαγωγής στον ύπνο, μικρότερο συνολικό χρόνο ύπνου, και περισσότερα επεισόδια αφύπνισης. Σε αρουραίους υπό θεραπεία με πραμιπεξόλη σημειώθηκαν λιγότερα επεισόδια αφύπνισης καθώς και μικρότερος συνολικός χρόνος αφύπνισης σε σύγκριση με μη θεραπευθέντες αρουραίους με βλάβη [52].

Σε άλλη μελέτη, βλάβες στους A11 νευρώνες συνδυάστηκαν με στέρηση σιδήρου. Επί ένα μήνα τα μισά ποντίκια έλαβαν μια φυσιολογική διαίτα ενώ τα άλλα μισά μια διαίτα φτωχή σε σίδηρο και στη συνέχεια στα μισά και από τις δύο υποομάδες έγινε εκλεκτική αμφοτερόπλευρη βλάβη των A11 πυρήνων. Νεκροτομικά τα ποντίκια με την έγχυση 6-OHDA παρουσίαζαν σημαντική μείωση στη χρώση με υδροξυλάση της τυροσίνης. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό, εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό ήταν σημαντικά μειωμένα με τη φτωχή σε σίδηρο διαίτα. Αρκετά ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι τα ζώα που είχαν υποστεί βλάβη των A11 νευρώνων είχαν πιο μειωμένα επίπεδα στις αποθήκες σιδήρου στον εγκέφαλο αν και τα επίπεδα στον ορό μπορεί να ήταν παρόμοια. Επίσης ο σίδηρος ήταν ακόμη πιο χαμηλός στο νωτιαίο μυελό σε σχέση με τον ορό και τον εγκέφαλο. Η κινητική δραστηριότητα ήταν σημαντικά αυξημένη τόσο στα ποντίκια με φτωχή διαίτα σε σίδηρο όσο και στα ποντίκια με βλάβη των A11 νευρώνων σε σχέση με τους μάρτυρες. Ο συνδυασμός σιδηροπενικής διαίτας και βλάβης των A11 νευρώνων προκαλούσε επιπλέον αύξηση της κινητικής δραστηριότητας αλλά και της

επιθετικότητα. Σε σχέση με τους μάρτυρες η αυξημένη δραστηριότητα που παρατηρήθηκε στα ποντίκια με βλάβη των A11 νευρώνων παρουσίαζε ύφεση με τη θεραπεία με τον D2/D3 αγωνιστή ροπινιρόλη αλλά παρουσίαζε όξυνση με τη χορήγηση του D1 αγωνιστή SKF38393. Αν και ο συνδυασμός δίαιτας φτωχής σε σίδηρο και βλάβης στους A11 νευρώνες προσομοιάζει με την εικόνα του ανθρώπινου συνδρόμου ανήσυχων ποδιών η αύξηση της κινητικής δραστηριότητας *per se* είναι μη ειδική [53].

Πρόσφατη ερευνητική μελέτη αφορά τον εγκεφαλικό ιστό και συγκεκριμένα τον οπίσθιο υποθάλαμο (εικόνα 5) έξι ασθενών με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (από την τράπεζα εγκεφάλων McLean /Harvard). Στον ιστό έγινε ανοσοαντίδραση με πολυκλωνικά αντισώματα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, μέτρηση του όγκου των νευρώνων που ήταν θετικοί για την υδροξυλάση της τυροσίνης και μικροσκοπική εξέταση για απώλεια νευρώνων ή νευριτών, οίδημα, αγγειακές αλλαγές ή φλεγμονώδεις αλλαγές. Δεν ανευρέθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων [54].



Εικόνα 5. Στεφανιαία τομή στο επίπεδο του οπίσθιου υποθαλάμου. Υποδεικνύεται η περιοχή των A11 νευρώνων [54], αντίγραφο της figure 1 από το άρθρο των Early et al, Sleep Med 2009; 10 (10)1155-7.

1.3.4 Η υπόθεση της γενετικής ανωμαλίας

Από τη στιγμή που ο Orpenheim χαρακτήρισε το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ως «κληρονομική διαταραχή» πέρασαν χρόνια για να αποδειχθεί ότι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μπορεί να είναι κληρονομική διαταραχή τουλάχιστον σε ένα ποσοστό που εκτιμάται στο 1/3 ως 65% των ασθενών και μάλιστα με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο μεταβίβασης. Οι μελέτες που έγιναν πριν το 1995 έγιναν πριν τον καθορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 54 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και μέσο όρο τα 62.69 έτη (62.69 +/-13.82 έτη), ο Ono βρήκε θετικό οικογενειακό ιστορικό στο

65%. Όταν αναλύθηκε ξεχωριστά το ιδιοπαθές από το δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, το 92% των 25 ασθενών με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (χωρίς νευροπάθεια) και το 13% των ασθενών με νευροπαθητικό σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σχετιζόμενο με περιφερική νευροπάθεια) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η σποραδική μορφή του συνδρόμου παρουσίαζε έναρξη των συμπτωμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία και είχε ταχεία πρόοδο των συμπτωμάτων σε σχέση με την ιδιοπαθή μορφή.

Οι Montplaisir et al ανέφεραν ότι το 63% των 127 κλινικών ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είχαν προσβεβλημένους συγγενείς πρώτου βαθμού. Επιπλέον σε μια σειρά 300 ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών βρέθηκε θετικό οικογενειακό ιστορικό σε 34% του πληθυσμού.

Έκτοτε έχουν ενοχοποιηθεί 6 γενετικοί τόποι :

- 1) Ο πρώτος γενετικός τόπος ανακαλύφθηκε σε μια Γαλλο-καναδική οικογένεια και χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 12q. Απόδειξη της ύπαρξης του βρέθηκε σε 12 Βαυαρικές οικογένειες
- 2) Ο δεύτερος γενετικός τόπος χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 14q. Απόδειξη ύπαρξης του βρέθηκε σε μια Γαλλοκαναδική οικογένεια
- 3) Ο τρίτος γενετικός τόπος βρέθηκε στο χρωμόσωμα 9p σε δύο μη συγγενικά συσχετιζόμενες Αμερικανικές οικογένειες
- 4) Ο τέταρτος γενετικός τόπος βρέθηκε στο χρωμόσωμα 20p σε μια μεγάλη Γαλλοκαναδική οικογένεια με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
- 5) Ο πέμπτος γενετικός τόπος αφορά το χρωμόσωμα 2p σε τρεις συγγενικά συσχετιζόμενες οικογένειες από μια επαρχία της Βόρειας Ιταλίας, Bolzano-Bozen
- 6) Ο έκτος γενετικός τόπος αντιστοιχεί το χρωμόσωμα 16p12.1 και ανακαλύφθηκε από το Levchenko το 2008.

Τέσσερα γονίδια τα MEIS1, BTBD9, MAP2K5 και PTPRD βρέθηκαν να σχετίζονται με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Συγκεκριμένα όσον αφορά το γονίδιο BTBD9 αυτό ανακαλύφθηκε από δύο ανεξάρτητες ομάδες στο χρωμόσωμα 6p. Ο Winkelmann αναφέρει ότι οι λειτουργίες των BTB πρωτεϊνών περιλαμβάνουν την καταστολή της μεταγραφής, τη ρύθμιση του κυτταροσκελετού, τον έλεγχο των καναλιών των ιόντων και τη ρύθμιση της αποσύνθεσης της ubiquitin (ρυθμιστική πρωτεΐνη που βοηθά στην καταστροφή και ανακύκλωση των πρωτεϊνών) [55].

1.3.5 Η υπόθεση της δυσλειτουργίας του περιφερικού νευρικού συστήματος

Το δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών απαντάται σε αμυλοειδική νευροπάθεια, σε κρυοσφαιρινική νευροπάθεια, στη νόσο Charcot-Marie Tooth, σε αξονική νευροπάθεια και σε υποκλινική αισθητική νευροπάθεια [56], [57], [58], [7].

Οι Rutkove και συνεργάτες ανέφεραν χαμηλή επίπτωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών της τάξης του 5.2 % [59] σε ασθενείς με νευροπάθεια μεγάλων ιών. Διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας (θερμού, ψυχρού) που υποδεικνύει τη συμμετοχή των μικρών ιών βρέθηκε επίσης στο 72% των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και νευροπάθεια μεγάλων ιών και στο 55% των ασθενών με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [60]. Στην ίδια μελέτη ο ποσοτικός έλεγχος του αξονικού αντανακλαστικού ο οποίος ελέγχει τη λειτουργία των ιών C ήταν σημαντικά επηρεασμένος στο δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών αλλά φυσιολογικός στο ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

Η περιφερική νευροπάθεια είναι ένα συχνό εύρημα που απαντάται στο 37% των συχνών δευτερογενών αιτιών του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών [39].

Μελέτες νευρικής αγωγιμότητας δεν έδειξαν συσχέτιση της βαρύτητας των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και του βαθμού καταστροφής των μυελινωμένων νευρικών ιών.

1.3.6 Η υπόθεση της φλεγμονής – αυτοάνοσης αρχής διαταραχής

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών της ομάδας του Weinstock και των συνεργατών του, δείχνει ότι τα περισσότερα δευτερογενή αίτια που σχετίζονται με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών επίσης αναφέρεται ότι σχετίζονται με φλεγμονή και αυτοάνοσες διαταραχές [39] σε ποσοστό που ανέρχεται στο 89%. Η φλεγμονή σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών – συνηθέστερα IL-6, καθώς επίσης IL-1,2,4,12,17 και 18. Επίσης η κυτταροκίνη TNF-α ήταν συχνά αυξημένη. Μία πρόδρομη μελέτη των επιπέδων των κυτταροκινών στον ορό σε ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έδειξε αρνητικά αποτελέσματα. Ωστόσο το δείγμα ήταν μικρό και οι μετρήσεις έγιναν στη διάρκεια της ημέρας. Στατιστικά σημαντική αύξηση του φλεγμονώδους δείκτη C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υπήρχε σε μία μελέτη με 167 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και/ή περιοδικές

κινήσεις των ποδιών και η αύξηση ήταν αναλογική του αριθμού των περιοδικών κινήσεων των άκρων/ώρα. Η μελέτη αυτή υπέδειξε ότι η σοβαρότητα των περιοδικών κινήσεων των άκρων προκαλεί φλεγμονή ή ότι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών προκαλείται από φλεγμονή. Ο τρόπος με τον οποίο θα μπορούσε η φλεγμονή και η διαταραχή ανοσίας να προκαλέσει ή να οξύνει συμπτώματα που αντιστοιχούν στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι:

1. η φλεγμονή προκαλεί ένδεια σε σίδηρο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος μέσω αλλαγών στην εψιδίνη
2. κυτταρικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί επιδρούν άμεσα στο Κεντρικό ή στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα
3. γονιδιακοί μηχανισμοί αλληλεπιδρούν με φλεγμονώδεις διαταραχές, ανοσολογικές διαταραχές και/ή χρόνιες λοιμώξεις όπως η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (small intestinal bacterial overgrowth) και προκαλούν το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

Η *εψιδίνη* είναι η κύρια ορμόνη η οποία ρυθμίζει τα επίπεδα του σιδήρου και έχει αποδειχτεί ότι παράγεται στο ήπαρ στους ανθρώπους και στον εγκέφαλο σε ζωικά μοντέλα. Αυξημένα επίπεδα εψιδίνης μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα και πιθανά σε μειωμένη διαθεσιμότητα του σιδήρου στον εγκέφαλο. Αυξημένα επίπεδα εψιδίνης μπορεί να ελέγχονται σε υποκείμενη φλεγμονή καθώς η φλεγμονή οδηγεί στην παραγωγή της κυτταροκίνης IL-6 η οποία με τη σειρά της επάγει την παραγωγή εψιδίνης. Επιπλέον σε έδαφος λοίμωξης δημιουργούνται λιποπολυσακχαρίτες ως προϊόν καταστροφής βακτηρίων. Οι λιποπολυσακχαρίτες μπορεί να επάγουν την παραγωγή εψιδίνης. Η υποξία είναι επίσης γνωστό διεγερτικό αίτιο παραγωγής εψιδίνης. Τόσο η IL-6 όσο και οι λιποπολυσακχαρίτες είναι αυξημένοι στη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου ενώ η IL-6 αυξάνεται και σε πολλές φλεγμονώδεις συστηματικές διαταραχές. Οι λιποπολυσακχαρίτες είναι αυξημένοι στη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου γιατί τα βακτήρια περνούν στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα και το περίβλημα των βακτηρίων αποσπάται και περνά στη συστηματική κυκλοφορία. Η εψιδίνη προσδένεται στη φερροπορτίνη και αποκλείει την έξοδο του σιδήρου στα κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα να μειώνεται η διαθεσιμότητα του σιδήρου. Όταν η εψιδίνη προσδένεται στη φερροπορτίνη, η φερροπορτίνη καταστρέφεται και γι' αυτό ο σίδηρος δεν μπορεί να περάσει στην κυκλοφορία. Αν ο σίδηρος δεν απορροφηθεί από το γαστρεντερικό σωλήνα στην κυκλοφορία το αποτέλεσμα θα είναι αναιμία με επακόλουθο

μειωμένη διαθεσιμότητα του σιδήρου σε όλα τα όργανα του σώματος συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Συμβατό με το αποτέλεσμα αυτό είναι η παρατήρηση ότι η συστηματική ένδεια σιδήρου συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα σιδήρου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στους ανθρώπους, μια μελέτη για τα επίπεδα προ-επιδίνης που είναι ο πρόδρομος παράγοντας της επιδίνης έδειξε αυξημένα επίπεδα στον εγκέφαλο των ασθενών με πρώιμη μορφή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στα κύτταρα νευρομελανίνης, μέλαινας ουσίας και του κελύφους και μειωμένα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει τον πιθανό ρόλο της επιδίνης στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Στη μελέτη αυτή η φερροπορτίνη ήταν παρούσα στα επενδυματικά κύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος που υπαλείφουν τις πλάγιες κοιλίες. Η θεωρία της χρόνιας χαμηλού επιπέδου συστηματικής φλεγμονής μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα επιδίνης. Η πρόσδεση της επιδίνης με τη φερροπορτίνη των κυττάρων του χοριοειδούς πλέγματος θα μπορούσε να εξηγήσει τη μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [39].

Δεδομένα που υποστηρίζουν την “επίθεση” στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα μέσω μηχανισμών κυτταρικής και χυμικής ανοσίας προέρχονται από μελέτες του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών μετά από λοιμώξεις. Έξι μικροοργανισμοί έχουν συσχετιστεί με το μεταλοιμώδες σύνδρομο ανήσυχων ποδιών: ο στρεπτόκοκκος, το Μυκόπλασμα, η *Borrelia*, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός HIV και ο ιός της ηπατίτιδας C [39]. Στη μελέτη των Matsuo και των συνεργατών αντισώματα έναντι του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους αναγνωρίστηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με στρεπτοκοκκική λοίμωξη και λοίμωξη από Μυκόπλασμα [61]. Η στρεπτοκοκκική λοίμωξη μπορεί επίσης να συσχετίζεται με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής (ADHD) το οποίο με τη σειρά του έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Η ηπατίτιδα C σχετίζεται σημαντικά με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μέσω της νευροπάθειας λόγω κρυσφαιριναιμίας, μίας αυτοάνοσης αγγειίτιδας. Δεδομένα που υποστηρίζουν το ότι αυτοάνοσα νοσήματα μπορεί να παίζουν ρόλο στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι σημαντικά αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη σκλήρυνση κατά πλάκας, στο σύνδρομο Sjogren, στο σκληρόδερμα, στη νόσο του Crohn και στην κοιλιοκάκη [39].

Μελέτες νεκροτομικού υλικού σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έδειξαν αυξημένα επίπεδα συνθετάσης του νιτρικού οξέος στη μέλαινα ουσία σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Το νιτρικό οξύ θεωρείται ένας προ-φλεγμονώδης μεσολαβητής καθώς επίσης

είναι και νευρομεταβιβαστής στις νευρωνικές συνάψεις και συμμετέχει στη ρύθμιση της απόπτωσης, αποτελέσματα που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την έκλυση της συμπτωματολογίας του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Πρόσφατη μελέτη δείχνει αύξηση του HIF-1a (hypoxia inducible factor) στους νευρώνες της μέλαινας ουσίας σε έξι ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε μελέτη νεκροτομικού υλικού.

Υπάρχει αυξημένος όγκος βιβλιογραφικών αναφορών όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ της παθογένεσης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και των περιοδικών κινήσεων των άκρων με την υπέρταση και την καρδιαγγειακή νόσο. Αν και δεν έχει ακόμη αποδειχτεί, ο πιθανός ρόλος φλεγμονωδών και αυτοάνοσων μηχανισμών μπορεί να εξηγήει την προδιάθεση στα καρδιαγγειακά νοσήματα [39].

1.3.7 Η υπόθεση της λειτουργικής διαταραχής - ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας

Η υπόθεση του ότι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια λειτουργική διαταραχή προέρχεται από μελέτες που δείχνουν ότι δε συμβαίνουν σταθερές αλλαγές όγκου (αύξησης ή μείωσης) σε δομές του εγκεφάλου και κατά συνέπεια η διαταραχή δε μπορεί να χαρακτηριστεί ως δομική καθώς επίσης δεν έχουν διαπιστωθεί σταθερές βιοχημικές διαταραχές στον ορό ή παθολοανατομικές αλλοιώσεις σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλου. Συγκεκριμένα με τη χρήση της μεθόδου Voxel-Based Morphometry (VBM, μορφομετρία που στηρίζεται στη μονάδα όγκου) έχουν γίνει μελέτες σε ομάδες ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών χωρίς όμως σταθερά αποτελέσματα. Η ομάδα των Etgen και των συνεργατών του έδειξε αύξηση του όγκου του προσκεφάλου (του θαλάμου) σε δύο ανεξάρτητα δείγματα ασθενών (σύνολο ασθενών= 51) υπό ντοπαμινεργική θεραπεία [62]. Το βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο της VBM μεθόδου σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή έδειξε μη σταθερή αύξηση του όγκου περιοχών φαιάς ουσίας όπως στην κοιλιακή μοίρα του ιπποκάμπου και στη μέση κογχική έλικα αμφοτερόπλευρα [63] και μείωση του όγκου στον πρωτογενή σωματοαισθητικό φλοιό και στις πρωτογενείς κινητικές περιοχές του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου [64]. Οι τελευταίες δημοσιευμένες μελέτες με τη μέθοδο VBM δείχνουν ότι δεν υπάρχει αλλαγή του όγκου της φαιάς ουσίας σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [65], [66]. Όσον αφορά τις βιοχημικές μελέτες του αίματος σημειώνεται συχνά η παρουσία χαμηλών επιπέδων σιδήρου του ορού και χαμηλών επιπέδων φερριτίνης ωστόσο το σύνδρομο

ανήσυχων ποδιών έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση [46]. Οι μελέτες νεκροτομικού υλικού εγκεφάλου ατόμων με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι λιγοστές αλλά είναι περισσότερο συμβατές με χαμηλά επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης των κυττάρων νευρομελανίνης και διαταραχές των πρωτεϊνών που ελέγχουν τα επίπεδα του σιδήρου στο επίπεδο των ενδοθηλιακών κυττάρων του χοριοειδούς πλέγματος [26, 50].

Οι μελέτες λειτουργικής απεικόνισης αφορούν κυρίως τις μεθόδους PET, SPECT και fMRI. Έχει γίνει ήδη λόγος για τα αντικρουόμενα δεδομένα που έχουν δώσει οι μελέτες PET και SPECT όσον αφορά τη λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος και συγκεκριμένα την προσδεσιμότητα προς τους υποδοχείς της ντοπαμίνης και τη λειτουργία του υποδοχέα μεταφοράς ντοπαμίνης σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Η μαγνητική τομογραφία με τη χρήση γρήγορων ακολουθιών (echo planar imaging, EPI) έχει τη δυνατότητα να απεικονίζει αλλαγές της αιμάτωσης του εγκεφάλου που συνοδεύουν αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα αυτού. Το πλεονέκτημα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας σε σχέση με τις εξετάσεις της πυρηνικής ιατρικής είναι ότι δεν χρειάζεται να δοθεί σκιαγραφικό μέσο καθώς η αιμοσφαιρίνη δρα ως ενδογενές σκιαγραφικό και επίσης η χωρική διακριτική ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας είναι πολύ υψηλή. Η πρώτη μελέτη λειτουργικής τομογραφία του συνδρόμου δημοσιεύτηκε το 1997 και αναφέρεται σε 19 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών: Κατά τη διάρκεια των αισθητικών συμπτωμάτων ελέγχθηκε ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας αμφοτερόπλευρα και του θαλάμου αντίπλευρα. Κατά τη διάρκεια των PLMW (Periodic limb movements during wakefulness) σε συνδυασμό με αισθητικά συμπτώματα οι ασθενείς έδειξαν επιπλέον ενεργοποίηση του ερυθρού πυρήνα και του εγκεφαλικού στελέχους κοντά στο δικτυωτό σχηματισμό. Η μίμηση των περιοδικών κινήσεων από ασθενείς και μάρτυρες δε σχετιζόταν με ενεργοποίηση του εγκεφαλικού στελέχους αλλά με ενεργοποίηση της ωχράς σφαίρας και του κινητικού φλοιού. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας και του θαλάμου μπορεί να σχετίζεται με τα αισθητικά συμπτώματα των ασθενών και ότι ο ερυθρός πυρήνας και το εγκεφαλικό στέλεχος μπορεί να συμμετέχουν στη “γέννηση” των κινήσεων των άκρων ποδιών [67].

Στην ανωτέρω μελέτη δε διευκρινίζεται η έναρξη της νόσου των ασθενών, Επιπλέον, η μελέτη έγινε σε συγκεκριμένες τομές του εγκεφάλου με αποτέλεσμα να μην έχει εξεταστεί η συνολική ενεργοποίηση του εγκεφάλου.

Στην παρούσα διατριβή επιλέχτηκε η μέθοδος της λειτουργικής τομογραφίας προκειμένου να διευρύνουμε τα δεδομένα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Επιπλέον, επιλέχτηκε να μελετηθεί ξεχωριστά η ενεργοποίηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος στις υποομάδες του πρώιμου και όψιμου συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, κλινικό στοιχείο ιδιαίτερης βαρύτητας καθώς μπορεί να καθορίζει διαφορετική παθοφυσιολογία της νόσου.

1.4 Θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών

1.4.1 Μη φαρμακευτική

Η μη φαρμακευτική θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών συνίσταται σε καλή υγιεινή του ύπνου. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την καφεΐνη, το αλκοόλ, και τα βαριά γεύματα πριν τον ύπνο τους. Το ωράριο ύπνου θα πρέπει να διατηρείται σε τακτική βάση και η δραστηριότητα να μειώνεται σταδιακά όσο πλησιάζουν προς τις βραδινές ώρες. Ως δεύτερο βήμα συνιστάται ο αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτιών. Το κυριότερο εξ αυτών είναι η σιδηροπενία. Η χορήγηση σιδήρου σε άτομα με σιδηροπενία έχει δείξει βελτίωση των συμπτωμάτων τους αλλά το ίδιο δε συμβαίνει σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου. Επίσης η χορήγηση μαγνησίου έδειξε να είναι ευεργετική σε ασθενείς με έλλειψη μαγνησίου και ήπια συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών ή περιοδικές κινήσεις των ποδιών. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων.

Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Βασικά, η θεραπεία θα πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, τα υποκειμενικά ενοχλήματα και την επιθυμία του ασθενούς για θεραπεία.

1.4.2 Φαρμακευτική θεραπεία

Ως κύρια θεραπευτική προσέγγιση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών παραμένουν οι ντοπαμινεργικοί παράγοντες (L-Dopa έως 500mg/μέρα, αγωνιστές ντοπαμίνης όπως η

καρβιντόπα/λεβοντόπα, περγολίδη, βρωμοκρυπτίνη,πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη, σουμανιρόλη, ροτιγοτίνη). Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές διεγείρουν διαφορετικούς υποδοχείς. Η ροπινιρόλη και η σουμανιρόλη δρουν στους D2 υποδοχείς και τους υποδοχείς σεροτονίνης. Ηπραμιπεξόλη δρα κυρίως στους D3 υποδοχείς. Η ροτιγοτίνη δρα στους D1, D2 και D3 υποδοχείς καθώς και στους υποδοχείς σεροτονίνης και στους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Η θεραπεία με τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές μειώνει τις περιοδικές κινήσεις καθώς και τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών τις πρώτες ώρες κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ωστόσο τα γνωστά προβλήματα που έχουν καταγραφεί κυρίως με τη θεραπεία με λεβοντόπα και καρβιντόπα/λεβοντόπα είναι το φαινόμενο της *όξυνσης* (augmentation) δηλαδή η εμφάνιση της συμπτωματολογίας πιο νωρίς στη διάρκεια της ημέρας, η επέκταση της εμφάνισης των συμπτωμάτων στον κορμό ή και τα άνω άκρα, η μείωση του λανθάνοντος χρονικού διαστήματος από τη στιγμή της κατάκλισης έως την έναρξη των συμπτωμάτων, η βραχύτερη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος αλλά και το φαινόμενο *rebound* (αναπήδησης) όπου τα συμπτώματα επανεμφανίζονται τις πρώτες πρωινές ώρες. Τα κριτήρια του φαινομένου της όξυνσης καθορίστηκαν για πρώτη φορά το 2002 από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και αναθεωρήθηκαν από το Ινστιτούτο Max Planck τον Απρίλιο του 2006. Αναγνωρίστηκε το φαινόμενο της όξυνσης με βάση 5 μείζονα διαγνωστικά στοιχεία:

1. συνήθη ώρα έναρξης των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών
2. αριθμός μερών του σώματος που συμμετέχουν
3. λανθάνουσα περίοδος των συμπτωμάτων στην ηρεμία
4. σοβαρότητα των συμπτωμάτων
5. αποτέλεσμα της ντοπαμινεργικής αγωγής επί των συμπτωμάτων

Αν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη χορήγηση ντοπαμινεργικών παραγόντων τα οποειδή μπορεί να αποδειχτούν πολύ χρήσιμα ενώ ανακούφιση των συμπτωμάτων έχει αναφερθεί και με αντιεπιληπτικά (γκαμπαπεντίνη) και ηρεμιστικά φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες) ή και κατάτμηση της συνολικής δοσολογίας των ντοπαμινεργικών αγωνιστών σε επιμέρους δόσεις [68].

Στους φαρμακευτικούς παράγοντες που επίσης έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικοί στην αγωγή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών συμπεριλαμβάνονται οι βενζοδιαζεπίνες οι οποίοι κυρίως δρουν μέσω της επαγωγής ύπνου. Οι παρενέργειές τους είναι νωθρότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, σύγχυση, αστάθεια. Η καλύτερα μελετημένη βενζοδιαζεπίνη στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι η κλοναζεπάμη.

Οι οπιοειδείς παράγοντες (κωδεΐνη, προποξυφαΐνη) είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και για τις περιοδικές κινήσεις των άκρων. Εκτός από την αναλγητική και ηρεμιστική δράση που προσφέρουν ίσως δρουν και μέσω της αλληλεπίδρασης του ντοπαμινεργικού συστήματος με τα οπιοειδή. Λόγω της εθισμού που προκαλούν χορηγούνται μόνο σε σοβαρά προσβεβλημένους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχει αποτύχει η θεραπεία με άλλα φάρμακα.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [69].

Κεφάλαιο 2^ο

Μαγνητική Τομογραφία

2.1.1 Πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός

Με τον όρο πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό ονομάζουμε το φαινόμενο κατά το οποίο οι πυρήνες συγκεκριμένων ατόμων όταν βρεθούν μέσα σε μαγνητικό πεδίο και εφόσον δεχτούν ραδιοκύματα (RF) συγκεκριμένης συχνότητας και κατεύθυνσης απορροφούν και επανεκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ενέργεια.

Είναι γνωστό ότι ο πυρήνας του ατόμου συγκεντρώνει το μεγαλύτερο μέρος της στοιχειώδους μάζας του και περιέχει νετρόνια και πρωτόνια (αθροιστικά ονομάζονται νουκλεόνια). Ο Wolfgang Pauli το 1924 πρότεινε την ύπαρξη του πυρηνικού spin, που αντιστοιχεί στην ιδιοστροφορμή του πυρήνα και σχετίζεται άμεσα με τις μαγνητικές αλληλεπιδράσεις. Οι πυρήνες με ασύζευκτα νουκλεόνια έχουν μη μηδενικό spin και συνεπώς μπορούν να αλληλεπιδρούν με κατάλληλα μαγνητικά πεδία και να εμφανίσουν το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Στις ιατρικές εφαρμογές χρησιμοποιείται ο πυρήνας του υδρογόνου, ο οποίος έχει μεγάλη μαγνητική ροπή και υπάρχει σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα (75%), και γι' αυτό δίνει σε σχέση με τα άλλα στοιχεία το ισχυρότερο σήμα στο μαγνητικό συντονισμό.

Σε ένα δείγμα που περιέχει πυρήνες υδρογόνου οι ιδιοστροφορμές τους (spin) έχουν τυχαίο προσανατολισμό. Όταν το δείγμα τοποθετηθεί σε ένα μαγνητικό πεδίο βαθμιαία τα spin θα παρουσιάσουν την τάση να προσανατολιστούν κατά τη διεύθυνση του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου που συνήθως ορίζεται ως ο z άξονας. Όμως, σύμφωνα με τους νόμους της κβαντομηχανικής, τα spins παίρνουν δύο κατευθύνσεις: α) παράλληλα στο εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο και β) αντιπαράλληλα. Τα πρωτόνια που είναι προσανατολισμένα στη φορά του μαγνητικού πεδίου έχουν χαμηλότερη ενέργεια από αυτά που είναι προσανατολισμένα αντιπαράλληλα και έτσι δημιουργούνται δύο ενεργειακές στάθμες. Η πληθυσμιακή διαφορά των δύο ενεργειακών σταθμών είναι ευθέως ανάλογη της έντασης του μαγνητικού πεδίου. Σε μαγνητικό πεδίο έντασης 1.5 Tesla η πληθυσμιακή διαφορά είναι μικρή. Στην πραγματικότητα, τα πρωτόνια συνεχώς εναλλάσσονται ανάμεσα σε αυτές τις δύο καταστάσεις. Το φαινόμενο είναι ανάλογο με εκείνο της χημικής ισορροπίας και καταλήγει σε απόλυτη πλειοψηφία των πρωτονίων που είναι προσανατολισμένα στη φορά του μαγνητικού πεδίου. Υπολογίζεται ότι για

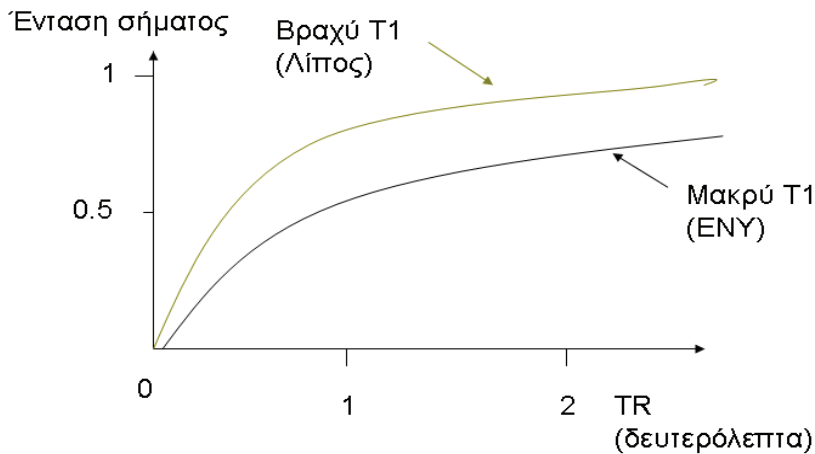
κάθε 10.000.000 πρωτόνια προσανατολισμένα αντιπαράλληλα αντιστοιχούν 10.000.007 με παράλληλο προσανατολισμό. Η συνιστώσα του ανύσματος μαγνήτισης που προκύπτει καλείται διαμήκης μαγνήτιση \mathbf{M}_0 (longitudinal magnetization) και είναι ικανή να παράγει σήμα μαγνητικού συντονισμού.

Όταν η μαγνήτιση είναι στον άξονα z σε ισορροπία δεν ανιχνεύεται σήμα μαγνητικού συντονισμού. Σε αυτή την κατάσταση οι πυρήνες περιστρέφονται γύρω από τον άξονα του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου (μεταπτωτική κίνηση). Η συχνότητα της μεταπτωτικής κίνησης των πρωτονίων δίνεται από την εξίσωση Larmor: $\mathbf{v} = \gamma \mathbf{x} \mathbf{B}$, όπου ν είναι η συχνότητα Larmor σε MHz ($=\omega/2\pi$), γ είναι η γυρομαγνητική σταθερά σε MHz/Tesla και B είναι η ένταση του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου σε Tesla. Σε μαγνητικά πεδία 1.5 Tesla τα πρωτόνια έχουν συχνότητα Larmor ίση με 63.87 MHz. Προκειμένου να ανιχνεύσουμε σήμα θα πρέπει να φέρουμε τα ηλεκτρόνια σε θέση ώστε να έχουμε τη μαγνήτιση \mathbf{M}_0 στο εγκάρσιο επίπεδο (xy επίπεδο). Αυτό επιτυγχάνεται εφαρμόζοντας ένα μαγνητικό πεδίο που είναι κάθετο στο κύριο στατικό μαγνητικό πεδίο και ταλαντώνεται με τη συχνότητα Larmor των πυρήνων. Αυτό το πεδίο ονομάζεται ραδιοπαλμός (RF) ή και B1 πεδίο.

Όταν η \mathbf{M}_0 εκτραπεί στο εγκάρσιο επίπεδο (xy) σε M_{xy} τότε το μαγνητικό πεδίο που δημιουργεί επάγει σε κατάλληλα τοποθετημένους δέκτες (πηνία) ένα ηλεκτρικό σήμα που χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση της εικόνας στη μαγνητική τομογραφία. Ωστόσο το σήμα αυτό «σβήνει» με την πάροδο του χρόνου και συνεπώς λαμβάνουμε ένα διαρκώς μειωμένο σήμα στο δέκτη (ελεύθερη επαγόμενη απόσβεση). Ο Bloch εισήγαγε δύο καινούργιες χρονικές σταθερές για να εξηγήσει αυτό το φαινόμενο: α) την ανάκτηση της διαμήκους μαγνήτισης \mathbf{M}_0 λόγω μηχανισμών αποκατάστασης της θερμικής ισορροπίας των πρωτονίων με το περιβάλλον τους μετά την εφαρμογή ενός RF ραδιοπαλμού και β) την εξασθένηση της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} λόγω των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου.

Η χρονική σταθερά που απαιτείται ώστε να ανακτηθεί το 63% της διαμήκους μαγνήτισης \mathbf{M}_0 αφού αυτή έχει εκτραπεί πλήρως στο εγκάρσιο επίπεδο σε M_{xy} είναι γνωστή ως χρόνος T1 (χρόνος χαλάρωσης T1 ή spin-lattice relaxation time). Ο T1 χρόνος εξαρτάται από την ένταση του μαγνητικού πεδίου και μπορεί να αποδοθεί με μια εκθετική καμπύλη. Η τελευταία ορίζεται με την εξίσωση Bloch :

$$dM_z/dT = -(M_z - M_0)/T_1 \text{ (εξίσωση 2)}$$



Εικόνα 6. Η σχέση ανάμεσα στην ένταση σήματος του T1 χρόνου σε σχέση με το χρόνο TR

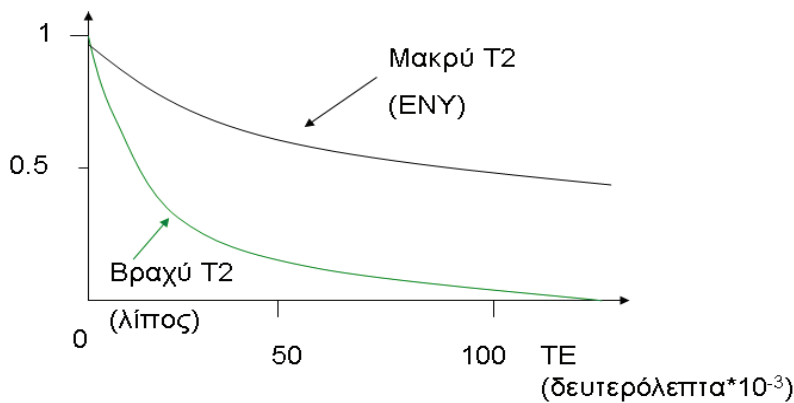
T2 χρόνος χαλάρωσης είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε η εγκάρσια μαγνήτιση να εξασθενήσει στο 37%. Η εγκάρσια χαλάρωση προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των spins που οδηγούν σε διασπορά των φάσεων των spins στον πληθυσμό των πρωτονίων. Ο T2 χρόνος εξαρτάται πολύ λιγότερο από την ένταση του μαγνητικού πεδίου και μπορεί να αποδοθεί με μια εκθετική καμπύλη (Εικόνα 6). Η σχετική εξίσωση Bloch είναι:

$$dM_{xy}/dt = -M_{xy}/T_2 \quad (\text{εξίσωση 3})$$

Πολλές φορές χρησιμοποιείται και ο χρόνος αποκατάστασης T2*. Ο χρόνος απόσβεσης T2 διαφέρει από το χρόνο T2* γιατί ο T2 είναι το αποτέλεσμα τυχαίων και μη αντιστρεπτών διακυμάνσεων της συχνότητας Larmor στο μοριακό περιβάλλον ενώ ο χρόνος T2* είναι επιπλέον το αποτέλεσμα μεγαλύτερων αλλά σταθερών διακυμάνσεων στο εφαρμοζόμενο στατικό μαγνητικό πεδίο οι οποίες σε μικρότερο βαθμό μπορούν να αποδοθούν στην ανομοιογένεια του υπεραγωγίου πηνίου αλλά κυρίως οφείλονται στη γεωμετρία και στη σύνθεση του δείγματος που απεικονίζεται. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο για παράδειγμα υπάρχουν περιοχές με μεγάλη διακύμανση της μαγνητικής επιδεκτικότητας, δηλαδή περιοχές που ανταποκρίνονται διαφορετικά στο εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για περιοχές με πολύ διαφορετικές μαγνητικές επιδεκτικότητες όπως οι γειτονικές περιοχές μεταξύ αέρα και ιστών. Οι διακυμάνσεις της μαγνητικής επιδεκτικότητας επίσης απαντώνται και στα αγγεία όπου το επίπεδο της δεοξυαιμοσφαιρίνης στο αίμα επηρεάζει το χρόνο T2* στους ιστούς γύρω από τα αγγεία. Σε αυτό το φαινόμενο στηρίζεται και η αντίθεση BOLD η οποία χρησιμοποιείται στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία.

Άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ των χρόνων T2 και T2* είναι ότι ο χρόνος T2* αναφέρεται σε διαδικασίες αλληλεπίδρασης των spin που μπορούν εν μέρει να επανεστιαστούν με τη χρήση ενός 180 spin echo παλμού ενώ αντίθετα οι T2 διαδικασίες δεν μπορούν να επανεστιαστούν γιατί αναφέρονται σε τυχαίες μη αναστρέψιμες αλληλεπιδράσεις σε μοριακό επίπεδο [70].

Ένταση σήματος



Εικόνα 7. Η σχέση ανάμεσα στην ένταση σήματος του T2 χρόνου σε σχέση με το χρόνο TE

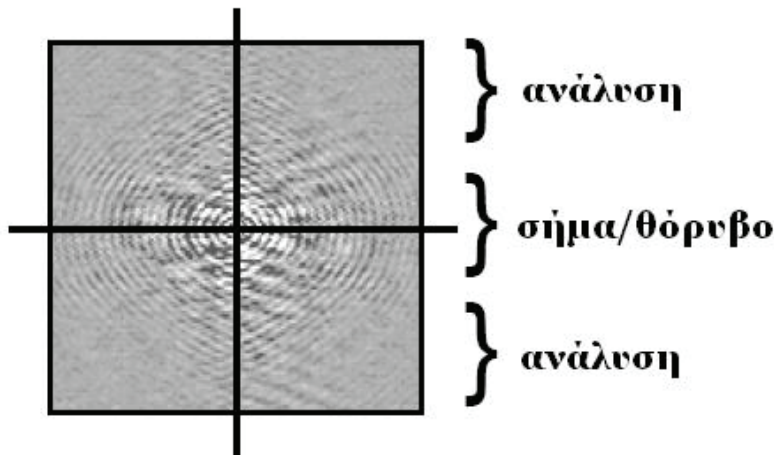
2.1.2 Κωδικοποίηση εικόνας

Η κωδικοποίηση της θέσης του ανατομικού στοιχείου από όπου γίνεται η εκπομπή του ηλεκτρικού παλμού πραγματοποιείται με τη χρήση τριών βαθμιδωτών πηνίων: **το βαθμιδωτό πεδίο επιλογής τομής** (στον άξονα z), **το βαθμιδωτό πεδίο κωδικοποίησης φάσης** (στον άξονα y) και **το βαθμιδωτό πεδίο κωδικοποίησης συχνότητας** (στον άξονα x).

Τα δεδομένα που ανακτώνται δημιουργούν εικόνες που ανήκουν στον ανάστροφο κ χώρο. Αν θεωρηθεί ότι η φάση κωδικοποιείται 256 φορές και η συχνότητα 512 φορές τότε για κάθε τομή (slice) του z άξονα δημιουργείται μια σειρά 256 x 512 σημείων στον κ χώρο.

Τα δεδομένα του κ χώρου διατάσσονται στο χώρο έτσι ώστε τα σήματα με χαμηλή συχνότητα να τοποθετούνται στο κέντρο και τα σήματα με υψηλή συχνότητα περιμετρικά του κέντρου. Τα σήματα που προέρχονται από το κέντρο δίνουν πληροφορίες για το λόγο σήματος προς θόρυβο ενώ τα σήματα υψηλής συχνότητας περιέχουν πληροφορίες για τη χωρική διακριτική ικανότητα [71]. Η μετατροπή των δεδομένων του αντίστροφου κ χώρου σε πραγματικές εικόνες γίνεται μέσω του μετασχηματισμού Fourier. Ο μετασχηματισμός Fourier είναι ένας αλγόριθμος που

μετασχηματίζει μια συνάρτηση με πεδίο ορισμού χρονικά διαστήματα $f(t)$ στο χώρο των συχνοτήτων $f(\omega)$ [72].



Εικόνα 8. Παράδειγμα αναπαράστασης του κ-χώρου όπου διαφορετικά εικονοστοιχεία αναπαρίστανται με διαφορετικά σημεία στο χώρο (raw data image)

2.1.3 Ακολουθίες παλμών

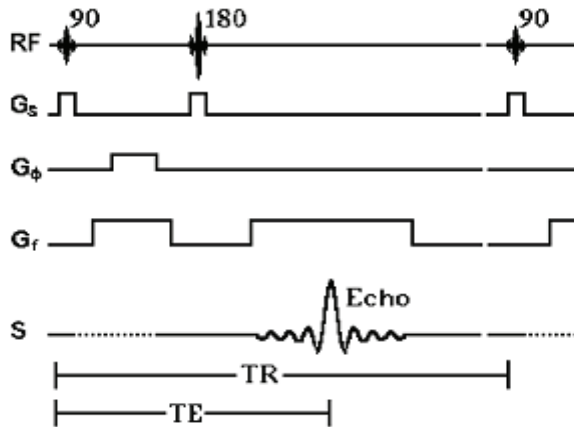
Spin echo (ακολουθία μονοβαθμιδωτής αντήχησης)

Η ακολουθία αντήχησης είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ακολουθία. Αποτελείται από έναν παλμό 90° που εκτρέπει στο εγκάρσιο επίπεδο xy τη μαγνήτιση. Μετά από διάστημα ίσο με $TE/2$ εφαρμόζεται ένας δεύτερος παλμός 180° ο οποίος ξαναβάζει τα πρωτόνια πάνω στο επίπεδο xy , αλλά σε αντίθετη φορά περιστροφής. Μετά από χρόνο TE (time of echo, χρόνο αντήχησης) λαμβάνουμε μία ηχώ (spin echo), ένα σήμα δηλαδή από το οποίο σχηματίζεται η τελική εικόνα. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται πολλές φορές σε κάθε ακολουθία. Ο χρόνος ανάμεσα στις διαδοχικές επαναλήψεις, δηλαδή από την εκπομπή του παλμού των 90° έως την εκπομπή του επόμενου παλμού των 90° , ονομάζεται χρόνος TR (Repetition Time, χρόνος επανάληψης).

Οι παράγοντες που επηρεάζουν το σήμα σε μια ακολουθία αντήχησης είναι οι χρόνοι TE και TR . Η ένταση του σήματος κάθε εικονοστοιχείου (pixel) σε μια ακολουθία αντήχησης δίνεται από τον εξής τύπο:

$$S_{se}(TE,TR)=N[H]e^{-TE/T_2}(1-e^{-TR/T_1}) \text{ (εξίσωση 4)}$$

όπου N είναι συνάρτηση των παραμέτρων της εξέτασης (πεδίο παρατήρησης- Field of view, μήτρα, αριθμό διεγέρσεων) και $[H]$ είναι η πυκνότητα των πρωτονίων στο απεικονιζόμενο εικονοστοιχείο [71].

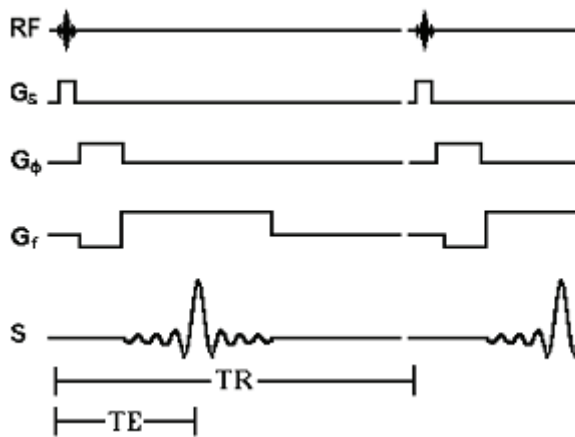


Εικόνα 9. Ακολουθία spin echo

Gradient echo (ακολουθία βαθμιδωτής αντήρησης)

Σε μια gradient echo ακολουθία (ακολουθία βαθμιδωτής αντήρησης) εφαρμόζεται ένας παλμός του οποίου η γωνία εκτροπής της μαγνήτισης θ° , σε σχέση με τον άξονα z , μπορεί να καθοριστεί. Η γωνία μπορεί να είναι από 1° έως και 180° . Μετά την εφαρμογή αυτού του παλμού, η επαναφορά της συμφωνίας φάσης των πρωτονίων γίνεται χρησιμοποιώντας τα πηνία βαθμίδας, αντί να έχουμε άλλον έναν παλμό (180°), όπως γίνεται στην ακολουθία αντήρησης.

Η επαναφορά της συμφωνίας φάσης επιτυγχάνεται αλλάζοντας την πολικότητα των βαθμιδωτών πηνίων δηλαδή κάνουμε την αρνητική φορά θετική και το αντίστροφο. Η χρήση των βαθμιδωτών πηνίων χρειάζεται μικρότερο χρόνο εφαρμογής, απ' ότι ένας ραδιοπαλμός 90° με αποτέλεσμα οι ακολουθίες βαθμιδωτής αντήρησης να είναι πιο γρήγορες σε σχέση με τις spin echo ακολουθίες.



Εικόνα 10. Ακολουθία βαθμιδωτής αντήχησης

Σε μια spin echo ακολουθία η εφαρμογή του ραδιοπαλμού 180° , εξαφανίζει τις επιδράσεις από τις ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Αντίθετα οι ακολουθίες βαθμιδωτής αντήχησης, επειδή δεν υπάρχει αυτή η εφαρμογή του ραδιοπαλμού, είναι ιδιαίτερα επιδεκτικές στις ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Ο χρόνος T2, ο οποίος ονομάζεται $T2^*$ (T2 star) σε μια ακολουθία βαθμιδωτής αντήχησης είναι ο χρόνος T2 του συγκεκριμένου ιστού συν τον χρόνο $T2'$ που προέρχεται από τις ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Αυτό εκφράζεται από την εξίσωση:

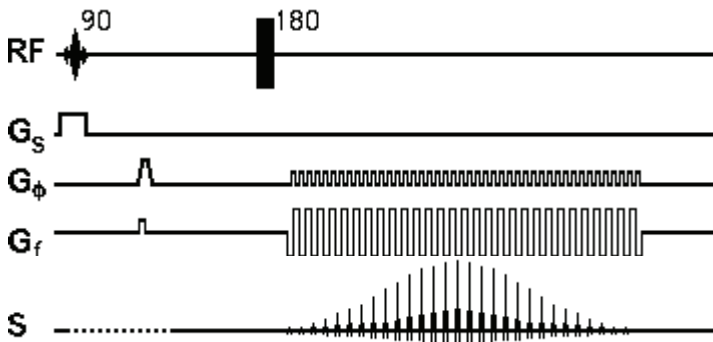
$$1/T2^* = 1/T2 + 1/T2' \text{ (εξίσωση 5)}$$

Ο $T2^*$ είναι μικρότερος από τον χρόνο T2.

Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την αντίθεση ανάμεσα σε δύο ιστούς σε μια ακολουθία βαθμιδωτής αντήχησης είναι οι ίδιοι όπως αυτοί σε μια spin echo ακολουθία, με την προσθήκη και της γωνίας θ° (γωνία νέυσης), κατά την οποία στρέφεται το άνυσμα της μαγνήτισης. Μεγάλοι χρόνοι επανάληψης (TR) και μεγάλες γωνίες θ° (τυπικά 45° - 70°) δίνουν εικόνες T1 αντίθεσης. Μικρές γωνίες θ° (5° - 10°) δίνουν εικόνες με αντίθεση πυκνότητας πρωτονίων (proton density). Αντίθετα μικρές γωνίες και μεγάλοι χρόνοι αντήχησης (TE, 20-50 msec) με μεγάλους χρόνους επανάληψης (TR, 200-500 msec) δίνουν εικόνες T2 αντίθεσης [71].

Echo-Planar Imaging (EPI) (απεικόνιση ηγούς επιπέδου)

Η μέθοδος αυτή παρουσιάστηκε από το Mansfield το 1978. Πρόκειται για μια γρήγορη τεχνική λήψης των δεδομένων που στηρίζεται στην ακολουθία βαθμιδωτής αντήχησης. Στην ακολουθία echo planar όλες οι γραμμές του κ χώρου αποκτώνται σε χρονικό διάστημα ίσο με TR σε αντίθεση με τις συμβατικές ακολουθίες όπου οι γραμμές του κ χώρου καταγράφονται σε κάθε βήμα κωδικοποίησης της φάσης [72]. Αρχικά εφαρμόζεται ένα παλμός διέγερσης 90° σε συνδυασμό με το βαθμιδωτό πεδίο επιλογής τομής (G_s). Πριν το παλμό 180° τίθεται σε λειτουργία το βαθμιδωτό πεδίο κωδικοποίησης φάσης (G_ϕ) και συχνότητας (G_f) που τοποθετούν τα spin στην άκρη του κ χώρου και στη συνέχεια εφαρμόζεται ταχεία αναστροφή αυτών των βαθμιδωτών πεδίων. Κάθε ταλάντωση του πεδίου κωδικοποίησης συχνότητας αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη γραμμή του κ χώρου και κάθε αναστροφή του πεδίου κωδικοποίησης φάσης αντιστοιχεί σε μεταπήδηση από τη μια γραμμή στην επόμενη.



Εικόνα 11. Echo planar ακολουθία

Με την ακολουθία echo planar λαμβάνονται εικόνες σε 20-100 msec. Με αυτή τη χρονική ανάλυση ελαχιστοποιούνται τα τεχνικά σφάλματα κίνησης. Αν και οι ακολουθίες αυτές πρωταρχικά χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση του εγκεφάλου μπορούν να εφαρμοστούν σε πολλές ανατομικές περιοχές του σώματος όπως την καρδιά και την κοιλία.

Για την απεικόνιση της συμβατικής spin echo ακολουθίας ένας συμβατικός μαγνήτης είναι εξοπλισμένος με βαθμιδωτά πηνία μέγιστου πλάτους 10 mT/m, ελάχιστου χρόνου ανόδου 0.6 msec, με ρυθμό ανόδου της βαθμιδωτής αντήχησης 17T/m/sec και duty cycle 8% (duty cycle είναι ο χρόνος που μένουν ανοιχτά τα βαθμιδωτά πηνία κατά τη διάρκεια ενός ραδιοπαλμού). Ωστόσο, για την απεικόνιση της spin echo, echo-planar οι απαιτήσεις

σε ένταση βαθμιδωτών πηνίων, χρόνο ανόδου και duty cycle είναι σημαντικά μεγαλύτερες ώστε όλος ο κ χώρος να διατρέχεται από ένα ραδιοπαλμό με τη χρήση ταχέως δονούμενου βαθμιδωτού πηνίου κωδικοποίησης συχνότητας. Κατά συνέπεια, χρειάζονται βαθμιδωτά πηνία μέγιστου πλάτους 20 mT/m, ελάχιστου χρόνου ανόδου 0.1 msec, με ρυθμό ανόδου της βαθμιδωτής αντήχησης 200T/m/sec και duty cycle 50-60%. Με την ανάπτυξη της δεύτερης γενιάς υπολογιστών η εφαρμογή των echo planar ακολουθιών επεκτάθηκε. Οι κλινικές εφαρμογές της στην απεικόνιση του εγκεφάλου περιλαμβάνουν:

- την απεικόνιση μοριακής διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging)
- την απεικόνιση αιματικής διήθησης (Perfusion Weighted Imaging)
- τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI) [73].

Στις περισσότερες μελέτες καθώς και στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιούνται gradient echo EPI ακολουθίες στις fMRI ακολουθίες οι οποίες μεγιστοποιούν το αποτέλεσμα ενεργοποίησης.

2.2 Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)

2.2.1 Εισαγωγή

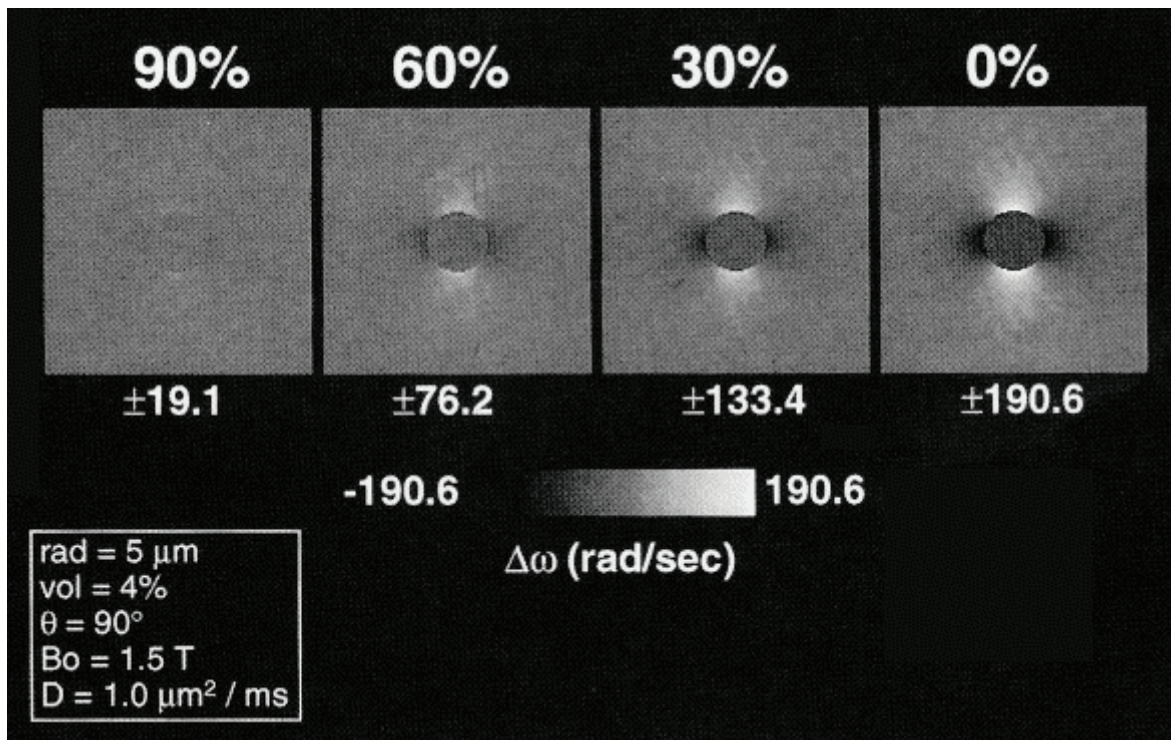
Η λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (functional MRI, fMRI) είναι η απεικόνιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας κατά την εκτέλεση φυσιολογικών ή παθολογικών κινήσεων ή την πρόσληψη ερεθισμάτων ή την εκτέλεση νοητικών ασκήσεων. Κατά σύμβαση ορίζουμε ότι η μέθοδος στηρίζεται στα επίπεδα O_2 του αίματος. Ουσιαστικά πρόκειται για την τοπική αύξηση στην εγκεφαλική αιματική ροή, η οποία συνοδεύει τη νευρωνική διέγερση κατόπιν ερεθίσματος και η οποία ακολουθείται από τοπική μείωση της συγκέντρωσης της παραμαγνητικής δεοξυαιμοσφαιρίνης, που μπορεί να χαρτογραφηθεί με υψηλή χωρική και χρονική ανάλυση με το μαγνητικό τομογράφο.

Ήδη από το 1936, ο Αμερικανός χημικός και νομπελίστας Linus Pauling και ο μαθητής του Charles Coryell είχαν επισημάνει ότι οι μαγνητικές ιδιότητες της οξυαιμοσφαιρίνης (μόριο οξυγόνου δεσμευμένο με αιμοσφαιρίνη) διέφεραν από της δεοξυαιμοσφαιρίνης (ελεύθερη αιμοσφαιρίνη). Η οξυαιμοσφαιρίνη (HbO_2), που δε διαθέτει ασύζευκτα

ηλεκτρόνια, είναι διαμαγνητική, έχει δηλαδή μηδενική μαγνητική διπολική ροπή. Αντίθετα, η δεοξυαιμοσφαιρίνη (Hbr) λόγω των τεσσάρων ασύζευκτων ηλεκτρονίων της, είναι παραμαγνητική δηλαδή διαθέτει σημαντική διπολική ροπή.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, ερευνητές στα εργαστήρια Bell, διερεύνησαν την πιθανότητα μελέτης της φυσιολογίας του εγκεφάλου με τη μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν αναισθητα τρωκτικά σε μαγνητικό πεδίο έντασης 7 Tesla σε συγκεκριμένες συνθήκες (100% O₂ και 100% CO). Οι παραγόμενες εικόνες σε ακολουθίες βαθμιδωτής αντήχησης είχαν διαφορετικό σήμα από εκείνο που είχαν τα τρωκτικά όταν ανέπνεαν καθαρό αέρα (περιεκτικότητας 21% O₂). Συγκεκριμένα στις τελευταίες διακρινόταν μικρές μαύρες γραμμές στην επιφάνεια του εγκεφάλου που οι ερευνητές απέδωσαν σε αιμοφόρα αγγεία και αντανάκλυσαν τις διαφορές της μαγνητικής επιδεκτικότητας της αιμοσφαιρίνης. Οι Owaga και συνεργάτες υπέθεσαν πως αυτό το εύρημα το οποίο θα ονομαζόταν φαινόμενο BOLD από τα αρχικά της περιγραφής του (Blood-Oxygen-Level-Dependent) μπορούσε να διευκολύνει τη μέτρηση λειτουργικών αλλαγών στην εγκεφαλική δραστηριότητα. Συνεπώς, το φαινόμενο BOLD είναι ο κυριότερος μηχανισμός αντίθεσης της λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης και αποδίδεται στις μαγνητικές ιδιότητες του αίματος.

Οι πρώτες μελέτες fMRI καταγράφηκαν το 1992 από τρεις ξεχωριστές ομάδες. Μία από αυτές ήταν η ομάδα των Kenneth Kwong και συνεργατών οι οποίοι χρησιμοποίησαν μια αλληλουχία οπτικών ερεθισμάτων με τεχνική EPI σε μαγνητικό πεδίο έντασης 1.5 Tesla για να μελετήσουν τη δραστηριότητα του οπτικού φλοιού. Το παράδειγμα που χρησιμοποίησαν ήταν η εναλλαγή χρονικών περιόδων οπτικού ερεθίσματος (ανάβοντας φώτα τύπου LED) διάρκειας 60 sec με χρονικές περιόδους απουσίας οπτικού ερεθίσματος ίσης διάρκειας (σκοτάδι) με αποτέλεσμα την ανάδειξη της ενεργοποίησης του οπτικού φλοιού. Την επόμενη χρονιά, ο Owaga παρουσίασε το βιοφυσικό υπόβαθρο της αντίθεσης BOLD στο περιοδικό Biophysical Journal. Το 1995, ο Bandettini δημοσίευσε ένα άρθρο όπου παρουσίαζε τον ποσοτικό καθορισμό των χαρτών λειτουργικής ενεργοποίησης. Έκτοτε έχουν αυξηθεί εκθετικά οι δημοσιευμένες μελέτες της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας.



Εικόνα 12. Υλικό από τη δημοσίευση των Bandettini and Wong. *Int. J. Imaging Systems and Technology*. 6:133 (1995). Ποσοτική συσχέτιση της οξυγόνωσης με τις αλλαγές του μαγνητικού πεδίου.

2.2.2 Νευροφυσιολογικές παράμετροι που επιδρούν στο BOLD σήμα

Η αύξηση στο BOLD σήμα ($\Delta S/S > 0$) είναι συμβατή με την ελάττωση της αγγειακής συγκέντρωσης της παραμαγνητικής δεοξυαιμοσφαιρίνης στις φλοιικές φλέβες που αρδρεύουν τον εγκεφαλικό φλοιό. Ο λόγος $\Delta S/S$ καθορίζεται από νευροφυσιολογικές παραμέτρους που στηρίζονται στην αρχή του *Fick*.

$$\Delta S/S = A' [\Delta CBF/CBF - \Delta CMRO_2/CMRO_2] / (1 + \Delta CBF/CBF - \Delta CBV/CBV) \quad (\text{εξίσωση 6})$$

όπου: A' είναι σταθερά που εξαρτάται από το στατικό μαγνητικό πεδίο

$\Delta CBF/CBF$ (CBF: Cerebral blood flow) είναι οι αλλαγές στην εγκεφαλική αιματική ροή
 $\Delta CMRO_2/CMRO_2$ ($CMRO_2$: Cerebral metabolic rate of O_2) είναι οι αλλαγές στο μεταβολικό ρυθμό κατανάλωσης του οξυγόνου

$\Delta CBV/CBV$ (CBV: Cerebral blood volume) είναι οι αλλαγές στον όγκο του αίματος που κατανέμεται στην υπό εξέταση περιοχή του εγκεφάλου.

Συνεπώς, το σήμα που θα πάρουμε κατά τη μελέτη της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας εξαρτάται από τις αλλαγές στην εγκεφαλική αιματική ροή, το ρυθμό

κατανάλωσης του οξυγόνου καθώς και τον όγκο αίματος που κατανέμεται στον εγκέφαλο. Από τις παραμέτρους αυτές, ο παράγοντας που σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με τη εγκεφαλική δραστηριότητα και κατά συνέπεια με την ενεργειακή κατανάλωση κατά τη νευρωνική δραστηριότητα είναι οι *αλλαγές στο μεταβολικό ρυθμό κατανάλωσης του οξυγόνου*.

Στον πίνακα φαίνονται, εν συντομία, οι αλλαγές που επέρχονται κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης των νευρώνων οι οποίες είναι υπεύθυνες για το σήμα BOLD σε μια εξέταση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας.

Πίνακας 1

| Βασική κατάσταση | Κατάσταση ενεργοποίησης |
|-----------------------------------|--|
| Φυσιολογική αιματική ροή | Αυξημένη αιματική ροή |
| Βασικό επίπεδο δεοξυαιμοσφαιρίνης | Αυξημένος λόγος οξυαιμοσφαιρίνης προς δεοξυαιμοσφαιρίνη που οδηγεί σε αύξηση του T2* |
| Βασικός CBV | Αυξημένος CBV |
| Φυσιολογικό MR σήμα | Αυξημένο MR σήμα |

Ο σίδηρος που υπάρχει στην αιμοσφαιρίνη δρα ως ενδογενές σκιαγραφικό μέσο λόγω της διαφορετικής μαγνητικής επιδεκτικότητας που έχει από τους ιστούς. Η μαγνητική επιδεκτικότητα (χ) εκφράζει το βαθμό ικανότητας ενός υλικού να μαγνητιστεί (M) όταν υφίσταται την επίδραση ενός μαγνητικού πεδίου (B), $\chi=M/B$. Η παρουσία της παραμαγνητικής δεοξυαιμοσφαιρίνης στις φλέβες παραμορφώνει το μαγνητικό πεδίο δημιουργώντας διαφορές στη μαγνητική επιδεκτικότητα μεταξύ φλεβών και ιστών σε αντίθεση με την οξυαιμοσφαιρίνη που είναι διαμαγνητική και δεν επηρεάζει τις παραμέτρους T2* των ιστών. Επομένως, οι αλλαγές που παρατηρούνται στο σήμα εξαρτώνται από την αναλογία της οξυαιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης του αίματος. Όταν ενεργοποιείται μια περιοχή του εγκεφάλου ο όγκος του αίματος που φτάνει στους νευρώνες είναι μεγαλύτερος από την ενεργειακή κατανάλωση οξυγόνου από τους νευρώνες με αποτέλεσμα η συνολική ποσότητα της δεοξυαιμοσφαιρίνης να μειώνεται. Λόγω της μειωμένης μαγνητικής επιδεκτικότητας της παραμαγνητικής δεοξυαιμοσφαιρίνης και το ότι ο λόγος οξυαιμοσφαιρίνη προς δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι υπερ της οξυαιμοσφαιρίνη (η περιοχή που ενεργοποιείται δέχεται περισσότερο όγκο αίματος από αυτό που καταναλώνεται), η ενεργοποιημένη περιοχή του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη σταθερά T2* σε σύγκριση με μη ενεργοποιημένες

περιοχές. Έτσι, αν εφαρμοστούν ακολουθίες με T2* προσανατολισμό οι ενεργοποιημένες περιοχές θα δώσουν ισχυρότερο σήμα.

Η BOLD αντίδραση κατόπιν ενός ερεθίσματος σε μια μονάδα όγκου (voxel) συνήθως συμβαίνει μεταξύ 3-10 δευτερολέπτων με το μέγιστο βαθμό να εντοπίζεται στα 5-8 δευτερόλεπτα. Αυτή η χρονική καθυστέρηση ακολουθεί τη συνάρτηση της αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF: hemodynamic response function) όπως αυτό αναλύεται παρακάτω [74], (Εικόνα 13).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί η σχέση του φαινομένου BOLD με την ένταση του μαγνητικού πεδίου. Υπάρχει μια εκθετική σχέση του T2* χρόνου με την ένταση του μαγνητικού πεδίου και συγκεκριμένα όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου τόσο μειώνεται ο T2* χρόνος ο οποίος καθορίζει το BOLD σήμα. Σε μαγνητικό πεδίο 1.5 Tesla το σήμα BOLD αποδίδεται κυρίως σε αγγειακές δομές. Σε μεγαλύτερη ένταση μαγνητικού πεδίου το σήμα BOLD αποδίδεται κυρίως σε ενεργοποίηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος.

2.2.3 Νευροαγγειακή σύζευξη

Η χημική και ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων υποθέτουμε ότι διεγείρει την αιματική άρδευση αυτών, που συνολικά αναφέρεται ως νευροαγγειακή σύζευξη (neurovascular coupling). Ο ακριβής μηχανισμός πίσω από αυτή τη νευροαγγειακή σύζευξη βρίσκεται υπό μελέτη αλλά έχει προταθεί το ακόλουθο μοντέλο:

1. Ενεργοποιημένοι νευρώνες απελευθερώνουν τον νευροϋποδοχέα γλουταμινικό οξύ
2. Το γλουταμινικό οξύ ανοίγει τους (NMDA) υποδοχείς άλλων νευρώνων με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η ελεύθερη είσοδος ιόντων ασβεστίου
 - το ασβέστιο ενεργοποιεί τη συνθετάση του νιτρικού οξέος και παράγεται νιτρικό οξύ
 - το νιτρικό οξύ διαχέεται εκτός των νευρώνων και προκαλεί διαστολή των μυών που περιβάλλουν τα αρτηρίδια
 - η διαστολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα περισσότερο αίμα να κατακλύζει τα τοπικά τριχοειδή
 - τελικά O₂ και γλυκόζη απαραίτητα για τη γλυκόλυση φτάνει στους νευρώνες
3. Το γλουταμινικό οξύ επίσης προσδένεται στον υποδοχέα του στα αστροκύτταρα με αποτέλεσμα:
 - ασβέστιο να εισέρχεται στα αστροκύτταρα
 - ενεργοποιείται η φωσφολιπάση A2

- παράγεται αραχιδονικό οξύ
- το αραχιδονικό οξύ με τη σειρά του μετατρέπεται σε κυκλοοξυγενάση
- τελικά η κυκλοοξυγενάση μετατρέπεται σε προσταγλαδίνη E2 (PGE2) η οποία ελευθερώνεται από τις απολήξεις των αστροκυττάρων
- η PGE2 προκαλεί διαστολή των λείων μυικών ινών των αγγείων και επιτρέπεται με αυτό τον τρόπο η αύξηση της αιματικής ροής [75].

2.2.4 Συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (Hemodynamic Response Function, HRF)

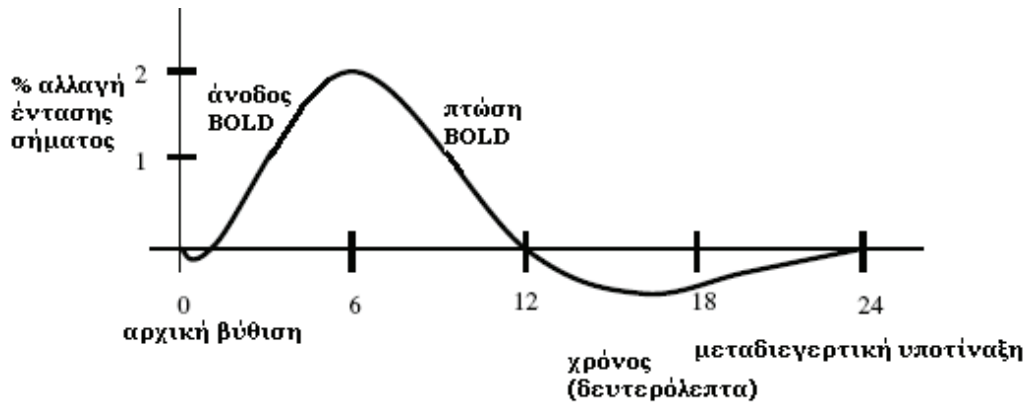
Η αιμοδυναμική μορφή του φαινομένου BOLD ονομάζεται συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης και σχηματικά διακρίνεται σε 3 χρονικά μέρη:

1) Με την έναρξη της ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων αίμα μεταφέρεται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών τους σε οξυγόνο. Υπάρχει μια σύντομη χρονική περίοδος διάρκειας 0.5-1 δευτερολέπτου όπου το σήμα της μαγνητικής τομογραφίας μειώνεται σε ένταση σε σχέση με την τιμή αναφοράς στην ηρεμία. (αρνητική βύθιση, dip). Το φαινόμενο αυτό είναι αρκετά ήπιο, παριστάνει την υποξική φάση κατά την οποία μειώνεται το οξυγονωμένο αίμα και αυξάνεται η δεοξυαιμοσφαιρίνη και παρατηρείται σπάνια σε πεδίο 1,5 Tesla.

2) Ακολουθεί η έντονα θετική απόκριση η οποία κορυφώνεται στα 5-8 δευτερόλεπτα από την έναρξη του ερεθίσματος (2-3% αλλαγή στα 1.5 Tesla). Αν η νευρωνική ενεργοποίηση επεκτείνεται πέρα από μία χρονική περίοδο τότε η κορυφή μετατρέπεται χρονικά σε plateau. Για την εξήγηση του χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο του μπαλονιού (Balloon model) το οποίο περιγράφει τις μεταβολές του αιματικού όγκου που προκύπτουν σε συνάρτηση της αυξημένης αιματικής ροής κατά την αύξηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, οι Buxton και συνεργάτες περιέγραψαν πως αυξάνεται σημαντικά ο αιματικός όγκος των αγγείων που αιματώνουν τους νευρώνες, σε βαθμό μεγαλύτερο από τις μεταβολικές ανάγκες και κατά συνέπεια μειώνεται η συνολική περιεκτικότητα της δεοξυαιμοσφαιρίνης. Κατά τη νευρωνική ενεργοποίηση έχω μεγαλύτερη αύξηση της αιματικής εγκεφαλικής ροής κατά 2-4 φορές σε σχέση με την αύξηση του αιματικού εγκεφαλικού όγκου ενώ η κατανάλωση O₂ αυξάνεται μόνο κατά λίγο. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η συνολική παραμαγνητική δεοξυαιμοσφαιρίνη κατά τη δραστηριότητα του εγκεφάλου αν και ο αιματικός όγκος

αυξάνεται. Το αποτέλεσμα είναι μικρότερου βαθμού απώλεια φάσης εντός των ενεργοποιημένων ιστών και αύξηση του σήματος στις T2* ακολουθίες.

3) Η θετική φάση της BOLD απόκρισης ακολουθείται από εκθετική μείωση διάρκειας αρκετών δευτερολέπτων μέχρι μια μεταδιεγερτική υποτίναξη (undershoot) η οποία θα επιστρέψει εκθετικά στη γραμμή αναφοράς. Το μέγεθος της απόκρισης BOLD εξαρτάται από την απόκριση του βιολογικού ιστού στην εφαρμογή του ερεθίσματος αλλά και από τις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας.



Εικόνα 13. Μοντελοποίηση βασικής μορφής αιμοδυναμικής απόκρισης

Από τους φυσικούς παράγοντες που επηρεάζουν το σήμα BOLD η δεοξυαιμοσφαιρίνη παίζει το σημαντικότερο ρόλο. Εντούτοις, η συμπληρωματικότητα μεταξύ οξυαιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης μας επιτρέπει να ορίζουμε τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία ως μέσο καταγραφής της οξυγόνωσης του αίματος. Κάτι τέτοιο ισχύει κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αλλά κάτω από παθολογικές συνθήκες δε βρίσκει πάντοτε εφαρμογή. Για παράδειγμα, σε περίπτωση δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα (CO) η αιμοσφαιρίνη συνδέεται εκλεκτικά με CO, στους πνεύμονες συμβαίνει μη αναστρέψιμη μετατροπή της δεοξυαιμοσφαιρίνης σε καρβοξυαιμοσφαιρίνη και ως αποτέλεσμα τα επίπεδα της δεοξυαιμοσφαιρίνης μειώνονται ενώ παράλληλα τα επίπεδα της οξυαιμοσφαιρίνης είναι μειωμένα. Στην περίπτωση αυτή θα έχουμε αύξηση του MR σήματος παρά τα χαμηλά επίπεδα οξυγόνωσης των ιστών [76], [77], [78].

2.2.5 Ακολουθίες παλμών στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία και παράμετροι που καθορίζουν την ποιότητα του σήματος

Στη λειτουργική απεικόνιση συνήθως χρησιμοποιούνται εικόνες με $T2^*$ προσανατολισμό. Σημαντικό ρόλο για την απεικόνιση περιοχών λειτουργικής ενεργοποίησης παίζει η παράμετρος TE. Αν η παράμετρος TE είναι πολύ μικρή τότε δε θα υπάρχει διαφορά σήματος μεταξύ των ενεργοποιημένων περιοχών και των περιοχών σε κατάσταση ηρεμίας. Αντίθετα, αν η παράμετρος TE είναι πολύ μεγάλη δε θα υπάρχει σήμα σε καμία από τις δύο καταστάσεις. Η μέγιστη διαφορά σήματος παρατηρείται όταν η παράμετρος TE γίνει ίση με την τιμή $T2^*$ του απεικονιζόμενου ιστού. Η τιμή της TE είναι συνήθως 30-40 msec.

Επίσης χρησιμοποιείται η spin echo ακολουθία που δεν είναι ευαίσθητη σε σήμα από αγγεία μεγάλης διαμέτρου και συγκεκριμένα η spin echo EPI που είναι σύντομη σε διάρκεια. Σημαντικό μειονέκτημα της ακολουθίας βαθμιδωτής αντήχησης που δε χρησιμοποιείται είναι ότι είναι ευαίσθητη σε αγγεία μεγάλης διαμέτρου. Συγκεκριμένα, σε μεγάλα αγγεία ο ρυθμός μαγνητικής αποκατάστασης $T2^*$ είναι μεγαλύτερος από το ρυθμό αποκατάστασης T2 με αποτέλεσμα την επαγωγή σήματος $T2^*$ σε όμορους ιστούς. Το φαινόμενο BOLD σε αγγεία μικρής διαμέτρου οφείλεται σε αλλαγές της παραμέτρου T2. Επομένως ο μηχανισμός BOLD με τη χρήση της spin echo EPI δείχνει αλλαγές στην οξυγόνωση του αίματος που συμβαίνουν μέσα σε μικρά αγγεία και όχι σε κάποια μεγάλη φλέβα που βρίσκεται σε απόσταση από την ενεργοποιημένη περιοχή [79]. Η απεικόνιση που στηρίζεται στο φαινόμενο BOLD επηρεάζεται από τους παρακάτω παράγοντες:

1. Ένταση μαγνητικού πεδίου

Τα φαινόμενα μαγνητικής επιδεκτικότητας αυξάνονται αναλογικά με την ένταση του μαγνητικού πεδίου. Συνεπώς είναι προτιμότερο οι μελέτες με βάση το φαινόμενο BOLD να πραγματοποιούνται σε ένταση μαγνητικού πεδίου >1.5 Tesla.

2. Τεχνικά σφάλματα λόγω κίνησης του ασθενούς

Τα τεχνικά σφάλματα λόγω κίνησης του ασθενούς δε θα πρέπει να ξεπερνούν το 1-5 % για μαγνητικά πεδία ισχύος 1.5 Tesla.

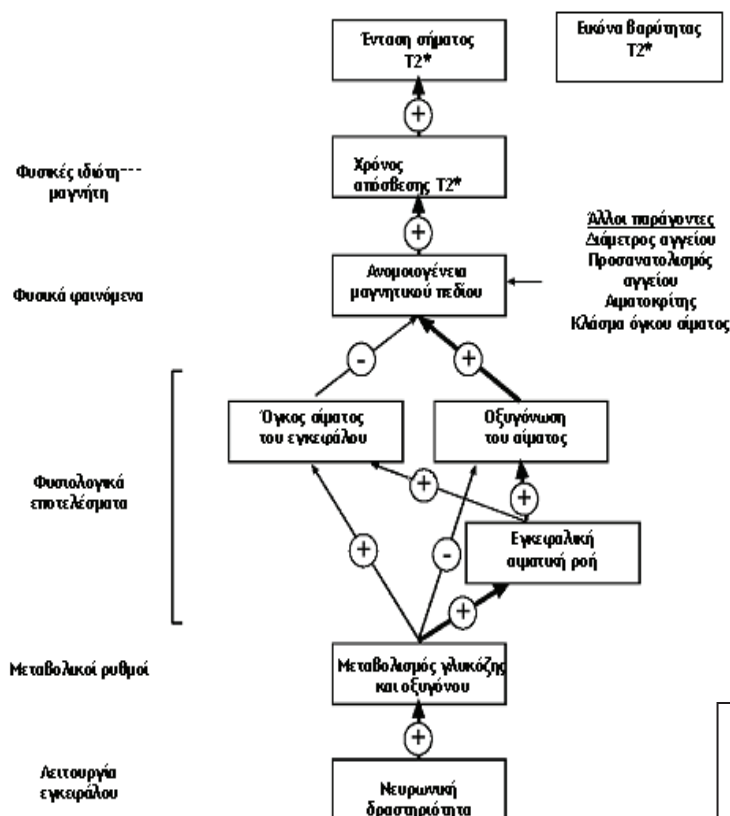
3. Θόρυβος

Ο λόγος σήματος προς θόρυβο καθορίζει τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα της εικόνας και προκύπτει από την παρακάτω εξίσωση:

SNR (signal to noise ratio) = $K * (\text{όγκος voxel}) * \sqrt{\text{μετρήσεων}} / \sqrt{\text{εύρος ζώνης συχνοτήτων}}$

Η σταθερά K περιλαμβάνει την αντίσταση του πηνίου, την αντίσταση του ασθενούς, την ακολουθία παλμού, την ένταση του μαγνητικού πεδίου και τις παραμέτρους των ιστών [T_1 , T_2]. Βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο έχουμε σε μεγάλο όγκο voxel και αύξηση του χρόνου λήψης των δεδομένων όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε μείωση του πάχους τομής.

Επίσης ο θόρυβος μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση κατάλληλων πηνίων για τη σταθεροποίηση της κεφαλής και τη λήψη των δεδομένων σύμφωνα με τη φάση του καρδιακού κύκλου ή του κύκλου της αναπνοής ώστε να ελαχιστοποιούνται οι φυσιολογικές κινήσεις (flow compensation, gating, anti-aliasing).



Εικόνα 14. Βιοφυσικές παράμετροι του BOLD σήματος. Ηλεκτρονική πηγή: http://web.eecs.umich.edu/~dnoll/p_rimer2.pdf

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΥΠΟΥ ΕΝΑΛΛΑΓΗΣ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΩΝ Ή ΣΕΙΡΙΑΚΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ (BOXCAR ή BLOCKED DESIGN)

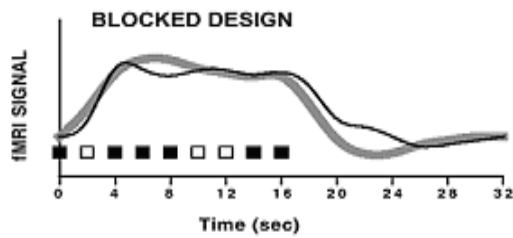
Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο παράδειγμα στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία είναι το παράδειγμα με εναλλαγή ερεθισμάτων ή ερεθίσματος-παύσης επίσης γνωστό ως boxcar [80, 81]. Κάθε ομάδα ερεθίσματος έχει διάρκεια ένα αριθμό fMRI σαρώσεων και κάθε φορά παρουσιάζεται μία μόνο κατάσταση. Ρυθμίζοντας τα παραδείγματα ώστε να διαφέρουν μόνο στη γνωστική λειτουργία του ενδιαφέροντος το σήμα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας παριστάνει μόνο αυτή τη λειτουργία. Αυτό είναι επίσης γνωστό ως αφαιρετικό παράδειγμα [80, 81].

Η χρήση του παραδείγματος τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων έχει ένα κύριο πλεονέκτημα. Η αύξηση στο σήμα της fMRI ως ανταπόκριση σε ένα ερέθισμα είναι αθροιστική. Συνεπώς το εύρος της αιμοδυναμικής απόκρισης αυξάνεται όταν πολλαπλά ερεθίσματα παρουσιάζονται σε ταχεία διαδοχή. Όταν κάθε ομάδα ερεθισμάτων εναλλάσσεται με την κατάσταση ηρεμίας όπου η αιμοδυναμική απόκριση έχει αρκετό χρόνο για να γυρίσει στη βασική της γραμμή ένα μέγιστο ποσοστό μεταβλητότητας εισάγεται στο σήμα. Συνεπώς τα παραδείγματα αυτού του σχεδιασμού έχουν σημαντική στατιστική εγκυρότητα.

Ωστόσο, επειδή σε κάθε ερέθισμα παρουσιάζεται μία μόνο κατάσταση, η τυχαιοποίηση του τύπου του ερεθίσματος δεν είναι δυνατή. Αυτό κάνει τον τύπο του ερεθίσματος πολύ προβλέψιμο. Ως συνέπεια, οι συμμετέχοντες μαθαίνουν τη διαδοχή των γεγονότων [80], [81].

Άλλο ένα μειονέκτημα της μεθόδου σχετίζεται με τη χρήση του αφαιρετικού παραδείγματος [80]. Η κύρια υπόθεση του αφαιρετικού παραδείγματος είναι η ιδέα της καθαρής παρεμβολής. Αυτό σημαίνει ότι μια γνωστική λειτουργία μπορεί να προστεθεί σε ήδη ενεργές γνωστικές διαδικασίες χωρίς να τις επηρεάσει. Αν αυτή η υπόθεση αποτύχει, η διαφορά στο σήμα fMRI μεταξύ των δύο καταστάσεων που υποτίθεται ότι αντικατοπτρίζει τη γνωστική λειτουργία του ενδιαφέροντος, στην πραγματικότητα αντικατοπτρίζει την αλληλεπίδραση ανάμεσα στη γνωστική λειτουργία του ενδιαφέροντος και στην ήδη ενεργή γνωστική διαδικασία.

Λόγω των προαναφερθέντων μειονεκτημάτων του παραδείγματος τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων είναι πολύ δύσκολο να εξαγάγουμε απόλυτα συμπεράσματα. Συνεπώς τα παραδείγματα αυτού του τύπου έχουν υψηλή στατιστική δύναμη αλλά έχουν μικρή δύναμη εξαγωγής συμπερασμάτων [80].



Εικόνα 15. Σχέση fMRI σήματος και χρόνου στο παράδειγμα τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων, η εικόνα προέρχεται από την ιστοσελίδα www.medscape.com και αναφέρεται στο πώς μεταβάλλεται το fMRI σήμα κατά την παρουσίαση εννέα διαδοχικών ερεθισμάτων (μαύρη γραμμή) σε συνάρτηση με μια square wave συνάρτηση (παχιά γκρι γραμμή).

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΥ ΜΕ ΣΤΙΓΜΙΑΙΟ ΓΕΓΟΝΟΣ (EVENT-RELATED DESIGN)

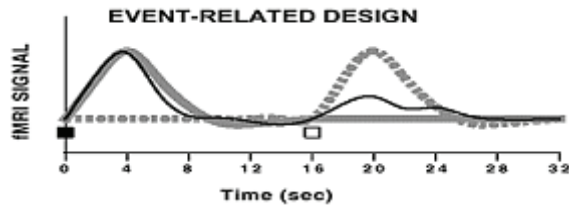
Ο δεύτερος τύπος πειραματικού παραδείγματος είναι ο σχεδιασμός παραδείγματος σχετιζόμενου με στιγμιαίο γεγονός [80], [81]. Στον τύπο αυτό εκτιμάται η αιμοδυναμική απόκριση μετά από στιγμιαίο ερέθισμα. Η στατιστική δύναμη του παραδείγματος αυτού είναι χαμηλή λόγω του ότι η αλλαγή στο BOLD σήμα μετά από μονήρες ερέθισμα είναι μικρή [80], [81].

Μια σειρά σημαντικών γεγονότων ήταν καθοριστικά για το σχεδιασμό παραδείγματος που σχετίζεται με στιγμιαίο γεγονός. Το πρώτο εξ αυτών ήταν η ανακάλυψη ταχέως ακολουθιών. Επίσης σημαντικό στοιχείο είναι η ανακάλυψη του ότι το BOLD σήμα είναι πολύ ευαίσθητο καθώς νευρωνική δραστηριότητα διάρκειας 34 msec μπορεί να δώσει μετρήσιμη αλλαγή στην BOLD απόκριση. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και ερεθίσματα πολύ μικρής διάρκειας μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε αυτό τον τύπο παραδείγματος [81]. Το τελευταίο και πιο σημαντικό στοιχείο είναι η ανακάλυψη ότι το BOLD σήμα παρουσιάζει γραμμική απόκριση σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα. Συνεπώς όταν δύο ή περισσότερα ερεθίσματα παρουσιάζονται με ταχεία διαδοχή το BOLD σήμα αυξάνεται γραμμικά [82], [81]. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες που προτείνουν ότι όταν τα ερεθίσματα παρουσιάζονται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των δύο δευτερολέπτων, αυτή η γραμμικότητα δε διατηρείται. Ένα ζήτημα που λογικά τίθεται είναι ποιο θα πρέπει να είναι το βέλτιστο χρονικό περιθώριο μεταξύ των διαδοχικών ερεθισμάτων ώστε να μεγιστοποιείται η στατιστική ισχύς του παραδείγματος. Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα εξαρτάται από τον τύπο του παραδείγματος του σχετιζόμενου με στιγμιαίο γεγονός και

το αποτέλεσμα του ενδιαφέροντος. Όταν θέλω να συγκρίνω μεταξύ διαφορετικών καταστάσεων (κατάσταση A και κατάσταση B) τότε θα πρέπει να τυχαιοποιήσω τη σειρά των ερεθισμάτων και να ελαχιστοποιήσω το χρόνο μεταξύ των ερεθισμάτων (δεδομένου ότι ισχύει η υπόθεση της γραμμικής αθροιστικότητας της BOLD απόκρισης) [83].

Το πρόβλημα είναι όταν ερεθίσματα ίδιου τύπου παρουσιάζονται ταχέως και διαδοχικά στο χρόνο με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μεταβλητότητα στην αιμοδυναμική απόκριση (κορεσμός της BOLD απόκρισης). Συνεπώς τότε η στατιστικής ισχύς είναι χαμηλή. Ωστόσο η ισχύς μπορεί να αυξηθεί προσθέτοντας προβλεπόμενη μεταβλητότητα στην αιμοδυναμική απόκριση. Αυτή η επιπλέον μεταβλητότητα μπορεί να προβλεφθεί εισάγοντας ένα μεσοδιάστημα που ποικίλλει μεταξύ των ερεθισμάτων και ακολουθεί μια εκθετική κατανομή [82]. Αυτό σημαίνει ότι πολύ σύντομα μεσοδιαστήματα εναλλάσσονται με μερικά μακρά μεσοδιαστήματα οπότε και η καμπύλη της αιμοδυναμικής απόκρισης επιστρέφει στη βασική της γραμμή. Ο δεύτερος τρόπος για να προσθέσουμε προβλεπόμενη μεταβλητότητα είναι να συμπεριλάβουμε null γεγονότα δηλαδή γεγονότα όπου δεν παρουσιάζεται ερέθισμα [84]. Με τον τρόπο αυτό προστίθεται προβλεπόμενη μεταβλητότητα στην αιμοδυναμική απόκριση επιτρέποντάς της να επιστρέψει (μερικώς) στη βασική γραμμή. Παρά τις ανωτέρω μεθόδους που βελτιώνουν τη στατιστική ισχύ των παραδειγμάτων που σχετίζονται με το στιγμιαίο γεγονός η στατιστική τους δύναμη είναι χαμηλότερη σε σχέση με τα σειριακά παραδείγματα.

Με τη χρήση αυτής της κατηγορίας παραδείγματος υπάρχουν μια σειρά πλεονεκτημάτων. Το κυριότερο είναι ότι επιτρέπει την τυχαιοποίηση των εφαρμοζόμενων ερεθισμάτων καθώς δεν απαιτείται να ομαδοποιούνται ερεθίσματα του ίδιου τύπου όπως συμβαίνει στο σχεδιασμό τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων [80], [81]. Η σημασία της τυχαιοποίησης είναι ότι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η συνήθεια, η προσδοκία και φαινόμενα στρατηγικής ελαχιστοποιούνται. Έτσι εξάγονται πιο ασφαλή συμπεράσματα. Τέλος, μερικά πειραματικά ερωτήματα δεν μπορούν να απαντηθούν με το σχεδιασμό παραδείγματος τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων [81]. Αν για παράδειγμα θέλουμε να ελέγξουμε την απόκριση σε ένα σπάνιο ερέθισμα το οποίο εμφανίζεται σε μια ακολουθία παρατιθέμενων ερεθισμάτων (το ονομαζόμενο odd-ball πείραμα), η χρήση του σχεδιασμού παραδείγματος τύπου εναλλαγής ερεθισμάτων είναι αδύνατη εξ ορισμού. Στην περίπτωση αυτή είναι απαραίτητη η εφαρμογή σχεδιασμού παραδείγματος σχετιζόμενου με στιγμιαίο γεγονός [81].



Εικόνα 16. Σχέση fMRI σήματος και χρόνου στο παράδειγμα με στιγμιαίο γεγονός, η εικόνα προέρχεται από την ιστοσελίδα www.medscape.com και αναφέρεται στο πώς μεταβάλλεται το fMRI σήμα αντίστοιχα με ερέθισμα που προβάλλεται κάθε 16 δευτερόλεπτα έναντι διαφορετικών αναπαραστάσεων της αιμοδυναμικής απόκρισης (γκρι συμπαγής και γκρι διάστικτη γραμμή).

2.2.7 Εφαρμογές της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία όπως ήδη έχουμε περιγράψει βασίζεται στις αρχές λειτουργίας του συμβατικού μαγνητικού τομογράφου. Η απεικόνιση με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία και ραδιοκύματα για την παραγωγή δισδιάστατων και τρισδιάστατων εικόνων εγκεφαλικής λειτουργίας με μη επεμβατικό τρόπο. Λόγω της υψηλής χωρικής ανάλυσης της μεθόδου (2-5 mm) και του καθαρά μη επεμβατικού της χαρακτήρα η μέθοδος υπερβαίνει σε συχνότητα χρήσης εκείνη της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίου. Βασικό της πλεονέκτημα θεωρείται ότι λαμβάνονται εκατοντάδες εικόνες σε μια συνεδρία και ότι μπορεί να γίνει επαναληπτικός έλεγχος ώστε να συγκρίνουμε τα δεδομένα μας. Εκτός από την έρευνα σε υγιείς εξεταζόμενους η λειτουργική μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται για τις ανάγκες διάγνωσης στη Νευρολογία, στη Νευροχειρουργική, στη Νευρογλωσσολογία, στη Ψυχιατρική και στη Ψυχοφαρμακολογία.

Συγκεκριμένα η λειτουργική μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται ως εργαλείο προσέγγισης κινητικών διαταραχών, πρόωμης διάγνωσης της άνοιας, ελέγχου της πορείας αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, εκτίμησης νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), απομυελινωτικών βλαβών (MS) και για τον εντοπισμό επιληπτογόνων εστιών. Με την λειτουργική μαγνητική τομογραφία γίνεται προεγχειρητική χαρτογράφηση σε νεοπλάσματα εγκεφάλου, εκτίμηση των νευρωνικών δικτύων που ενεργοποιούνται κατά την εφαρμογή νέων αλλά και παλαιών φαρμάκων ενώ επίσης παρέχονται ενδείξεις για την έναρξη μιας ασθένειας.

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία δίνει τη δυνατότητα να αναπτυχθούν και να εφαρμοστούν καινούργιες διαγνωστικές τεχνικές όπως για παράδειγμα η χαρτογράφηση

του λειτουργικού πεδίου (functional field mapping) των De Yoe και συνεργατών που συσχετίζει το χάρτη λειτουργίας του εγκεφάλου με συγκεκριμένα οπτικά ελλείμματα [85].

Με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία μπορούμε να φτάσουμε στην καλύτερη κατανόηση της ανατομίας και της φυσιολογίας του εθισμού του οργανισμού σε ένα φάρμακο. Επίσης είναι σημαντικό ότι μπορεί να καθοριστεί η ένταση της επίδρασης ενός φαρμάκου ώστε να ρυθμιστεί η δοσολογία του. Γίνεται επίσης προσπάθεια σε προκλινικό επίπεδο να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα αντιαγγειογενετικών παραγόντων σε ασθενείς με πρωτοπαθή εγκεφαλικό όγκο ή δευτεροπαθείς εστίες [86].

2.3 Λειτουργική συνδεσιμότητα (Functional connectivity)

Ο εγκέφαλος είναι ένα νευρωνικό δίκτυο που αποτελείται από διαφορετικές περιοχές που λειτουργικά συνδέονται όταν ο ασθενής καλείται να εκτελέσει έργο (σωματικό ή πνευματικό). Ακόμη και όταν ο ασθενής παραμένει ακίνητος, ξαπλωμένος, ήρεμος, συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται. *Λειτουργική συνδεσιμότητα ονομάζεται η χρονικά εξαρτημένη συν-ενεργοποίηση ανατομικά διαφορετικών περιοχών κατά τη διάρκεια ηρεμίας.* Πληθώρα νευροαπεικονιστικών μελετών έχουν καταγράψει τη λειτουργία 8 διαφορετικών δικτύων που εμφανίζουν αυτόματη δραστηριότητα κατά την ηρεμία. Συγκεκριμένα περιλαμβάνονται: το κινητικό δίκτυο, το οπτικό δίκτυο, τα δύο πλάγια δίκτυα που περιλαμβάνουν τις ανώτερες βρεγματικές και ανώτερες μετωπιαίες περιοχές, το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας - default mode network που περιλαμβάνει το προσφηνοειδή λοβό, τον έσω μετωπιαίο λοβό και τμήματα του κατώτερου βρεγματικού και κροταφικού λοβού, καθώς και ένα δίκτυο που αποτελείται από περιοχές του κροταφικού λοβού, του λοβού της νήσου και της έλικας του προσαγωγίου αμφοτερόπλευρα. Τα ανωτέρω δίκτυα είναι γνωστά ως δίκτυα ενεργοποίησης κατά την ηρεμία (resting state networks). Η αρχική υπόθεση πως τα δίκτυα αυτά θα μπορούσαν να παριστάνουν πλασματικά συσχετιζόμενες περιοχές λόγω αναπνευστικών και καρδιακών κινήσεων έχει αναιρεθεί καθώς οι κινήσεις αυτές έχουν διαφορετικό πρότυπο συχνότητας σε σχέση με τις χαμηλής συχνότητας εκφορτίσεις των νευρωνικών λειτουργικών δικτύων κατά την ηρεμία (0.01-0.1 Hz). Υπάρχουν δύο κατηγορίες ανάλυσης δεδομένων λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας κατά την ηρεμία: μέθοδοι που εξαρτώνται από καθορισμένο μοντέλο (principal component

analysis, PCA) και μέθοδοι που δεν εξαρτώνται από μοντέλο (independent component analysis, ICA). Οι μέθοδοι που δε χρησιμοποιούν μοντέλο επιτρέπουν την αναγνώριση γενικών προτύπων συνδεσιμότητας μεταξύ διαφόρων περιοχών. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη από τις μεθόδους χωρίς μοντέλο είναι η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA) [87, 88]. Η μέθοδος αυτή είναι μια υπολογιστική μέθοδος που βοηθά στη διάκριση ενός πολυποίκιλου σήματος σε επιμέρους σήματα υποθέτοντας τη στατιστική ανεξαρτησία των μη γκαουσιανών πηγών σημάτων. Τα δεδομένα μετατρέπονται με τη χρήση της ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών σε ανεξάρτητες πηγές σήματος και ακολουθούν ένα χρονικό πρότυπο. Η ανάλυση γίνεται μέσω του λειτουργικού συστήματος MATLAB και του εργαλείου GIFT (Group ICA of the fMRI Toolbox, έκδοση 1.3h, <http://icatb.sourceforge.net>). Η ανάλυση περιλαμβάνει 2 στάδια: στο πρώτο τα δεδομένα περιορίζονται από 100 (ο αριθμός των χρονικών σημείων του πειράματος) σε 24 διαστάσεις. Στη συνέχεια τα δεδομένα συγχωνεύονται και μειώνονται σε 20. Ο βέλτιστος αριθμός των συνιστωσών καθορίζεται χρησιμοποιώντας το τροποποιημένο ελάχιστο περιγραφόμενο μήκος (modified minimum description length, MDL). Με τον προαναφερόμενο τρόπο προκύπτουν οι χάρτες των συνιστωσών στο χώρο με αντίστοιχες χρονικές ακολουθίες.

2.4 Μεθοδολογία επεξεργασίας και στατιστική ανάλυση των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

2.4.1 Προεπεξεργασία των fMRI δεδομένων πριν από τη στατιστική ανάλυση

Ο σκοπός της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας είναι να ανιχνευτούν μικρές αλλαγές της έντασης του σήματος της εικόνας οι οποίες συνοδεύουν την εκτέλεση ενός πειραματικού έργου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συλλογή μιας ακολουθίας εικόνων οι οποίες καλύπτουν μέρος ή ολόκληρο τον εγκέφαλο με μεσοδιαστήματα λίγων δευτερολέπτων και την ανάλυση των χρονικών ακολουθιών κάθε μονάδας όγκου (voxel).

A) “ανασύνθεση από αρχικά δεδομένα του κ-χώρου”

Τα αρχικά δεδομένα (raw data) δε μοιάζουν με εκείνα μιας πραγματικής εικόνας αλλά είναι η χωρική μετατροπή συχνοτήτων του πραγματικού χώρου. Έχουμε ήδη αναφέρει ότι για τη μετατροπή των δεδομένων του κ-χώρου σε πραγματικά δεδομένα απαιτείται μια μετατροπή Fourier. Αυτό συνήθως πραγματοποιείται σε δισδιάστατες εικόνες για τα fMRI δεδομένα οπότε και κάθε εικόνα υπόκειται τη μετατροπή ξεχωριστά.

B) “χωρική ευθυγράμμιση” (realign)

Η μετακίνηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια λήψης σήματος BOLD δημιουργεί γεωμετρική παραμόρφωση (μετατοπίσεις και περιστροφές) στις εικόνες. Ο παράγοντας αυτός και τα προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει υπέπεσε στην αντίληψη των εργαζομένων με δεδομένα fMRI το 1994 από τους Hajnal και συνεργάτες. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να γίνεται χωρική στοίχιση για δύο λόγους: 1. μπορεί να αυξήσει το λόγο έντασης σήματος προς θόρυβο και 2. επόμενα στατιστικά βήματα απαιτούν τη χωρική εξομάλυνση ώστε να είναι αξιόπιστα.

Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος αυτόματος αλγόριθμος διόρθωσης είναι εκείνος των Friston και συνεργατών (1995, 1996) στο λογισμικό πακέτο Statistical Parametric Mapping (SPM, χαρτογράφηση στατιστικών παραμέτρων) όπου ως πλάνο αναφοράς επιλέγεται η πρώτη εκ των εικόνων της ακολουθίας fMRI. Το σύνολο των περιστροφών και μετατοπίσεων του εγκεφάλου που απαιτούνται ώστε να ελαχιστοποιηθεί το συνολικό άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών της έντασης σήματος στο χρόνο σε σχέση με το χρόνο αναφοράς μπορεί να υπολογιστεί. Οι Friston και οι συνεργάτες του (1996) λύνουν το ανωτέρω πρόβλημα εφαρμόζοντας τη γραμμική πρώτη τάξης προσέγγιση Taylor. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι κατά τη διαδικασία εξομάλυνσης της κίνησης του εγκεφάλου θα πρέπει να υπολογίζουμε την ένταση της εικόνας σε διαφορετικά σημεία μέσα στις μονάδες όγκου (voxel). Υπάρχει ένας αριθμός αλγορίθμων παρεμβολής (interpolation) με ποικίλη ταχύτητα και ακρίβεια όπου όλοι χρησιμοποιούν πληροφορίες της έντασης μιας μονάδας όγκου και των όμορων μονάδων ώστε να εκτιμηθεί η κατανομή της έντασης στην υπομονάδα (sub-voxel). Στο πακέτο SPM χρησιμοποιείται η τριγραμμική παρεμβολή (trilinear interpolation) για λόγους υπολογιστικής ταχύτητας.

Στο πλαίσιο της χωρικής ευθυγράμμισης εφαρμόζεται ένας χωρικός μετασχηματισμός ώστε να αλλάξει η θέση, ο προσανατολισμός ή το σχήμα των δομών. Μαθηματικά

εφαρμόζεται μια σειρά εξισώσεων καθώς υπάρχουν τρεις διαφορετικές παράμετροι (σταθερές για τους άξονες x,y,z) που καθορίζουν το μετασχηματισμό. Οι εκλεκτικές αυτές παράμετροι είναι γνωστές ως βαθμοί ελευθερίας. Οι δύο πιο συχνοί μετασχηματισμοί είναι ο γραμμικός μετασχηματισμός ο οποίος έχει 12 βαθμούς ελευθερίας και ο μη-γραμμικός μετασχηματισμός ή warp ο οποίος μπορεί να έχει από δεκάδες έως εκατομμύρια βαθμούς ελευθερίας. Ο μετασχηματισμός γίνεται συνδυάζοντας τα δεδομένα εικόνων EPI που έχουν ληφθεί με διαφορετική βαθμιδωτή αντήχηση και περιέχουν διαφορετικό βαθμό γεωμετρικής παραποίησης (συνήθως στον άξονα της φάσης). Οι εικόνες που προκύπτουν έχουν ελάχιστη παραποίηση και μπορούν καλύτερα να στοιχηθούν με άλλες ακολουθίες που έχουν λιγότερη παραποίηση (όπως η ακολουθία T1 προσανατολισμού) [89].

Γ) “ χρονική ευθυγράμμιση”

Επειδή οι εικόνες στην ακολουθία EPI λαμβάνονται σε χρόνο ίσο με TR και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κρίνεται απαραίτητο το να προσαρμόσουμε τα δεδομένα ώστε όλες οι μονάδες όγκου μιας συγκεκριμένης χωρικής μονάδας να θεωρείται ότι ελήφθησαν στον ίδιο χρόνο.

Η όλη διαδικασία επιτυγχάνεται με μετατροπή Fourier κάθε χρονικής μονάδας όγκου (voxel) σε μια αναπαράσταση συχνότητας με την εφαρμογή μιας μετατόπισης φάσης των δεδομένων και μετά με την εφαρμογή της ανάστροφης μετατροπής Fourier ώστε να επανακτηθεί η σωστή χρονική σειρά των δεδομένων.

Δ) “επανακαταχώρηση των εικόνων” (co-register)

Για τον ακριβή εντοπισμό της θέσης των ενεργοποιημένων περιοχών οι εικόνες υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας (της ακολουθίας T1) προβάλλονται πάνω στις εικόνες της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Ο μετασχηματισμός που εφαρμόζεται στις ανατομικές εικόνες βασίζεται στην παράμετρο $I(f,g)$ που ονομάζεται αμοιβαία πληροφορία. Ο αλγόριθμος προβολής της ανατομικής εικόνας πάνω στη λειτουργική ολοκληρώνεται όταν η κατανομή της έντασης στις δύο εικόνες είναι ίδια δηλαδή η αμοιβαία πληροφορία γίνει ελάχιστη [89].

Ε) “κανονικοποίηση της έντασης”

Πρόκειται για τον υπολογισμό διαφόρων παραμέτρων ώστε να κανονικοποιηθεί η εικόνα σε ένα πρότυπο χώρο. Κατά σειρά εφαρμόζεται ένας συγγενής μετασχηματισμός καθώς και βασικές συναρτήσεις.

Ο πρότυπος χώρος προκύπτει είτε από ένα είτε από περισσότερους εγκεφάλους. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιούμε τον άτλαντα των Talairach και Tournoux (1988). Ο άτλαντας αυτός έχει προέλθει από την προσεκτική εξέταση ενός νεκροτομικού παρασκευάσματος εγκεφάλου. Οι συντεταγμένες που είχαν χρησιμοποιηθεί βασίστηκαν σε 8 σημεία: α) Πρόσθιος σύνδεσμος β) Οπίσθιος σύνδεσμος γ), δ) τα πιο πρόσθια και τα πιο οπίσθια σημεία του εγκεφαλικού παρεγχύματος κατά μήκος της γραμμής πρόσθιος-οπίσθιος σύνδεσμος ε), στ) τα ανώτερα και κατώτερα σημεία του εγκεφαλικού παρεγχύματος κατά μήκος μιας γραμμής που περνά κάθετα από τη γραμμή πρόσθιος-οπίσθιος σύνδεσμος-οπίσθιος σύνδεσμος, διαμέσου του προσθίου συνδέσμου και δια του διημισφαιρίου πλάνου ζ), η) τα πιο ακραία δεξιά και αριστερά σημεία του εγκεφαλικού παρεγχύματος κατά μήκος μιας γραμμής που περνά διαμέσου του προσθίου συνδέσμου και κάθετα στο διημισφαίριο πλάνο.

ΣΤ) “εξομάλυνση” (smooth)

Η εξομάλυνση πραγματοποιείται για να γίνει υποβάθμιση του θορύβου. Πραγματοποιείται με την εφαρμογή μιας τρισδιάστατης συνάρτησης Gauss σε γειτονικά στοιχεία όγκου. Η τιμή της έντασης ενός στοιχείου όγκου αντικαθίσταται από τη μέση τιμή της έντασης γειτονικών στοιχείων όγκου. Η γκαουσιανή συνάρτηση λειτουργεί ως φίλτρο. Όταν το φίλτρο είναι υψηλό ενισχύονται περισσότερο τα σήματα υψηλής συχνότητας και υποβαθμίζεται ο θόρυβος, ενώ όταν το φίλτρο είναι χαμηλό απορρίπτονται τα σήματα υψηλής συχνότητας και ενισχύεται ο θόρυβος. Συνήθως χρησιμοποιείται φίλτρο με FWHM (full width at half maximum, πλήρες πλάτος στο μισό του μέγιστου) 2-3 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος των στοιχείων όγκου της εικόνας [89]. Η εξομάλυνση ενισχύει την αποτελεσματικότητα των στατιστικών μεθόδων που θα ακολουθήσουν και αμβλύνει τις ανατομικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών ατόμων.

2.4.2 Στατιστική ανάλυση των ενεργοποιημένων εικόνων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιεί το γενικό γραμμικό μοντέλο (general linear model, GLM) το οποίο δέχεται ότι το σήμα εξόδου δηλαδή η ενεργοποίηση του εγκεφάλου σε ένα ερέθισμα είναι η γραμμική επαλληλία πληροφοριών που δέχεται ο εγκέφαλος (σήμα εισόδου). Η στατιστική ανάλυση με βάση το γενικό γραμμικό μοντέλο α) μοντελοποιεί τα δεδομένα που αντιστοιχούν σε νευροφυσιολογικές αντιδράσεις κάποιων λειτουργιών που εκτελεί ο ασθενής και β) πραγματοποιεί συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών λειτουργιών. Οι στατιστικές συγκρίσεις γίνονται με τη βοήθεια του t-test σε πρώτο (ατομικό) και δεύτερο (συλλογικό) επίπεδο. Η στατιστική ανάλυση στην παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιείται με το λογισμικό πρόγραμμα SPM (έκδοση 5) το οποίο εκτελεί εντολές μέσω της πλατφόρμας του προγράμματος MATLAB 7.6 (2008^α).

i. Εξίσωση γενικού γραμμικού μοντέλου (General Linear Model, GLM)

Το γενικό γραμμικό μοντέλο στηρίζεται στην υπόθεση ότι τα δεδομένα μας είναι παραμετρικά και προσπαθεί να εξηγήσει την ποικιλία του σήματος BOLD στις φάσεις του παραδείγματος ως γραμμικό συνδυασμό διαφόρων παραμέτρων και ενός παράγοντα σφάλματος. Η εξίσωση που παριστάνει το γενικό γραμμικό μοντέλο είναι:

$$y_i = x_i \beta + \varepsilon_i \quad (\text{Εξίσωση 7})$$

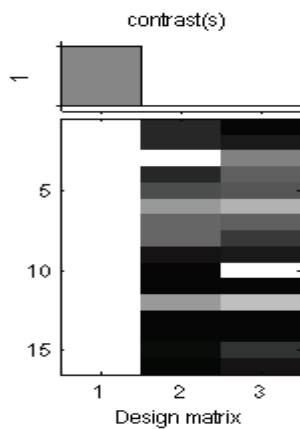
όπου y_i είναι το σήμα των απεικονιζόμενων εικονοστοιχείων ή εξαρτώμενη μεταβλητή, x_i είναι οι ανεξάρτητες παράμετροι (δυαδικά ή συνεχή δεδομένα), β είναι η κλίση της γραφικής παράστασης που σχετίζει το y με τις παραμέτρους x_i και ε ο παράγοντας σφάλματος. Ο δείκτης i καθορίζει τον αριθμό των n παρατηρήσεων του δείγματος. Το σφάλμα ε πρόκειται για ανεξάρτητο και κανονικά κατανομημένο σφάλμα με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση σ^2 . Η μήτρα σχεδιασμού x στο SPM έχει όλες τις πληροφορίες για τις παραμέτρους x_i που μπορεί να εξηγούν το παρατηρούμενο σήμα.

Αν η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της κάθε εικόνας στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία γίνει για όλα τα εικονοστοιχεία τότε το γενικό γραμμικό μοντέλο παίρνει τη μορφή πίνακα:

$$\begin{array}{rcll}
 Y & X_1 \dots X_j & \beta_1 & \varepsilon_1 \\
 Y_j & = X_j 1 \dots X_j & \beta_j & + \varepsilon_j \\
 Y_J & X_{j1} \dots X_j & \beta_J & \varepsilon_J
 \end{array} \quad (\text{Εξίσωση 8})$$

Απεικονιζόμενο σήμα = παράμετροι x βαθμός συμβολής παραμέτρων + σφάλμα

Ο πίνακας X αποτελείται από τις παραμέτρους x_i και ονομάζεται στη διεθνή βιβλιογραφία πίνακας σχεδιασμού (design matrix). Ο πίνακας σχεδιασμού ορίζει τον πειραματικό σχεδιασμό και τη φύση του ελέγχου της υπόθεσης που πραγματοποιείται. Ουσιαστικά πρόκειται για την πλήρη περιγραφή του μοντέλου, οι υπόλοιποι παράμετροι αποτελούν υποθέσεις για τη διασπορά σφαλμάτων.



Εικόνα 17. Πίνακας σχεδιασμού στο SPM, κάθε στήλη αντιστοιχεί σε διαφορετική παράμετρο (regressor) και κάθε γραμμή σε διαφορετικό εξεταζόμενο. Η αντίθεση της κάθε παραμέτρου απεικονίζεται στην κλίμακα του γκρι

Για τον υπολογισμό των β χρησιμοποιείται η μέθοδος των ελάχιστων τετραγώνων μεταξύ των προβλεπόμενων σημάτων και των απεικονιζόμενων σημάτων σύμφωνα με την οποία οι βέλτιστες λύσεις δίνονται από την εξίσωση 3:

$$\beta = (X^T X)^{-1} X^T y = X + y \quad (\text{Εξίσωση 9})$$

Η ενσωμάτωση της συνιστώσας του σφάλματος στο μοντέλο είναι αναγκαία για τον εντοπισμό συγκεκριμένων voxel που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική ενεργοποίηση. Συγκεκριμένα αναζητούνται α) μακροχρόνιες σειρές σήματος με β) εκτεταμένη διέγερση και γ) μικρό σφάλμα. Οι σειρές αυτές εντοπίζονται με την βοήθεια των αντιθέσεων t (t -contrasts) οι οποίες υπολογίζονται μέσω της εξίσωσης:

$$t_j = c \cdot \beta_j / \varepsilon_j \quad (\text{Εξίσωση 10})$$

Ουσιαστικά στην εξίσωση 10, ο αριθμητής αντανακλά το μέγεθος ενεργοποίησης (αντίθεση υπολογισμένων παραμέτρων β_j) και ο παρανομαστής την αβεβαιότητα του μεγέθους ενεργοποίησης (υπολογισμένη τυπική απόκλιση). Ο t_j έχει την κατανομή t του Student. Όταν παρουσιάζεται σαν εικόνα, ο t_j συνιστά μια στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση $SPM\{t\}$ και αναπαριστά μια χωρικά εκτεταμένη στατιστική διαδικασία η οποία αντανακλά άμεσα τη σημαντικότητα των ενεργοποιήσεων που «υπαγορεύει» η αντίθεση c .

Η μέθοδος της t -στατιστικής επιλέγεται για τον εντοπισμό ενεργοποιήσεων σε επίπεδο voxel (ογκοστοιχείου), σε επίπεδο cluster (ομάδας) και σε επίπεδο ομάδας-set (τμημάτων του χώρου). Για τη εκτίμηση του τελικού σήματος στο γενικό γραμμικό μοντέλο το σήμα προκύπτει από τη συνέλιξη κάποιων δ συναρτήσεων που επισημαίνουν τη χρονική στιγμή έναρξης των λειτουργιών που εκτελεί ο ασθενής και κάποιων βασικών συναρτήσεων που μοντελοποιούν την αιμοδυναμική απόκριση της κάθε λειτουργίας.

Οι βασικές συναρτήσεις που χρησιμοποιούνται είναι οι:

A) κανονικές συναρτήσεις αιμοδυναμικής απόκρισης που έχουν τιμή 1 σε περιόδους ενεργοποίησης και τιμή 0 σε περιόδους ηρεμίας

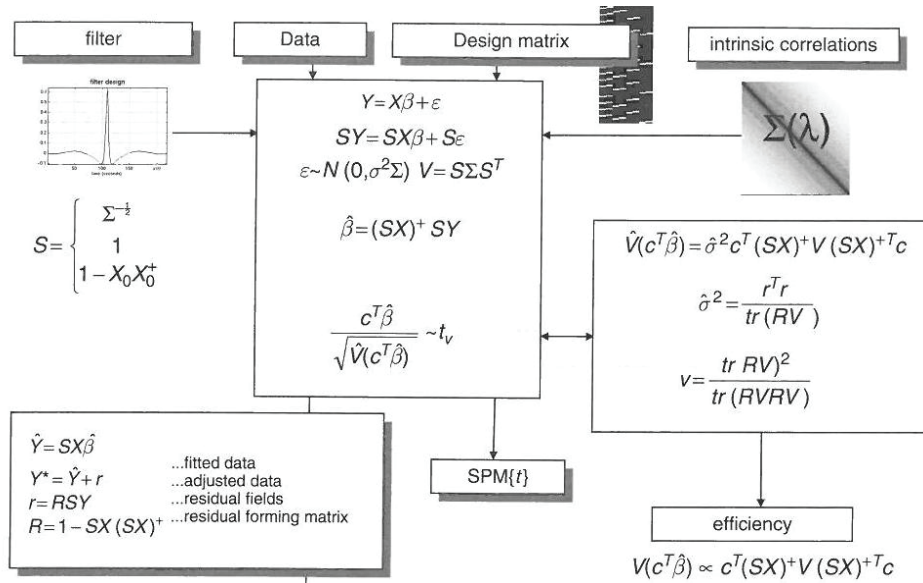
B) αρμονικές συναρτήσεις σε περιόδους νοητικών λειτουργιών

Γ) εκθετικές συναρτήσεις όταν η ένταση των διαφόρων λειτουργιών ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου

Δ) η αιμοδυναμική συνέλιξη που έχει τη μορφή της γ συνάρτησης σε συνέλιξη με τις συναρτήσεις της κατηγορίας 1

E) τα μοντέλα πεπειραμένης κρουστικής απόκρισης όπου υπάρχει μια συνάρτηση βάσης για κάθε τομή που ακολουθεί την έναρξη της περιόδου διέγερσης

Για τα ερεθίσματα στιγμιαίας διάρκειας (event-related) χρησιμοποιείται συνήθως μια εμπειρική αιμοδυναμική συνάρτηση μαζί με την πρώτη και δεύτερη παράγωγό της που μοντελοποιούν το ρυθμό μεταβολής και τη διασπορά της αιμοδυναμικής αντίδρασης από την μια περιοχή στην άλλη [89].

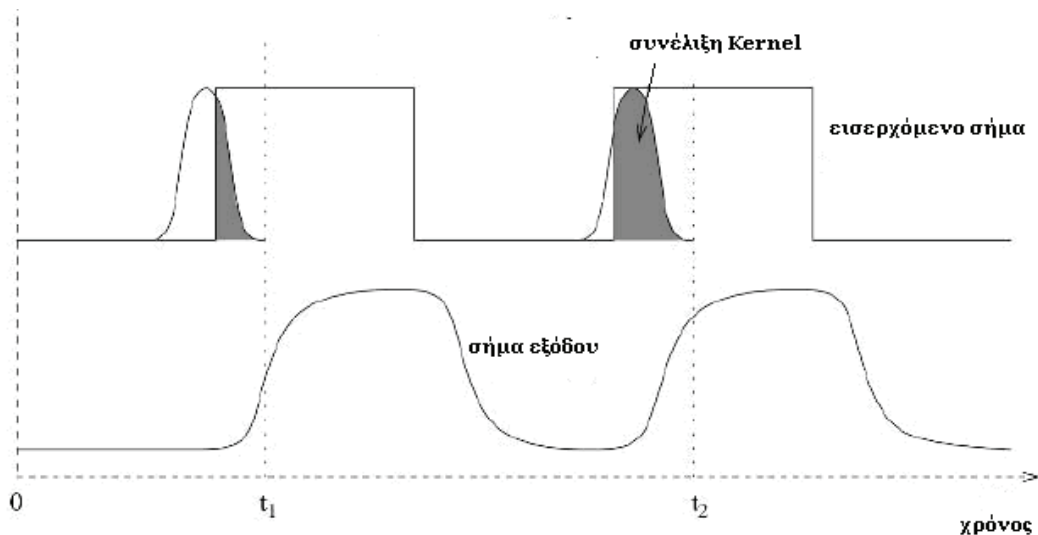


Εικόνα 18. Το γενικό γραμμικό μοντέλο. Το γενικό γραμμικό μοντέλο είναι μια εξίσωση της αιμοδυναμικής απόκρισης Y ως γραμμική επαλληλία παραμέτρων ενός πίνακα σχεδιασμού (design matrix) και ενός παράγοντα σφάλματος (η εικόνα είναι αντίγραφο από το βιβλίο Statistical Parametric Mapping, Friston Karl et al, ISBN: 978-0-12-372560-8)

ii. Φίλτρα εξομάλυνσης

Αναγνωρίζονται δύο είδη φίλτρων εξομάλυνσης:

- φίλτρα υψηλών συχνοτήτων (high-pass filtering) τα οποία απομακρύνουν μεγάλο φάσμα χαμηλών συχνοτήτων όπως είναι τα φυσιολογικά φαινόμενα του καρδιακού ρυθμού, των αναπνοών, ή τα τεχνικά σφάλματα που σχετίζονται με τη λειτουργία του μαγνήτη.
- φίλτρα χαμηλών συχνοτήτων (low-pass filtering) για να μειωθεί ο θόρυβος σε μια περιοχή γειτονικών στοιχείων όγκου. Η συνέλιξη kernel είναι ο συνδυασμός μιας βραχείας σειράς εικόνων με μια μακρά σειρά εικόνων ώστε να απομακρυνθούν στοιχεία χαμηλής συχνότητας



Εικόνα 19. Παράδειγμα συνέλιξης ενός εισερχόμενου τετράγωνου κύματος με ένα φίλτρο χαμηλής συχνότητας

iii. Χαρτογράφηση στατιστικών παραμέτρων (Statistical Parametric Mapping, SPM)

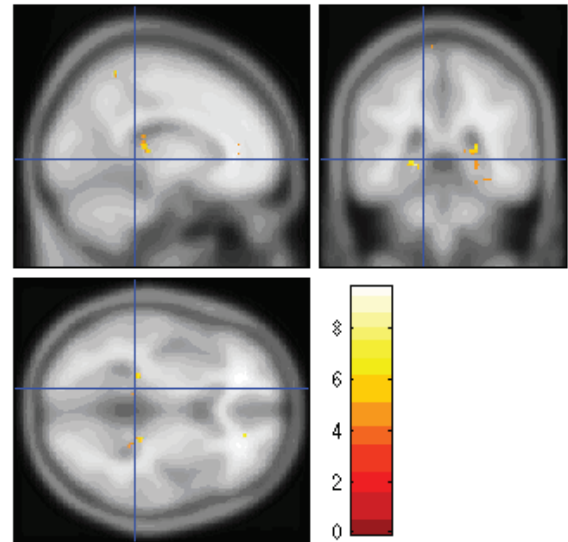
Το στατιστικό πρόγραμμα SPM είναι μια μονομεταβλητή προσέγγιση παραμετρικών δεδομένων (δεδομένων όπου τα σφάλματα θεωρούνται ότι είναι αθροιστικά και ακολουθούν κανονική γκαουσιανή κατανομή). Πρόκειται για voxel-wise τεχνική. Αναπτύχθηκε για να βοηθήσει να εξάγονται συμπεράσματα για την εγκεφαλική δραστηριότητα χωρίς να γνωρίζουμε εκ των προτέρων την περιοχική τους έκφραση.

Πριν την ανακάλυψη του στατιστικού προγράμματος SPM οι αναλύσεις των νευροαπεικονιστικών δεδομένων της PET γινόταν με μελέτη ROI (region of interest, περιοχής ενδιαφέροντος) και ανάλυση διασποράς (ANOVA, analysis of variance). Το άρθρο των Friston και συνεργατών το 1990 “The relationship between global and local changes in PET scan”, [άρθρο στο Journal of Cerebral Blood flow and metabolism] τόνισε το πόσο σημαντικό ήταν να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να συμβαίνουν δύο ειδών αλλαγές κατά τη διάρκεια ενός ερεθίσματος: αλλαγές που επηρεάζουν καθολικά την εγκεφαλική δραστηριότητα και αλλαγές που εξαρτώνται αμιγώς από το είδος του ερεθίσματος. Οι πρώτες αλλαγές θα πρέπει να θεωρούνται παράγοντας συμμεταβλητότητας (covariance) και επιβάλλουν την πραγματοποίηση ανάλυσης διασποράς σε κάθε μονάδα όγκου. Έτσι υιοθετήθηκε η ανάλυση με τη χρήση του SPM προγράμματος. Οι SPM χάρτες αποτυπώνονται είτε ως MIP (Maximum Intensity

Projection) χάρτες που αντιστοιχούν στον ανατομικό άτλαντα των Talairach και Tournoux (1988) (Εικόνα 20) είτε ως glass brain (Εικόνα 21).



Εικόνα 20. MIP χάρτης ενεργοποίησης



Εικόνα 21. Glass brain χάρτης ενεργοποίησης

Η ευαισθησία της SPM μεθόδου είναι πολύ μεγάλη. Υπάρχουν δύο ειδών υποθέσεις για την επαγωγή συμπερασμάτων με τη χρήση SPM:

- ανατομικά κλειστή υπόθεση όπου μελετάται το αποτέλεσμα του ερεθίσματος σε συγκεκριμένη ανατομική δομή
- ανατομικά ανοιχτή υπόθεση (ή μηδενική υπόθεση δηλαδή ότι δεν υπάρχει επίδραση του ερεθίσματος σε καμία από τις περιοχές του εγκεφάλου) [89].

2.4.3 t-test και F-test

Το πρόγραμμα SPM παρέχει t- ή F- χάρτες.

Σε επίπεδο μονάδας όγκου οι τιμές πιθανότητας p του t-test υπολογίζονται με τη χρήση της μηδενικής κατανομής. Το t-test είναι one-tailed (μονοκατάληκτος) όταν μελετούμε το θετικό αποτέλεσμα και two-tailed (δικατάληκτος) όταν μελετούμε θετικά και αρνητικά αποτελέσματα.

Για να δημιουργήσουμε χάρτες αντίθεσης με βάση το F-test η μηδενική κατανομή είναι μια F-κατανομή, μια συνεχή ασύμμετρη κατανομή πιθανότητας.

Οι περιοχές που επιβιώνουν του κατωφλιού πιθανότητας ομαδοποιούνται σε συστάδες (clusters, blobs ή excursion sets). Το SPM επιτρέπει της εξαγωγή συμπερασμάτων στηριζόμενο στην υπόθεση ότι μεγάλες περιοχές είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν τυχαία σε σχέση με μικρότερες περιοχές.

Τα στατιστικά τεστ δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχτεί μια υπόθεση αλλά μόνο για να απορριφθεί μια μηδενική υπόθεση. Όταν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση αυτό δεν οδηγεί απαραίτητα σε μια ευθεία εξήγηση αλλά σε πολλαπλές πιθανές εξηγήσεις [89].

t-test μεταξύ δύο ομάδων (Two-sample t-test)

Η εξέταση σύγκρισης δύο δειγμάτων είναι μια ειδική περίπτωση του γενικού γραμμικού μοντέλου. Ας υποθέσουμε ότι Y_{1j} και Y_{2j} είναι δύο ανεξάρτητες ομάδες τυχαίων μεταβλητών. Η εξέταση σύγκρισης δύο δειγμάτων υποθέτει ότι: $Y_{qj} \sim N(\mu_q, \sigma^2)$, για $q=1,2$ και εξετάζει τη μηδενική υπόθεση $H=\mu_1=\mu_2$. Ο δείκτης j αναφέρεται στα δεδομένα της κάθε ομάδας.

Ο τρόπος που γράφεται το μοντέλο είναι:

$$Y_{qj} = \mu_q + \epsilon_{qj} \text{ (Εξίσωση 11) [89]}$$

2.4.4 Ανάλυση σταθερών και τυχαίων επιδράσεων στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία

Όταν πραγματοποιείται μια ανάλυση γενικού γραμμικού μοντέλου, τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα είναι έγκυρα μόνο για τον υπό μελέτη πληθυσμό γιατί οι συμμετέχοντες στο παράδειγμα αντιμετωπίζονται ως σταθερό δείγμα (*fixed effect*). Για να γίνει γενίκευση των fMRI αποτελεσμάτων στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια ανάλυση τυχαίων επιδράσεων (*random effects analysis*). Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να γίνει τυχαία επιλογή στο εξεταζόμενο δείγμα. Επίσης για να γίνει γενίκευση των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό θα πρέπει να περιλαμβάνονται πολλοί ασθενείς (50 ή και περισσότεροι για κάθε ομάδα). Με λίγους

ασθενείς δεν είναι δυνατό να γίνει εκτίμηση των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό. Ο ελάχιστος προτεινόμενος πληθυσμός για να γίνει ανάλυση τυχαίων επιδράσεων είναι 10 άτομα σε κάθε ομάδα που συμμετέχει στο πείραμα.

Η εφαρμογή της ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων στο πρόγραμμα SPM γίνεται παίρνοντας την αντίθεση των παραμέτρων (contrasts) της ανάλυσης πρώτου επιπέδου (σε ένα άτομο) και εισάγοντας την στην ανάλυση δευτέρου επιπέδου (μεταξύ των ατόμων). Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι υπάρχει μόνο μία παρατήρηση για το κάθε άτομο και η ποικιλότητα του λάθους υπολογίζεται στην ανάλυση πρώτου επιπέδου. Η προσέγγιση αυτή ονομάζεται περίληψη στατιστικής προσέγγισης (summary statistic approach). Η ανάλυση δευτέρου επιπέδου εξετάζει τη μηδενική υπόθεση δηλαδή ότι τα contrasts είναι μηδέν [89].

Statistics: p-values adjusted for search volume

| set-level | | cluster-level | | | voxel-level | | | | | x,y,z (mm) | | |
|-----------|----|--------------------|-------|----------------------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|----------------------|------------|-------|-----------|
| ρ | c | $\rho_{corrected}$ | k_E | $\rho_{uncorrected}$ | $\rho_{FWE-corr}$ | $\rho_{FDR-corr}$ | T | (Z _≡) | $\rho_{uncorrected}$ | | | |
| 1.000 | 32 | 0.000 | 91 | 0.000 | 0.985 | 0.768 | 9.60 | 4.39 | 0.000 | -18 -30 8 | | |
| | | | | | 1.000 | 0.768 | 8.16 | 4.12 | 0.000 | -20 -38 -2 | | |
| | | | | | 1.000 | 0.768 | 6.91 | 3.84 | 0.000 | -24 -34 4 | | |
| | | 0.155 | 28 | 0.002 | 0.999 | 0.768 | 8.66 | 4.22 | 0.000 | 20 -34 4 | | |
| | | 1.000 | | | 0.768 | 6.56 | 3.75 | 0.000 | 24 -38 10 | | | |
| | | 1.000 | | | 2 | 0.347 | 1.000 | 0.768 | 7.12 | 3.89 | 0.000 | 18 44 2 |
| | | 0.177 | 27 | 0.002 | 1.000 | 0.768 | 6.69 | 3.78 | 0.000 | -20 38 12 | | |
| | | 1.000 | | | 0.768 | 4.71 | 3.17 | 0.001 | -14 40 6 | | | |
| | | 0.554 | | | 18 | 0.010 | 1.000 | 0.768 | 6.23 | 3.66 | 0.000 | 28 -42 -2 |
| | | 1.000 | 3 | 0.250 | | | 1.000 | 0.768 | 5.88 | 3.56 | 0.000 | 12 -10 22 |
| | | 0.999 | 7 | 0.087 | | | 1.000 | 0.768 | 5.48 | 3.44 | 0.000 | 4 6 -6 |
| | | 1.000 | 5 | 0.142 | 1.000 | 0.768 | 5.42 | 3.42 | 0.000 | 36 -50 -6 | | |
| | | 1.000 | 5 | 0.142 | 1.000 | 0.768 | 5.34 | 3.39 | 0.000 | -16 -52 60 | | |
| | | 1.000 | 1 | 0.513 | 1.000 | 0.768 | 5.23 | 3.36 | 0.000 | 28 -14 -2 | | |
| | | 1.000 | 3 | 0.250 | 1.000 | 0.768 | 5.16 | 3.33 | 0.000 | 14 46 -2 | | |
| 1.000 | 2 | 0.347 | 1.000 | 0.768 | 5.10 | 3.31 | 0.000 | -16 -52 56 | | | | |
| 1.000 | 1 | 0.513 | 1.000 | 0.768 | 5.09 | 3.31 | 0.000 | -8 -28 64 | | | | |
| 1.000 | 1 | 0.513 | 1.000 | 0.768 | 5.08 | 3.30 | 0.000 | -36 -74 -14 | | | | |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 4.50, p = 0.001 (1.000)
 Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)
 Expected vox els per cluster, <k> = 2.440
 Expected number of clusters, <c> = 78.87
 Expected false discovery rate, <= 0.77

Degrees of freedom = [1.0, 8.0]
 FWHM = 7.5 7.8 8.0 mm; 3.7 3.9 4.0 (vox els);
 Volume: 1484152; 185519 vox els; 2990.7 resels
 Vox el size: 2.0 2.0 2.0 mm; (resel = 57.63 vox els)

Page 1

Εικόνα 22. Τοπικά μέγιστα πιθανότητας στις περιοχές ενεργοποίησης του εγκεφάλου όπως αυτά αποτυπώνονται στη στατιστική ανάλυση του SPM – ανάλυση πρώτου επιπέδου

Για να καθοριστούν με ακρίβεια οι περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά τη φάση ενεργοποίησης σε ένα πίνακα συγκεντρώνονται τα τοπικά μέγιστα πιθανότητας και οι συντεταγμένες αυτών στο χώρο (x,y,z). Οι στήλες του πίνακα περιέχουν και το επίπεδο voxel δηλαδή το voxel με το μεγαλύτερο ύψος στατιστικής σημαντικότητας (t ή Z statistic), το επίπεδο cluster δηλαδή τη συστάδα ογκοστοιχείων με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ενεργοποίησης και το επίπεδο ομάδας set δηλαδή την πιθανότητα ενεργοποίησης του εγκεφάλου συνολικά χωρίς να διευκρινίζονται με ακρίβεια οι περιοχές.

II. Ειδικό μέρος

Μελέτες I, II, III

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη περιοχών ενεργοποίησης ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όψιμης και πρώιμης έναρξης ύστερα από την εφαρμογή κινητικών ή αισθητικοκινητικών παραδειγμάτων αντίστοιχα.

Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού με βάση την τεχνική αντίθεσης BOLD.

Υλικό - Ασθενείς

Στις μελέτες I και II έλαβαν μέρος συνολικά 64 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Συγκεκριμένα από το χρονικό διάστημα 4/2005 έως 1/2006 υπεβλήθησαν σε μαγνητική τομογραφία 26 ασθενείς. Από το δείγμα αυτό επιλέχτηκε να αναλυθούν οι εικόνες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας 25 ασθενών. Εξαιρέθηκε ασθενής που υπεβλήθη σε μαγνητική τομογραφία επί πυρετικού κύματος. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν όψιμη έναρξη του συνδρόμου (>45 έτη) και ιδιοπαθή μορφή της νόσου.

Το χρονικό διάστημα 5/2007 έως 4/2010 πραγματοποιήθηκε έλεγχος με μαγνητική τομογραφία σε 38 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, 26 γυναίκες και 12 άντρες. Το δείγμα περιλάμβανε 21 ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου και 17 ασθενείς με πρώιμη έναρξη νόσου. Στη δεύτερη μελέτη μας αναλύσαμε τα δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας 11 ασθενών με πρώιμης έναρξης ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών γιατί :

α) οι ασθενείς αυτοί εκδήλωσαν συμπτώματα αισθητικοκινητικά κατά τη διάρκεια της εξέτασης και

β) επιλέχθηκε να μελετηθούν ασθενείς με πρώιμης έναρξης σύνδρομο (τα συμπτώματά τους ξεκινούσαν πριν τα 45 έτη) που δεν είχαν λάβει ποτέ ντοπαμινεργική θεραπεία με σκοπό να μελετηθεί το αμιγώς ιδιοπαθές μη θεραπευόμενο σύνδρομο (Εικόνα 23).

| sex/age | onset | idiopathic | familiar | fMRI movements |
|---------|-------|------------|----------|----------------|
| f/61 | 53 | 2 | 2 | 0 |
| f/48 | 43 | 1 | 2 | 0 |
| f/58 | 35 | 2 | 2 | 0 |
| f/46 | 43 | 1 | 3 | 1 ✓ |
| m/54 | 49 | 1 | 3 | 1 |
| f/55 | 50 | 2 | 1 | 1 |
| f/61 | 55 | 1 | 2 | 0 |
| f/68 | 33 | 1 | 2 | 0 |
| f/47 | 44 | 1 | 2 | 1 ✓ |
| f/74 | 73 | 1 | 1 | 0 |
| f/52 | 22 | 1 | 2 | 1 ✓ |
| m/54 | 49 | 1 | 2 | 1 |
| f/61 | 57 | 2 | 2 | 1 |
| m/60 | 45 | 1 | 2 | 1 ✓ |
| f/54 | 44 | 1 | 1 | 1 ✓ |
| f/52 | 42 | 1 | 1 | 1 ✓ |
| f/60 | 40 | 1 | 3 | 1 ✓ |
| m/50 | 30 | 1 | 1 | 1 ✓ |
| m/70 | 68 | 1 | 1 | 1 |
| f/76 | 60 | 1 | 2 | 1 |
| f/69 | 21 | 1 | 1 | 1 ✓ |
| f/70 | 40 | 1 | 2 | 1 ✓ |
| f/50 | 20 | 1 | 2 | 0 |
| m/81 | 80 | 2 | 2 | 1 |
| f/58 | 57 | 1 | 3 | 1 |
| m/62 | 61 | 1 | 1 | 0 |
| f/68 | 66 | 1 | 2 | 0 |
| m/61 | 51 | 1 | 1 | 1 ✓ |
| f/79 | 71 | 1 | 2 | 1 |
| f/66 | 56 | 1 | 1 | 0 |
| f/32 | 28 | 1 | 2 | 0 |
| f/53 | 51 | 2 | 1 | 1 |
| f/68 | 67 | 1 | 2 | 0 |
| m/27 | 25 | 1 | 2 | 0 |
| f/63 | 38 | 1 | 2 | 1 |
| m/78 | 65 | 1 | 2 | 1 |
| m/70 | 68 | 1 | 2 | 0 |

Εικόνα 23. Δεδομένα ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. (Ιδιοπαθές 0=όχι, 1=ναι, Οικογενές 1=ναι, 2=όχι, 3=δε γνωρίζω, fMRI 0=όχι, 1= πραγματοποιήσαν κινήσεις, f: female, m: male). Με ✓ σημειώνεται το δείγμα των ασθενών που επιλέχθηκε για τη μελέτη II.

Κατά την εισαγωγή στο μαγνητικό τομογράφο πραγματοποιήθηκε λήψη ιστορικού κατά την οποία καταγραφόταν:

- A. πότε ξεκίνησαν τα συμπτώματα του ασθενούς
- B. τι ακριβώς αισθάνεται και πόσο διαρκούν τα συμπτώματα

- Γ. αν υπάρχουν περίοδοι ελεύθερες συμπτωμάτων
- Δ. πόση ανακούφιση αισθάνεται ο ασθενής με την κίνηση χεριών και ποδιών
- Ε. πόσο πολύ επηρεάζεται ο ύπνος από τα συμπτώματα
- ΣΤ. αν ο ασθενής αναφέρει οικογενή επίπτωση του συνδρόμου
- Ζ. ο κερκάδιος ρυθμός συμπτωμάτων
- Η. τί φάρμακα παίρνει ο ασθενής πριν την μαγνητική τομογραφία
- Θ. τί φάρμακα παίρνει ο ασθενής επί καθημερινής βάσης και από ποιες άλλες νόσους πάσχει
- Ι. έχει πάρει ποτέ ο ασθενής αγωγή με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές στο παρελθόν
- Κ. περιγραφή περιοδικών κινήσεων ποδιών, και πόσες τέτοιες κινήσεις περίπου αναφέρονται κατά τη διάρκεια της νύχτας
- Λ. ο ασθενής είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας

Η σοβαρότητα του συνδρόμου καθορίστηκε από την κλίμακα του IRLS (International Restless Legs Severity Scale) και το JHRLSS (John Hopkins RLS Severity Scale). Το IRLS είναι μια ομάδα 10 ερωτήσεων που βασίζεται σε γνωρίσματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών συμπεριλαμβανομένου της έντασης (5 ερωτήσεις) και της συχνότητας (1 ερώτηση) των συμπτωμάτων και των επιπλοκών του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και καλύπτει την ποιότητα ύπνου, την ημερήσια κούραση, τη διάθεση και την ποιότητα ζωής.

IRLS κλίμακα:

Γίνεται βαθμολόγηση των συμπτωμάτων στις επόμενες δέκα ερωτήσεις. Η βαθμολογία θα πρέπει να ανταποκρίνεται στην ένταση των συμπτωμάτων των τελευταίων δύο εβδομάδων.

1. Συνολικά πώς θα χαρακτήριζες τα συμπτώματα δυσαισθησίας στα άνω ή κάτω άκρα;
 - (4) Πολύ σοβαρά
 - (3) Σοβαρά
 - (2) Μέτρια
 - (1) Ήπια
 - (0) Δεν αναφέρεται συμπτωματολογία

2. Συνολικά πώς θα χαρακτήριζες την ανάγκη για κίνηση λόγω των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών;

- (4) Πολύ σοβαρή
- (3) Σοβαρή
- (2) Μέτρια
- (1) Ήπια
- (0) Ασήμαντη

3. Πόση ανακούφιση κερδίζεις από την κίνηση των χεριών ή των ποδιών κατά τη διάρκεια της συμπτωματολογίας;

- (4) Καμία ανακούφιση
- (3) Ήπια ανακούφιση
- (2) Μέτρια ανακούφιση
- (1) Είτε πλήρη είτε σχεδόν πλήρη ανακούφιση
- (0) όχι συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και κατά συνέπεια η ερώτηση δεν έχει εφαρμογή

4. Πόσο έντονη είναι η επίδραση του συνδρόμου στην ποιότητα του ύπνου;

- (4) Πολύ έντονη
- (3) Έντονη
- (2) Μέτρια
- (1) Ήπια
- (0) Καθόλου δεν επηρεάζει

5. Πόση έντονη είναι η υπνηλία ή η κόπωση από τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών;

- (4) Πολύ έντονη
- (3) Έντονη
- (2) Μέτρια
- (1) Ήπια
- (0) Δεν προκαλείται

6. Συνολικά, πώς θα χαρακτήριζες τη διαταραχή που έχεις σε ένταση;

- (4) Πολύ σοβαρή
- (3) Σοβαρή
- (2) Μέτρια
- (1) Ήπια
- (0) Ασήμαντη

7. Πόσο συχνά μπορεί να έχεις συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών;

- (4) Πολύ συχνά (6-7 φορές την εβδομάδα)
- (3) Συχνά (4-5 φορές την εβδομάδα)
- (2) Μέτρια (2-3) φορές την εβδομάδα)
- (1) Κάποιες φορές (1 φορά την εβδομάδα ή και όχι κάθε εβδομάδα)
- (0) Ποτέ

8. Σε μια αντιπροσωπευτική μέρα, πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών;

- (4) Πολύ σοβαρά (για 8 ώρες ή και περισσότερο ανά 24ωρο)
- (3) Σοβαρά (3-8 ώρες ανά 24ωρο)
- (2) Μέτρια (1-3 ώρες ανά 24ωρο)
- (1) Ήπια (λιγότερο από μία ώρα το 24ωρο)
- (0) Καθόλου

9. Πόσο σοβαρή είναι η επίδραση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στην ικανότητά σου να διεξάγεις μια φυσιολογική ζωή, δηλαδή να έχεις μια ικανοποιητική οικογενειακή και κοινωνική ζωή;

- (4) Πολύ σοβαρή
- (3) Σοβαρή
- (2) Μέτρια
- (1) Ήπια
- (0) Ασήμαντη

10. Πόσο σοβαρή είναι η επίδραση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στην διάθεσή σου - για παράδειγμα πόσο σε οδηγεί σε θυμό, αγωνία, κατάθλιψη;

- (4) Πολύ σοβαρή
- (3) Σοβαρή
- (2) Μέτρια
- (1) Ήπια
- (0) Ασήμαντη

Κριτήρια: 1-10: ήπια, 11-20: μέτρια, 21-30: σοβαρή, 31-40: πολύ σοβαρή

Το JHRLSS είναι κλίμακα τεσσάρων σημείων που βασίζεται στην ώρα που ξεκινάν τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών: 0 (χωρίς συμπτώματα), 1 ήπια (60 λεπτά πριν τη συνηθισμένη ώρα ύπνου ή κατά τη διάρκεια του ύπνου), 2 μέτρια (τα συμπτώματα ξεκινούν μετά τις 6 μμ. για άτομα που δε συνηθίζουν να έχουν μεσημεριανό ύπνο και κοιμούνται τις πρώτες βραδινές ώρες), 3 σοβαρά (τα συμπτώματα ξεκινούν πριν τις 6 μμ. ή διαρκούν όλη την ημέρα).

Πριν την είσοδο στο μαγνητικό τομογράφο επιβεβαιώθηκε η μη ύπαρξη μεταλλικών αντικειμένων, εμφυτευμάτων και καρδιακών βηματοδοτών.

Ο μαγνητικός τομογράφος του Περιφερικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων είναι της εταιρείας Philips Medical Systems με ένταση μαγνητικού πεδίου 1.5 Tesla και η μονάδα ονομάζεται Gyroscan ACS NT. Για τη σταθεροποίηση της κεφαλής των ατόμων κατά την εισαγωγή τους στο κέντρο του μαγνήτη χρησιμοποιήθηκε πηνίο κεφαλής (head coil) με πεδίο απεικόνισης 24 εκ και μήτρα κτήσης (acquisition matrix) 256 x 256. Πλάγια της κεφαλής τοποθετήθηκαν μαξιλαράκια ώστε να μειωθεί η κίνηση της κεφαλής. Ο ασθενής έφερε συνοδό μέλος το οποίο έμπαινε στο χώρο της εξέτασης κατά τη διάρκεια της λειτουργικής απεικόνισης και όταν το παράδειγμα αφορούσε εναλλαγή ερεθισμάτων (η πρώτη μελέτη).

Στην έναρξη της fMRI ακολουθίας λαμβάνονταν 4 dummy scans (σαρώσεις προθέρμανσης) ώστε να επέλθει ισορροπία της μαγνήτισης. Η κίνηση της κεφαλής των συμμετεχόντων περιοριζόταν από μαξιλάρια ώστε να ελαχιστοποιηθούν τεχνητά σφάλματα κίνησης της κεφαλής. Οι συμμετέχοντες διατηρούσαν τα μάτια τους κλειστά κατά τη διάρκεια της εξέτασης ώστε να ελαχιστοποιείται το πιθανό οπτικό ερέθισμα και φορούσαν ωτοασπίδες ώστε να μειώνεται το ακουστικό ερέθισμα.

Πρωτόκολλο απεικόνισης

i) Ακολουθίες

Έγινε λήψη τριών ανατομικών T1 βαρύτητας εικόνων με την εφαρμογή των παρακάτω παραμέτρων (survey):

- a. TR=15 msec
- b. TE=5.2 msec
- c. Γωνίας νεύσης= 20°

Με βάση αυτές έγινε ο σχεδιασμός μιας ακολουθίας FLAIR σε οβελιαίο επίπεδο με παραμέτρους:

- d. TR=3000 msec

- e. TE= 90 msec
- f. Γωνία νεύσης= 90°

Στη συνέχεια ελήφθη ανατομική T1 προσανατολισμού εγκάρσια ακολουθία με την εφαρμογή της SPGR. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής:

- g. TR= 25 msec
- h. TE=4.6 msec
- i. Γωνία νεύσης= 30°
- j. Μήτρα κτήσης δεδομένων = 256 x 256
- k. Μήτρα απεικόνισης = 256 x 256

Ακολούθησε η T2 ρελαξομετρία με παραμέτρους:

- l. TR= 2200 msec
- m. TE= 16 τιμές μεταξύ 32 και 112 msec
- n. Γωνία νεύσης= 90°
- o. Μεσοδιάστημα τομών= 0.5 mm

Τέλος ελήφθησαν οι εικόνες BOLD της λειτουργικής απεικόνισης με μια gradient, echo planar ακολουθία. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν είναι για το πρώτο παράδειγμα εναλλαγής ερεθισμάτων των ασθενών με όψιμη έναρξη νόσου :

- a. TR= 4000 msec
- b. TE= 50 msec
- c. Γωνία νεύσης= 40°
- d. Πάχος τομής= 7 mm
- e. Μεσοδιάστημα τομών= 0
- f. Μήτρα κτήσης δεδομένων= 64 x 64
- g. Μήτρα απεικόνισης= 128 x 128

Για το δεύτερο, event-related παράδειγμα που εφαρμόστηκε στην υποομάδα της πρώιμης έναρξης νόσου οι παράμετροι ήταν:

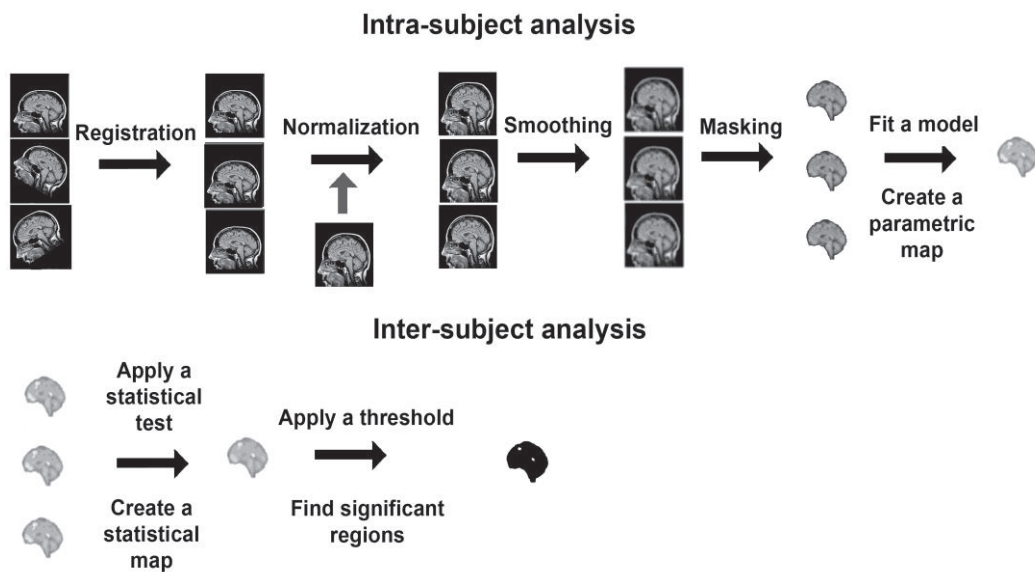
- a. TR= 3000 msec
- b. TE= 50 msec
- c. Γωνία νεύσης= 40°
- d. Πάχος τομής = 7 mm
- e. Μεσοδιάστημα τομών= 0
- f. Μήτρα κτήσης δεδομένων = 64 x 64
- g. Μήτρα απεικόνισης = 128 x 128

ii) Ανάλυση των εικόνων - επεξεργασία με το στατιστικό παραμετρικό χάρτη

Οι εικόνες DICOM που ελήφθησαν από το Μαγνητικό Τομογράφο του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων μετασχηματίστηκαν σε αρχεία εικόνων (image.img, image.hdr) της μορφής Analyze με τη βοήθεια του προγράμματος MRI convert. Οι εικόνες αυτές είναι της μορφής που μπορεί να διαβάσει το λογισμικό πακέτο SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) το οποίο και χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των εικόνων. Κατά τη μετατροπή των 150 εικόνων της T1 προκύπτει μία εικόνα, ενώ κατά τη μετατροπή των 4092 εικόνων της fMRI προκύπτουν 186 εικόνες.

Το SPM5 χρησιμοποιεί αλγορίθμους για

- την προ-επεξεργασία των εικόνων
- τη στατιστική ανάλυση πρώτου επιπέδου και την εμφάνιση ενεργοποιημένων περιοχών
- τη στατιστική ανάλυση δεύτερου επιπέδου (τυχαίων επιδράσεων)



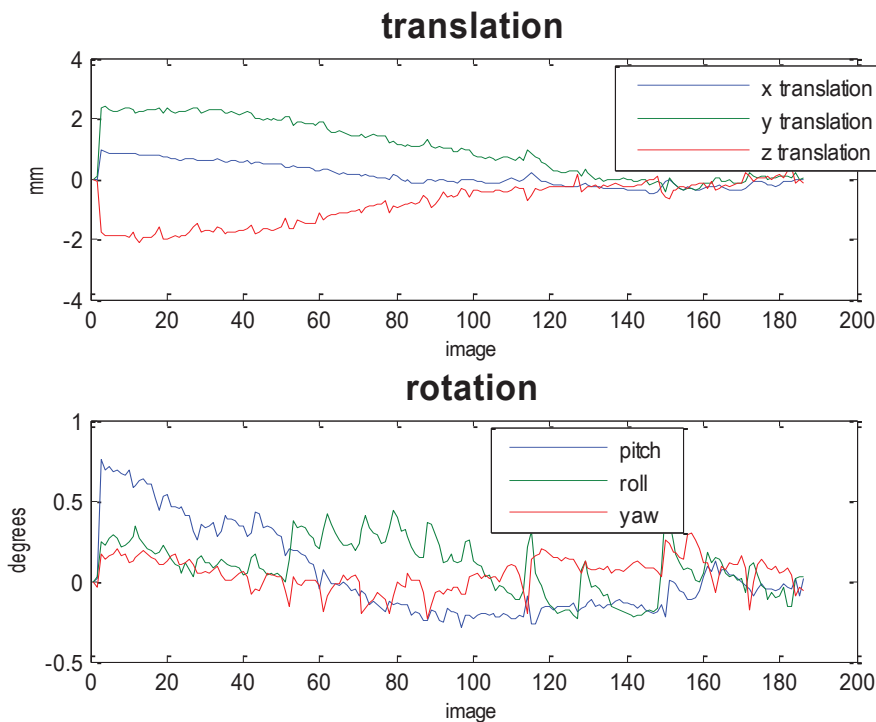
Εικόνα 24. Σχηματικά η ανάλυση των ενεργοποιημένων fMRI εικόνων σε πρώτο και δεύτερο επίπεδο

α) Προ-επεξεργασία των εικόνων

Τα στάδια προ-επεξεργασίας των εικόνων περιλάμβαναν:

1. “Χωρική ευθυγράμμιση”

Στο στάδιο αυτό το SPM πρόγραμμα αυτόματα επιλέγει την πρώτη από τις 186 EPI εικόνες και όλες οι υπόλοιπες μετασχηματίστηκαν ως προς αυτή. Οι 186 χωρικά ευθυγραμμισμένες εικόνες ονομάζονται `r.image.img` και `r.image.hdr`



Εικόνα 25. Οι εκτιμώμενες μετατοπίσεις και γωνίες περιστροφής για τις σειρές εικόνων fMRI ασθενούς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

2. “Διόρθωση του χρόνου λήψης τομών”

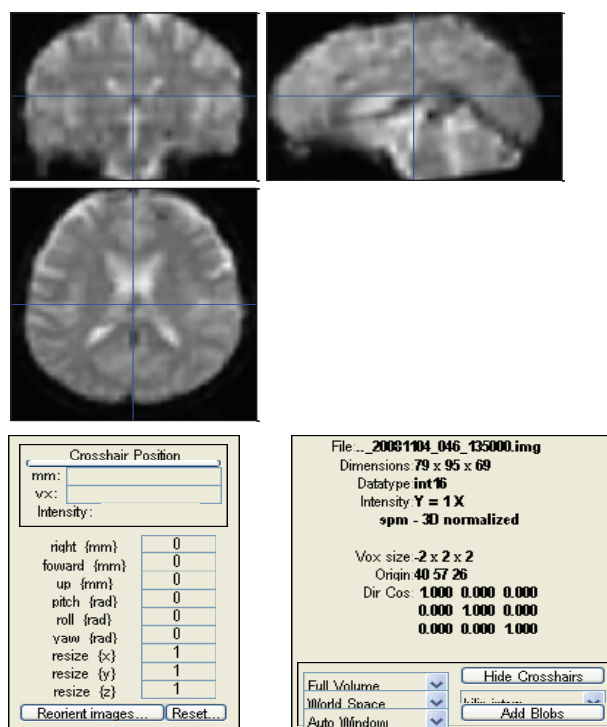
Επιλέχθηκαν όλες οι r-εικόνες και διορθώθηκαν ώστε κάθε τομή να αντιστοιχεί σε χρόνο ίσο με το TR. Μετά την εφαρμογή του αλγορίθμου δημιουργούνται εικόνες `ar image.img` και `ar image.hdr`.

3. “Έπανα-καταχώρηση” των εικόνων

Στο στάδιο αυτό βρέθηκε ο μετασχηματισμός μεταξύ της χωρικά και χρονικά στοιχισμένης εικόνας (mean λειτουργική) και της T1 ανατομικής εικόνας. Δημιουργείται η rT1 ανατομική εικόνα.

4. “Κανονικοποίηση εικόνων”

Στο στάδιο αυτό οι ar.images και η rT1 κανονικοποιούνται στον πρότυπο χώρο MNI template. Δημιουργούνται εικόνες war.image και war.hdr και η κανονικοποιημένη warT1 ανατομική εικόνα (Εικόνα 26).



Εικόνα 26. Η κανονικοποιημένη war εικόνα

5. “Εξομάλυνση”

Στο στάδιο αυτό εφαρμόζεται μια γκαουσιανή συνάρτηση εξομάλυνσης διαστάσεων 8 x 8 x 8 mm και δημιουργούνται αρχεία swar.image και swar.hdr καθώς και η swarT1 ανατομική εικόνα.

β) Στατιστική ανάλυση πρώτου επιπέδου

Στο πρώτο στάδιο γίνεται η ανάλυση πρώτου επιπέδου και δημιουργείται ένα αρχείο SPM.mat το οποίο περιγράφει την καθορισμένη μήτρα σχεδιασμού του παραδείγματος που εφαρμόστηκε. Για να δημιουργηθεί θα πρέπει να καθοριστούν στις εξομαλυμένες εικόνες του προηγούμενου σταδίου:

- η αρχή των block ή των events που έλαβαν μέρος. Αν αυτό αφορά σειριακό παράδειγμα όπως αυτό που εφαρμόσαμε στο πληθυσμό των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όψιμης έναρξης τότε η έναρξη καθορίστηκε κάθε 40 δευτερόλεπτα (τα χρονικά σημεία εκκίνησης του κινητικού παραδείγματος δηλώνονται είτε σε scans είτε σε δευτερόλεπτα).
- η χρονική διάρκεια της κινητικής διαδικασίας
- η συνάρτηση που προσδιορίζει την αιμοδυναμική απάντηση. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση γ με την πρώτη και δεύτερη παράγωγο της (time and dispersion derivatives). Τα δεδομένα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας μελετήθηκαν επιπλέον χωρίς παραγώγους ή με μία μόνο παράγωγο (no derivatives, time derivative).

Μετά επιλέχθηκαν το αρχείο SPM.mat και εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος Restricted Maximum Likelihood που εφαρμόστηκε στο γενικό γραμμικό μοντέλο και υποθέτει ότι η πιθανότητα σφάλματος είναι η ίδια σε όλα τα στοιχεία όγκου. Έτσι έγινε ο υπολογισμός των παραμέτρων του μοντέλου.

Τελικά αποτελέσματα ενεργοποίησης

Για την προβολή των ενεργοποιημένων περιοχών κάθε ατόμου ορίστηκε ως αντίθεση το άνυσμα $[1 \ 0 \ 0]$. Το κατώφλι πιθανοτήτων που εφαρμόστηκε ήταν το 0.001 μη διορθωμένο για πολλαπλές συγκρίσεις και τα αρχεία εικόνων που δημιουργήθηκαν ήταν τα:

- `spmT_number.img`, `spmT_number.hdr`: αυτό το αρχείο περιέχει την τιμή T αντίθεσης κάθε στοιχείου όγκου

- `connumber.img`, `connumber.hdr`: οι εικόνες αυτές αντιστοιχούν στο γραμμικό συνδυασμό των β παραμέτρων για την T αντίθεση.

γ) Στατιστική ανάλυση δευτέρου επιπέδου ή τυχαία ανάλυση

Τυχαία ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο στο σειριακό παράδειγμα γιατί το event related παράδειγμα που εφαρμόστηκε στον πληθυσμό με πρώιμη έναρξη νόσου δεν εφαρμόστηκε σε υγιή πληθυσμό.

Στη στατιστική ανάλυση δευτέρου επιπέδου επιλέχθηκαν τα `con.img` και `con.hdr` για κάθε άτομο της ομάδας των ασθενών και υγιών (two-sample T test).

Για τη σύγκριση των περιοχών ενεργοποίησης μεταξύ των ασθενών και των υγιών εισήχθη άνυσμα αντίθεσης [1 -1] και [-1 1]. Το άνυσμα αντίθεσης [1 -1] δείχνει τις περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται περισσότερο στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, το άνυσμα αντίθεσης [-1 1] δείχνει τις περιοχές που ενεργοποιούνται περισσότερο στους υγιείς μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς.

Προέκυψε τελικά ένας χάρτης ενεργοποιημένων περιοχών σε MIP (maximum intensity projection) εγκεφάλου. Με την εντολή του SPM “whole brain” καθορίστηκαν οι συντεταγμένες των ενεργοποιημένων περιοχών και η έκταση ενεργοποίησής τους. Οι συντεταγμένες τοποθετήθηκαν στο λογισμικό πρόγραμμα WFU_Pickatlas και καταγράφηκαν οι περιοχές. Σε περίπτωση που προέκυπταν περιοχές μη αναγνωρισμένες από το πρόγραμμα ο κέρσορας επανατοποθετήθηκε κοντά στην περιοχή μέγιστης έντασης ενεργοποίησης (local maxima). Εάν προέκυπτε καινούργια περιοχή που αναγνωριζόταν από τον άτλαντα γινόταν η καταγραφή της.

Ανάλυση των T2 εικόνων

Οι εικόνες ποσοτικοποίησης T2 επεξεργάστηκαν στον υπολογιστή με τη χρήση του προγράμματος MATLAB 7.6 (Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Μια μονοεκθετική εξίσωση της μορφής $S(TE) = S_0 * \exp(-TE/T2) + C$ περιγράφει την απόσβεση του σήματος σε σχέση με τον TE, όπου $S(TE)$ είναι η ένταση του σήματος σε TE, S_0 είναι η ένταση σήματος σε $TE = 0$, και C είναι μια σταθερά παράμετρος η οποία προστίθεται για να αντισταθμίσει το θόρυβο της εξέτασης. Δημιουργήθηκε ένας T2 χάρτης με μια διαδικασία προσέγγισης εικονοστοιχείου προς εικονοστοιχείο, χρησιμοποιώντας τη βελτιστοποιημένη μέθοδο Levenberg-Marquardt.

Μελέτη I

Μελέτη ποσοτικοποίησης του χρόνου T2 και απεικόνιση με λειτουργική μαγνητική τομογραφία των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όψιμης έναρξης

Μέθοδος

Συμμετείχαν 25 ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών που δεν ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή με ντοπαμινεργικούς παράγοντες (14 γυναίκες, 11 άντρες, ηλικιακού εύρους 55-82 έτη, μέσης ηλικίας 66.5+/- 8.9 έτη) και 12 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (7 γυναίκες, 5 άντρες, ηλικιακού εύρους 54-89 έτη, μέσης ηλικίας 65.7 +/- 12 έτη). Δώδεκα από τους ασθενείς ανέφεραν θετικό οικογενειακό ιστορικό του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Όλοι οι υγιείς μάρτυρες ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων ή διαταραχής ύπνου και δεν είχαν ανωμαλίες σήματος στις συμβατικές ακολουθίες της Μαγνητικής τομογραφίας. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες νυσταγογραφίας και η παρουσία περιοδικών κινήσεων των κάτω άκρων στηριζόταν στο ιστορικό του ασθενούς και στις αιτιάσεις των συζύγων.

Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν όψιμη έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών με τα συμπτώματα να ξεκινούν μετά τα 45 έτη και διάρκεια νόσου 6.5+/-4.5 έτη.

Τα επίπεδα της φερριτίνης μετρήθηκαν την ημέρα της εξέτασης της μαγνητικής τομογραφίας. Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της ημέρας όπου οι ασθενείς είναι μη συμπτωματικοί. Γραπτή έγκριση ελήφθη από όλους τους συμμετέχοντες.

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Το παράδειγμα που εκτελούσαν οι ασθενείς κατά τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία περιλάμβανε εναλλαγή περιόδων ηρεμίας και κίνησης η καθεμία διάρκειας 40 δευτερολέπτων. Κατά την περίοδο κίνησης το άτομο καλούνταν να κάνει επαναλαμβανόμενες κινήσεις ραχιαίας και πελματιαίας κάμψης και των δύο ποδιών

συμφασικά. Η έναρξη των κινήσεων υποδεικνυόταν από εξωτερικό παρατηρητή προς το συνοδό μέλος. Τότε το συνοδό μέλος χτυπούσε ελαφρά την πρόσθια κνημιαία επιφάνεια του αριστερού ποδιού του ασθενούς και ο ασθενής κινούνταν ή σταματούσε αντίστοιχα. Τα δεδομένα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας αποτελούνται από 160 σαρώσεις, συνολικής διάρκειας 640 δευτερολέπτων.

Ανάλυση εικόνων

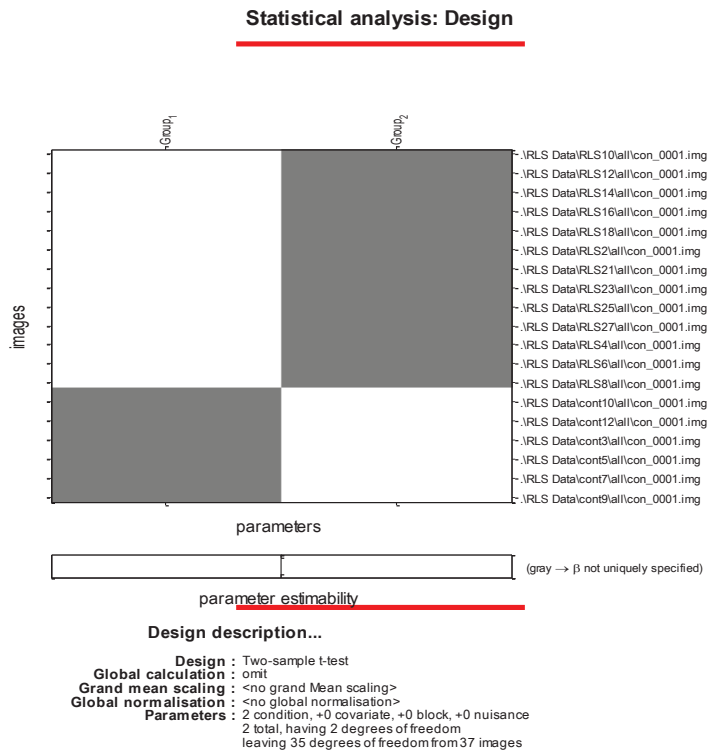
Μετρήθηκε ο χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης T2 των παρακάτω περιοχών: συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας, δικτυωτό τμήμα της μέλαινας ουσίας, ερυθρός πυρήνας, κέλυφος, κερκοφόρος πυρήνας, ωχρά σφαίρα, θάλαμος, οδοντωτός πυρήνας χρησιμοποιώντας τη μέθοδο σχεδίασης της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI-region of interest analysis). Για να ελεγχθεί η αξιοπιστία των μετρήσεων μεταξύ των ερευνητών έγινε δεύτερη σειρά μετρήσεων σε 15 ασθενείς και μάρτυρες τυχαία.

Η ανάλυση των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας έγινε στην πλατφόρμα του MATLAB και το λειτουργικό πρόγραμμα του στατιστικού παραμετρικού χάρτη SPM5. Η κινητική απάντηση μοντελοποιήθηκε με τη συνέλιξη boxcar λειτουργιών που αντιστοιχούσαν στις περιόδους κίνησης και της χρονικής παραγωγού της αιμοδυναμικής απάντησης. Για να εκτιμηθεί σε κάθε στοιχείο όγκου η επίδραση του κινητικού παραδείγματος χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή ανάλυση γραμμικής παρεμβολής (multiple linear regression) με τη χρήση των ελάχιστων τετραγώνων.

Η ανάλυση πρώτου επιπέδου παρείχε ένα χάρτη T-map των περιοχών ενεργοποίησης του κάθε ασθενούς. Η τυχαία ανάλυση δευτέρου επιπέδου χρησιμοποιήθηκε για να καθοριστούν οι περιοχές ενεργοποίησης σε κάθε ομάδα και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0.001$, μη διορθούμενο για πολλαπλές συγκρίσεις (uncorrected for multiple comparisons).

Οι συντεταγμένες στο χώρο των περιοχών ενεργοποίησης της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας αναγνωρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με το λειτουργικό σύστημα wfu_pickatlas.



Εικόνα 27. Το αποτέλεσμα της στατιστικής ανάλυσης πρώτου επιπέδου έδειξε δύο ομάδες με δύο παραμέτρους

Στατιστική ανάλυση

Η ομαλότητα της κατανομής των παραμέτρων έγινε με το στατιστικό test των Kolmogorov-Smirnov. Η ποικιλότητα των μετρήσεων του T2 χρόνου έγινε με το Pearson product-manner correlation coefficient (λόγω του ότι τα δεδομένα μας ήταν παραμετρικά). Η σχέση μεταξύ IRLS, JHRLSS και επιπέδων φερριτίνης μελετήθηκε με το Spearman correlation coefficient (μη παραμετρικά δεδομένα). Η αύξηση του T2 χρόνου των ασθενών πραγματοποιήθηκε με το unpaired one-tailed Student t-test. Η σχέση μεταξύ της έκτασης ή της μέγιστης έντασης των ενεργοποιημένων περιοχών στην fMRI και του χρόνου χαλάρωσης T2 εξετάστηκε με το Pearson product-moment correlation coefficient. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0.05$.

Η διόρθωση Bonferroni εφαρμόστηκε για πολλαπλά test ώστε να μειωθεί το συνολικό λάθος τύπου I σε επίπεδο 0.05.

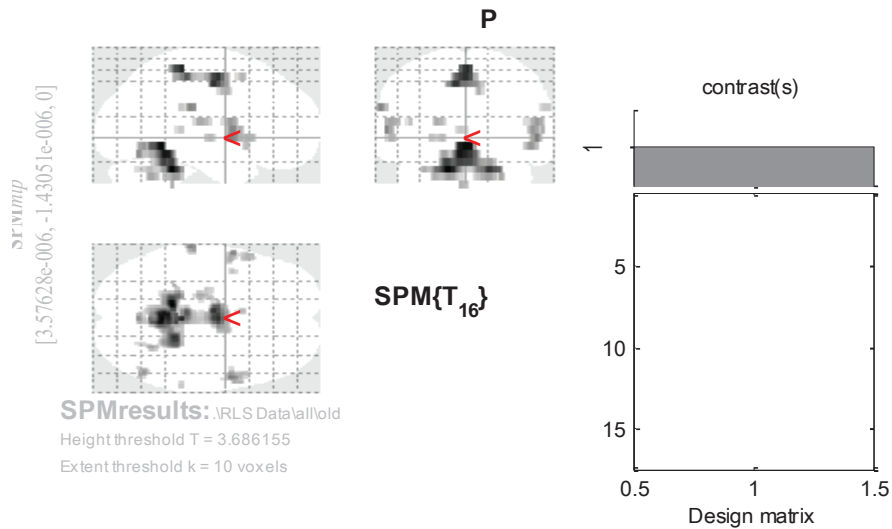
Αποτελέσματα

Η συμφωνία των μετρήσεων του χρόνου χαλάρωσης T2 μεταξύ των ερευνητών ήταν 0.89 για το κέλυφος, 0.91 για τον κερκοφόρο πυρήνα, 0.85 για την ωχρά σφαίρα, 0.94 για το θάλαμο, 0.95 για τη μέλαινα ουσία (δικτυωτή ουσία), 0.94 για τη μέλαινα ουσία (συμπαγής ουσία), 0.97 για τον ερυθρό πυρήνα (RN), 0.92 για τον οδοντωτό πυρήνα. Για κάθε ανατομική περιοχή δε σημειώθηκε διαφορά στο χρόνο χαλάρωσης μεταξύ αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου, οπότε υπολογίστηκε ο μέσος όρος των τιμών μεταξύ αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου. Με τη χρήση του t-test οι τιμές του χρόνου T2 ήταν σημαντικά υψηλότερες στη μέλαινα ουσία των ασθενών μόνο στο συμπαγές τμήμα αυτής (πίνακας 2). Δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές T2 και τις τιμές της φερριτίνης, τη διάρκεια νόσου, και την κλίμακα IRLS και JHRLSS.

Πίνακας 2

| | | Οδοντωτός π. | Κερκοφόρος π. | Κέλυφος | Ωχρά σφαίρα | Θάλαμος | Μέλαινα ουσία συμπαγές τμήμα | Μέλαινα ουσία δικτυωτό τμήμα | RN |
|----------|-----------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Ασθενείς | Μέσος όρος | 107.1 | 127.1 | 109.9 | 100.7 | 119.17 | 100.6 | 116.1 | 105.8 |
| | Τυπική Απόκλιση | 7.6 | 4.6 | 4.4 | 8.5 | 5.0 | 5.3 | 4.9 | 8.9 |
| Υγιείς | Μέσος όρος | 102.4 | 121.1 | 107.5 | 100.2 | 119.8 | 95.0 | 116.3 | 101.8 |
| | Τυπική Απόκλιση | 5.94 | 6.9 | 7.9 | 6.8 | 4.5 | 5.7 | 6.1 | 4.3 |
| Τιμή p | | 0.02 | 0.01 | 0.17 | 0.42 | 0.34 | 0.005* | 0.46 | 0.04 |

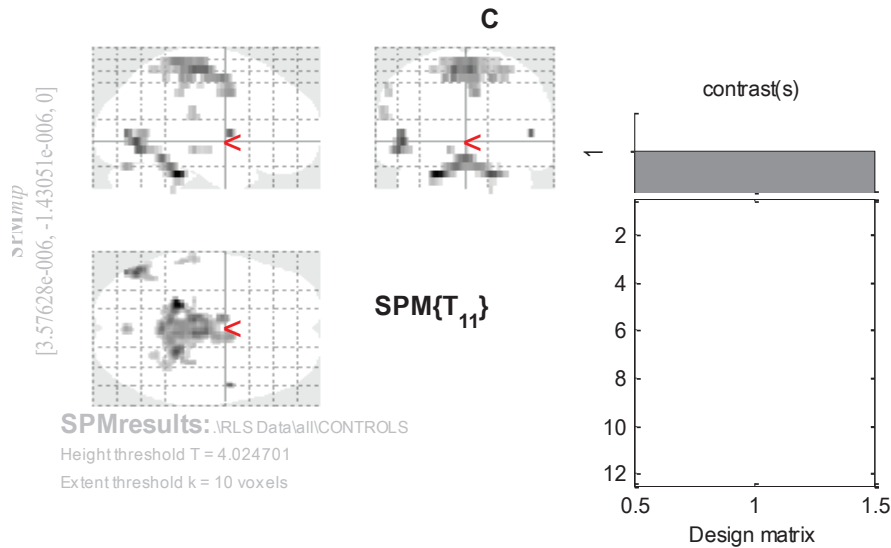
Η ανάλυση των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας έδειξε ότι οι ασθενείς και οι υγιείς μάρτυρες κατά τη διάρκεια του κινητικού παραδείγματος έδειξαν ενεργοποίηση του πρωτογενή κινητικού φλοιού (πρόσθια κεντρική έλικα), του πρωτογενή σωματοαισθητικού φλοιού (οπίσθια κεντρική έλικα), του σωματοαισθητικού συνειρμικού φλοιού (παράκεντρο λόβιο) και των μέσων παρεγκεφαλιδικών σκελών. Επιπλέον, στους ασθενείς σημειώθηκε ενεργοποίηση του θαλάμου, του κελύφους, της μέσης μετωπιαίας έλικας και της έλικας του προσαγωγίου. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σημειώθηκαν μόνο στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό της μέσης και κάτω μετωπιαίας έλικας του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου.



Εικόνα 28. MIP προβολή του χάρτη ενεργοποίησης των δεδομένων της fMRI υγιών μαρτύρων

| Region volume | P value | Talairach coordinates (x,y,z) | | | Location |
|---------------|-----------------|-------------------------------|-----|-----|--|
| | | x | y | z | |
| 9185,4 | $1.4 * 10^{-7}$ | -13 | -40 | -28 | Left middle cerebellar peduncle |
| 2404,1 | $2.3 * 10^{-7}$ | -61 | -23 | 28 | Left inferior parietal lobule (BA 40) |
| 4014,4 | $4.3 * 10^{-7}$ | -50 | -63 | -7 | Left middle occipital gyrus (BA 37) |
| 3969,0 | $1.8 * 10^{-6}$ | -2 | -9 | 56 | Supplementary motor area (BA 6) |
| 1202,0 | $2.2 * 10^{-6}$ | 52 | 5 | 7 | Right precentral gyrus |
| 725,8 | $3.9 * 10^{-6}$ | -58 | 4 | 7 | Left precentral gyrus |
| 1066,0 | $1.1 * 10^{-5}$ | 2 | -32 | 63 | Paracentral lobule |
| 340,2 | $5.9 * 10^{-5}$ | 45 | -43 | 56 | Right inferior parietal lobule (BA 40) |
| 136,1 | $8.1 * 10^{-5}$ | -11 | -23 | -7 | Left brainstem |
| 589,7 | $9.9 * 10^{-5}$ | 29 | -36 | 56 | Right postcentral gyrus (BA 40) |
| 725,8 | $1.9 * 10^{-4}$ | 13 | -18 | -7 | Right brainstem |
| 408,2 | $2.3 * 10^{-4}$ | 41 | -27 | 49 | Right poscentral gyrus |
| 136,1 | $4.2 * 10^{-4}$ | 40 | -22 | 35 | Right precentral gyrus |
| 158,8 | $4.5 * 10^{-4}$ | -32 | -56 | -28 | Left superior temporal gyrus (BA 39) |

Εικόνα 29. Στατιστική ανάλυση δευτέρου επιπέδου στους υγιείς μάρτυρες και ανάλυση περιοχών με το WFU_Pickatlas



Εικόνα 30. MIP προβολή του χάρτη ενεργοποίησης των δεδομένων της fMRI ασθενών με όψιμη έναρξη συνδρόμου ανήσυχων ποδιών

| Region volume | P value | Talairach coordinates (x,y,z) | | | Location |
|---------------|------------------|-------------------------------|-----|-----|--|
| | | x | y | z | |
| 34859,2 | $8.3 * 10^{-13}$ | -13 | -40 | -28 | Left middle cerebellar peduncle |
| 18461,5 | $1.6 * 10^{-11}$ | 0 | -32 | 63 | Paracentral lobule |
| 6395,8 | $2.0 * 10^{-8}$ | 50 | 4 | 7 | Right precentral gyrus |
| 7870,0 | $3.9 * 10^{-7}$ | -56 | 7 | 7 | Left precentral gyrus |
| 3901,0 | $4.1 * 10^{-7}$ | -20 | -18 | 14 | Left thalamus |
| 3152,5 | $7.5 * 10^{-7}$ | -61 | -23 | 28 | Left inferior parietal lobule (BA 40) |
| 5239,1 | $1.0 * 10^{-7}$ | 29 | -11 | 7 | Right putamen |
| 1451,5 | $5.9 * 10^{-6}$ | 41 | -11 | 49 | Right precentral gyrus |
| 2948,4 | $1.1 * 10^{-5}$ | 59 | -29 | 28 | Right inferior parietal lobule (BA 40) |
| 816,5 | $1.3 * 10^{-5}$ | -2 | -32 | 7 | Left corpus callosum |
| 294,8 | $3.3 * 10^{-5}$ | 34 | 49 | 21 | Right middle frontal gyrus |
| 952,6 | $4.4 * 10^{-5}$ | 58 | -36 | 14 | Right superior temporal gyrus |
| 1746,4 | $5.9 * 10^{-5}$ | -36 | 40 | 21 | Left middle frontal gyrus |
| 521,6 | $5.9 * 10^{-5}$ | 11 | 16 | 35 | Right cingulate gyrus |
| 1179,4 | $6.6 * 10^{-5}$ | -32 | -11 | 49 | Left precentral gyrus |
| 136,1 | $7.2 * 10^{-5}$ | -50 | 5 | 49 | Left middle frontal gyrus |
| 385,6 | $7.8 * 10^{-5}$ | -40 | -47 | 56 | Left inferior parietal lobule |
| 861,8 | $8.16 * 10^{-5}$ | 49 | -68 | 7 | Right middle occipital gyrus (BA 19) |
| 907,2 | $9.9 * 10^{-5}$ | 41 | 29 | 7 | Right inferior frontal gyrus |
| 294,8 | $1.2 * 10^{-4}$ | -13 | -22 | 0 | Left thalamus |
| 226,8 | $1.8 * 10^{-4}$ | 56 | -52 | 14 | Right superior temporal gyrus |
| 567,0 | $2.1 * 10^{-4}$ | -36 | 31 | 7 | Left inferior frontal gyrus |
| 204,1 | $2.8 * 10^{-4}$ | -29 | -41 | 49 | Left inferior parietal lobe |
| 136,1 | $3.2 * 10^{-4}$ | -52 | 5 | 35 | Left inferior frontal gyrus |
| 430,9 | $3.4 * 10^{-4}$ | -50 | -65 | -7 | Left middle occipital gyrus (BA37) |
| 317,5 | $3.6 * 10^{-4}$ | -45 | -68 | 7 | Left middle temporal gyrus |
| 226,8 | $3.6 * 10^{-4}$ | -11 | -76 | -14 | Left declive |
| 181,4 | $4.5 * 10^{-4}$ | 32 | -45 | 56 | Right inferior parietal lobule |

Εικόνα 31. Στατιστική ανάλυση δευτέρου επιπέδου σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και ανάλυση περιοχών με τον άτλαντα WFU_Pickatlas

Συζήτηση

Στην μελέτη μας εκτιμήθηκαν με τις μεθόδους της ποσοτικοποίησης του χρόνου T2 και της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας ασθενείς με όψιμη έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και υγιείς μάρτυρες. Τα μείζονα ευρήματα της μέτρησης του T2 χρόνου ήταν ο χαμηλός σίδηρος στο συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας και η τάση για χαμηλό σίδηρο στον κερκοφόρο πυρήνα και τον οδοντωτό πυρήνα. Στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία σημειώθηκε αυξημένη ενεργοποίηση της μέσης και κάτω μετωπιαίας έλικας στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο.

Χαμηλός σίδηρος στη μέλαινα ουσία έχει σημειωθεί σε προηγούμενη μελέτη ασθενών με πρώιμη έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [45], [47]. Το σημαντικό είναι ότι στην παρούσα μελέτη μελετήθηκαν ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου και εκτιμήθηκε ξεχωριστά το συμπαγές και δικτυωτό τμήμα της μέλαινας ουσίας. Η διάκριση των δύο τμημάτων είναι σημαντική γιατί τα δύο αυτά τμήματα παίζουν διαφορετικό ρόλο στην κινητική λειτουργία [90]. Συγκεκριμένα, το συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας δημιουργεί ένα περίπλοκο κύκλωμα με τα βασικά γάγγλια και το φλοιό που ελέγχει την κίνηση με διεγερτικούς (γλουταμινικό οξύ) και ανασταλτικούς (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) νευρομεταβιβαστές. Η ντοπαμίνη που απελευθερώνεται από τους νευρώνες του συμπαγούς τμήματος της μέλαινας ουσίας συνδέεται με συγκεκριμένους D1 και D2 υποδοχείς των βασικών γαγγλίων (κέλυφος, ωχρά σφαίρα) που είναι η θύρα εισόδου του κυκλώματος. Η σύνθεση της ντοπαμίνης ελέγχεται από το ένζυμο υδροξυλάση της τυροσίνης το οποίο χρησιμοποιεί το σίδηρο ως συνένζυμο. Ιστολογικά παρασκευάσματα ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έχουν δείξει μείωση της φερριτίνης, του μεταφορέα DMT1, της φερροπρωτεΐνης (ρυθμιστικής πρωτεΐνης του σιδήρου), ευρήματα συμβατά με έλλειψη σιδήρου των κυττάρων νευρομελανίνης της μέλαινας ουσίας [26], [47]. Αν και δεν υπάρχουν ιστολογικές μελέτες δε μπορούμε να αποκλείσουμε ότι υπάρχει ένα πρωτοπαθές έλλειμμα στη ρύθμιση της ομοιόστασης του σιδήρου στον κερκοφόρο πυρήνα και τον οδοντωτό πυρήνα. Ο αρουραίος Belgrade ο οποίος έχει μια μετάλλαξη της πρωτεΐνης μεταφοράς DMT1 έχει προταθεί ως πειραματικό μοντέλο μελετών του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Μελέτες μέτρησης του R2* χρόνου στον αρουραίο Belgrade έχουν δείξει χαμηλό σίδηρο στην ωχρά σφαίρα, τη μέλαινα ουσία και τον οδοντωτό πυρήνα [91]. Σύμφωνα με το πιθανό μοντέλο της κυτταρικής κινητικής του σιδήρου, η πρωτεΐνη DMT1 μεταφέρει σίδηρο από τα ενδοσωμάτια στο κυτταρόπλασμα.

Στον αρουραίο Belgrade, η κίνηση του σιδήρου που αποδίδεται στο DMT1 είναι μπλοκαρισμένη και έτσι εξηγείται η χαμηλή ποσότητα σιδήρου όπως αυτή ανιχνεύεται με τη ποσοτικοποίηση του T2 χρόνου [91], [92]. Μείωση του DMT1 έχει ανευρεθεί στη μέλαινα ουσία ασθενών με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ενώ μπορούμε να υποθέσουμε ότι παρόμοια μείωση υπάρχει και στους ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου [47]. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι η μοναδική μοριακή μελέτη απέτυχε να δείξει την ύπαρξη γενετικών ποικιλομορφιών του DMT1 στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [93] αλλά εντούτοις λόγω μεθοδολογικών περιορισμών χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Σε απόλυτη συμφωνία με προηγούμενη μελέτη, δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της ποσότητας του σιδήρου και της σοβαρότητας της νόσου σε ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου [94]. Η κύρια μορφή αποθήκευσης σιδήρου είναι η φερριτίνη η οποία θεωρείται ότι είναι παρούσα περισσότερο σε κύτταρα γλοίας παρά σε νευρώνες [26]. Η μέτρηση του χρόνου T2 εκτιμά το σίδηρο που είναι προσδεμένος με τη φερριτίνη αλλά δεν παρέχει πληροφορίες για την ποσότητα H- και L- φερριτίνης και τα κυτταρικά διαμερίσματα που αποθηκεύονται [26], [95], [96]. Μελέτες ιστολογικών παρασκευασμάτων της μέλαινας ουσίας σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη νόσου δείχνουν μείωση της H-φερριτίνης και φυσιολογική ποσότητα της L-φερριτίνης στη μέλαινα ουσία. Η L-φερριτίνη συγκεντρώνεται κυρίως σε αστροκύτταρα και κύτταρα μικρογλοίας και όχι σε ολιγοδενδροκύτταρα που είναι και τα κύρια κύτταρα αποθήκευσης σιδήρου [26]. Η ποσότητα του σιδήρου θα περιμέναμε να συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του συνδρόμου. Σε ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου δεν υπάρχουν ιστολογικές μελέτες εγκεφάλου ενώ η μέτρηση της ποσότητας του σιδήρου με τις ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικές με τη διαθεσιμότητα του σιδήρου.

Στη μελέτη μας, οι τιμές της ποσοτικοποίησης T2 ήταν υψηλότερες στο δικτυωτό τμήμα της μέλαινας ουσίας παρά στο συμπαγές υποδεικνύοντας χαμηλό περιεχόμενο σε σίδηρο στο συμπαγές τμήμα. Το δικτυωτό τμήμα της μέλαινας ουσίας είναι πλούσιο σε ολιγοδενδροκύτταρα και θα περιμέναμε να διαθέτει μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου σε σχέση με το συμπαγές τμήμα το οποίο έχει μεγάλο πληθυσμό με νευρώνες. Δεν είναι γνωστή η κυτταρική και υποκυτταρική κατανομή των αποθηκών σιδήρου στον ανθρώπινο εγκέφαλο [97]. Επίσης δε διαθέτουμε πληροφορίες σχετικές με τη διαθεσιμότητα της φερριτίνης στους νευρώνες της μέλαινας ουσίας. Προς το παρόν η μόνη γνωστή πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου είναι η νευρομελανίνη και το συμπαγές

τμήμα της μέλαινας ουσίας περιέχει τη μεγαλύτερη ποσότητα νευρομελανίνης. Τα δεδομένα της παρούσης μελέτης παρέχουν επιπλέον πληροφορίες για το σχετικό περιεχόμενο αυτών των δύο πολύ διαφορετικών περιοχών της μέλαινας ουσίας.

Με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία εκτιμήθηκαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια ενεργών κινήσεων πελματιαίας και ραχιαίας κάμψης του άκρου ποδός. Η κίνηση αυτή γνωρίζουμε ότι συνήθως εκτελείται προς ανακούφιση των δυσαισθησιών. Παρατηρήθηκε ενεργοποίηση του πρωτογενούς κινητικού και σωματοαισθητικού φλοιού χωρίς διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Το πρότυπο ενεργοποίησης του εγκεφάλου ακολουθούσε το πρότυπο ενεργοποίησης που έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενη μελέτη κατά τη διάρκεια ραχιαίας και πελματιαίας κάμψης του ποδιού [97]. Ωστόσο, διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων με μεγαλύτερη ενεργοποίηση των ασθενών σημειώθηκαν στη μέση και κάτω μετωπιαία έλικα μια περιοχή που συμπεριλαμβάνει τον ραχιαίο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Επιπλέον, οριακά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων σημειώθηκαν στην έλικα του προσαγωγίου στους ασθενείς. Σύμφωνα με το πρόσφατα αποδεκτό μοντέλο της λειτουργικής συνδεσιμότητας ο μετωπιαίος λοβός παράγει μια πληθώρα κινητικών και νοητικών σχεδίων των οποίων η επεξεργασία γίνεται στα βασικά γάγγλια και οι περισσότεροι αποδεκτές αποστέλλονται προς εκτέλεση [98], [99]. Ένα από τα φλοιικά λειτουργικά συστήματα-κλειδιά που συμμετέχει στη δημιουργία και τον έλεγχο των αυτοπροκαλούμενων συμπεριφορών είναι και ο ραχιαίος-πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός [100]. Βλάβες των περιοχών του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού συμπεριλαμβανομένου των περιοχών Brodmann 9 και 10 a καθώς και το ραχιαίο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου σχετίζονται συχνά με ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται με μείωση της αυθόρμητης συμπεριφοράς και μη ικανότητα αυτόματης παραγωγής κινήσεων [101]. Η αυξημένη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού και της έλικας του προσαγωγίου στην παρούσα μελέτη μπορεί να σχετίζονται με υπερλειτουργία του συστήματος που συμμετέχει στην έναρξη και τον έλεγχο των αυτοπροκαλούμενων συμπεριφορών. Αυτό μπορεί να παριστάνει 1) είτε μια πρωτοπαθή διαταραχή του προμετωπιαίου φλοιού και της έλικας του προσαγωγίου με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αυτοπροκαλούμενης συμπεριφοράς 2) είτε μια δευτεροπαθή διαταραχή που σχετίζεται με α) χαμηλό σίδηρο και δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων με αποτέλεσμα αναστολή των κινήσεων που ξεκινούν από το φλοιό και αντιροπιστική ενεργοποίηση του ραχιαίου-πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και β) δυσλειτουργία της κυτταρικής ομάδας των A11 ντοπαμινεργικών νευρώνων του ραχιαίου – οπίσθιου υποθαλάμου που έχει ενοχοποιηθεί

για την παθογένεση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών [102]. Αν και η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να υποστηρίξει τη δυσλειτουργία των A11 νευρώνων σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών αυτοί οι νευρώνες έχουν κυρίως ανασταλτική λειτουργία και δίνουν παράπλευρες νευρικές οδούς στο μετωπιαίο και προμετωπιαίο φλοιό οι οποίοι συμμετέχουν στο κινητικό, αισθητικό και μεταιχμιακό σύστημα. Η υπολειτουργία των νευρώνων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου και προμετωπιαίου φλοιού και να επάγει αλλαγές στην αντίληψη των ανιουσών αισθητικών πληροφοριών με αποτέλεσμα τα αισθητικά συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Μια εναλλακτική εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων είναι δευτεροπαθές φαινόμενο λόγω πλαστικών αλλαγών του εγκεφάλου που σχετίζονται με παρατεταμένα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Αυξημένη ενεργοποίηση στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού έχει συσχετιστεί με προσμονή του πόνου [103]. Η ραχιαία και πελματιαία κάμψη των ποδιών προσφέρει προσωρινή ανακούφιση από τις δυσαισθησίες ή και τον πόνο που περιγράφουν οι ασθενείς στα κάτω άκρα. Η εκτέλεση των κινήσεων από τους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μπορεί να είναι μια εξαρτημένη αντίδραση όταν ο ασθενής έχει τα αισθητικά συμπτώματα και συνεπώς να παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση της μέσης μετωπιαίας έλικας.

Προηγούμενη μελέτη λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας με τη χρήση μόνο 6 τομών δεν ανίχνευσε αλλαγές στο ραχιαίο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό μεταξύ ασθενών και υγιών κατά τη διάρκεια ενός πρωτοκόλλου όπου μιμούνταν τις περιοδικές κινήσεις των άκρων [67]. Πιθανά αυτό οφείλεται στο μικρό δείγμα ασθενών και τη μη παραμετρική στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Βέβαια λόγω της ασυμπτωματικής κατάστασης των ασθενών της παρούσης μελέτης και της κάλυψης ολόκληρου του εγκεφάλου δεν μπορεί να γίνει αξιόπιστη σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκείνα της προηγούμενης μελέτης.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως η γκαμπαπεντίνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν αναφερθεί σε μικρές μελέτες να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών [104], [105], [106]. Αν και η θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες θεωρείται η πρώτη γραμμή θεραπείας η παρούσα μελέτη θα δικαιολογούσε τη ενεργό μελέτη του θεραπευτικού δυναμικού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Συμπερασματικά, η μελέτη των ασθενών με όψιμη έναρξη νόσου έδειξε χαμηλό σίδηρο στην περιοχή των βασικών γαγγλίων και αυξημένη ενεργοποίηση της περιοχής του ραχιαίου-πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού. Ο χαμηλός σίδηρος στην περιοχή των βασικών γαγγλίων μπορεί να είναι οφείλεται είτε σε πρωτοπαθές είτε σε δευτεροπαθές έλλειμμα της τοπικής ομοιόστασης του σιδήρου. Η αυξημένη ενεργοποίηση του ραχιαίου-πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς από την έλλειψη σιδήρου και η δυσλειτουργία των A11 νευρώνων μπορεί να προσφέρουν μια πιθανή εξήγηση για τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Μελέτη II

Μελέτη ασθενών με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών που δε λαμβάνουν θεραπεία με ανάλυση όγκου, ποσοτικοποίηση T2 και λειτουργική μαγνητική τομογραφία κατά τις νυχτερινές ώρες

Μέθοδος:

Στη δεύτερη μελέτη μας συμμετείχαν 11 ασθενείς με πρώιμης έναρξης, ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Συγκεκριμένα το δείγμα περιλάμβανε 9 γυναίκες και 2 άντρες, ηλικιακού εύρους 48-70 ετών, μέσης ηλικίας 55.3 ετών και μέσης διάρκειας νόσου 17.5 +/-14.05 έτη. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 11 δεξιόχειρες εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (ηλικιακού εύρους 42-73 ετών, μέσης ηλικίας 56.09 +/- 9.6 έτη) που δεν είχαν συμπτώματα διαταραχών ύπνου. Κανείς από τους ασθενείς δεν ανέφερε πλαγίωση των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε νευρολογική εξέταση, λήψη πλήρους ιστορικού και εργαστηριακές εξετάσεις (πλήρη βιοχημικό έλεγχο, θυρεοειδική λειτουργία, βιταμίνες και ηλεκτρολύτες), μελέτες αγωγιμότητας νεύρων και ηλεκτρομυογράφημα.

Οι ασθενείς πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια που όρισε η International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) και επικουρικά διαγνωστικά κριτήρια [107]. Δεν έγινε μελέτη νυσταγμογραφίας και η παρουσία των περιοδικών κινήσεων των άκρων επιβεβαιώθηκε από το ιστορικό του ασθενούς. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών έγινε με την κλίμακα International Restless Legs Severity

Scale (IRLS), και εκτιμήθηκε 18.4 ± 4.8 (εύρος 12-26) που υποδεικνύει μέτρια σοβαρότητα συμπτωμάτων. Τα επίπεδα φερριτίνης ορού μετρήθηκαν την ημέρα της μαγνητικής τομογραφίας και ήταν εντός των φυσιολογικών τιμών.

Γραπτή έγκριση για την πραγματοποίηση της εξέτασης ελήφθη από όλους τους εξεταζόμενους.

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκε τις νυχτερινές ώρες μετά τις 9:00 μμ. Κάθε fMRI ακολουθία αποτελούνταν από 160 σαρώσεις συνολικής διάρκειας 480 δευτερολέπτων. Επίσης οι συμμετέχοντες εκπαιδεύτηκαν να αποφεύγουν τις εθελούσιες κινήσεις. Το παράδειγμα που χρησιμοποιήθηκε στην fMRI ήταν αυτοπροκαλούμενο καθώς στηριζόταν στα αισθητικά συμπτώματα που ένιωθε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της εξέτασης και στην αυτόματη εκτέλεση περιοδικών κινήσεων των ποδιών.

Συγκεκριμένα, το παράδειγμα της λειτουργικής απεικόνισης αποτελούνται από τυχαίες, ενεργείς, ασύμμετρες (εκτός φάσης), αυτοπροκαλούμενες κινήσεις των ποδιών, είτε στο επίπεδο των μεταταρσιοφαλαγγικών αρθρώσεων ή της ποδοκνημικής διάρθρωσης που ανακούφιζαν τα αισθητικά συμπτώματα που είχαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Οι περιοδικές κινήσεις των ποδιών καταγραφόταν σε πραγματικό χρόνο από τεχνολόγο ο οποίος έβλεπε από το χειριστήριο τον ασθενή. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα Lumina LP-400 απόκρισης ασθενούς και το πρόγραμμα επεξεργασίας Superlab 4.0 (Cedrus Corporation, San Pedro, CA). Στο τέλος της εξέτασης υπολογίστηκε ο χρόνος από τη στιγμή έναρξης της εξέτασης μέχρι την εκτέλεση της πρώτης περιοδικής κίνησης των ποδιών (λανθάνων χρόνος, latency).

Το παράδειγμα λόγω της φύσεως του δε γινόταν να εφαρμοστεί σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

Ανάλυση εικόνων

Για τον εντοπισμό στατιστικά σημαντικών διαφορών στο στερεοτακτικό χώρο χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος VBM [108], [109]. Η μέθοδος VBM είναι ένα ευρέως αποδεκτό εργαλείο μελέτης των αλλαγών του όγκου του εγκεφάλου κατά την γήρανση [110], τις νευροεκφυλιστικές νόσους [111] και τη συσχέτιση της νευροανατομίας με

συμπεριφορικά ή γνωστικά ελλείμματα, όπως ο αυτισμός [36]. Η μέθοδος VBM πραγματοποιήθηκε με το ενοποιημένο μοντέλο κατάτμησης σύμφωνα με τους Ashburner και συνεργάτες [112]. Η ανάλυση έγινε μέσω του λογισμικού πακέτου SPM5 στο περιβάλλον εργασίας του MATLAB. Για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων και για τη ελαχιστοποίηση του παράγοντα του θορύβου του μηχανήματος δημιουργήθηκε ένας πρότυπος εγκέφαλος που κατασκευάστηκε από 24 υγιή άτομα (12 άντρες, 12 γυναίκες, μέσης ηλικίας 58.9+/- 10.6 έτη). Η συλλογή των δεδομένων έγινε αναδρομικά από το αρχείο εξετάσεων του μαγνητικού τομογράφου. Τα στάδια της VBM μεθόδου ήταν:

- α) *κανονικοποίηση* των εικόνων στερεοτακτικά σύμφωνα με τον πρότυπο εγκέφαλο
- β) *διόρθωση* για ανομοιογένεια της έντασης σήματος (διαμόρφωση κατά τη μη γραμμική χωρική κανονικοποίηση)
- γ) *κατάτμηση* των περιοχών φαιάς, λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η τεχνική κατάτμησης χρησιμοποιεί χωρική πληροφορία του τύπου tissue probability χαρτών σε συνδυασμό με ταξινόμηση ιστού.
- δ) *ομαλοποίηση* των εικόνων μέσω μιας συνάρτησης Gauss με φίλτρο FWHM (full width at half maximum, πλήρες πλάτος στο μισό του μέγιστου).

Στατιστική ανάλυση

Με τη χρήση ανεξάρτητων δειγμάτων t-test σε επίπεδο voxel έγινε η συγκριτική μελέτη των διαφορετικών διαμερισμάτων. Η σύγκριση έγινε για δύο διαφορετικά επίπεδα αντίθεσης που αντιστοιχούσαν σε αύξηση (ασθενείς > μάρτυρες) ή μείωση (ασθενείς < μάρτυρες) του όγκου των διαμερισμάτων φαιάς και λευκής ουσίας. Το στατιστικό κατώφλι του παραμετρικού χάρτη ήταν FDR $p < 0.05$ διορθωμένο για πολλαπλές συγκρίσεις σύμφωνα με τη θεωρία των τυχαίων πεδίων (random field). Η εφαρμογή διόρθωσης για πολλαπλές συγκρίσεις θεωρείται απαραίτητη ώστε να μειωθεί ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Έγινε επεξεργασία των εικόνων της ποσοτικοποίησης T2 χρησιμοποιώντας το MATLAB 7.6 (MathWorks, Natick, Massachusetts). Μια μονοεκθετική εξίσωση της μορφής $S(TE) = S_0 * \exp(-TE/T_2) + C$ χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει την πτώση της έντασης του σήματος σε σχέση με το χρόνο TE. $S(TE)$ είναι η ένταση του σήματος σε χρόνο TE, S_0 είναι η ένταση του σήματος σε χρόνο αντίληψης TE=0 και C είναι μια σταθερά που χρησιμοποιείται για να περιγράψει το θόρυβο. Ένας χάρτης T2 δημιουργήθηκε με μια διαδικασία αντιστοίχισης pixel χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Levenberg-Marquardt [113].

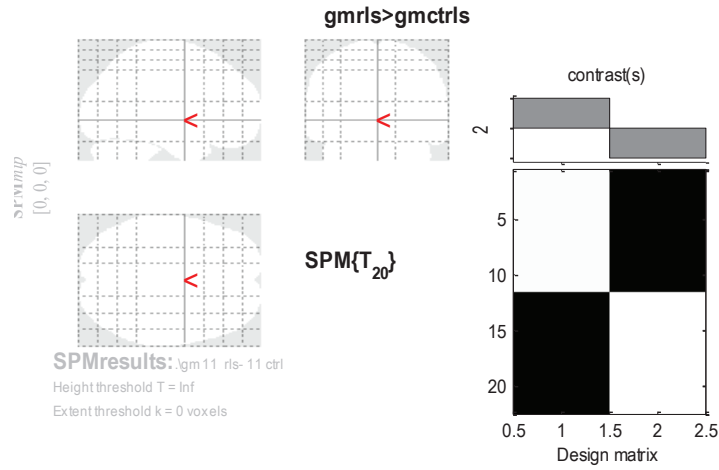
Μετρήθηκε ο T2 χρόνος χαλάρωσης του κελύφους, του κερκοφόρου πυρήνα, του έξω τμήματος της ωχράς σφαίρας, του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας, του συμπαγούς τμήματος της μέλαινας ουσίας, του δικτυωτού τμήματος της μέλαινας ουσίας, του ερυθρού πυρήνα, του υποθαλάμιου πυρήνα και του επικλινή πυρήνα. Οι μετρήσεις έγιναν με ορισμό της περιοχής ενδιαφέροντος (ανάλυση ROI). Για τον έλεγχο της μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων μεταξύ των ερευνητών οι μετρήσεις έγιναν και από δεύτερο ερευνητή και χρησιμοποιήθηκε ως στατιστικό test το Pearson product-moment correlation coefficient (πολυμεταβλητή ροπή του συντελεστή συσχέτισης). Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η τιμή $p < 0.05$. Οι διαφορές του T2 χρόνου χαλάρωσης μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων εκτιμήθηκε με τη χρήση της δίπλευρης δοκιμής t ασύζευκτων δεδομένων (unpaired two-tailed Student t test).

Οι fMRI εικόνες και η ανάλυση αυτών έγινε με το λογισμικό σύστημα SPM5 (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) στο περιβάλλον εργασίας του MATLAB (MathWorks). Οι εικόνες στοιχίστηκαν χωρικά και χρονικά και στη συνέχεια επιπροβλήθηκαν σε μια ανατομική εικόνα. Τα δεδομένα που προέκυψαν κανονικοποιήθηκαν με τον MNI (Montreal Neurological Institute) πρότυπο εγκέφαλο και ομαλοποιήθηκαν με μια γκαουσιανή συνάρτηση με πυρήνα (Kernel) $8 \times 8 \times 8$. Οι καταγεγραμμένες κινήσεις των ασθενών μοντελοποιήθηκαν στην ανάλυση πρώτου επιπέδου. Η ανάλυση δευτέρου επιπέδου τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιήθηκε για να καθοριστούν οι περιοχές που ενεργοποιούνται στην ομάδα και δημιουργείται ένας χάρτης ενεργοποίησης. Οι περιοχές που ενεργοποιήθηκαν και η πλαγιώσή τους καθορίστηκε τοποθετώντας τις συντεταγμένες Talairach στην εφαρμογή WFU PickAtlas (WFU_PickAtlas, Version 2.0, http://fmri.wfubmc.edu/downloads/WFU_PickAtlas_User_Manual.pdf) [114]. Οι παράγοντες ενεργοποίησης που καταγράφηκαν ήταν το μέγιστο z σκορ των ενεργοποιημένων περιοχών και οι αντίστοιχες τιμές p. Με την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ελέγχθηκε αν η ηλικία και η διάρκεια της νόσου ήταν σημαντικοί παράγοντες της ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Στατιστικά σημαντική τιμή θεωρήθηκε η τιμή $p < 0.001$ με κατώφλι τα 10 voxel.

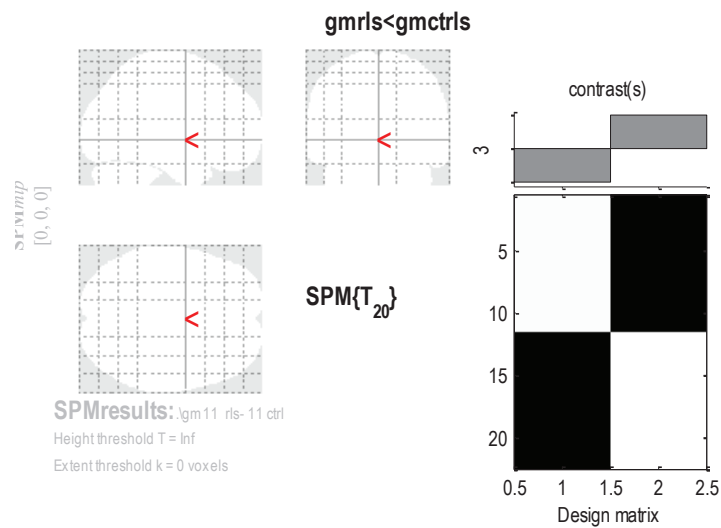
Αποτελέσματα

Οι εικόνες T1 και T2 βαρύτητας δεν έδειξαν δομική ανωμαλία του εγκεφάλου σε κανένα από τους ασθενείς. Η ανάλυση VBM δεν έδειξε σημαντικές διαφορές του όγκου φαιάς και λευκής ουσίας μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (Εικόνες 30, 31).

Οι ελεγχόμενες περιοδικές κινήσεις των άκρων κάθε ασθενούς μοντελοποιήθηκαν στην ανάλυση πρώτου επιπέδου. Η ανάλυση δεύτερου επιπέδου χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθούν οι ενεργοποιημένες περιοχές στην ομάδα και δημιουργήθηκε ένας χάρτης ενεργοποίησης. Οι περιοχές ενεργοποίησης εξάγονται σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μη διορθωμένου $p < 0.001$ και επεκτεινόμενο κατώφλι 10 voxels. Οι περιοχές που ενεργοποιήθηκαν και η πλαγίωσή τους αναγνωρίστηκαν με την καταγραφή των Talairach συντεταγμένων των στατιστικών παραμετρικών χαρτών στην εργαλειοθήκη του Πανεπιστημίου του Wake Forest της Βόρειας Καρολίνας γνωστό ως Wake Forest University (WFU)_Pickatlas (έκδοση 2.0). Η εργαλειοθήκη αυτή αποτελεί μια αυτοματοποιημένη μέθοδο για νευροανατομική και κυτταροαρχιτεκτονική ταυτοποίηση των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Πιθανά λάθη της μεθόδου ελέγχθηκαν με οπτικό έλεγχο των περιοχών ενεργοποίησης στο πρότυπο χώρο T1 MNI και σύγκριση με τις περιοχές που δίνει ο άτλαντας WFU με αποτέλεσμα υψηλό βαθμό συμφωνίας των δεδομένων. Οι παράμετροι ενεργοποίησης που υπολογίστηκαν ήταν το μέγεθος και το μέγιστο z score των ενεργοποιημένων περιοχών και των αντίστοιχων τιμών p. Η πολλαπλή ανάλυση γραμμικής παρεμβολής (multiple linear regression) με τη χρήση του παραμετρικού χάρτη SPM5 έγινε για να καθοριστεί αν η ηλικία και η διάρκεια νόσου ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της ενεργοποίησης του εγκεφάλου. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή $p < 0.001$ με κατώφλι τα 10 voxel.

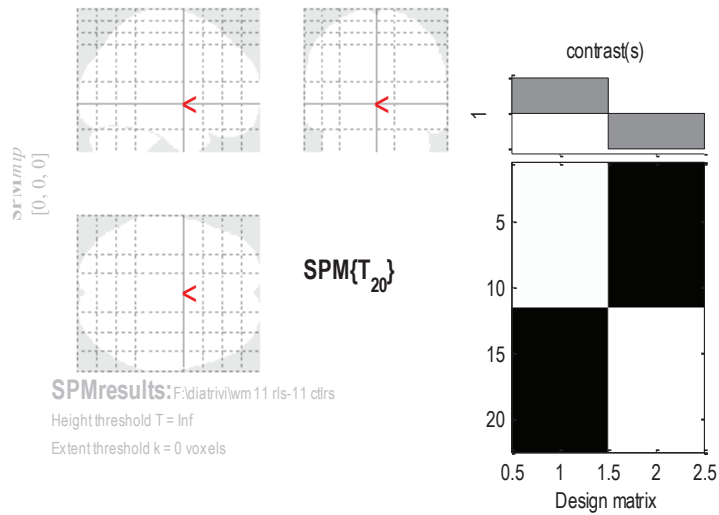


Εικόνα 32. Αποτέλεσμα ανάλυσης VBM για contrast φαιά ουσία ασθενών > φαιά ουσία ομάδας ελέγχου

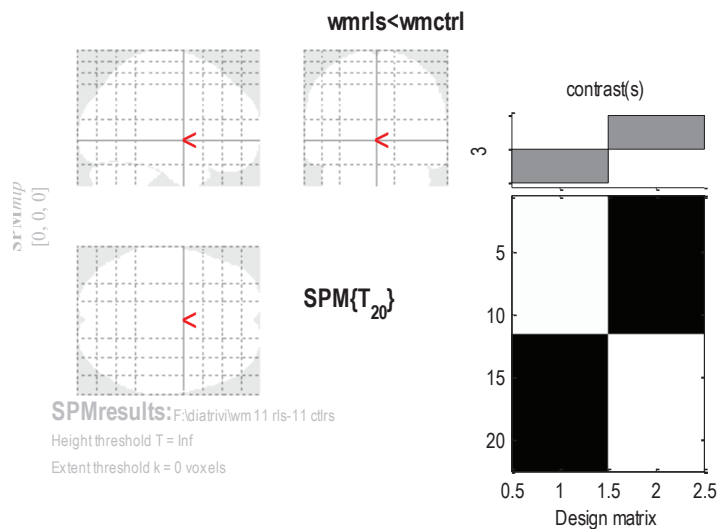


Εικόνα 33. Αποτέλεσμα ανάλυσης VBM για contrast φαιά ουσία ασθενών < φαιά ουσία ομάδας ελέγχου

wmrls>ctrls



Εικόνα 34. Αποτέλεσμα ανάλυσης VBM για contrast λευκή ουσία ασθενών > λευκή ουσία ομάδας ελέγχου

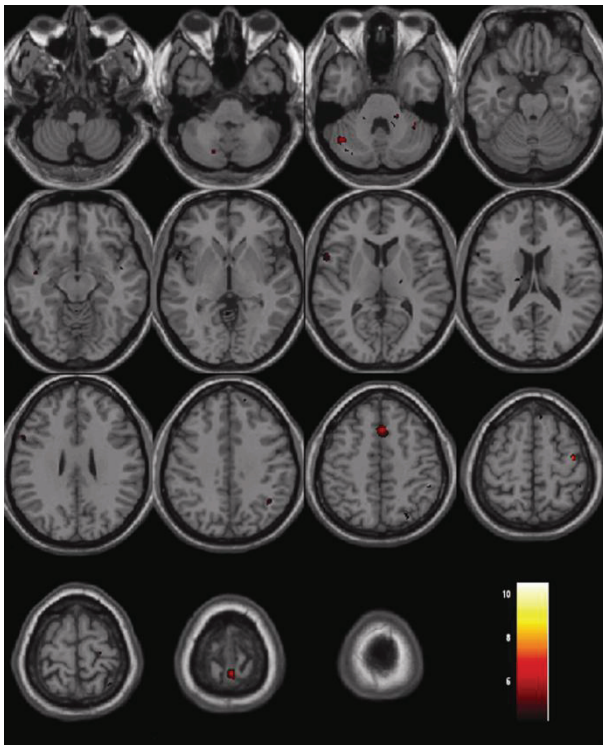


Εικόνα 35. Αποτέλεσμα ανάλυσης VBM για contrast λευκή ουσία ασθενών < λευκή ουσία ομάδας ελέγχου

Η ποικιλότητα μετρήσεων μεταξύ των ερευνητών για τις μετρήσεις της ποσοτικοποίησης T2 είχε τιμή μικρότερη του 0.95. Ο χρόνος χαλάρωσης T2 ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών από ότι στους υγιείς μάρτυρες στον

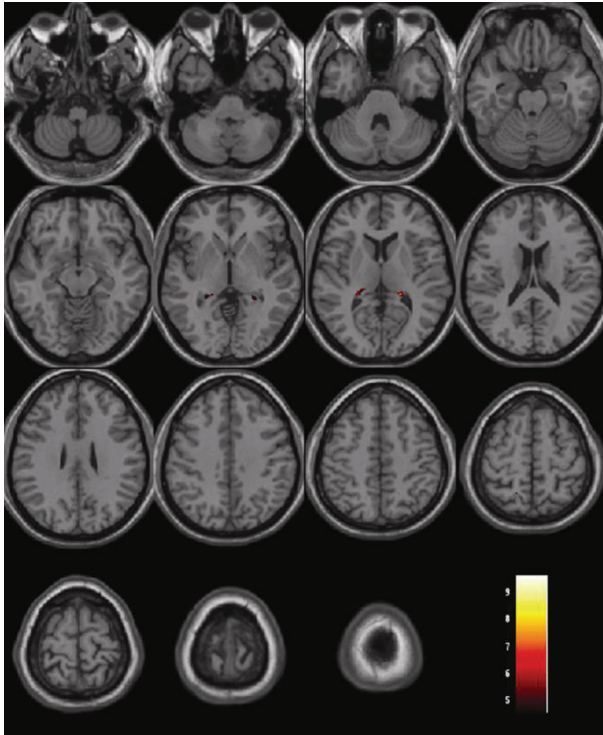
υποθαλάμιο πυρήνα δεξιά (ασθενείς: 98.85 ± 5.07 , υγιείς μάρτυρες 108.71 ± 5.59 , $p=0.007$) και στην ωχρά σφαίρα δεξιά (ασθενείς: 95.19 ± 6.15 , υγιείς μάρτυρες: 105.42 ± 7.12 , $p=0.019$).

Κατά τη διάρκεια της λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης καταγράφηκαν κατά μέσο όρο 5.2 ± 2.6 PLM για κάθε ασθενή, συνολικής διάρκειας 191 ± 182 sec με μέσο χρόνο πρώτης εκδήλωσης τους κατά τη διάρκεια της εξέτασης 169 ± 108 sec. Δεν καταγράφηκαν ετερόπλευρες κινήσεις. Παρατηρήθηκε σημαντική ενεργοποίηση στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο στην προκεντρική έλικα, στην οπίσθια κεντρική έλικα, στο θάλαμο, στην καλυπτρική μοίρα, στην πρόσθια κοιλιακή μοίρα της έλικας του προσαγωγίου, και στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο στον κερκοφόρο πυρήνα, στο κάτω και άνω βρεγματικό λόβιο, στο κέλυφος και στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Παρατηρήθηκε αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση στην παρεγκεφαλίδα, στο μεσεγκέφαλο και στη γέφυρα.



Εικόνα 36. Χάρτης ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια αισθητικοκινητικών συμπτωμάτων ασθενών με πρώιμη έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Η ανάλυση γραμμικής παρεμβολής με τη χρήση της διάρκειας νόσου ως παράγοντα έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης του θαλάμου και της ηλικίας του ασθενούς.



Εικόνα 37. Η ενεργοποίηση του θαλάμου σχετιζόταν με την ηλικία του ασθενούς

| Περιοχή | Αριθμός voxels | Talairach συντεταγμένες | | | Τιμή P |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------|-----|----|-----------------------|
| | | x | y | z | |
| Κερκοφόρος πυρήνας (Δ) | 15 | 10 | 0 | 14 | 16.5×10^{-5} |
| Κάτω βρεγματικός λοβός (Δ) | 58 | 50 | -38 | 54 | 12.6×10^{-5} |
| Άνω βρεγματικός λοβός (Δ) | 13 | 28 | -72 | 48 | 11.7×10^{-5} |
| Θάλαμος (Α) | 16 | -6 | -16 | 14 | 9.6×10^{-5} |

| | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|----------------------|
| Καλυπτρική μοίρα (Α) κάτω μετωπιαίας έλικας | 136 | -56 | 12 | 12 | 5.9×10^{-5} |
| Ωχρά σφαίρα (Δ) | 53 | 26 | -6 | 14 | 5.6×10^{-5} |
| Παρεγκεφαλίδα (Δ) | 46 | 36 | -44 | -32 | 4.2×10^{-5} |
| Πρόσθιο κοιλιακό τμήμα έλικας προσαγωγίου (Α) | 119 | -4 | -8 | 44 | 3.4×10^{-5} |
| Μεσεγκεφάλος (Α) | 28 | -10 | -26 | -8 | 3.2×10^{-5} |
| Βρεγματικός λοβός (Δ) | 13 | 28 | -72 | 48 | 3×10^{-5} |
| Γέφυρα (Α) | 61 | -18 | -40 | -32 | 2.8×10^{-5} |
| Παρεγκεφαλίδα (Α) | 101 | -38 | -62 | -32 | 2.8×10^{-5} |
| Ραχιαίο-Πλάγιο τμήμα προμετωπιαίου φλοιού (Δ) | 31 | 16 | 50 | 34 | 2×10^{-5} |
| Οπίσθια κεντρική έλικα (Α) | 209 | -2 | -24 | 76 | 9×10^{-6} |

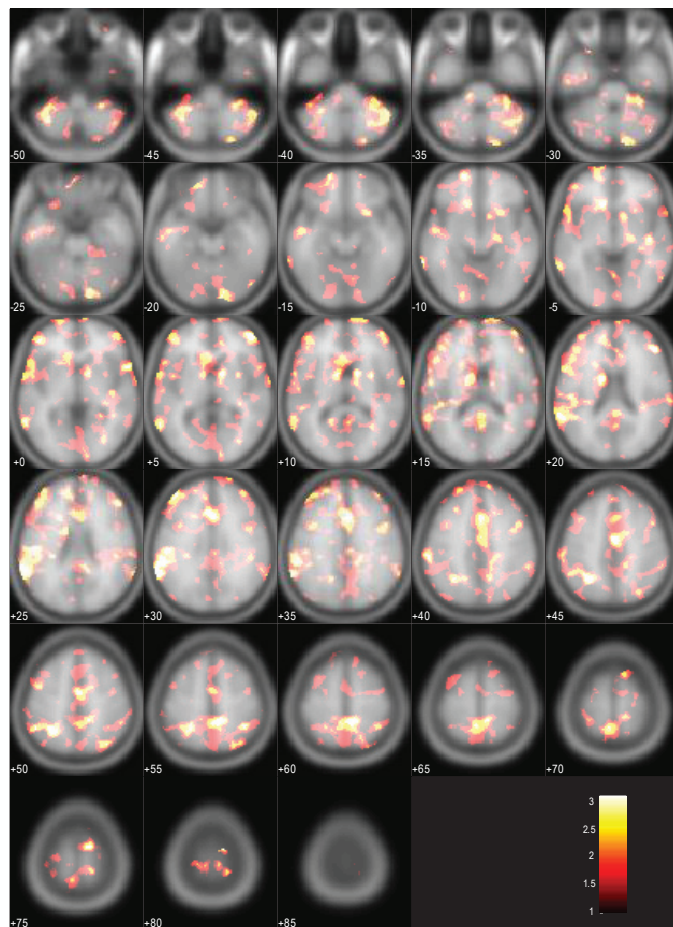
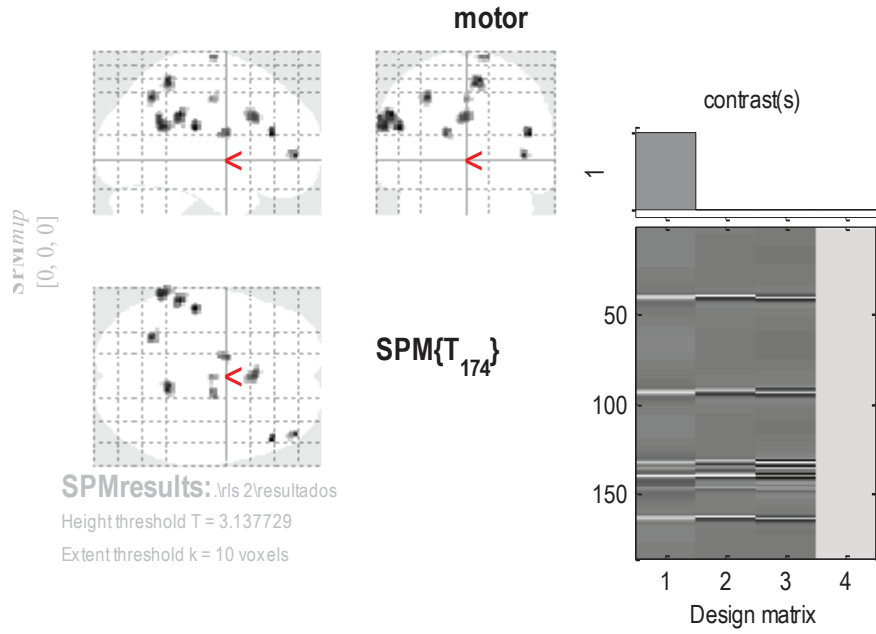
| | | | | | |
|-----------------------|----|----|-----|----|-----------------------|
| Προκεντρική έλικα (A) | 51 | 42 | -18 | 58 | 5.04×10^{-7} |
|-----------------------|----|----|-----|----|-----------------------|

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ανάλυσης της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) της ομάδας με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Οι ενεργοποιημένες περιοχές παρουσιάζονται με φθίνουσα τιμή p. Οι τιμές p και οι συντεταγμένες Talairach αντιστοιχούν στο στοιχείο όγκου μέγιστης ενεργοποίησης (Δ: δεξιά , A: αριστερά)

Παρακάτω παρατίθενται για κάθε άτομο που συμμετείχε στην εξέταση ξεχωριστά τα στατιστικά ενεργοποιημένα στοιχεία όγκου στη στάθμη σημαντικότητας $p < 0.001$, με ελάχιστο κατώφλι πλήθους εικονοστοιχείων τα 10. Επίσης παρατίθενται οι συντεταγμένες των ενεργοποιημένων περιοχών και πού αυτές εκτιμήθηκε ότι αντιστοιχούν με την αξιολόγησή τους στην προβολή MIP και στον άτλαντα WFU_Pickatlas.

Ασθενής 1

Θήλυ, 48 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 44 ετών, IRLS=14, latency= 109,50, αριθμός PLM=8

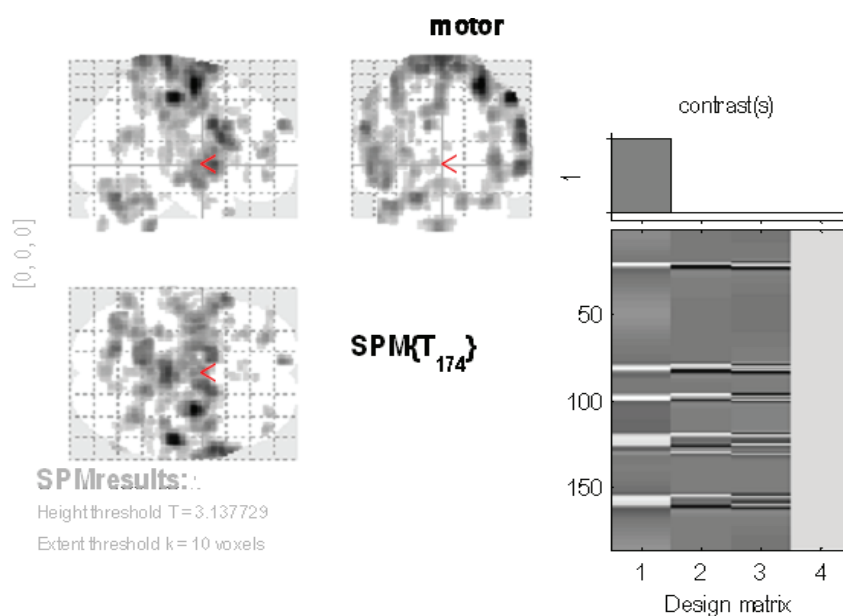


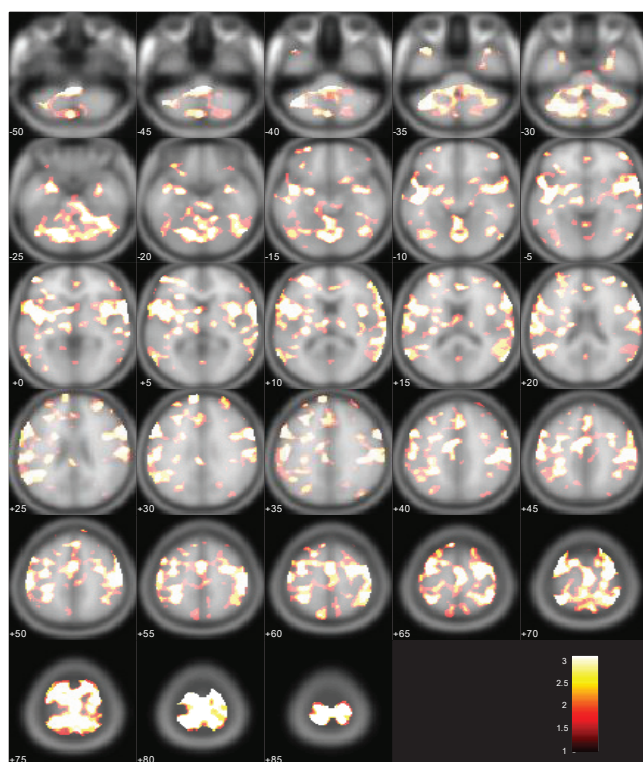
| Ασθενής 1 | ομάδα | z-σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλαντας |
|-----------|-------|--------|-----|-----|-----|--------------------|-------------------------------|
| | 34 | 4,09 | -50 | -22 | 24 | (A)βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 17 | 4,01 | 48 | 34 | 20 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 75 | 4 | -56 | -34 | 34 | (A) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 101 | 3,91 | -60 | -48 | 26 | (A) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 66 | 3,9 | 10 | -44 | 60 | (Δ) βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός, BA 5 |
| | 53 | 3,88 | -28 | -56 | 48 | (A) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 22 | 3,87 | 44 | 52 | 4 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 77 | 3,75 | 0 | 22 | 32 | Μέση γραμμή | Μετ αιχμιακό σύστημα |
| | 26 | 3,73 | -14 | 0 | 20 | (A) βασικά γάγγλια | Sub-lobar- Κερκοφόρος πυρήνας |
| | 17 | 3,58 | 16 | -8 | 78 | (Δ) βρεγματικά | Μη καθορισμένη δομή |
| | 22 | 3,49 | 0 | -10 | 46 | Μέση γραμμή | Μετ αιχμιακό σύστημα |
| | 8 | 3,45 | -18 | 58 | -12 | (A) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός ,BA 11 |
| | 6 | 3,42 | -12 | 26 | -6 | (A) μετωπιαία | Μετ αιχμιακό σύστημα |
| | 9 | 3,34 | 12 | 6 | 8 | (Δ) βασικά γάγγλια | Sub-lobar- Κερκοφόρος πυρήνας |
| | 5 | 3,28 | 14 | -82 | -24 | (Δ) παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός παρεγκεφαλίδας |
| | 4 | 3,2 | 40 | -20 | -4 | (Δ) βασικά γάγγλια | Sub-lobar |

Ασθενής 2

Θήλυ, 46 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 43 ετών, IRLS=22,

latency= 51,9, αριθμός PLM=6



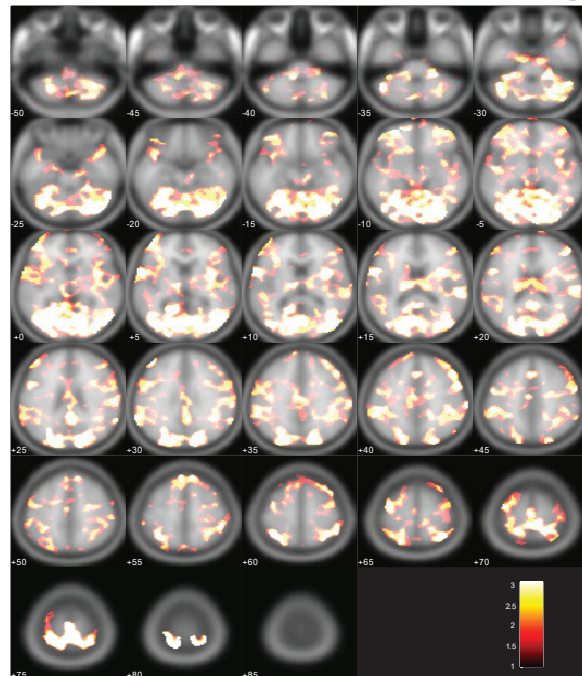
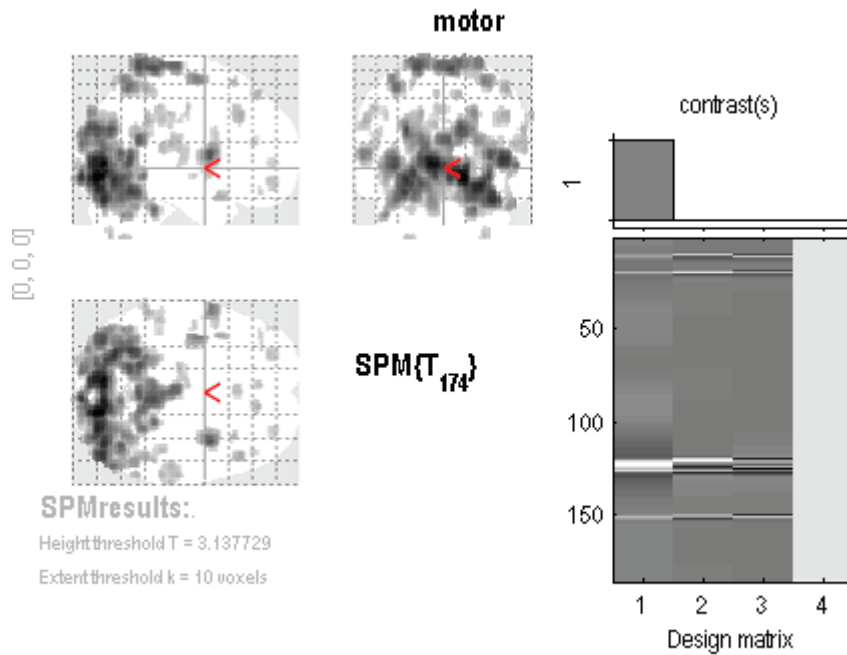


| Ασθενής 2 | ομάδα | z-σکور | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|--------------|-------|--------|-----|-----|-----|-----------------------|--|
| | 8757 | inf | 30 | -4 | 64 | (Δ) Βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 511 | 7,14 | 60 | 8 | 32 | (Δ) Βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός |
| | 1989 | 6,42 | -58 | 18 | 30 | (Δ) Βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός, BA9 |
| | 1153 | 6,2 | -18 | -64 | -24 | (Α) παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα πρόσθιος λοβός, οδοντωτός πυρήνας |
| | 101 | 5,59 | -8 | 60 | 30 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός ,BA9 |
| | 487 | 5,43 | 34 | -52 | -28 | (Δ) παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα πρόσθιος λοβός |
| | 211 | 5,38 | -2 | -38 | -46 | (Α) παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένο |
| | 225 | 5,19 | -28 | 50 | 12 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 353 | 5,05 | -56 | -54 | 22 | (Α) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 659 | 4,86 | -56 | -20 | 46 | (Α) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA2 |
| | 242 | 4,8 | -20 | 2 | -4 | (Α) βασικά γάγγλια | Sub-lobar, Κέλυφος |
| | 79 | 4,49 | -30 | 32 | 34 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA9 |
| | 56 | 4,47 | 44 | 50 | -8 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 113 | 4,3 | -28 | -24 | 4 | Μη καθορισμένο | Sub-lobar |

| | | | | | | | |
|--|-----|------|-----|-----|-----|-------------------|------------------------------------|
| | 43 | 4,25 | 58 | -66 | 12 | (Δ)κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 29 | 4,24 | -42 | 22 | -38 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 55 | 4,19 | 32 | 50 | 22 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 68 | 4,17 | -4 | -74 | -44 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 40 | 4,08 | -6 | -26 | 34 | (Α) βρεγματικά | Μετaihχιακό σύστημα |
| | 18 | 4,03 | -18 | 18 | 60 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 127 | 3,94 | -2 | -52 | -12 | (Α) παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα πρόσθιος λοβός |
| | 23 | 3,85 | -28 | 26 | 4 | Μη καθορισμένο | Sub-lobar |
| | 52 | 3,84 | 68 | -30 | 8 | (Δ) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 27 | 3,83 | -10 | -42 | -32 | (Α) γέφυρα | Γέφυρα |
| | 9 | 3,81 | 54 | -22 | 2 | (Δ) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 16 | 3,8 | 2 | 40 | 14 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 13 | 3,8 | -8 | 32 | 66 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 43 | 3,7 | 42 | -62 | -14 | (Δ) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 13 | 3,68 | -6 | -12 | 10 | (Α) θάλαμος | Sub-lobar, medial dorsal nucleus |
| | 8 | 3,67 | 36 | 18 | -34 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 16 | 3,63 | 30 | 8 | 46 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 22 | 3,63 | -4 | 30 | 34 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA9 |
| | 7 | 3,62 | 20 | 24 | 68 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 31 | 3,61 | 2 | 22 | 42 | (Δ) βρεγματικά | Μετaihχιακό σύστημα |
| | 8 | 3,6 | -24 | 60 | -12 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 19 | 3,59 | 8 | -64 | 72 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 20 | 3,58 | -34 | 34 | -8 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 11 | 3,58 | -16 | -14 | 18 | (Α) θάλαμος | Sub-lobar, Ventral lateral nucleus |
| | 29 | 3,53 | -14 | -16 | 2 | (Α) θάλαμος | Sub-lobar, Ventral lateral nucleus |
| | 13 | 3,47 | 2 | 34 | 48 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA8 |
| | 4 | 3,44 | -66 | -10 | -14 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 10 | 3,42 | 38 | -50 | 46 | (Δ) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 11 | 3,39 | 52 | -64 | -20 | (Δ) παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός παρεγκεφαλίδας |
| | 20 | 3,39 | 54 | -40 | 12 | (Δ) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 14 | 3,38 | 8 | -26 | -24 | (Δ) γέφυρα | Γέφυρα |
| | 10 | 3,37 | -58 | -60 | 2 | (Α) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 3 | 3,34 | 54 | -70 | -6 | (Δ) Ινιακά | Ινιακός λοβός |
| | 8 | 3,3 | 48 | 44 | 14 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA46 |
| | 3 | 3,3 | 16 | -14 | 8 | (Δ) θάλαμος | Sub-lobar, Ventral lateral nucleus |
| | 4 | 3,28 | 48 | 46 | 22 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA46 |
| | 3 | 3,14 | 20 | 12 | -12 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |

Ασθενής 3

Θήλυ, 47 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 44 ετών, IRLS=17, latency= 23,80, αριθμός PLM=5

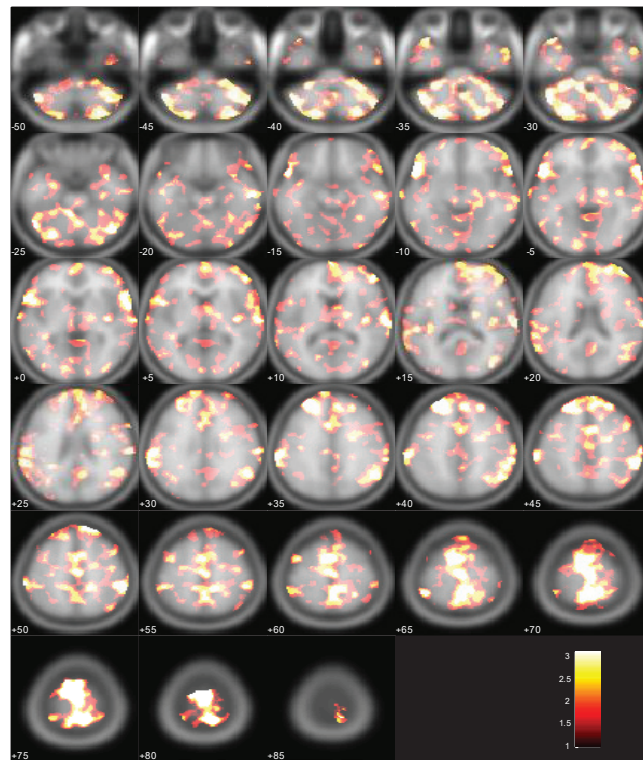
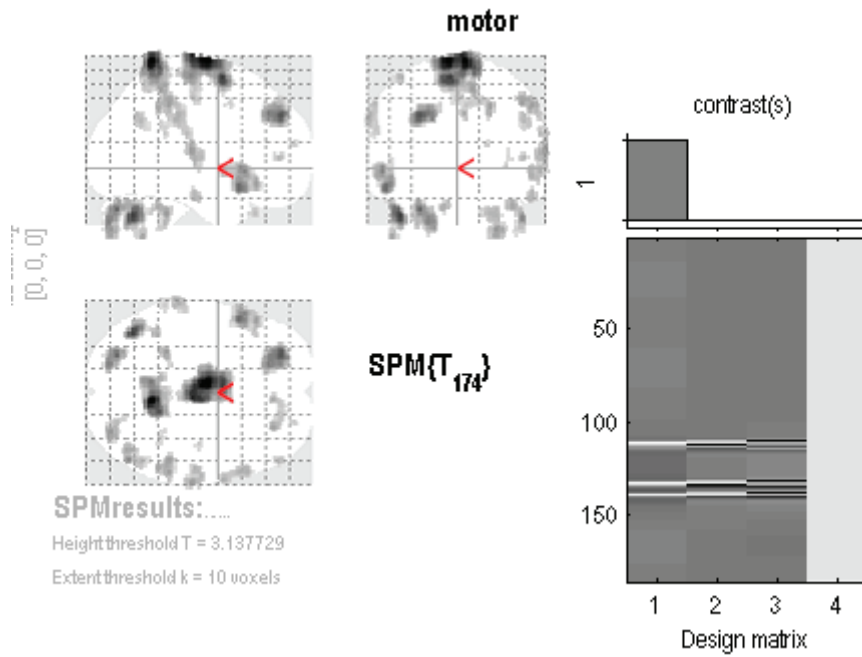


| Ασθενής 3 | ομάδα | z-σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|-----------|-------|--------|----|-----|----|----------------|------------------------|
| | 11489 | 7,24 | 14 | -80 | -4 | (Δ) Ινιακά | Ινιακός λοβός |
| | 1331 | 5,73 | 6 | -38 | 72 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA5 |

| | | | | | | | |
|--|-----|------|-----|-----|-----|-------------------|--------------------------------------|
| | 359 | 5,65 | 36 | 4 | 10 | (Δ) Μετωπιαία | Sub-lobar, BA13 |
| | 252 | 5,47 | 4 | -48 | 20 | Μέση γραμμή | Μεταιχμιακό συστήμα, BA30 |
| | 130 | 5,2 | 24 | -38 | -30 | (Δ) παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα πρόσθιος λοβός |
| | 166 | 5,16 | -36 | -56 | 60 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένα |
| | 258 | 4,94 | -60 | 6 | 8 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA44 |
| | 258 | 4,92 | 32 | -60 | 64 | (Δ) Βρεγματικά | Μη καθορισμένα |
| | 118 | 4,91 | -38 | -4 | 64 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένα |
| | 28 | 4,15 | -40 | 12 | -20 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 71 | 4,09 | 48 | 28 | 38 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 164 | 4,02 | -58 | -42 | 34 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 18 | 3,94 | 34 | 22 | 64 | Μη καθορισμένα | Μη καθορισμένα |
| | 185 | 3,9 | 62 | -20 | 20 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 25 | 3,89 | 62 | -50 | 28 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 34 | 3,89 | 12 | 40 | 54 | Μη καθορισμένα | Μη καθορισμένα |
| | 72 | 3,85 | 42 | -32 | 36 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 32 | 3,75 | 66 | -26 | 40 | (Δ) Βρεγματικά | Μη καθορισμένα |
| | 23 | 3,75 | 32 | -72 | -48 | (Δ)παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένα |
| | 40 | 3,73 | 0 | 24 | 42 | Μέση γραμμή | Μη καθορισμένα |
| | 21 | 3,7 | -24 | -62 | -50 | (A)παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένα |
| | 21 | 3,68 | -4 | 42 | 56 | (A) Μετωπιαία | Μη καθορισμένα |
| | 32 | 3,66 | -4 | -12 | 44 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA31 |
| | 89 | 3,64 | -18 | -18 | 14 | (A) Θάλαμος | Sub-lobar, Lateral Posterior Nucleus |
| | 47 | 3,63 | -26 | 50 | -8 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 31 | 3,63 | -22 | -68 | 64 | Μη καθορισμένα | Μη καθορισμένα |
| | 24 | 3,58 | -24 | -38 | -30 | (A)παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα πρόσθιος λοβός |
| | 19 | 3,55 | 44 | 38 | 18 | (Δ)παρεγκεφαλίδα | Μετωπιαίος λοβός, BA46 |
| | 24 | 3,52 | 26 | 54 | -12 | (Δ)παρεγκεφαλίδα | Μετωπιαίος λοβός |
| | 5 | 3,5 | 40 | 16 | 60 | Μη καθορισμένα | Μη καθορισμένα |
| | 13 | 3,47 | -46 | 52 | 4 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA10 |
| | 12 | 3,47 | -46 | -8 | -4 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός, BA22 |

Ασθενής 4

Θήλυ, 52 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 22 ετών, IRLS=16, latency= 324,05, αριθμός PLM=4

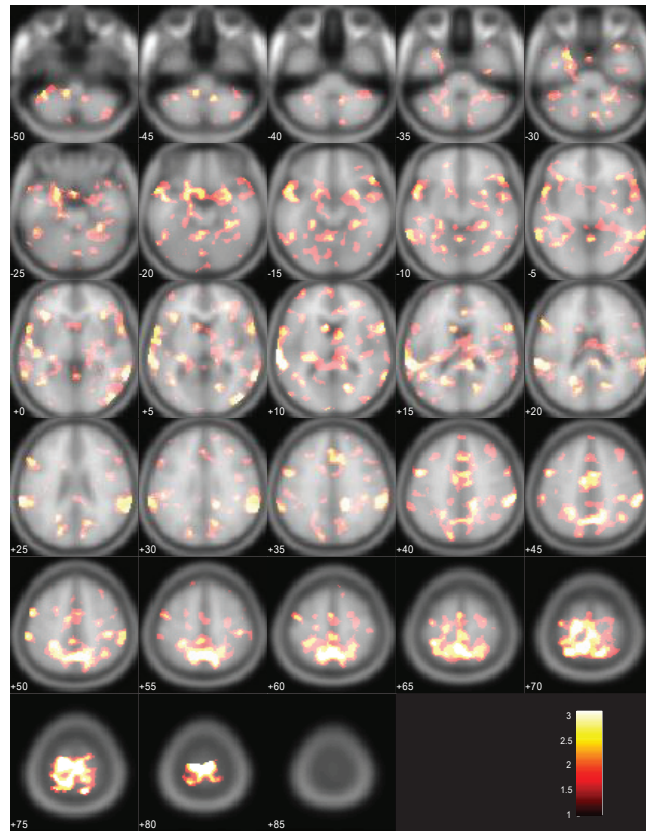
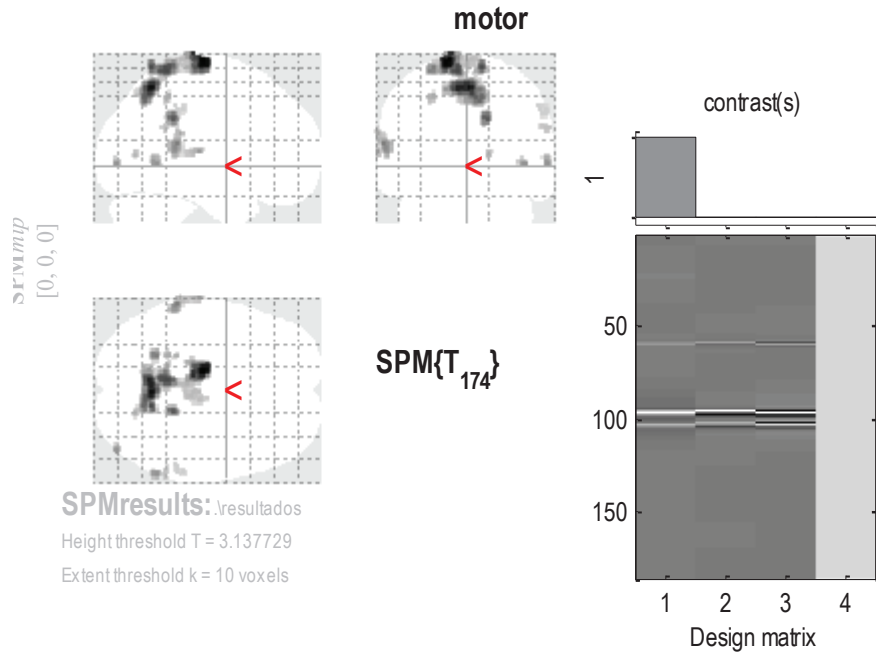


| Ασθενής 4 | Ομάδα | z-σکور | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU Pickatlas άτλας |
|----------------------|--------------|---------------|----------|----------|----------|-----------------------------------|------------------------------|
| | 1464 | 6,42 | -6 | -8 | 78 | Μέση γραμμή | Μη καθορισμένο |
| | 1001 | 6,28 | 6 | -48 | 78 | Μέση γραμμή | Μη καθορισμένο |
| | 278 | 5,36 | -42 | -64 | -34 | (A)Παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα οπίσθιος λοβός |
| | 457 | 5,09 | -26 | 48 | 38 | (A) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 297 | 4,82 | -26 | -76 | -30 | (A)Παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα οπίσθιος λοβός |
| | 383 | 4,77 | -52 | 16 | -14 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός, BA38 |
| | 164 | 4,31 | 50 | -66 | -36 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα οπίσθιος λοβός |
| | 239 | 4,13 | 30 | -80 | -44 | | Μη καθορισμένο |
| | 94 | 4,12 | -28 | -38 | -32 | (A)Παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα οπίσθιος λοβός |
| | 160 | 4,06 | 66 | -18 | 12 | | Κροταφικός λοβός |
| | 195 | 4,04 | 50 | -36 | 48 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 155 | 3,96 | 26 | 44 | 46 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 162 | 3,82 | 64 | 4 | -2 | (Δ) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός BA22 |
| | 37 | 3,81 | -8 | -42 | -28 | (A)Παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα πρόσθιος λοβός |
| | 178 | 3,8 | -66 | -30 | 36 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 26 | 3,75 | -42 | -46 | 66 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 38 | 3,75 | 56 | -16 | -22 | (Δ) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 67 | 3,67 | 52 | -58 | 34 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 23 | 3,67 | 52 | 46 | 8 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA 46 |
| | 3 | 3,58 | 36 | 12 | -24 | (Δ) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 15 | 3,52 | -44 | 28 | -32 | (A) Παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένο |
| | 10 | 3,37 | 22 | 58 | 16 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 12 | 3,36 | 38 | -14 | 0 | Κοντά στην ωχρά σφαίρα | Sub-lobar |
| | 30 | 3,35 | 34 | -42 | -42 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Παρεγκεφαλίδα οπίσθιος λοβός |
| | 3 | 3,34 | 42 | 56 | 20 | (Δ) sub-lobar | Μη καθορισμένο |
| | 7 | 3,28 | -4 | 14 | 34 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA32 |
| | 10 | 3,27 | 8 | 10 | 48 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA32 |
| | 3 | 3,23 | -52 | -28 | 16 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 3 | 3,17 | 66 | -22 | 44 | (Δ) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 4 | 3,16 | 32 | -52 | -46 | (Δ) Παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο | Μη καθορισμένο |

Ασθενής 5

Άρρεν, 60 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 45 ετών, IRLS=26,

latency= 168,10, αριθμός PLM=3

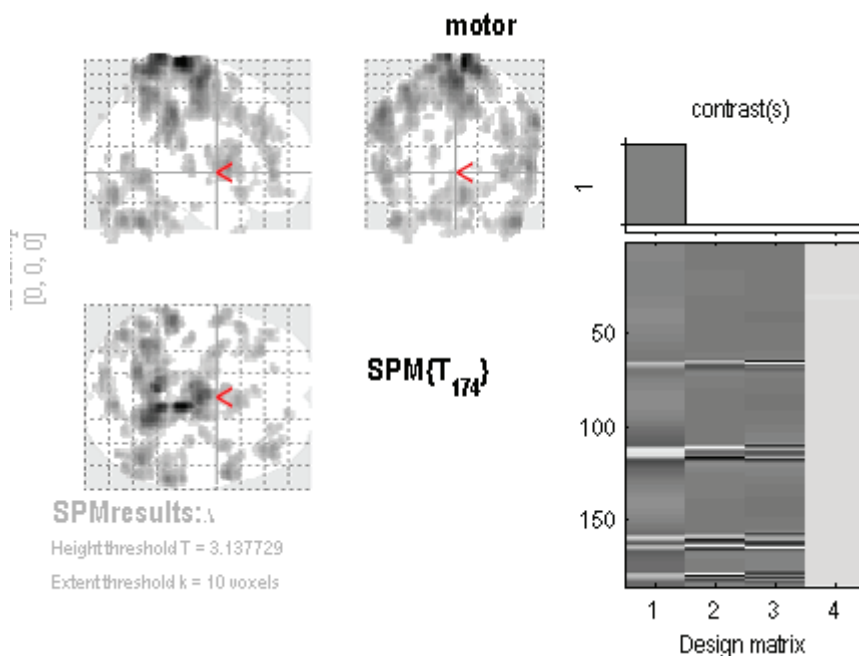


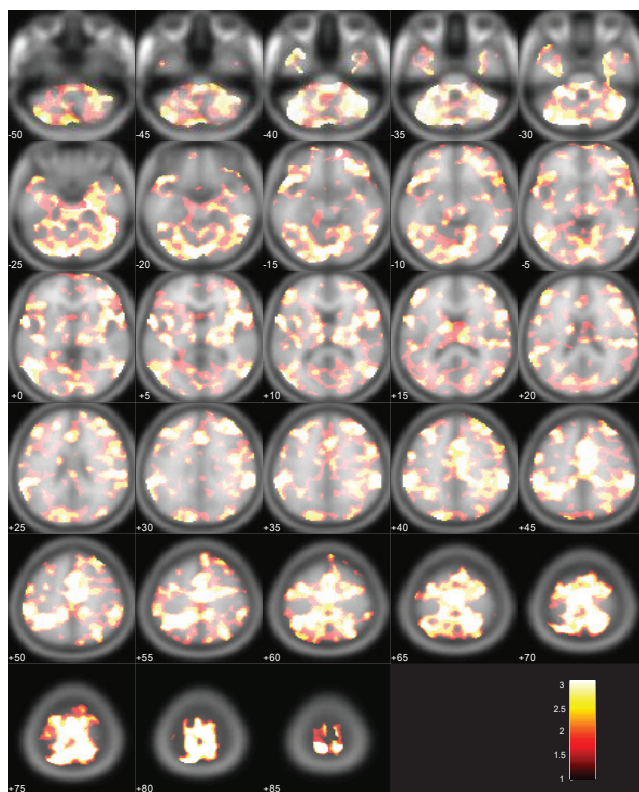
| Ασθενής 5 | ομάδα | z-σکور | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|-----------|-------|--------|-----|-----|----|--------------------------|---------------------------|
| | 1207 | 4,89 | -12 | -16 | 78 | (A) βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 65 | 4,15 | 16 | -40 | 34 | (Δ) Sub-lobar | Μεταχιμακό σύστημα, BA31 |
| | 42 | 3,88 | -24 | -52 | 72 | (A) Βρεγματικά-κροταφικά | Μη καθορισμένο |
| | 165 | 3,87 | -62 | -36 | 16 | (A) βρεγματικά | Κροταφικός λοβός |
| | 23 | 3,72 | 44 | -82 | 2 | (Δ) κροταφικά | Ινιακός λοβός, BA19 |
| | 36 | 3,71 | 62 | -52 | 2 | (Δ) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 19 | 3,51 | -24 | -42 | 52 | (A) μετωπιαία | Βρεγματικός λοβός |
| | 11 | 3,41 | 16 | -68 | 8 | (Δ) κροταφικά | Ινιακός λοβός |
| | 8 | 3,39 | -20 | -58 | 20 | (A) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 9 | 3,39 | -48 | 4 | 40 | (A) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 8 | 3,35 | -36 | 26 | 2 | (A) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA47 |
| | 4 | 3,32 | -32 | -42 | 66 | (A) βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 15 | 3,32 | 60 | -46 | 28 | (Δ) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 25 | 3,24 | 60 | -36 | 38 | (Δ) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 3 | 3,2 | -8 | -8 | 46 | (A) βασικά γάγγλια | Μεταχιμακό σύστημα, BA 24 |

Ασθενής 6

Θήλυ, 54 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 44 ετών, IRLS=17,

latency= 189,70, αριθμός PLM=11



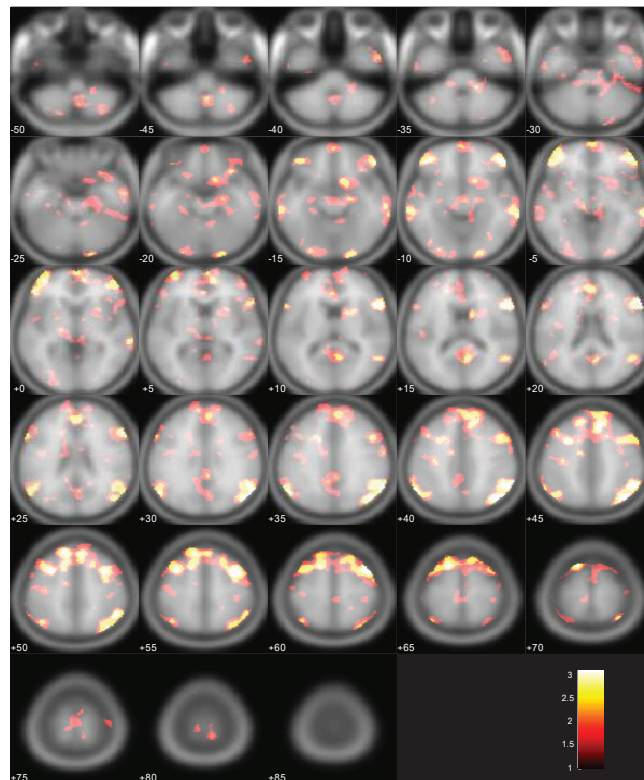
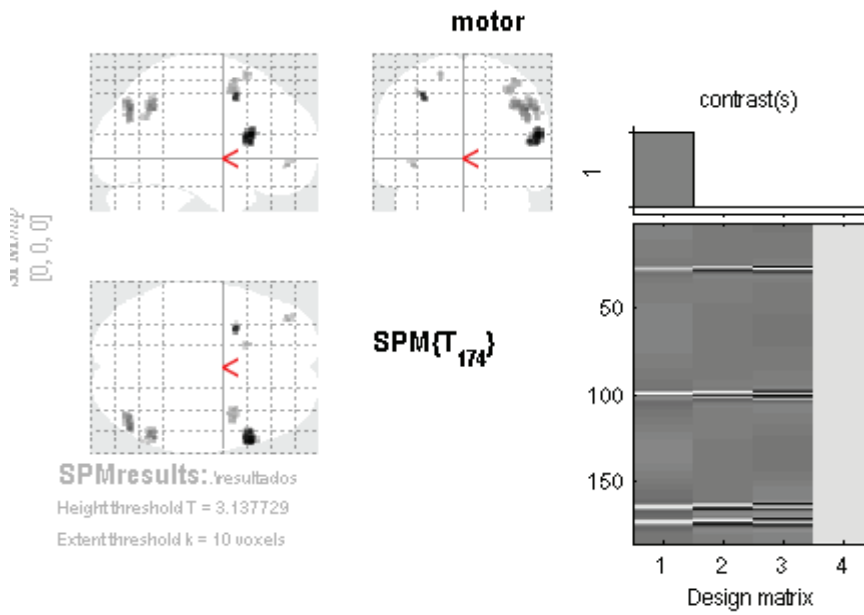


| Ασθενής 6 | ομάδα | z-σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|-----------|-------|--------|-----|-----|-----|-----------------------|--------------------------------------|
| | 8163 | 7,78 | 8 | -26 | 82 | (Δ) βρεγματικά | Μη καθορισμένα |
| | 708 | 5,22 | 60 | -36 | 36 | (Δ) βρεγματοκροταφικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 1166 | 5,16 | 46 | -56 | -36 | (Δ) παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 617 | 5,07 | 56 | 8 | 4 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπο-Κροταφικά |
| | 1354 | 4,78 | -44 | -70 | -34 | (Α) παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 253 | 4,71 | -52 | -56 | -4 | (Α) κροταφικά | Ινιακός λοβός, BA19 |
| | 299 | 4,59 | 38 | 44 | -2 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 254 | 4,49 | -54 | 0 | 4 | (Α)Κροταφο-βρεγματικά | Κροταφικός λοβός, BA22 |
| | 309 | 4,48 | 38 | 36 | 28 | (Δ) Βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός |
| | 320 | 4,3 | -32 | 32 | 38 | (Α) Βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός |
| | 135 | 4,28 | -12 | -46 | -30 | (Α) Παρεγκεφαλίδα | Πρόσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 61 | 4,2 | -36 | 4 | 4 | (Α) Βρεγματικά | Sub-lobar, κοντά στο κέλυφος |
| | 176 | 4,13 | -50 | 18 | -12 | (Α) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός, BA38 |
| | 79 | 4,12 | -42 | -18 | 2 | (Α) Κροταφικά | Sub-lobar, BA13 |
| | 47 | 4,07 | -52 | 0 | 42 | (Α) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 50 | 3,96 | 32 | -18 | 8 | (Δ) βρεγματικά | Sub-lobar, κοντά στο θάλαμο |
| | 70 | 3,94 | -14 | -6 | 16 | (Α) Βασικά γάγγλια | Sub-lobar, κοντά σε κερκοφόρο πυρήνα |
| | 127 | 3,91 | 8 | -32 | -38 | (Δ) sub-lobar | Μη καθορισμένο |
| | 26 | 3,91 | -48 | -46 | -22 | (Α) κροταφικά | Μη καθορισμένο |

| | | | | | | | |
|--|-----|------|-----|-----|-----|--------------------------------------|--|
| | 22 | 3,85 | 12 | 54 | -14 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 134 | 3,8 | 26 | -10 | 60 | (Δ) βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός |
| | 45 | 3,78 | 24 | -70 | -36 | (Δ) παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 52 | 3,73 | 24 | 40 | 32 | (Δ) βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός |
| | 35 | 3,64 | 16 | -16 | -24 | (Δ) κροταφικά | Μη καθορισμένο |
| | 13 | 3,61 | -16 | -4 | -6 | (Α) κροταφικά | Sub-lobar, κοντά στη μέση γραμμή |
| | 27 | 3,58 | -20 | 44 | 26 | (Α) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 12 | 3,52 | -42 | -84 | 10 | (Α) ινιακά | Ινιακός λοβός, BA18 |
| | 14 | 3,51 | -32 | -88 | -16 | (Α) κροταφικά | Μη καθορισμένο |
| | 22 | 3,48 | -36 | 20 | -42 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 13 | 3,47 | 54 | 10 | 36 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA 9 |
| | 17 | 3,46 | -20 | -88 | 42 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 6 | 3,42 | -58 | -56 | 28 | (Α) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 17 | 3,38 | -46 | -68 | -12 | Α) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 8 | 3,34 | 8 | -22 | 14 | (Δ) βασικά γάγγλια | Sub-lobar, κοντά στο θάλαμο |
| | 10 | 3,31 | 40 | 30 | 2 | (Δ) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 9 | 3,29 | -26 | -60 | -18 | (Α) παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 8 | 3,27 | 42 | -6 | 30 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA 6 |
| | 13 | 3,25 | 18 | -20 | 4 | (Δ) Μετωπιαία | Sub-lobar, ventral posterior lateral nucleus |
| | 6 | 3,25 | -8 | -18 | 6 | (Α) sub-lobar | Sub-lobar, medial dorsal nucleus |
| | 5 | 3,24 | 46 | 28 | -14 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 6 | 3,22 | 32 | -42 | 36 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 4 | 3,22 | -40 | -58 | 6 | (Α) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 6 | 3,21 | 28 | -20 | -24 | (Δ) sub-lobar | Μεταχιακό σύστημα, BA36 |
| | 4 | 3,18 | 42 | -38 | 44 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 3 | 3,17 | -18 | -96 | -16 | (Α)μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 4 | 3,15 | 36 | -80 | 26 | (Δ) Ινιακά | Ινιακός λοβός |

Ασθενής 7

Θήλυ, 52 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 42 ετών, IRLS=13, latency= 71,43, αριθμός PLM=7

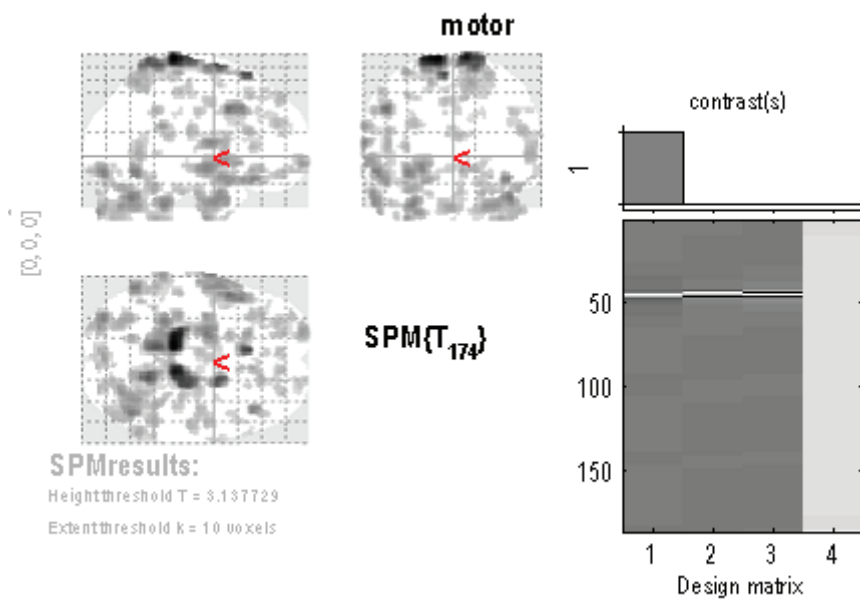


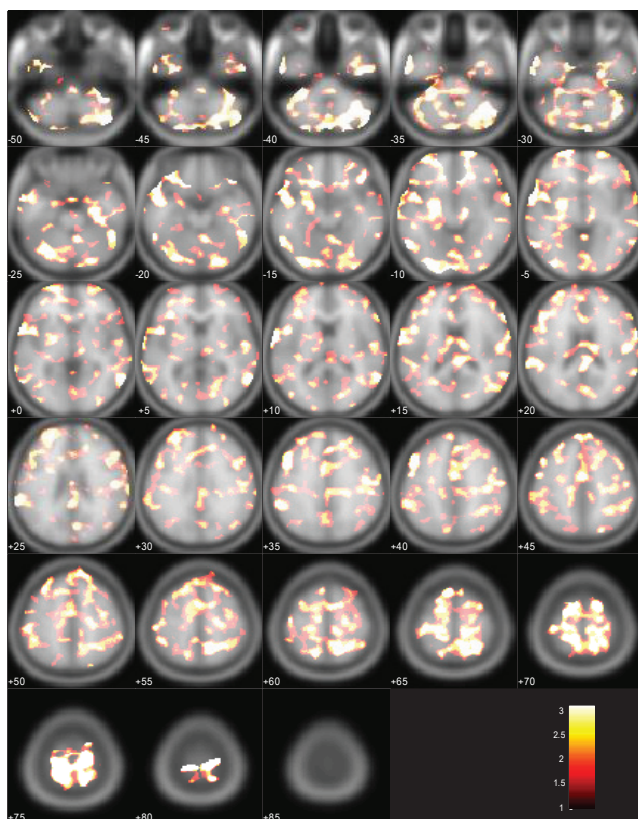
| Ασθενής 7 | ομάδα | z-σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|-----------|-------|--------|-----|-----|-----|-----------------------|-------------------------|
| | 139 | 3,91 | 58 | 22 | 20 | (Δ) Μετωπιαίο λοβό | Μετωπιαίο λοβό, BA 45 |
| | 29 | 3,73 | -30 | 10 | 50 | (Α) Μετωπιαίο λοβό | Μετωπιαίο λοβό |
| | 96 | 3,53 | 48 | -70 | 38 | (Δ)Βρεγματο-κροταφικά | Μη καθορισμένο |
| | 71 | 3,45 | 56 | -52 | 38 | (Δ)Βρεγματο-κροταφικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 6 | 3,36 | 6 | 34 | 52 | Μέση γραμμή | Μετωπιαίο λοβό |
| | 52 | 3,32 | 34 | 8 | 54 | (Δ) Βρεγματικά | Μετωπιαίο λοβό |
| | 4 | 3,31 | -54 | -64 | 38 | (Δ)Βρεγματο-κροταφικά | Μη καθορισμένο |
| | 11 | 3,3 | -36 | 50 | -4 | (Α) Μετωπιαίο λοβό | Μετωπιαίο λοβό |
| | 14 | 3,29 | -16 | 18 | 66 | (Α) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 4 | 3,27 | 0 | 42 | 22 | Μέση γραμμή | Μη καθορισμένο |
| | 6 | 3,21 | -14 | 38 | 52 | (Α) Μετωπιαίο λοβό | Μετωπιαίος λοβός, BA8 |
| | 7 | 3,2 | 10 | 32 | 44 | (Δ) Μετωπιαίο λοβό | Μετωπιαίο λοβό |
| | 3 | 3,15 | 52 | 40 | -10 | (Δ) Μετωπιαίο λοβό | Μετωπιαίο λοβό |

Ασθενής 8

Θήλυ, 60 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 40 ετών, IRLS=21,

latency= 125,90, αριθμός PLM=1





| Ασθενής 8 | Ομάδα | z-σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|-----------|-------|--------|-----|-----|-----|-----------------------|--|
| | 2444 | inf | -10 | -28 | 80 | (A) μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 75 | 7,19 | -6 | 26 | 66 | (A) βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 264 | 6,14 | -50 | 12 | 38 | (A) μετωπιαία | Μετωπιαίο λοβό, BA8 |
| | 205 | 5,95 | -20 | -4 | 72 | (A) βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 1260 | 5,83 | 44 | -62 | -32 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 223 | 5,82 | -30 | -36 | -38 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 181 | 5,75 | -56 | -58 | -12 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός, BA20 |
| | 465 | 5,72 | -32 | -84 | -12 | (A) Κροταφικά | Ινιακός λοβός, BA18 |
| | 72 | 5,67 | 42 | 30 | -18 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 116 | 5,63 | -66 | -2 | 10 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 327 | 5,62 | -22 | -4 | -8 | (A) Sub-lobar | Sub-lobar, κοντά στο μεσεγκέφαλο |
| | 271 | 5,4 | -58 | 6 | -34 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 667 | 5,28 | -50 | 12 | -20 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 74 | 5,21 | -26 | -86 | -44 | (A) Παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένο |
| | 137 | 5,04 | -20 | 68 | -6 | (A) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 51 | 5,02 | -34 | -4 | -50 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |

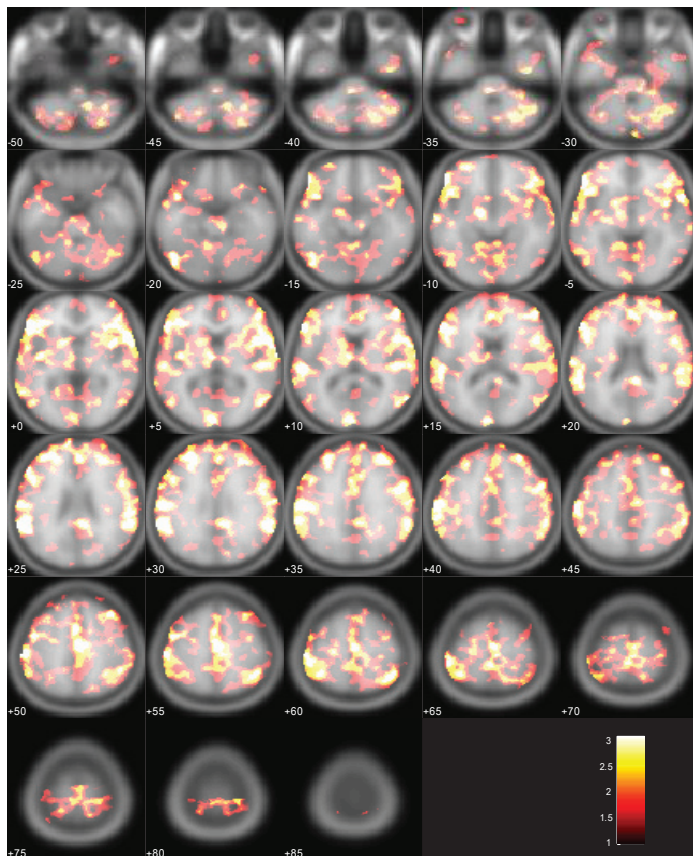
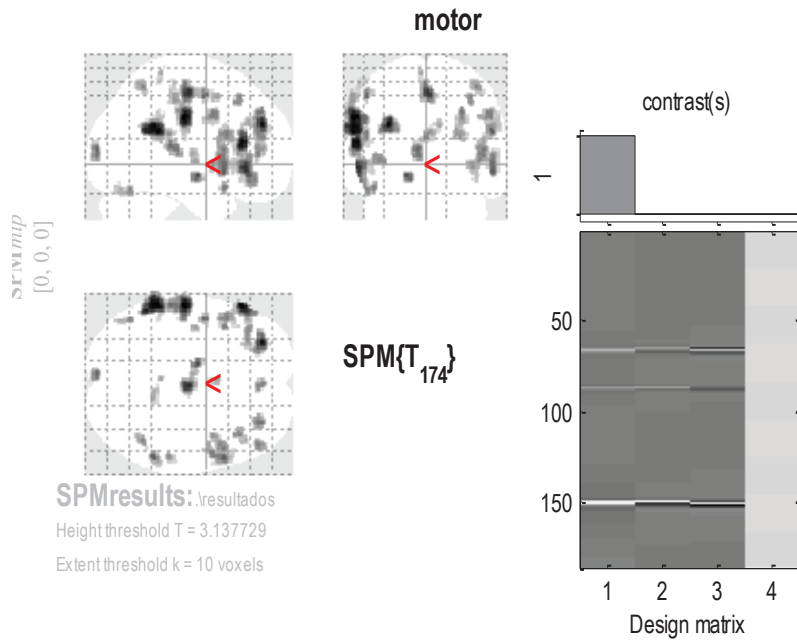
| | | | | | | | |
|--|-----|------|-----|-----|-----|----------------------|----------------------------------|
| | 145 | 5,01 | -66 | -38 | 24 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 131 | 4,99 | -20 | 26 | -20 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA31 |
| | 175 | 4,83 | 0 | -82 | -40 | Μέση γραμμή | Μη καθορισμένο |
| | 98 | 4,81 | 8 | 30 | -10 | Sub-lobar | Μετ αιχμιακό σύστημα |
| | 216 | 4,71 | 58 | -56 | 2 | (Δ) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 57 | 4,69 | -48 | 26 | 20 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός BA45 |
| | 63 | 4,68 | -16 | -60 | 60 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 165 | 4,56 | 22 | -10 | -30 | (Δ) Μετ αιχμιακό | Μετ αιχμιακό σύστημα, BA28 |
| | 44 | 4,53 | -20 | 54 | -12 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 30 | 4,53 | -20 | 12 | 68 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 107 | 4,49 | 52 | -4 | -42 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένο |
| | 83 | 4,49 | -58 | -42 | 36 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 100 | 4,39 | 52 | -18 | 20 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 114 | 4,37 | 6 | -34 | 16 | Μέση γραμμή | Sub-lobar, Μεσολόβιο |
| | 60 | 4,35 | 10 | 50 | 48 | (Δ) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 43 | 4,32 | -32 | 28 | 48 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA8 |
| | 150 | 4,3 | -28 | 50 | 26 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 33 | 4,26 | 28 | 52 | -16 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA11 |
| | 58 | 4,26 | -36 | 30 | 8 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 22 | 4,24 | -46 | -54 | -38 | (A) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 12 | 4,24 | 8 | 20 | 68 | (A) Sub-lobar | Μη καθορισμένο |
| | 42 | 4,21 | -54 | -26 | 52 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 35 | 4,16 | -4 | 50 | 44 | Μέση γραμμή | Μη καθορισμένο |
| | 30 | 4,14 | -52 | -2 | 42 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 60 | 4,11 | 46 | -10 | 36 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 78 | 4,08 | 22 | -82 | -22 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 29 | 3,98 | -34 | 60 | -12 | (A) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 71 | 3,93 | 0 | -4 | 44 | Μέση γραμμή | Μετ αιχμιακό σύστημα |
| | 68 | 3,93 | 20 | 64 | -10 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA10 |
| | 20 | 3,9 | -18 | 0 | -30 | (A) Κροταφικά | Μετ αιχμιακό σύστημα, BA 36 |
| | 14 | 3,88 | -68 | -42 | 2 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 50 | 3,87 | 6 | -50 | -26 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Πρόσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 72 | 3,82 | 22 | -18 | 56 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |

| | | | | | | | |
|--|----|------|-----|-----|-----|----------------------|--|
| | 20 | 3,82 | -2 | 52 | 18 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA9 |
| | 18 | 3,8 | -42 | 10 | -48 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 48 | 3,75 | 12 | 6 | 58 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 25 | 3,72 | 66 | 2 | 18 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 43 | 3,7 | -2 | -90 | -10 | (A) Ινιακά | Ινιακός λοβός |
| | 10 | 3,67 | -68 | -20 | -8 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός, BA21 |
| | 5 | 3,65 | 32 | 4 | 64 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 23 | 3,63 | 66 | 6 | -10 | (Δ) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 18 | 3,63 | -4 | 42 | 52 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 18 | 3,63 | 4 | 34 | 38 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA8 |
| | 29 | 3,62 | 6 | -34 | -34 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Γέφυρα |
| | 11 | 3,61 | 6 | -76 | -8 | (Δ) Κροταφικά | Μη καθορισμένο |
| | 11 | 3,6 | 28 | -72 | -12 | (Δ) μεταχμιακό | Μη καθορισμένο |
| | 10 | 3,58 | 22 | 26 | -16 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA11 |
| | 14 | 3,58 | -18 | 26 | 54 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 18 | 3,55 | 18 | 40 | 34 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 14 | 3,53 | 60 | 28 | 16 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA45 |
| | 49 | 3,52 | 46 | 16 | 28 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 8 | 3,48 | 6 | -72 | 24 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA31 |
| | 6 | 3,48 | -46 | -16 | 58 | (A) sub-lobar | Μη καθορισμένο |
| | 9 | 3,47 | 16 | -80 | 12 | (Δ) Κροταφικά | Ινιακός λοβός, BA17 |
| | 8 | 3,46 | -46 | -42 | 54 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 12 | 3,45 | -6 | 2 | 36 | Μη καθορισμένο | Μεταχμιακό σύστημα |
| | 3 | 3,45 | 2 | -48 | -4 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Πρόσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδας |
| | 7 | 3,44 | 20 | 28 | 56 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 16 | 3,43 | 32 | 2 | -38 | (Δ) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός, BA38 |
| | 29 | 3,42 | 14 | -14 | 18 | (Δ) Βρεγματικά | Sub-lobar, - Ventral lateral nucleus |

Ασθενής 9

Άρρεν, 50 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 30 ετών, IRLS=12,

latency= 189,70, αριθμός PLM=3

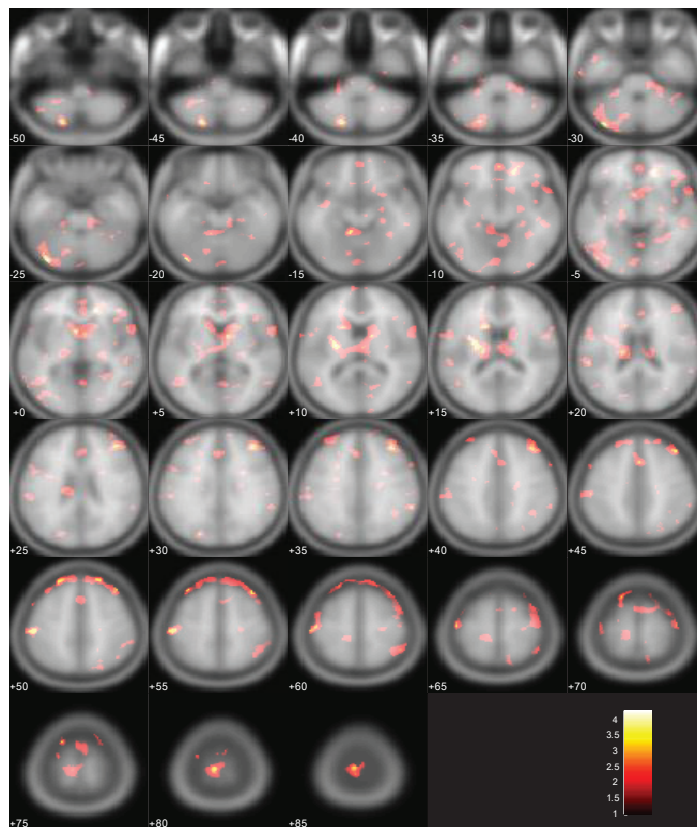
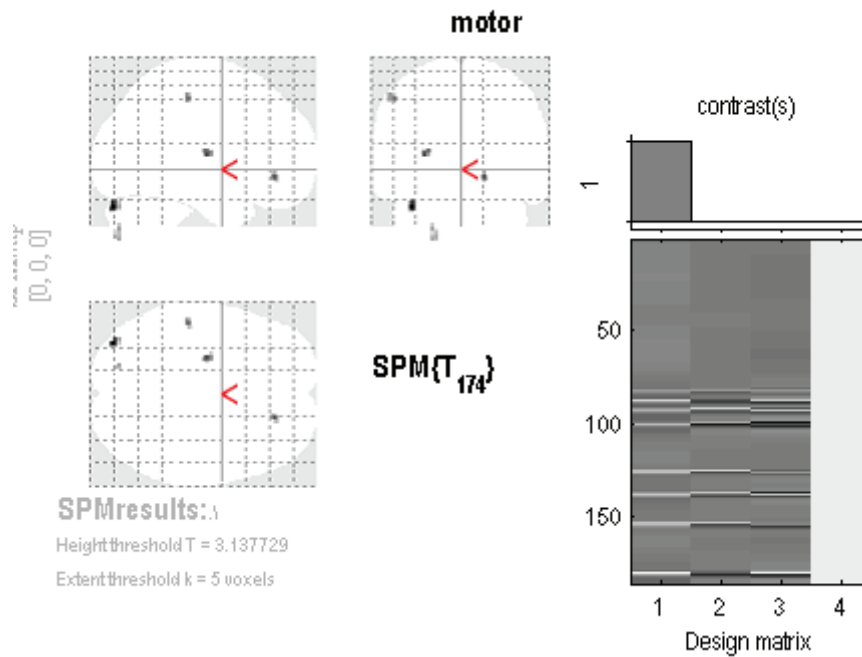


| Ασθενής 9 | Ομάδα | z- σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|----------------------|--------------|--------------------|----------|----------|----------|--------------------------|-------------------------------------|
| | 377 | 4,5 | -56 | -16 | 36 | (A) βρεγματικά | Μετωπιαίος λοβός |
| | 443 | 4,44 | -58 | -40 | 24 | (A) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 401 | 4,42 | -56 | 30 | 16 | (A) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA 46 |
| | 191 | 4,39 | -30 | 46 | 30 | (A) μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 150 | 4,21 | 2 | -14 | 54 | Μέση γραμμή | Μετωπιαίος λοβός |
| | 42 | 4 | -14 | -6 | -8 | (A) κροταφικά | Sub-lobar , μεσεγκέφαλο |
| | 294 | 3,91 | 56 | 14 | -4 | (Δ) κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 95 | 3,89 | 54 | -44 | 26 | (Δ) βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός |
| | 70 | 3,83 | -6 | -90 | 10 | (A) Ινιακά | Ινιακός λοβός |
| | 34 | 3,79 | -48 | -2 | 50 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 124 | 3,76 | 30 | 46 | 38 | (Δ) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 75 | 3,71 | 52 | 6 | 38 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 78 | 3,71 | -48 | 18 | 22 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 22 | 3,7 | -42 | 16 | -16 | (A) Κροταφικά | Κροταφικός λοβός |
| | 78 | 3,68 | 46 | 44 | 8 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA46 |
| | 48 | 3,66 | 0 | 48 | 20 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 51 | 3,66 | 42 | -52 | 58 | (Δ) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 44 | 3,66 | -48 | -62 | -18 | (A) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός παρεγκεφαλίδας |
| | 29 | 3,65 | 38 | 28 | 50 | (Δ) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 27 | 3,63 | 54 | -30 | 22 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 43 | 3,49 | 12 | -44 | 28 | (Δ) Βρεγματοκροταφικά | Μετ αιχμιακό σύστημα |
| | 21 | 3,48 | -2 | 8 | 50 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός, BA6 |
| | 19 | 3,47 | -42 | -8 | 2 | (A) Κροταφικά | Sub-lobar, BA13 |
| | 12 | 3,44 | -2 | -36 | 68 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA13 |
| | 18 | 3,44 | -6 | -10 | 8 | (A) sub-lobar | Sub-lobar, medial dorsal nucleus |
| | 38 | 3,44 | 34 | 30 | 0 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 4 | 3,33 | -4 | 16 | 40 | Μέση γραμμή | Μετ αιχμιακό σύστημα, BA 32 |
| | 7 | 3,29 | 60 | -50 | 32 | (Δ) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA40 |
| | 6 | 3,27 | 48 | -70 | 4 | (Δ) Ινιακά | Ινιακός λοβός, BA37 |
| | 14 | 3,27 | -48 | 22 | -2 | (A) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 10 | 3,25 | -50 | -38 | 62 | Μη καθορισμένο | Μη καθορισμένο |
| | 3 | 3,24 | 48 | 38 | -12 | (Δ) Μετωπιαία | Μετωπιαίος λοβός |
| | 5 | 3,22 | -34 | -48 | 62 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA7 |

Ασθενής 10

Θήλυ, 69 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 21 ετών, IRLS=18,

latency= 238,70, αριθμός PLM=8

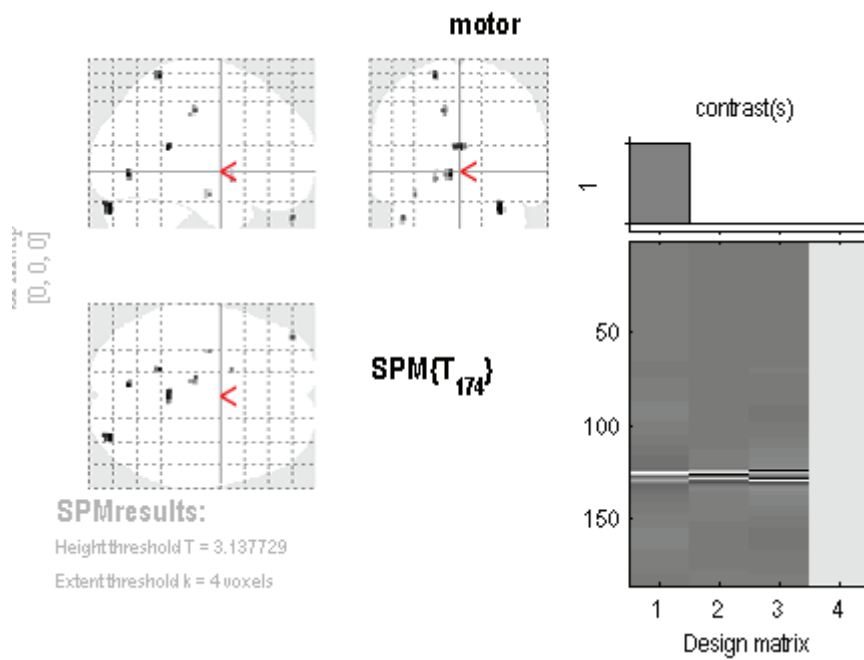


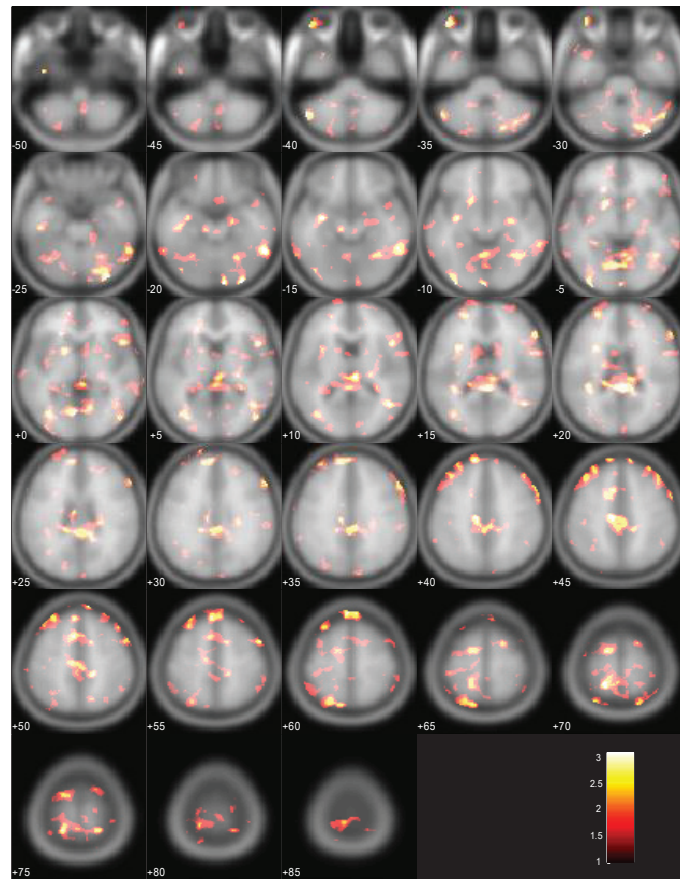
| Ασθενής 10 | Ομάδα | z-σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|------------|-------|--------|-----|-----|-----|-------------------|-------------------------------|
| | 27 | 4,18 | -36 | -82 | -26 | (A) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός παρεγκεφαλίδας |
| | 18 | 3,78 | -26 | -10 | 10 | (A) Βρεγματικά | Sub-lobar ,Κέλυφος |
| | 16 | 3,72 | 18 | 40 | -4 | (Δ) Μετωπιαία | Μεταχμιακό σύστημα |
| | 17 | 3,61 | -50 | -24 | 52 | (A) Βρεγματικά | Βρεγματικός λοβός, BA1 |
| | 3 | 3,5 | 36 | 28 | 58 | (Δ) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |
| | 11 | 3,35 | -20 | -78 | -42 | (A) Παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός παρεγκεφαλίδας |
| | 3 | 3,26 | -36 | 32 | 54 | (A) Μετωπιαία | Μη καθορισμένο |

Ασθενής 11

Θήλυ, 70 ετών, έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ηλικία 40 ετών, IRLS=26,

latency= 366,20, αριθμός PLM=3





| Ασθενής 11 | Ομάδα | z- σκορ | X | Y | Z | MIP αξιολόγηση | WFU_Pickatlas άτλας |
|---------------|-------|------------|-----|-----|-----|-------------------------|--|
| | 27 | 3,63 | 32 | -84 | -26 | (Δ) παρεγκεφαλίδα | Οπίσθιος λοβός Παρεγκεφαλίδα |
| | 12 | 3,6 | -6 | -70 | -2 | (A) Κροταφικά | Ινιακός λοβός |
| | 10 | 3,57 | -18 | -46 | 70 | (A) Βρεγματικά | Μη καθορισμένο |
| | 21 | 3,54 | 2 | -40 | 18 | (Δ) Sub-lobar | Μη καθορισμένο, κοντά στη μέση γραμμή |
| | 11 | 3,4 | -42 | 56 | -32 | (A) Sub-lobar | Μη καθορισμένο |
| | 10 | 3,4 | -12 | -18 | 44 | (A) Μετωπιαίος λοβός | Μετωπιαίος λοβός |
| | 5 | 3,3 | -32 | -8 | -16 | (A) Μεταιχμιακό | Μεταιχμιακό σύστημα |
| | 5 | 3,29 | -18 | 8 | -4 | (A) Sub-lobar | Sub-lobar, κέλυφος |
| | 3 | 3,19 | 8 | -92 | -20 | (Δ) Παρεγκεφαλίδα | Μη καθορισμένο |
| | 3 | 3,14 | -8 | 52 | 32 | (A) Μετωπιαίος λοβός | Μετωπιαίος λοβός |

Συζήτηση

Στη δεύτερη μελέτη μας εκτιμήθηκαν ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών πρώιμης έναρξης που δεν έπαιρναν ντοπαμινεργικούς αγωνιστές σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας υγιείς μάρτυρες με τη χρήση της μελέτης του όγκου του εγκεφάλου και του χρόνου T2. Επιπλέον, οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με λειτουργική μαγνητική τομογραφία κατά τη διάρκεια νυχτερινών ωρών οπότε και τα συμπτώματα είναι περισσότερο έκδηλα. Το κύριο εύρημα στους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ήταν η απουσία αλλαγών του όγκου του εγκεφάλου, ο αυξημένος σίδηρος στην περιοχή του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας και του υποθαλάμιου πυρήνα στο δεξί εγκεφαλικό ημισφαίριο. Τα αποτελέσματα της επεξεργασίας των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης δείχνουν αυξημένη ενεργοποίηση στο δεξί εγκεφαλικό ημισφαίριο του ραβδώτου σώματος, του βρεγματικού λοβού και του ραχιαίου-πλάγιου προμετωπιαίου λοβού και στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο της προκεντρικής έλικας, της οπίσθιας κεντρικής έλικας, του pars opercularis, του θαλάμου και του πρόσθιου κοιλιακού τμήματος της έλικας του προσαγωγίου.

Έως τώρα στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές μελέτες όπου έχει εφαρμοστεί η μελέτη του όγκου του εγκεφάλου σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όμως τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα. Η τεχνική VBM μελέτης του όγκου του εγκεφάλου συμπεριφέρεται στις εικόνες ως συνεχείς μετρήσεις κλίμακας και συγκρίνει τοπικές διαφορές. Αλλαγές όγκου του εγκεφάλου έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς υπό ντοπαμινεργική θεραπεία. Η πρώτη μελέτη όγκου που δημοσιεύτηκε αφορούσε δύο ξεχωριστές ομάδες ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Η ανάλυση υπέδειξε αύξηση του όγκου του προσκεφάλου του θαλάμου. Σε άλλη μελέτη αναφερόταν μείωση του όγκου του πρωτογενούς σωματοαισθητικού φλοιού και του πρωτογενούς κινητικού φλοιού. Οι αλλαγές του όγκου της φαιάς ουσίας σε ασθενείς υπό ντοπαμινεργική θεραπεία μπορεί να παριστάνουν δευτεροπαθείς αλλαγές πλαστικότητας του εγκεφάλου εξαιτίας των φαρμάκων [115], [116], [117, 118]. Οριακά σημαντικές αλλαγές του όγκου της φαιάς ουσίας έχουν αναφερθεί σε μία μόνο μελέτη μη θεραπευμένων ασθενών [63]. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης βρίσκονται δύο προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μη θεραπευόμενο πληθυσμό σε σύγκριση με υγιείς-μάρτυρες [65], [115].

Υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που ενοχοποιούν το σίδηρο για τη παθοφυσιολογία του συνδρόμου [102], [119]. Ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει χαμηλό

σίδηρο στη μέλαινα ουσία σε ασθενείς με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών που δεν έχουν λάβει ντοπαμινεργική θεραπεία [26]. Στη παρούσα μελέτη με τη χρήση τεχνικής μονοβαθμιδωτής αντίληξης (SE), μελετήθηκε ξεχωριστά ο χρόνος T2 στη συμπαγή και τη δικτυωτή περιοχή της μέλαινας ουσίας και δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών-μαρτύρων. Οι ακολουθίες βαθμιδωτής αντίληξης είναι πιο ευαίσθητες στην ανίχνευση του σιδήρου και συνεπώς οι μετρήσεις με T2* μπορεί να είναι περισσότερο ικανές στην ανίχνευση διαφορών του περιεχόμενου σιδήρου [120]. Εντούτοις, στην πράξη, οι χρόνοι T2* και T2' είναι περισσότερο επιρρεπείς σε τεχνητά σφάλματα και ο T2* εξαρτάται περισσότερο από παράγοντες μη σχετιζόμενους με το σίδηρο όπως τα σφάλματα μαγνητικής επιδεκτικότητας και το φαινόμενο BOLD [96]. Οι παρατηρήσεις των προηγούμενων μελετών μπορεί να σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες μπορεί να επηρεάσει τη ζωτικότητα των νευρώνων και τον περιεχόμενο σίδηρο [121]. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που δείχνει μειωμένο χρόνο T2, ενδεικτικό αυξημένου σιδήρου στο έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας και στον υποθαλάμιο πυρήνα σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Το δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έχει συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα φερριτίνης. Αυτό δεν έρχεται σε σύγκρουση με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης καθώς η φερριτίνη δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνεπώς τα επίπεδά της δεν είναι καλός δείκτης σιδήρου στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [122], [123].

Αν και ο σίδηρος είναι σημαντικός για το μεταβολισμό στον εγκέφαλο, περιοχές που υφίστανται εκφύλιση έχουν αυξημένη εναπόθεση σιδήρου [63], [124], [123]. Σύμφωνα με τα αποδεκτό μοντέλο λειτουργικής νευροανατομίας, το έξω τμήμα της ωχράς σφαίρας μέσω των διεγερτικών D2 υποδοχέων λαμβάνει ανασταλτικές ώσεις γ-αμινοβουτυρικού οξέος από το ραβδωτό σώμα και ο υποθαλάμιος πυρήνας δέχεται ανασταλτικές ώσεις γ-αμινοβουτυρικού οξέος από το έξω τμήμα της ωχράς σφαίρας και διεγερτικές ώσεις του γλουταμινικού από τον κινητικό φλοιό [125]. Η μειωμένη λειτουργικότητα της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο είναι πιθανό χαρακτηριστικό των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [102]. Η ντοπαμίνη είναι ένας κατεχολαμινεργικός νευρομεταβιβαστής που ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η δράση του τις νυχτερινές ώρες [23]. Μια υποθετική εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργικότητα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια κατά τις νυχτερινές ώρες. Η μειωμένη λειτουργικότητα της ντοπαμίνης επάγει τη μη φυσιολογική ενεργοποίηση των D2 υποδοχέων του ραβδωτού σώματος με

αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση αυτών. Η αύξηση της ανασταλτικής ώσης του γ-αμινοβουτυρικού οξέος από το ραβδωτό σώμα στο έξω τμήμα της ωχράς σφαίρας μπορεί να ακολουθηθεί από μείωση της ανασταλτικής ώσης από το έξω τμήμα της ωχράς σφαίρας στον υποθαλάμιο πυρήνα ο οποίος συνεχίζει να δέχεται ευοδωτικές ώσεις από το φλοιό [91], [100]. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερλειτουργία του υποθαλάμιου πυρήνα, τοξική βλάβη των νευρώνων του, γέννηση ελευθέρων ριζών και αυξημένη εναπόθεση σιδήρου [113]. Η υπερλειτουργία μπορεί να ευθύνεται για τον αυξημένο σίδηρο στον υποθαλάμιο πυρήνα αλλά επίσης και για τον αυξημένο σίδηρο στο έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας. Η υπερλειτουργία και η τοξική βλάβη μπορεί να είναι συνέπεια της αυξημένης γλουταμινικής διέγερσης που δέχεται το έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας από τον υπερλειτουργών υποθαλάμιο πυρήνα. Η συμμετοχή του υποθαλάμιου πυρήνα και του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας στη δημιουργία συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες [126], [127], [128]. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation, DBS) του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας ασθενούς με γενικευμένη δυστονία και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είχε ως αποτέλεσμα την παύση των αισθητικών-κινητικών συμπτωμάτων του συνδρόμου [126]. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του υποθαλάμιου πυρήνα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε πρώιμο στάδιο [127] και τη ύφεση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σε όψιμο στάδιο [128]. Η υψηλής συχνότητας εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση μιμείται τα αποτελέσματα της κατάλυσης οδηγώντας σε λειτουργική αναστολή [129]. Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσης μελέτης, ο αυξημένος σίδηρος του υποθαλάμιου πυρήνα και του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας μπορεί να είναι παρών σε ασθενείς με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και κατά συνέπεια η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση των περιοχών αυτών θα μπορούσε πιθανά να προσφέρει ανακούφιση από τα συμπτώματα του συνδρόμου.

Η ανώμαλη βράχυνση του χρόνου T2 της περιοχής των βασικών γαγγλίων ετερόπλευρα μπορεί να αντιστοιχεί σε μια πρωτοπαθή βαθμίδωση της δυσλειτουργίας της ντοπαμίνης από το δεξί προς το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο κατά το αρχικό στάδιο της νόσου. Φυσικά αργότερα η νόσος εκδηλώνεται με κινήσεις των άκρων αμφοτερόπλευρα. Η πλαγίωση δεν είναι ασύνηθες φαινόμενο σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως η νόσος του Parkinson [130] και η φλοιοβασική εκφύλιση [131]. Πλαγίωση των αποτελεσμάτων παρουσιάστηκαν επίσης και στα δεδομένα της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

κατά τη διάρκεια των αισθητικο-κινητικών συμπτωμάτων. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη η οποία δείχνει συσχέτιση μεταξύ επαναλαμβανόμενων στερεότυπων κινήσεων και του κυκλώματος ραβδωτού σώματος - μετωπιαίου λοβού – μεταιχμιακού συστήματος. Το σύστημα αυτό, ως γνωστό, συμμετέχει σε συμπεριφορές κινήτρου και επάγει αυτοπροκαλούμενες κινήσεις καθ'επανάληψην [100]. Επιπλέον το κοιλιακό πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγού είναι μια περιοχή η οποία σχετίζεται με το χειρισμό των συναισθημάτων, τη φαρμακευτική εξάρτηση και τον έλεγχο του χρόνιου πόνου [132]. Η δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων η οποία εκφράζεται με αύξηση της ποσότητας του σιδήρου του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας και του υποθαλάμιου πυρήνα μπορεί έμμεσα να ενεργοποιήσει αυτό το κύκλωμα. Η ενεργοποίηση αυτή μπορεί να αντικατοπτρίζει αναπληρωματικές αλλαγές ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των βασικών γαγγλίων ή διέγερση των νευρώνων που μπορεί έμμεσα να επάγουν περιοδικές κινήσεις των άκρων ως μια εξαρτημένη συνθήκη ώστε να ανακουφίζεται ο ασθενής από τις δυσαισθησίες.

Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων είναι ενεργείς, περιοδικές κινήσεις και το πρότυπο εγκεφαλικής ενεργοποίησης είναι παρόμοιο με εκείνο προηγούμενης μελέτης κατά τη διάρκεια ραχιαίας και πελματιαίας κάμψης των άκρων ποδών [133]. Επίσης σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη που έδειξε ενεργοποίηση του θαλάμου είναι και προηγούμενη μελέτη λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας κατά τη διάρκεια περιοδικών κινήσεων των άκρων και αισθητικών συμπτωμάτων [67]. Ο θάλαμος είναι ένας ενδιάμεσος σταθμός για τα αισθητικά ερεθίσματα [134]. Μελέτη SPECT ασθενούς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έδειξε αυξημένη αιματική ροή στο θάλαμο σε ασθενή με αυξανόμενο πόνο [135]. Η αύξηση των αισθητικών συμπτωμάτων όταν η ένταση του συνδρόμου γίνεται μέγιστη έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνει η είσοδος ερεθισμάτων στο θάλαμο. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας του ασθενούς και του βαθμού ενεργοποίησης του θαλάμου. Τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν μειωμένη διαθεσιμότητα των D2 υποδοχέων η οποία μειώνει το κατώφλι ανοχής και αναστολής του πόνου και δυσαισθησιών [136].

Η καλυπτρική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας (BA44) του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου έχει προταθεί ότι διατηρεί μια εναλλαγή δοκιμασιών και είναι ενεργή κατά τη διάρκεια εναλλαγής κινήσεων [133]. Η μη ικανότητα των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών να ελέγξουν τις περιοδικές κινήσεις των άκρων είναι συμβατή με έναν ασθενή ενδογενή έλεγχο ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με ενεργοποίηση της περιοχής της καλυπτρικής μοίρας της κάτω μετωπιαίας έλικας.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι δεν υπάρχουν ογκομετρικές αλλαγές του εγκεφάλου σε ασθενείς με πρώιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Επιπλέον, στους ασθενείς διαπιστώθηκε αυξημένος σίδηρος στην περιοχή του έσω τμήματος της ωχράς σφαίρας και του υποθαλάμιου πυρήνα ενδεικτικό δυσλειτουργίας των βασικών γαγγλίων. Η παρατηρούμενη ενεργοποίηση του κυκλώματος ραβδωτό σώμα - μετωπιαίος λοβός - μεταιχμιακό σύστημα μπορεί να υποδεικνύει τη λειτουργική οδό που μεσολαβεί για την εκδήλωση της επαναλαμβανόμενης συμπεριφοράς ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

Μελέτη III:

Μελέτη των ενεργών νευρωνικών δικτύων των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και της λειτουργικής συνδεσιμότητάς τους στη φάση ηρεμίας με τη μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας

Σε χρονική διάρκεια 1 έτους (Ιούνιος 2010-Ιούνιος 2011) πραγματοποιήθηκαν μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας σε 32 ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών πρώιμης και όψιμης έναρξης νόσου, με την πρόθεση να ελεγχθούν τα νευρωνικά δίκτυα τα οποία είναι ενεργά κατά την αυτόματη εκτέλεση περιοδικών κινήσεων των άκρων. Ωστόσο, αναδρομικά, οι ασθενείς που δε κινήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης στο μαγνητικό τομογράφο θεωρήθηκαν ως μια ομοιογενής ομάδα που αποφασίσαμε να αναλύσουμε ξεχωριστά ώστε να καταγράψουμε τα νευρωνικά δίκτυα που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της ηρεμίας.

Η μελέτη περιλάμβανε 9 δεξιόχειρες ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όψιμης έναρξης. Τα δημογραφικά στοιχεία των εξεταζόμενων είναι: 5 γυναίκες, 4 άντρες, (ηλικιακό εύρος: 54-77 ετών, μέση ηλικία ασθενών 65.2+/-7.7 έτη, μέση διάρκεια νόσου 4.2 έτη +/-2.6 έτη) και 9 μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Όλοι οι ασθενείς είχαν όψιμη έναρξη νόσου με την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων να ξεκινά μετά τα 45 έτη. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ξεκινήσει φαρμακευτική αγωγή με ντοπαμινεργικά φάρμακα. Πλαγίωση των συμπτωμάτων δεν είχε αναφερθεί. Για κάθε συμμετέχοντα καταγραφόταν το ιστορικό του, γινόταν φυσική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και ζητούνταν έγγραφη συμφωνία συμμετοχής. Οι ασθενείς

πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών όπως αυτά ορίστηκαν από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης του συνδρόμου ενώ η μελέτη κάλυπτε και τα συμπληρωματικά κριτήρια. Η κλίμακα IRLS είναι μια ομάδα 10 ερωτήσεων που στηρίζονται σε: α) χαρακτηριστικά σημεία του συνδρόμου συμπεριλαμβανομένου της έντασης (5 σημεία) β) συχνότητας (1 σημείο) των συμπτωμάτων και γ) συνέπειες του συνδρόμου (ποιότητα ύπνου, ημερήσια κούραση, διάθεση και ποιότητα ζωής) [107]. Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη ύπνου για να ανιχνευτούν οι περιοδικές κινήσεις στη διάρκεια αυτού και η παρουσία τους στηρίχτηκε στο ιστορικό του εξεταζόμενου. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν αύξηση της έντασης των συμπτωμάτων τις νυχτερινές ώρες. Τα επίπεδα φερριτίνης του ορού μελετήθηκαν τη μέρα της μαγνητικής τομογραφίας και ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η απεικόνιση έγινε τις νυχτερινές ώρες όταν οι ασθενείς είχαν τυπικά συμπτώματα ξεκινώντας από τις 9:00 μμ. Δόθηκαν οδηγίες στους ασθενείς να κρατάνε κλειστά τα μάτια τους κατά τη διάρκεια της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας ώστε να μειωθούν τυχόν οπτικά ερεθίσματα. Οι ασθενείς βρισκόταν υπό συνεχή επιτήρηση από ένα τεχνολόγο και τυχόν περιοδικές κινήσεις των άκρων καταγράφηκαν στη διάρκεια της ακολουθίας της μαγνητικής τομογραφίας.

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Τα δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας ελήφθησαν στο μαγνητικό τομογράφο έντασης 1.5 Tesla (INTERA, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το πρωτόκολλο απεικόνισης στους ασθενείς και στους μάρτυρες περιελάμβανε: 1) T1 ακολουθία υψηλής ανάλυσης (0.86 x 0.86 x 1 mm) τριών διαστάσεων ακολουθία βαθμιδωτούς ηχούς (TR/TE, 25 ms/4.6 ms) η οποία χρησιμοποιείται για τη δομική ανάλυση 2) μια ακολουθία βαθμιδωτούς ηχούς επιπέδου (echo planar, EPI) η οποία χρησιμοποιήθηκε για εικόνες λειτουργικής απεικόνισης (TR/TE, 3000/50msec, γωνία νεύσης 40°, μήτρα δεδομένων 64 x 64, πάχος τομής 5 mm, μεσοδιάστημα τομών 0 mm). Κάθε fMRI session περιλάμβανε 160 λήψεις και διαρκούσε 480 δευτερόλεπτα. Στην έναρξη της κάθε λήψης, λαμβανόταν τέσσερις λήψεις ομοιώματα (dummy scans) ώστε να επέρχεται εξισορρόπηση της μαγνήτισης. Το κεφάλι του ασθενούς περιοριζόταν με μαξιλαράκια για να ελαχιστοποιείται η κίνηση του κεφαλιού. Οι ασθενείς παρέμειναν ξαπλωμένοι κατά τη διάρκεια της εξέτασης και κινούνταν αν αισθανόταν δυσαισθησίες. Πιθανές

περιοδικές κινήσεις των άκρων καταγραφόταν σε πραγματικό χρόνο από ένα τεχνολόγο με άμεση οπτική επαφή χρησιμοποιώντας το σύστημα ανάδρασης Lumina LP-400 και το Superlab 4.0 λογισμικό σύστημα παρουσίασης (Cedrus Corporation, San Pedro, CA). Το παράδειγμα λειτουργικής απεικόνισης προσαρμόστηκε για να ελεγχθεί η εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του χρόνου όξυνσης των συμπτωμάτων των ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και εφαρμόστηκε και σε μάρτυρες τις νυχτερινές ώρες ξεκινώντας από τις 9:00 μμ.

Ανάλυση εικόνων και στατιστική ανάλυση

Η τεχνική VBM μελέτης του όγκου με την unified segmentation προσέγγιση του SPM8 λογισμικού πακέτου χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των T1 εικόνων [112]. Ένας πρότυπος εγκέφαλος (scanner specific) της φαιάς ουσίας, της λευκής ουσίας και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατασκευάστηκε με βάση τις μετρήσεις από 24 υγιή άτομα (12 γυναίκες, 12 άντρες, μέσης ηλικίας 58.9+/- 10.6 έτη). Η μέθοδος VBM αφορούσε την ταυτόχρονη κανονικοποίηση όλων των εικόνων σύμφωνα με το ειδικό πρότυπο, τη διόρθωση για ανομοιογένειες της έντασης και κατάτμηση στα στοιχεία της φαιάς ουσίας, της λευκής ουσίας και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού [112]. Εκτιμήθηκαν μορφολογικές διαφορές μεταξύ ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και υγιών μαρτύρων χρησιμοποιώντας ανεξάρτητα δείγματα t test σε επίπεδα μονάδας όγκου με false discovery rate (FDR) προσαρμοσμένο σε τιμή $p < 0.05$. Η σύγκριση μεταξύ ασθενών και μαρτύρων έγινε για δύο διαφορετικά είδη αντίθεσης που αντιστοιχούσαν σε αύξηση (όψιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών>μάρτυρες) ή μείωση (όψιμης έναρξης σύνδρομο ανήσυχων ποδιών<μάρτυρες) του εγκεφαλικού όγκου της φαιάς ουσίας και της λευκής ουσίας.

Η ανάλυση των δεδομένων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της ανάλυσης ανεξάρτητων συστατικών (independent component analysis, ICA), μια καλά αποδεδειγμένη μέθοδο για την ανάλυση δεδομένων από πειραματικές μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Σε αντίθεση με μεθόδους που στηρίζονται σε προκαθορισμένο μοντέλο όπως το γενικό γραμμικό μοντέλο, η μέθοδος ανεξάρτητων συστατικών παριστάνει μια προσέγγιση στηριζόμενη σε δεδομένα [137]. Η μέθοδος ανεξάρτητων συστατικών χειρίζεται τα δεδομένα της τετραδιάστατης απεικόνισης σαν μια ομάδα χρονοχωρικών συστατικών, κάθε ένα από τα

οποία αποτελεί ένα χωρικό χάρτη ο οποίος διαμορφώνεται στο χρόνο με μια σχετική χρονική συνιστώσα. Κάθε συστατικό ιδανικά αναπαριστά ένα διαφορετικό τεχνητό σφάλμα ή πρότυπο ενεργοποίησης. Η μέθοδος ανεξάρτητων συστατικών εφαρμόζεται σε πολυάριθμες μελέτες λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης [138], [139], [140, 141].

Η προετοιμασία των δεδομένων των εικόνων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPM8 και συμπεριέλαβε τη διόρθωση για την κίνηση, τη χρονική ευθυγράμμιση, τη χωρική κανονικοποίηση και τη χωρική εξομάλυνση χρησιμοποιώντας ένα φίλτρο $8 \times 8 \times 8$ FWHM (full width at half maximum, πλήρες πλάτος στο μισό του μέγιστου). Τα δομικά και λειτουργικά δεδομένα κάθε συμμετέχοντος μετατράπηκαν σύμφωνα με τον ανατομικό άτλαντα Talairach.

Η ανάλυση ανεξάρτητων συστατικών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το ομαδικό εργαλείο ICA του fMRI Toolbox (GIFT) έκδοση 1.3h (<http://icatb.sourceforge.net>).

Η μελέτη ανεξάρτητων συστατικών μιας ομάδας απαιτεί ότι όλα τα στοιχεία αναλύονται ταυτόχρονα. Για κάθε συμμετέχοντα τα δεδομένα λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας χωρίζονται σε δύο ξεχωριστές βάσεις δεδομένων, μία για τους μάρτυρες και μία για την ομάδα των ασθενών όψιμης έναρξης. Όλα τα δεδομένα ασθενών και μαρτύρων αναλύθηκαν μαζί σε ένα ομαδικό πλαίσιο [137]. Για να μειωθεί η υπολογιστική περιπλοκότητα το GIFT υιοθετεί μέθοδο δύο βημάτων για τη συμπίεση των δεδομένων χρησιμοποιώντας την κύρια ανάλυση δεδομένων (Principal Component Analysis)[142]. Στο πρώτο βήμα, τα δεδομένα της κάθε ομάδας περιορίζονται από 100 (ο αριθμός των χρονικών σημείων στη διάρκεια του παραδείγματος) σε 24 διαστάσεις. Στη συνέχεια τα μειωμένα δεδομένα συνδέθηκαν χρονικά και στη συνέχεια μειώθηκαν και πάλι σε 20 συστατικά. Η μέση ποικιλότητα σε κάθε ένα από τα προαναφερόμενα βήματα ήταν 99.96% και 99.94% αντίστοιχα. Ο αριθμός των συστατικών βρέθηκε ως βέλτιστος χρησιμοποιώντας έναν τροποποιημένο αλγόριθμο minimum description length [137]. Ένα ομαδικό χωρικό ICA πραγματοποιείται στο τελικό σετ χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο infomax [143]. Η τελική μήτρα μικτών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε για να γίνει αναδόμηση των χωρικών χαρτών σύμφωνα με τα χρονικά courses για κάθε συμμετέχοντα και κάθε συστατικό. Συνεπώς, για τα δικά μας δεδομένα των 18 συμμετεχόντων με ένα πειραματικό σχέδιο, το πρόγραμμα GIFT παράγαγε 720 (18 συμμετέχοντες \times 20 συστατικά \times 2 πειραματικά σχέδια =720) χωρικούς χάρτες, με τα αντίστοιχα ICA χρονικά σημεία.

Τα συστατικά ICA στη συνέχεια ομαλοποιήθηκαν με τη χρήση των z scores. Το στάδιο ομαλοποίησης είναι σημαντικό διασφαλίζοντας ότι το υψηλό z score σε χωρικούς χάρτες παριστάνει μια ισχυρή αναπαράσταση των χρονικών σημείων ICA και αντίστροφα.

Τα χωρικά ICA συστατικά ήταν χαμηλής συχνότητας αυτόματες διακυμάνσεις, όμοια με αυτά των δικτύων της κατάστασης ανάπαυσης,

Για να εξηγήσουμε τη χωρική εξάρτηση της αυτόματης νευρωνικής δραστηριότητας μεταξύ διαφορετικών συστατικών ICA εφαρμόσαμε ένα λειτουργικό δίκτυο συνδεσμικής ανάλυσης χρησιμοποιώντας το FNC toolbox, μία επέκταση του προγράμματος GIFT .

Αποτελέσματα

Οι εικόνες T1 και T2 δεν ανέδειξαν δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου κανενός από τους συμμετέχοντες. Η ανάλυση VBM δεν έδειξε σημαντικές διαφορές του όγκου του εγκεφάλου μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων.

Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες ήταν σε αφύπνιση κατά τη διάρκεια της εξέτασης και δεν καταγράφηκαν περιοδικές κινήσεις των άκρων. Η ανάλυση των ανεξαρτήτων συστατικών ανέδειξε την παρουσία 20 ανεξάρτητων συστατικών. Κάθε ένα από τα 20 συστατικά ελέγχθηκε για τυχόν παρουσία τεχνητού σφάλματος. Εννέα συστατικά αντιστοιχούσαν σε κίνηση των συμμετεχόντων ή χωρικά αντιστοιχούσαν σε παρουσία εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή αγγειακών δομών. Από τα εναπομείναντα έντεκα συστατικά, αναγνωρίστηκε μια ομάδα οκτώ χωρικών προτύπων τα οποία συσχετίζονται με λειτουργικά νευρωνικά δίκτυα της κατάστασης αφύπνισης.

Η σύγκριση μεταξύ των χαρτών SPM των ασθενών όψιμης έναρξης και των μαρτύρων έδειξε μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συστατικού 19 (συνιστώσες -4 -61 28) στο αριστερό ημισφαίριο σε ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου (στατιστικό κατώφλι $p < 0.001$). Το συστατικό αυτό αντιστοιχεί στο προσφηνοειδές λόβιο.

Σε επίπεδο ομάδας, η λειτουργική συνδεσιμότητα με τη χρήση του τεστ Mann-Whitney και στατιστικό κατώφλι $p < 0.05$ ανέδειξε σημαντική αυτόματη αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των συστατικών 10 και 18 σε ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Η σύνδεση των δύο αυτών συστατικών αντιστοιχεί σε αυξημένη ταυτόχρονη ενεργοποίηση μεταξύ του δεξιού βρεγματομετωπιαίου δικτύου και του μετωπιαίου δικτύου αντίστοιχα. Η μέση και κάτω μετωπιαία έλικα και η υπερχειλίος

έλικα του δεξιού ημισφαιρίου συνδεόταν στενά με τη μέση μετωπιαία έλικα του αριστερού ημισφαιρίου.

Συζήτηση

Σκοπός της παρούσης μελέτης (μη δημοσιευμένα δεδομένα) είναι να εκτιμήσουμε τα νευρωνικά δίκτυα που ενεργοποιούνται κατά την κατάσταση ηρεμίας σε ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και τις συνδέσεις μεταξύ τους. Η υπό εξέταση ομάδα μας αποτελείται από ομοιογενή πληθυσμό ασθενών με όψιμη έναρξη νόσου που δεν είχαν λάβει ντοπαμινεργική θεραπεία και η εξέταση πραγματοποιήθηκε κατά τις νυχτερινές ώρες. Τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τη μέτρηση περιοχικών αλλαγών του όγκου του εγκεφάλου.

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης μας ήταν ότι ο όγκος των εγκεφαλικών δομών δε διέφερε σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και τα νευρωνικά δίκτυα που ενεργοποιούνται κατά την κατάσταση ηρεμίας, είναι τα ίδια με εκείνα που περιγράφηκαν από τους van den Heuvel και τους συνεργάτες [87]. Στη μελέτη μας το προσφηνοειδές λόβιο ήταν οριακά περισσότερο ενεργοποιημένο κατά τη διάρκεια της ηρεμίας σε ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, η λειτουργική ανάλυση συνδεσιμότητας έδειξε στατιστικά σημαντική σύνδεση μεταξύ της υπερχειλίου έλικας, της μέσω και κάτω μετωπιαίας έλικας του δεξιού ημισφαιρίου και της μέσης μετωπιαίας έλικας του αριστερού ημισφαιρίου στους ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν αλλαγές του όγκου της φαιάς και λευκής ουσίας μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Οι προηγούμενες αναφορές σχετικά με νευροακτινολογικές εκτιμήσεις των ογκομετρικών αλλαγών και των μεθόδων διάχυσης ήταν αντικρουόμενες [62], [63], [64]. Τα μη σταθερά αποτελέσματα αποδίδονται στα ανομοιογενή δείγματα ή στη χρήση διαφορετικών τεχνικών. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με ογκομετρικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών που δε λάμβαναν φάρμακα [65], [115], [144]. Η παρούσα εργασία ενισχύει την υπόθεση ότι πιθανά άλλοι παράγοντες όπως η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να προκαλούν αλλαγές του όγκου του εγκεφάλου όπως έχει φανεί από προηγούμενες μελέτες.

Η προηγούμενη μελέτη της ομάδας μας σε ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών κατά τη διάρκεια πελματιαίας και ραχιαίας κάμψης του άκρου ποδός άμφω, ανέδειξε αυξημένη ενεργοποίηση του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και οριακή ενεργοποίηση της έλικας του προσαγωγίου του δεξιού ημισφαιρίου [113]. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε σημαντική ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου των ασθενών με όψιμη έναρξη συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η περιοχή του οπίσθιου βρεγματικού λοβού στην οποία ανήκει το προσφηνοειδές λόβιο συμμετέχει στον αισθητικό έλεγχο της κίνησης [145], στη δημιουργία εμπρόθετης κίνησης των μελών του σώματός μας και στην ενσωμάτωση αισθητικών και κινητικών πληροφοριών [146]. Η φάση της ηρεμίας των ασθενών μπορεί να θεωρηθεί ως μια προπαρασκευαστική φάση της εκδήλωσης των συμπτωμάτων όπου αισθητικά συμπτώματα υπάρχουν αλλά είναι καλά ανεκτά. Το προσφηνοειδές λόβιο συνδέεται ισχυρά με πυρήνες του θαλάμου. Μελέτες μαγνητικής φασματοσκοπίας έχουν δείξει ότι στη φάση εισαγωγής στον ύπνο του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών ο θάλαμος ελέγχεται με αυξημένο λόγο του συμπλέγματος γλουταμινικού οξέος και γλουταμίνης προς κρεατινίνη ο οποίος σχετιζόταν μόνο με την περίοδο εγρήγορσης κατά την διάρκεια του ύπνου και όχι με τις περιοδικές κινήσεις του ύπνου [147]. Η ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου μπορεί να αποτελεί μέρος της θαλαμοφλοιικής οδού η οποία τίθεται σε εγρήγορση στη φάση ανάπαυσης του ασθενούς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Το προσφηνοειδές λόβιο αποτελεί τον πυρήνα του δικτύου προκαθορισμένης λειτουργίας, ενός δικτύου που είναι μεταβολικά ενεργό κατά την ηρεμία και απενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της κίνησης σε φυσιολογικά άτομα [148]. Το αριστερό προσφηνοειδές λόβιο συνδέεται τόσο με το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και με το ραχιαίο-πλάγιο τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού, περιοχές με λειτουργική δραστηριότητα κατά τη μίμηση περιοδικών κινήσεων των άκρων σε ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου όπως υποδεικνύει η πρώτη μελέτη. Η ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου στη φάση ηρεμίας-πιθανά αρχικά ανεκτών αισθητικών συμπτωμάτων και του ραχιαίου πλάγιου τμήματος του προμετωπιαίου φλοιού στη φάση των κινητικών συμπτωμάτων πιθανά υποδεικνύει τη χρονική αλληλουχία της ενεργοποίησης των ως άνω παρατιθέμενων ανατομικών περιοχών.

Μελέτη SPECT που αφορούσε ηλικιωμένους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών υποδεικνύει αυξημένη πυκνότητα υποδοχέων ντοπαμίνης στον κερκοφόρο πυρήνα, στο οπίσθιο τμήμα του κελύφους και στο ραβδωτό σώμα [149]. Ο υποδοχέας μεταφοράς ντοπαμίνης είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη η οποία ρυθμίζει την εξωκυττάρια ντοπαμίνη

απομακρύνοντας την από τη συναπτική σχισμή και μεταφέροντας την στο κυτταρόπλασμα [150]. Συνεπώς αυξημένη πυκνότητα υποδοχέων ντοπαμίνης θα μπορούσε να οδηγήσει σε χαμηλή ποσότητα ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή. Αυξημένη διαθεσιμότητα υποδοχέων DAT στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος κατά τη διάρκεια ενός παραδείγματος εγρήγορης-αυξημένης προσοχής έδειξε θετική συσχέτιση με το σήμα BOLD του αριστερού προσφηνοειδούς λοβίου και αρνητική συσχέτιση με την ενεργοποίηση της έλικας του προσαγωγίου δεξιά [151]. Το εύρημα υποδεικνύει ότι ο κεντρικός πυρήνας του συστήματος προκαθορισμένης λειτουργίας (default mode network) ήταν ενεργός στη διάρκεια του παραδείγματος αυξημένης προσοχής-εγρήγορης. Η ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου στο παράδειγμά μας μπορεί να σχετίζεται με το ότι οι ασθενείς εκτελούν το παράδειγμα με περισσότερη συγκέντρωση [151].

Αυξημένη διαθεσιμότητα των υποδοχέων ντοπαμίνης στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος κατά τη διάρκεια ενός έργου οπτικής προσοχής έδειξε θετική συσχέτιση με τα σήματα BOLD του αριστερού προσφηνοειδούς λοβίου και αρνητική συσχέτιση με το πρόσθιο τμήμα του προσαγωγίου του δεξιού ημισφαιρίου. Τα ευρήματα δείχνουν ότι το δίκτυο προκαθορισμένης λειτουργίας είναι λιγότερο απενεργοποιημένο κατά τη διάρκεια ενός παραδείγματος ενεργού προσοχής. Η παράδοξη ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου πιθανά δείχνει ότι οι ασθενείς συμμετέχουν στο παράδειγμα δείχνοντας τεταμένη προσοχή [151]. Κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας ζητήθηκε από τους ασθενείς με όψιμη έναρξη σύνδρομο ανήσυχων ποδιών να ξαπλώσουν και να ηρεμήσουν χωρίς να κοιμηθούν και είναι πιθανό ότι οι ασθενείς έδειχναν αυξημένη προσοχή. Αυξημένη ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου σε σχέση με τους μάρτυρες μπορεί να εξηγηθεί ως ισχυρή αυτοσυγκέντρωση. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η αυξημένη αυτοσυγκέντρωση συνήθως συνοδεύει τις λειτουργικές (ψυχογενείς) κινητικές διαταραχές [152].

Η λειτουργική συνδεσιμότητα των δικτύων κατά την ηρεμία έδειξε αυξημένη ενεργοποίηση μεταξύ της υπερχειλίου έλικας της μέσης και κάτω μετωπιαίας έλικας του δεξιού ημισφαιρίου και της μέσης μετωπιαίας έλικας του αριστερού ημισφαιρίου. Ο πλάγιος μετωπιαίος φλοιός εμπλέκεται σε αναστολή απόκρισης κατά τη διάρκεια του παραδείγματος «έναρξη-παύση». Μπορεί να υπάρχει ένα αισθητικό κατώφλι ανάλογα με το οποίο οι ασθενείς εκδηλώνουν ή όχι κινητικά συμπτώματα, μέσω ικανής ενεργοποίησης των πλάγιων μετωπιαίων περιοχών. Θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί εάν τα δίκτυα αυτά εκφράζουν λιγότερη συνδεσιμότητα σε ασθενείς που εκδηλώνουν

κίνηση στη διάρκεια της εξέτασης. Στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές είναι συχνά το αποτέλεσμα φτωχής αναστολής λόγω βλάβης του μετωπιαίου φλοιού σε ζώα και ανθρώπους [153].

Συμπερασματικά, η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με όψιμη έναρξη νόσου δεν εμφανίζουν αλλαγές του όγκου του εγκεφάλου. Αυξημένη ενεργοποίηση του δικτύου προκαθορισμένης λειτουργίας κατά τη διάρκεια ηρεμίας υποδεικνύει πιθανά προσπάθεια ελέγχου των αισθητηριακών συμπτωμάτων ή πιθανά μια ισχυρή αυτοεστιασμένη προσοχή. Η ισχυρή σύνδεση μεταξύ της μέσης και κάτω μετωπιαίας έλικας του δεξιού ημισφαιρίου και της μέσης μετωπιαίας έλικας του αριστερού ημισφαιρίου μπορεί να υποδεικνύει την ενεργοποίηση ενός, τουλάχιστον παροδικού, ανασταλτικού μηχανισμού των περιοδικών επαναληπτικών κινήσεων των άκρων.

III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τεχνικές της μελέτης του όγκου του εγκεφάλου, της εκτίμησης του χρόνου χαλάρωσης T2 και της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Οι μελέτες διενεργήθηκαν σε ομοιογενείς πληθυσμούς με πρώιμη ή όψιμη έναρξη νόσου, χωρίς ντοπαμινεργική θεραπεία και πραγματοποιήθηκαν τις νυχτερινές ώρες, στη φάση έκλυσης των συμπτωμάτων. Στη βιβλιογραφία οι έως τώρα μελέτες μαγνητικής τομογραφίας αφορούσαν μικτούς πληθυσμούς πρώιμης και όψιμης έναρξης νόσου, με και χωρίς ντοπαμινεργική θεραπεία και πραγματοποιούνταν τις πρωινές ώρες.

Καμία από τις ομάδες της μελέτης μας, πρώιμης και όψιμης έναρξης, δεν έδειξε διαφορά του όγκου του εγκεφάλου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονα με τη δική μας, αλλά και μεταγενέστερες, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η διαταραχή του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι πιθανότερα λειτουργική και όχι δομική.

Τα αποτελέσματα των μελετών του T2 χρόνου στους ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου υποδεικνύουν χαμηλό σίδηρο στη μέλαινα ουσία και συγκεκριμένα στο συμπαγές τμήμα της. Προηγούμενες μελέτες που μετρούσαν τον T2 χρόνο καθώς και μελέτες διακρανιακού υπερήχου επισημαίνουν τη χαμηλή ποσότητα σιδήρου στη μέλαινα ουσία. Το σημαντικό είναι ότι στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε ξεχωριστά το συμπαγές και το δικτυωτό τμήμα της μέλαινας ουσίας. Όσον αφορά την ομάδα πρώιμης έναρξης ελέγχθηκε αύξηση της εναπόθεσης του σιδήρου στο έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας και τον υποθαλάμιο πυρήνα του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, εύρημα που πιθανά εξηγείται με την προϊούσα ετερόπλευρη μειωμένη ντοπαμινεργική λειτουργία και πιθανά οδηγεί σε νευροεκφύλιση των περιοχών.

Όσον αφορά τον έλεγχο με λειτουργική μαγνητική τομογραφία η μίμηση των περιοδικών κινήσεων των άκρων σε ασθενείς με όψιμη έναρξη του συνδρόμου έδειξε σημαντική ενεργοποίηση του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού του αριστερού ημισφαιρίου που πιθανά υποδεικνύει υπερλειτουργία ενός συστήματος που συμμετέχει στην έναρξη και τον έλεγχο αυτοπροκαλούμενων συμπεριφορών. Επίσης για πρώτη φορά ερευνήθηκε η ενεργοποίηση του εγκεφάλου ομάδας ασθενών με όψιμη έναρξη νόσου στη φάση που θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως προσυμπτωματική καθώς οι ασθενείς τοποθετήθηκαν στο μαγνητικό τομογράφο την ώρα αιχμής των συμπτωμάτων

τους αλλά στη διάρκεια της εξέτασης δεν εκτέλεσαν περιοδικές κινήσεις των άκρων. Στην ηρεμία, οι ασθενείς έδειξαν οριακή ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το προσφηνοειδές λόβιο είναι ο πυρήνας του συστήματος προκαθορισμένης λειτουργίας και πιθανά η ενεργοποίησή του σχετίζεται με προσπάθεια ελέγχου των αισθητηριακών συμπτωμάτων ή μια ισχυρή αυτοεστιασμένη προσοχή στη διάρκεια του παραδείγματος.

Στους ασθενείς με πρώιμη έναρξη νόσου, η μελέτη με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία μελέτησε τις τυχαίες, ενεργείς, αυτοπροκαλούμενες περιοδικές κινήσεις των ποδιών και ελέγχθηκε ενεργοποίηση του κυκλώματος ραβδωτού σώματος - μετωπιαίου λοβού - μεταιχμιακού συστήματος. Το σύστημα αυτό, ως γνωστό, συμμετέχει σε συμπεριφορές κινήτρου και επάγει αυτοπροκαλούμενες κινήσεις καθ'επανάληψην.

Τα ευρήματα της παρούσης διδακτορικής διατριβής εμπλουτίζουν τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα της χαρτογράφησης των λειτουργικών αλλαγών του εγκεφάλου του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, πρώιμης και όψιμης έναρξης στη συμπτωματική περίοδο. Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν πιθανά κυκλώματα που είναι περισσότερο ενεργά ανάλογα με την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων του εξεταζόμενου και επισημαίνουν και το πιθανό ρόλο φλοϊκών περιοχών. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικό διαγνωστικό εργαλείο του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών υποδεικνύοντας την ενδογενή εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια περιοδικών κινήσεων των άκρων. Εξάλλου, η ανώμαλη εγκεφαλική δραστηριότητα θα μπορούσε να αποτελέσει και θεραπευτικό στόχο για τον ασθενή με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών καθώς θεραπευτικές διαδικασίες όπως η διαμαγνητική διέγερση που στρέφεται προς συγκεκριμένες περιοχές αυξημένης ή μειωμένης ενεργοποίησης μπορεί πιθανά να ανακουφίσει από τα συμπτώματα του ιδιοπαθούς συνδρόμου.

IV. Περίληψη

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια συχνή νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ακατανίκητη ανάγκη κίνησης των κάτω άκρων κυρίως σε περιόδους ηρεμίας και προκαλείται από δυσάρεστες αισθήσεις στην περιοχή της κνήμης. Οι κινήσεις των κάτω άκρων χαρακτηρίζονται ως περιοδικές κινήσεις των άκρων και είναι επαναλαμβανόμενες, στερεότυπες κινήσεις της ποδοκνημικής άρθρωσης, εν είδει "babinski" κίνηση των δακτύλων του ποδιού καθώς και κάμψη της κατά γόναυ άρθρωσης. Η διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι κλινική.

Η σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων του συνδρόμου με τη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών και σιδήρου έχει οδηγήσει στη διαμόρφωση των υποθέσεων της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου ενώ περισσότερη έμφαση δίδεται στη δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και στο πιθανό ρόλο της ντοπαμίνης και του σιδήρου. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έχει οδηγήσει σε αποτελέσματα που αναφέρονται στη χαμηλή ποσότητα σιδήρου σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές ενώ μελέτες PET και SPECT έχουν μελετήσει την ανώμαλη ποσότητα υποδοχέων ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία είναι μια σύγχρονη εφαρμογή της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού με την οποία ελέγχουμε τις περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται όταν το άτομο εκτελεί ένα συγκεκριμένο έργο αλλά ακόμη και όταν βρίσκεται σε ηρεμία. Τα δεδομένα που αφορούν την απεικόνιση με λειτουργική μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου ασθενών με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι περιορισμένα. Με την παρούσα διδακτορική διατριβή θελήσαμε να μελετήσουμε ποιες περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται όταν το άτομο με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών εκτελεί τις περιοδικές κινήσεις των άκρων τόσο αυτόματα όσο και μετά από υπαγόρευση. Μελετήσαμε πληθυσμούς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών πρώιμης ή όψιμης έναρξης νόσου (με βάση το ηλικιακό όριο των 45 ετών), χωρίς να έχουν λάβει ντοπαμινεργική θεραπεία και η εξέταση πραγματοποιήθηκε την ώρα αιχμής των συμπτωμάτων. Στον όψιμης έναρξης νόσου πληθυσμό μετρήσαμε αρχικά το χρόνο T2 σε διαφορετικούς χρόνους αντήχησης και συγκρίναμε με υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν υψηλό χρόνο T2 στο συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας και κάτι τέτοιο σχετίζεται με χαμηλή ποσότητα σιδήρου στην περιοχή. Το εύρημα είναι ιδιαίτερα σημαντικά καθώς το συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας συμμετέχει με ένα περίπλοκο κύκλωμα στην ρύθμιση της κίνησης. Ακολούθως επεξεργαστήκαμε τα δεδομένα της

λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας και συγκρίναμε τους χάρτες ενεργοποίησης με τους χάρτες ενεργοποίησης ατόμων που πραγματοποίησαν το ίδιο πρωτόκολλο δηλαδή κινήσεις πελματιαίας και ραχιαίας κάμψης της άκρας ποδός κατόπιν εντολής. Η σύγκριση των χαρτών ενεργοποίησης έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν μεγαλύτερο βαθμό ενεργοποίησης του προμετωπιαίου λοβού στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο και της έλικας του προσαγωγίου στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο. Η υπερερενεργοποίηση των περιοχών αυτών μπορεί να ερμηνευτεί καθώς οι περιοχές αυτές συμμετέχουν στον έλεγχο στερεότυπων κινήσεων αλλά και πιθανά μέσω εξαρτημένης αντίδρασης προσμονής του πόνου.

Οι ασθενείς με πρώιμη έναρξη νόσου πραγματοποίησαν αυθόρμητες περιοδικές κινήσεις των άκρων την ώρα έκλυσης των δυσάρεστων αισθητικών συμπτωμάτων. Το πρωτόκολλο περιελάμβανε και ακολουθίες ανατομικές οι οποίες με βάση το αυτοματοποιημένο πρόγραμμα της μορφομετρίας που βασίζεται στο ογκοστοιχείο αναλύθηκαν και συγκρίθηκαν με ανατομικές εικόνες ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά όγκου ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες στο διαμέρισμα της φαιάς και λευκής ουσίας. Επίσης αναλύθηκαν οι εικόνες T2 σε διαφορετικούς χρόνους αντήχησης και έγιναν μετρήσεις στο χάρτη T2 διαφόρων περιοχών. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλούς χρόνους T2 στον υποθαλάμιο πυρήνα και στο έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο που σχετίζονται με αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στις εν λόγω περιοχές. Τα χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης που παρατηρούνται την ώρα εκτέλεσης του πρωτοκόλλου οδηγούν στην τελική υπερερενεργοποίηση των περιοχών αυτών και σε οξειδωτικό στρες με αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεση σιδήρου. Ο τελικός χάρτης ενεργοποίησης του παραδείγματος της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας ανέδειξε περιοχές του ραβδωτού σώματος, του μεταιχμιακού συστήματος και φλοιικές περιοχές. Ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ της ενεργοποίησης του εγκεφάλου και της ηλικίας του ασθενούς έδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία του ασθενούς και την ενεργοποίηση του προσκεφάλου του θαλάμου και πιθανά κάτι τέτοιο εξηγείται από την μείωση του αριθμού των υποδοχέων D2 του θαλάμου σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς που οδηγεί σε μεγαλύτερη αίσθηση του πόνου και την εξάρτηση του αισθήματος του πόνου με την ενεργοποίηση του θαλάμου όπως αυτή υποδεικνύεται από εξετάσεις λειτουργικής απεικόνισης.

Τέλος, ομάδα ασθενών με όψιμη μορφή νόσου εξετάστηκαν σε φάση ηρεμίας και βρέθηκαν αποτελέσματα ενεργοποίησης του εγκεφάλου. Οι περιοχές που ενεργοποιήθηκαν συγκρίθηκαν με τον χάρτη ενεργοποίησης υγιών μαρτύρων σε ηρεμία.

Οι ασθενείς παρουσίαζαν μεγαλύτερο βαθμό ενεργοποίησης του προσφηνοειδούς λοβίου το οποίο αποτελεί το λειτουργικό πυρήνα του δικτύου προκαθορισμένης λειτουργίας. Το προσφηνοειδές λόβιο συνδέεται ισχυρά με τον προμετωπίο λοβό του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου και την έλικα του προσαγωγίου του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου και δεδομένου ότι οι περιοχές αυτές έχουν ήδη αναφερθεί στην πρώτη μας μελέτη ως υπερενεργοποιημένες κατά την εκτέλεση των περιοδικών κινήσεων των άκρων πιθανά μπορεί να υπάρχει μια χρονική ακολουθία ενεργοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, η φάση ηρεμίας που είναι μια προσυμπτωματική περίοδος μπορεί να χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση του προσφηνοειδούς λοβίου το οποίο στη φάση εκτέλεσης των κινήσεων οδηγεί σε υπερενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού και της έλικας του προσαγωγίου.

V. Résumé

L'Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle du cerveau des patients atteints du syndrome des jambes sans repos

Margariti Persefoni

Le syndrome des jambes (SJR) sans repos est un dysfonctionnement neurologique assez fréquent qui se caractérise par le besoin de bouger les membres inférieurs déclenché par l'immobilité. Le besoin résulte souvent de la nécessité de soulager des sensations désagréables.

Les mouvements sont involontaires et ils sont définis comme mouvements périodiques des membres et sont stéréotypés et répétitifs. Le diagnostic du syndrome des jambes sans repos est purement clinique. Il se fonde sur la présence des cinq critères minimaux, établis initialement en 1995 par l' International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), puis révisés en 2002 et en 2012 par ce même groupe auprès du National Institut of Health (NIH). À ces critères minimaux obligatoires pour poser le diagnostic s'ajoutent trois critères supplémentaires et trois caractéristiques cliniques additionnelles.

Deux formes sont distinguées en rapport avec l'année du début des symptômes: la forme à début précoce à la quelle les symptômes commencent avant 45 ans, et la forme à début tardif à la quelle les symptômes commencent après 45 ans.

L'efficacité du traitement avec les agonistes dopaminergiques et le fer a conduit aux théories de physiopathologie ainsi qu'il reste largement inconnu. Les théories les plus populaires sont la théorie du déficit de fer et la théorie du dysfonctionnement du système dopaminergique. L'Imagerie fonctionnelle renforce l'hypothèse du dysfonctionnement du système dopaminergique modulé par le système opioïde endogène. Avant de commencer la thèse, aux études publiées, existait seulement une étude qui s'adressait aux patients atteints de syndrome des jambes sans repos via l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).

En effet, le but de cette thèse est de démontrer les circuits neuronaux qui sont présents au cours des mouvements périodiques des membres inférieurs aux patients avec le syndrome des jambes sans repos pendant la nuit quand les symptômes sont plus graves. Le critère de l'année du début des symptômes est utilisé pour distinguer des groupes homogènes. Tous les examens ont été réalisés après 21:00. Les patients n'ont jamais reçu d'agents dopaminergiques.

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle cartographie des régions qui sont actives pendant un événement sensorimoteur, perceptif, émotif ou cognitif. Le principe consiste à mesurer l'oxygénation (rapport oxyhémoglobine/ désoxyhémoglobine) qui augmente localement dans les aires actives suite à un apport accru en sang frais.

Notamment, VBM (voxel - based morphometry) est une méthode qui permet une comparaison voxel à voxel de la concentration locale des tissus cérébraux au sein d'un groupe où entre plusieurs groupes. Le VBM optimal est utilisé comme méthode volumétrique à cette thèse.

Plus précisément, notre première étude publiée concerne un groupe de 25 patients atteints de syndrome des jambes sans repos à début tardif et 12 contrôles. Les régions cartographiées via IRMf pendant l'imitation des mouvements périodiques des membres inférieurs aux patients et aux contrôles sont: le cortex moteur primaire, l'aire somesthésique primaire, l'aire associative du cortex cérébral et les pédoncules cérébrales moyennes. En plus, les patients démontrent de l'activité au thalamus, au putamen, au gyrus frontal moyen et au gyrus cingulaire. Entre les deux groupes (patients - contrôles) les patients démontrent de l'activité statistiquement plus importante au gyrus frontal dorsal et latéral de l'hémisphère gauche et au gyrus cingulaire antérieur de l'hémisphère droit. Utilisant les images de relaxation T2 nous avons montré que le contenu du fer est diminué dans la substance noire et plus précisément au pars compacta. Cette étude est la première à laquelle les deux parties de la substance noire (pars compacta et pars reticulata) sont évaluées séparément. La substance noire (pars compacta) est composée des neurones dopaminergiques. Ces neurones afférents du corps strié et le circuit contrôle la motricité. La formation de dopamine est régulée par l'enzyme hydroxylase de tyrosine qui utilise le fer comme co-facteur. Des études d'autopsie ont démontré une diminution de ferritine, de DMT1 (divalent métal transporter 1), de ferroprotéine et de la protéine qui régule le fer, compatible avec diminution du contenu du fer dans les cellules de neuromélanine de la substance noire. Respectivement, les mesures de DMT1 aux patients atteints de syndrome des jambes sans repos à début précoce montrent des niveaux bas.

Le cortex préfrontal dorsal et latéral participe à la création et au contrôle des mouvements qui commencent spontanément et qui tiennent une intention spécifique. Les lésions du cortex préfrontal dorsal et latéral et du gyrus cingulaire se sont associées avec un syndrome qui se caractérise par réduction de l'attitude spontanée et inhabilité d'initier un

mouvement. Les résultats démontrent soit une maladie primaire soit des effets de la plasticité du cerveau.

Notre étude suivante analyse des patients qui n'ont jamais reçu d'agents dopaminergiques et ils ont des symptômes de moyenne intensité. Imagerie via IRMf et VBM optimal ont été réalisées à un groupe de 11 patients à début précoce. Le paradigme a été réalisé pendant la nuit et se caractérise des mouvements spontanés périodiques pour réduire les sensations désagréables. L'examen a essayé de cartographier les régions qui sont actives pendant les mouvements périodiques. En plus, on a utilisé un template qui est spécifique pour le scanner et on a analysé voxel à voxel les altérations du volume de la substance grise et de la substance blanche. Les images pondérées en T1 et T2 n'ont pas démontré de pathologie structurale au cerveau. Les analyses volumétriques n'ont pas révélé d'altérations du volume de la substance blanche et de la substance grise. Les résultats ne sont pas d'accord avec des études précédentes. Plus précisément, la première étude de VBM dans laquelle les patients du syndrome des jambes sans repos ont participé, Etgen et ses collaborateurs ont clairement démontré une augmentation au volume du pulvinar à deux échantillons indépendants qui ont reçu des agents dopaminergiques. Les deux études de VBM optimal suivantes ont interrogé des patients avec le syndrome primaire et ont démontré des altérations non constantes aux régions de la substance grise comme l'hippocampus et le gyrus orbitofrontal moyen ou diminution du volume du gyrus postcentral aux deux hémisphères et au gyrus précentral de l'hémisphère gauche. Les résultats non constants peuvent être attribués aux populations différentes qui ont été étudiées aux niveaux d'importance statistique différente et avec des approches méthodologiques différentes. Des études volumétriques et des techniques de diffusion ont suggéré la participation des circuits cérébraux sensorimoteurs. Les résultats volumétriques n'ont jamais été reproduits aux patients qui n'ont pas pris d'agents dopaminergiques. Le rôle potentiel des médicaments est évident. En plus, la distinction entre populations à début précoce et à début tardif peut être importante comme cela pourrait être corrélée avec la physiopathologie. Après la publication de nos résultats, il y avait d'autres études publiées qui ont également donné des résultats négatifs des altérations du volume des régions cérébrales.

Lors de la seconde étude, nous avons mesuré les taux de fer via les images pondérées en T2 et on a estimé que le nucleus subthalamicus (nucleus of Luys) et le globus pallidus interne à l'hémisphère droit contiennent un taux de fer plus élevé. Après des limitations méthodologiques il n'y a pas d'études aux humains pour tester

l'hypothèse des variations circadiennes du contenu de fer au tissu cérébral. C'est bien défini que le mouvement de fer entre le cerveau et la périphérie via la barrière sang-cerveau est régulé par le contenu du fer du sang et des hormones comme hepcidin liée au ferroportin. Notre publication est la première documentation des taux de fer de cerveau aux patients à début précoce pendant les heures des symptômes et les fluctuations potentielles peut-être ont participé aux mesures de relaxation transversale. Plusieurs autres études démontrent que le contenu de fer est diminué à la substance noire via des méthodes comme les images pondérées en T2, l'imagerie de phase et la sonographie transcrâniale. Le contenu augmenté de fer est une observation fréquente quand on étudie une région qui est dégénérée. L'hypothèse que le syndrome des jambes sans repos peut être corrélé avec la fonction diminuée de la dopamine aux circuits des noyaux gris centraux, pourrait provoquer une activité subnormale des récepteurs du corps strié et résulte à une activité augmentée du corps strié. Une augmentation des projections inhibitrices du corps strié au globus pallidus externe peut être suivie par une diminution des projections GABAergiques inhibitrices du globus pallidus externe au nucleus subthalamicus. Le nucleus subthalamicus continue de recevoir des projections excitatrices par le cortex. Le résultat final est la fonction augmentée du nucleus subthalamicus, les lésions à ses neurones et la génération des radicaux libres et la déposition du fer augmentée. La fonction augmentée peut être corrélée au contenu du fer augmenté du nucleus subthalamicus et du globus pallidus interne. La fonction augmentée du globus pallidus interne peut être expliquée par la lésion excitatrice et les projections glutamergiques que le globus pallidus interne reçoit du nucleus subthalamicus. L'implication du nucleus subthalamicus et du globus pallidus interne au développement du syndrome aux jambes sans repos est déjà évoquée aux études précédentes. On suppose que l'unilatéralité de nos observations pourrait être corrélée avec un gradient de dysfonctionnement dopaminergique qui commence à droite et continue à gauche, c'est à dire que peut-être aux stades plus avancés la maladie se manifeste avec mouvements bilatéraux.

Pour terminer notre deuxième étude, l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle a démontré qu'il y a de l'activité importante concernant l'hémisphère gauche au gyrus précentral, au gyrus central postérieur, au thalamus, au pars opercularis et au gyrus cingulaire antérieur et ventral, de même concernant l'hémisphère droit au noyau caudé, aux lobules pariétaux supérieurs, au putamen et au cortex préfrontal dorsal et latéral. De plus, de l'activité bilatérale importante est détectée au cerebellum, au mésencéphale et au

pons. Les mouvements périodiques sont par définition non volontaires, rythmiques et le pattern d'activité pendant les mouvements périodiques est très proche par rapport aux mouvements des membres inférieurs passifs avec régions actives additionnelles comme le noyau caudé et le pars opercularis. Une corrélation positive est trouvée entre l'activité du thalamus et l'âge du patient qui peut être attribuée à un seuil de la douleur diminuée aux patients plus âgés grâce au contenu réduit des récepteurs de dopamine D2.

Dans le cadre de la troisième étude on a essayé d'identifier les réseaux actifs lors de l'état reposant et la connectivité fonctionnelle entre des réseaux différents. On a examiné neuf patients à début tardif pendant la nuit via IRMf et VBM optimal.

Les images de séquences pondérées en T1 et en T2 ont montré qu'il n'y a pas d'altérations structurales au cerveau des sujets. L'analyse VBM a révélé qu'il n'y a pas d'altérations d'importance statistique entre patients et contrôles. L'analyse en composantes indépendantes a montré qu'il y a 20 sources spatiales qui composent huit patterns différents déjà connus comme réseaux cérébraux au repos. La comparaison entre les cartes des patients et des contrôles a révélé de l'activité marginale du composant 19 qui correspond au précunéus du lobe pariétal, au pôle antérieur du cortex préfrontal et aux régions du lobe pariétal. Dans le groupe, la connectivité fonctionnelle des réseaux a montré que le gyrus moyen frontal, le gyrus inférieur frontal et le gyrus supramarginal de l'hémisphère droit est connecté significativement avec le gyrus frontal moyen de l'hémisphère gauche.

Le cortex pariétal postérieur dont le précunéus est assigné, est impliqué au contrôle sensoriel d'activité et à la formation des mouvements du corps. En particulier, la phase du repos de nos patients peut être considérée comme une phase préparatoire pendant laquelle les symptômes existent mais ils sont bien tolérés. Le précunéus est le cœur du réseau du mode par défaut. Ce réseau est actif quand on est au repos et il est inactif pendant les tâches conscientes. Le précunéus à l'hémisphère gauche est connecté avec le gyrus cingulaire gauche et le cortex préfrontal dorsal et latéral, les régions qui sont documentées pendant les mouvements périodiques des membres inférieurs à notre étude primaire. L'activité augmentée en comparaison avec les contrôles peut être expliquée par une faible focalisation de l'attention. C'est important de souligner qu'une focalisation élevée de l'attention à soi-même est souvent accompagnée par des mouvements volontaires. La connectivité fonctionnelle des réseaux a montré qu'il existe une co-activation importante entre le gyrus supramarginal, le gyrus moyen et inférieur frontal de l'hémisphère droit avec le gyrus moyen frontal de l'hémisphère gauche. Le cortex frontal

latéral est impliqué à la réponse inhibitrice pendant les tâches "go - no go". Les patients qui ont envie de bouger spontanément peut être essaient de suspendre la réponse. Les actions stéréotypées sont souvent le résultat d'une inhibition faible aux animaux. La co-activation importante entre le lobe frontal-pariétal de l'hémisphère droit et le lobe frontal de l'hémisphère gauche peut être corrélée avec l'essai inconscient des patients de ne pas bouger malgré les sensations désagréables.

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hening W. *The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization.* Clin Neurophysiol. , 2004. **115**(9): p. 1965-74.
2. Thorpy MJ. *Classification of sleep disorders.* Neurotherapeutics. , 2012. **9**(4): p. 687-701.
3. Garcia-Borreguero D. *From restless legs syndrome to Willis-Ekbom disease: a condition reaches full age.* Sleep Med Rev. , 2012. **16**(4): p. 281-2.
4. Aydar G, Kurt S., Karaer Unaldi H et al. *Restless legs syndrome in Multiple Sclerosis.* Eur Neurol, 2011. **65**(5): p. 302-306.
5. Skidmore FM, Drago V. Foster PS et al *Bilateral restless legs affecting a phantom limb, treated with dopamine agonists.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(5): p. 569-70.
6. Allen RP, Picchietti DL., Garcia-Borreguero D et al. International Restless Legs Syndrome Study Group., *Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance.* 2014.15: **8**(860-73).
7. Iannaccone S, Zucconi .M., Marchettini P et al. *Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome.* Mov Disord. , 1995. **10**(1): p. 2-9.
8. Garcia-Borreguero D, Odin P., Schwarz C. *Restless legs syndrome: an overview of the current understanding and management.* Acta Neurol Scand, 2004. **109**: p. 303-317.
9. Michaud M, Poirier G., Lavigne G et al. *Restless Legs Syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test.* Sleep Med. , 2001. **2**(4): p. 317-321.
10. Montplaisir J, Boucher .S., Nicolas A et al. *Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome.* Movement Disorders, 1998(2): p. 324-329.
11. Garcia-Borreguero D, Larrosa O., de la Llave Y et al. *Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome.* Sleep Med. , 2004 **5**(6): p. 561-5.
12. Wetter TC, Collado.-Seidel.V., Pollmächer T et al. *Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy.* Sleep. , 2000. **23**(3): p. 361-7.
13. LeBan MM. *"Vespers Curse" night pain--the bane of Hypnos.* Arch Phys Med Rehabil., 1984. **65**(9): p. 501-4.
14. Ohayon MM, Roth.T. *Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population.* J Psychosom Res. , 2002. **53**(1): p. 547-54.
15. Winkelmann J, Muller-Myhsok .B., Wittchen H et al. *Complex segregation analysis of Restless Legs Syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families.* Ann Neurol, 2002. **52**: p. 297-302.
16. Montplaisir J, Boucher S., Poirier G et al. *Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria.* Mov Disord. , 1997. **12**(1): p. 61-5.

17. Allen RP, Earley CJ. *Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset*. Sleep Med. , 2000. **1**(1): p. 11-19.
18. Merlino G, Valente M., Serafini A et al. *Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences*. Neurol Sci, 2007. **28**: p. S37-S46.
19. Backman L, Nyberg L., Lindenberger U et al. *The correlative triad among aging, dopamine and cognition: current status and future prospects*. Neurosci Biobehav Rev, 2006. **30**(6): p. 791-807.
20. Schultz W, Dayan P., Montague PR. *A neural substrate of prediction and reward..* Science., 1997. **275**(5306): p. 1593-9.
21. Vallone D, Picetti R., Borrelli E. *Structure and function of dopamine receptors*. Neurosci Biobehav Rev., 2000. **24**(1): p. 125-32.
22. Sanchez-Gonzalez MA, Garcia.-Cabezas MA, Rico B et al. *The primate thalamus is a key target for brain dopamine*. J Neurosci, 2005. **25**(26): p. 6076-83.
23. Khaldy H, Leon .J., Escames G et al. *Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment*. Neuroendocrinology. , 2002. **75**(3): p. 201-8.
24. Garcia-Borreguero D, Serrano C., Larrosa O et al. *Circadian effects of dopaminergic treatment in restless legs syndrome*. Sleep Med. , 2004. **5**(4): p. 413-20.
25. Wang X, Wiesinger J., Beard J et al. *Thy1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in Restless Legs Syndrome*. J Neurol Sci. , 2004. **15**(220): p. 59-66.
26. Connor JR, Boyer PJ., Menzies SL et al. *Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome*. Neurology., 2003. **61**(3): p. 304-9.
27. Sun YM, Hoang T., Neubauer JA et al. *Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease*. J Neurol Sci., 2011. **204**(1-2): p. 93-101.
28. Mrowka M, Jobges M., Berding G et al. *Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients with restless legs syndrome*. J Neural Transm. , 2005. **112**(5): p. 693-701.
29. Earley CJ, Kuwabara H., Wong DF et al. *The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome*. Sleep, 2011. **34**(3): p. 341-7.
30. Cervenka S, Palhagen SE., Comley RA et al. *Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding*. Brain, 2006. **129**(Pt 8): p. 2017-28.
31. Paulus W, Dowling P., Rijsman R et al. *Pathophysiological concepts of Restless Legs Syndrome*. Movement Disorders, 2007. **22**: p. 1451-1456.
32. Michaud M, Soucy JP, Chabli A et al. *SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep*. J Neurol. , 2002. **249**(2): p. 164-70.
33. Berger B, Gaspar P. *Comparative anatomy of the catecholaminergic innervation of rat and primate cerebral cortex*. In: *Phylogeny and Development of Catecholamine Systems in the CNS of Vertebrates*. Eds. W. J. A. J. Smeets and A. Reiner. Cambridge University Press, Cambridge, UK., 1994: p. 293-324.
34. Conrad ME, Umbreit J. *Pathways of iron absorption*. Blood Cells Mol Dis. , 2002. **29**(3): p. 336-55.

35. Σταυρίδη Κ. Ιωάννη. *ΒΑΣΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ*. ΤΥΠΟΑΡΤ ΑΘΗΝΑ, , 1984.
36. Abell F, Kramps M., Ashburner J et al. *The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans*. Neuroreport. , 1999. **10**(8): p. 1647-51.
37. Krieger J, Schroeder C. *Iron, brain and restless legs syndrome*. Sleep Med Rev. , 2001. **5**(4): p. 277-286.
38. Rossi E. *Hepcidin--the iron regulatory hormone*. Clin Biochem Rev. 2005. **26**(3): p. 47-9.
39. Weinstock LB, Walters .AS., Pauksakon P. *Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms*. Sleep Med Rev. , 2012. **16**(4): p. 341-54.
40. Connor RJ, Menzies SL., Burdo RJ et al. *Iron and iron management proteins in neurobiology*. Pediatr Neurol 2001. **25**: p. 118-129.
41. Ondo WG, Zhao.HR., Le WD. *Animal models of restless legs syndrome*. Sleep Med, 2007. **8**: p. 344-348.
42. Ill AM, Mitchell TR., Neely EB et al. *Metabolic analysis of mouse brains that have compromised iron storage*. Metab Brain Dis., 2006. **21**(2-3): p. 77-87.
43. Moos T, Rosengren Nielsen T., Skjørringe T et al. *Iron trafficking inside the brain*. J Neurochem., 2007. **103**(5): p. 1730-40.
44. Drayer B, Burger P., Darwin R et al. *MRI of Brain Iron*. AJR, 1986. **147**: p. 103-110.
45. Allen RP, Earley CJ. *Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features*. J Clin Neurophysiol. , 2001. **18**(2): p. 128-47.
46. Haba-Rubio J, Staner L., Petiau C et al. *Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. , 2005. **76**(7): p. 1009-10.
47. Connor JR, Wang XS., Patton SM et al. *Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome*. Neurology., 2004. **62**(9): p. 1563-7.
48. Baier PC, Ondo WP., Winkelmann J. *Animal studies in Restless Legs Syndrome*. Movement Disorders, 2007. **22**: p. S459-465.
49. Erikson KM, Jones BC., Hess EJ et al. *Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain*. Pharmacol Biochem Behav. , 2001. **9**(3-4): p. 409-18.
50. Connor JR, Ponnuru P., Lee BY et al. *Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome*. Sleep Med., 2011. **12**(6): p. 614-9.
51. Qu S, Ondo WP., Zhang X et al. *Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice*. Exp Brain Res., 2006. **168**((1-2)): p. 152-6.
52. Ondo WG, He Y., Rajasekaran S et al. *Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome*. Mov Disord. , 2000. **15**(1): p. 154-8.
53. Zhao H, Zhu W., Pan T et al. *Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation*. J Neurosci Res. , 2007. **85**(5): p. 1065-76.
54. Earley CJ, Allen RP., Connor JR et al. *The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal*. Sleep Med., 2009. **10**(10): p. 1155-7.

55. Paulus W, Dowling P., Rijsman R et al. *Update of the pathophysiology of the Restless-Legs-Syndrome*. *Movement Disorders*, 2007. **22**: p. S431-S439.
56. Salvi F, Montagna P., Plasmati R et al. *Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. , 1990. **53**(6): p. 522-5.
57. Gemignani F, Marbini A., Di Giovanni G et al. *Cryoglobulinaemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome*. *J Neurol Sci.*, 1997. **152**(2): p. 218-23.
58. Gemignani F, Marbini A., Di Giovanni G et al. *Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome*. *Neurology*, 1999. **52**(5): p. 1064-6.
59. Rutkove SB, Matheson J., Logigian EL. *Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy*. *Muscle Nerve.*, 1996. **19**(5): p. 670-2.
60. Schattschneider J, Bode A., Wasner G et al. *Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing*. *J Neurol.* , 2004. **251**(8): p. 977-82.
61. Matsuo M, Tsuchiya K., Hamasaki Y, et al. *Restless legs syndrome: association with streptococcal or mycoplasma infection*. *Pediatr Neurol.*, 2004. **31**(2): p. 119-21.
62. Etgen T, Draganski B., Ilg C et al. *Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome*. *Neuroimage.*, 2005. **24**(4): p. 1242-7.
63. Hornyak M, Ahrendts J., Spiegelhalder K et al. *Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome*. *Sleep Med.* , 2007. **9**(1): p. 22-6.
64. Unrath A, Juengling FD., Schork M et al. *Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study*. *Mov Disord.* , 2007. **22**(12): p. 1751-6.
65. Celle S, Roche F., Peyron R et al. *Lack of specific gray matter alterations in restless legs syndrome in elderly subjects*. *J Neurol.* , 2010. **257**(3): p. 344-8.
66. Comley RA, Cervenka S., Pahlagen SE et al. *A Comparison of Gray Matter Density in Restless Legs Syndrome Patients and Matched Controls Using Voxel-Based Morphometry*. *J Neuroimaging.* , 2010. **22**(1): p. 28-32.
67. Bucher SF, Seelos KC., Oertel WH, et al. *Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome*. *Ann Neurol.* , 1997. **41**(5): p. 639-45.
68. Cotter P, O'Keefe ST. *Restless leg syndrome: is it a real problem?* *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2006. **2**(4): p. 465-475.
69. Clark MM. *Restless legs syndrome*. *J Am Board Fam Pract.* , 2001. **14**(5): p. 368-74.
70. Slichter, C. *Principles of magnetic resonance*. 3rd ed. Berlin:Springer-Verlag, 1990: p. 16-17.
71. Blink, E.J. *MRI Physics* <http://mri-physics.net/bin/mri-physics-en-rev1.3.pdf>, 2004.
72. Καραντάνας Α. *Μαγνητική Τομογραφία φυσικές αρχές - ερμηνεία της εικόνας*. 1997.
73. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA., Brown JJ et al. *Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist*. *Radiographics.* , 2001. **21**(3): p. 767-79.
74. Καραντάνας, Α.Χ. *Μαγνητική τομογραφία Φυσικές αρχές, ερμηνεία της εικόνας Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις*, 2003.
75. Moreno A, Jago P., de la Cruz F et al. *Neurophysiological, metabolic and cellular compartments that drive neurovascular coupling and neuroimaging signals..* *Front Neuroenergetics*, 2013. **5**(3).

76. Buxton RB, Uludag K., Dubowitz DJ et al. *Modeling the hemodynamic response to brain activation*. Neuroimage., 2004. **23**(Suppl 1): p. S220-33.
77. Huettel SA, McKeown MJ, Song AW et al. *Linking hemodynamic and electrophysiological measures of brain activity: evidence from functional MRI and intracranial field potentials*. Cereb Cortex. , 2004. **14**(2): p. 165-73.
78. Buxton, RB. *Dynamic models of BOLD contrast*. Neuroimage., 2012. **15**(62): p. 953-61.
79. Orringer DA, Vago DR., Golby AJ. *Clinical applications and future directions of functional MRI*. Semin Neurol., 2012. **32**(4): p. 466-75.
80. Kimberg DY1, Aquirre GK., D'Esposito M. *Modulation of task-related neural activity in task-switching: an fMRI study*. Brain Res Cogn Brain Res. , 2000. **10**(1-2): p. 189-96.
81. Donaldson DI, Peterson.SC., Ollinger JM et al. *Dissociating state and item components of recognition memory using fMRI*. Neuroimage. , 2001. **13**(1): p. 129-42.
82. Dale AM, Buckner RL. *Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI*. Hum Brain Mapp., 1997. **5**(5): p. 329-40.
83. Henson RN, Rugg MD., Shallice T et al. *Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study*. J Neurosci. , 1999. **19**(10): p. 3962-72.
84. Friston KJ, Zarahn.E., Josephs O et al. *Stochastic designs in event-related fMRI*. Neuroimage. , 1999. **10**(5): p. 607-19.
85. DeYoe EA, Carman GJ., Bandettini P et al. *Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex*. Proc Natl Acad Sci 1996. **93**(6): p. 2382-6.
86. Cai K, Shore A., Singh A et al. *Blood oxygen level dependent angiography (BOLDAngio) and its potential applications in cancer research..* NMR Biomed., 2012. **25**(10): p. 1125-32.
87. van den Heuvel MP, HulshoffPol HE. *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. Eur Neuropsychopharmacol. , 2010. **20**(8): p. 519-34.
88. McKeown MJ, Makeig S., Brown GG et al. *Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components..* Hum Brain Mapp. , 1998. **6**(3): p. 160-88.
89. Friston K., Ashburner JT., Kiebel SJ et al. *Statistical Parametric Mapping*. The analysis of Functional Brain Images , Eds Elsevier 2007.
90. Bolam JP, Hanley JJ., Booth PA et al. *Synaptic organisation of the basal ganglia*. J Anat., 2000. **196** ((Pt 4)): p. 527-42.
91. Zywicke HA, van Gelderen P., Connor JR et al. *Microscopic R2* mapping of reduced brain iron in the Belgrade rat*. Ann Neurol., 2002. **52**(1): p. 102-5.
92. Fleming MD, Romano MA., Su MA et al. *Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport*. Proc Natl Acad Sci, 1998. **95**(3): p. 1148-53.
93. Xiong L, Dion P., Montplaisir J et al. *Molecular genetic studies of DMT1 on 12q in French-Canadian restless legs syndrome patients and families*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet., 2007. **144B**(7): p. 911-7.
94. Earley CJ, B Barker P, Horská A et al. *MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome*. Sleep Med., 2006. **7**(5): p. 458-61.

95. Brass SD, Chen NK., Mulkern RV et al. *Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders*. Top Magn Reson Imaging. , 2006. **17**(1): p. 31-40.
96. Argyropoulou MI, Astrakas L. *MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major*. Pediatr Radiol. , 2007. **37**(12): p. 1191-200.
97. Zecca L, Gallorini M., Schünemann V et al. *Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes*. J Neurochem. , 2001. **76**(6): p. 1766-73.
98. Alexander GE, DeLong MR., Strick PL. *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annu Rev Neurosci. , 1986. **9**: p. 357-81.
99. Middleton FA, Strick PL. *Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies*. Brain Cogn., 2000. **42**(2): p. 183-200.
100. Petrides M, Pandya DN. *Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns*. Eur J Neurosci., 1999. **11**(3): p. 1011-1036.
101. Levy R, Dubois B., *Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits*. Cereb Cortex. , 2006. **16**(7): p. 916-28.
102. Clemens S, Rye D., Hochman S. *Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective*. Neurology. , 2006. **67**(1): p. 125-30.
103. Gracely RH, Geisser ME., Giesecke T. *Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia*. Brain. , 2004. **127**((Pt 4)): p. 835-43.
104. Peled R, Lavie P. *Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. , 1987. **50**(12): p. 1679-81.
105. Garcia-Borreguero D, Larrosa O., de la Llave Y et al. *Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study*. Neurology, 2002. **59**(10): p. 1573-9.
106. Telstad W, Sorensen O., Larsen S et al. *Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study*. Br Med J (Clin Res Ed). , 1984. **288**(6415): p. 444-6.
107. Walters AS, LeBrocq C., Dhar A et al. International Restless Legs Syndrome Study Group., *Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome*. Sleep Med., 2003. **4**(2): p. 121-32.
108. Wright IC, McGuire P., Poline JB et al. *A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia*. Neuroimage., 1995. **2**(4): p. 244-52.
109. Ashburner J, Friston.KJ. *Voxel-based morphometry--the methods*. Neuroimage., 2000. **11**(6Pt 1): p. 805-21.
110. Good CD, Johnsrude IS., Ashburner J et al. *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. Neuroimage, 2001. **14**(1 Pt 1): p. 21-36.
111. Baron JC, Chetelat G., Desgranges B et al. *In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease*. Neuroimage., 2001. **14**(2): p. 298-309.
112. Ashburner J, Friston.KJ. *Unified segmentation*. Neuroimage., 2005. **26**(3): p. 839-51.
113. Astrakas LG, Konitsiotis S., Margariti P et al. *T2 relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome*. Neurology., 2008. **71**(12): p. 911-6.

114. Maldjian JA, Laurienti P., Kraft RA et al. *An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets.* Neuroimage, 2003. **19**(3).
115. Comley RA, Cervenka S., Pálhagen SE et al. *A comparison of gray matter density in restless legs syndrome patients and matched controls using voxel-based morphometry.* J Neuroimaging., 2012. **22**(1).
116. Chakos MH, Lieberman JA., Alvir J et al. *Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine.* Lancet. , 1995. **345**(8947): p. 456-7.
117. Scheepers FE, Gespen de Wied CC., Kahn RS. *The effect of olanzapine treatment on m-chlorophenylpiperazine-induced hormone release in schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol. , 2001. **21**(6): p. 575-82.
118. Tyvaert L, Houdayer E., Devanne H et al. *Cortical involvement in the sensory and motor symptoms of primary restless legs syndrome.* Sleep Med. , 2009. **10**(10): p. 1090-6.
119. Connor JR, Ponnuru P., Wang XS et al. *Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome.* Brain, 2011. **34**(Pt 4): p. 959-68.
120. Rodrigue KM, Haacke EM., Raz N. *Differential effects of age and history of hypertension on regional brain volumes and iron.* Neuroimage. , 2011. **54**(2): p. 750-9.
121. Du F, Qian ZM., Zhu L et al. *L-DOPA neurotoxicity is mediated by up-regulation of DMT1-IRE expression.* PLoS One., 2009. **4**(2): p. e4593.
122. Metafratzi Z, Argyropoulou M., Kiortsis DN et al. *T(2) relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with beta-thalassaemia major.* Br J Radiol. , 2001. **74**(881): p. 407-10.
123. Argyropoulou MI, Kiortsis D., Astrakas L et al. *Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassaemic patients: a T2 relaxometry study.* Eur Radiol., 2007. **17**(12): p. 3025-30.
124. Kosta P, Argyropoulou MI., Markoula S et al. *MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease.* J Neurol., 2006. **253**(1): p. 26-32.
125. Alexander GE, Crutchner M. *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing.* Trends Neurosci., 1990. **13**(7): p. 266-71.
126. Okun MS, Fernandez HH., Foote KD. *Deep brain stimulation of the GPi treats restless legs syndrome associated with dystonia.* Mov Disord. , 2005. **20**(4): p. 500-1.
127. Kedia S, Moro E., Tagliati M, et al. *Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease.* Neurology. , 2004. **63**(12): p. 2410-2.
128. Driver-Dunckley E, Evidente VG., Adler CH et al. *Restless legs syndrome in Parkinson's disease patients may improve with subthalamic stimulation.* Mov Disord. , 2006. **21**(8): p. 1287-9.
129. Benabid AL, Chabardes S., Mitrofanis J et al. *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease.* Lancet Neurol., 2009. **8**(1): p. 67-81.
130. Gómez-Esteban JC, Tijero B., Ciordia R et al. *Factors influencing the symmetry of Parkinson's disease symptoms.* Clin Neurol Neurosurg. , 2010. **112**(4): p. 302-5.

131. Lu CS, Ikeda A., Terada K et al. *Electrophysiological studies of early stage corticobasal degeneration..* Mov Disord. , 1998. **13**(1): p. 140-6.
132. Yarnitsky D, Barron SA., Bental E. *Disappearance of phantom pain after focal brain infarction.* Pain. , 1998. **32**(3): p. 285-7.
133. Ciccarelli O, Toosy AT., Marsden JF et al. *Identifying brain regions for integrative sensorimotor processing with ankle movements.* Exp Brain Res. , 2005. **166**(1): p. 31-42.
134. Saalmann YB, Kastner S. *Gain control in the visual thalamus during perception and cognition.* Curr Opin Neurobiol., 2009. **19**(4): p. 408-14.
135. San Pedro EC, Mountz JM., Mountz JD et al. *Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus.* J Rheumatol. , 1998. **25**(11): p. 2270-5.
136. Hagelberg N, Jaaskelainen SK., Martikainen IK et al. *Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review.* Eur J Pharmacol. , 2004. **500**(1-3): p. 187-92.
137. Calhoun VD, Adali T., Pearlson GD et al. *A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis..* Hum Brain Mapp. , 2001. **14**(3): p. 140-51.
138. Calhoun VD, Kiehl K., Pearlson GD. *Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks..* Hum Brain Mapp. , 2008. **29**(7): p. 828-38.
139. Supekar K, Uddin LQ., Prater K et al. *Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children.* Neuroimage. , 2010. **52**(1): p. 290-301.
140. Damoiseaux JS, Rombouts SA., Barkhof F et al. *Consistent resting-state networks across healthy subjects.* Proc Natl Acad Sci U S A. , 2006. **103**(37): p. 13848-53.
141. Damaraju E, Phillips JR., Lowe JR et al. *Resting-state functional connectivity differences in premature children.* Front Syst Neurosci. , 2010. **17**;4.
142. Andersen AH, Gash DM., Avison MJ. *Principal component analysis of the dynamic response measured by fMRI: a generalized linear systems framework.* Magn Reson Imaging. , 1999. **17**(6): p. 795-815.
143. Bell AJ, Sejnowski TJ. *An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution..* Neural Comput., 1995. **7**(6): p. 1129-59.
144. Margariti PN, Astrakas L., Tsouli SG et al. *Investigation of unmedicated early onset restless legs syndrome by voxel-based morphometry, T2 relaxometry, and functional MR imaging during the night-time hours.* AJNR 2012. **33**(4): p. 667-72.
145. Culham JC, Cavina-Pratesi C., Singhal A. *The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging?.* Neuropsychologia. , 2006. **44**(13): p. 2668-84.
146. Andersen RA, Buneo CA. *Intentional maps in posterior parietal cortex..* Annu Rev Neurosci., 2002. **25**: p. 189-220.
147. Allen RP, Barker PB., Horská A et al. *Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep.* Neurology. , 2013. **80**(22): p. 2028-34.
148. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. *A default mode of brain function.* Proc Natl Acad Sci U S A., 2001. **98**(2): p. 676-82.
149. Kim KW, Jhoo JH., Lee SB et al. *Increased striatal dopamine transporter density in moderately severe old restless legs syndrome patients..* Eur J Neurol. , 2012. **19**(9): p. 1213-8.

150. Varrone A, Halldin C. *Molecular imaging of the dopamine transporter*. J Nucl Med. , 2010. **51**(9): p. 1331-4.
151. Tomasi D, Volkow ND., Wang R et al. *Dopamine transporters in striatum correlate with deactivation in the default mode network during visuospatial attention..* PLoS One, 2009. **4**(6): p. e6102.
152. Edwards MJ, Fotopoulou A., Pareés I. *Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders*. Curr Opin Neurol, 2013. **26**(4): p. 442-7.
153. Hauser MD. *Perseveration, inhibition and the prefrontal cortex: a new look*. Curr Opin Neurobiol. , 1999. **9**(2): p. 214-22.
154. Unrath A, Juengling FD., Schork M et al. *Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study*. Mov Disord. , 2007. **15**(22 (12)): p. 1751-6.