



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

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

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μαρία Ι Αργυροπούλου

**ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
SJOGREN**

**ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**

ΛΟΥΚΙΑ Χ ΤΖΑΡΟΥΧΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

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

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μαρία Ι Αργυροπούλου

**ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
SJOGREN**

**ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**

ΛΟΥΚΙΑ Χ ΤΖΑΡΟΥΧΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014

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).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Τζαρούχη Λουκίας: 29-3-2007

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 603^α/24-4-2007

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αργυροπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας

Μέλη

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας
Κονιτσιώτης Σπυρίδωνας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας

Ημερομηνία Ορισμού θέματος: 7-5-2007

«Προσβολή Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren: Μελέτη με MRI»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 757^α/19-12-2013

1. Αργυροπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Κιόρτσης Δημήτριος-Νικηφόρος, Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Βούλγαρη Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Κονιτσιώτης Σπυρίδωνας, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Ασπρακάς Λουκάς, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Ζήκου Αναστασία, Λέκτορα Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 6-2-2014

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Φωτόπουλος Ανδρέας

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής



Στην καθηγήτριά μου κα Αργυροπούλου Μαρία

...που μου άνοιξε το δρόμο και με δίδαξε τον τρόπο να γίνω σωστή επιστήμονας

Στους γονείς μου Τζένη και Χαράλαμπο

...που είναι πάντα δίπλα μου

Στο σύζυγό μου Αλέξη

...που με αγάπη και κατανόηση στηρίζει τα όνειρα μου

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε συνεργασία με την Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Με αφορμή την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια Ακτινολογίας κα Αργυροπούλου Μαρία, επιβλέπουσα της παρούσας διατριβής και “πνευματική μου μητέρα”. Την ευχαριστώ από καρδιάς για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου. Αποτέλεσε και αποτελεί για εμένα πηγή έμπνευσης, ήθους και παιδείας. Της οφείλω εν γένει την “πνευματική μου παιδεία”.

Ιδιαίτερα στον Καθηγητή Ρευματολογίας κ Δρόσο Αλέξανδρο θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την εμπιστοσύνη του , την πρόθυμη συνεργασία, την πολύτιμη καθοδήγηση και τις καταλυτικές συμβουλές του κατά την διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας κ Κονιτσιώτη Σπυρίδωνα για την καλοπροαίρετη καθοδήγηση του και συμπαράσταση του όλα αυτά τα χρόνια.

Ευχαριστώ θερμά και από καρδιάς τον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κ Ασπρακά Λουκά για την μύηση μου στον χώρο της επεξεργασίας των εικόνων Μαγνητικής Τομογραφίας, των στατιστικών αναλύσεων και της συγγραφής επιστημονικών πονημάτων. Άνοιξε μπροστά μου ένα κόσμο “μαγικό” και του είμαι ευγνώμον για αυτό.

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω την Διευθύντρια, πλέον, της Ρευματολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Χατζηκώστα κα Τσιφετάκη Νίκη για την πολύτιμη βοήθεια της κατά τη συλλογή του πληθυσμού για την παρούσα μελέτη και για την μετάδοση του αληθινού ενδιαφέροντος για τον άρρωστο.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Λέκτορα Ακτινολογίας κα Ζήκου Αναστασία και στην Επιμελήτρια Α΄ Ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κα Κώστα Παρασκευή. Υπήρξαν πάντα δίπλα μου από τα αρχικά, δειλά βήματα μου στον κόσμο της Ακτινολογίας έως και σήμερα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τις Τεχνολόγους του Τμήματος Μαγνητικής Τομογραφίας και Τόλη Σπυριδούλα, κα Ντάσιου Ιωάννα και κα Κατσάνου Παναγιώτα για την συνεργασία, την υπομονή τους και την πολύτιμη βοήθειά τους. Δε θα μπορούσα να παραλείψω το νοσηλευτή του Τμήματος Μαγνητικής Τομογραφίας, τον κ Πατσούρα Γεώργιο καθώς και την γραμματέα του Ακτινολογικού Τμήματος κα Ζήση Ελένη, που με απίστευτη υπομονή και πάντα καλή διάθεση διευκόλυναν ουσιαστικά τόσο τους ασθενείς όσο και εμένα την ίδια.

Οφείλω να ευχαριστήσω το τμήμα Κληροδοτημάτων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τη Δωρεά Νικολάου Γιαννή για την οικονομική υποστήριξη κατά τα τρία πρώτα χρόνια της διατριβής μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αδερφό μου Δημήτρη Τζαρούχη και την αγαπημένη μου φίλη Βασούλα Δελλή για την σημαντική βοήθεια και τις παρατηρήσεις τους κατά την συγγραφή αυτού του πονήματος.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στους γονείς μου Τζένη και Χαράλαμπο Τζαρούχη που βρίσκονται πάντα δίπλα μου σε κάθε μικρό ή μεγάλο βήμα της ζωής μου.

Τέλος, ανεκτίμητης αξίας και καίριας σημασίας για την αποπεράτωση της εργασίας αυτής υπήρξε η στήριξη, η υπομονή και η ενθάρρυνση του συζύγου μου Αλέξη Παπαζώτου.

Πίνακας Περιεχομένων

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Αυτοάνοση επιθηλίτιδα ή σύνδρομο Sjögren	15
1.1 Ορισμός	15
1.2 Επιδημιολογία.....	15
1.3 Παθογένεια	16
1.4 Διαγνωστικά Κριτήρια	18
1.5 Κλινικές εκδηλώσεις	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στο σύνδρομο Sjögren	23
2.1 Επιδημιολογία.....	23
2.2 Παθογένεια	24
2.3 Κλινικές εκδηλώσεις προσβολής του ΚΝΣ.....	26
2.4 Διαγνωστική προσέγγιση.....	29
2.5 Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μαγνητική Τομογραφία Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging-DWI)	35
3.1 Το φαινόμενο της διάχυσης.....	35
3.2. Απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging/DWI)	37
3.3 Ο τανυστής διάχυσης.....	38
3.4 Υπολογισμός του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης και των δεικτών του τανυστή διάχυσης.....	40
3.5 Εφαρμογή της απεικόνισης με ακολουθίες σταθμισμένης διάχυσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.....	41
3.6 Ανάλυση Tract-Based Spatial Statistics (TBSS).....	44
3.6.1 Προεπεξεργασία εικόνων διάχυσης.....	45

3.6.2 Μη γραμμική ευθυγράμμιση	46
3.6.3 Προσδιορισμός εικόνας στόχου	46
3.6.4 Δημιουργία της μέσης FA εικόνας και του σκελετού αυτής.....	47
3.6.5 Προβολή των ατομικών FA εικόνων στο σκελετό.....	48
3.6.6 Στατιστική και όριο/ κατώφλι (threshold).....	49
3.6.7 Ανάλυση επιπλέον δεικτών της διάχυσης με το TBSS	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μορφομετρία εγκεφάλου.....	51
4.1 Μέθοδοι μορφομετρικών αναλύσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.....	51
4.2 Μορφομετρία σε επίπεδο ογκοστοιχείων (Voxel-Based Morphometry/VBM).....	53
4.3 Στάδια ανάλυσης με την τεχνική μορφομετρίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων.....	53
4.3.1 Κατάτμηση (segmentation)	54
4.3.2 Κανονικοποίηση (normalization).....	55
4.3.3 Διαμόρφωση (Modulation).....	55
4.3.4 Εξομάλυνση (Smoothing).....	56
4.3.5 Στατιστική ανάλυση	57
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	59
ΜΕΛΕΤΗ I.....	59
I.1 Εισαγωγή.....	59
I.2 Υλικό και μέθοδοι	61
I.3 Αποτελέσματα	66
I.4 Συζήτηση.....	69
ΜΕΛΕΤΗ II	77
II.1 Εισαγωγή.....	77
II.2 Υλικό και μέθοδοι.....	78

II. 3 Αποτελέσματα.....	82
II.4 Συζήτηση.....	83
III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	91
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	93
V. ABSTRACT.....	97
VI. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....	101
VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	103

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Αυτοάνοση επιθηλίτιδα ή σύνδρομο Sjögren

1.1 Ορισμός

Η αυτοάνοση επιθηλίτιδα ή σύνδρομο Sjögren είναι ένα χρόνια, βραδέως εξελισσόμενο νόσημα με μεγάλο εύρος οργανοειδικών και συστηματικών εκδηλώσεων [1-3]. Ονομάζεται έτσι προς τιμή του Σουηδού οφθαλμιάτρου Henrik Sjögren, ο οποίος το περιέγραψε αρχικά [2]. Χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση και καταστροφή των εξωκρινών αδένων [1-4]. Όργανα στόχοι είναι οι σιελογόνοι και δακρυϊκοί αδένες προκαλώντας τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του συνδρόμου, ξηροστομία και ξηροφθαλμία αντίστοιχα [1-4]. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζει επιπλέον συστηματικές εκδηλώσεις. Η νόσος μπορεί να εμφανίζεται ανεξάρτητα από άλλα νοσήματα (πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren) ή παράλληλα με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η συστηματική σκλήρυνση, η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού (δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren) [1-4].

1.2 Επιδημιολογία

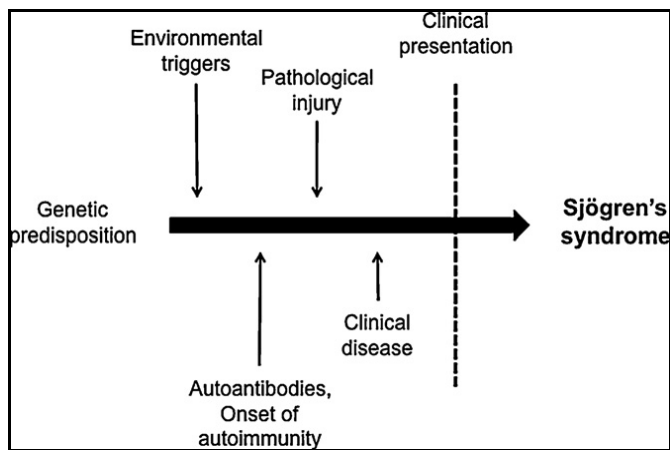
Το σύνδρομο Sjögren προσβάλλει κατά κύριο λόγο γυναίκες (αναλογία γυναικών: ανδρών 9:1) [1,3,4]. Η έναρξη της νόσου είναι κυρίως στην 4^η-6^η δεκαετία της ζωής, αν και μπορεί να εμφανίζεται σε κάθε ηλικία συμπεριλαμβανομένης και της παιδικής [1,3,4]. Ο επιπολασμός του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 0,5-1%, ενώ το 30% των ασθενών με άλλα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα πάσχει από δευτεροπαθές

σύνδρομο Sjögren [1,3,4]. Η νόσος, συνήθως, παρουσιάζει βραδεία πορεία. Από την εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων μέχρι τη οριστική διάγνωση του συνδρόμου μεσολαβεί διάστημα περίπου 5 ετών, ενώ η νόσος παραμένει αδιάγνωστη στο 50% των πασχόντων [1,3].

1.3 Παθογένεια

Στη βιβλιογραφία υπάρχει πλήθος μοριακών, ιστολογικών και κλινικών μελετών σχετικά με την παθογένεια του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren, ωστόσο η υποκείμενη αιτία αυτού παραμένει άγνωστη. Πιστεύεται ότι η παθογένεια του συνδρόμου είναι πολυπαραγοντική και ότι διάφορα στάδια προηγούνται της πλήρους κλινικής και εργαστηριακής εγκατάστασης [5,6]. Περιβαλλοντικοί παράγοντες εκτιμάται πως πυροδοτούν μια φλεγμονώδη διαδικασία σε γενετικώς προδιαθετημένα άτομα για την ανάπτυξη του συνδρόμου (Εικόνα 1) [5,6].

Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση για τα προτεινόμενα αιτιοπαθογενετικά γεγονότα πριν από τη διάγνωση του συνδρόμου Sjögren [6].



Ο Fox και οι συνεργάτες του περιγράφουν ένα μοντέλο για το σύνδρομο Sjögren που περιλαμβάνει τα κύρια ιστολογικά, γενετικά και ορολογικά χαρακτηριστικά σχετικά με την παθογένεια του συνδρόμου [7,8]. Στην αλληλουχία των γεγονότων πριν την εκδήλωση της νόσου περιγράφεται: 1) αρχική προσβολή (από ιό ή όχι) των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων η οποία οδηγεί σε κυτταρική νέκρωση με επακόλουθη έκφραση της πρωτεΐνης SS-A (η οποία δημιουργεί συμπλέγματα με το RNA) στην επιφάνεια των κυττάρων των αδένων, 2) αποτυχία καταστροφής των αυτοάνοσων T-λεμφοκυττάρων στο επίπεδο του θύμου αδένα, 3) παραγωγή κυτοκινών από τους τραυματισμένους ιστούς που διεγείρει την μετανάστευση στους αδένες αυτοάνοσων λεμφοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων μέσω φλεβιδίων που εκφράζουν συγκολλητικά μόρια, 4) διέγερση αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και συγκολλητικών μορίων από τα επιθηλιακά κύτταρα των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων που οδηγούν στην ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων εντός του μικροπεριβάλλοντος των αδένων σαν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης τους με επιθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν θετικά HLA-DR αντιγόνα, 5) παραγωγή αυτοαντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα έναντι των αντιγόνων SS-A και δημιουργία συμπλεγμάτων αντι-SS-A αντισωμάτων και ριβονουκλεοπρωτεΐνης τα οποία δεσμεύονται από τα HLA-DR θετικά δενδριτικά κύτταρα των αδένων, 6) έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών που διαιωνίζουν την φλεγμονώδη απάντηση και την παραγωγή ιντερφερόνης τύπου 1, 7) μειωμένη έκκριση από τους αδένες και 8) αντίσταση των T-κυττάρων των αδένων στην απόπτωση. Συμπερασματικά, στην ανωτέρω αλληλουχία γεγονότων το συγγενές και επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα αλληλεπιδρούν σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα (πχ HLA-DR3 θετικά άτομα) για την αυτοάνοση απάντηση έναντι του SS-A αντιγόνου που διεγείρεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (πχ ρετροϊοί, EBV κτλ) [5,7,8].

1.4 Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου Sjögren έχουν προταθεί από Ευρωπαϊκές μελέτες και έχουν βελτιωθεί περαιτέρω από την Ευρωπαϊκή-Αμερικανική ομάδα μελέτης [9] (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Αναθεωρημένα διεθνή κριτήρια από την Ευρωπαϊκή-Αμερικανική ομάδα μελέτης για την κλινική διάγνωση του συνδρόμου Sjögren [9].

<p>I. Οφθαλμικά συμπτώματα: θετική απάντηση σε τουλάχιστον μία από τις τρεις ερωτήσεις:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Είχατε καθημερινά, μόνιμα, προβληματικά ξηρά μάτια για περισσότερο από 3 μήνες;2. Έχετε ένα υποτροπιάζον αίσθημα άμμου ή χαλικιών στα μάτια;3. Χρησιμοποιείτε υποκατάστατα δακρύων περισσότερο από 3 φορές την ημέρα;
<p>II. Στοματικά συμπτώματα: θετική απάντηση σε τουλάχιστον μία από τις τρεις ερωτήσεις:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Είχατε ένα καθημερινό αίσθημα ξηρού στόματος για περισσότερο από 3 μήνες;2. Είχατε υποτροπιάζουσα ή μόνιμη διόγκωση των σιελογόνων αδένων ως ενήλικος;3. Πίνετε συχνά υγρά για να βοηθήσετε την κατάποση στερεάς τροφής;
<p>III. Οφθαλμικά σημεία: αντικειμενική κατάδειξη της οφθαλμικής εμπλοκής, που ορίζεται ως θετικό αποτέλεσμα σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες εξετάσεις.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Δοκιμασία Shirmer, χωρίς αναισθησία (55 mm σε 5 λεπτά).2. Βαθμολογία RoseBengal ή αντίστοιχη οφθαλμική βαθμολογία (Z4 σύμφωνα με τη βαθμολόγηση του vanBijsterveld).
<p>IV. Ιστοπαθολογία: Τοπική λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα σε ελάχιστονες σιελογόνους αδένες</p>

με βαθμολογία συγκέντρωσης ≥ 1 .

V. Εμπλοκή των σιελογόνων αδένων: αντικειμενική κατάδειξη της εμπλοκής των σιελογόνων αδένων, που ορίζεται ως θετικό αποτέλεσμα σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες εξετάσεις.

1. Ανερέθιστη ολική ροή σιέλου ($\leq 1,5$ ml σε 15 λεπτά)
2. Σιελογραφία παρωτίδων
3. Σπινθηρογράφημα σιελογόνων

VI. Αντισώματα στον ορό έναντι Ro/SS-A, La/SS-B ή και των δύο.

1.5 Κλινικές εκδηλώσεις

Η νόσος, συνήθως, παρουσιάζει αργή και καλοήγη πορεία [1,3]. Οι αρχικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι μη ειδικές και είναι δυνατό να μεσολαβήσει διάστημα έως και 6 έτη μεταξύ των αρχικών εκδηλώσεων και της πλήρους εκδήλωσης του συνδρόμου [1,3,10].

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Sjögren προέρχονται από τους οφθαλμούς και τη στοματική κοιλότητα και είναι η ξηροφθαλμία και ξηροστομία αντίστοιχα [1,3]. Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε στο 93,5% και 67,5% των ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ξηροστομία και ξηροφθαλμία αντίστοιχα, ενώ το 93% των ασθενών εμφάνισε συνδυασμό των συμπτωμάτων [11]. Η ξηροφθαλμία εκδηλώνεται με αίσθηση παρουσίας ξένου σώματος ή άμμου στους οφθαλμούς, με ερεθισμό, φωτοευαισθησία ή ακόμη και με κερατοεπιπεφυκίτιδα. Η ξηροστομία εκδηλώνεται με δυσκολία στην κατάποση στερεών τροφών χωρίς ταυτόχρονη λήψη υγρών και συχνή ανάγκη για λήψη υγρών ιδιαίτερα κατά τη νύχτα. Χάνονται οι προστατευτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες του σάλιου και ακολούθως

αυξάνεται η συχνότητα στοματικών λοιμώξεων. Η προσβολή άλλων εξωκρινών αδένων (πχ της αναπνευστικής ή γαστρεντερικής οδού, του δέρματος) είναι λιγότερο συχνή και μπορεί να εκδηλώνεται με ρινορραγία, ξηρό βήχα, ατροφία του βλεννογόνου του οισοφάγου, ατροφική γαστρίτιδα, δυσπαρευνία κτλ. Το σύνδρομο Sjögren είναι μία συστηματική νόσος και στο 55% των ασθενών παρατηρούνται εξωαδενικές εκδηλώσεις (Πίνακας 2)[1,4,12]. Οι ασθενείς με σύνδρομο Sjögren αναφέρουν αίσθημα χρόνιας κόπωσης συνοδευόμενο από χαμηλό πυρετό, αρθραλγίες, μυαλγίες που περιορίζουν τις καθημερινές δραστηριότητες αυτών των ασθενών [3]. Λιγότερο συχνές εξωαδενικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι η αρθρίτιδα, το φαινόμενο Raynaud, η αγγειίτιδα του δέρματος, η πνευμονική ίνωση η νεφροσωληναριακή οξέωση και οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις [1,3]. Με αυξημένη συχνότητα παρατηρείται στο σύνδρομο Sjögren Non-Hodgkin λέμφωμα του τύπου του βλεννογόνιου λεμφικού ιστού (MALT) [13].

Πίνακας 2. Αδενικές και συστηματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Sjögren

Κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμου Sjögren		
Τοπικές	Στοματικές	Ξηροστομία, αυξημένη επίπτωση στοματικών λοιμώξεων, ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, καταστροφή οδόντων, διόγκωση παρωτίδων/σιελογόνων αδένων
	Οφθαλμικές	Κερατοεπιπεφυκίτιδα, αίσθηση ξένου σώματος, (grittiness), φωτοευαισθησία, ερεθισμός
Συστηματικές	Μυοσκελετικές	Αρθραλγία/αρθρίτιδα, ινομυαλγία, μυϊκοί πόνοι

Δερματικές	Ξηροδερμία (xerosis)
Γαστρεντερικές	Γαστροοισοφαγική/λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση, δυσκινησία οισοφάγου
Νεφρικές	Σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφροπάθεια
Ήπατικές	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αυτοάνοση ηπατίτιδα
Πνευμονικές	Νόσος των βρόγχων/βρογχιολίων, διάμεση νόσος των πνευμόνων
Νευροψυχιατρικές	Περιφερική νευροπάθεια, εγκάρσια μυελίτιδα, ισχαιμικό επεισόδια κτλ
Γυναικολογικές	Δυσπαρεύνια
Ενδοκρινολογικές	Υποθυρεοειδισμός
Αγγείιτιδα	Λευκοκυτταροκλαστική αγγείιτιδα, συστηματική νεκρωτική αγγείιτιδα
Λέμφωμα	Non- Hodgkin (MALT type)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στο σύνδρομο Sjögren

Νευρολογικές εκδηλώσεις από το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ήδη από την αρχική περιγραφή του, το 1933 [14-16]. Η επίπτωση του νευρολογικών εκδηλώσεων στο σύνδρομο Sjögren ποικίλλει ευρέως στις διάφορες μελέτες από 0 έως 70% αλλά κατά μέσο όρο κυμαίνεται στο 20% [14-16]. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren διακρίνονται σε αυτές που αφορούν στο περιφερικό νευρικό σύστημα και σε εκείνες που αφορούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος έχει ικανοποιητικά μελετηθεί στο σύνδρομο Sjögren, αποτελεί επιβεβαιωμένη εκδήλωση της νόσου και απαντάται στο 2-25% των ασθενών [14,15,17]. Κύρια εκδηλώνεται με τη μορφή της αξονικής πολυνευροπάθειας (αισθητική και αισθητικοκινητική), της νευροπάθειας του τριδύμου και της νευροπάθειας μικρών ινών [14,15,17]. Η αγγειίτιδα και η διήθηση από λεμφοκύτταρα των γαγγλίων των ραχιαίων ριζών αποτελούν τους παθογενετικούς μηχανισμούς για την προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος [14,15,17]. Από την άλλη μεριά η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν έχει επαρκώς μελετηθεί και υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις διάφορες μελέτες για τη συχνότητα και τις εκδηλώσεις/μορφές αυτής.

2.1Επιδημιολογία

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είναι αμφιλεγόμενη και υπάρχει σημαντική ετερογένεια στη βιβλιογραφία. Η συχνότητα αυτής ποικίλλει από 1 έως 60% [16]. Η ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων μελετών μπορεί να εξηγηθεί από διαφορές στο σχεδιασμό τους. Πρώτον, δεν υπάρχει ομοφωνία στα διαγνωστικά κριτήρια

του συνδρόμου Sjögren που χρησιμοποιούνται. Αυτό αφορά κυρίως σε μελέτες πριν από τη θέσπιση των κοινών διαγνωστικών κριτηρίων από την κοινή Ευρωπαϊκή-Αμερικανική ομάδα μελέτης, το 2002 [9]. Μερικοί ερευνητές συμπεριλαμβάνουν στις μελέτες τους ασθενείς με δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren στους οποίους η προσβολή του νευρικού συστήματος μπορεί να οφείλεται στο υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα (πχ συστηματικός ερυθματώδης λύκος) και όχι στο σύνδρομο Sjögren. Δεύτερον, δεν υπάρχει ομοφωνία στον ορισμό της προσβολής του νευρικού συστήματος, στην ταξινόμηση των συμπτωμάτων και στα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται. Τρίτον, ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι η επιλογή των ασθενών (νευρολογικό ή ρευματολογικό τμήμα) και τα σφάλματα αναφοράς. Σφάλματα αναφοράς μπορεί να προκύψουν σε τριτοβάθμια κέντρα όπου ασθενείς με σοβαρή νόσο προσέρχονται και μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος καθώς αυτοί οι ασθενείς δεν είναι αντιπροσωπευτικοί του γενικού πληθυσμού με σύνδρομο Sjögren. Επιπλέον, οι νευρολογικές επιπλοκές ηλικιωμένων ασθενών με σύνδρομο Sjögren μπορεί να οφείλονται στην προχωρημένη ηλικία αυτών και να οδηγούν σε υπερεκτίμηση της νόσου. Τέλος, οι διαφορές στη συχνότητα προσβολής του νευρικού συστήματος μπορεί να αντικατοπτρίζουν πραγματικές διαφορές σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες των υπό μελέτη πληθυσμών.

2.2 Παθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία για την παθογένεια αυτής από μελέτες ανάλυσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, από ιστολογικές και νευροαπεικονιστικές μελέτες.

Υπάρχουν ενδείξεις ύπαρξης ενός αυτοάνοσου μηχανισμού στη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο Alexander και οι συνεργάτες του εξέτασαν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και ενεργό νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα ευρήματα ήταν: λευκοκυττάρωση, υψηλοί τίτλοι IgG και μία ή περισσότερες μονοκλωνικές μάντες στην ηλεκτροφόρηση [18]. Αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά μετανάστευσης λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σύνθεσης αντισωμάτων ενδοραχιαία. Επιπλέον, ο Sanders και οι συνεργάτες του βρήκαν στοιχεία ενδοραχιαίας ενεργοποίησης της τελικής οδού του συμπληρώματος σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και συμμετοχή από το κεντρικό νευρικό σύστημα [19].

Ιστοπαθολογική εξέταση εγκεφάλου ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ανέδειξε ισχαιμική/αιμορραγική και μονοπυρηνική φλεγμονώδη αγγειοπάθεια των μικρών αγγείων [20]. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε νεκρωτική αγγειίτιδα. Επιπλέον, έως και 75% των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και ενεργό νόσο από το κεντρικό νευρικό σύστημα παρουσιάζουν ταυτόχρονη ενεργό περιφερική αγγειίτιδα που προσβάλλει το δέρμα, τους μύες, και τα νεύρα [21]. Σε αγγειογραφικό έλεγχο των αγγείων του εγκεφάλου ασθενών με συμμετοχή από το κεντρικό νευρικό σύστημα παρατηρήθηκε εικόνα αγγειίτιδας των μικρών αγγείων [22]. Σε αυτούς τους ασθενείς υπήρχε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αγγειογραφικών ευρημάτων και της παρουσίας anti-Ro αντισωμάτων [22]. Συνοψίζοντας, ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο σύνδρομο Sjögren είναι η αγγειίτιδα των μικρών αγγείων του εγκεφάλου.

Από *in vitro* μελέτες προκύπτουν επιπλέον στοιχεία για τον πιθανό ρόλο των αντισωμάτων κατά Ro/SS-A αντισωμάτων στην παθογένεια της αγγειίτιδας του κεντρικού

νευρικού συστήματος στο σύνδρομο Sjögren [22]. Δείγματα ορού από ασθενείς με σύνδρομο Sjögren θετικών για την παρουσία anti-Ro/SS-A αντισωμάτων βρέθηκαν σε ανοσοϊστολογικές μελέτες να χρωματίζουν το κυτταρόπλασμα και τις κυτταρικές μεμβράνες ενδοθηλιακών κυττάρων. Συνεπώς, τα anti-Ro/SS-A αντισώματα μπορεί να καθλώνονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του εγκεφάλου και φαίνεται να παίρνουν μέρος στην φλεγμονώδη διαδικασία που οδηγεί στην βλάβη των αγγείων.

Μελέτες υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (Single Photon Emission Computed Tomography/SPECT), τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography/PET) συμβάλλουν στην κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος και προτείνουν ότι η υπολειπόμενη αιμάτωση του εγκεφάλου μπορεί να ευθύνεται για τις κλινικές εκδηλώσεις σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς την παρουσία μόνιμων δομικών αλλαγών [23-25].

2.3 Κλινικές εκδηλώσεις προσβολής του ΚΝΣ

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ποικίλλει και δυνητικά μπορεί να εκδηλωθεί με οποιοδήποτε νευρολογική ή ψυχιατρική εικόνα. Υπάρχει η διάχυτη μορφή προσβολής που εκδηλώνεται κυρίως με νοητικές, ψυχιατρικές διαταραχές, μηνιγγοεγκαφαλίτιδα κτλ και η εστιακή μορφή με κινητικά/αισθητικά ελλείμματα, βλάβες του νωτιαίου μυελού ή των εγκεφαλικών συζυγιών [16] (Πίνακας 3).

***Πίνακας 3.** Εκδηλώσεις προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren*

Εστιακή συμπτωματολογία

- Κινητικά/αισθητικά ελλείμματα
- Αφασία/δυσαρθρία
- Επιληπτικές κρίσεις

Κινητικές διαταραχές και παρεγκεφαλιδικά σύνδρομα

- Παρκινσονισμός
- Χορεία
- Κεντρική γεφυρικήμυελινόλυση
- Παρεγκεφαλιδική αταξία

Διάχυτη μη εστιακή συμπτωματολογία

- Οξεία/υποξεία εγκεφαλοπάθεια
- Άσηπτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα Molaret
- Διανοητικές διαταραχές/άνοια
- Ψυχιατρικές διαταραχές

Προσβολή του νωτιαίου μυελού

- Εγκάρσια μυελίτιδα
- Χρόνια προοδευτική μυελίτιδα

Σύνδρομα πολλαπλής σκλήρυνσης

- Οπτική νευροπάθεια
- Μυελοπάθεια

- Οπτική νευρομυελίτιδα (θετικά αντισώματα έναντι aquaporin)
- Σύνδρομο πολλαπλής σκλήρυνσης με εξάρσεις και υφέσεις.

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, πιο συχνά, εκδηλώνεται με την μορφή εστιακής προσβολής [16,26,27]. Συνήθως, εκδηλώνεται με κλινική εικόνα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως ημιπληγία, υπαισθησία, αφασία, παρεγκεφαλιδική αταξία [27,28]. Η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να είναι οξεία, λανθάνουσα ή ακόμη και με τη μορφή συχνών εξάρσεων, οπότε και είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση από την πολλαπλή σκλήρυνση. Επιπλέον, στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren έχουν αναφερθεί διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, νυσταγμός, δυστονία, αθέτωση, τρόμος, χορεία, εστιακοί και γενικευμένοι σπασμοί [28,29], παρεγκεφαλιδική αταξία [27,30] και σπαστική τετραπάρεση [27,31,32].

Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα αποτελεί μια συχνή νευρολογική επιπλοκή του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren [27,29]. Ξεκινά με πονοκέφαλο, αρθραλγίες, μυαλγίες, σύγχυση και σημεία μηνιγγισμού με ή χωρίς πυρετό [27]. Εστιακή νευρολογική σημειολογία μπορεί να συνυπάρχει, όπως πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών, παρεγκεφαλιδική αταξία ή επιληπτικές κρίσεις [27]. Ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να είναι φυσιολογικός ή να αναδεικνύει υψηλού σήματος βλάβες στη λευκή ουσία και το φλοιό ή ευρήματα αγγειίτιδας [27,30,33]. Ο έλεγχος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι ενδεικτικός άσηπτης λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας με αυξημένο αριθμό κυττάρων [27,28,30].

Αμφοτερόπλευρη απώλεια όρασης οφειλόμενη σε οπισθοβολβική οπτική νευροπάθεια περιγράφεται συχνά στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [18,27]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η

απώλεια όρασης λόγω οπτικής νευροπάθειας είναι η πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου Sjögren [27]. Στο 12-15% των ασθενών παρατηρούνται παθολογικά οπτικά προκλητά δυναμικά [27]. Ο παθογενετικός μηχανισμός της προσβολής του οπτικού νεύρου αποδίδεται σε συνδυασμό ισχαιμικής αγγειίτιδας και απομυελίνωσης [27].

Η προσβολή του νωτιαίου μυελού αποτελεί μία συχνή νευρολογική επιπλοκή του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren και πιο συχνά παίρνει τη μορφή της οξείας μυελίτιδας [35]. Το εύρος των εκδηλώσεων της οξείας μυελίτιδας περιλαμβάνει την εγκάρσια μυελίτιδα με τετραπάρεση ή παραπάρεση και τις διαταραχές από τους σφιγκτήρες, την υποξεία εγκάρσια μυελίτιδα, την πλάγια αυχενική μυελίτιδα [14,35]. Επίσης, έχουν αναφερθεί υποξεία προοδευτική μυελίτιδα και νόσος του κατώτερου κινητικού νευρώνα [35]. Η οξεία μυελίτιδα μπορεί να συνδυάζεται με οπτική νευρίτιδα υπό τη μορφή της νόσου του Devic με θετικά αυτοαντισώματα έναντι aquaporin στο 80% των περιπτώσεων [36].

Νοητικές διαταραχές ποικίλης βαρύτητας έχουν αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren με αδυναμία συγκέντρωσης, χαμηλά επίπεδα σε νευροψυχομετρικές δοκιμασίες, όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες και διαταραχές πρόσφατης και παλαιότερης μνήμης [30,37].

2.4 Διαγνωστική προσέγγιση

Έλεγχος εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY): Ο έλεγχος του ENY είναι χρήσιμος για την διάγνωση εκδηλώσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Υψηλή συγκέντρωση λεμφοκυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί συνήθως < 50 κύτταρα/ mm^3 . Στην άσηπτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, ο έλεγχος του ENY είναι παθολογικός με υψηλό αριθμό λεμφοκυττάρων, πρωτεΐνης και ενδοραχιαία σύνθεση γ -σφαιρινών. Στο 50% των περιπτώσεων με ενεργό νόσο ο τίτλος της IgG

είναι αυξημένος. Χρήσιμος είναι ο έλεγχος του ENY για τη διαφορική διάγνωση από λοιμώξεις ή και τη πολλαπλή σκλήρυνση. Παρουσία ολιγοκλωνικών «μπαντών» έχει αναφερθεί στο 20-25% των ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren[38,39].

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες: Στο 1/3 των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και προσβολή του νευρικού συστήματος το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι παθολογικό. Ασθενείς με εστιακά ελλείμματα μπορεί να εμφανίζουν δραστηριότητα βραδέων κυμάτων, μειωμένο εύρος ή παρουσία αιχμών (spikes). Σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δείχνει επιληπτικές εκφορτίσεις, ενώ σε ασθενείς με άνοια ή εγκεφαλοπάθεια το εύρημα είναι δραστηριότητα βραδέων κυμάτων. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι χρήσιμο για την ανίχνευση υποκλινικών περιπτώσεων [16].

Οι δοκιμασίες πολλαπλών προκλητών δυναμικών (Multimodality Evoked Response Testing/MMER) που μελετούν την ακεραιότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων βοηθούν στην διάγνωση πρώιμων υποκλινικών εκδηλώσεων, καθώς και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία [20].

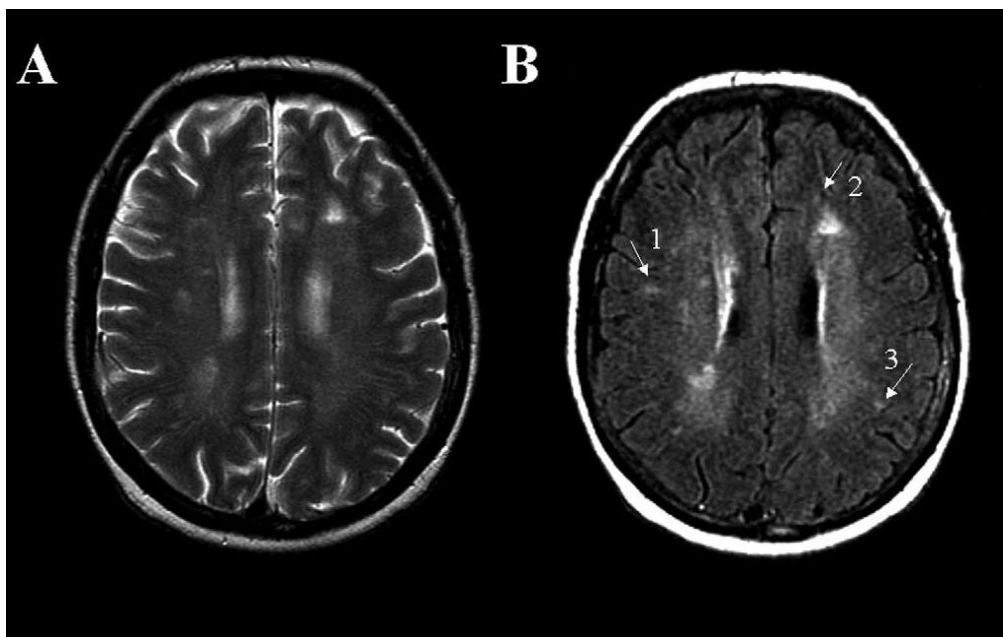
Αγγειογραφικός έλεγχος: Ο έλεγχος με αγγειογραφία εγκεφάλου πραγματοποιείται για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών νόσου από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, ανευρύσματα κτλ.

2.5 Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διερεύνηση πιθανής προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [33]. Το πιο συχνό εύρημα είναι η παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας [33]. Οι

περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία περιγράφουν αυτές τις αλλοιώσεις σαν μικρής διαμέτρου στρογγυλές βλάβες με υψηλό σήμα, οι οποίες κυρίως εντοπίζονται στην υποφλοιώδη και περικοιλιακή λευκή ουσία (Εικόνα 2)[33]. Παρόμοιες βλάβες έχουν περιγραφεί επίσης στην παρεγκεφαλίδα, το μεσολόβιο και τα βασικά γάγγλια [27,40,41]. Στις πραγματοποιηθείσες μελέτες οι ακολουθίες που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των βλαβών της λευκής ουσίας ήταν είτε ακολουθίες T2 προσανατολισμού είτε ακολουθίες FLAIR [33]. Το υψηλό σήμα των βλαβών της λευκής ουσίας είναι εύρημα μη ειδικό ως προς το είδος της βλάβης των ιστών. Οι βλάβες της λευκής ουσίας, γενικά, χαρακτηρίζονται από υψηλή συγκέντρωση ελεύθερων πρωτονίων και το υψηλό σήμα σε T2 ακολουθίες είναι ενδεικτικό οιδήματος, γλοίωσης, απομυελίνωσης ή απώλειας αξόνων [33]. Η συσχέτιση των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας με παθολογοανατομικά δεδομένα ανέδειξε πως οι βλάβες μπορεί να αντιστοιχούν σε απομυελίνωση, διατεταμένους περιαγγειακούς χώρους Virchow-Robin, γλοίωση και έμφρακτα [41]. Η συχνότητα των εστιακών βλαβών της λευκής ουσίας στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ποικίλλει σημαντικά (Πίνακας 4). Οι διαφορές ανάμεσα στις μελέτες μπορούν να εξηγηθούν από διαφορές στο σχεδιασμό (ασθενείς νευρολογικού ή ρευματολογικού τμήματος), από τον έλεγχο ή όχι άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας (αυξημένη ηλικία, παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κτλ) και από το εάν οι ασθενείς εμφανίζουν ή όχι νευρολογική συμπτωματολογία. Οι εστιακές αλλοιώσεις υψηλού σήματος της λευκής ουσίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren και εστιακή νευρολογική σημειολογία και με μικρότερη συχνότητα σε ασθενείς με διάχυτη μορφή προσβολής του ΚΝΣ ή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [16,33].

Εικόνα 2. Εστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας σε ασθενή με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren's. Α. Εγκάρσια εικόνα T2 προσανατολισμού Fast Spin Echo (FSE), Β. Εγκάρσια εικόνα FLAIR ακολουθίας.



Πίνακας 4. Συχνότητα εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε Μαγνητική Τομογραφία ασθενών με σύνδρομο Sjögren.

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός ασθενών	Κλινικό προφίλ ασθενών	Εστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας (%)
Alexander et al	1988	16	Νευρολογική προσβολή	75
Alexander et al	1988	22	Ασυμπτωματικοί	9
Pierot at al	1993	15	Ασυμπτωματικοί	60

Escudero et al	1995	48	Νευρολογική προσβολή/ασυμπτωματικοί	51
Tajimaetal	1997	21	Πιθανή νευρολογική προσβολή	5
Govoni et al	1999	7	Νευρολογική προσβολή	86
Coates et al	1999	30	unselected	80
Belin et al	1999	14	Νευρολογική προσβολή/ασυμπτωματικοί	50
Lafitte et al	2001	9	Νευρολογική προσβολή	56
Mataro et al	2003	15	Νευρολογική προσβολή	61
Dalalande et al	2004	58	Νευρολογική προσβολή	70
Le Guem et al	2009	10	unselected	20
Alhomood et al	2009	12	Νευρολογική προσβολή	59
Gono et al	2010	10	Νευρολογική προσβολή	50
Mascara et al	2010	23	Νευρολογική προσβολή	87
Akasbi et al	2010	51	Πιθανή νευρολογική προσβολή	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μαγνητική Τομογραφία Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging-DWI)

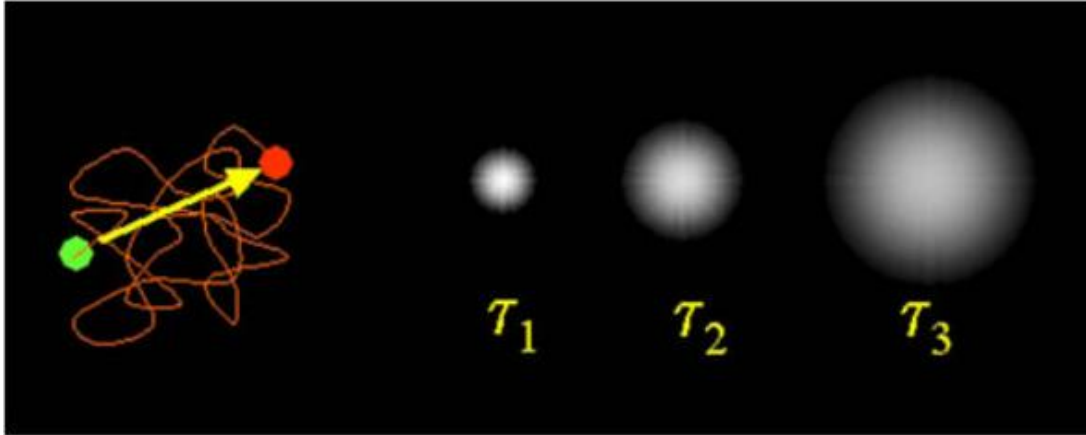
3.1 Το φαινόμενο της διάχυσης

Η διάχυση είναι ένα φαινόμενο που περιγράφει την τυχαία κίνηση σωματιδίων (πχ μορίων νερού) από μία περιοχή σε μία άλλη στο χρόνο. Σε τρεις διαστάσεις, η εξίσωση του Einstein για τη διάχυση:

$$D = \langle \Delta r^2 \rangle / 2n\Delta t$$

δηλώνει ότι ο συντελεστής διάχυσης, D (σε mm^2/sec) εξαρτάται από τη μέση μετατόπιση στο τετράγωνο, $\langle \Delta r^2 \rangle$ προς τον αριθμό των διαστάσεων του χώρου στο οποίο επιτελείται η κίνηση, και τον χρόνο, Δt κατά τον οποίο επιτελείται η κίνηση. Ο συντελεστής διάχυσης του καθαρού νερού στους 20°C είναι $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ και αυξάνει όσο αυξάνει η θερμοκρασία. Σε απουσία φραγμών η μετατόπιση των μορίων του νερού περιγράφεται από μία κανονική κατανομή. Το εύρος αυτής της κατανομής αυξάνει με το χρόνο της διάχυσης Δt , όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1.: Αριστερά: Αναπαράσταση τυχαίας διάχυσης ενός μορίου νερού από το πράσινο στο κόκκινο σημείο. Η μετατόπιση απεικονίζεται με το κίτρινο βέλος. Δεξιά η διάχυση περιγράφει τη πιθανότητα μετατόπισης μιας ομάδας μορίων νερού. Για μικρούς χρόνους διάχυσης (πχ τ_1) η πιθανότητα είναι μικρή αλλά αυτή αυξάνει με μεγαλύτερους χρόνους (πχ τ_2 και τ_3).



Η διάχυση σε ένα ομογενές μέσο θα είναι ισότροπη και θα περιγράφεται από μια κανονική κατανομή. Ανάλογα με το τύπο του μορίου, τη θερμοκρασία του μέσου και το χρόνο διάχυσης, το εύρος της κατανομής των μετατοπίσεων (διασπορά) θα είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο. Οι βιολογικοί ιστοί είναι ετερογενή μέσα που αποτελούνται από πλήθος δομών διαφορετικής σύστασης. Η διάχυση του νερού στους βιολογικούς ιστούς συμβαίνει μέσα, έξω, γύρω και διαμέσου των κυτταρικών δομών και τροποποιείται από αλληλεπιδράσεις με τις κυτταρικές μεμβράνες και τα κυτταρικά οργανίδια. Οι κυτταρικές μεμβράνες περιορίζουν την διάχυση του νερού και επηρεάζουν την πορεία του. Όταν η διάχυση είναι ελεύθερη, δηλαδή συμβαίνει με την ίδια πιθανότητα προς όλες τις κατευθύνσεις τότε ονομάζεται **ισότροπη**. Όταν ευνοείται προς μια κατεύθυνση και παρακωλύεται σε άλλες λόγω παρουσίας εμποδίων τότε ονομάζεται **ανισότροπη**. Σε ιστούς όπως είναι η λευκή ουσία του εγκεφάλου με στενά συνδεδεμένους και παράλληλους νευράξονες, οι οποίοι είναι οργανωμένοι σε δέσμες (bundles), η διάχυση των μορίων του νερού είναι σχετικά απρόσκοπτη παράλληλα με τη φορά/κατεύθυνση των ινών. Αντίθετα, η διάχυση των μορίων του νερού είναι περιορισμένη και παρεμποδίζεται σε

κατευθύνσεις κάθετες στη φορά των νευραξόνων. Επομένως, η διάχυση στην λευκή ουσία του εγκεφάλου θεωρείται ανισοτροπική.

3.2. Απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging/DWI)

Η απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging/ DWI) είναι μία μέθοδος, στην οποία η αντίθεση της εικόνας εξαρτάται από τη διάχυση των μορίων του νερού σε κάθε ιστό. Για την απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης χρησιμοποιούνται οι pulsed-gradient, spin echo (PGSE) pulse ακολουθίες με single-shot, echo planar imaging (EPI). Η πιο απλή μορφή αυτής της ακολουθίας χρησιμοποιεί ένα ζεύγος παλμών βαθμιδωτού πεδίου. Για στατικά μη διαχεόμενα μόρια, ο πρώτος βαθμιδωτός παλμός διαταράσσει την συμφασικότητα των spins των πρωτονίων και ελαττώνει την μαγνήτιση στο δείγμα, ενώ ο δεύτερος παλμός την επαναφέρει και αποκαθιστά την μαγνήτιση χωρίς να υπάρχει απώλεια σήματος. Κίνηση στη κατεύθυνση των παλμών του βαθμιδωτού πεδίου διάχυσης θα προκαλέσει μεταβολή της φάσης ανάλογη της μετατόπισης στην περιοχή εφαρμογής τους. Η μεταβολή της φάσης εξαρτάται από την ένταση G , τη διάρκειά d και την απόσταση D του ζεύγους των παλμών βαθμιδωτών πεδίων. Επειδή το σήμα κάθε ογκοστοιχείου (voxel) είναι ανάλογο του αθροίσματος των μαγνητικών ροπών όλων των εμπεριεχομένων σε αυτό μορίων νερού, η διασπορά που θα προκαλέσει η διάχυση στην φάση των μαγνητικών ροπών θα οδηγήσει τελικά σε εξασθένηση του σήματος. Για την ισοτροπική διάχυση, η εξασθένηση του σήματος περιγράφεται από την εξίσωση:

$$S = S_0 e^{-bD}$$

όπου S το σήμα παρουσία των παλμών βαθμιδωτών πεδίων τα οποία ευαισθητοποιούν την απεικόνιση στο φαινόμενο της διάχυσης, S_0 το σήμα χωρίς τους παλμούς βαθμιδωτών πεδίων

διάχυσης (ίδιες παράμετροι απεικόνισης), D ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης και b μία παράμετρος που εξαρτάται από τις ιδιότητες του ζεύγους των παλμών βαθμιδωτών πεδίων διάχυσης :

$$\mathbf{b} = (\mathbf{gGd})^2(\mathbf{D-d}/3)$$

3.3 Ο τανυστής διάχυσης

Ο τανυστής διάχυσης ως μαθηματικό εργαλείο για την περιγραφή της ανισοτροπικής διάχυσης εισήχθη για πρώτη φορά από τον Bassler [42]. Σε αυτό το μαθηματικό μοντέλο η πιθανότητα διάχυσης από το σημείο \mathbf{r}_0 στο σημείο \mathbf{r} σε χρόνο τ περιγράφεται από μία πολυπαραγοντική κανονική κατανομή (multivariate normal distribution):

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{(4\pi\tau)^{3/2}\sqrt{|D|}} \cdot e^{-(1/4\tau)(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^T D^{-1}(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)}$$

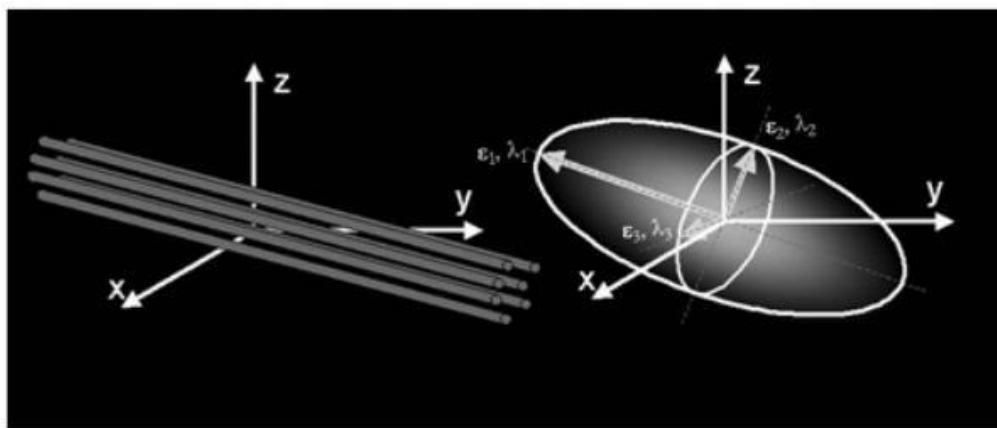
όπου ο τανυστής διάχυσης είναι μια 3x3 μήτρα συνδιασποράς των μετακινήσεων στις 3 διαστάσεις του χώρου.

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}.$$

Σκοπός της μεθόδου αυτής είναι η εύρεση των κύριων κατευθύνσεων της διάχυσης, η οποία μαθηματικά αποδίδεται με την εύρεση ενός συστήματος συντεταγμένων, στο οποίο προκύπτει απαλοιφή των μη διαγώνιων όρων του πίνακα ή αλλιώς η διαγωνιοποίησή του. Η διαγώνιος του τανυστή διάχυσης περιέχει τις **ιδιοτιμές** (eigenvalues) ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$). Οι τελευταίες αναπαριστούν τις τιμές της διάχυσης στις κύριες διευθύνσεις και αντιστοιχούν σε τρία

αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα (eigenvectors) ($\hat{e}_1, \hat{e}_2, \hat{e}_3$). Ο τανυστής διάχυσης μπορεί να απεικονισθεί ως ένα ελλειψοειδές με τα ιδιοδιανύσματα να ορίζουν τις κατευθύνσεις των κύριων αξόνων του και τις διαστάσεις του να καθορίζονται από τις ιδιοτιμές (Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση του τανυστή διάχυσης ως ελλειψοειδές.



Η διάχυση θεωρείται **ισοτροπική** όταν οι ιδιοτιμές είναι ίσες ($\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$). Αντίθετα, η διάχυση θεωρείται **ανισοτροπική** όταν οι ιδιοτιμές είναι διαφορετικές ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$). Το μέγεθος των ιδιοτιμών επηρεάζεται από αλλαγές στη μικροδομή των ιστών. Έτσι, οι ιδιοτιμές του τανυστή της διάχυσης είναι χρήσιμοι δείκτες που βοηθούν στον χαρακτηρισμό της μικροδομής των ιστών. Συγκεκριμένα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η διάχυση του νερού είναι περισσότερο ανισοτροπική στη λευκή ουσία και ισοτροπική στη φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το μέγιστο ιδιοδιάνυσμα (\hat{e}_1 - κατεύθυνση της μέγιστης διάχυσης) είναι παράλληλο με τις ίνες της λευκής ουσίας.

3.4 Υπολογισμός του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης και των δεικτών του τανυστή διάχυσης

Πρόσφατα προτάθηκαν διάφοροι δείκτες για την μελέτη του φαινομένου της διάχυσης. Η σημασία τους έγκειται στο ότι είναι ανεξάρτητοι από την μεταβολή των τιμών του τανυστή σε διαφορετικά συστήματα συντεταγμένων, δηλαδή περιστροφικά αναλλοίωτοι [43]. Η περιστροφική σταθερότητα υποδηλώνει πως οι δείκτες είναι ανεξάρτητοι από τον προσανατολισμό του ελλειψοειδούς της διάχυσης. Γενικά, ο τανυστής μπορεί να αναλυθεί σε ισοτροπική και ανισοτροπική συνιστώσα. Η ισοτροπική συνιστώσα χαρακτηρίζεται από το ίχνος (trace) του τανυστή διάχυσης (Tr), το οποίο ισούται με το άθροισμα των ιδιοτιμών της διάχυσης και είναι ανάλογο του μεγέθους της διάχυσης:

$$Tr = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = 3\langle D \rangle$$

Ο δείκτης MD ή ADC (apparent diffusion coefficient / φαινομενικός συντελεστής διάχυσης) χρησιμοποιείται σε πολλές μελέτες και ορίζεται ως ο λόγος του ίχνους διά 3, είναι δε ισοδύναμο του μέσου όρου των ιδιοτιμών (eigenvalue):

$$MD = Tr/3$$

Στην περίπτωση της ισοτροπικής διάχυσης οι ιδιοτιμές λ_1 , λ_2 , λ_3 είναι ίσες μεταξύ τους και η διάχυση λαμβάνει χώρα με την ίδια πιθανότητα προς όλες τις κατευθύνσεις. Όταν οι ιδιοτιμές λ_1 , λ_2 , λ_3 διαφέρουν μεταξύ τους η διάχυση είναι ανισότροπη και λαμβάνει χώρα ευκολότερα στην κατεύθυνση του ιδιοδιανύσματος που αντιστοιχεί στην μεγαλύτερη ιδιοτιμή. Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης της ανισοτροπίας, είναι ο δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας (Fractional anisotropy / FA) που αρχικά περιγράφηκε από τους Basser και Pierpaoli [44]

$$FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Πρέπει να σημειωθεί ότι, η ανισοτροπία δεν περιγράφει το πλήρες σχήμα του ελλειψοειδούς καθώς διαφορετικά ελλειψοειδή με διαφορετικούς συνδυασμούς ιδιοτιμών (eigenvalue) μπορεί να παράγουν την ίδια τιμή του FA[45].

Από πρόσφατες μελέτες αναδεικνύεται η αξία των δεικτών που προκύπτουν από τον τανυστή διάχυσης σε διάφορες παθολογικές οντότητες του ΚΝΣ [46]. Ο δείκτης λ_1 ή επιμήκης διάχυση (axial diffusivity - AD) ποσοτικοποιεί την διάχυση των μορίων του νερού παράλληλα προς τον κύριο άξονα του ελλειψοειδούς, ενώ ο μέσος όρος των λ_2 και λ_3 ονομάζεται εγκάρσια διάχυση (radial diffusivity -RD) και περιγράφει την διάχυση κάθετα προς τον κύριο άξονα της διάχυσης [47,48]. Οι πληροφορίες των δεικτών MD και FA μπορούν να αξιοποιηθούν στην πράξη με τη δημιουργία εικόνων (χαρτών) των ανατομικών δομών, όπου το σήμα κάθε ογκοστοιχείου προσδιορίζεται από τον αντίστοιχο δείκτη π.χ. χάρτες FA ή χάρτες MD.

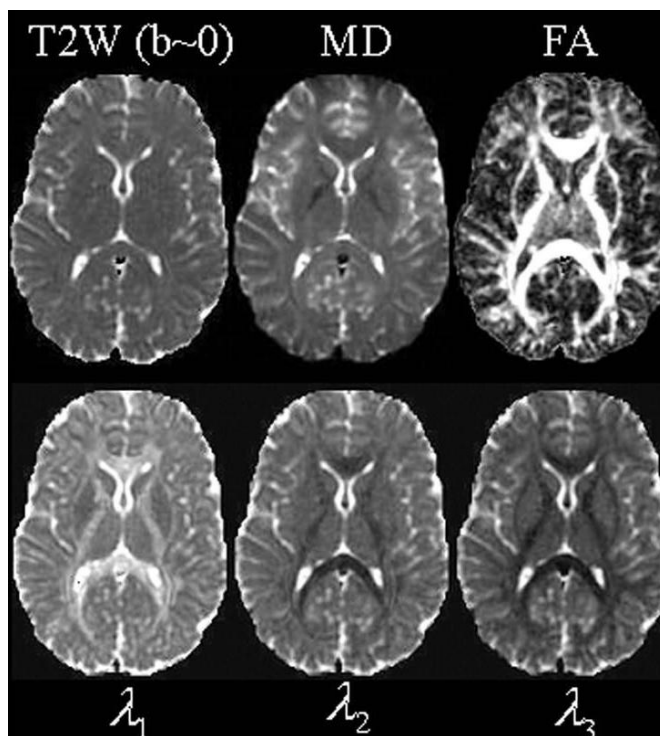
3.5 Εφαρμογή της απεικόνισης με ακολουθίες σταθμισμένης διάχυσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Πολύαριθμες είναι οι εφαρμογές της απεικόνισης με ακολουθίες σταθμισμένης διάχυσης και χαρτών διάχυσης (FA, MD) στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα σε παθολογίες οι οποίες δεν αναδεικνύονται στις συμβατικές ακολουθίες της μαγνητική τομογραφίας.

Η διάχυση των μορίων του νερού στον εγκέφαλο καθορίζεται από πλήθος παραγόντων όπως είναι η θερμοκρασία και η μικρο-αρχιτεκτονική του περιβάλλοντος στο οποίο γίνεται η διάχυση [49]. Για παράδειγμα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό η διάχυση είναι ελεύθερη σε σχέση

με τον ενδο ή εξωκυττάριο χώρο. Αυτές οι διαφορές στην διάχυση παράγουν τις αντίστοιχες αντιθέσεις στις εικόνες που προκύπτουν μετά την εφαρμογή των ακολουθιών διάχυσης. Εκτός από το μέγεθος, το οποίο καθορίζεται από τους δείκτες ADC και MD, η ανισοτροπία μπορεί να προσδιοριστεί από το δείκτη FA. Στις δέσμες των νευραξόνων, η διάχυση είναι μεγαλύτερη στην κατεύθυνση παράλληλα με τον επιμήκη άξονα των νευρικών ινών από ότι στην κατεύθυνση κάθετα προς τους νευράξονες. Αυτού του είδους η διάχυση ονομάζεται ανισοτροπική σε αντίθεση με την ισοτροπική. Στην ισοτροπική διάχυση, η διάχυση είναι ίση προς όλες τις κατευθύνσεις (πχ εγκεφαλονωτιαίο υγρό) και μπορεί να απεικονισθεί σαν μία σφαίρα. Η χωρική κατανομή των μορίων του νερού στους νευράξονες μπορεί να παρομοιασθεί με ένα επίμηκες ελλειψοειδές. Ποσοτικοποιώντας τον τανυστή διάχυσης μπορεί να εκτιμηθεί τρισδιάστατα η κατευθυντικότητα της διάχυσης. Έτσι μπορούν να παραχθούν χάρτες της περιοχικής κατανομής και του μεγέθους των στοιχείων της ανισοτροπίας (Εικόνα 3). Αυτοί οι χάρτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αρχιτεκτονική και την ακεραιότητα των ιστών σε επίπεδο ογκοστοιχείων (voxel-wise).

***Εικόνα 3:** Εικόνες σε εγκάρσιο επίπεδο ακολουθίας διάχυσης. Οι εικόνες περιλαμβάνουν τις: T2 προσανατολισμού (εικόνα αναφοράς ή b0 εικόνα), μέσης διάχυσης (MD-mean diffusivity), κλασματικής ανισοτροπίας (FA-fractional anisotropy), μέγιστης, μέσης και ελάχιστης ιδιοτιμής (λ_1 , λ_2 και λ_3 αντίστοιχα).*



Πολλά νοσήματα, (ισχαιμία εγκεφάλου, απομυελίνωση) χαρακτηρίζονται από μεταβολές στο μέγεθος και την κατευθυντικότητα της διάχυσης [43,46,49]. Σε αρκετές περιπτώσεις μεταβολές της διάχυσης μπορεί να παρατηρηθούν νωρίς, πριν ακόμα την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων ή πριν από την εμφάνιση ευρημάτων στις συμβατικές ακολουθίες. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία των μεταβολών της διάχυσης και των παραμέτρων του τανυστή. Αύξηση του χώρου μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών θα οδηγήσει σε αύξηση της μέσης διάχυσης (όπως αυτή εκτιμάται με το δείκτη MD), ενώ στενά διαστήματα θα οδηγήσουν σε μείωση της μέσης διάχυσης. Πολλοί ερευνητές αναφέρουν ότι η ανισοτροπία (εκτιμώντας τον δείκτη FA) μπορεί να μην είναι επαρκής για τον χαρακτηρισμό των αλλαγών των ιστών. Για παράδειγμα, βλάβες της λευκής ουσίας, συχνά, οδηγούν σε μείωση της ανισοτροπίας που υποδηλώνει απώλεια της ακεραιότητας των ιστών. Αυτή η μείωση μπορεί να

είναι αποτέλεσμα είτε αύξησης της RD είτε και μείωσης της AD, οι μεταβολές των οποίων δίνουν πιο ειδικές πληροφορίες για το είδος της βλάβης των ιστών. Οι τιμές της RD επηρεάζονται από την μυελίνωση της λευκής ουσίας, ενώ της AD χαρακτηρίζουν την εκφύλιση των νευρικών αξόνων. Η ερμηνεία των ευρημάτων περιπλέκεται περισσότερο, λόγω της ευαισθησίας του τανυστή διάχυσης και της ανισοτροπίας ειδικότερα σε ένα φάσμα παραγόντων, όπως ο θόρυβος των εικόνων (θερμικός και φυσιολογικός) [50,51], τα τεχνουργήματα (πχ κακή καταχώρηση των εικόνων διάχυσης από ρεύματα εξ' επαγωγής και κίνηση του κεφαλιού), τα φαινόμενα μερικού όγκου σε μεγάλα ογκοστοιχεία [52] και την ύπαρξη περιοχών χιασμού της λευκής ουσίας [53]. Οι δείκτες της διάχυσης (FA, MD, AD, RD) είναι βαθμιδωτές ποσότητες μετρήσιμες σε επίπεδο ογκοστοιχείων (voxelwise) και ως εκ τούτου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντικειμενικά και ακριβή μέτρα για συγκριτικό έλεγχο μεταξύ ομάδων. Υπάρχουν στη βιβλιογραφία διάφορες μέθοδοι προσδιορισμού των τιμών αυτών των δεικτών για τη σύγκριση μεταξύ ομάδων, όπως είναι ο οριοθέτηση συγκεκριμένων περιοχών ενδιαφέροντος (region-of-interest/ROI) και ο συνολικός προσδιορισμός των δεικτών στον εγκέφαλο με ανάλυση ιστογραμμάτων (histogram-based analysis). Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μια νέα μέθοδος για τον χωρικό εντοπισμό σε επίπεδο ογκοστοιχείων των μεταβολών των δεικτών της διάχυσης μεταξύ ομάδων, και αυτή είναι η χωρική στατιστική ανάλυση μέσω τροχιών (Tract-Based Spatial Statistics-TBSS) [54]. Η μέθοδος TBSS είναι μια αυτοματοποιημένη ανάλυση, εύκολη στην εφαρμογή της, εξετάζει ολόκληρο τον εγκέφαλο, δεν απαιτεί εκ των προτέρων προσδιορισμό και εντοπισμό περιοχών ενδιαφέροντος και έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό νοσημάτων.

3.6 Ανάλυση Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

Η ανάλυση TBSS πραγματοποιείται με το λογισμικό πακέτο FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/). Βασίζεται στη δημιουργία ενός «μέσου σκελετού δεματίων», ο οποίος αναπαριστά το κέντρο όλων των δεματίων ινών που είναι κατά βάση κοινά στα άτομα της ομάδας ελέγχου. Τα FA δεδομένα κάθε ατόμου προβάλλονται σε αυτό το σκελετό με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε κάθε ογκοστοιχείο του σκελετού να παίρνει την τιμή FA από το τοπικό κέντρο (local center) του πλησιέστερου δεματίου.

3.6.1 Προεπεξεργασία εικόνων διάχυσης

Το πρώτο βήμα της προ-επεξεργασίας περιλαμβάνει την εξαγωγή/απόρριψη ογκοστοιχείων που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο από την ανάλυση μέσω του αλγόριθμου BET (Brain Extraction Tool). Κατόπιν, γίνεται η ευθυγράμμιση (alignment) όλων των εικόνων διάχυσης μεταξύ τους πριν τον υπολογισμό των σχετιζόμενων με τη διάχυση δεικτών, όπως είναι ο τανυστής διάχυσης, η κύρια κατεύθυνση της διάχυσης και η κλασματική ανισοτροπία. Η ευθυγράμμιση (παρόμοια με την διόρθωση της κίνησης στην ανάλυση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας/fMRI) στοχεύει τόσο στην διόρθωση της κίνησης του κεφαλιού όσο στην μείωση των εξ' επαγωγής ρευμάτων των βαθμιδωτών πεδίων [55]. Για αυτό το λόγο, χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος FLIRT [56] για την εφαρμογή πλήρους γραμμικής ευθυγράμμισης κάθε εικόνας στην εικόνα χωρίς διάχυση.

Μετά την προευθυγράμμιση των εικόνων υπολογίζεται ο τανυστής της διάχυσης χρησιμοποιώντας την εφαρμογή των ελαχίστων τετραγώνων για την βέλτιστη προσαρμογή του μοντέλου του τανυστή στα δεδομένα της διάχυσης. Από αυτό το στάδιο υπολογίζονται οι

ιδιοτιμές (eigenvalues) που περιγράφουν την διάχυση στην κύρια και τις δευτερεύουσες κατευθύνσεις και κατόπιν δημιουργούνται οι FA, MD, AD και RD εικόνες [52,57].

Τέλος, κατά την προ-επεξεργασία εφαρμόζεται στις εικόνες χωρίς διάχυση το BET για την εξαγωγή/απόρριψη ογκοστοιχείων που δεν ανήκουν στον υπό ανάλυση εγκέφαλο [58].

3.6.2 Μη γραμμική ευθυγράμμιση

Το πρώτο βήμα μετά την προ-επεξεργασία των εικόνων είναι η μη γραμμική ευθυγράμμιση των FA εικόνων μεταξύ του, που βασίζεται σε παραμορφώσεις ελεύθερης μορφής (free-form deformations) και σε B-splines, τα οποία είναι διαθέσιμα στο πακέτο “Image Registration Tool kit” (IRTK). Είναι απαραίτητο κατά τη διάρκεια της ευθυγράμμισης να μην μεταβληθεί η θεμελιώδης φύση των εικόνων και να παραμείνει ανέπαφη η γενική δομή των οδών των δεματίων της λευκής ουσίας. Ταυτόχρονα, είναι απαραίτητη η επαρκής ευθυγράμμιση των εικόνων, έτσι ώστε στο επόμενο βήμα της ανάλυσης να λειτουργήσει σωστά η προβολή των δεδομένων στο κοινό σκελετό των FA εικόνων και να είναι δυνατή η τοπική σύγκριση. Αυτό γίνεται με μη γραμμική καταχώρηση (registration) που βασίζεται σε παραμορφώσεις ελεύθερης μορφής (free-form deformations) και σε B-splines, που όπως προαναφέρθηκε, είναι διαθέσιμα στο πακέτο “Image Registration Tool kit” (IRTK) [59].

3.6.3 Προσδιορισμός εικόνας στόχου

Στο στάδιο αυτό της ανάλυσης γίνεται ο προσδιορισμός/ταυτοποίηση της FA εικόνας ενός μοναδικού ατόμου από το πληθυσμό της μελέτης, η οποία θα αποτελέσει την εικόνα στόχο για όλες τις μη γραμμικές καταχωρήσεις. Η εικόνα στόχος πρέπει να είναι η πιο

αντιπροσωπευτική ολόκληρου του δείγματος, εκείνη που ελαχιστοποιεί την στρέβλωση που απαιτείται για την ευθυγράμμιση με αυτή όλων των άλλων FA εικόνων. Η επιλογή γίνεται με ευθυγράμμιση των εικόνων κάθε ατόμου με κάθε άλλο άτομο του δείγματος ξεχωριστά και καθορίζεται η στρέβλωση κάθε πεδίου από την μέση παρεκτόπιση των εικόνων. Τέλος, η εικόνα στόχος είναι εκείνη με την ελάχιστη μέση απόσταση από όλες τις υπόλοιπες.

3.6.4 Δημιουργία της μέσης FA εικόνας και του σκελετού αυτής

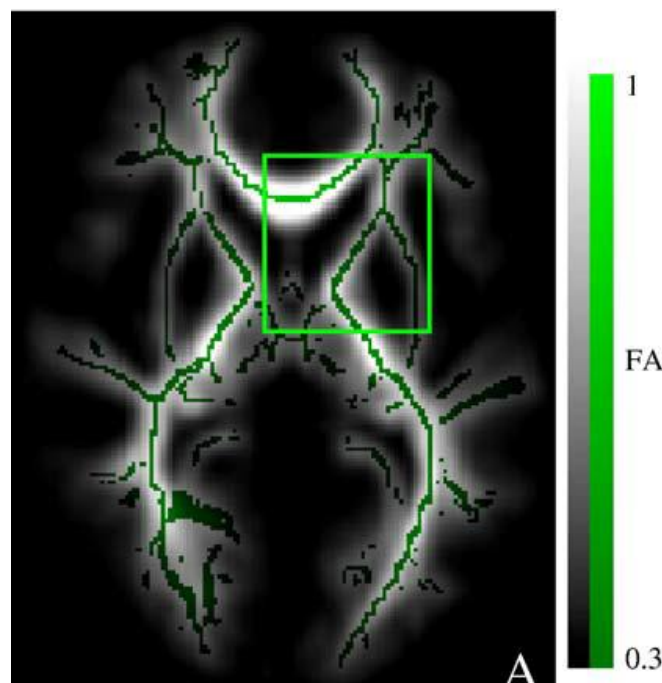
Μετά τον καθορισμό της εικόνας στόχου, οι FA εικόνες όλων των ατόμων του δείγματος ευθυγραμμίζονται με αυτή και το ευθυγραμμισμένο δείγμα μεταφέρεται/μετασχηματίζεται (affine transformation) σε ανάλυση $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ στον πρότυπο χώρο του MNI (Montreal Neurological Institute). Όλα τα υπόλοιπα στάδια πραγματοποιούνται σε αυτό τον χώρο και με αυτή την ανάλυση.

Στη συνέχεια, υπολογίζεται ο μέσος όρος των μετασχηματισμένων FA εικόνων. Η εικόνα που προκύπτει είναι τοπικά σχετικά ομαλή.

Η μέση FA εικόνα, ακολούθως, χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του σκελετού των δεματίων/οδών της λευκής ουσίας, η οποία αναπαριστά όλα τα δεμάτια που είναι κοινά σε όλα τα άτομα του δείγματος. Κάθε δεμάτιο/οδός στο σκελετό απεικονίζεται με μία μοναδική γραμμή που περνά από το κέντρο του δεματίου. Όσο απομακρυνόμαστε από το κέντρο της γραμμής οι τιμές του FA μειώνονται, καθώς παράλληλα απομακρυνόμαστε από τη λευκή ουσία. Η δημιουργία του σκελετού βασίζεται στον προσδιορισμό της κάθετης κατεύθυνσης σε κάθε ογκοστοιχείο της εικόνας, τη μη-μέγιστη ελάττωση σε αυτή την κατεύθυνση και τον καθορισμό του ογκοστοιχείου με τη μέγιστη τιμή FA σαν το κέντρο του δεματίου.

Ένα όριο/κατώφλι εφαρμόζεται στη μέση FA εικόνα και τον αντίστοιχο σκελετό, έτσι ώστε η ανάλυση να περιορισθεί σε εκείνα τα σημεία που βρίσκονται στη λευκή ουσία. Το κατώφλι των τιμών FA μεταξύ 0,2 και 0,3 θεωρείται ικανοποιητικό και επιτυχώς εξαιρεί εκείνα τα ογκοστοιχεία που ανήκουν στη φαιά ουσία ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στη πλειοψηφία των ατόμων.

Εικόνα 4: Παράδειγμα μέσης FA εικόνας και μέσου σκελετού FA (σε κλίμακα του πράσινου χρώματος).



3.6.5 Προβολή των ατομικών FA εικόνων στο σκελετό

Οι ευθυγραμμισμένες FA εικόνες κάθε ατόμου ξεχωριστά προβάλλονται στο μέσο σκελετό FA. Στόχος αυτού του βήματος είναι ο υπολογισμός των εναπομεινάντων κακών

ευθυγραμμίσεων μεταξύ των ατόμων μετά τη αρχική μη γραμμική ευθυγράμμιση. Για κάθε σημείο του σκελετού αναζητείται στην FA εικόνα κάθε ατόμου, η μέγιστη τιμή FA και γίνεται καταχώρηση αυτής της τιμής στο αντίστοιχο ογκοστοιχείο του σκελετού. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η ευθυγράμμιση μεταξύ του FA σκελετού και της FA εικόνας κάθε ατόμου, έτσι ώστε κάθε συστηματική διαφορά στον ακριβή εντοπισμό ενός δεματίου μεταξύ των ομάδων να μην επηρεάζει την σύγκριση των FA τιμών μεταξύ των ομάδων.

3.6.6 Στατιστική και όριο/ κατώφλι (threshold)

Τα δεδομένα της ανάλυσης είναι πλέον σε μορφή «σκελετοποιημένης» 4D εικόνας με την τέταρτη διάσταση να είναι η ταυτότητα του κάθε ατόμου. Η στατιστική ανάλυση σε επίπεδο ογκοστοιχείων μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταξύ των ομάδων για κάθε σημείο του κοινού σκελετού. Η εν λόγω στατιστική ανάλυση απαιτεί διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Η πλέον διαδεδομένη προσέγγιση, είναι εκείνη που βασίζεται στις αντιμεταθέσεις (permutation based approach). Αυτή η προσέγγιση ελέγχει ένα δεδομένο στατιστικό test (πχ τιμή t-test του ογκοστοιχείου, μέγεθος ομάδας/συμπλέγματος/ cluster κτλ) ενάντια στη μηδενική (null) κατανομή (που παράγεται από πολλαπλές τυχαίες αντιμεταθέσεις των ατόμων στο μοντέλο) των μέγιστων (στο χώρο) τιμών του στατιστικού test. Με αυτό τον τρόπο γίνεται ισχυρή διόρθωση για ομαδικά σφάλματα “family-wise errors”, ενώ ελέγχεται όλος ο σκελετός για πιθανές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Με αυτή τη προσέγγιση δεν απαιτείται κανονική κατανομή των FA τιμών.

3.6.7 Ανάλυση επιπλέον δεικτών της διάχυσης με το TBSS

Από το αρχικό στάδιο της προ-επεξεργασίας, εκτός από τις FA εικόνες, προκύπτουν για κάθε άτομο ξεχωριστά και εικόνες των δεικτών MD, AD και RD. Για κάθε άτομο εφαρμόζεται η αλληλουχία των βημάτων για τη μη γραμμική καταχώρηση κάθε FA εικόνας στο κοινό σκελετό στις MD, AD και RD, οι οποίες έτσι μεταφέρονται στον κοινό FA σκελετό. Με ίδιο τρόπο αυτά τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για στατιστική σε επίπεδο ογκοστοιχείων των δεικτών MD, AD και RD.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μορφομετρία εγκεφάλου

Με τον όρο μορφομετρία ή υπολογιστική ανατομία (Morphometry, Computational Anatomy) εννοούμε την μελέτη της μεταβολής της μορφής (σχήμα και μέγεθος) δομών, όπως είναι ο ανθρώπινος εγκέφαλος [60]. Η αναγνώριση δομικών μεταβολών στον εγκέφαλο είναι ουσιαστικής σημασίας για την μελέτη της φυσιολογικής γήρανσης και διαφόρων νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων [61,62]. Η κλασική προσέγγιση στις μορφομετρικές μελέτες του εγκεφάλου περιλαμβάνει τη μέτρηση μήκους, γωνιών, επιφάνειας, όγκου κτλ. Πιο συχνά όμως, οι μετρήσεις ενδιαφέροντος είναι ο όγκος συγκεκριμένων ανατομικών δομών. Οι περισσότερες παθολογικές οντότητες εκδηλώνονται με ελάττωση του όγκου του εγκεφάλου (περιοχική και διάχυτη), η οποία μπορεί να διερευνηθεί με την μαγνητική τομογραφία. Η τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό in-vivo μορφομετρικών μελετών της ανατομίας του εγκεφάλου. Εικόνες τριών διαστάσεων (3D) T1 προσανατολισμού χρησιμοποιούνται στις μορφομετρικές αναλύσεις και αποκτούνται με την εφαρμογή 3D ακολουθιών T1 προσανατολισμού, όπως είναι οι IR-FSPGR (gradient echo or inversion recovery prepared fast spoiled gradient recalled). Οι ακολουθίες αυτές παρέχουν μεγάλη αντίθεση μεταξύ φαιάς, λευκής ουσίας και εγκέφαλο-νωτιαίου υγρού, καθώς και υψηλή ανάλυση των εικόνων ($\leq 1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3 \text{ voxels}$), στοιχεία που είναι απαραίτητα για την ακριβή επεξεργασία των δεδομένων [60]. Είναι σημαντικό σε συγκριτικές μελέτες ομάδων ασθενών οι ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας να είναι όσο πιο όμοιες γίνεται. Διαφορές στις ακολουθίες, όπως είναι η κίνηση του κεφαλιού, διαφορές στην αντίθεση των εικόνων και χαμηλός λόγος σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise ratio) μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των μελετών [63].

4.1 Μέθοδοι μορφομετρικών αναλύσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Η οριοθέτηση με το χέρι μίας περιοχής ενδιαφέροντος (region-of-interest/ROI) παραμένει η πιο κοινά αποδεκτή μέθοδος μορφομετρίας στην ιατρική κοινότητα [60,64]. Στατιστικές πληροφορίες προκύπτουν άμεσα για τις οριοθετημένες περιοχές, όπως είναι ο μέσος όρος, η διάμεσος, ο αριθμός των pixels και ο όγκος της περιοχής ενδιαφέροντος [60,64]. Στη συνέχεια, οι μετρήσεις του όγκου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για στατιστική ανάλυση χρησιμοποιώντας πλήθος στατιστικών δοκιμασιών. Η οριοθέτηση με το χέρι περιοχών ενδιαφέροντος είναι μία εύκολη και προσιτή στην καθημερινή πράξη μέθοδος για την εκτίμηση του όγκου περιοχών του εγκεφάλου. Ωστόσο, αυτή έχει ορισμένα μειονεκτήματα/περιορισμούς [60,64]. Η μέθοδος αυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και ευαίσθητη σε λάθη, ιδιαίτερα σε πολύπλοκες ανατομικές δομές. Αποτελεί μία υποκειμενική διαδικασία με χαμηλή αναπαραγωγιμότητα μεταξύ των μελετητών. Το σημαντικότερο δε μειονέκτημα, είναι η επιλογή συγκεκριμένων περιοχών ενδιαφέροντος αποκλείοντας άλλες περιοχές που θα μπορούσαν να σχετίζονται με το προς μελέτη νόσημα[60,64].

Στην προσπάθεια να ξεπεραστούν τα μειονεκτήματα της μεθόδου ROI, πλήθος αριθμητικών αλγορίθμων έχουν αναπτυχθεί για την αυτόματη κατάτμηση (segmentation) δομών ενδιαφέροντος [64,65]. Τέτοιες μέθοδοι ποικίλλουν από απλή εφαρμογή ορίου/κατωφλίου (threshold) στις εικόνες έως και πολύπλοκες μεθόδους αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition method) [64,65]. Εντούτοις, η κλινική εφαρμογή τους απαιτεί εξεζητημένες μαθηματικές και υπολογιστικές ικανότητες και δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός αλγόριθμος κατάτμησης που να μπορεί να εφαρμοσθεί ικανοποιητικά σε όλες τις περιπτώσεις.

Η μορφομετρία σε επίπεδο ογκοστοιχείων (Voxel-Based Morphometry/VBM) είναι μία άλλη μέθοδος για σύγκριση όγκου ιστών ανάμεσα σε πληθυσμούς [60,66]. Με τη μέθοδο VBM

συγκρίνονται μεταξύ ομάδων, χάρτες πυκνότητας φαιάς ή λευκής ουσίας και αποκαλύπτεται περιοχική ατροφία ή υπερτροφία του εγκεφάλου [60,66].

4.2 Μορφομετρία σε επίπεδο ογκοστοιχείων (Voxel-Based Morphometry/VBM)

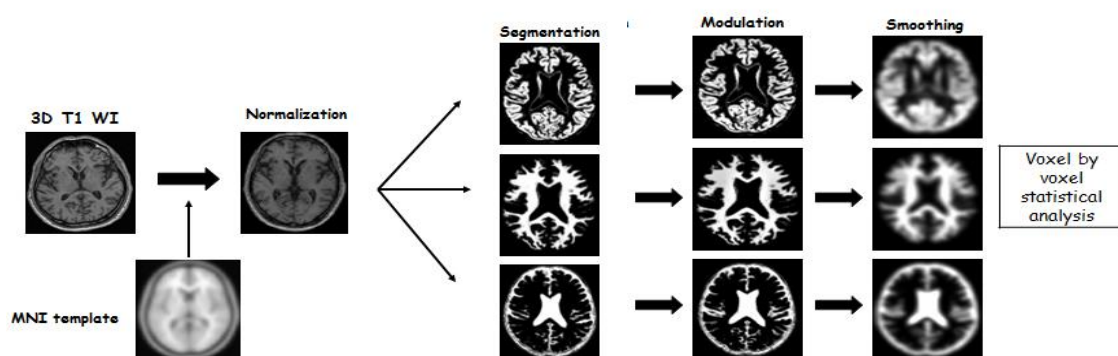
Η μορφομετρία σε επίπεδο ογκοστοιχείων (Voxel-Based Morphometry/VBM) βασίζεται σε μία αυτοματοποιημένη αλγοριθμική διαδικασία, που περιλαμβάνει την ανεύρεση ενός συγκεκριμένου τύπου ιστού (συνήθως φαιά ουσία) στις εικόνες κάθε ατόμου (κατάτμηση/segmentation) και μεταφορά αυτών των χαρτών φαιάς ουσίας σε κοινό στερεοτακτικό χώρο. Στατιστική ανάλυση σε επίπεδο ογκοστοιχείων πραγματοποιείται στις επεξεργασμένες εικόνες και τα αποτελέσματα διορθώνονται για σφάλματα πολλαπλών συγκρίσεων [60,66]. Η τεχνική VBM ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1990 [67], αλλά η μεθοδολογία αυτή περιγράφηκε πρώτα στη βιβλιογραφία από τους Ashburner και Friston και έκτοτε, χρησιμοποιείται ευρέως [60,66]. Το πρόγραμμα που πιο συχνά χρησιμοποιείται για την ανάλυση δεδομένων με την τεχνική VBM είναι το Statistical Parametric Mapping (SPM). Το SPM είναι ένα λογισμικό πακέτο, το οποίο αρχικά σχεδιάστηκε για την ανάλυση εικόνων τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography/PET) και λειτουργικής μαγνητική τομογραφίας (functional magnetic resonance imaging/fMRI) [60].

4.3 Στάδια ανάλυσης με την τεχνική μορφομετρίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων

Η ανάλυση 3D εικόνων T1 προσανατολισμού με την τεχνική VBM περιλαμβάνει σειρά προκαθορισμένων αυτοματοποιημένων βημάτων που πραγματοποιούνται στο λογισμικό πακέτο

SPM. Πολλά από αυτά τα βήματα πραγματοποιούνται ταυτόχρονα κατά την ανάλυση, χάρη όμως απλοποίησης θα παρουσιαστούν στη συνέχεια ως διακριτά βήματα/διαδικασίες.

Εικόνα 1: Απλοποιημένη σχηματική αναπαράσταση των σταδίων της ανάλυσης μορφομετρίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων (Voxel Based Morphometry/VBM).



4.3.1 Κατάτμηση (segmentation)

Οι εικόνες, αρχικά, διαχωρίζονται σε εικόνες φαιάς, λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού, οι οποίες βρίσκονται στον φυσικό (native) χώρο. Η διαδικασία της κατάτμησης στο SPM χρησιμοποιεί ένα συνδυασμό γκαουσιανού μοντέλου ανάλυσης (mixture gaussians model analysis) για την εντόπιση ογκοστοιχείων, το σήμα των οποίων ταιριάζει με το σήμα καθενός από τους τρεις τύπους του εγκεφαλικού παρεγχύματος (φαιά, λευκή ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Χρησιμοποιεί θετικό συνδυασμό δύο ή περισσότερων γραμμικών γκαουσιανών μοντέλων για να αναπαραστήσει την κατανομή του σήματος κάθε είδους ιστού του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Ταυτόχρονα, στην κατάτμηση λαμβάνεται υπόψη, η εκ των

προτέρων γνώση της περιοχικής κατανομής των τριών τύπων του εγκεφαλικού παρεγχύματος, όπως αυτή προκύπτει από χάρτες πιθανοτήτων. Τέλος, αυτοματοποιημένα αφαιρούνται από τις κατατεταγμένες εικόνες τα ογκοστοιχεία που δεν ανήκουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

4.3.2 Κανονικοποίηση (normalization)

Οι κατατεταγμένες εικόνες φαιάς, λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού, στη συνέχεια κανονικοποιούνται, δηλαδή γίνεται συνταίριασμα αυτών με τις αντίστοιχες πρότυπες εικόνες (templates) φαιάς, λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Οι κατατεταγμένες εικόνες με αυτό τον τρόπο μεταφέρονται όλες σε ένα κοινό στερεοτακτικό χώρο, αποκλείοντας από την ανάλυση ογκοστοιχεία εκτός εγκεφαλικού παρεγχύματος. Εξ ορισμού, ο πρότυπος χώρος που χρησιμοποιείται είναι ο πρότυπος χώρος του Montreal Neurological Institute σε ακολουθία T1 προσανατολισμού (MNI T1 template). Η κανονικοποίηση στον πρότυπο χώρο δημιουργεί χάρτες πυκνότητας ιστών (tissue density maps) που χρησιμοποιούνται για τοπικές ογκομετρικές μετρήσεις και συγκρίσεις. Οι χάρτες πυκνότητας ιστών, αν και βρίσκονται σε πρότυπο χώρο, διατηρούν την πληροφορία σχετικά με την πυκνότητα των ιστών πριν την κανονικοποίηση [68].

Στο λογισμικό πακέτο SPM έκδοση 5.0 και 8.0 η κατάτμηση και η κανονικοποίηση πραγματοποιούνται ταυτόχρονα σε ένα κοινό ολοκληρωμένο μοντέλο (ενιαία κατάτμηση/unified segmentation).

4.3.3 Διαμόρφωση (Modulation)

Σαν αποτέλεσμα της μη γραμμικής χωρικής κανονικοποίησης, ο όγκος συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου μπορεί να αυξηθεί ή σε άλλες περιοχές μπορεί να συρρικνωθεί. Προκειμένου να διατηρηθεί ο όγκος κάθε ενός τύπου ιστού του εγκεφαλικού παρεγχύματος μέσα σε ένα ογκοστοιχείο, είναι απαραίτητο το στάδιο της διαμόρφωσης. Επιτυγχάνεται με τον πολλαπλασιασμό των τιμών των ογκοστοιχείων των κατατετμημένων εικόνων με τις Ιακωβιανές ορίζουσες (Jakobian determinants) που προκύπτουν από το στάδιο της κανονικοποίησης. Πρακτικά, η ανάλυση εικόνων μετά το στάδιο της διαμόρφωσης, ελέγχει για τοπικές διαφορές στην απόλυτη ποσότητα (όγκος) της φαιάς/λευκής ουσίας και του εγκεφαλονωτιαίου ιστού. Αντίθετα, η ανάλυση εικόνων χωρίς να προηγείται το στάδιο της διαμόρφωσης, ελέγχει για τοπικές διαφορές στη συγκέντρωση της φαιάς/λευκής ουσίας και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ανά μονάδα όγκου στον πρότυπο χώρο) [68].

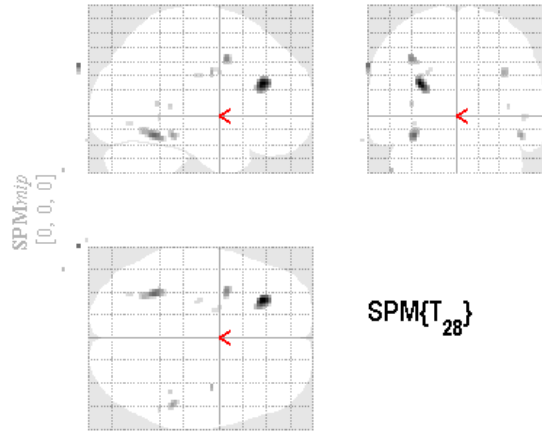
4.3.4 Εξομάλυνση (Smoothing)

Οι κατατετμημένες και κανονικοποιημένες εικόνες ακολούθως εξομαλύνονται, που σημαίνει ότι η τιμή κάθε ογκοστοιχείου αντικαθίσταται από το σταθμικό μέσο όρο των τιμών των γειτονικών ογκοστοιχείων. Ο αριθμός των γειτονικών ογκοστοιχείων που χρησιμοποιούνται για το μέσο όρο καθορίζεται από το μέγεθος του πυρήνα εξομάλυνσης (smoothingkernel) και ποικίλλει στις μελέτες. Αυτό που συνήθως χρησιμοποιείται, είναι ένας ιστροπικός γκαουσιανός πυρήνας με 8-12 mm πλήρες πλάτος στο μισό του ύψους (full width at half maximum). Η εξομάλυνση καθιστά την κατανομή των δεδομένων κανονική, σύμφωνα με τη θεωρία του κεντρικού ορίου, αυξάνοντας την εγκυρότητα των παραμετρικών δοκιμασιών και μειώνοντας την μεταξύ των ατόμων διακύμανση [69].

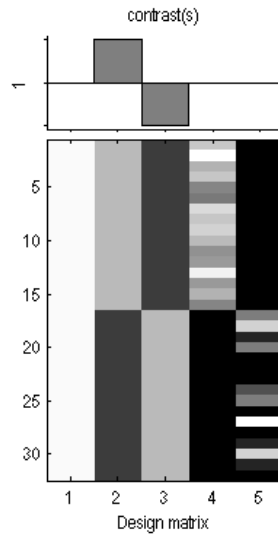
4.3.5 Στατιστική ανάλυση

Στατιστική ανάλυση των προ-επεξεργασμένων δεδομένων πραγματοποιείται με παραμετρική στατιστική, εφαρμόζοντας το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model) σε κάθε ογκοστοιχείο [60]. Όλα τα κλασικά στατιστικά τεστ μπορούν να εφαρμοσθούν (πχ συσχετίσεις, t-test, t-test κατά ζεύγη, F-test, αναλύσεις διασποράς (ANOVA), αναλύσεις συνδιασποράς (ANCOVA), αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης, αναλύσεις πολλαπλών παλινδρομήσεων κτλ). Δεδομένου ότι οι στατιστικές δοκιμασίες πραγματοποιούνται σε ένα μεγάλο αριθμό ογκοστοιχείων, είναι απαραίτητο να γίνει διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Οι διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις γίνεται σύμφωνα με το θεωρία των Gaussian τυχαίων πεδίων. Οι διορθώσεις που χρησιμοποιούνται για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο SPM, είναι η family-wise error (FWE) και η false discovery rate (FDR). Τα αποτελέσματα των στατιστικών δοκιμασιών παρουσιάζονται με στατιστικούς παραμετρικούς χάρτες (statistical parametric maps) του εγκεφάλου με έγχρωμες “επισημάνσεις” (blobs) (η κλίμακα του χρώματος αντιστοιχεί στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας), οι οποίες υποδεικνύουν τις περιοχές με στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες σύγκρισης (Εικόνα 2). Τα αποτελέσματα συνοδεύονται από πίνακες που περιγράφουν τις περιοχές με σαφή τρόπο, δίνοντας τις συντεταγμένες αυτών σε 3 διαστάσεις (x –y –z) στον χώρο Talairach (που ορίζεται σαν το αποτέλεσμα της μη γραμμικής μεταφοράς του χώρου του Montreal Neurological Institute στις συντεταγμένες του Talairach χώρου).

Εικόνα 2: Παράδειγμα παρουσίασης αποτελεσμάτων ανάλυσης VBM με το SPM 8.0



SPMresults: .WOL BETWEEN GROUPS_ess
 Height threshold T = 3.408155 (p<0.001 (unc.))
 Extent threshold k = 0 voxels



II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ I

Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren: Εκτίμηση μεταβολών της φαιάς και λευκής ουσίας με Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου και την τεχνική Μορφομετρίας Στοιχειωδών Όγκων.

I.1 Εισαγωγή

Το σύνδρομο Sjögren είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα που προσβάλλει το 0,1 έως 4,8% του γενικού πληθυσμού [70,71]. Χαρακτηρίζεται σαν πρωτοπαθές όταν απαντάται ανεξάρτητα από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και σαν δευτεροπαθές όταν συνοδεύει κάποιο άλλο αυτοάνοσο νόσημα [2]. Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren χαρακτηρίζεται από διήθηση από μονοπύρηννα λευκοκύτταρα και καταστροφή των εξωκρινών αδένων κυρίως των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων, καταλήγοντας σε ξηροφθαλμία και ξηροστομία [2]. Εκτός από τις αδενικές εκδηλώσεις του συνδρόμου η διήθηση από μονοπύρηννα λευκοκύτταρα άλλων παρεγχυματικών οργάνων, καθώς και η συνοδός αγγειίτιδα προκαλούν τις εξωαδενικές εκδηλώσεις αυτού (π.χ. αρθραλγίες, πνευμονική ίνωση, νεφροσωληναριακή οξέωση κτλ) [16]. Προσβολή του νευρικού συστήματος έχει αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren από την αρχική κλινική περιγραφή του συνδρόμου [16,26,72,73]. Η προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος αποτελεί μια καλά τεκμηριωμένη εκδήλωση της νόσου (αναφερόμενη συχνότητα 20-25%) και παίρνει τη μορφή της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας λόγω αγγειίτιδας των μικρών αγγείων [74]. Ωστόσο, η συχνότητα και η μορφή της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος παραμένουν ακόμα αμφιλεγόμενα. Η αναφερόμενη κατά προσέγγιση συχνότητα

των ευρημάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι από 10 έως 60% και εξαρτάται από τις παραμέτρους που μελετώνται κατά περίπτωση (π.χ. επιλογή ασθενών, διαγνωστικά κριτήρια κτλ.) [16,33,70]. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είναι δυνατόν να εμφανίσουν ένα ευρύ φάσμα εστιακών ή/και διάχυτων νευρολογικών-ψυχιατρικών συμπτωμάτων, όπως για παράδειγμα κινητικά και αισθητικά ελλείμματα, εγκάρσια μυελίτιδα, νοητικές διαταραχές κτλ [16].

Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ανέδειξε πολλαπλές εστίες υψηλού σήματος στη περικοιλιακή και υποφλοιώδη λευκή ουσία σε FLAIR και T2 ακολουθίες [33,41,75,76]. Αυτά τα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί τόσο σε ασθενείς με τεκμηριωμένη προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος όσο και σε ασθενείς χωρίς σαφή συμμετοχή [33,41,75,76]. Επιπλέον, η διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος και των φλοιωδών αυλάκων του εγκεφάλου σε εικόνες αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας είναι ενδεικτικά ευρήματα ατροφίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [76,77]. Ευρήματα ενδεικτικά μειωμένης αιματικής ροής και μειωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης έχουν αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren με SPECT και PET μελέτες [23-25]. Εξ όσων γνωρίζουμε, η πιθανή δράση της μειωμένης αιματικής ροής στη φαιά και λευκή ουσία δεν έχει ποτέ μέχρι τώρα εκτιμηθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.

Η τεχνική ογκομετρίας στοιχειωδών όγκων (Voxel-Based Morphometry/VBM) αποτελεί μία συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την αντικειμενική εκτίμηση διαφορών στον περιοχικό όγκο του εγκεφάλου μεταξύ ομάδων και, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν έχει ποτέ εφαρμοσθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [62,64,68].

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η προσβολή της φαιάς και λευκής ουσίας του εγκεφάλου σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren αξιολογώντας την παρουσία εστιών υψηλού σήματος στη λευκή ουσία και εφαρμόζοντας την τεχνική ογκομετρίας στοιχειωδών όγκων σε μια ομάδα τυχαιοποιημένων, συνεχόμενων ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.

I.2 Υλικό και μέθοδοι

Από τον Ιούνιο του 2007 έως τον Αύγουστο του 2009 μελετήθηκαν προοπτικά 53 ασθενείς με σύνδρομο Sjögren. Συμπεριλήφθηκαν 52 γυναίκες και 1 άντρας στη μελέτη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $63,07 \pm 19,6$ έτη και η μέση διάρκεια νόσου ήταν $10,5 \pm 5,75$ έτη. Η διάγνωση έγινε με βάση τα κριτήρια της American-European Consensus [9]. Η συνύπαρξη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα αποκλείστηκε και μόνο ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren πήραν μέρος στην μελέτη.

Η σύγκριση έγινε με δύο ομάδες μαρτύρων: 1) Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 18 ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση (systemic sclerosis) συμβατούς ως προς την ηλικία και τη διάρκεια νόσου με τους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Η μέση ηλικία των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση ήταν $58,9 \pm 8,5$ έτη και η μέση διάρκεια νόσου $12,8 \pm 8,4$ έτη, 2) Η δεύτερη ομάδα μαρτύρων αποτελούνταν από 35 υγιείς εθελοντές συμβατούς ως προς την ηλικία με τους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, η μέση ηλικία των οποίων ήταν $63,2 \pm 10,4$ έτη.

Γραπτή συναίνεση για την συμμετοχή στην μελέτη δόθηκε από όλα τα μέλη της ομάδας των ασθενών αλλά και των δύο ομάδων των μαρτύρων.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από την μελέτη αποκλείσθηκαν ασθενείς και μάρτυρες με: ιστορικό ή κλινική συμπτωματολογία καρδιαγγειακής νόσου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, ηπατικής δυσλειτουργίας (επίπεδα τρανσαμινασών > 1,5 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων), νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινίνη ορού > 1,6 mg/dl), πρωτεϊνουρίας (> 0,5 g/d), σακχαρώδη διαβήτη (γλυκόζη ορού \geq 126 mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων), υπέρτασης (συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση > 140/90 mmHg ή χρήση αντιπερτασικών φαρμάκων), συγκέντρωσης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης > 5 mU/mL και λήψη κορτικοστεροειδών 6 μήνες πριν από την εξέταση.

Κανένας από τους ασθενείς ή τους μάρτυρες δεν είχε σημειολογία/συμπτωματολογία ενδεικτική νευρολογικού ή ψυχιατρικού νοσήματος.

Απεικονιστικός έλεγχος

Όλες οι μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου πραγματοποιήθηκαν στο ακτινολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) με τον ίδιο μαγνητικό τομογράφο ισχύος 1,5 T (Gyrosan ACS NT, Philips Healthcare) και με τη χρήση πηνίου εγκεφάλου.

Το πρωτόκολλο εξέτασης αποτελούνταν από τις εξής ακολουθίες:

1. Οβελιαίο επίπεδο FLAIR ακολουθία (TR= 6300 ms, TE= 120 ms, FOV= 250 mm, matrix= 256× 256, slice thickness of 6 mm, intersection gap= 0.6)
2. Εγκάρσιο επίπεδο T1-weighted high-resolution (TR= 25 ms, TE= 4.6 ms, acquisition matrix= 256× 228, FOV= 220 mm)

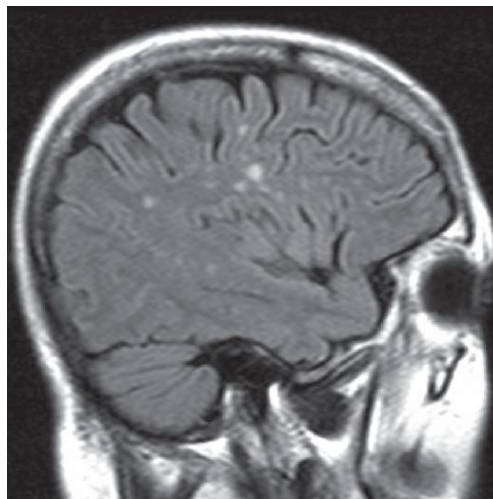
Ανάλυση δεδομένων

A) Εστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας

Ως εστιακές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας ορίσθηκαν οι περιοχές υψηλού σήματος σε FLAIR και T2 ακολουθία.

Δύο ακτινολόγοι με εμπειρία στην απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος αξιολόγησαν με τυφλό τρόπο την FLAIR ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο ασθενών και μαρτύρων για την παρουσία ή μη εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας (Εικόνα 1). Σε περίπτωση παρουσίας εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας εκτιμήθηκε α) ο συνολικός αριθμός, β) ο αριθμός των βλαβών με διάμετρο ≥ 2 mm και γ) ο αριθμός των βλαβών με διάμετρο < 2 mm.

Εικόνα 1: FLAIR ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο ασθενούς 52 ετών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Ελέγχονται με υψηλό σήμα πολλαπλές εστιακές αλλοιώσεις της υποφλοιώδους λευκής ουσίας.



Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 16.0) για τα Windows. Η διακύμανση μεταξύ των παρατηρητών εκτιμήθηκε με ανάλυση συσχέτισης (Pearson Coefficient). Η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Διαφορές στην συχνότητα των εστιακών αλλοιώσεων μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 (Chi square test). Η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση διαφορών στον αριθμό των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας μεταξύ των ομάδων. Για την εκτίμηση της εξάρτησης του συνολικού αριθμού αλλά και του αριθμού των βλαβών ≥ 2 mm από την ηλικία και τη διάρκεια νόσου πραγματοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis). Ο προσαρμοσμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2 (adjusted R^2) χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει την καλή προσαρμογή του γραμμικού μοντέλου και για να εκφράσει την αναλογία της συνολικής διακύμανσης του αριθμού των εστιακών αλλοιώσεων που εξηγείται από τις μεταβλητές (ηλικία και διάρκεια νόσου).

Τιμές του $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

B) Τεχνική Μορφομετρίας Στοιχειωδών Όγκων (Voxel-Based Morphometry)

Η ανάλυση και προεπεξεργασία των T1 εικόνων για την τεχνική μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων (Voxel-Based Morphometry/VBM) πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Matlab (version 7.0, Mathworks) και το λογισμικό «Χαρτογράφηση Στατιστικών Παραμέτρων» (Statistical Parametric Mapping, SPM 5.0, Wellcome Department of Cognitive Neurology).

Τα στάδια ανάλυσης των T1 εικόνων ήταν:

- 1) Κανονικοποίηση (normalization): όλες οι T1 εικόνες κανονικοποιούνται χωρικά, ευθυγραμμίζονται στον ίδιο ανατομικό χώρο. Αυτός είναι ο πρότυπος χώρος T1 του Montreal Neurological Institute που παρέχεται με το SPM.
- 2) Κατάτμηση (segmentation): κάθε ογκοστοιχείο των κανονικοποιημένων εικόνων κατηγοριοποιήθηκε σε ένα τύπο του εγκεφαλικού παρεγχύματος, δηλαδή λευκή ουσία, φαιά ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
- 3) Διαμόρφωση (modulation): πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή των Ιακωβιανών οριζουσών (Jacobian Determinants) από το στάδιο της κανονικοποίησης για τη διατήρηση της συνολικής έντασης σήματος των εικόνων.
- 4) Εξομάλυνση (smoothing): Η άμβλυνση επιτεύχθηκε με την εφαρμογή πυρήνα εξομάλυνσης (smoothing kernel) μεγέθους 8 X 8 X 8 mm.

Στατιστική ανάλυση

Στο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης, οι διαμορφωμένες και εξομαλυμένες εικόνες φαιάς και λευκής ουσίας συγκρίθηκαν με παραμετρική στατιστική, χρησιμοποιώντας γενικά γραμμικά μοντέλα για κάθε ογκοστοιχείο. Η μηδενική υπόθεση ήταν ότι οι εξεταζόμενες ομάδες δεν διαφέρουν μεταξύ τους. Το πρόγραμμα δημιούργησε στατιστικούς χάρτες, οι οποίοι προβάλλουν όλα τα ογκοστοιχεία του εγκεφάλου που αποκλίνουν της μηδενικής υπόθεσης. Το στατιστικά σημαντικό κατώφλι (threshold) πιθανότητας ορίστηκε στο 0.05 με διόρθωση λόγω πολλαπλών ελέγχων με χρήση του λανθασμένου ποσοστού ανακαλύψεων (False Discovery Rate).

I.3 Αποτελέσματα

A) Εστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας

Η μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών για την εκτίμηση των εστιακών αλλοιώσεων ήταν χαμηλή (R: 0,96).

Εστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας παρατηρήθηκαν σε 38 από τους 53 (71,7%) ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, σε 6 από τους 18 (33,3%) ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και σε 17 από τους 35 (48,6%) μάρτυρες (p: 0.001). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διάφορα στην ηλικία των ατόμων με εστιακές αλλοιώσεις μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μία τάση παρουσίας εστιακών αλλοιώσεων σε μικρότερη ηλικία ($61,2 \pm 9,6$ έτη) στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($62,9 \pm 7,7$ έτη)(p: 0,374). Ο αριθμός των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας ≥ 2 mm ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (διάμεσος: 1, εύρος: 0-20) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (διάμεσος: 0, εύρος: 0-16) (p: 0004). Επιπλέον, ο αριθμός των εστιακών αλλοιώσεων < 2 mm ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (διάμεσος: 6, εύρος: 0-24) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (διάμεσος: 0, εύρος: 0-9) (p: 0001). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αριθμό εστιακών αλλοιώσεων ≥ 2 mm και στον αριθμό εστιακών αλλοιώσεων < 2 mm μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (διάμεσος: 1, εύρος: 0-20 και διάμεσος: 6, εύρος: 0-24 αντίστοιχα) και ασθενών με συστηματική σκλήρυνση (διάμεσος: 0, εύρος: 0-30 και διάμεσος: 0, εύρος: 0-41 αντίστοιχα) (p: 0,351 και p: 0,071 αντίστοιχα).

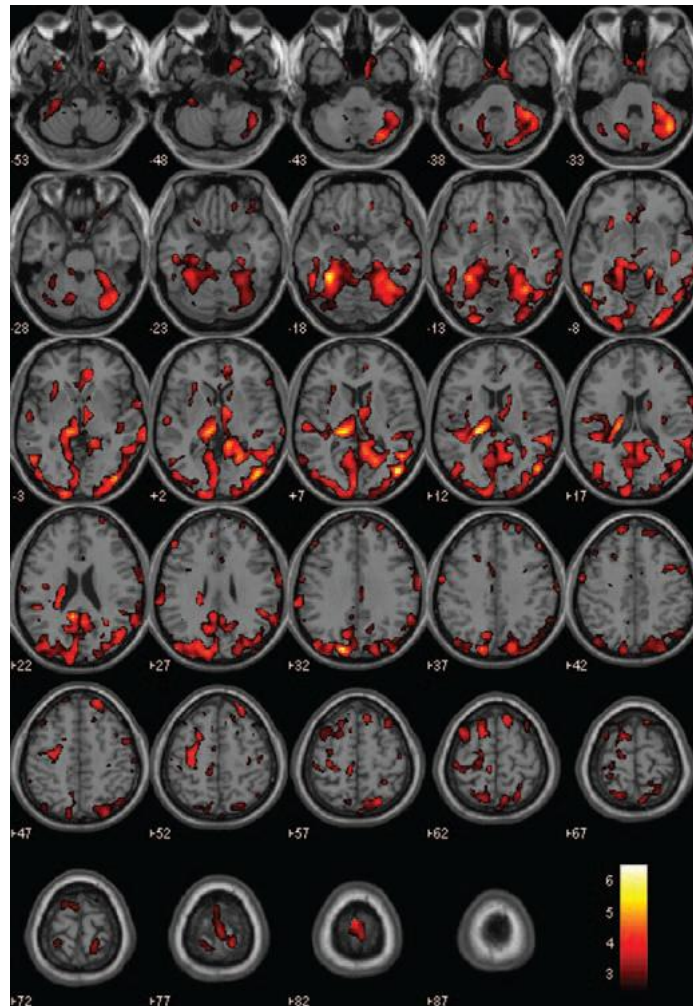
Στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, η παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας είχε θετική συσχέτιση με τη διάρκεια νόσου (συνολικός αριθμός R^2 : 0,092, p : 0,037 και ≥ 2 mm, R^2 : 1,09, p : 0,023).

B) Τεχνική Μορφομετρίας Στοιχειωδών Όγκων (Voxel-Based Morphometry)

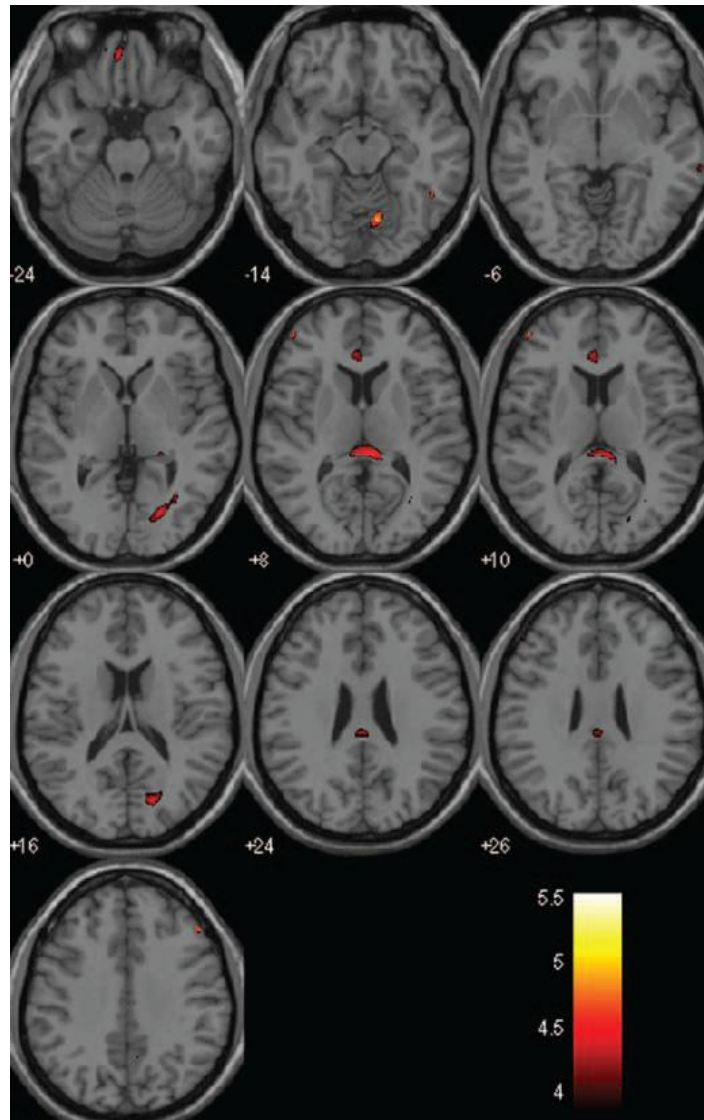
Μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες αμφοτερόπλευρα σε περιοχές του φλοιού κυρίως στον ινιακό, τον βρεγματικό και μετωπιαίο λοβό καθώς και στο θάλαμο, τον κερκοφόρο πυρήνα και τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια ($p < 0.05$ με διόρθωση FDR για πολλαπλές συγκρίσεις) (Εικόνα 2).

Μικρές περιοχές μειωμένου όγκου λευκής ουσίας παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες διάχυτες στα εγκεφαλικά ημισφαίρια στους μετωπιαίους λοβούς και ινιακούς λοβούς τη παρεγκεφαλίδα και το μεσολόβιο (σπληνίο και γόνυ) ($p < 0.05$ με διόρθωση FDR για πολλαπλές συγκρίσεις) (Εικόνα 3).

Εικόνα 2: Αποτελέσματα ανάλυσης μορφομετρίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων για διαφορές στον όγκο της φαιάς ουσίας μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και των υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα επιπροβάλλονται σε εικόνες T1 προσανατολισμού σε εγκάρσιο επίπεδο. Η κλίμακα του χρώματος κωδικοποιεί τις στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Το χρώμα αντιστοιχεί σε περιοχές ατροφίας της φαιάς ουσίας στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.



Εικόνα 3: Αποτελέσματα ανάλυσης μορφομετρίας σε επίπεδο ογκοστοιχείων για διαφορές στον όγκο της λευκής ουσίας μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και των υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα επιπροβάλλονται σε εικόνες T1 προσανατολισμού σε εγκάρσιο επίπεδο. Η κλίμακα του χρώματος κωδικοποιεί τις στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Το χρώμα αντιστοιχεί σε περιοχές ατροφίας της λευκής ουσίας στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.



I.4 Συζήτηση

Τα κύρια αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν ένας σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός εστιακών αλλοιώσεων υψηλού σήματος της λευκής ουσίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους μάρτυρες. Οι αλλοιώσεις αυτές συνοδεύονται από μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στο φλοιό, την εν τω βάθει φαιά ουσία και τη παρεγκεφαλίδα,

καθώς και από απώλεια λευκής ουσίας σε περιοχές του εγκεφάλου παρακείμενες στις περιοχές ατροφίας της φαιάς ουσίας και στο μεσολόβιο.

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας αναδεικνύουν αυξημένη συχνότητα βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος στην μαγνητική τομογραφία σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [22,30,41,75]. Το πιο συχνό εύρημα στον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι πολλαπλές εστίες υψηλού σήματος στην υποφλοιώδη και περικοιλιακή λευκή ουσία σε T2 και FLAIR ακολουθίες [33]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σε συμφωνία με εκείνα προηγούμενων μελετών που αναφέρουν ότι οι εστιακές αλλοιώσεις υψηλού σήματος της λευκής ουσίας είναι πιο συχνές σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες [33]. Η συχνότητα βλαβών στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ποικίλλει ουσιαστικά στις διάφορες μελέτες από 20 έως 80% [33]. Η ασυμφωνία ως προς την συχνότητα των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας ανάμεσα στις μελέτες θα μπορούσε να αποδοθεί σε σφάλματα αναφοράς (referral bias) (π.χ. μελέτες στο γενικό πληθυσμό ή σε κέντρο αναφοράς), στην απουσία κοινών κριτηρίων εισόδου στην μελέτη (π.χ. πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren) και στην απουσία ελέγχου για παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων. Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος τυχαιοποιημένοι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, όπως αυτό ορίζεται σύμφωνα με τα American-European Consensus κριτήρια χωρίς σημεία άλλου νοσήματος του συνδετικού ιστού. Εστιακές αλλοιώσεις υψηλού σήματος της λευκής ουσίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, ακόμη και σε απουσία κλινικής συμπτωματολογίας/σημειολογίας από το κεντρικό νευρικό σύστημα, ωστόσο, ασθενείς με κλινικά εμφανή νευρολογική βλάβη τείνουν να έχουν πιο έκδηλες βλάβες στην μαγνητική τομογραφία [33]. Ο Pierot και οι συνεργάτες του ανέφεραν υψηλή συχνότητα (9/15 ασθενείς,

60%) εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren χωρίς εμφανή κλινική εικόνα προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος και αυτά τα ποσοστά είναι κοντά σε εκείνα της παρούσας μελέτης (38/53 ασθενείς, 71.7%)[76].

Οι εστιακές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας είναι ένα συχνό απεικονιστικό εύρημα σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς συγκεκριμένη συμπτωματολογία [78]. Η παρουσία τους σχετίζεται με το φυσιολογικό γήρας, την εγκεφαλική ισχαιμία και με διάφορους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης [78]. Στην παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με διαπιστωμένους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, έτσι ώστε να αξιολογηθεί η σημασία άλλων παραγόντων (π.χ. αγγειοπάθεια). Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και εστιακές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας έτειναν να είναι μικρότεροι σε ηλικία από τους μάρτυρες, χωρίς αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της διάρκειας νόσου και του συνολικού αριθμού των εστιακών αλλοιώσεων, αλλά και του αριθμού των βλαβών ≥ 2 mm. Τα ανωτέρω υποδηλώνουν μια σχέση ανάμεσα στην ανάπτυξη εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και στον παθολογιοφυσιολογικό μηχανισμό του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren.

Η συστηματική σκλήρυνση είναι μία προοδευτική συστηματική νόσος του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από δερματική και σπλαχνική ίνωση και από βλάβες αποφρακτικής μικροαγγειοπάθειας [79]. Στη συστηματική σκλήρυνση έχει αναφερθεί η παρουσία εστιακών αλλοιώσεων υψηλού σήματος της λευκής ουσίας λόγω μικροαγγειοπάθειας του κεντρικού νευρικού συστήματος [80]. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας < 2 mm ή ≥ 2 mm μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και συστηματική σκλήρυνση. Οι δύο ομάδες ήταν συμβατές ως

προς την ηλικία και τη διάρκεια νόσου. Τα ανωτέρω είναι ενδεικτικά κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού για την προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος στα δύο νοσήματα.

Ο παθογενετικός μηχανισμός της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren δεν έχει επαρκώς αποσαφηνισθεί. Μία προηγούμενη μελέτη συσχέτισε τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας με ιστοπαθολογικά δεδομένα [75], και έδειξε ότι ορισμένες από τις βλάβες της μαγνητικής τομογραφίας αντιστοιχούν σε χρώση μυελίνης, διευρυμένους περιαγγειακούς χώρους Virchow-Robin, σε περικοιλιακή γλοίωση και σε περιοχές εμφράκτων [75]. Ιστοπαθολογική ανάλυση εγκεφάλων ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ανέδειξε φλεγμονώδη/μονοπηρυνική και ισχαιμική/αιμορραγική αγγειοπάθεια μικρών αγγείων [20]. Παθολογικά αγγειογραφικά ευρήματα, ενδεικτικά αγγειίτιδας μικρών αγγείων, έχουν παρατηρηθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [22]. Ως εκ τούτου, είναι προφανής ο ρόλος της αγγειακής βλάβης στην παθογένεια της προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.

Είναι περιορισμένος ο αριθμός των μελετών στις οποίες αναφέρεται ατροφία του εγκεφάλου στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [76,77]. Σε αυτές, η εκτίμηση του όγκου του εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε με οπτική αξιολόγηση εικόνων αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου ή στην μέτρηση του όγκου των πλαγίων κοιλιών [76,77]. Εξ όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην οποία η τεχνική μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων χρησιμοποιείται για την αντικειμενική εκτίμηση μεταβολών στον όγκο φαιάς και λευκής ουσίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας παρατηρήθηκε στο φλοιό, την εν τω βάθει φαιά ουσία και την παρεγκεφαλίδα και αυτή συσχετίστηκε με την παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας.

Υπάρχουν μελέτες υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (single photon emission computed tomography-SPECT), τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography- PET) και μελέτες αιμάτωσης (perfusion studies), που συσχετίζουν την παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε υγιή ηλικιωμένα άτομα με μειωμένο εγκεφαλική ροή αίματος, και περιορισμένο μεταβολισμό γλυκόζης στο φλοιό [81-83]. Η ατροφία της φαιάς ουσίας έχει συσχετισθεί με την παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η τεχνική μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων [84]. Οι συγγραφείς πρότειναν τρεις πιθανές εξηγήσεις για την ταυτόχρονη παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και απώλειας φαιάς ουσίας: α) οι βλάβες της λευκής ουσίας είναι πρωτοπαθείς και οδηγούν σε δευτεροπαθή απώλεια νευρώνων στη φαιά ουσία, β) η ατροφία της φαιάς ουσίας προκαλεί δευτεροπαθείς βλάβες στη λευκή ουσία, γ) ένας κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός όπως η εγκεφαλική ισχαιμία προκαλεί την προσβολή της φαιάς και λευκής ουσίας [84]. Ευρήματα ενδεικτικά μειωμένης αιματικής ροής και μεταβολισμού της γλυκόζης έχουν αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren με SPECT και PET μελέτες [23-25]. Οι περιοχές μειωμένης αιμάτωσης δεν συμπίπτουν πάντα με δομικές βλάβες στον εγκέφαλο γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές οι μέθοδοι είτε καταδεικνύουν διαφορετικές παθολογικές διεργασίες είτε την ίδια διεργασία σε διαφορετικά στάδια [23-25]. Συνοψίζοντας, στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren η αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αιμάτωση και μεταβολισμό τόσο της φαιάς όσο και της λευκής ουσίας, εξηγώντας έτσι τη μεγάλη συχνότητα εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και την ατροφία της φαιάς ουσίας στην παρούσα μελέτη.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση της πλέον έκδηλης απώλειας όγκου της φαιάς ουσίας στους ινιακούς λοβούς, και πιο συγκεκριμένα στον οπτικό φλοιό. Το πρωτοπαθές σύνδρομο

Sjögren έχει συσχετισθεί στη βιβλιογραφία με βλάβες οπτικής νευροπάθειας/νευρίτιδας [85-87]. Επιπλέον, γλοιώση του οπτικού χιάσματος έχει βρεθεί σε μελέτη αυτοψίας ασθενούς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Αν λάβουμε υπόψη μας την ατροφία και εκφύλιση του αρχικού τμήματος της οπτικής οδού, η ατροφία του οπτικού φλοιού μπορεί να εξηγηθεί μέσω ενός μηχανισμού διασυναπτικής εκφύλισης (transynaptic degeneration).

Η τεχνική μορφομετρίας στοιχειωδών όγκων ανέδειξε απώλεια λευκής ουσίας, η οποία μπορεί να οφείλεται στην ίδια παθολογική διαδικασία που ευθύνεται για την ανάπτυξη εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας (πχ απώλεια νευραξόνων, απομυελίνωση, έμφρακτο) ή να είναι δευτεροπαθής αποτέλεσμα της πιο εκτεταμένης απώλειας φαιάς ουσίας. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένες περιοχές ατροφίας της λευκής ουσίας βρίσκονται στο όριο φαιάς/λευκής ουσίας και πιθανότατα αντιπροσωπεύουν περιοχές δευτεροπαθούς προσβολής της λευκής ουσίας.

Η ατροφία του μεσολοβίου στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ήταν άλλο ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης. Ατροφία του μεσολοβίου έχει επίσης αναφερθεί σε ηλικιωμένα, υγιή άτομα καθώς και σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ένα αυτοάνοσο νόσημα με χαρακτηριστική προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος [88-90]. Η πλειοψηφία των νευρώνων που προβάλλουν στο μεσολόβιο προέρχονται από τις στοιβάδες III και IV του φλοιού των ημισφαιρίων [91]. Η ισχαιμία του εγκεφάλου μπορεί να καταλήξει σε απώλεια νευρώνων στη στοιβάδα III με αποτέλεσμα την Βαλεριανή εκφύλιση (Wallerian degeneration) των ινών του μεσολοβίου [91]. Όπως έχει προταθεί στη βιβλιογραφία, η ατροφία του μεσολοβίου μπορεί να θεωρηθεί δείκτης απώλειας νευρώνων [88]. Σε συμφωνία με αυτή τη θεωρία, σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren πιο έκδηλη ατροφία λευκής ουσίας παρατηρήθηκε στο σπληνίο του μεσολοβίου, που συμπίπτει με την πιο εκτεταμένη ατροφία φαιάς ουσίας στους ινιακούς λοβούς.

Μειωμένος όγκος φαιάς και λευκής ουσίας παρατηρήθηκε στην παρεγκεφαλίδα στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Εξ όσων γνωρίζουμε, προσβολή της παρεγκεφαλίδας δεν έχει αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren στη βιβλιογραφία. Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με ισχαιμική αγγειακή νόσο ανέδειξαν το ρόλο των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας στο φαινόμενο της διάσχισης της παρεγκεφαλίδας [92]. Η διάσχιση χαρακτηρίζεται από μειωμένο μεταβολισμό και αιμάτωση σε μια περιοχή του εγκεφάλου σε απόσταση από την πρωτοπαθή βλάβη [92,93]. Αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε μορφολογικές βλάβες, όπως ατροφία σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου [92,93]. Το φαινόμενο της διασυναπτικής εκφύλισης έχει προταθεί ως η πιθανή αιτία της παρεγκεφαλιδικής ατροφίας [93]. Μέσω του μηχανισμού της διάσχισης, η παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, μπορεί να εξηγήσει την ατροφία της φαιάς και λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδας.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εστιακών αλλοιώσεων υψηλού σήματος της λευκής ουσίας, καθώς και ταυτόχρονη ατροφία φαιάς και λευκής ουσίας των εγκεφαλικών και παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να αποδοθούν στην υποαιμάτωση του εγκεφάλου αποτέλεσμα της αγγειίτιδας των μικρών αγγείων σε αυτούς τους ασθενείς.

ΜΕΛΕΤΗ II

Μεταβολές της διάχυσης των μορίων του νερού στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.

II.1 Εισαγωγή

Η απεικόνιση με ακολουθίες τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging/DTI) είναι μία μέθοδος που επιτρέπει την εκτίμηση της κατευθυνόμενης κίνησης Brown των μορίων του νερού που στον εγκέφαλο αντικατοπτρίζει την μικροσκοπική αρχιτεκτονική της λευκής ουσίας [44,52,94]. Από τα DTI δεδομένα, παράγονται τέσσερις βαθμιδωτές παράμετροι διάχυσης: 1) η κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy/FA), που εκφράζει την κατευθυντικότητα της διάχυσης των μορίων του νερού και τη συνοχή των οδών της λευκής ουσίας, 2) η μέση διάχυση (mean diffusivity/MD) που ποσοτικοποιεί το συνολικό μέγεθος της διάχυσης των μορίων του νερού, 3) η επιμήκης διάχυση (axial diffusivity/ AD), που εκφράζει το μέγεθος της διάχυσης κατά μήκος της κατεύθυνσης της κύριας διάχυσης, 4) η εγκάρσια διάχυση (radial diffusivity/ RD), που εκφράζει το μέγεθος της διάχυσης σε άξονα κάθετο στην κατεύθυνση της κύριας διάχυσης [44,52,94]. Αυτές οι παράμετροι έχουν συσχετισθεί με την οργάνωση της λευκής ουσίας σε μικροσκοπικό επίπεδο και έχουν χρησιμοποιηθεί για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τα δομικά χαρακτηριστικά των ιστών [44,52,94]. Έχουν χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί η μικροδομή (microstructure) της λευκής ουσίας σε διάφορα νοσήματα, χρησιμοποιώντας την τεχνική της περιοχής ενδιαφέροντος (region-of-interest/ ROI), στην οποία οι περιοχές ενδιαφέροντος οριοθετούνται με το χέρι [95-97]. Η μεθοδολογία η οποία βασίζεται στην επιλογή με το χέρι των περιοχών ενδιαφέροντος έχει ορισμένους περιορισμούς, καθώς πρώτον δεν αξιολογείται ολόκληρος ο εγκέφαλος και δεύτερον είναι μια εργώδης και χρονοβόρα

διαδικασία, η οποία είναι επιρρεπής στο ανθρώπινο λάθος [64]. Σε μια προσπάθεια εξάλειψης των περιορισμών της τεχνικής περιοχών ενδιαφέροντος (region-of-interest/ROI) αναπτύχθηκαν οι τεχνικές ογκοστοιχείων (voxel-wise) [64]. Αυτές βασίζονται στον έλεγχο ολόκληρου του εγκεφάλου με αυτόματο τρόπο σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων (voxel επίπεδο) [64]. Η τεχνική Tract Based Spatial Statistics (TBSS) επιτρέπει την στατιστική ανάλυση δεδομένων από τις ακολουθίες τανυστή διάχυσης σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων [54]. Το TBSS έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση ακολουθιών τανυστή διάχυσης, λόγω των εξελιγμένων δυνατοτήτων καταχώρησης και της ισχυρής μη παραμετρικής εκτίμησης των τοπικών διαφορών στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας μεταξύ των ομάδων [54].

Ανεπαρκείς είναι οι πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές της διάχυσης στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [95]. Μία προηγούμενη μελέτη χρησιμοποιώντας την ROI τεχνική ανέδειξε χαμηλές τιμές κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy) και υψηλές τιμές μέσης διάχυσης (mean diffusivity) σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [95].

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της παρουσίας, της εντόπισης καθώς και της φύσης των μεταβολών της λευκής ουσίας σε μικροσκοπικό επίπεδο σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren αναλύοντας παραμέτρους προερχόμενες από ακολουθίες τανυστή διάχυσης με την αυτοματοποιημένη μέθοδο TBSS.

II.2 Υλικό και μέθοδοι

Από τον Δεκέμβριο του 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2009 μελετήθηκαν προοπτικά 19 ασθενείς (όλες γυναίκες) με σύνδρομο Sjögren. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $64,73 \pm 9,1$ έτη και η μέση διάρκεια νόσου ήταν $11,5 \pm 7,56$ έτη. Η διάγνωση έγινε με βάση τα American-European Consensus κριτήρια [9]. Η συνύπαρξη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα αποκλείστηκε και μόνο ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren πήραν μέρος στην μελέτη.

Η σύγκριση έγινε με μία ομάδα 16 υγιών εθελοντών μαρτύρων. Η μέση ηλικία των μαρτύρων ήταν $62,57 \pm 8,3$ έτη.

Γραπτή συναίνεση για την συμμετοχή στην μελέτη δόθηκε από όλα τα μέλη της ομάδας των ασθενών αλλά και των δύο ομάδων των μαρτύρων.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς και μάρτυρες με: ιστορικό ή κλινική συμπτωματολογία καρδιαγγειακής νόσου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, ηπατικής δυσλειτουργίας (επίπεδα τρανσαμινασών $> 1,5$ φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων), νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινίνη ορού $> 1,6$ mg/dl), πρωτεϊνουρίας ($> 0,5$ g/d), σακχαρώδη διαβήτη (γλυκόζη ορού ≥ 126 mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων), υπέρτασης (συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση $> 140/90$ mmHg ή χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων), συγκέντρωσης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης > 5 mU/mL και λήψη κορτικοστεροειδών 6 μήνες πριν από την εξέταση. Κανένας από τους ασθενείς ή τους μάρτυρες δεν είχε σημειολογία/συμπτωματολογία ενδεικτική νευρολογικού ή ψυχιατρικού νοσήματος.

Απεικονιστικός έλεγχος

Όλες οι μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου πραγματοποιήθηκαν στο ακτινολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) με τον ίδιο μαγνητικό τομογράφο ισχύος 1,5 T (Gyrosan ACS NT, Philips Healthcare) και χρήση πηνίου εγκεφάλου.

Το πρωτόκολλο εξέτασης περιελάμβανε για την παρούσα μελέτη επιπλέον μια asingleshotEPI ακολουθία. (FOV = 230 × 230 mm, 112× 128 matrix, slice thickness of 3 mm, TE = 131 ms, TR = 9825 ms, number of slices=42, slice gap=0 mm). Χρησιμοποιήθηκαν 16 κατευθύνσεις και η τιμή του b ήταν 700 s/mm².

Προ-επεξεργασία δεδομένων

Η προ-επεξεργασία των εικόνων πραγματοποιήθηκε με το FSL λογισμικό πακέτο (FMRIB Software Library, FMRIB, Oxford, UK) [98]. Για κάθε εξέταση, όλες οι εικόνες, συμπεριλαμβανομένων των εικόνων διάχυσης (diffusion weighted) και των b0 εικόνων, διορθώθηκαν για παραμορφώσεις που προκαλούνται από δίνες/στροβιλισμούς και από την κίνηση του εξεταζομένου χρησιμοποιώντας το FDT(FMRIB Diffusion Toolbox). Μία μάσκα του εγκεφάλου δημιουργήθηκε από την πρώτη b0 εικόνα, χρησιμοποιώντας το BET (Brain Extraction Tool). Το FDT χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή του μοντέλου του τανυστή και για τον υπολογισμό των χαρτών κλασματικής ανισοτροπίας (FA), μέσης διάχυσης (MD), επιμήκους διάχυσης (AD), εγκάρσιας διάχυσης (RD).

Ανάλυση TBSS

Η ανάλυση σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων πραγματοποιήθηκε με την TBSS μέθοδο [54]. Αρχικά, εντοπίστηκε ο πιο αντιπροσωπευτικός χάρτης FA ανάμεσα σε όλα τα δεδομένα της

μελέτης και χρησιμοποιήθηκε σαν εικόνα στόχος. Στη συνέχεια, έγινε προβολή των FA χαρτών όλων των ασθενών και των μαρτύρων στο χάρτη στόχο, χρησιμοποιώντας τη μη γραμμική εντολή καταχώρησης FNIRT. Ακολούθως, δημιουργήθηκε ένας χάρτης με τη μέση τιμή των FA και ένας σκελετός των FA μέσω των τιμών, που αντιπροσωπεύει το κέντρο όλων των κοινών οδών λευκής ουσίας στην ομάδα. Χρησιμοποιήθηκε ένα κατώφλι στις τιμές του σκελετού $FA > 0.2$, έτσι ώστε αυτός να περιλαμβάνει μόνο τις κύριες οδούς νευρικών ινών. Τα FA δεδομένα κάθε ασθενούς ή μάρτυρα προβλήθηκαν πάνω στον κοινό FA σκελετό. Εφαρμόζοντας την αρχική μη γραμμική καταχώρηση του FA χάρτη στον πρότυπο χώρο, οι MD, AD και RD χάρτες προβλήθηκαν επίσης πάνω στον FA σκελετό. Τέλος, τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων διαφορών στις τιμές FA, MD, AD και RD μεταξύ των ομάδων.

Στατιστική ανάλυση

Για την εκτίμηση διαφορών στις τιμές FA, MD, AD και RD μεταξύ των ομάδων σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση αναδιατάξεων (permutation-based inference) με 5000 permutations και τιμή $p < 0.01$ με FWE (family-wise error correction) διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων απεικονίστηκαν με στατιστικούς χάρτες απεικόνισης της διορθωμένης τιμής του p για κάθε ογκοστοιχείο (corrected threshold-free cluster enhancement P-value images). Η εντόπιση όλων των ανατομικών πληροφοριών βασίστηκε στον άτλαντα δεσμιδογραφίας λευκής ουσίας του Johns Hopkins University και στους ορισμούς/χαρακτηρισμούς της λευκής ουσίας του International Consortium for Brain Mapping DTI-81.

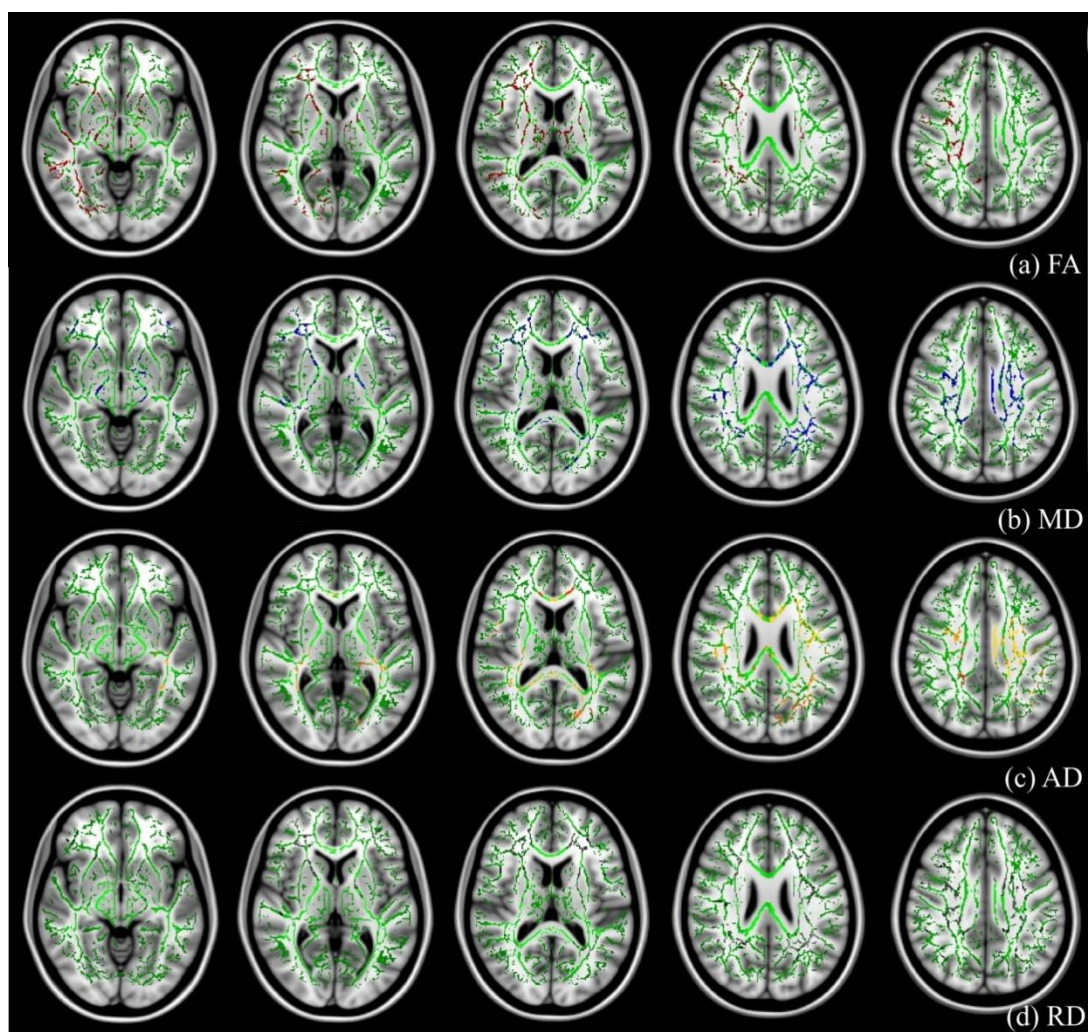
II. 3 Αποτελέσματα

Η σύγκριση των ομάδων σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων ανέδειξε πολλαπλές περιοχές με σημαντικά μικρότερες τιμές FA (τιμή $p < 0,01$ με FWE διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις) στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Μικρότερες τιμές FA παρατηρήθηκαν αμφοτερόπλευρα στη φλοιονωτιαία οδό (cortico spinaltract), το ανώτερο επίμηκες δεμάτιο (superior longitudinal fasciculus), το δεμάτιο του προσαγωγίου (cingulum bundle), την πρόσθια ακτινοβολία του θαλάμου (anterior thalamic radiation), το κατώτερο μετωπο-ινιακό δεμάτιο (inferior fronto-occipitalfasciculus), το αγκιστρωτό δεμάτιο (uncinate fasciculus) και το κατώτερο επίμηκες δεμάτιο (inferior longitudinal fasciculus)(Εικόνα 1a).

Η σύγκριση σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων μεταξύ των ομάδων για διαφορές στις τιμές των MD, RD και AD ανέδειξε περιοχές αυξημένων MD και RD και περιοχές μειωμένης AD στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren διάχυτα στον εγκέφαλο, περιλαμβάνοντας τις περισσότερες από τις οδούς της λευκής ουσίας (Εικόνες 1b, 1c, 1d, αντίστοιχα).

***Εικόνα 1:** Αποτελέσματα της ανάλυσης Tract Based Spatial Statistics (TBSS) για τη σύγκριση 19 ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και των υγιών μαρτύρων. Οι στατιστικοί χάρτες (TFCE- $P < 0.01$) επιπροβάλλονται στο μέσο FA σκελετό και στο MNI 152 χάρτη (Montreal Neurological Institute template). (a) με κόκκινο χρώμα απεικονίζονται δεμάτια με μειωμένες*

τιμές του *FA* στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο *Sjögren*, (b) με μπλε χρώμα απεικονίζονται δεμάτια με αυξημένες τιμές του *MD* στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο *Sjögren* (c) με πορτοκαλί χρώμα απεικονίζονται δεμάτια με μειωμένες τιμές του δείκτη *AD* και (d) με γκρι χρώμα απεικονίζονται δεμάτια με αυξημένες τιμές του *AD* στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο *Sjögren*.



II.4 Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα στην παρούσα μελέτη, ήταν μειωμένες τιμές FA στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες σε πολλαπλές οδούς λευκής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων της φλοιονωτιαίας οδού (corticospinal tract), του ανώτερου επιμήκους δεματίου (superior longitudinal fasciculus), του δεμάτιου του προσαγωγίου (cingulate fasciculus), της πρόσθιας ακτινοβολίας του θαλάμου (anterior thalamic radiation), του κατώτερου μετωπο-ινιακού δεματίου (inferior fronto-occipital fasciculus), του αγκιστρωτού δεματίου (uncinate fasciculus) και του κατώτερου επιμήκους συνδέσμου (inferior longitudinal fasciculus). Αυτές οι μεταβολές του FA συνοδεύονται από διάχυτη μείωση των τιμών του AD και αύξηση των MD και RD αντίστοιχα στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.

Η μείωση του FA και η αύξηση του MD στην παρούσα μελέτη είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της μοναδικής προηγούμενης μελέτης εκτίμησης των δεδομένων από ακολουθίες τανυστή διάχυσης σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [95]. Στην προηγούμενη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η τεχνική περιοχών ενδιαφέροντος (region-of-interest) και εκτιμήθηκαν μόνο δύο περιοχές στους μετωπιαίους λοβούς [95]. Η παρούσα μελέτη ενισχύει τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης χρησιμοποιώντας την τεχνική TBSS που επιτρέπει την στατιστική ανάλυση δεδομένων ακολουθιών διάχυσης σε επίπεδο στοιχειωδών όγκων και αναδεικνύει πιο εκτεταμένη προσβολή της λευκής ουσίας στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [54].

Η κλασματική ανισοτροπία αποτελεί μέτρο του βαθμού περιορισμού της διάχυσης των μορίων του νερού στον εγκέφαλο και εξαρτάται κυρίως από την πυκνότητα διάταξης (packing density) των νευραξόνων σε ένα ογκοστοιχείο [52,99]. Η πυκνότητα διάταξης των νευραξόνων καθορίζεται από έναν αριθμό μεταβλητών σε μικροσκοπικό επίπεδο (π.χ. ο βαθμός μυελίνωσης,

η διάμετρος των αξόνων, το μέγεθος του εξωκυττάριου χώρου) [52,99]. Κατά συνέπεια, η μείωση του FA στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren στην παρούσα μελέτη είναι ενδεικτική απώλειας της ακεραιότητας της λευκής ουσίας. Η MD ποσοτικοποιεί το μέγεθος της διάχυσης σε ένα ογκοστοιχείο, αλλά στερείται πληροφοριών κατευθυντικότητας [52,99]. Η αύξηση της MD υποδηλώνει αύξηση της συνολικής διάχυσης των μορίων του νερού ανεξαρτήτου κατεύθυνσης και είναι δηλωτική ρήξης/βλάβης των ιστών με αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό [52,99].

Γενικότερα, οι δείκτες FA και MD επιτρέπουν την ποσοτική εκτίμηση των τυχαίων θερμικών κινήσεων των μορίων του νερού και χαρακτηρίζουν μια ποικιλία παθολογικών καταστάσεων στον εγκέφαλο [100-102]. Αν και είναι ευαίσθητοι δείκτες, ωστόσο στερούνται ειδικότητας. Οι ιδιοτιμές (eigenvalue) λ_1 , λ_2 και λ_3 αποτελούν τους βασικούς δείκτες για τον υπολογισμό των δεικτών FA και MD και δίνουν πληροφορίες σχετικά με τους υποκείμενους νευροπαθολογικούς μηχανισμούς [103-105]. Η επιμήκης διάχυση (axial diffusivity/AD) ή δείκτης λ_1 , ποσοτικοποιεί τη διάχυση κατά μήκος της κατεύθυνσης της μέγιστης διάχυσης και εκφράζει μεταβολές στους περιοριστικούς φραγμούς στην κατεύθυνση μιας οδού [103-105]. Η εγκάρσια διάχυση (radial diffusivity/RD) ή $(\lambda_2+\lambda_3)/2$, ποσοτικοποιεί τη διάχυση κάθετα στην κατεύθυνση της μέγιστης διάχυσης και εκφράζει μεταβολές στη μεμβράνη των αξόνων και το έλυτρο της μυελίνης [103-105]. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι AD και RD δεν είναι περιστροφικά σταθερές μετρήσεις του τανυστή διάχυσης (rotationally invariant metrics) και ως εκ τούτου, οι τιμές τους εξαρτώνται από τον προσανατολισμό του ελλειψοειδούς του τανυστή διάχυσης σε κάθε ογκοστοιχείο [105]. Συνεπώς, η χρήση τους σε μελέτες πολλαπλών ατόμων απαιτεί ακριβή καταχώριση, η οποία εξασφαλίζει ευθυγράμμιση των διαφόρων ελλειψοειδών του τανυστή

διάχυσης σε κάθε ογκοστοιχείο [105]. Διαφορετικά, ο προσδιορισμός των μεταβολών στην AD και RD με βάση την υποκείμενη δομή των ιστών γίνεται προβληματικός [105].

Ευρήματα από πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βλάβη των αξόνων οδηγεί σε έκδηλη μείωση της AD και μέτρια, συχνά μη σημαντική, αύξηση της RD, ενώ η απομυελίνωση προκαλεί αύξηση της RD χωρίς μεταβολή της AD όταν αυτά τα φαινόμενα λαμβάνουν χώρα ανεξάρτητα [47,48]. Στην παρούσα μελέτη η μείωση της AD και η αύξηση της RD είναι ενδεικτικές: 1) αποδιοργάνωσης των δεματίων της λευκής ουσίας ή βλάβης των νευραξόνων που εμποδίζουν τη διάχυση κατά μήκος του επιμήκους άξονα ή και 2) απομυελίνωσης, που δημιουργεί μεγαλύτερο χώρο μεταξύ των αξόνων για την εγκάρσια κίνηση των μορίων του νερού [47,48].

Διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να ενοχοποιούνται για τα ευρήματα της παρούσας μελέτης: 1) Η προσβολή της λευκής ουσίας θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει βλάβη των αξόνων μέσω Βαλλεριανής εκφύλισης (anterograde degeneration). Αγγειίτιδα των μικρών αγγείων του εγκεφάλου έχει αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, που οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του φλοιού και ατροφία [20,22-25]. Χρησιμοποιώντας την τεχνική ογκομετρίας στοιχειωδών όγκων η μελέτη I ανέδειξε ατροφία της φαιάς ουσίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [62]. Συμπερασματικά, αυτή η ατροφία του φλοιού μπορεί να προκαλέσει Βαλλεριανή εκφύλιση των οδών της λευκής ουσίας. Η Βαλλεριανή εκφύλιση χαρακτηρίζεται από μία στερεότυπη ακολουθία φαινομένων [106,107]. Αρχικά, παρατηρείται διάσπαση των δομών των αξόνων σε διάστημα λίγων ημερών από την αρχική βλάβη [106,107]. Στη συνέχεια, παρατηρείται κατάτμηση/αποδόμηση της μυελίνης λόγω διήθησης από μακροφάγα και τέλος, παρατηρείται ίνωση και ατροφία των προσβεβλημένων ινών [106,107]. Η απώλεια των δομών των νευραξόνων μπορεί να καταλήξει σε μικρότερο περιορισμό της

διάχυσης κάθετα στην κύρια κατεύθυνση των ινών, με πιο εύκολη διάχυση των μορίων του νερού και να οδηγήσει σε αύξηση της RD [99,108]. Η αποσύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών και η παρουσία κυτταρικών ρακών δημιουργεί νέα εμπόδια που περιορίζουν στην διάχυση κατά μήκος της κατεύθυνσης των δεματίων της λευκής ουσίας, οδηγώντας σε μείωση της AD [99,108]. 2) Η βλάβη της λευκής ουσίας μπορεί να οφείλεται σε απευθείας προσβολή από αυτοαντισώματα κατά της μυελίνης. Πρόσφατα, ανιχνεύτηκε ένα αυτοαντίσωμα κατά της πρωτεΐνης aquaporin 4 των διαύλων του νερού (anti-AQP4) στην οπτική νευρομυελίτιδα (neuromyelitis optica/NMO) [109]. Η παρουσία αυτών των αυτοαντισωμάτων οδηγεί σε απώλεια των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, απομυελίνωση και απώλεια αξόνων [109]. Είναι γνωστή η σχέση μεταξύ του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren και της οπτικής νευρομυελίτιδας και η αυξημένη επίπτωση αυτοαντισωμάτων κατά της AQP4 στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren [36,85,110-112]. Η απώλεια μυελίνης ελαττώνει τα εμπόδια που περιορίζουν την διάχυση κάθετα στον άξονα των ινών της λευκής ουσίας, προκαλώντας αύξηση της RD [47]. Η βλάβη των αξόνων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της απομυελίνωσης και η ταυτόχρονη διατομή των αξόνων που σχετίζεται με τη βλάβη των αξόνων δημιουργεί επιπλέον εμπόδια στον παράλληλο άξονα των οδών της λευκής ουσίας, καταλήγοντας σε μείωση της AD[113]. 3) Ο υποκείμενος μηχανισμός της βλάβης της λευκής ουσίας μπορεί να αποτελεί συνδυασμό βαλλεριανής εκφύλισης και απομυελίνωσης. Οι ανωτέρω μηχανισμοί ενισχύονται από ευρήματα περιορισμένου αριθμού μελετών αυτοψίας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren που ανέδειξαν στοιχεία εκφύλισης των αξόνων και απομυελίνωσης [114,115]. Παρομοίως, μειωμένες τιμές FA και AD και αύξηση του RD έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με NMO [116,117]. Αυτές οι μεταβολές αφορούν σε πολλαπλά δεμάτια της φυσιολογικά απεικονιζόμενης

λευκής ουσίας, συσσωρεύονται με την πρόοδο της νόσου και σχετίζονται με την απομυελίνωση και τη Βαλλεριανή εκφύλιση [116,117].

Απώλεια της ακεραιότητας της λευκής ουσίας παρατηρήθηκε σε πολλαπλές οδούς που ελέγχουν πλήθος λειτουργιών. Οι εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είναι ετερογενείς και μπορεί να είναι εστιακές ή διάχυτες [14,15]. Σε αυτές περιλαμβάνονται κινητικές διαταραχές, κινητικά και αισθητικά ελλείμματα, επιληπτικές κρίσεις, διανοητικές διαταραχές, ψυχιατρικές διαταραχές, οπτική νευροπάθεια και άλλα [14,15]. Το μεγάλο εύρος των εκδηλώσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren εξηγεί τη διάχυτη προσβολή της λευκής ουσίας που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Πιο ειδικά, απώλεια της ακεραιότητας της λευκής ουσίας στην φλοιονωτιαία οδό μπορεί να εξηγήσει τις κινητικές διαταραχές στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren[118,119]. Το αγκιστρωτό δεμάτιο (uncinate fasciculus) και το δεμάτιο του προσαγωγίου (cingulate fasciculus) είναι σημαντικοί “διαμεσολαβητές” του μεταχιακού συστήματος και ανωμαλίες αυτών των δεματίων μπορούν να επηρεάσουν τη ρύθμιση της διάθεσης και του νοητικού επιπέδου [120,121]. Το κατώτερο μετωπο-ινιακό δεμάτιο (inferior fronto-occipital fasciculus) αποτελεί μια οδό επικοινωνίας των μετωπιαίων, κροταφικών και ινιακών λοβών που σχετίζονται με το σύνδρομο του κροταφικού λοβού, αφασία, και διαταραχές της προσοχής [122]. Το ανώτερο επίμηκες δεμάτιο (superior longitudinal fasciculus) αποτελεί ένα μεγάλο δεμάτιο συνδετικών ινών της λευκής ουσίας κάθε ημισφαιρίου που συνδέει το βρεγματικό, κροταφικό και ινιακό λοβό με το σύστοιχο μετωπιαίο. Εξυπηρετεί νευρωνικά δίκτυα απαραίτητα για βασικές λειτουργίες, όπως είναι η προσοχή, η μνήμη, η γλώσσα και η έκφραση συναισθημάτων [123]. Το κατώτερο επίμηκες δεμάτιο συνδέει ινιακές περιοχές με κροταφικές, υπεύθυνες για την αναγνώριση αντικειμένων και με την παρααίποκάμπια έλικα που σχετίζεται

με την μνήμη [120,121]. Η πρόσθια μετωπιαία ακτινοβολία περιλαμβάνει ίνες μεταξύ του θαλάμου και του προμετωπιαίου φλοιού και παθολογία αυτού του δερματίου σχετίζεται με γνωσιακές και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια [124].

Συμπεράσματα

Απώλεια της ακεραιότητας της μικροαρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren με μειωμένες τιμές των δεικτών FA και AD και αυξημένες τιμές των δεικτών MD και RD. Η προσβολή της λευκής ουσίας μπορεί να οφείλεται στο φαινόμενο της απομυελίνωσης ή και να είναι δευτεροπαθής αποτέλεσμα Βαλεριανής εκφύλισης.

III. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής σχετικά με τη μελέτη της προσβολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren καταλήγουν σε:

- υψηλή επίπτωση εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren
- ατροφία της φαιάς και λευκής ουσίας των εγκεφαλικών και παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων
- απώλεια της ακεραιότητας της λευκής ουσίας σε μικροσκοπικό επίπεδο

Η χρήση νεότερων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου αναδεικνύει την ύπαρξη λανθάνουσας, υποκλινικής προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.

IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός

Νευρολογικές εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, ήδη από την αρχική περιγραφή του. Ωστόσο, το εύρος των κλινικών, παθολογοανατομικών και απεικονιστικών εκδηλώσεων της προσβολής έχουν ανεπαρκώς μελετηθεί. Υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία σχετικά με την πιθανότητα λανθάνουσας/υποκλινικής προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της λανθάνουσας/υποκλινικής προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, μελετώντας μεταβολές της φαιάς και λευκής ουσίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας νεότερες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου.

Υλικό και μέθοδοι

Στο πρώτο σκέλος της παρούσας μελέτης πήραν μέρος 53 τυχαιοποιημένοι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, 18 μάρτυρες με συστηματική σκλήρυνση συμβατοί ως προς την ηλικία και τη διάρκεια νόσου και 35 υγιείς μάρτυρες. Η παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας αξιολογήθηκε μελετώντας εικόνες FLAIR ακολουθίας. Μεταβολές στον όγκο φαιάς και λευκής ουσίας μελετηθήκαν με την εφαρμογή της τεχνικής Voxel-Based Morphometry (VBM) σε εικόνες 3D-T1 ακολουθίας.

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης πήραν μέρος 19 ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και 16 υγιείς μάρτυρες συμβατοί ως προς την ηλικία. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας την μέθοδο tract-based spatial statistics (TBSS) για την εκτίμηση μεταβολών

της κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy/FA), μέσης (mean diffusivity/MD), εγκάρσιας (radial diffusivity/RD) και επιμήκους (axial diffusivity/AD) διάχυσης.

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν το ιστορικό μεταβολικών, νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων και η παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακών συμβάντων.

Αποτελέσματα

Εστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας παρατηρήθηκαν σε 38 από τους 53 (71,7%) ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, σε 6 από τους 18 (33,3%) ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και σε 17 από τους 35 (48,6%) μάρτυρες. Ο αριθμός των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας ≥ 2 mm ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($p: 0004$). Επιπλέον, ο αριθμός των εστιακών αλλοιώσεων <2 mm ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($p: 0001$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αριθμό εστιακών αλλοιώσεων ≥ 2 mm και στον αριθμό εστιακών αλλοιώσεων <2 mm μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και ασθενών με συστηματική σκλήρυνση. Στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, η παρουσία εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας είχε θετική συσχέτιση με τη διάρκεια νόσου.

Μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες αμφοτερόπλευρα σε περιοχές του φλοιού κυρίως στον ινιακό, τον βρεγματικό και μετωπιαίο λοβό καθώς και στο θάλαμο, τον κερκοφόρο πυρήνα και τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια ($p<0.05$). Μειωμένος όγκος λευκής ουσίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες διάχυτα

στα εγκεφαλικά ημισφαίρια στους μετωπιαίους λοβούς και ινιακούς λοβούς τη παρεγκεφαλίδα και το μεσολόβιο (σπληνίο και γόνυ) ($p < 0.05$).

Σημαντικά μικρότερες τιμές κλασματικής ανισοτροπίας παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Μικρότερες τιμές κλασματικής ανισοτροπίας παρατηρήθηκαν αμφοτερόπλευρα στη φλοιονωτιαία οδό (cortico spinaltract), το ανώτερο επίμηκες δεμάτιο (superior longitudinal fasciculus), το δεμάτιο του προσαγωγίου (cingulum bundle), την πρόσθια ακτινοβολία του θαλάμου (anterior thalamic radiation), το κατώτερο μετωπο-ινιακό δεμάτιο (inferior fronto-occipital fasciculus), το αγκιστρωτό δεμάτιο (uncinate fasciculus) και το κατώτερο επίμηκες δεμάτιο (inferior longitudinal fasciculus). Η σύγκριση για διαφορές στις τιμές της μέσης διάχυσης, της εγκάρσιας και επιμήκουσ διάχυσης ανέδειξε περιοχές με αυξημένη μέση διάχυση και εγκάρσια μαγνήτιση και περιοχές με μειωμένη επιμήκη διάχυση στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren διάχυτα στον εγκέφαλο.

Συμπεράσματα

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν η υψηλή επίπτωση εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Η παρουσία των εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας συνοδεύεται από απώλεια όγκου φαιάς ουσίας στο φλοιό, την εν τω βάθει φαιά ουσία και την παρεγκεφαλίδα, καθώς και από απώλεια λευκής ουσίας σε περιοχές του εγκεφάλου αντίστοιχα με την ατροφία της φαιάς ουσίας. Ο μηχανισμός της αγγειίτιδας των μικρών αγγείων μέσω της υποαιμάτωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορεί να εξηγήσει αυτά τα ευρήματα.

Επιπλέον, μειωμένες τιμές κλασματικής ανισοτροπίας παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες σε πολλαπλές οδούς λευκής ουσίας συμπεριλαμβανομένων της φλοιονωτιαίας οδού (corticospinal tract), του ανώτερου επιμήκους δεματίου (superior longitudinal fasciculus), του δεμάτιου του προσαγωγίου (cingulate fasciculus), της πρόσθιας ακτινοβολίας του θαλάμου (anterior thalamic radiation), του κατώτερου μετωπο-ινιακού δεματίου (inferior fronto-occipital fasciculus), του αγκιστρωτού δεματίου (uncinate fasciculus) και του κατώτερου επιμήκους συνδέσμου (inferior longitudinal fasciculus). Αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται από διάχυτη μείωση των τιμών της επιμήκους διάχυσης και αύξηση της μέσης και εγκάρσιας διάχυσης αντίστοιχα στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Η απώλεια της ακεραιότητας της λευκής ουσίας μπορεί να οφείλεται είτε στο φαινόμενο της απομυελίνωσης είτε στο μηχανισμό της Βαλλεριανής εκφύλισης.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε την παρουσία υποκλινικής, λανθάνουσας προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren σε μικροσκοπικό επίπεδο πριν την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων.

V. ABSTRACT

Background and purpose

Involvement of the central nervous system has been reported in primary Sjögren's syndrome since its first clinical report. However, the clinical, pathological and imaging spectrum of the involvement still remains a matter of controversy. The purpose of the present study was to evaluate the subclinical involvement of the central nervous system in primary Sjögren's syndrome by assessing changes in gray matter and white matter structures in asymptomatic patients, using novel techniques of MRI imaging.

Materials and methods

In the first part of the study, fifty-three patients with primary Sjögren's syndrome, 18 age- and disease duration-matched patients with systemic sclerosis, and 35 age-matched control subjects were examined for differences in white matter hyperintensities (WMHIs) detected on FLAIR MR images. Differences in grey and white volume between patients with primary Sjögren's syndrome and controls were studied by application of voxel-based morphometry to a 3D T1-weighted sequence.

In the second part of the study, DTI was performed in 19 patients with primary Sjögren's syndrome (age, 64.73 ± 9.1 years; disease duration, 11.5 ± 7.56 years) and 16 age-matched control subjects. Data were analyzed by use of tract-based spatial statistics, for which the white matter skeleton was created, and a permutation-based inference with 5000 permutations was used with a threshold of $P < 0.01$, corrected for multiple comparisons to enable identification of abnormalities in fractional anisotropy, mean diffusivity, radial diffusivity, and axial diffusivity.

Exclusion criteria were a history of major metabolic, neurologic, or psychiatric disorder and high risk for cardiovascular disease.

Results

WMHIs were observed in 38 of the 53 patients with primary Sjögren's syndrome, six of 18 patients with systemic sclerosis, and 17 of 35 controls. The numbers of WMHIs equal or larger to 2 mm and the number smaller than 2 mm were higher in patients with primary Sjögren's syndrome than in controls (≥ 2 mm, $p = 0.004$; < 2 mm, $p < 0.001$). No significant difference was observed in the number of WMHIs in primary Sjögren syndrome patients and that in systemic sclerosis patients. After control for age, a positive relation was found between disease duration and total number of WMHIs ($p = 0.037$) and number of WMHIs 2 mm or larger ($p = 0.023$) in patients with primary Sjögren's syndrome. In comparison with the controls, patients with primary Sjögren's syndrome had decreased gray matter volume in the cortex, deep gray matter, and cerebellum. Associated loss of white matter volume was observed in areas corresponding to gray matter atrophy and in the corpus callosum ($p < 0.05$).

Tract-based spatial statistics showed decreased fractional anisotropy in multiple areas in patients with primary Sjogren's syndrome compared with control subjects, located mainly in the corticospinal tract, superior longitudinal fasciculus, anterior thalamic radiation, inferior fronto-occipital fasciculus, uncinate fasciculus, and inferior longitudinal fasciculus. Increased mean diffusivity and radial diffusivity and decreased axial diffusivity were observed in most of the fiber tracts of the brain in patients with primary Sjogren's syndrome, compared with control subjects.

Conclusions

The main findings in the current study were a high prevalence of WMHIs in patients with primary Sjögren's syndrome. These WMHIs were associated with a reduced volume of grey matter in the cortex, the deep grey matter, and the cerebellum and white matter loss in areas adjacent to regions of grey matter atrophy and in the corpus callosum. Small-vessel vasculitis resulting in brain hypoperfusion may be at the base these imaging findings.

Moreover, decreased fractional anisotropy values were observed in patients with primary Sjögren's syndrome compared with control subjects in multiple major white matter tracts, including the corticospinal tract, the superior longitudinal fasciculus, the anterior thalamic radiation, the inferior fronto-occipital fasciculus, the uncinate fasciculus, and the inferior longitudinal fasciculus. The changes in fractional anisotropy values are related to widespread decreased axial diffusivity values and increased mean diffusivity and radial diffusivity values in patients with primary Sjögren's syndrome in comparison with control subjects. Loss of white matter microstructural integrity is demonstrated in patients with primary Sjögren's syndrome. Involvement of the white matter might be caused by demyelination or through anterograde Wallerian degeneration.

This is the first study demonstrating the presence of subclinical central nervous system involvement in primary Sjögren's syndrome without clinically evident disease. Additional histopathologic and advanced MR imaging studies will be necessary to better elucidate the role of central nervous system involvement in patients with primary Sjögren's syndrome and to improve the understanding of the pathologic mechanisms.

VI. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχουν δημοσιευθεί ως πρωτότυπες εργασίες στον διεθνή ιατρικό τύπο ως ακολούθως:

1. Tzarouchi LC, Tsifetaki N, Konitsiotis S, Zikou A, Astrakas L, Drosos A, Argyropoulou MI. **CNS involvement in primary Sjogren Syndrome: assessment of gray and white matter changes with MRI and voxel-based morphometry.** Am J Roentgenol (AJR). 2011 Nov; 197(5):1207-12.
2. L.C. Tzarouchi, A.K. Zikou, N. Tsifetaki, L.G. Astrakas, S. Konitsiotis, P. Voulgari, A. Drosos, M.I. Argyropoulou. **White Matter Water Diffusion Changes in Primary Sjögren Syndrome.** Am J Neuroradiol (AJNR). April 2014 [Epub ahead of print].

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kassan SS, Moutsopoulos HM (2004) Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 164: 1275-1284.
2. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P (1984) Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 14: 77-105.
3. Tzioufas AG, Voulgarelis M (2007) Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21: 989-1010.
4. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y (2012) Sjogren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26: 105-117.
5. Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO, Salgado G, Riebeling C, et al. (2006) Pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arch Med Res* 37: 921-932.
6. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, et al. (2011) The complexity of Sjogren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* 141: 1-9.
7. Fox RI (2005) Sjogren's syndrome. *Lancet* 366: 321-331.
8. Fox RI, Stern M, Michelson P (2000) Update in Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 12: 391-398.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, et al. (2002) Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61: 554-558.
10. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM (1982) The clinical picture of primary Sjogren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 9: 685-690.

11. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghghat N, Zipp M (2001) Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 30: 1-6.
12. Bayetto K, Logan RM (2010) Sjogren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Aust Dent J* 55 Suppl 1: 39-47.
13. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM (2002) Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 46: 741-747.
14. Fauchais AL, Magy L, Vidal E (2012) Central and peripheral neurological complications of primary Sjogren's syndrome. *Presse Med* 41: e485-493.
15. Tobon GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P (2012) Neurological Disorders in Primary Sjogren's Syndrome. *Autoimmune Dis* 2012: 645967.
16. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM (2004) Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 63: 616-620.
17. Birnbaum J (2010) Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 16: 287-297.
18. Alexander EL, Lijewski JE, Jerdan MS, Alexander GE (1986) Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 1223-1231.
19. Sanders ME, Alexander EL, Koski CL, Frank MM, Joiner KA (1987) Detection of activated terminal complement (C5b-9) in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system involvement of primary Sjogren's syndrome or systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 138: 2095-2099.

20. Alexander EL (1993) Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 19: 869-908.
21. Molina R, Provost TT, Alexander EL (1985) Peripheral inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Association with nervous system complications. *Arthritis Rheum* 28: 1341-1347.
22. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, et al. (1994) Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 44: 899-908.
23. Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, Debray M, Baudin M, et al. (1999) Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris)* 150: 598-604.
24. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, ChangLai SP, Chieng PU (1998) Regional cerebral blood flow and glucose metabolism in Sjogren's syndrome. *J Nucl Med* 39: 1354-1356.
25. Huang WS, Chiu PY, Kao A, Tsai CH, Lee CC (2003) Detecting abnormal regional cerebral blood flow in patients with primary Sjogren's syndrome by technetium-99m ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography of the brain--a preliminary report. *Rheumatol Int* 23: 174-177.
26. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE (1982) Neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 61: 247-257.

27. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, et al. (2004) Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 83: 280-291.
28. Anaya JM, Villa LA, Restrepo L, Molina JF, Mantilla RD, et al. (2002) Central nervous system compromise in primary Sjogren's syndrome. *J Clin Rheumatol* 8: 189-196.
29. Hietaharju A, Korpela M, Ilonen J, Frey H (1992) Nervous system disease, immunological features, and HLA phenotype in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 51: 506-509.
30. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, et al. (1999) Neurological involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 18: 299-303.
31. Rafai MA, Boulaajaj FZ, Moutawakil F, Addali N, El Moutawakkil B, et al. (2009) Neurological manifestations revealing primitive Gougerot-Sjogren syndrome: 9 cases. *Joint Bone Spine* 76: 139-145.
32. Walker RH, Spiera H, Brin MF, Olanow CW (1999) Parkinsonism associated with Sjogren's syndrome: three cases and a review of the literature. *Mov Disord* 14: 262-268.
33. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR (2004) Central nervous system disease in primary Sjogren's syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum* 34: 623-630.
34. Hawley RJ, Hendricks WT (2002) Treatment of Sjogren syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol* 59: 875; author reply 876.
35. de Seze J, Delalande S, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, et al. (2006) Myelopathies secondary to Sjogren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol* 33: 709-711.

36. Kim SM, Waters P, Vincent A, Kim SY, Kim HJ, et al. (2009) Sjogren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjogren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 15: 1062-1068.
37. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, et al. (2010) Cognitive function and ^{99m}Tc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 69: 132-137.
38. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, et al. (1986) Primary Sjogren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 104: 323-330.
39. Vrethem M, Ernerudh J, Lindstrom F, Skogh T (1990) Immunoglobulins within the central nervous system in primary Sjogren's syndrome. *J Neurol Sci* 100: 186-192.
40. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zeron P, Perez-De-Lis M, et al. (2012) White matter abnormalities in primary Sjogren syndrome. *QJM* 105: 433-443.
41. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, et al. (1999) Cerebral white matter lesions in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 26: 1301-1305.
42. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103: 247-254.
43. Bammer R (2003) Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 45: 169-184.
44. Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111: 209-219.
45. Alexander AL, Hasan K, Kindlmann G, Parker DL, Tsuruda JS (2000) A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. *Magn Reson Med* 44: 283-291.

46. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS (2007) Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 4: 316-329.
47. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, et al. (2002) Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 17: 1429-1436.
48. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, et al. (2003) Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 20: 1714-1722.
49. Huisman TA (2003) Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol* 13: 2283-2297.
50. Pierpaoli C, Basser PJ (1996) Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36: 893-906.
51. Basser PJ, Pajevic S (2000) Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. *Magn Reson Med* 44: 41-50.
52. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G (1996) Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 201: 637-648.
53. Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, Tsuruda JS, Parker DL (2001) Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med* 45: 770-780.
54. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, et al. (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31: 1487-1505.
55. Horsfield MA, Jones DK (2002) Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR Biomed* 15: 570-577.

56. Jenkinson M, Smith S (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 5: 143-156.
57. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66: 259-267.
58. Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17: 143-155.
59. Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, et al. (1999) Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 18: 712-721.
60. Ashburner J (2009) Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging* 27: 1163-1174.
61. Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, et al. (2008) Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging* 29: 102-116.
62. Tzarouchi LC, Tsifetaki N, Konitsiotis S, Zikou A, Astrakas L, et al. (2011) CNS involvement in primary Sjogren Syndrome: assessment of gray and white matter changes with MRI and voxel-based morphometry. *AJR Am J Roentgenol* 197: 1207-1212.
63. Littmann A, Guehring J, Buechel C, Stiehl HS (2006) Acquisition-related morphological variability in structural MRI. *Acad Radiol* 13: 1055-1061.
64. Astrakas LG, Argyropoulou MI (2010) Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatr Radiol* 40: 1857-1867.
65. Pham DL, Xu C, Prince JL (2000) Current methods in medical image segmentation. *Annu Rev Biomed Eng* 2: 315-337.

66. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11: 805-821.
67. Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverre JM, Murray RM, et al. (1995) A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage* 2: 244-252.
68. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, et al. (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21-36.
69. Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, Connelly A, Gadian DG, et al. (2002) Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17: 1027-1030.
70. Mavragani CP, Moutsopoulos HM (2010) The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 9: A305-310.
71. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, et al. (2006) Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 45: 187-191.
72. Alexander E (1992) Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 18: 637-672.
73. Drosos AA, Andonopoulos AP, Lagos G, Angelopoulos NV, Moutsopoulos HM (1989) Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 7: 207-209.
74. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, et al. (2005) The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 128: 2518-2534.

75. Alexander EL, Beall SS, Gordon B, Selnes OA, Yannakakis GD, et al. (1988) Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjogren syndrome. *Ann Intern Med* 108: 815-823.
76. Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, et al. (1993) Asymptomatic cerebral involvement in Sjogren's syndrome: MRI findings of 15 cases. *Neuroradiology* 35: 378-380.
77. Mataro M, Escudero D, Ariza M, Sanchez-Ojanguren J, Latorre P, et al. (2003) Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjogren syndrome. *J Neurol* 250: 1070-1076.
78. Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28: 652-659.
79. Blann AD, Illingworth K, Jayson MI (1993) Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 20: 1325-1330.
80. Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Zikou AK, Xydis V, Venestanopoulou AI, et al. (2006) Systemic sclerosis: brain abnormalities revealed by conventional magnetic resonance imaging and magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 54: 1350-1352.
81. Wen W, Sachdev P, Shnier R, Brodaty H (2004) Effect of white matter hyperintensities on cortical cerebral blood volume using perfusion MRI. *Neuroimage* 21: 1350-1356.
82. DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, et al. (1995) The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology* 45: 2077-2084.
83. Takahashi W, Takagi S, Ide M, Shohtsu A, Shinohara Y (2000) Reduced cerebral glucose metabolism in subjects with incidental hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 176: 21-27.

84. Wen W, Sachdev PS, Chen X, Anstey K (2006) Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample. *Neuroimage* 29: 1031-1039.
85. Nitescu D, Nicolau A, Caraiola S, Predeteanu D, Ionescu R, et al. (2011) Neuromyelitis optica--complication or comorbidity in primary Sjogren's syndrome? *Rom J Intern Med* 49: 295-300.
86. Tesar JT, McMillan V, Molina R, Armstrong J (1992) Optic neuropathy and central nervous system disease associated with primary Sjogren's syndrome. *Am J Med* 92: 686-692.
87. Kadota Y, Tokumaru AM, Kamakura K, Kohyama S, Okizuka H, et al. (2002) Primary Sjogren's syndrome initially manifested by optic neuritis: MRI findings. *Neuroradiology* 44: 338-341.
88. Appenzeller S, Bonilha L, Rio PA, Min Li L, Costallat LT, et al. (2007) Longitudinal analysis of gray and white matter loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Neuroimage* 34: 694-701.
89. Black SE, Moffat SD, Yu DC, Parker J, Stanchev P, et al. (2000) Callosal atrophy correlates with temporal lobe volume and mental status in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 27: 204-209.
90. Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, et al. (1998) Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 55: 193-198.
91. Leys D, Pruvo JP, Parent M, Vermersch P, Soetaert G, et al. (1991) Could Wallerian degeneration contribute to "leuko-araiosis" in subjects free of any vascular disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 46-50.

92. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, et al. (2004) White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 63: 246-253.
93. Tien RD, Ashdown BC (1992) Crossed cerebellar diaschisis and crossed cerebellar atrophy: correlation of MR findings, clinical symptoms, and supratentorial diseases in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol* 158: 1155-1159.
94. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG (2000) Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217: 331-345.
95. Segal BM, Mueller BA, Zhu X, Prosser R, Pogatchnik B, et al. (2010) Disruption of brain white matter microstructure in primary Sjogren's syndrome: evidence from diffusion tensor imaging. *Rheumatology (Oxford)* 49: 1530-1539.
96. Zhang L, Harrison M, Heier LA, Zimmerman RD, Ravdin L, et al. (2007) Diffusion changes in patients with systemic lupus erythematosus. *Magn Reson Imaging* 25: 399-405.
97. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, et al. (2009) White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1222-1226.
98. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, et al. (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1: S208-219.
99. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, et al. (2001) Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 13: 1174-1185.
100. Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, et al. (2005) Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 58: 921-929.

101. Ge Y, Law M, Grossman RI (2005) Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1064: 202-219.
102. Mukherjee P (2005) Diffusion tensor imaging and fiber tractography in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 15: 655-665, xii.
103. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A (2000) In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44: 625-632.
104. Le Bihan D (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 4: 469-480.
105. Wheeler-Kingshott CA, Cercignani M (2009) About "axial" and "radial" diffusivities. *Magn Reson Med* 61: 1255-1260.
106. Johnson AC, Mc NA, Rossiter RJ (1950) Chemistry of wallerian degeneration; a review of recent studies. *Arch Neurol Psychiatry* 64: 105-121.
107. Lampert PW, Cressman MR (1966) Fine-structural changes of myelin sheaths after axonal degeneration in the spinal cord of rats. *Am J Pathol* 49: 1139-1155.
108. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, et al. (2004) Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 22: 1767-1774.
109. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, et al. (2007) Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 130: 1224-1234.
110. Estiasari R, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, et al. (2012) Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-

- positive and antibody-negative Sjogren's syndrome patients with central nervous system manifestations. *Mult Scler* 18: 807-816.
111. Sofat N, Venables PJ (2008) Is Sjogren myelopathy Devic disease? *Ann Rheum Dis* 67: 730-731.
112. Min JH, Kim HJ, Kim BJ, Lee KW, Sunwoo IN, et al. (2009) Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 15: 1069-1076.
113. Bjartmar C, Yin X, Trapp BD (1999) Axonal pathology in myelin disorders. *J Neurocytol* 28: 383-395.
114. Ichikawa H, Ishihara K, Fujimoto R, Katoh T, Arai M, et al. (2004) An autopsied case of Sjogren's syndrome with massive necrotic and demyelinating lesions of the cerebellar white matter. *J Neurol Sci* 225: 143-148.
115. Yaguchi H, Houzen H, Kikuchi K, Hata D, Ura S, et al. (2008) An autopsy case of Sjogren's syndrome with acute encephalomyelopathy. *Intern Med* 47: 1675-1680.
116. Rueda Lopes FC, Doring T, Martins C, Cabral FC, Malfetano FR, et al. (2012) The role of demyelination in neuromyelitis optica damage: diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology* 263: 235-242.
117. Yu C, Lin F, Li K, Jiang T, Qin W, et al. (2008) Pathogenesis of normal-appearing white matter damage in neuromyelitis optica: diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 246: 222-228.
118. Holodny AI, Watts R, Korneinko VN, Pronin IN, Zhukovskiy ME, et al. (2005) Diffusion tensor tractography of the motor white matter tracts in man: Current controversies and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 1064: 88-97.

119. Yu C, Zhu C, Zhang Y, Chen H, Qin W, et al. (2009) A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *Neuroimage* 47: 451-458.
120. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM (2008) Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci* 1142: 266-309.
121. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, et al. (2007) Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 130: 630-653.
122. Schmahmann JD, Pandya DN (2007) The complex history of the fronto-occipital fasciculus. *J Hist Neurosci* 16: 362-377.
123. Kamali A, Flanders AE, Brody J, Hunter JV, Hasan KM (2013) Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Struct Funct*.
124. Mamah D, Conturo TE, Harms MP, Akbudak E, Wang L, et al. (2010) Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Res* 183: 144-150.

